



ISSN 2010-6947



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

2021 № 2 (60)



КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА



O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal
2006-yilda tashkil etilgan

№ 2 / 2021
(60)

КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал
Основан в 2006 г.

№ 2 / 2021
(60)

Адрес редакции:

Узбекистан, г. Ташкент, 100052,
Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, д. 4.
Телефоны: 8–998 (71) 237–38–16, 8–998 (71) 237–33–67
Факс: 234–16–67
Сайт: www.uzcardio.uz
E-mail: cardiocenter@mail.ru

Редакционная коллегия:

Главный редактор Р.Д. Курбанов
Зам. глав. редактора А.Б. Шек
Зам. глав. редактора Р.Ш. Мамутов
Отв. секретарь Н.З. Срожидинова
Т.А. Абдуллаев
А.Л. Аляви
М.М. Зуфаров
У.К. Камилова
Ш.Б. Иргашев
У.К. Каюмов
Н.М. Мамасолиев
Ш.М. Рахимов
Н.У. Шарапов
Г.М. Тулебаева

Редакционный совет:

Д.А. Алимов (Ташкент. Узбекистан)
А.Н. Беловол (Харьков. Украина)
Л.Р. Бобронникова (Харьков. Украина)
А.Г. Гадаев (Ташкент)
В.А. Джалалова (Самарканд)
А.К. Джусипов (Алматы. Казахстан)
Н.У. Закиров (Ташкент)
С.Д. Искандерова (Ташкент)
Б.А. Магруппов (Ташкент)
Н.А. Мазур (Москва. Россия)
А.С. Джумагулова (Бишкек. Кыргызстан)
А.А. Раимжанов (Фергана)
З.Я. Рахимов (Душанбе. Таджикистан)
А.М. Сагиров (Ургенч)
С.Ю. Турсунов (Андижан)
Н.М. Юлдашев (Ташкент)
З.З. Юнусов (Ташкент)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации. Рег. № 0024

ISSN 2010–6947

Подписано в печать 22.09.2021. Формат 60×84^{1/8}. Печать офсетная.
Усл. п.л. 12,5. Тираж 300. Заказ № 600.

*Выражаем искреннюю признательность всем нашим коллегам в Узбекистане и странах СНГ,
принимавшим активное участие в выпуске номера журнала.*

Дизайн и печать ООО «Niso Poligraf». Ташкентская область, Урта Чирчикский район,
ССГ «Ок-ота», махалля Машъал, улица Марказий, дом 1.



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Фозилов Х.Г., Бекметова Ф.М., Дониёров Ш.Н., Алиева Р.Б., Мухамедова М.Г., Илхомова Л.Т., Бекметова С.И. Особенности деформационных свойств левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан, Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан..... 5
- Алиева З.Х., Абдуллаев Т.А. Сердечная недостаточность после химио-лучевой терапии: диагностика и лечение (Обзор литературы и собственные результаты). ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан 13
- Зуфаров М.М., Хайбуллина З.Р., Шарапов Н.У., Им В.М., Абдуллаева С.Д., Умаров М.М. Прогностическая значимость лабораторных маркеров воспаления при реваскуляризации миокарда. ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова», г. Ташкент, Узбекистан..... 19
- Турсунов Э.Я., Закиров Н.У., Кеворков А.Г. Миокард инфаркти ўтказган ва коронар томирлар стентлаш амалиёти режалаштирилаётган беморларда тўсатдан юрак ўлими хавф омилларини суткалик ЭКГ мониторинг оралиқ баҳолаш. Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент. Ўзбекистон..... 26
- Кучкаров Х.Ш. Предварительные результаты противорецидивной эффективности Аксаритмина при фибрилляции предсердий. ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан 30
- Максудов М.Ф. Оценка коронарных артерий методом магнитно-резонансной томографии. СП ООО «Fedorovich Klinikasi», г. Ташкент, Узбекистан..... 36

ОБЗОРЫ НА АКТУАЛЬНУЮ ТЕМУ

- Хужамбердиев М.А., Узебова Н.Р., Усманов Б.Б. Стресс-индуцированная кардиомиопатия: Современные представления и нейрогуморальные вопросы патогенеза. Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан 44
- Алиева Р.Б., Шек А.Б., Фозилов Х.Г. Дислипидемии – сложные сердечно-сосудистые заболевания и их генетические детерминанты. ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан..... 50
- Абдурахманов З.М.*, Абдурахманов М.М. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: новейшие биомаркеры и их преимущества. Бухарский Государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан 59

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Гуломов Х.А. От понимания патогенеза к практическим решениям в лечении хронической сердечной недостаточности сакубитрил/вальсартана и дапаглифлозина. ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан..... 70
- Алиева Р.Б., Бекметова Ф.М., Мухамедова М.Г., Бекметова С.И., Фозилов Х.Г., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Оценка функции левого желудочка с помощью эхокардиографии: аргументы в пользу добавления глобальной продольной деформации к фракции выброса. ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент, Узбекистан 74



НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

- Шарипов И.М., Мамажанов С.Г., Хайруллаев У.Т., Джуманиязов А.А., Вахидов Т.З., Маткаримов М.Ж., Мамедова С.Т., Утениязова Х.К. Первая в Узбекистане операция протезирования митрального клапана из правого вертикального инфра-аксиллярного (Подмышечного) доступа. ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан..... 89
- Шарипов И.М., Мамажанов С.Г., Хайруллаев У.Т., Джуманиязов А.А., Вахидов Т.З., Маткаримов М.Ж., Мамедова С.Т., Утениязова Х.К. Первая в узбекистане операция коррекции частичного аномального дренажа легочных вен с дефектом межпредсердной перегородки из правого вертикального инфра-аксиллярного доступа. ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан..... 95

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОСОБЕННОСТИ ДЕФОРМАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ФОЗИЛОВ Х.Г.¹, БЕКМЕТОВА Ф.М.¹, ДОНИЁРОВ Ш.Н.¹, АЛИЕВА Р.Б.¹, МУХАМЕДОВА М.Г.²,
ИЛХОМОВА Л.Т.¹, БЕКМЕТОВА С.И.¹

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан,

²Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ МАВЖУД БЕМОЛЛАРДА ЧАП ҚОРИНЧА ДЕФОРМАЦИОН ХУСУСИЯТ-
ЛАРИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Фозилов Х.Г.¹, Бекметова Ф.М.¹, Дониёров Ш.Н.¹, Алиева Р.Б.¹, Мухамедова М.Г.², Илхомова Л.Т.¹,
Бекметова С.И.¹

¹Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ДМ,

²Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Тошкент, Ўзбекистон

Атеросклерознинг асосий клиник кўриниши бўлмиш юрак ишемик касаллиги (ЮИК) узоқ йиллар даво-
мида иқтисодий ривожланган мамлакатларда аҳоли ўлимининг асосий сабабларидан бири бўлиб кел-
ган. Шундай қилиб, ЖССТ маълумотларига кўра, ҳар йили 17 миллионга яқин инсон юрак касалликлари-
дан, 7,2 миллион инсон эса коронар юрак касаллигидан вафот этади.

Ишнинг мақсади: чап қоринча миокардининг глобал бўйлама деформацияси ролини турли дара-
жадаги коронар артерия шикастланиши билан оғриган беморларда атеросклерознинг башоратчиси си-
фатида баҳолаш.

Материал ва усуллар: Натижалар ва уни муҳокама қилиш: Чап қоринча миокардининг глобал
бўйлама деформацияси ролини турли даражадаги коронар артерия шикастланиши билан оғриган бе-
морларда атеросклерознинг башоратчиси сифатида баҳолаш. Тадқиқотда 40 ёшдан 70 ёшгача бўлган
стабил зўриқиб стенокардияси (СЗС) II–IV ФС (Канада кардиология жамияти таснифига кўра) бўлган
74 бемор, улар орасида 49 (66,2%) ерак ва 25 (33,8%) аёл бор эди. Коронар ангиография (КАГ) ва
Syntax Score шкала натижаларига асосланган ҳолда 3 гуруҳга бўлинди: I паст-хавф гуруҳ гемодина-
мик муҳим стенозларда ҳолда $n=21$ (28,4%) беморлар иборат (Syntax Score шкала бўйича 0–22 балл),
стандарт дори даволаш тавсия етилди; II оралиқ-хавф гуруҳ $n=28$ (37,8%) беморлар (23–32 балл)
бу гуруҳга тери орқали стентлаш амалиёти ўтказилди; Учинчи юқори хавф гуруҳи $n=25$ (33,8%) бе-
морларидан (Syntax Score балли шкала бўйича >32 балл) иборат бўлиб, кейинчалик АКШ амалиёти
ўтказилди. Миокарднинг деформация хусусиятларини таҳлил қилиш Спекл-трекинг эхокардиография
ёздамида амалга оширилди. Чап қоринчанинг глобал бўйлама деформацияси (Global Longitudinal
Strain) ва миокард деформацияси тезлиги (Strain Rate) даражаси ўрганилди.

Хулоса: коронар юрак касаллиги бўлган беморларда икки ўлчовли трасторакал эхокардиография
билан деформация (GLS) ва деформация тезлиги (SR)ни бир вақтнинг ўзида баҳолаш коронар юрак
хасталиги билан оғриган беморларда атеросклероз ривожланишининг маркери сифатида коронар то-
мирлардаги таркибий ва функционал ўзгаришлар даражасини баҳолашда техниканинг информацион
қийматини оширади ва бу ўзгаришларнинг муносабатини аниқ кўрсатади.

Калит сўзлар: Юрак ишемик касаллиги, спекл-трекинг эхокардиография, глобал бўйлама деформа-
ция, коронар атеросклероз.

SUMMARY

FEATURES OF THE DEFORMATIONAL PROPERTIES OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH
ISCHEMIC HEART DISEASE.

Fozilov X.G.¹, Bekmetova F.M.¹, Doniyorov Sh.N.¹, Alieva R.B.¹, Mukhamedova M.G.², Ilkhomova L.T.¹,
Bekmatova S.I.¹

¹«Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology», Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent institute of advanced medical training, Tashkent, Uzbekistan



Ischemic heart disease (CHD), being the main clinical manifestation of atherosclerosis, has been one of the main causes of death of the population in economically developed countries for many years. Thus, according to the WHO, about 17 million people die from heart diseases every year, while 7,2 million people die from coronary heart disease.

Purpose of the study: to evaluate the role of global longitudinal deformation of the left ventricular myocardium as a predictor of atherosclerosis in patients with various degrees of coronary artery damage.

Material and research methods: The study included 74 patients with stable angina pectoris (SAP) II–IV FC (according to the classification of the Canadian Society of Cardiology), aged 40 to 70 years, among them 49 (66,2%) men and 25 (33,8%) women. The patients were divided into 3 groups based on the results of coronary angiography (CAG) and counting points on the Syntax Score scale: the low-risk group I consisted of $n=21$ (28,4%) patients without hemodynamically significant stenoses (0–22 points on the Syntax Score scale), who were recommended standard drug therapy; The intermediate risk group II consisted of $n=28$ (37,8%) patients (on the Syntax Score scale of 23–32 points), who were recommended PCI with stenting; the high risk group III consisted of $n=25$ (33,8%) patients (on the Syntax Score scale >32 points), who later underwent CABG. The analysis of the deformation properties of the myocardium was carried out using Speckle tracking echocardiography. The parameters of global longitudinal strain of the LV (Global Longitudinal Strain) and the rate of myocardial deformation (Strain Rate) were studied.

Research results: simultaneous assessment of strain (GLS) and strain rate (SR) with two-dimensional transthoracic echocardiography in patients with coronary heart disease increases the informative value of the technique in assessing the degree of structural and functional changes in coronary vessels and clearly demonstrates the relationship of these changes as markers of atherosclerosis progression in patients with coronary heart disease.

Key words: Ischemic heart disease, speckle-tracking echocardiography, Global Longitudinal Strain, coronary atherosclerosis.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ДЕФОРМАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Фозилов Х.Г.¹, Бекметова Ф.М.¹, Дониёров Ш.Н.¹, Алиева Р.Б.¹, Мухамедова М.Г.², Илхомова Л.Т.¹, Бекметова С.И.¹

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан,

²Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), являясь основным клиническим проявлением атеросклероза, в течение многих лет остаётся одной из основных причин смерти населения в экономически развитых странах. Так, по данным ВОЗ, ежегодно от болезней сердца умирают около 17 миллионов человек, при этом 7,2 миллиона человек умирают от ИБС.

Цель исследования: оценить роль глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка как предиктора атеросклероза у больных с различной степенью поражения коронарного русла.

Материалы и полученные результаты: В исследование было включено 74 пациента со стабильной стенокардией напряжения (СЧН) II–IV ФК (по классификации Канадского общества кардиологов), в возрасте от 40 до 70 лет, среди них 49 (66,2%) мужчин и 25 (33,8%) женщин. Больные на основании результатов коронароангиографии (КАГ) и подсчета баллов по шкале Syntax Score были разделены на 3 группы: I группу низкого риска составили $n=21$ (28,4%) пациент, без гемодинамически значимых стенозов (по шкале Syntax Score 0–22 балла), которым была рекомендована стандартная медикаментозная терапия; II группу промежуточного риска составили $n=28$ (37,8%) пациентов (по шкале Syntax Score 23–32 балла), которым было рекомендовано ЧКВ со стентированием; III группу высокого риска составили $n=25$ (33,8%) пациентов (по шкале Syntax Score >32 балла), которым в дальнейшем было проведено АКШ. Анализ деформационных свойств миокарда был проведен с помощью Speckle tracking эхокардиографии. Были изучены показатели глобальной продольной деформации ЛЖ (Global Longitudinal Strain) и скорость деформации миокарда (Strain Rate).

Результаты и их обсуждение: одновременная оценка деформации (GLS) и скорости деформации (SR) при двухмерной трасторакальной эхокардиографии у больных ИБС повышает информативность методики в оценке степени структурно-функциональных изменений коронарных сосудов и отчётливо демонстрирует взаимосвязь этих изменений как маркеров прогрессирования атеросклероза у больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, спекл-трекинг эхокардиография; глобальная продольная деформация ЛЖ; коронарный атеросклероз.

Исследование функциональной способности миокарда при ишемическом поражении сердца является важной задачей с прогностической

точки зрения, а ведущим методом ее исследования стала эхокардиография. Традиционная эхокардиография – надежный метод анализа реги-

ональной сократимости и глобальной функции сердца. Однако она имеет ряд ограничений. Такие параметры, как объемы и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не позволяют диагностировать раннее нарушение функции миокарда. Визуальная оценка региональной сократимости стенок сердца требует длительного обучения и остается достаточно субъективной [1], поэтому продолжается поиск технологий, позволяющих объективно проводить раннюю оценку дисфункции миокарда.

Speckle-tracking эхокардиография (STE) – перспективная современная методика для оценки структурно-функциональных изменений миокарда. Оцениваемый с ее помощью показатель глобальной продольной деформации миокарда более чувствителен к ранним изменениям сократимости левого желудочка, чем фракция выброса. Сейчас сложно представить себе современный кардиологический ультразвуковой сканер без технологии STE. Диагностические возможности speckle-tracking эхокардиографии нашли отражение в клинических рекомендациях и согласительных документах Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) и Американского общества эхокардиографии (ASE) [2]. Так, наряду с ФВ ЛЖ рекомендовано использовать показатель глобальной продольной систолической деформации (GLS) [3, 4].

J. Lacalzada с соавторами определили, что глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка предсказывает неблагоприятное ремоделирование и последующие сердечные события у пациентов с острым инфарктом миокарда после первичного чрескожного коронарного вмешательства [5].

Общепринятая характеристика функции миокарда, как фракция выброса, в ряде случаев может быть недостаточно информативна и может не коррелировать с тяжестью клинического состояния, особенно на начальных стадиях сердечной недостаточности [6]. ФВ ЛЖ, отражая эффективность систолической функции ЛЖ, лежит в основе выделения основных форм хронической сердеч-

ной недостаточности и имеет самостоятельное прогностическое значение.

Американские ученые [7] суммируют последние разработки в области эхокардиографии с отслеживанием спеклов (STE), относительно новой методики, которую можно использовать вместе с двухмерной или трехмерной эхокардиографией для разрешения компонентов деформации левого желудочка.

Анализ литературных данных показал, что оценка продольной деформации является более чувствительным маркером тяжести поражения коронарного русла, чем визуальная оценка глобальной и регионарной сократимости в покое. Выдвигается необходимость поиска новых неинвазивных и доступных в практической медицине маркеров атеросклероза коронарных сосудов.

В связи с чем целью настоящего исследования стала задача: оценить роль глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка как предиктора атеросклероза у больных с различной степенью поражения коронарного русла.

Материал и методы. В исследование было включено 74 пациента со стабильной стенокардией напряжения (СЧН) II–IV ФК (по классификации Канадского общества кардиологов), в возрасте от 40 до 70 лет, среди них 49 (66,2%) мужчин и 25 (33,8%) женщин. Больные на основании результатов коронароангиографии (КАГ) и подсчета баллов по шкале Syntax Score были разделены на 3 группы: I группу низкого риска составили $n=21$ (28,4%) пациент, без гемодинамически значимых стенозов (по шкале Syntax Score 0–22 балла), которым была рекомендована стандартная медикаментозная терапия; II группу промежуточного риска составили $n=28$ (37,8%) пациентов (по шкале Syntax Score 23–32 балла), которым было рекомендовано ЧКВ со стентированием; III группу высокого риска составили $n=25$ (33,8%) пациентов (по шкале Syntax Score >32 балла), которым в дальнейшем было проведено АКШ. Исходная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов, представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов был сопоставим.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых больных ($M \pm SD$, $n(\%)$)

Показатели	I группа $n=21$	II группа $n=28$	III группа $n=25$	χ^2 , P
Средний возраст, годы	$59,3 \pm 9,4$	$60,0 \pm 8,1$	$61,6 \pm 6,2$	$=0,674$
Пол (муж/жен)	8/13 (38%/62%)	18/10 (64%/36%)	23/2 (92%/8%)	$\chi^2 = 14,9$; $p=0,00058$
Артериальная гипертензия, $n(\%)$	12 (57%)	23 (82%)	21 (84%)	$\chi^2 = 5,496$; $p=0,064$
Инфаркт миокарда в анамнезе, $n(\%)$	1 (4,8%)	11 (39%)	23 (92%)	$\chi^2 = 36,005$; $p=2e^{-8}$
Сахарный диабет 2 типа	1 (4,8%)	7 (25%)	4 (16%)	$\chi^2 = 3,619$; $p=0,164$

Примечание: χ^2 , P – достоверность различий между I, II и III группами пациентов.



Верификация диагноза стабильной стенокардии проводилась на основании жалоб, анамнеза, динамики на ЭКГ (преходящая ST-депрессия более 1 мм, отсутствие элевации ST), отсутствия повышения АЛТ, АСТ, КФК, в сомнительных случаях – определения тропонина I, результатов суточного ХМЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ и Speckle-tracking ЭХОКГ с технологией VVI.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с СД 2-го типа, требующих лечения инсулином, с артериальной гипертензией II–III степени (АД > 159/99 мм рт. ст.), гипотонией (АД < 100/60 мм рт. ст.), мерцательной аритмией и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца, хроническими obstructивными заболеваниями лёгких, пороками сердца, до поступления длительно принимающих гипотензивные препараты и ИАПФ, с хронической сердечной недостаточностью выше I ФК (NYHA), с тяжелой хронической почечной и печёночной недостаточностью.

Всем пациентам назначалась стандартная базисная терапии: с антитромбоцитарной целью ацетилсалициловая кислота (АСК), в случае непереносимости АСК – только клопидогрель, при непереносимости клопидогреля – только АСК; бета-адреноблокаторы, в индивидуально подобранных дозах; статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Электрокардиографическое исследование. Электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях с анализом смещения сегмента ST (депрессия или элевация в мм), изменения зубца Т в динамике проводилось стандартным методом с помощью аппарата «Cardiolab» (Украина). Ультразвуковое исследование сердца – ЭхоКГ: выполнялось на эхокардиографе «ACUSON×700» PV 2.0 производства SIEMENS (Германия). По стандартной методике, согласно рекомендациям ASE и EACVI (2017 г.) по количественной оценке структур сердца определяли: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, пики раннего и позднего наполнения ЛЖ (Е/А). Все измерения проводили не менее, чем в 5 сердечных циклах, затем результаты усреднялись. Определяли следующие параметры: конечно-систолический и конечно-диастолический объёмы ЛЖ (КСО и КДО) рассчитывали в двумерном В-режиме методом дисков в бипланарном режиме по Симпсону; ударный объём (УО) ЛЖ: $УО = КДО - КСО$, мл; фракция выброса (ФВ) ЛЖ по формуле: $ФВ = УО / КДО \times 100,0\%$.

Оценку глобальной сократительной способности миокарда производили по фракции изгнания (ФВ) ЛЖ (метод Симпсона). Выделяли следующие градации величины ФВ: $\geq 55\%$ – норма; 40–54 % –

незначительно сниженная; 30–39 % – умеренно сниженная $\geq 30\%$ – значительно сниженная. Производили расчет размеров камер сердца и объемных характеристик ЛЖ – конечного диастолического (КДО) и конечного систолического (КСО) объемов.

Speckle-tracking ЭхоКГ выполнялась с целью получить объективную и количественную оценку глобальной и регионарной функции миокарда при обычной 2-х-мерной ЭХОКГ по технологии векторного анализа движения миокарда (VVI) «ACUSON×700» PV 2.0 производства SIEMENS.

Анализ деформационных свойств миокарда ЛЖ проводился в режиме постобработки с помощью системы System TOMTEC-ARENA Software (TTA 2.40.00). Среди многочисленных параметров оценки продольной деформации ЛЖ нами были выбраны: Global Longitudinal Strain – GLS (%) – степень деформации сегмента миокарда в систолу; Strain Rate-SR (с-1) – скорость деформации сегмента миокарда в систолу. Для исследования сегментарной сократимости ЛЖ анализировали апикальные 4-камерное, 3-камерное и 2-камерное сечение, сечение ЛЖ по короткой оси на уровне створок митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки.

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось с целью верификации диагноза у больных нестабильной стенокардией: по стандартной методике на аппарате «Cardiolab» (ХАИ, Украина).

Коронарография (КАГ) выполнялась на установке AlluraCV-20 (Philips, Голландия). Для оценки степени сужения сосуда, использовалась визуальная оценка со следующей характеристикой: нормальная коронарная артерия, измененный контур артерии без определения степени стеноза, сужение < 50 %, сужение на 51–75 %, 76–95 %, 95–99 % (субтотальное), 100 % (окклюзия). Существенным рассматривается показатель сужение артерии > 50 %. Гемодинамически незначимым считалось сужение просвета сосуда < 50 %. КАГ проводили по методике М. Judkins (1967) с интерпретацией коронарограмм на комплексе DLX (General Electric, США).

По данным КАГ определяли тип кровоснабжения сердца, степень и объем поражения КА, состояние их дистального русла. Гемодинамически значимым считали сужение просвета КА на 70 % и более. Различали локальное и диффузное поражение КА. Нами был использован калькулятор SYNTAX Score как независимый предиктор отдаленных больших коронарных и цереброваскулярных событий в группе пациентов, подвергшихся ЧКВ, но не АКШ. Калькулятор SYNTAX Score позволил разделить пациентов на 3 группы риска:

- группу низкого риска с SYNTAX Score = 0–22 баллов,

- группу промежуточного риска SYNTAX Score = 23–32 баллов,

– группу высокого риска SYNTAX Score > 32 баллов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Основные характеристики представлены в виде средней (М) и стандартного отклонения (SD). При нормальном распределении, для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых переменных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением критерия Н (более 2 групп). Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой группе проводилась методом χ^2 Пирсона. Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования. Анализ гендерных различий показал значительное преобладание мужчин в III группе пациентов ($p = 0,00058$). В этой же группе больных было больше пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе относительно I и II групп ($\chi^2 = 36,005$; $p = 2e-8$). Среди обследованных пациентов во II и III группах гипертоников было выявлено несколько больше в сравнении с I первой группой без достоверной разницы ($\chi^2 = 5,496$; $p = 0,064$). Количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа почти в 5 раз превышало во II группе и почти в 3 раза в III группе по сравнению с I группой, тем не менее разница не носила достоверный характер ($\chi^2 = 3,619$; $p = 0,164$).

Сравнительный анализ параметров центральной гемодинамики (табл. 3) выявил достоверные различия по сократительной способности миокарда ЛЖ в изучаемых группах пациентов. Так, по-

казатель ФВ ЛЖ был достоверно ниже в группе пациентов с множественным поражением коронарных артерий (III группа), чем среди пациентов I и II групп ($p = 0,002$). При этом было отмечено значительное увеличение размеров ЛЖ также у пациентов III группы в сравнении с пациентами, выделенными в группы низкого и промежуточного риска. В частности, КДР был достоверно больше в группе пациентов с множественным поражением коронарных артерий (III группе) в сравнении с пациентами I и II групп ($p = 0,007$). Аналогичная картина была отмечена в отношении КСР ($p = 0,000$). Следует отметить, что в III группе пациентов ширина аорты была достоверно больше, чем в I и II группах ($p = 0,021$). При этом в I и II группах пациентов этот показатель был в пределах нормативных значений. Оценку глобальной сократительной способности миокарда проводили по ФВ ЛЖ (метод Симпсона). Анализ показал, что КСО по Симпсону был достоверно больше в группе пациентов с множественным поражением коронарных артерий (III группа) в сравнении с пациентами I и II групп ($p = 0,026$), при этом был выше нормативных значений (> 70 мл). Фракция выброса ЛЖ по Симпсону была достоверно ниже в группе пациентов высокого риска, чем в группах пациентов, выделенных в группы низкого и промежуточного риска ($p = 0,001$). Следует отметить, что в группах пациентов, выделенных в группы низкого и промежуточного риска, этот показатель был в пределах нормативных значений, а в группе пациентов высокого риска ФВ ЛЖ по Симпсону относилась к градации незначительно сниженной.

Таблица 2

Результаты эхокардиографического обследования (М ± SD)

Показатели	I группа n=21	II группа n=28	III группа n=25	Kruskal-Wallis ANOVA	
				H	p
Аорта, мм	28,5 ± 6,4	27,3 ± 6,1	31,7 ± 7,8	7,75	0,021
ЛП, мм	34,8 ± 3,7	33,1 ± 3,4	35,3 ± 5,7	2,09	0,353
ТМЖП, мм	11,0 ± 1,6	11,8 ± 1,6	11,4 ± 1,9	2,11	0,348
ТЗЛЖ, мм	10,4 ± 1,5	10,5 ± 1,3	10,3 ± 1,2	0,28	0,870
КДР, мм	47,0 ± 4,8	48,1 ± 5	54,0 ± 9,6	9,83	0,007
КСР, мм	31,3 ± 4,5	32,3 ± 5,2	40,3 ± 10,6	16,46	0,000
ФВ, %	61,1 ± 9,9	56,1 ± 11,0	48,0 ± 12,5	13,02	0,002
По Симпсону КДО, мл	107,4 ± 26,3	111,3 ± 29,6	141,1 ± 75,1	1,79	0,408
По Симпсону КСО, мл	42,1 ± 18,1	50,4 ± 21,4	78,0 ± 58,0	7,28	0,026
По Симпсону ФВ, %	61,3 ± 9,1	55,9 ± 9,9	48,4 ± 12,2	13,36	0,001

Примечание: Н, Р – достоверность различий между I, II и III группами пациентов.

Более объективная количественная оценка сократительной функции миокарда ЛЖ была получена с помощью оценки глобальной продольной деформации миокарда (GLS) и скорости деформации (SR) (табл. 4).

Объемные показатели ЛЖ достоверно различались между I и III группами ($p < 0,05$). Показатели ФВ ЛЖ достоверно различались между I и III группами ($p < 0,02$), и между II и III группами ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ деформационных свойств миокарда ЛЖ в трех изучаемых группах



показал, что у пациентов высокого риска, показатели продольной глобальной деформации (GLS) и скорость деформации (SR) миокарда значительно ниже, чем в группах больных низкого и промежуточного риска ($p=0,000$). Аналогичная картина отмечена по показателю скорости деформации миокарда SR ($p=0,001$).

Таким образом, в группе пациентов высокого риска выявлены значимые нарушения деформационных свойств левого желудочка в сравнении с группой низкого риска на медикаментозной терапии.

В I группе показатели деформации были достоверно выше, чем в группе высокого ($p<0,001$) и

промежуточного риска ($p<0,05$). Так, группа низкого риска на медикаментозной терапии продемонстрировала более высокие показатели систолической деформации ЛЖ в сравнении с группами, отобранными на реваскуляризацию коронарных артерий.

Следует отметить, что показатели объема и систолической функции ЛЖ (КДО и ФВ) при сравнении методик стандартной тракторальной ЭхоКГ и speckle-tracking ЭхоКГ практически не различаются. Выявлено преимущество методики speckle-tracking с применением векторного анализа движения миокарда в выявлении маркера поражения коронарного русла.

Таблица 3

Количественные показатели технологии Velocity Vector Imaging (VVI)

Показатели	I группа $n=21$	II группа $n=28$	III группа $n=25$	Kruskal-Wallis ANOVA	
				H	p
КДО, мл	106,2±26,8*	113,9±33,3 $\wedge$	145,0±71,6* $\wedge$	3,51	0,173
ФВ, %	61,1±9,9**	56,1±11,0 $\wedge$	48,0±12,5** $\wedge$	13,02	0,002
GLS, %	-18,1±4,4*** $^{\circ\circ}$	-11,8±5,9 $^{\circ\circ}$	-10,3±3,6***	28,27	0,000
SR, с ⁻¹	-1,5±0,6*** $^{\circ}$	-1,1±0,5 $^{\circ}$	-1,0±0,3***	14,64	0,001

Примечание: 1. GLS – продольная глобальная деформация миокарда, Strain rate (SR) – скорость деформации миокарда. 2. H, P – достоверность различий между I, II и III группами пациентов. 3.*– $p<0,05$; ** $p<0,02$; *** $p<0,001$ – достоверность различий между I и III группами пациентов. 4. $^{\circ}$ – $p<0,05$; $^{\circ\circ}$ $p<0,02$ – достоверность различий между I и II группами больных. 5. $\wedge$ – $p<0,05$ – достоверность различий между группами больных промежуточного и высокого риска. 6. H, P – достоверность различий между I, II и III группами пациентов.

Таблица 4

Корреляционные связи деформационных свойств ЛЖ со структурно-функциональными и клиническими критериями у больных ИБС ($n=74$)

Показатель	GLS Spearman, r	SR Spearman, r
ТМЖП	-0,177738887	-0,33022
ТЗСЛЖ	0,065304329	0,005885
КДР	0,340568168	0,236754
КСР	0,380252466	0,29154
Е	0,092716888	0,098574
А	-0,286006706	-0,26169
Е/А	0,201239305	0,183368
ПИКС	0,401419934	0,250271
ФВ	-0,572820	-0,490180
SYNTAX Score	0,630426813	0,366527

У больных ИБС наблюдалась положительная корреляционная связь между величинами деформации конечно-диастолическим и конечно-систолическими размерами, также с ранним диастолическим пиком наполнения, наличием ПИКС в анамнезе у больных нестабильной стенокардией. Отрицательная корреляционная связь выявлена у SR с ТМЖП, GLS и SR с поздним пиком диастолического наполнения ЛЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее в ряде исследований было показано, что значительный стеноз коронарной артерии может вызвать нарушение продольной функции ЛЖ в состоянии покоя, которая может остаться незамеченной при визуальной оценке сократимости в В-режиме, но может быть выявлена при проведении спекл трекинг-эхокардиографии [8].

Скорости движения миокарда при исследовании в верхушечном срезе в норме снижаются от основания к верхушке. Программа VVI позволяет оценить продольные и радиальные скорости из апикальной четырехкамерной позиции.

Современное комплексное ЭхоКГ-исследование с использованием новых технологий включает в себя не только оценку скоростей движения стенок ЛЖ, но и оценку деформации. Ее значения в стандартных сегментах позволяют судить об их сократимости, количественно оценить степень нарушений. В норме систолический стрейн систолического волокна составляет в среднем около -20% [16, 18, 19]. В акинетических сегментах, по данным ЭхоКГ, величина стрейн S достоверно меньше по модулю, чем в гипокинетических. Критерий $S < -13,0$, по данным отечественной и зарубежной литературы, имеет высокую чувствительность (86%) и специфичность (85%) в плане выявления зон нарушения сократимости при ишемии миокарда [15–17].

В нескольких исследованиях подтверждено наличие корреляции между глобальным продольным систолическим стрейном левого желудочка и развитием ремоделирования [10–14]. Примечательно, что в этих исследованиях получены сходные критические значения общего продольного систолического стрейна, являющиеся предиктором ремоделирования.

Вдовенко Д.В. и Либис Р.И. [9] изучали показатели деформации миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ХСН-сФВ), возникшей на фоне ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии с помощью технологии спеклтрекинг эхокардиографии (ЭхоКГ) и состояние левого предсердия у данной категории больных. Было выявлено снижение глобального систолического стрейна продольной деформации ($-16,56 \pm 2,61\%$) и скорости деформации ($-0,75 \pm 0,11$ с -1) ЛЖ, снижение этих показателей в базальном переднеперегородочном ($-14,72 \pm 2,54\%$ и $-0,76 \pm 0,05$ с -1) и базальном переднебоковом ($-14,27 \pm 3,29\%$ и $-0,79 \pm 0,12$ с -1) сегментах.

По данным метаанализа, общепринятые показатели нормы продольной деформации по speckle-tracking $-19,7\%$ (95% доверительный интервал, ДИ – (20,4–18,9%)) [Yingchoncharoen T., et. al., 2013]. Нормальные значения для скорости деформации по speckle-tracking в продольном направлении $-1,05 \pm 0,13$ с -1 (95% ДИ – (1,09–1,11) с -1) [Marwick T.H., et. al., 2009; Dalen H., et. al., 2010]. «В исследовании HUNT, включавшем 1266 здоровых лиц, средние значения продольной деформации и скорости деформации, соответственно, составили: $-17,4\%$, $-1,05$ с -1 у женщин и $-15,9\%$, $-1,01$ с -1 у мужчин» [Marwick T.H., et.

al., 2009; Dalen H., et. al., 2010]. Вследствие особенностей специализированного программного обеспечения 25 различных фирм производителей, параметры оценки не являются взаимозаменяемыми, в связи с чем, в рекомендациях представлен диапазон средних значений [Lang, R.M., et.al., 2015]. В качестве примерного ориентира в рекомендациях указана величина глобальной продольной деформации -20% , абсолютные значения выше которой свидетельствуют о норме [Lang, R.M., et. al., 2015]. Доказано, что у женщин наблюдаются более высокие значения деформации миокарда, с возрастом глобальная деформация уменьшается [Dalen H., et. al., 2010; Mondillo S., et. al., 2011].

В представленной работе при изучении параметров, характеризующих деформационные свойства левого желудочка были определены средние значения глобальной продольной деформации во взаимосвязи со степенью поражения коронарных артерий. Разработаны высокотехнологические методы диагностики, позволяющие улучшить качество отбора больных на реваскуляризацию, в последующих исследованиях оценки эффективности реваскуляризации у больных ИБС. Проведенные исследования перспективны в плане улучшения ранней диагностики и риск-стратификации больных ИБС, а также персонализированного подхода при определении тактики хирургического вмешательства

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты в определённой степени свидетельствуют о диагностической ценности высокотехнологической методики STE с определением продольной глобальной деформации (GLS) и скорости деформации (SR) в комплексной оценке степени тяжести стенокардии, их взаимосвязь с клиническим течением заболевания (перенесенный инфаркт в анамнезе), показателями ремоделирования миокарда и диастолической функции левого желудочка. Одновременная оценка деформации (GLS) и скорости деформации (SR) повышает их информативность в оценке степени структурно-функциональных изменений коронарных сосудов и отчётливо демонстрирует взаимосвязь этих изменений как маркеров прогрессирования атеросклероза у больных ИБС. Наряду с величиной ФВ и КДО, показатели деформации левого желудочка имеют важное значение в диагностике тяжести ИБС и коронарного атеросклероза.

Результаты работы продемонстрировали прогностическую роль неинвазивной и высокотехнологической, но в тоже время доступной методики speckle-tracking ЭхоКГ для выявления новых маркеров поражения коронарного русла у пациентов со стабильной стенокардией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Teske A.J., De Boeck B.W.L., Melman P.G. et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc. Ultrasound*. 2007; 5: 27.
2. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart. // J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16(3): 233–270.
3. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(1):1–11.5.
4. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart. // J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16(3): 233–270.
5. Lacalzada J., de la Rosa A., Izquierdo M.M. et al. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 31(3): 575–584.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2016. Vol. 37(27). P. 2129–200.
7. Holly Geyer, Giuseppe Caracciolo, Haruhiko Abe., et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. // *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(4):369–19.
8. Smedsrud M.R., Sarvari S., Haugaa K.H. et al. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am. Coll. Cardiol*. 2012 Sep 18; 60(12): 1086–1093.
9. Вдовенко Д.В., Либис Р.А. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса *Российский кардиологический журнал* 2019; 24(2).
10. Bochenek T., Wita K., Tabor Z. et al. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2011; 24(12): 1342–1348.
11. Cong T., Sun Y., Shang Z. et al. Prognostic Value of Speckle Tracking Echocardiography in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Treated with Late Percutaneous Intervention. *Echocardiography*. 2015; 32(9): 1384–1391.
12. D'Andrea A., Cocchia R., Caso P. et al. Global longitudinal speckletracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2011; 153(2): 185–191.
13. Joyce E., Hoogslag G.E., Leong D.P. et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7(1): 74–81.
14. Lacalzada J., de la Rosa A., Izquierdo M.M. et al. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 31(3): 575–584.
15. Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация. Под ред. Васюка Ю.А. М: Практическая медицина, 2009; 312 с.
16. Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. М: «Реал Тайм», 2006; 176 с.
17. Garot J., Derumeaux G.A., Monin J.L., et al. Quantitative systolic and diastolic transmural velocity gradients assessed by M-mode colour Doppler tissue imaging as reliable indicators of regional left ventricular function after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999 Apr; 20(8): 593–603.
18. Carasso Sh., Biaggi P., Rakowski H., et al. Velocity vector imaging: standard tissue – tracking results acquired in normals – the VVI – strain study. *Am Soc Echocardiography* 2012; 25(5): 543–552.
19. Алехин М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция «Тканевой доплер, принципы работы и его особенности. Ультразвуковая и функциональная диагностика». 2002; 3: 90–98.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОСЛЕ ХИМИО-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

АЛИЕВА З.Х., АБДУЛЛАЕВ Т.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ХИМИО-РАДИОТЕРАПИЯСИДАН КЕЙИНГИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ: ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ
(Адабиётларни кўриб чиқиш ва ўз натижалари)

Алиева З.Х., Абдуллаев Т.А.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази. Тошкент. Ўзбекистон

Антрациклин (доксорубин) кардиомиопатияси тўғрисидаги маълумотларнинг замонавий текшируви ўтказилди. Асосий тушунчалар, хавф омиллари, олдини олиш ва даволаш усуллари келтирилган. Ўз тадқиқотимиз натижалари келтирилган.

Калит сўзлар: кенгайган кардиомиопатия, антрациклинлар, юрак етишмовчилиги.

SUMMARY

HEART FAILURE AFTER CHEMO-RADIOTHERAPY: DIAGNOSIS AND TREATMENT
(Literature review and own results)

Alieva Z.Kh., Abdullaev T.A.

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology. Tashkent. Uzbekistan

A modern review of data on anthracycline (doxorubicin) cardiomyopathy has been carried out. The basic concepts, risk factors and methods of prevention and treatment are presented. The results of our own research are presented.

Key words: dilated cardiomyopathy, anthracyclines, heart failure.

РЕЗЮМЕ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОСЛЕ ХИМИО-ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
(Обзор литературы и собственные результаты)

Алиева З.Х., Абдуллаев Т.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан

Проведен современный обзор данных о антрациклиновой (доксорубициновой) кардиомиопатии. Представлены основные понятия, факторы риска и методы профилактики и лечения. Приведены результаты собственного исследования.

Ключевые слова: Кардиомиопатия дилатационная, антрациклины, сердечная недостаточность.

Кардиоонкология – это недавно появившаяся специальность, направленная на комплексное взаимодействие между раком и сердечно-сосудистой системой; мониторинг, раннее выявление, профилактика и лечение кардиотоксичности противораковой терапии; разработка более новых методов лечения с пониженной кардиотоксичностью или без таковой; тщательное планирование терапии рака у пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, чтобы избежать явной кардиотоксичности и сердечной недостаточности [1, 2].

Согласно последним рекомендациям ЕОК по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относится к наиболее частым побочным эффектам, и существуют реаль-

ные опасения, что последние могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти среди выживших онкобольных [3].

Существует несколько способов влияния онкологических процессов на сердечно-сосудистую систему. Первичные опухоли сердца относительно редки, но часто связаны с драматическими и катастрофическими клиническими проявлениями. Чаще всего опухоли легких, молочной железы, пищевода и других средостенных структур или метастазирующие в легкие или средостение могут непосредственно поражать или сдавливать сердце, магистральные сосуды или перикардальное пространство. Злокачественные новообразования в плазматических клетках могут привести к отложению иммуноглобулинов или их фрагментов во многих органах, включая сердце, что приводит к



дисфункции миокарда, сердечной недостаточности и аритмиям. Рак может влиять на каскад коагуляции, приводя к гиперкоагуляции и тромбозм-болическим нарушениям. Все эти аспекты очень актуальны для области кардиоонкологии. Настоящая статья в основном посвящена непосредст-

венно сердечно-сосудистой токсичности терапии рака.

Ниже приводится краткое описание наиболее часто используемых препаратов для лечения рака и их сердечно-сосудистой токсичности.

Таблица 1

Класс препаратов	Агенты	Сердечная и сосудистая токсичность
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид, изофосфамид, цислатин, бусульфид, митомицин	ХСН, аритмии, АГ, миоперикардиты, тромбозмболии
Ингибиторы ангиогенеза	Талидомид, леналидомид, помалидомид	Брадикардия, тромбозмболия, АГ
Антрациклины	Доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин, митоксантрон	Дисфункция ЛЖ, ХСН, миоперикардиты
Антиандрогены	Абиратерон, дегареликс, энзалутамид	Гиперлипидемия, тромбозмболия, удлинение QT
Антиэстрогены	Тамоксифен, летрозол	Тромбозмболия, АГ
Антитела против ангиогенеза	Бевацизумаб	АГ, миокардиальная ишемия
Антиметаболиты	5-фторурацил, цитарабин, метотрексат, флударабин	ХСН, аритмии, коронаростаз, миокардиальная ишемия, миоперикардиты
Антимикротубулярные агенты	Досетаксел, паклитекс, этопозид, тенипозид, винкристин, винбластин	ХСН, миокардиальная ишемия, удлинение QT, брадикардия, гипотензия
Моноклональные антитела	Ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб	Миоперикардиты, ФП, ЖА, ХСН
Ингибиторы гистондеацетилазы	Трастузумаб, пертузумаб	Дисфункция ЛЖ, ХСН
Ингибиторы протеасом	Ромидепсин, вориностат	Тромбозмболия, удлинение QT
Ингибиторы тирозинкиназы	Бортезомиб, карфилзомиб	ХСН, миокардиальная ишемия
	Иматиниб, дасатиниб, эрлотиниб, лапатиниб, ленватиниб, нилотиниб, пазопаниб	ХСН, удлинение QT, АГ, миокардиальная ишемия, тромбозмболия
Другие	Блеомицин	Миоперикардиты
	Интерферон	АГ, гипотензия, миокардиальная ишемия
	Интерлейкин-2	Аритмии, гипотензия, миокардиальная ишемия
	Третиноин	ХСН, гипотензия
	Триоксид мышьяка	Удлинение QT

АНТРАЦИКЛИНЫ

Антрациклиновые агенты представляют собой антибиотики, выделенные из бактерий, содержащихся в почве *Streptomyces peucetius*, и являются высокоэффективными противораковыми агентами широкого спектра действия. Кардиотоксичность является основным ограничением их применения [4]. Эти агенты содержат антрахиноновое кольцо, которое в результате окислительно-восстановительных циклов, приводит к образованию перекиси водорода и активных форм кислорода. Антрациклины ингибируют синтез ДНК и РНК путем интеркалирования между парами оснований и ингибирования активности топоизомеразы II, которая предотвращает репарацию ДНК. Окислительное повреждение свободными радикалами, перекисное окисление липидов мембран, изменение обработки кальция саркоплазматическим ретикуломом

и нарушение синтеза белка также способствуют антрациклиновой кардиотоксичности [5]. Антрациклины приводят к прогрессирующему и кумулятивному повреждению мембран миоцитов, потере миоцитов из-за апоптоза и некроза, дилатации ЛЖ, неблагоприятного ремоделирования, нарушения сократительной способности и ХСН.

Бессимптомная и субклиническая дисфункция ЛЖ обычно предшествует явной ХСН. Быстрое прекращение антрациклиновой терапии с появлением бессимптомной дисфункции ЛЖ может предотвратить ее прогрессирование до ХСН и имеет ключевое значение для современных стратегий профилактики ХСН, связанных с антрациклином. Хроническая антрациклиновая кардиотоксичность может также проявляться как рестриктивная кардиомиопатия с диастолической дисфункцией и сердечной недостаточностью с сопутствующим

облучением средостения. До широкого применения мониторинга функции ЛЖ частота ХСН с доксорубицином составляла 4–7% у пациентов, получавших от 400 до 550 мг/м², 18% у пациентов, получавших от 551 до 700 мг/м², и 30% при дозах выше 701 мг/м² [6]. Большая межиндивидуальная вариабельность восприимчивости к антрациклиновой кардиотоксичности, вероятно, связана с полиморфизмом в генах, связанным с метаболизмом антрациклинов, детоксикацией свободных радикалов или колебаниями уровня железа в организме. Однако точные молекулярные, биохимические, клеточные и генетические механизмы изменения чувствительности к антрациклиновой кардиотоксичности до конца не изучены. Трастузумаб (Герцептин), ингибиторы тирозинкиназы и таксаны

усиливают кардиотоксичность антрациклинов [7]. Подход последовательного мониторинга функции ЛЖ во время антрациклиновой терапии и прекращения дальнейшей терапии при появлении субклинической дисфункции ЛЖ остается наиболее эффективной стратегией для предотвращения явной ХСН. Существует несколько соглашений относительно мониторинга функции ЛЖ с целью предотвращения антрациклиновой кардиотоксичности. Фракция выброса ЛЖ (ФВ) является наиболее широко изученным и общепризнанным параметром для предотвращения ХСН, вызванной антрациклином и даже включена в качестве основного критерия мониторинга во время терапии доксорубицином (табл. 2).

Таблица 2

Мониторинг ФВ ЛЖ при терапии доксорубицином

Исходная ФВ ЛЖ	Оценка ФВ ЛЖ	Прерывание в целях профилактики ХСН
Нормальная ФВ ($\geq 50\%$)	До начала терапии При 250–300 мг/м ² При 400–450 мг/м ² До выбора последующей дозы	Снижение ФВ на $\geq 10\%$ или снижение ФВ $< 50\%$
30 – $< 50\%$	До начала терапии До выбора последующей дозы	Снижение ФВ на $\geq 10\%$ или снижение ФВ $< 30\%$
$< 30\%$	Избегать назначения доксорубицина	

Особенности антрациклиновой кардиомиопатии заключаются в характерных свойствах поражения сердца взрослых, где она носит дилатационный характер, и пациентов получавших доксорубициновую терапию в детском возрасте, у которых обнаруживается и рестриктивный и дилатационный характер поражения [8]. Ремоделирование под действием терапии антрациклинами развивается в трех видах:

1. Кардиомиопатия с маленькой полостью и нормальной ФВ ЛЖ, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства пациентов симптомы обратимы).

2. Кардиомиопатия с большой полостью ЛЖ и низкой ФВ ЛЖ с типичным течением ХСН.

3. Кардиомиопатия с маленькой полостью и низкой ФВ ЛЖ. В данном случае наблюдается самое тяжелое течение ХСН с неблагоприятным исходом при отсутствии трансплантации сердца [9].

ЭхоКГ рекомендуется до начала доксорубициновой терапии, последующие измерения выполняются до введения следующей запланированной дозы через определенные интервалы. При нормальной исходной ФВЛЖ следующие измерения выполняются при кумулятивных дозах 250–300 и 400–450 мг/м², а затем перед каждой последующей дозой. Прекращение доксорубицина рекомендуется, если ФВ ЛЖ уменьшается на $\geq 10\%$ от исходного уровня и достигает $\leq 50\%$. Для пациентов

с исходно сниженной ФВ ЛЖ $< 50\%$ рекомендуется проводить повторные исследования перед каждой последующей дозой доксорубицина. Прекращение доксорубицина рекомендуется при снижении ФВ ЛЖ на $\geq 10\%$ от исходных значений или ФВЛЖ достигает $\leq 30\%$ [10]. Следует избегать антрациклиновой терапии с исходной ФВ ЛЖ $\leq 30\%$. Внедрение данных рекомендаций способствовало семикратному снижению заболеваемости ХСН [11].

Недавний акцент, сделанный на разработке маркеров специфического повреждения тканей и органов, привел к идентификации высокочувствительных биомаркеров, таких как тропонин-Т, тропонин-И, миоглобин, BNP и proBNP. Эти биомаркеры были тщательно изучены и обычно используются в контексте ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Также они используются для оценки состояний, связанных с неспецифическим повреждением. Была показана высокая чувствительность повышения уровня тропонина в прогнозировании снижения ФВ ЛЖ. Однако устойчивой корреляции между повышением уровня тропонина и кардиотоксичностью антрациклинов или трастузумаба не обнаружено [12]. Также свой вклад может внести и определение уровня высокочувствительного тропонина в оценке риска кардиотоксичности и развитии ХСН при лечении рака. Роль увеличения про-BNP (мозговой натрийуретический пеп-



тид) в прогнозе дисфункции ЛЖ пока оценивается в многоцентровом исследовании PREDICT.

ПРОФИЛАКТИКА АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Первичная профилактика антрациклиновой кардиотоксичности основана на 2 стратегиях:

1. Снижение потенциальной кардиотоксичности – использование длительной инфузии препаратов, применение его липосомальных форм, использование менее токсичных производных (эпирубицин, идарубицин).

2. Использование кардиопротективных агентов – дексразоксана, бета-блокаторов, и АПФ, блокаторов ангиотензина II на фоне полихимиотерапии.

Подходы к снижению антрациклиновой кардиотоксичности имели ограниченный успех. В ранних клинических исследованиях обнаружено, что непрерывная медленная инфузия доксорубицина в течение 24–96 ч вместо однократной болюсной инъекции снижает кардиотоксичность [13]. Но в последующих исследованиях не было последовательно продемонстрировано снижение кардиотоксичности. Новая система доставки лекарств с использованием липосомального введения доксорубицина была разработана для улучшения доставки доксорубицина в опухоль и снижения его кардиотоксичности. Однако клинические исследования в отношении кардиотоксичности липосомального доксорубицина были неубедительными. Несколько аналогов доксорубицина были оценены на предмет снижения кардиотоксичности, но все антрациклиновые агенты продемонстрировали кардиотоксичность. Тем не менее, при сравнении кардиотоксичности различных антрациклиновых агентов рекомендуется применение изотоксической дозы: с коэффициентом 1,0 для доксорубицина и даунорубицина, 0,67 для эпирубицина, 4,0 для митоксантрона и 5,0 для идарубицина.

В качестве кардиопротективного препарата, предупреждающего воздействие антрациклинов на миокард, в настоящее время утвержден только дексразоксан, являющийся железо-хелатирующим агентом. Механизм его действия заключается в снижении количества ионов железа за счет хелатирования свободного и связанного внутриклеточного железа, тем самым препятствуя образованию их комплекса с антрациклинами. Но сдерживающим фактором для повсеместного использования дексразоксана являются результаты исследования, где было продемонстрировано его свойство увеличивать риск вторичных злокачественных новообразований [14].

Возможно, будущие геномные и молекулярные исследования могут помочь выявить и разработать биомаркеры для прогнозирования индивидуальной предрасположенности к антрациклиновой кардиотоксичности до начала антрациклиновой

терапии. Такой подход позволил бы провести более эффективный анализ соотношения риска-польза у лиц с высоким риском даже до начала антрациклиновой терапии и, возможно, рассмотреть альтернативные методы лечения у данной категории пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Стратегии лечения основаны на терапии ХСН ингибитором АПФ/БРА и бета-блокаторами. Использование этих агентов может стабилизировать или даже улучшить систолическую функцию ЛЖ [20]. Принимая во внимание, что любой ингибитор АПФ/БРА может использоваться для этого показания, только карведилол или небиволол среди бета-адреноблокаторов оказались эффективными в отношении антрациклиновой кардиотоксичности. Так, в 2006 г. были опубликованы данные о защитном эффекте карведилола при использовании антрациклинсодержащих схем химиотерапии. В исследовании показано, что при применении 12,5 мг карведилола на протяжении всего курса химиотерапии, ФВ ЛЖ сердца оставалась на прежнем уровне. При этом в контрольной группе было отмечено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ более чем на 10 % от исходной, кроме того в этой группе было отмечено достоверное снижение показателей диастолической функции ЛЖ. Механизм кардиопротективного действия карведилола исследователи связали с его антиоксидантной активностью, блокированием апоптозных сигнальных путей, кроме того обсуждалась возможность восстановления работы Ca^{2+} -АТФ-азы и блокирование притока кальция в кардиомиоциты. Однако данное исследование проведено только на 50 пациентах (25 человек получали карведилол, 25 – плацебо) [21]. В 2013 г. было проведено рандомизированное плацебо, контролируемое исследование эффективности эналаприла в комбинации с карведилолом и без него при лечении антрациклин-индуцированной КМП у больных после химиотерапевтического лечения гематологических онкологических заболеваний (исследование OVERCOME – preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). Из 90 пациентов 36 было с недавно диагностированными острыми лейкозами, 54 больных подверглись аутологической трансплантации стволовых клеток по поводу резистентных к лечению лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом. Все больные получали интенсивную терапию антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами. Статистически значимые результаты были достигнуты в следующих показателях: преждевременное окончание лечения из-за ХСН – 3 человека в группе эналаприла

+ карведилол, в группе плацебо – 11 ($P=0,02$), смерть или ХСН – 3 и 10 больных, соответственно, ($P=0,036$), смерть, ХСН или $ФИ < 45\%$ – 3 и 11 пациентов, соответственно, ($P=0,02$). Не было получено статистически значимых различий в таких показателях, как общая смертность ($P=0,11$), количество больных со снижением $ФВ > 10\%$ ($P=0,90$), ХСН или снижение $ФВ > 10\%$ ($P=0,22$), количество тяжелых нежелательных явлений ($P=0,15$). Авторы приходят к выводу, что профилактическое назначение эналаприла вместе с карведилолом перед и во время полихимиотерапии предотвращает левожелудочковую дисфункцию [22]. Раннее выявление и раннее лечение этими агентами связано с лучшим ответом по сравнению с теми, у кого имеется выраженная и длительная дисфункция ЛЖ. Учитывая высокую стоимость лечения и последующего наблюдения за хронической сердечной недостаточностью, динамический неинвазивный мониторинг ФВЛЖ является очень эффективным с точки зрения затрат на профилактику сердечной недостаточности.

Дексразоксан является хелатором железа, который снижает кардиотоксичность антрациклинов. Однако побочные эффекты, включая миелотоксичность и опасения по поводу лейкемии, ограничивают его использование в клинической практике. Этот метод одобрен для использования только у пациентов, получающих доксорубицин > 300 мг/м² [23].

Материалы и методы. Нами обследовано 29 пациентов (18 женщин, 11 мужчин), обратившихся в консультативную поликлинику Республиканского Специализированного центра кардиологии. Средний возраст больных составил $47,33 \pm 15,17$ лет. Из них 10 больных страдали раком молочной железы, 7 больных страдали злокачественной лимфомой, 4 больных раком желудка, 2 больных злокачественной тимомой, 6 больных раком легких. Онкологический стаж составил 2–8 лет. Всем пациентам химиотерапия основного заболевания проводилась по стандартным схемам: ABVD (8 больных), BEACOPP (14 больных), CHOP (7 больных). Давность последнего курса составила 1 месяц у 14 пациентов, 12 месяцев у 5 пациентов, 6 лет у 8 пациентов, 10 лет у 2 пациента.

Клиническое обследование включало осмотр пациента, оценку общего клинического состояния, тщательно выявлялись симптомы и признаки сердечной недостаточности (СН). Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с Российскими рекомендациями Общества Специалистов по сердечной недостаточности (2006). Функциональный класс (ФК) ХСН определяли по критериям NYHA. Стандартную ЭхоКГ проводили всем пациентам на аппарате Phillips clearVue 350. До начала химиотерапии у обследуемых пациентов симптомов СН выявлено не было. Гипертонической болезнью I степени страдали 12 больных.

Всем больным была подобрана патогенетическая терапия, включающая иАПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, при необходимости петлевые диуретики и сердечные гликозиды. Срок наблюдения составил 3 месяца. При повторном обращении больные были разделены на 2 группы: I ($n=17$) – регулярно принимали препараты, II – ($n=12$) – прекратившие принимать препараты или принимающие их нерегулярно. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 6.0.

Результаты: на исходном этапе у 5 (17,2%) пациентов данные ТШХ соответствовали ФК II NYHA, у оставшихся 24 (82,7%) пациентов ФК III – NYHA. При этом давность возникновения симптомов у 10 больных – составила 3 месяца, у 14 больных – 6 месяцев, у 5 больных 2 года. Средняя ЧСС при осмотре составила $91 \pm 10,6$ ударов в минуту, среднее систолическое АД $110 \pm 8,5$ мм рт.ст., диастолическое АД $72 \pm 7,2$ мм.рт.ст. Анализ показателей ЭхоКГ показал дилатацию полостей сердца с выраженным снижением систолической функции левого желудочка. Так, в среднем показатели конечно-диастолического размера (КДР) составили $55,41 \pm 6,24$ мм, конечно-систолического размера (КСР) – $44,65 \pm 9,18$ мм, конечно-диастолического объема – $148,18 \pm 35,54$ мл, конечно-систолического объема – $95,38 \pm 41,55$ мл, ФВ в среднем по группе составила $38,25 \pm 16,64\%$. У 15 (51,7%) больных размеры ЛП превышали нормативные значения на 12–15%. В отношении толщины стенок отклонения от нормативных значений не наблюдалось. У всех больных была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ). При этом у 6 (20,6%) выявлен ее I тип, у 15 (51,7%) больных – II и в 8 (27,5%) случаях – III тип ДДЛЖ. Сравнительный анализ показателей на 3 месяц наблюдения показал положительную динамику в группе активного лечения. Так, по данным ТШХ, из 16 больных I группы с III ФК на исходном этапе, 11 (68,7%) перешли в ФК II, тогда как во II группе из 8 пациентов с ХСН III ФК на исходном этапе положительная динамика была лишь у 1 (12,5%) больного ($2=9,2$; $p=0,003$). К 3 месяцу наблюдения отмечалось достоверное снижение объемных показателей сердца в группе активного лечения. Так, КДО снизился на 11,4%, КСО – на 8,8% ($p<0,05$), а ФВ возросла на 9,6% ($p<0,05$). В отношении показателей ДДЛЖ в группе патогенетической терапии сдвигов не наблюдалось. Тогда как в группе пациентов, самостоятельно отменивших прием препаратов или принимавших нерегулярно, наблюдалось дальнейшее ухудшение показателей гемодинамики с увеличением КДО и КСО, соответственно на 11% и 9%, снижением ФВ на 8,5%. Необходимо сказать, что во II группе больных отмечалось увеличение числа больных с III типом ДДЛЖ – от 2х (17%) пациентов на исходном этапе до 6 (50%) больных на 3 месяце наблюдения.



Таким образом, согласно предварительным данным, из 29 обратившихся в поликлинику РСЦК, получавших химиотерапию, ХСН высокого класса выявлена в 82,7% случаев, что подтверждается как клинически, так и с помощью ЭхоКГ, со значительным увеличением полостей ЛЖ и снижением ФВ. У половины больных отмечались изменения на ЭКГ в виде нарушения реполяризации и внутрижелудочковой проводимости. На фоне патогенетической терапии ХСН в течение 3х месяцев отмечается нормализация гемодинамических показателей со снижением КДО, КСО и увеличением ФВ, улучшение клинического состояния пациентов, что выражается в достоверном увеличении показателей ТШХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка более новых и более эффективных химиотерапевтических средств улучшила исход лечения пациентов с раковыми заболеваниями. Однако многие из этих агентов связаны со значительной краткосрочной, а также долгосрочной токсичностью.

Кардиотоксичность является серьезной проблемой для ряда известных, а также для новых противораковых агентов. Кардиоонкология возникла как отдельная специализация для решения проблем, связанных со сложным взаимодействием между раком и сердечно-сосудистой системой и кардиотоксичностью установленных и недавно разработанных противораковых терапевтических средств. Традиционным акцентом в этой области был тщательный последовательный мониторинг сердечно-сосудистой системы для раннего выявления кардиотоксичности и прерывания терапии для предотвращения более серьезной и опасной для жизни кардиотоксичности при продолжении терапии. Однако при лучшем понимании точного клеточного, биохимического и геномного (ых) механизма (ов) кардиотоксичности может быть возможно определить и предсказать индивидуальную восприимчивость к кардиотоксичности до начала терапии и адаптировать схемы лечения на основе чувствительности к опухоли и чувствительности пациентов к токсичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albin A., Pennesi G., Donatelli F., et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:14–25.
2. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation* 2015; 131:1981–1988.
3. Меморандум есц по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой Комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал №3 (143). 2017.
4. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012; 18:1639–1642.
5. Dazzi H., Kaufmann K., Follath F. Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukaemia. Analysis of the clinico-pathological aspects of documented acute anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for acute leukaemia at the University Hospital of Zurich, Switzerland, between 1990 and 1996. *Ann Oncol* 2001; 12:963–6.
6. Mackey J.R., Clemons M., Cote M.A., et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 2008; 15:24–35. 10.3747/co.2008.199.
7. (Mitani I., Jain D., Joska T.M., et al. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiography in the current era. *J Nucl Cardiol* 2003; 10:132–139).
8. Vejpongsa P., Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 2; 64(9):938–945. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1167
9. Shuykova K.V., Emelina E.I., Gendlin G.E., Storozakov G.I. Change of the left ventricle functioning lymphoma treated with anthracycline antibiotics. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; (1): 41–46.
10. Schwartz R.G., McKenzie W.B., Alexander J., et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: Seven-year experience using serial radionuclide angiography. *Am J Med* 1987; 82:1109–18.
11. Stoddard M.F., Seeger J., Liddell N.E., et al. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:62–69.
12. Palmieri C., Misra V., Januszewski A., et al. Multicenter experience of nonpegylated liposomal doxorubicin use in the management of metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014; 14:85–93.
13. (Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:213–20.).
14. Tebbi C.K., Lndon W.B., Friedman D., Villaluna D., De Alarcon PA, Constine LS et.al. Dexrazoxane-Associated Risk for Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome and Other Secondary Malignancies in Pediatric Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(5):493–500.

15. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol, 2006; 48: 2258–2262.
16. Bosch X., Rovira M., Sitges M., et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. The OVERCOME Trial (preventi On of left Ventricular dysfunction with Enalapril and ca Rvedilol in patients submitted to intensive Chem Otherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). Journal of the American College of Cardiology 2013; 61, 23. ISSN 07351097/\$36.00 Published by Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072>.
17. (Tebbi C.K., London W.B., Friedman D., et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007; 25:493–500).

УДК: 616.12-005.4:577.15-089.86

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

ЗУФАРОВ М.М., ХАЙБУЛЛИНА З.Р., ШАРАПОВ Н.У., ИМ В.М., АБДУЛЛАЕВА С.Д., УМАРОВ М.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова», г. Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

МИОКАРД РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯСИДАН СЎНГ ЯЛЛИГЛАНИШ БЕЛГИЛАРИНИНГ ПРОГНОЗ ҚИЙМАТИ

Зуфаров М.М., Хайбуллина З.Р., Шарапов Н.У., Им В.М., Абдуллаева С.Д., Умаров М.М.

Академик В. Вахидов номидаги Республика ихтисослаштирилган жаррохлик илмий-амалий тиббиёт маркази

Тадқиқотнинг мақсади. Яллиғланиш белгиларининг прогноз қийматини баҳолаш орқали жаррохлик миокард ревааскуляризациясидан сўнг натижалар хавфини тахмин қилиш.

Тадқиқотнинг материали ва текширув усуллари. Республика ихтисослаштирилган жаррохлик илмий-амалий тиббиёт маркази номли давлат муассасасида даволанган, стационар зўриқиш стенокардия ФС III бўлган 239 нафар коронар артерия касаллиги билан касалланган беморлар киритилган. акад. В. Вахидов «2012 йилдан 2017 йилгача бўлган даврда. Беморларнинг ўртача ёши 59,2 (95% СИ: 58,4–62,7) йил; 192 (80,3%) ерак, 47 (19,7%) аёл бор эди. 239 ИХД касаллигидан 178 нафари (74,5%) коронар қон томир лезёнлари, 61 нафари (25,5%) коронар, каротид ва қорин аорта томирлари лезёнлари билан мултифокал атеросклерозга чалинган. Коронар артерия касаллиги бўлган 103 (43,1%) беморда метаболик синдромнинг тўлиқ кластери аниқланди; 40 (16,7%) бемор илгари жаррохлик миокард ревааскуляризациясидан ўтган.

Тадқиқотнинг натижалари. Дастлабки ҳолатида коронар артерия касаллиги билан оғриган ва томирлари шикастланган ФС III стенокардия пекторисидида интерлөкин-6 концентрацияси, ўсма некрози алфа, СРП қонда сезиларли даражада ошади, униваскуляр лезёни бўлган беморларда еса қонда фақат яллиғланиш медиаторлари ТНФ-а ва ИЛ-1 кўпаяди.6 ва яллиғланиш эффекторлари – С-реактив оксил, фибриноген ва ВЭГФ – назоратдан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмайди. Миёкард ревааскуляризациясидан сўнг коронар атеросклероз билан оғриган беморларда СРП даражаси ва глюкоза даражаси ($p=0,86$), СРП ва триглицеридлар ($p=0,78$), СРП ва сийдик кислотаси ($p=0,88$) ўртасида кучли тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди; СРП/ХДЛ ($p=-0,33$) ўртасидаги муносабатларнинг салбий ўртача кучи бор эди, бу кардиометаболик хавф омилларининг яллиғланиш воситачилиги таъсир қилади.

Хулоса. Жаррохликдан олдин ИЛ-6 даражаси юқори бўлган ва ПСИ дан кейинги 5-кунида ТНФ-а даражаси юқори бўлган ИХД ҲФ ФС III бўлган беморлар учун ПСИдан сўнг лаборатория назорати зарур, шунингдек, СРП кўпайган беморлар учун ПСИ дан кейин 1 дан 5 кунгача бўлган динамикалар.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, тер орқали коронар аралашув, дори қопланган стент, ревааскуляризация, рестеноз, яллиғланиш цитокинлари, MACE.

SUMMARY

PREDICTIVE VALUE OF INFLAMMATORY MARKERS AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Zufarov M.M., Khaybullina Z.R., Sharapov N.U., Im. V.M., Abdullayeva S.D., Umarov M.M.

Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after acad. V. Vakhidov»

Purpose of the study. Predicting the risk of adverse outcomes after surgical myocardial revascularization by assessing the predictive value of inflammatory markers.



Materials and methods. Included were 239 patients with coronary artery disease with stable exertional angina pectoris FC III, who were treated in SI «RSSPMCS named aft. acad. V.Vakhidov» in the period from 2012 to 2017. The average age of the patients was 59.2 (95% CI: 58,4–62,7) years; there were 192 men (80,3%), women – 47 (19,7%). Out of 239 IHD patients, 178 (74,5%) had isolated coronary vascular lesions, 61 (25,5%) had multifocal atherosclerosis with lesions of the coronary, carotid, and abdominal aortic vessels. A complete cluster of metabolic syndrome was detected in 103 (43,1%) patients with coronary artery disease; 40 (16,7%) patients had previously undergone surgical myocardial revascularization.

Results. In the initial status, in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris of FC III with damage to 3 vessels, the concentration of interleukin – 6, tumor necrosis factor alpha, CRP significantly increases in the blood, while in patients with single vessel lesion, only the inflammatory mediators TNF-a and IL-1 increase in the blood. 6, and the effectors of inflammation – C-reactive protein, fibrinogen, and VEGF – do not differ statistically significantly from the control. In patients with coronary atherosclerosis after myocardial revascularization, a strong direct correlation was found between the level of CRP and glucose ($r=0,86$), CRP and triglycerides ($r=0,78$), CRP and uric acid ($r=0,88$); there was a negative mean strength of the relationship between CRP/HDL ($r=-0,33$), indicating an inflammation-mediated effect of cardiometabolic risk factors.

Conclusion. Laboratory monitoring after PCI is required for patients with IHD HF FC III with a high level of IL-6 before surgery and a high level of TNF-a on the 5th day after PCI, as well as those patients who have an increase in CRP in dynamics from 1 to 5 days after PCI.

Keywords: Ischemic heart disease, Percutaneous coronary intervention, Drug eluting stent, Revascularisation, Restenosis, Proinflammatory cytokines, MACE.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Зуфаров М.М., Хайбуллина З.Р., Шарапов Н.У., Им В.М., Абдуллаева С.Д., Умаров М.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова», г. Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Прогнозирование риска неблагоприятных исходов после хирургической реваскуляризации миокарда путем оценки прогностической ценности маркеров воспаления.

Материалы и методы исследования. Включено 239 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК III, лечившихся в ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова» в период с 2012 по 2017гг. Средний возраст больных составил 59,2 (95% ДИ: 58,4–62,7) лет; мужчин было 192 (80,3%), женщин – 47 (19,7%). Из 239 больных ИБС, изолированное поражение сосудов коронарного бассейна было у 178 (74,5%), у 61 (25,5%) был мультифокальный атеросклероз с поражением коронарного, каротидного сосудов и бассейна брюшной аорты. Полный кластер метаболического синдрома выявлен у 103 (43,1%) больных ИБС; 40 (16,7%) больных ранее перенесли хирургическую реваскуляризацию миокарда.

Результаты. В исходном статусе у пациентов ИБС стабильной стенокардией ФК III с поражением 3 сосудов статистически значимо увеличивается в крови концентрация интерлейкина-6, фактора некроза опухолей альфа, СРБ, тогда как у больных с однососудистым поражением в крови увеличиваются только медиаторы воспаления ФНО-а и ИЛ-6, а эффекторы воспаления – С-реактивный белок, фибриноген и СЭФР статистически значимо не отличаются от контроля. У больных коронарным атеросклерозом после реваскуляризации миокарда выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и уровнем глюкозы ($r=0,86$), СРБ и триглицеридов ($r=0,78$), СРБ и мочевой кислоты ($r=0,88$); отрицательная средней силы связь была между СРБ/ЛПВП ($r=-0,33$), что указывает на опосредованное через воспаление действие факторов кардиометаболического риска.

Выводы. Лабораторный мониторинг после ЧКВ требуется больным ИБС СН ФК III с высоким уровнем ИЛ-6 до операции и высоким уровнем ФНО-а на 5 сутки после ЧКВ, а также тем пациентам, у которых отмечается увеличение СРБ в динамике от 1 к 5 суткам после ЧКВ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, стент, выделяющий лекарство, реваскуляризация, рестеноз, провоспалительные цитокины, МАСЕ.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стабильно лидируют среди причин заболеваемости и смертности во всем мире. По данным информационного бюллетеня ВОЗ, из 56,4 млн случаев смерти во всем мире в 2015 г. причиной 15 миллионов смертей стала ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. С развитием интервенционной кардиологии и увеличением чре-

скожных коронарных вмешательств (ЧКВ) заболеваемость ССЗ снизилась с 3,9% в 1987–1996 гг. до 2,2% в 2003–2009 гг. у лиц без сахарного диабета 2 типа (СД2), а для лиц с СД2 – с 11,1 до 5,4% [2]. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость сердечно-сосудистых патологий растет во всем мире, также увеличивается число связанных с этим осложнений, обуславливая актуальность их ранней диагностики и профилактики.

Совершенствование диагностики, лечения и профилактики ССЗ является предметом пристального изучения во всем мире. Важной задачей остаётся изучение механизмов и факторов развития рестеноза стента, тромбоза стентов, неоатерогенеза и рецидива стенокардии после стентирования коронарных артерий. Маркеры воспаления могут иметь диагностически-прогностическое значение при оценке непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения ИБС. В соответствии с вышеизложенным, данная научно-исследовательская работа посвящена изучению медиаторов и эффекторов воспаления во взаимосвязи с маркерами повреждения кардиомиоцитов (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийурического пептида – NTproBNP), неоваскулогенеза и эндотелиальной дисфункции (сосудисто-эндотелиальный фактор роста – СЭФР, VEGF), окислительного стресса (малоновый диальдегид – МДА, средние молекулы – СМП, каталаза) в динамике реваскуляризации миокарда. Особое значение имеет разработка клиничко-биохимических прогностических маркеров при лечении ИБС.

В метаанализе, объединившем результаты лечения 6803 пациентов, показано, что острый инфаркт миокарда после ЧКВ составляет 3,9–5,1%, тромбоз коронарного стента возникает в 0,1–1% случаев, рестеноз внутри стента за счет гиперплазии неоинтимы при использовании стентов с лекарственным покрытием – в 2,7–4,9%, а в отдаленном периоде имеют место неоатеросклеротические изменения [3]. Возобновление клинических проявлений ИБС после ЧКВ наблюдается у 4–30% больных в течение первого года после вмешательства [4], при этом частота рецидивов стенокардии в течение пяти лет после реваскуляризации достигает 40% и более [5]. Коронарное шунтирование (КШ) позволяет в течение длительного времени обеспечить нормальную перфузию миокарда через венозные и артериальные шунты, однако, по данным различных авторов, в первый год после операции КШ наблюдается окклюзия 15–20% венозных шунтов, а в каждый последующий год дополнительно закрываются от 1% до 4% шунтов, и может возникнуть необходимость в по-

вторной операции, которая сопряжена с большим риском, чем первичное вмешательство [6].

Развитие осложнений (рестеноз) после реваскуляризации чаще всего связано с наличием у больных сахарного диабета, особенно при много-сосудистом поражении [7]. Выраженное ремоделирование коронарных артерий провоцируется аутоиммунными процессами и приводит к быстрому прогрессированию атеросклероза в других, нелеченных сегментах артерий.

Исследования показали, что величина базового уровня С-реактивного белка (СРБ) – эффектора воспаления, непосредственно связана с риском развития фатального и нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ), инсульта [8], а также стеноза коронарных артерий (Тишко В.В., 2015). Доказано значение увеличения интерлейкина-6 (ИЛ-6) для повреждения миокарда, т.к. ИЛ-6 в избыточной концентрации разрушает межклеточные связи кардиомиоцитов и фибробластов, нарушает структурные и функциональные свойства межклеточного матрикса [9, 10].

Цель исследования: прогнозирование риска неблагоприятных исходов после хирургической реваскуляризации миокарда путем оценки прогностической ценности маркеров воспаления.

Материалы и методы исследования: Включено 239 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК III, лечившихся в ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» в период с 2012 по 2017 гг. Средний возраст больных составил 59,2 (95% ДИ: 58,4–62,7) лет; мужчин было 192 (80,3%), женщин – 47 (19,7%), преобладали лица среднего и пожилого возраста, согласно классификации ВОЗ. Из 239 больных ИБС, изолированное поражение сосудов коронарного бассейна было у 178 (74,5%), у остальных – 61 (25,5%) был мультифокальный атеросклероз с поражением сосудов коронарного, каротидного и бассейна брюшной аорты. Полный кластер метаболического синдрома по критериям JIS выявлен у 103 (43,1%) больных ИБС; 40 (16,7%) больных ранее перенесли хирургическую реваскуляризацию миокарда. Первичное обращение для хирургического лечения по поводу ИБС было у 199 больных (152 м/47 ж), у 16 из них было микроваскулярное поражение, у 183 – поражение 1–3 сосудов (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных ИБС в зависимости от поражения

К-во сосудов	Коронарный атеросклероз		МФА		Всего	
	n	%	n	%	n	%
1 сосуд	37	22,6	0	0	37	18,6
2 сосуда	54	32,9	21	60,0	75	37,7
3 сосуда	57	34,7	14	40,0	71	35,7
Микроваск.	16	9,8	0	0	16	8,0
Всего	164	100	35	100	199	100



Из 183 пациентов ЧКВ проведено 129 больным, операции коронарного шунтирования – 54 пациентам. У всех пациентов проведено определение в сыворотке крови факторов воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции: ИЛ-6, ФНО-альфа, СРБ, фибриногена, СЭФР. Лабораторные тесты проводились на этапах наблюдения: непосредственно перед ЧКВ либо КШ, на 1 сутки после вмешательства, на 5–7 сутки после вмешательства, через 10–12 месяцев после реваскуляризации миокарда. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Medic-Calс, применено построение характеристических кривых (ROC-анализ).

Результаты. Изучение интенсивности воспаления до вмешательства показало, что при трехсосудистом поражении коронарных артерий имело место увеличение как медиаторов воспаления – ИЛ-6, ФНО-альфа, так и эффекторов воспаления – СРБ и фибриногена, а также маркера эндотелиальной дисфункции СЭФР. При одно- и двухсосудистом поражении коронарных артерий в крови относительно контроля увеличивался фибриноген, ИЛ-6 и ФНО-а, тогда как СРБ и СЭФР находились в пределах референс-интервала и значений контрольной группы. Отличительными особенностями воспаления при микроваскулярной стенокардии был высокий уровень ФНО-а, умеренное увеличение ИЛ-6 и СРБ (табл. 2).

Таблица 2

Маркеры воспаления у больных ИБС до реваскуляризации

Пок-ль	Контр.		1 сосуд		2 сосуда		3 сосуда		микроваск		Референ-синтервал
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
СРБ, мг/л	4,4	3,1–4,8	5,7	4,6–6,6	5,9	4,2–7,0	7,5*,**,^	5,2–9,4	6,5*,**,^	5,9–9,1	0–5
ФИБР, мг/л	2234	2100–2600	3187*	2795–3579	3102*	2659–3545	3191*	2730–5578	3007*	2887–3453	2000–4000
ИЛ-6, пг/мл	8,7	5,4–9,4	15,1*	5,7–24,6	15,6*	8,7–21,5	17,5*	8,4–25,8	12,1*	8,1–17,7	0–10
ФНО-а пг/мл	4,3	2,1–5,7	6,2*,^	5,1–7,9	8,4*,**	7,0–9,7	9,4*,**	7,0–12,2	11,4*,**	9,7–12,8	0–6
СЭФР, пг/мл	124	90–220	156,2^	110,9–188,5	208,6	190,7–310,0	325,4*,**,^	301,2–370,7	137,6	112,8–190,5	10–246

Примечание: * – $p < 0,05$ – отличия статистически значимы от контроля; ** – $p < 0,05$ отличия статистически значимы от подгруппы с 1 сосудистым поражением; ^ – $p < 0,05$ отличия статистически значимы от подгруппы с 2 сосудистым поражением.

Возможно, увеличение СЭФР и фибриногена у больных с трехсосудистым поражением указывает на выраженную эндотелиальную дисфункцию и повышение тромбогенного потенциала плазмы крови, которые сочетались с изменениями лейкограммы. Количественные изменения лейкограммы находились в пределах референсных значений, однако обнаруживались качественные сдвиги морфологии нейтрофильных лейкоцитов, характеризующие умеренную выраженность субклинического воспаления (табл. 3).

Особенностями воспаления при МФА были гиперфибриногенемия до 172% от контроля, увеличение СРБ до 280% и СЭФР до 243% от контроля, что было статистически значимо больше, чем при КА ($p < 0,05$). Также у лиц с МФА было

снижение относительного содержания лимфоцитов до 23,7% (95% ДИ: 19,0–26,9) при увеличении молодых форм нейтрофилов и эозинофилов, что нашло отражение в изменении параметров индекса ядерного сдвига нейтрофилов – ИЯСН = 0,083 (95% ДИ: 0,075–0,097) и лейкоцитарного индекса интоксикации – ЛИИ до 4,06 (95% ДИ: 3,8–4,4). Метаболическими особенностями при МФА были бессимптомная гиперурикемия до 311 (95% ДИ: 280–378) мкмоль/л против 201 (95% ДИ: 190–250) при КА ($p < 0,05$); дислипидемия, которая проявилась в изменении соотношения ТГ/ЛПВП до 2,03 против 1,7 в контроле ($p < 0,05$), что указывает на неблагоприятный метаболический фон у больных ИБС перед реваскуляризацией миокарда.

Показатели периферической крови у больных ИБС до реваскуляризации

Показатель	контроль		1 сосуд		2 сосуда		3 сосуда		микроваск		Реф. Интерв.
	М	95 % ДИ	М	95 % ДИ	М	95 % ДИ	М	95 % ДИ	М	95 % ДИ	
WBC, 10 ⁹ /л	4,9	4,2–6,7	6,1	4,9–7,4	6,7*	5,5–7,8	7,95*,**	7,1–8,2	6,8*	5,3–7,2	4,0–9,0
Гранулоциты, %	57,4	52,5–64,3	50,1	38,8–61,4	57	44–65	64,8*	59,1–66,3	59,8	52,9–63,1	50–70
в том числе п/я, %	2,0	0,5–2,7	3,0	1,2–3,8	3	2,2–3,9	4,5*,**	3,9–5,0	3,0	2,5–3,5	0–6
Лимфоциты, %	30,6	29,1–32,1	37,4	28,7–46,2	32,3	26,1–38,6	25,25*,**	21,3–28,4	31,2	27–34	19–39
Моноциты, %	3,5	3,0–4,0	6,4	5,9–8,1	7,3	6,0–8,6	6,8*	6,0–7,2	3,1**	2,9–3,9	3,0–11,0
Базофилы, %	0,4	0,2–0,6	0,5	0,4–0,6	0,5	0,3–0,8	0,7	0,4–0,8	0,4	0,3–0,6	0–1
Эозинофилы, %	1,6	0,9–1,5	1,6	0,8–1,6	1,9	1,1–2,7	1,9	1,4–2,5	1,8	1,5–2,6	0,5–5,0
ЛИИ	0,8	0,5–0,9	2,9*	2,2–3,7	4,0*	3,8–4,2	5,5*,**,*	4,8–5,3	4,5*,**	4,0–5,1	< 1
ИЯСН	0,021	0,018–0,024	0,062*	0,055–0,064	0,053*	0,051–0,056	0,074*,**,*	0,059–0,057	0,051*	0,048–0,053	0,010–0,030

Анализ факторов воспаления в динамике после ЧКВ показал, что непосредственно после ЧКВ происходила активация воспаления, т.к. было увеличение относительной исходной концентраций СРБ, ФНО-а с последующей тенденцией к снижению к 5 суткам. Для СЭФР было характерно снижение концентрации на 1 сутки после ЧКВ относительно уровня до вмешательства с последующим снижением к 5 суткам. Динамика маркеров окислительного стресса показала, что концентрация МДА достоверно увеличивалась на 1 сутки после ЧКВ, и имела тенденцию к снижению на 5 сутки после вмешательства. Аналогичную тенденцию имел уровень СМП-272 (табл. 4).

Как видно из табл.4, активность каталазы статистически значимо увеличивалась на 1 сутки после вмешательства, несколько уменьшаясь на 5 сутки после ЧКВ. Уровень КФК-МВ достоверно снижался на 5 сутки после ЧКВ, а на 1 сутки был сравним с таковым до вмешательства. Эти результаты отражают развитие феномена ишемии-реперфузии, когда в ответ на восстановление кровотока по коронарным артериям произошло усиление генерации АФК. Об этом свидетельствует увеличение маркеров ОС – МДА и СМП-272. Усиление процессов свободно-радикального окисления повлекло за собой активацию ферментативного звена АОС – каталазы, что проявилось ее увеличением.

Таблица 4

Факторы воспаления и липопероксидации, кардиомаркеры после ЧКВ

Показатель	контроль		до		1 сут		5 сут	
	М	95 % ДИ	М	95 % ДИ	М	95 % ДИ	М	95 % ДИ
СРБ, мг/л	4,4	3,1–4,8	7,4	6,8–7,7	21,2	13,9–28,4	19,8	12,9–26,6
аФНО, пг/мл	4,3	2,1–5,7	8,8	8,8–8,9	9,1*	7,8–10,4	8,6*	7,5–9,8
Фибриноген, мг/л	2234	2100–2600	3114	2700–3654	3049	2887–4276	3096	3004–3220
ИЛ-6, пг/мл	8,7	5,4–9,4	15,9	11,7–18,8	17,1	12,4–19,8	14,7*	11,6–17,8
СЭФР, пг/мл	124	90–220	88	76–100	43,1*	29,4–56,8	48,2*	34,3–62,1
МДА, нмоль/мг б-ка	4,03	3,76–4,31	8,8	6,9–10,9	10,9*	9,3–12	8,5**	7,2–9,0
Каталаза, мкат/л	20,5	19,7–21,3	31,9	27,8–34,4	46,0*	38–49	41	32–54
СМП, E ₂₇₂	0,059	0,038–0,079	0,185	0,170–0,193	0,390*	0,359–0,437	0,310*,**	0,250–0,379
NTproBNP, пг/мл	73,3	66,4–80,8	72,3	59,0–86,0	88	75–99	71	58–81
КФК, МВ, Е/л	7,1	3,3–15,2	36,1	29,2–39,9	33,6	27,6–34,7	25,4*,**	19,0–28,6
КФК МВ/КФК*100	8,5	0,2–2,3	27,9	25,5–34,8	22,0	18–29	18,0*,**	16–22

Примечание: * – различия статистически значимы относительно данных до лечения, $p < 0,05$; ** – различия статистически значимы относительно данных на 1 сут, $p < 0,05$.



На 5 сутки после ЧКВ интенсивность ОС снизилась, что проявилось тенденцией к уменьшению МДА, СМП, а уменьшение мембранодеструктивных процессов отразилось на уровне кардиоспецифических маркеров – КФК-MB и NTproBNP, которые на 5 сутки были достоверно ниже, чем на 1 сутки после ЧКВ ($p < 0,05$).

Через 12 месяцев после вмешательства ЧКВ «большие неблагоприятные коронарные события» (коронарная смерть, повторная реваскуляризация, ОИМ) – MACE развились у 5 (3,9%), возврат стенокардии, в том числе вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза – у 11 (8,5%), в целом неудовлетворительный результат ЧКВ выявлен у 16 (12,4%) больных.

Оценка диагностической значимости уровней гликемии, дислипидемии, показала отсутствие информативности в прогнозе MACE. В то же время, были определены корреляционные связи компонентов метаболического синдрома и маркеров воспаления. Была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ уровнем глюкозы ($r = 0,86$), триглицеридов ($r = 0,78$) и мочевой кислоты ($r = 0,88$); отрица-

тельная средней силы связь была между СРБ/ЛПВП ($r = -0,33$). Связь ФНО-а с параметрами дислипидемии была средней силы (прямая для ФНО/ТГ – $r = 0,51$ и обратная для ФНО/ЛПВП – $r = -0,48$), что указывает на значительный вклад провоспалительных цитокинов на развитие системного воспаления при ИБС. Это указывает на опосредованное через воспаление действие факторов кардиометаболического риска на течение атеросклероза и ИБС после реваскуляризации миокарда.

Соотношение ТГ/ЛПВП, характеризующее преобладание нарушений триглицеридов, либо холестерина обмена, было достоверно выше референс-значений как в ранние, так и отдаленные сроки после КШ и стентирования. Это свидетельствует о сохраняющемся высоком кардиометаболическом риске.

Сравнительный анализ прогностического качества моделей показал, что наиболее информативно для прогноза неблагоприятного результата стентирования определять СРБ, СЭФР, ФНО-альфа на 5 сутки, ИЛ-6 со средней информативностью – до вмешательства (табл. 5).

Таблица 5

Прогностическое значение маркеров воспаления до и после ЧКВ

Тест	до			1 сутки			5 сутки		
	Cut off	чувст.	спец.	Cut off	чувст.	спец.	Cut off	чувст.	спец.
СРБ	Не информативно			Не информативно			21 мг/л	85,7%	78,8%
СЭФР	98,5 пг/мл	86,7%	70,8%	Не информативно			44 пг/мл	85,7%	73,3%
ФНО-а	Не информативно			8 пг/мл	99,2%	66,7%	12 пг/мл	88,0%	98,1%
ИЛ-6	17,0 пг/мл	86,0%	75,0%	14 пг/мл	82,7%	70,5%	17 пг/мл	71%	75%

Таким образом, установлена предиктивная способность в определении риска MACE и неблагоприятного исхода ЧКВ ряда биохимических маркеров: это исходный уровень СЭФР более 98,5 пг/мл, ИЛ-6 – более 17 пг/мл, так как до лечения необходимо использовать тест с наибольшей чувствительностью; стабильно высокий уровень ИЛ-6 и ФНО-а в течение 5 суток после ЧКВ, а именно определение концентрации ФНО-а на 5 сутки, так как именно этот тест обладает наибольшей специфичностью, что важно при оценке результатов лечения. Доказано, что увеличение концентрации СРБ в динамике от 1 к 5 суткам после ЧКВ на фоне увеличения СЭФР на 5 сутки ассоциированы с высоким риском MACE через 12 месяцев после вмешательства.

Эти результаты являются основой для оптимизации лабораторного мониторинга у больных после ЧКВ и КШ. Пристального внимания требуют больные с высоким уровнем ИЛ-6 до операции и высоким уровнем ФНО-а на 5 сутки после ЧКВ, а также те пациенты, у которых отмечается увеличение СРБ в динамике от 1 к 5 суткам.

Обсуждение. Определяющим моментом в инициации и прогрессировании атеросклероза является окислительная модификация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) под действием избытка активных форм кислорода (АФК) и появление их окисленных форм, которые через сквенджер рецепторы поглощаются макрофагами и моноцитами сосудистой стенки. При этом активированные нейтрофилы и тканевые макрофаги в реакции «респираторного взрыва» при активации НАДФН-оксидазы усиливают образование супероксидадикалов и активируют перекисное окисление белков и липидов, нуклеиновых кислот, вызывая воспалительную альтерацию нормальных тканей [11].

Общность воспаления и проатерогенных нарушений метаболизма, с патофизиологической точки зрения, вполне естественна, поскольку оба синдрома формируют одни и те же клетки: эндотелиальные и гладкомышечные, фибробласты, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и, в меньшей степени, Т- и В- лимфоциты [12]. Кроме того, воспалительная реакция способна усугублять атеросклеротический процесс, влияя на переме-

щение липопротеинов в пределах артерии, так как медиаторы воспаления – фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин – 1 и макрофагальный колониестимулирующий фактор увеличивают сродство ЛПНП к эндотелию и гладкомышечным клеткам и увеличивают транскрипцию гена рецептора ЛПНП. Таким образом, возникает порочный круг: окислительная модификация ЛПНП – усиление липопероксидации – хроническое воспаление – усиление адгезии ЛПНП к сосудистой стенке [13]. Более того, хроническое субклиническое воспаление, опосредованное участием цитокинов, вырабатываемых в том числе и в висцеральной жировой ткани, и белками острой фазы, продуцируемыми печенью, способствует формированию инсулино-резистентности и развитию метаболического синдрома [14].

Активация воспаления после ЧКВ носит двухфазный характер, когда на 1 сутки отмечено увеличение относительной исходной концентрации СРБ с последующим их снижением на 5 сутки. Динамика окислительного стресса показала наличие феномена ишемии-реперфузии, с активацией генерации активных форм кислорода на 1 сутки после реваскуляризации миокарда и постепенным восстановлением равновесия ПОЛ/АОС на 5 сутки после ЧКВ [15].

Исходный уровень С-реактивного белка и ФНО-а у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения ФК III не был связан с отдаленным результатом ЧКВ через 12 месяцев, тогда как для СЭФР и ИЛ-6 такая зависимость была установлена – по результатам ROC-анализа. Препредиктивной

способностью в определении риска MACE после ЧКВ обладают следующие маркеры: исходный уровень СЭФР более 98,5 пг/мл, ИЛ-6 – более 17 пг/мл; стабильно высокий уровень ИЛ-6 и ФНО-а в течение 5 суток после ЧКВ, увеличение концентрации СРБ в динамике от 1 к 5 суткам после ЧКВ на фоне увеличения СЭФР на 5 сутки.

ВЫВОДЫ

В исходном статусе у пациентов ИБС стабильной стенокардией ФК III с поражением 3 сосудов статистически значимо увеличивается в крови концентрация интерлейкина-6, фактора некроза опухолей альфа, СРБ, тогда как у больных с однососудистым поражением в крови увеличиваются только медиаторы воспаления ФНО-а и ИЛ-6, а эффекторы воспаления – С-реактивный белок, фибриноген и СЭФР статистически значимо не отличаются от контроля. Лабораторный мониторинг после ЧКВ требуется больным ИБС СН ФК III с высоким уровнем ИЛ-6 до операции и высоким уровнем ФНО-а на 5 сутки после ЧКВ, а также тем пациентам, у которых отмечается увеличение СРБ в динамике от 1 к 5 суткам после ЧКВ. У больных коронарным атеросклерозом после реваскуляризации миокарда выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и уровнем глюкозы ($r=0,86$), СРБ и триглицеридов ($r=0,78$), СРБ и мочевой кислоты ($r=0,88$); отрицательная средней силы связь была между СРБ/ЛПВП ($r=-0,33$), что указывает на опосредованное через воспаление действие факторов кардиометаболического риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. WHO, 2016 Edition. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/en.
2. Patel M.R. Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease (ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017). J Am Coll Cardiol 2017; 69:17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.00/>
3. Трусев И.С., Факторы сосудистого ремоделирования после имплантации стентов с лекарственным покрытием при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. (14.01.05.) / Трусев Иван Сергеевич; ФГБОУ высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗРФ. – С-Пб, 2020.
4. Meredith A.M., et al. PLATINUM QCA: A prospective, multicentre study assessing clinical, angiographic, and intravascular ultrasound outcomes with the novel platinum chromium thin-strut PROMUS Element everolimus-eluting stent in de novo coronary stenoses. EuroIntervention 2012; 7:84–90.
5. Березовская Г.А. Нарушение гемостаза и течение ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации: автореф. дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук. (14.01.05., 14.03.03.)/Березовская Елена Анатольевна; НМИЦ им. В.А. Алмазова. – С-Пб, 2019.
6. Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Махкамов Н.К., Анваров Ж.О. Прогностическая оценка факторов риска развития осложнений коронарных эндоваскулярных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца. Хирургия Узбекистана 2020; 1: 85: с.21–25.
7. Ference B.A., Graham I., Tokgozoglu L., Catapano A.L. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018 Sep 4; 72(10):1141–1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046. PMID: 30165986.
8. Проваторов С.И., Системные проявления воспалительной реакции при коронарном стенти-

- ровании: прогностическая значимость и возможности для фармакологического воздействия: автореф. дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук. (14.01.05., 14.01.13.) / Проваторов Сергей Ильич; НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗРФ. – Москва, 2014.
9. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Современная ревматология 2013; 3: 25–32.
 10. Шлевкова Г.В. Влияние высоких доз аторвастатина на содержание маркеров воспалительной реакции в крови и показатели клеточного иммунитета после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. (14.01.05.) / Шлевкова Галина Владимировна; НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии». – Москва, 2019.
 11. Grundy S.M., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019 Jun 25; 73(24):3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2019; Jun 25; 73(24):3234–3237. PMID: 30423391.
 12. Liu, T., Zhang, L., Joo, D. et al. NF-κB signaling in inflammation. Sig Transduct Target Ther 2017; 2: 17023. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>.
 13. DeFilippis A.P., Young R., McEvoy J.W., Michos E.D., Sandfort V., Kronmal R.A., McClelland R.L., Blaha M.J. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. Eur Heart J. 2017; Feb 21; 38(8):598–608. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw301. PMID: 27436865; PMCID: PMC5837662.
 14. Kayumov U. The formation of a hard «end points» for various risk factors. Journal of biomedicine and practice 2019; 1: 79–84. DOI:10.26739/2181–9300.
 15. Хайбуллина З.Р., Абдуллаева С.Д. Медиаторы и эффекторы воспаления при коронарном атеросклерозе – связь с неоангиогенезом и метаболическим синдромом. Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана 2020; 3: 18–23.

МИОКАРД ИНФАРКТИ ЎТКАЗГАН ВА КОРОНАР ТОМИРЛАР СТЕНТЛАШ АМАЛИЁТИ РЕЖАЛАШТИРИЛАЁТГАН БЕМОРЛАРДА ТЎСАТДАН ЮРАК ЎЛИМИ ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ СУТКАЛИК ЭКГ МОНИТОРЛАШ ОРҚАЛИ БАХОЛАШ

ТУРСУНОВ Э.Я., ЗАКИРОВ Н.У., КЕВОРКОВ А.Г.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЧЕРЕЗ СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И РЕАЛИЗАЦИЯ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА И ПЛАНИРУЮЩИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Турсунов Э.Я., Закиров Н.У., Кеворков А.Г.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

Прогнозирование риска внезапной сердечной смерти и реализация соответствующих профилактических мер у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и сохранной фракцией выброса левого желудочка, остается серьезной и нерешенной проблемой, что подталкивает исследователей к поиску новых недорогих методов исследования. Суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы способно выявить несколько предикторов, позволяющих не только оценить наличие риска внезапной смерти, но и стратифицировать пациентов по соответствующим группам в зависимости от уровня риска. Учитывая прогностическую значимость выявленных электрокардиографических факторов риска, основной целью работы было определение распространенности данных факторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Исследование показало, что 97 % пациентов имели хотя бы 1 из 5 факторов риска, а 3 и более факторов риска были выявлены у 21 % пациентов.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, неинвазивные факторы риска, желудочковая аритмия, реваскуляризация миокарда.

SUMMARY

24-HOUR HOLTER ECG MONITORING IN PATIENTS WHO HAVE HAD MYOCARDIAL INFARCTION AND SCHEDULED CORONARY ARTERY STENTING PRACTICE WITH HIGH RISK OF SUDDEN CARDIAC DEATH**Tursunov E.Ya., Zakirov N.U., Keverkov A.G.***Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology. Tashkent. Uzbekistan*

Since predicting the risk of sudden cardiac death and the implementation of appropriate preventive measures in patients with myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction remains a serious and unsolved problem, which pushes researchers to search for low cost new technologies. In patients with myocardial infarction, several risk factors identified by continuous electrocardiogram monitoring allow early detection of the risk of sudden death and classification of patients into appropriate risk groups. Given the prognostic significance of the identified electrocardiographic risk factors, the main goal of the work was to determine the prevalence of these factors in patients with myocardial infarction. The study showed that 97 % of patients had at least 1 of 5 risk factors, and 3 or more risk factors were identified in 21 % of patients.

Keywords: sudden cardiac death, myocardial infarction, non-invasive risk factors, ventricular arrhythmia, myocardial revascularization.

ХУЛОСА

МИОКАРД ИНФАРКТИ ЎТКАЗГАН ВА КОРОНАР ТОМИРЛАР СТЕНТЛАШ АМАЛИЁТИ РЕЖАЛАШ-ТИРИЛАЁТГАН БЕМОРЛАРДА ТЎСАТДАН ЮРАК ЎЛИМИ ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ СУТКАЛИК ЭКГ МОНИТОРЛАШ ОРҚАЛИ БАХОЛАШ**Турсунов Э.Я., Закиров Н.У., Кеворков А.Г.***Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент. Ўзбекистон*

Миокард инфаркти ўтказган ва чап қоринча қон отиш фракцияси сақланган беморларда тусатдан юрак ўлими хавфини олдиндан башорат қилиш ва тегишли профилактик чораларни амалга ошириш жиддий ва охиригача хал қилинмаган муаммо бўлиб қолаётганлиги сабабли, изланувчиларда янги арзон информатив технологиялар ўйлаб топишга туртки бўлмоқда. Суткалик холтер монитор текшируви орқали аниқланувчи бир нечта хавф омиллари тўсатдан ўлимни олдиндан аниқлашда ва беморларни тегишли хавф гуруҳларига тоифалашда имкон беради. Прогностик жиҳатдан муҳим аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда миокард инфаркти ўтказган беморларда хавф омиллари тарқалганлик даражасини аниқлаш илмий мақоланинг асосий мақсади ҳисобланди. Тадқиқот натижаларига кўра 97 % беморларда 5 та хавф омилнинг энг камида 1 таси учраши, 3 ва ундан ортиқ хавф омили эса 21 % беморда аниқланди.

Калит сўзлар: тўсатдан юрак ўлими, миокард инфаркти, ноинвазив хавф омиллари, қоринчалар аритмияси, миокард ревааскуляризацияси.

Муаммонинг долзарблиги:

Бугунги кунга келиб юрак қон томир касалликларининг даволаш ва диагностикасида замонавий илғор методларнинг қўлланилишига қарамасдан миокард инфарктдан ўлим кўрсаткичи юқорилигича қолмоқда [1]. Миокард инфарктининг (МИ) энг кўп учровчи асоратларидан бири бу ҳаёт учун хавфли аритмиялардир. МИ ўтказган беморларнинг 25 % дан 50 % гача қисми тўсатдан юрак ўлимига (ТЮЎ) олиб келувчи қоринчалар тахикардияси ёки қоринчалар фибрилляцияси кузатилиши сабабли вафот этади [2]. МИнинг дастлабки даврларида асосан аритмоген бўлмаган сабаблар яъни такрорий ўтказилган миокард инфаркти ёки қоринчалар деворининг ўткир ёрилиши туфайли ТЮЎ содир бўлса МИнинг кечки даврларида чандиқ тўқима ҳосил бўлгандан сўнг, 50 % дан кўпроқ беморларда ТЮЎ қоринчалар тахикардияси сабабли кузатилади [4]. Ўтказилган миокард ин-

фарктдан кейинги чап қоринча қон отиш фраксияси (ЧҚҚОФ) >40 % дан юқори бўлган беморларда ТЮЎ 1 йилда содир бўлиши 0,6–1,0 % га тенг [3].

Кардиовертер дефибриллятор (КД) ўрнатиш орқали МИ ўтказган ва ҳаёт учун хавфли қоринчалар аритмияси кузатилиши мумкин бўлган беморларнинг ҳаётини сезиларли даражада узайтириш мумкин. Европа кардиологлар жамиятининг амалдаги тавсияси МИдан кейин ТЮЎнинг бирламчи олдини олиш учун имплантация қилинадиган КД дан профилактик фойдаланиш Миокард инфарктининг 40 кунлик давридан сўнг ва ЧҚҚОФ 35 % дан паст бўлган ҳолатлардагина юқори самарали деб ҳисобланади [5, 6]. Вахоланки ТЮЎ структурасида ЧҚҚОФ сақланган беморларнинг улуши 70 % га яқинни ташкил қилиши ва ушбу гуруҳ беморларининг барчасида КД имплантацияси етарлича самарали эмаслиги сабаб мос равишда ушбу муоммога янгича ечим излаб то-



пишни талаб қилади. Сунгги йилларда ўтказилган тадқиқотларда коронар томир реваскуляризацияси амалиёти МИ ўтказган беморларнинг узоқ муддатли прогнозини сезиларли даражада яхшилаши исботланган [7, 8]. Хусусан адекват реваскуляризация инфарктдан кейинги чандиқ атрофидаги тўқимада ишемия ва гибелнация жараёнининг камайитириши хисобига ҳаёт учун хавфли аритмияларни юзага келишини ҳам камайитириши тахмин қилинади [9].

Яқинда ўтказилган PRESERVE EF [3] тадқиқоти шуни кўрсатдики, ЧҚҚОФ нисбатан сақланган (40–50%) ва сақланган ($\geq 50\%$) МИдан кейинги беморларда маълум ўзига хос хавф омиллари мавжудлиги ТЮЎ хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаб олишга имқон беради. Ноинвазив текширув усуллари орқали аниқланувчи юрак ритми вариабеллиги (ЮРВ), юрак ритми турбулентлилиги (ЮРТ), Суткалик холтер монитор электрокардиографик (ХМЭКГ) кузатувида ҳаёт учун хавфли қоринчалар аритмияларининг мавжудлиги ва корригирланган QT интервали кўрсаткичларнинг патологик ўзгариши ТЮЎ содир бўлишининг кучли башоратловчи омиллари бўлиб хисобланади [10]. Юқорида қайд этилган хавф омилларини қўллаш орқали ЧҚҚОФ пасайган ($< 35\%$) беморларда ARTAMI, ABCD, MUSTT каби йирик тадқиқотларда ТЮЎни башоратловчи шкалалар ишлаб чиқилган [4]. Аммо ЧҚҚОФ 40% дан юқори бўлган беморларда ушбу камчиқим юқори информатив методларнинг ТЮЎ хавф омилларини башоратлаш имкониятларига муносабат турличалигича қолмоқда.

Тадқиқот мақсади: Миокард инфаркти ўтказган ва коронар томирлар стентлаш амалиёти режалаштирилаётган, шунингдек чап қоринча қон отиш фракцияси сақланган беморларда ТЮЎ хавф омилларини суткалик холтер ЭКГ мониторинг оралиги баҳолаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари: Тадқиқотда ҳар икки жинсдаги (82,5% эркаклар) 39–70 ёшдаги (ўртача ёши $61,6 \pm 7,9$ ёш) 137 нафар бемор олиниб, анамнезида турли хил локализацияли МИ ўтказган, инфарктдан кейин 40 кун ва ундан кўп вақт ўтган ва систолик ЧҚҚОФ $> 40\%$ дан юқори бўлган беморлар (ўртача ЧҚҚОФ $50,12 \pm 9,8$) олинди. Миокард инфаркти тўртинчи универсал Миокард инфаркти аниқлагичи мезонларига мувофиқ ташхис қўйилган (ЕСС, 2018).

Тадқиқотга барқарор синус ритми бўлмаган, синоаурикуляр ёки атриовентрикуляр ўтказувчанлиги бузилган, анамнезида миокард инфаркти

бўлмаган, юрак ритми вариабеллиги ва бошқа хавф омиллар кўрсаткичларини сезиларли даражада ўзгартирадиган касалликлари (қандли диабет, гипо- ёки гипертиреоз, гипертермия, алкоголизм, оғир жигар ёки буйрак етишмовчилиги, онкологик касалликлар ва бошқалар) бўлган беморлар киритилмаган.

Шифохонага ётқизилгандан сўнг барча беморлар кенг қамровли клиник ва биокимёвий қон текшируви, трансторакал эхокардиография, селектив коронар ангио- ва вентрикулография, шунингдек Cardio Sens + тизими (ХАИ-МЕДИКА, Украина) ёрдамида 24 соатлик ХМЭКГ текшируви ўтказилди. Текширув антиагрегантлар, б-блокаторлар, АПФ ингибиторлари ёки АРА, индивидуал танланган дозаларда статинлар, нитратлар (агар зарур бўлса), шунингдек заруратга қараб амиодаронни ўз ичига олган стандарт терапия фонида беморларнинг эркин ҳаракатланиши шароитида ўтказилди. ТЮЎнинг ХМЭКГ текшируви бўйича ноинвазив хавф омиллари (НИХО) сифатида куйидагилар баҳоланди [10]:

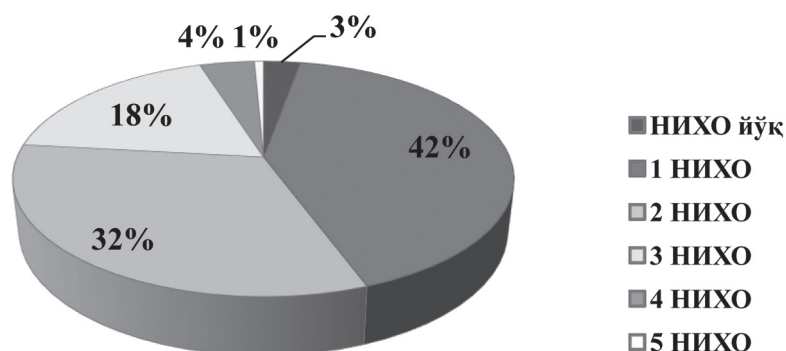
1. Қоринчалар экстрасистолияларининг 10/соатдан кўплиги (Bigger бўйича).
2. Нотурғун қоринчалар тахикардиясининг мавжудлиги (3та ва ундан кўп навбатлашиб келган қоринчалар экстрасистолиялари).
3. Юрак ритми вариабеллиги кўрсаткичи SDNN < 70 мс² дан пасайиши.
4. Юрак ритми турбулентлиги T_0 ва/ёки T_s кўрсаткичининг бузилиши ($G. Schmidt$ томонидан қабул қилинган кўрсаткичлар: $T_0 < 0\%$ ва $T_s > 2,5$ мс/RRi),
5. Корригирланган QT интервалининг узайиши (5) ($Frederica$ бўйича) QT оралиғи эркакларда > 440 мс ва аёлларда > 450 мс дан ортиши.

Материалларга статистик ишлов бериш Microsoft Office Excel 2013, Statistica for Windows v10. учун Статистика ёрдамида амалга оширилди. Материаллар ўртача ва стандарт оғиш сифатида тақдим этилади. Ўзгаришлар $p < 0,05$ да ишонарли деб ҳисобланди.

Тадқиқот натижалари:

Олинган маълумотлар беморларнинг текширилган тоифасида ТЮЎ учун инвазив бўлмаган хавф омилларининг кенг даражада тарқалганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, фақат тўртта (2,9%) беморда ўрганилган ноинвазив хавф омилларидан бирортаси аниқланмади. 1 та НИХО 59 (43,1%) беморда, 2 та НИХО 46 (33,6%) беморда, 3 та НИХО 42 (15,3%) беморда, 4 та НИХО 6 (4,4%) нафар беморда ва барча ноинвазив хавф омиллари мавжуд 1 та (0,73%) бемор аниқланди.

Хавф омилларининг беморлар орасида тарқалиш нисбати



1-расм. Ноинвазив хавф омилларининг беморлар орасида тарқалиш нисбати

Хавф омиллар учраш частотаси ўзоро таққосланганда энг кўп учровчи НИХО бу ЮРВ кўрсаткичини тавсифловчи SDNN индексининг пасайиши 128 (93,45) нафар беморларда қайд этилган, 106 (76,8%) нафар беморда эса ушбу

кўрсаткич сезиларли даражада (<50 мс²) пастлигини алоҳида эътиборга лойиқ хол сифатида тақидлаб ўтиш зарур. Шу боис ушбу кўрсаткичининг ўртача қиймати умумий беморларда критик даражада пастлигини $42,3 \pm 25,0$ мс² кўриш мумкин.

1-жадвал

Умумий гуруҳ беморларнинг ХМЭКГ текширув натижалари бўйича кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Қиймат	Кўрсаткич	Қиймат
ЮУС, зарба/мин	$68,8 \pm 9,6$	SDNN, мс	$42,3 \pm 25,0$
Максимал ЮУС, зарба/мин	$102,3 \pm 15,8$	SDANN, мс	$79,8 \pm 29,4$
Минимал ЮУС, зарба/мин	$54,7 \pm 8,8$	rMSSD, мс	$29,3 \pm 41,7$
ЮУС кундузи, зарба/мин	$71,4 \pm 12,4$	pNN50, %	$5,9 \pm 10,9$
ЮУС тунда, зарба/мин	$65,7 \pm 9,4$	HRV TI	$8,8 \pm 3,1$
ПХҚА, n (%)	68 (49,6%)	TP, мс ²	$2533,1 \pm 4084,7$
ҚЭ зичлиги, %	$1,0 \pm 3,0$	ULF, мс ²	$264,9 \pm 1099,9$
QT, мс	$394,3 \pm 38,2$	VLF, мс ²	$1284,0 \pm 948,3$
QTc, мс	$423,2 \pm 30,7$	LF, мс ²	$472,4 \pm 592,5$
dQT, мс	$33,3 \pm 21,3$	LFnorm, %	$64,6 \pm 15,4$
dQTc, мс	$21,2 \pm 18,0$	HF, мс ²	$511,9 \pm 1908,6$
To, %	$-0,71 \pm 1,33$	HFnorm, %	$35,3 \pm 15,3$
Ts, мс/RRi	$2,37 \pm 3,51$	LF/HF	$3,2 \pm 2,1$

Қоринчалар экстрасистолиясининг тез-тез (>10 /соат) учраши 57 (41,6%) нафар беморда кузатилиб, қоринча экстрасистолиясининг ўртача зичлиги $1,0 \pm 3\%$ ни ташкил этган. Политоп қоринчалар экстрасистолиялари 65 (47,5%) беморда, жуфт қоринчалар экстрасистолияси 45 (32,5%) шунингдек нотурғун қоринчалар тахикардияси 13 (9,4%) нафар беморда аниқланган. То ва/ёки Ts ЮРТ кўрсаткичларининг патологик ўзгариши 34 (24,8%) беморларда кузатилиб, икки кўрсаткичларининг ҳам патологик ўзгариши 7 (5,1%) нафар беморда аниқланган. QTc интервали давомийлигининг узайиши 31 (22,6%) беморда қайд этилган бўлиб, ўртача кўрсаткич $423,2 \pm 30,7$ га тенг.

Хулоса: Тадқиқотимизда ХМЭКГ текшируви асосида аниқланган ТЮЎни башоротловчи 5 та хавф омиллари анамнезида миокард инфаркти ўтказган

ва чап қоринча қон отиш фракцияси сақланиб қолган беморларда кенг тарқалганлигини кўрсатди. Энг кўп учровчи ноинвазив хавф омили сифатида юқоридаги беморлар тоифасида юрак ритми вариабеллигининг пасайиши (94%) ва биггер бўйича қоринчалар экстрасистолиясининг соатига 10 тадан ортиқ учраши (40%) бўлса, юрак ритм турбулентлигининг патологик ўзгариши, нотурғун қоринчалар тахикардияси ва корригирланган QT интервали дисперсияси узайиши нисбатан камроқ учрайди.

Ҳозирги кунда ЧҚҚОФ 40% дан юқори бўлган ва миокард инфаркти ўтказган беморларда тўсатдан ўлимнинг олдини олиш бўйича аниқ тавсиялар мавжуд эмаслигига қарамай, ТЮЎни хавф омиллари орқали башоротлаш мақсадга мувофиқ. Алоҳида беморларда ХМЭКГ текширувида аниқланувчи хавф омилларнинг сони ортиб бо-



риши билан бир вақтда ТЮЎ юзага келиш хавфи ҳам ортиб боради. Шу сабабли беморларни хавф омиллари учраш сони бўйича гуруҳларга ажратиш орқали аниқланган юқори хавф гуруҳли беморларга алоҳида эътибор билан ёндашишни талаб

қилади. Жумладан оптимал дори профилактикаси фонида қоронар томир реваскуляризацияси амалиёти ва ёки кардиовертер дефибрилляторни профилактик ўрнатиш зарурати асосланган ҳолда тавсия қилинади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Joshua Chadwick Jayaraj, Karapet Davatyan, S.S. Subramanian and Jemmi Priya. Epidemiology of Myocardial Infarction, Myocardial Infarction, Burak Pamukçu, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.74768.
2. Zheng Z.J., Croft J.B., Giles W.H., Mensah G.A. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104(18):2158–2163.
3. Gatzoulis K.A., Tsiachris D., Arsenos P., et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. *Eur Heart J* 2019; 40:2940–294.
4. An h. Bui and jonathan w. Waks. Risk stratification of sudden cardiac death after acute myocardial infarction. *J Innovation Cardiac Rhythm Manage*. 2018; 9(2):3035–3049.
5. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al. AHA/ACC/ HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018; 138:e272–e391.
6. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36:2793–2867.
7. Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A., Jain A., Sopko G., Marchenko A., Ali I.S., Pohost G., Gradinar S., Abraham W.T., Yui M., Prabhakaran D., Szwed H., Ferrazzi P., Petrie M.C., O'Connor C.M., Panchavinnin P., She L., Bonow R.O., Rankin G.R., Jones R.H., Rouleau J.L.; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364:1607–1616.
8. Kurbanov R.D., Mullabaeva G.U., Irisov J.B. The influence of myocardial revascularization on the ventricular arrhythmia in patients with ischemic heart disease *Medical Science* 2017; 103–106.
9. Felices Nieto A., et al. Coronary Artery Revascularization and Aneurysmectomy in Ventricular Arrhythmias in the Chronic Phase of Myocardial Infarction *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(10):1052–1056.
10. Huang D., Huo Y., Zhang S., Huang C., Han Y. Prevention of sudden cardiac death after revascularization for coronary heart disease. *Int J Heart Rhythm* 2018; 3:1–15.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АКСАРИТМИНА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

КУЧКАРОВ Х.Ш.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

ATRIYAL FIBRILATSIYADAGI AXARITMINING RETSIDIVGA QARSHI SAMARADORLIGINING DASTLABKI NATIJALARI

Kuchkarov X.Sh.

Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston.

Bo'lmachalar fibrillyatsiyasi eng keng tarqalgan va ijtimoiy ahamiyatga ega bo'lgan yurak ritmining buzilishlaridan biridir. Ushbu maqolada IC sinfiga mansub mahalliy preparat – aksaritminning uzoq muddat qo'llangandagi profilaktik samaradorligi natijalari muhokama qilinadi. 12 oy ichida aksaritminning profilaktik samaradorligi 78,6% ni tashkil etdi, bu ancha yuqori ko'rsatkichdir. Aksaritmin huddi allapinin singari o'simlik moddalaridan tayyorlanganini inobatga olsak, nazarimizda ushbu dori vositasiga klinik aritmologiyada talab yuqori bo'ladi.

Kalit so'zlar: bo'lmachalar fibrillyatsiyasi, antiaritmik dori vositalari, aksaritmin.

SUMMARY

PRELIMINARY RESULTS OF THE ANTI-RECURRENT EFFICACY OF AKSARITMIN IN ATRIAL FIBRILLATION

Kuchkarov H.Sh.

Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology, Tashkent, Uzbekistan.

Atrial fibrillation is one of the most common and socially significant cardiac arrhythmias. This article discusses the results of anti-recurrent efficacy of the domestic antiarrhythmic drug of the IC class aksaritmin with long-term use. Within 12 months, the prophylactic efficacy of aksaritmin was 78.6%, which is a fairly high result. Considering that aksaritmin, like allapinin, has plant origin, in our opinion, this drug will be in demand in clinical arrhythmology.

Key words: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, aksaritmin.

РЕЗЮМЕ

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АКСАРИТМИНА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Кучкаров Х.Ш.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

Фибрилляция предсердий является одной из самых распространенных и социально значимых нарушений ритма сердца. В данной статье рассматриваются результаты противорецидивной эффективности отечественного антиаритмического препарата IC класса аксаритмина при длительном применении. В течение 12 месяцев профилактическая эффективность аксаритмина составила 78,6%, что является достаточно высоким показателем. Если учитывать, что аксаритмин также, как и аллапинин, имеет растительное происхождение, на наш взгляд, то этот препарат будет востребованным в клинической аритмологии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, аксаритмин.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных форм аритмий, встречающаяся в общей популяции в 2% случаев. С увеличением возраста повышается и вероятность развития ФП. ФП выявляется у 3,8% лиц старше 60 лет и у 9% лиц старше 80 лет [1]. ФП является причиной 20–30% всех ишемических инсультов (ИИ) [2, 3]. Кроме того, недиагностированная («немая») ФП может оказаться причиной некоторых случаев «криптогенных» инсультов [4, 5]. Пароксизмальная ФП увеличивает риск инсульта в той же степени, как другие формы ФП (персистирующая или постоянная) [6].

При лечении (купирование и профилактика пароксизмов) ФП наряду с высокотехнологичными методами лечения (изоляция легочных вен и другие) успешно применяется и медикаментозная терапия. Для пациентов, не имеющих выраженное структурное заболевание сердца, наиболее часто используются антиаритмические препараты (ААП) IC класса, такие как пропафенон, этацинин, аллапинин и другие. По данным авторов, при лечении больных с частыми пароксизмами ФП аллапинин в дозе 75–150 мг/сут. оказался достаточно эффективным в предупреждении приступов, по сравнению с другими антиаритмическими препаратами, такими как хинидин бисульфат (750–1000 мг/сут.) и дигопирамида фосфат (400–600 мг/сут.) (71% против 18 и 46% соответственно). В другом сравнительном исследовании у больных с пароксизмальной ФП аллапинин проявил большую способность

удлинять интервал до первого рецидива ФП по сравнению с этацином, не выявив значимых отличий от действия амиодарона [7].

Однако в ряде случаев (18–65%) отмечаются побочные эффекты преимущественно со стороны центральной нервной системы (головокружения, тяжесть в голове, диплопия), которые ограничивают сферу его применения и требуют отмены препарата до 10% случаев [8, 9, 10].

В этой связи научно-практический интерес представляет новый ААП – аксаритмин. Препарат аксаритмин разработан сотрудниками Института химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан и является суммой девяти алкалоидов, близких по химическому строению к лаппаконитину (аллапинин). Аксаритмин получают из корней и корневищ растения борца северного (*Aconitum septentrionale*). Технология его получения намного проще, а экономическая себестоимость получения сырья в 2 раза ниже, чем у аллапинина [11, 12].

Цель исследования: изучить противорецидивную эффективность отечественного антиаритмического препарата IC класса аксаритмина при фибрилляции предсердий у больных без или с минимальными органическими изменениями миокарда.

Материалы и методы исследования: исследование проведено в рамках НИР лаборатории Аритмий сердца для изучения эффективности и безопасности длительного (12 и более месяцев) применения нового отечественного антиаритми-

ческого препарата IC класса аксаритмин. Исследование являлось открытым, предварительным, проспективным. В исследование включены 28 больных в возрасте 20–78 лет (средний возраст $61,5 \pm 9,9$ лет) с фибрилляцией предсердий, не имеющих, структурных изменений в миокарде и давших письменное информированное согласие на включение в исследование (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметры	Пациенты с ФП
Количество больных, <i>n</i>	28
Возраст, лет	$61,5 \pm 9,9$
Мужчины <i>n</i>	19 (68 %)
Женщины <i>n</i>	9 (32 %)
Анамнез аритмии, месяцы	$20,8 \pm 10,9$
ИМТ, кг/м ²	$28,2 \pm 4,8$
ЛП мм	$40,4 \pm 6,3$
КДР	$55,7 \pm 5,5$
ФВ, %	$60,7 \pm 7,9$
ДДЛЖ (1 тип), %	71,4

Критерии исключения из исследования: возраст больных до 18 и старше 80 лет, острый инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA и/или фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 50 %, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II–III степени, гипертрофия левого желудочка ≥ 14 мм, печеночная и почечная недостаточность и другие сопутствующие болезни в стадии декомпенсации, беременность и лактация, прием других ААП.

Всем пациентам в начале исследования выполнялась электрокардиография (ЭКГ), в том числе с острой лекарственной пробой, эхокардиография (ЭхоКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), УЗИ печени и почек, биохимический анализ крови (липидный спектр, коагулограмма, глюкоза крови, АЛТ, АСТ, билирубин, мочевины, креатинин, ТТГ, свободный Т4, ревматоидный фактор, С-реактивный белок, АСЛО и электролиты) для исключения сопутствующих состояний, потенциально генерирующих различные нарушения ритма сердца. Учитывая условную принадлежность аксаритмина к IC классу ААП особое внимание было направлено на показатели ЭхоКГ. Больным, помимо аксаритмина, была назначена стандартная терапия в соответствии с основным заболеванием. Антиаритмическая эффективность (ААЭ) аксаритмина оценивалась на 4–5 день приёма, а также через 1, 6 и 12 месяцев от начала его приема на фоне базисной терапии основного заболевания с помощью ЭКГ и ХМЭКГ. Те больные, у которых в течение года наблюда-

лись пароксизмы ($n=6$), в соответствии с количеством пароксизмов, были распределены по группам: с частыми приступами ФП по Levy ($n=4$, 67%), если наблюдалось 2 и более пароксизмов за 3 месяца и пациенты с редкими ФП по Levy ($n=2$, 33%), если наблюдалось менее 2 пароксизмов за 3 месяца (рис. 1).

■ Редкая по Levy, $n=2$ ■ Частая по Levy, $n=4$

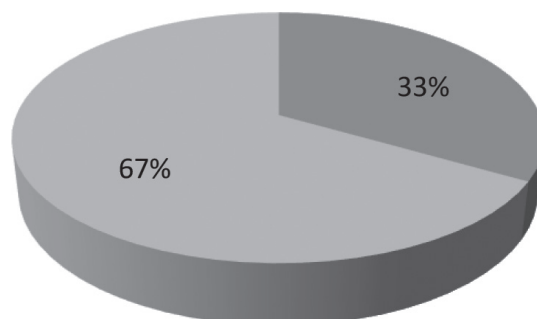
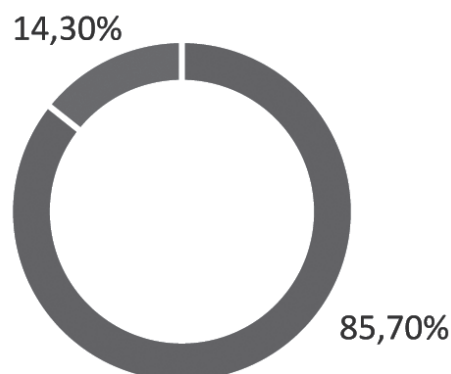


Рис. 1. Частота пароксизмов ФП в течение года

Результаты исследования: Основным заболеванием, встречавшимся у больных была гипертоническая болезнь (ГБ), которая отмечалась у 24 (85,7 %) пациентов. Ещё 4 (14,3 %) больных страдали хроническим миокардитом (рис. 2).

Фибрилляция предсердий



■ ГБ ■ Хронический миокардит

Рис. 2. Распределение больных по этиологии

Сравнительный анализ противорецидивной эффективности аксаритмина, проведенный на 4–5 день, показал, что в дозе 75–100 мг/сут аксаритмин оказал ААЭ у всех 28 (100 %) больных. ААЭ препарата составила 96,4 % ($n=27$) за 1 месяц, 82 % ($n=23$) за 6 месяцев и 78,6 % ($n=22$) в конце года (рис. 3). Как было сказано выше, у 6 больных (21,4 %) наблюдались пароксизмы в течение года и они были переведены на приём другого ААП, или была рекомендована процедура электрофизиологического исследования с радиочастотной аблацией (рис. 3).

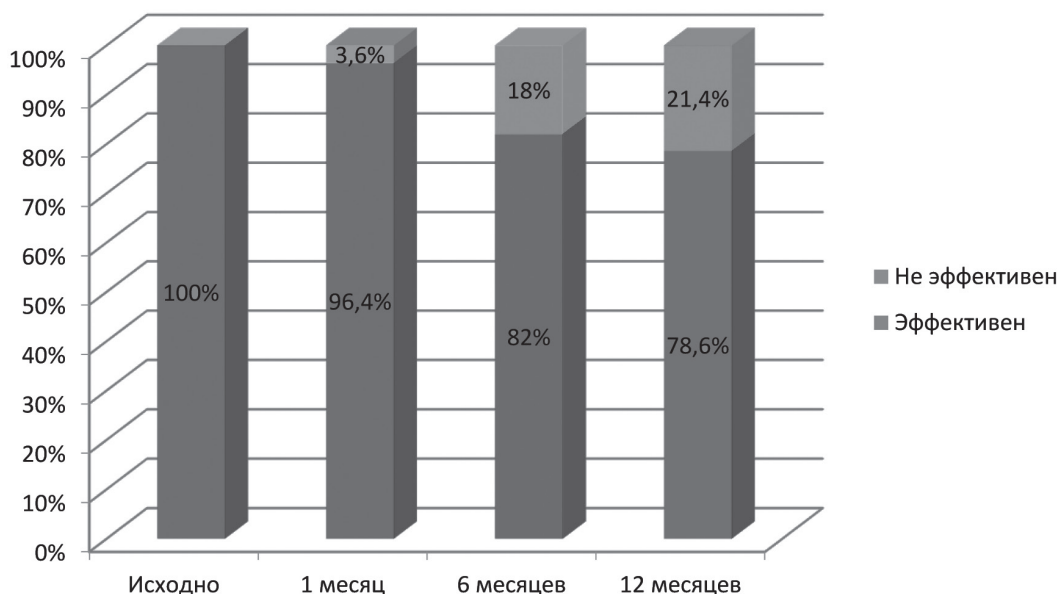


Рис. 3. Противорецидивная эффективность аксаритмина при ФП в течение 12 месяцев, $n=28$

Противорецидивная эффективность аксаритмина к концу года в возрастной группе <60 лет составила 81 %, >60 лет составила 75 %, что ха-

рактеризует эффективность препарата во всех возрастных группах (рис. 4).

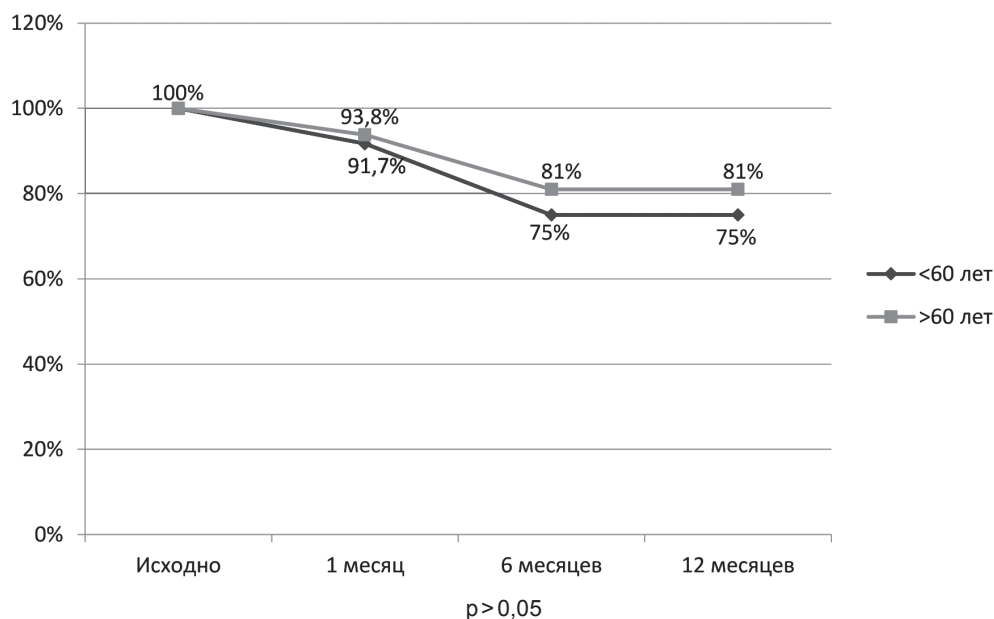


Рис. 4. Эффективность аксаритмина в зависимости от возраста

Как было отмечено выше, средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил $28,2 \pm 4,8$ кг/м². Анализ показал, что в категории ИМТ >30 кг/м² ААЭ препарата была 70 %, при ИМТ <30 кг/м² соответственно 83,3 % на 6 – месяц и 12 – месяц наблюдения, при том что на 1 – месяце ААЭ была 90 % и 94 % соответственно.

18 (64 %) больных принимали бета-блокаторы в составе стандартной терапии, что усиливает

ААЭ аксаритмина при любых видах нарушений ритма сердца, в т.ч. и при ФП. Так, проведенный анализ показал, что в подгруппе больных принимавших бета-блокаторы в комбинации с аксаритмином, профилактическая эффективность препарата составила 100 % против 90 % у пациентов, принимавших только аксаритмин, на 1 – месяц, 88,9 % против 70 % на 6 – месяц и 83,3 % против 70 % на 12 месяц соответственно (рис. 5).

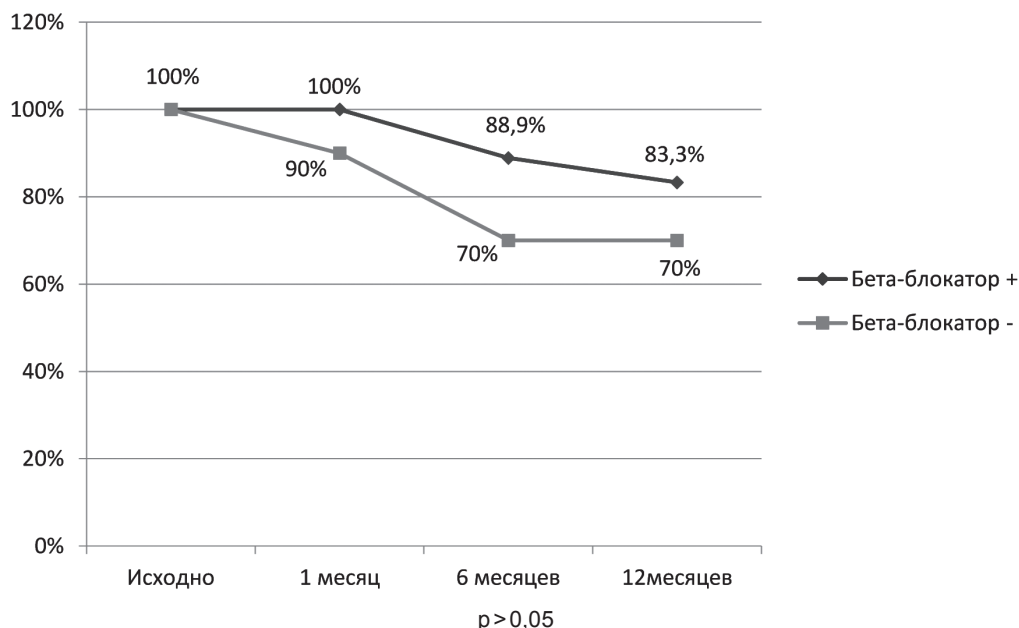


Рис. 5. Эффективность аксаритмина в комбинации с бета-блокаторами

Как известно, артериальная гипертензия (АГ) является одним из факторов, влияющих на прогрессирование ФП и перехода её в персистирующую и/или постоянную формы. Анализ материала демонстрирует, что пациенты, не страдающие АГ, сохраняли синусовый ритм дольше (81,8%) по сравнению с пациентами (76,5%) с повышенным артериальным давлением (всем больным проводилась адекватная антигипертензивная терапия в соответствии со стандартами лечения АГ). Есте-

ственно, размеры и объем левого предсердия оказывают существенное влияние на возникновение и течения ФП. В нашем исследовании пациенты, имеющие по ЭхоКГ передне-задний размер ЛП менее 40 мм, имели лучшую ААЭ аксаритмина, (80%) чем больные с дилатированным ЛП (но не более 45 мм) (76,9%), что, однако, не показало статистически значимую разницу. Данный факт, по нашему мнению, может быть связан с относительно небольшим количеством исследуемых (рис. 6).

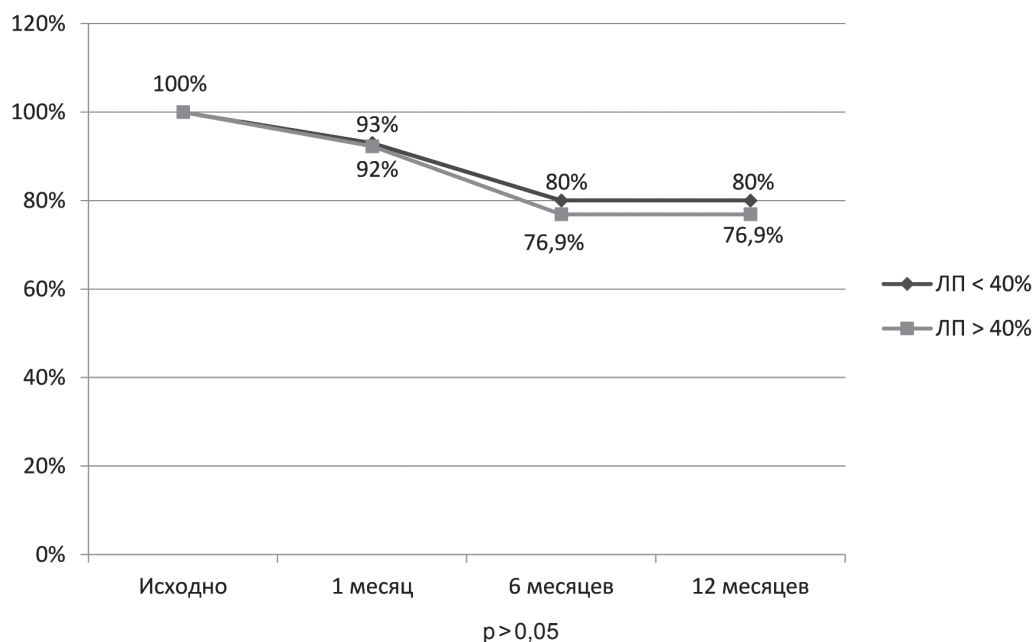


Рис. 6. Эффективность аксаритмина в зависимости от размера ЛП

Обсуждение: в лаборатории аритмий сердца РСНПМЦК РУз уже многие годы успешно исследуются различные ААП при разных нарушениях

ритма сердца. В том числе в нашей лаборатории эффективно проводятся клинические исследования отечественных ААП, таких как аллапинин и

аксаритмин. Как известно, несмотря на имеющиеся ограничения по применению ААП IC класса у больных с тяжелыми органическими изменениями миокарда, препараты данной группы с большой эффективностью применяются у многочисленной группы пациентов с отсутствием органического заболевания миокарда или с минимальными их проявлениями. Исходя из высокой ААЭ и относительной безопасности, подтвержденной несколькими исследованиями, аллапинин занял достойное место в действующих рекомендациях Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции и ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (2012 г.), а также в евразийских рекомендациях по ведению больных с фибрилляцией предсердий (2019 г.).

Аксаритмин лучше переносится пациентами и вызывает в 2,4 раза реже нежелательных реакций, чем аллапинин. При этом, как показало наше ис-

следование, аксаритмин не уступает аллапинину по ААЭ при фибрилляции предсердий. Полученные результаты (ААЭ препарата составила 96,4% ($n=27$) на 1 месяц, 82% ($n=23$) за 6 месяцев и 78,6% ($n=22$) в конце года) показывают, что перед нами открываются новые перспективные возможности в профилактике нарушений ритма сердца.

ВЫВОДЫ:

1. Аксаритмин показал хорошие предварительные результаты по профилактике ФП за год (78,6%), что является еще одной полезной опцией для кардиологов.
2. ААЭ препарата повышается при комбинации с бета-блокаторами (83,3% против 70%), особенно если имеются показания к назначению бета-блокаторов.
3. Есть все основания для продолжения изучения ААЭ аксаритмина при ФП, в том числе в сравнении с другими широко известными ААП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–521.
2. Kishore A., et al. *Stroke*. 2014 Feb; 45(2):520–526. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433. Epub 2014 Jan 2.
3. Henriksson K.M., et al. *The International Journal of Life Cycle Assessment* 17(3): 304–313 DOI: 10.1007/s11367–011–0369–4.
4. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., et al. *Eur Heart J*. 2007 Nov; 28(22):2803–17. doi: 10.1093/eurheartj/ehm358. Epub 2007 Sep 25.
5. Knecht S., Oelschlaeger C., Duning T., et al. *Eur Heart J*. 2008 Sep; 29(17):2125–32. doi: 10.1093/eurheartj/ehn341. Epub 2008 Jul 29.
6. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. *Heart*. 2010 Feb; 96(4):275–80. doi: 10.1136/hrt.2009.175786. Epub 2009 Aug 25.
7. Соколов С.Ф. Аллапинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. *Русский медицинский журнал*. №4 от 21.02.2012.
8. Соколов С.Ф., Бакалов С.А., Миронова Н.А. и др. Эффективность и безопасность аллапинина при краткосрочном и длительном лечении больных с доброкачественной желудочковой экстрасистолой. *Кардиология* 2014; 1: 20–6.
9. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л., Илькова Е. Современные аспекты применения аллапинина при нарушениях сердечного ритма. *Врач* 2015; 2: 1–2].
10. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Фармакодинамика и эффективность аллапинина у больных с нарушениями ритма сердца. *Клиническая медицина* 1989; 10: 53–55.
11. Джахангиров Ф.Н., Касимова К.Р. Доклиническое токсикологическое исследование суммы алкалоидов из *Aconitum Septentrionale* (аксаритмин). *Инфекция, иммунитет и фармакология* 2009; 1: 26–30].
12. Джахангиров Ф.Н., Касимова К.Р. Изучение острой токсичности и противоаритмической активности суммы алкалоидов из *Aconitum-septentrionale* (аксаритмин). *Фармацевтический вестник Узбекистана* 2009; 2: 67–70.



ОЦЕНКА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

МАКСУДОВ М.Ф.

СП ООО «Fedorovich klinikasi», г. Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

МАГНИТ-РЕЗОНАНС ТОМОГРАФИЯ БИЛАН КОРОНАР АРТЕРИЛАРНИ БАХОЛАШ

Максудов М.Ф.

«Fedorovich klinikasi» Қўшма корхонаси, Тошкент, Ўзбекистон

Мақсад: эталон стандарт сифатида анъанавий инвазив коронарангиография (КАГ) ёрдамида МР-коронарангиография (МР-КА) усулининг диагностик кўрсаткичларини баҳолаш.

Материаллар ва усуллар. 20 беморга МР-КА, сўнгра КАГ бажарилган. МР-КА магнит майдон кучи 3 Тесла (Тл) бўлган МР сканер ёрдамида бажарилган. МР-КА ва КАГни таққослашда референс диаметри 1,5 мм дан юқори бўлган коронар сегментлар киритилган. Огир коронар артерия стенозини аниқлашда сезувчанлик, ўзига хослик, ижобий ва салбий тахминий қийматлар ва аниқлиги баҳоланди.

Асосий натижалар. Бизнинг ишимизда КАГ тамонидан тасдиқланган $\geq 50\%$ коронар артерия стенозини аниқлашда МР-КАнинг диагностик хусусиятлари баҳоланган. МР-КА барча 20 беморда муваффақиятли ўтказилди. 280 та сегментдан сифат кўрсаткичи 1 баллдан юқори ва диаметри 1,5 мм юқори бўлган 240 та (85,7%) сегментлар тахлилларга киритилган. Беморга йўналтирилган тахлилда сезгирлик, ўзига хослик, ижобий ва салбий тахминий қийматлари ва аниқлиги кетма-кетлиги билан 83,3%, 75,0%, 83,3%, 75% ва 80% ташкил етди.

Хулоса. 3Тл магнит майдон кучига эга бўлган МР-КА инвазив бўлмаган, клиник аҳамиятига эга коронар стенозини аниқлашнинг истиқболли ташхис усули ҳисобланади.

Калит сўзлар: Магнит-резонанс томография, коронар ангиография.

SUMMARY

ASSESSMENT OF CORONARY ARTERIES BY MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY

Maksudov M.F.

СП ООО «Fedorovich klinikasi», Tashkent, Uzbekistan

Purpose: to evaluate the diagnostic performance of whole-heart coronary MR angiography by using conventional invasive coronary angiography (ICA) as the reference gold standard.

Materials and methods: Twenty consecutive patients underwent coronary MR angiography and later underwent ICA. MRCA was performed with a 3-T imager. Coronary segments with reference diameters larger than 1.5 mm were included in the comparison between coronary MRCA and ICA. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were performed to detect significant coronary artery stenosis.

Main results. In present study was determined diagnostic performance of MRCA in the detection of stenosis of coronary arteries $\geq 50\%$, confirmed by ICA. MRCA examinations were successfully performed in all 20 patients. Of the 280 coronary segments, 240 (85.7%) segments had a lumen diameter of more than 1.5 mm, a quality score greater than 1 at MRCA and were included in the analysis. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy were 83.3%, 75.0%, 83.3%, 75% and 80%, respectively, on a per-patient basis.

Conclusion. 3-T MRCA is a promising technique for the noninvasive detection of clinically significant coronary stenosis.

Keywords: Magnetic resonance tomography, coronary angiography.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Максудов М.Ф.

СП ООО «Fedorovich Klinikasi», г. Ташкент, Узбекистан

Цель: оценить диагностические показатели МР-КА всего сердца с использованием традиционной инвазивной коронарной ангиографии (КАГ) в качестве эталонного стандарта.

Материалы и методы: 20 пациентам выполнена МР-КА, а затем – КАГ. МР-КА произведена с помощью МР сканера с мощностью магнитного поля 3 Тесла (Тл). Коронарные сегменты с референсными диаметрами более 1,5 мм были включены в сравнение между МР-КА и КАГ. Были оценены чувстви-

тельность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические ценности, точность при выявлении выраженного стеноза коронарной артерии.

Основные результаты. В нашей работе были определены диагностические характеристики МР-КА в выявлении стеноза коронарных артерий $\geq 50\%$, подтвержденных на КАГ. МР-КА была успешно проведена у всех 20 пациентов. Из 280 сегментов 240 (85,7%) сегментов были включены в анализ, имея показатель качества более 1 балла и диаметр просвета – более 1,5 мм. При пациент-ориентированном анализе чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, точность составляли 83,3%, 75,0%, 83,3%, 75% и 80% соответственно.

Заключение. МР-КА с напряженностью магнитного поля 3Тл является перспективным методом неинвазивного выявления клинически значимого коронарного стеноза.

Ключевые слова: Магнитно-резонансная томография, коронарная ангиография.

Введение. Высокая распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди населения мира представляет собой серьезную медицинскую и экономическую проблему, поэтому важнейшей задачей здравоохранения на современном этапе является ранняя выявляемость и диагностика, менеджмент пациентов с подозрением на ИБС, совершенствование системы кардиологической и кардиохирургической помощи, повышение ее эффективности и доступности [1, 2]. Инвазивная коронароангиография (КАГ) является дорогостоящим методом с воздействием ионизирующего излучения на пациентов. К тому же, несколькими исследованиями было доказано, что значительная часть пациентов, перенесших КАГ, не имела обструктивного поражения коронарных артерий [3, 4]. Следовательно, наличие неинвазивного, с низким уровнем риска и экономически эффективного метода оценки коронарных артерий позволило бы добиться значительного прогресса в диагностике ИБС [5]. В последние годы одним из приоритетных методов диагностики ИБС стала МСКТ-коронарография (МСКТ-КА), с диагностической точностью более 95% по данным различных авторов [6–9]. МР-КА является еще одной потенциальной альтернативой, которую можно комбинировать с другими методиками МРТ сердца для мультипараметрической оценки ИБС, включая анатомию, функцию и характеристики ткани миокарда. В сравнении с МСКТ-КА, МР-КА не подвержена влиянию артефактов от выраженных кальцинатов и не имеет воздействия ионизирующего излучения на пациентов, что делает её более подходящей для динамических исследований [10]. Предыдущие исследования [11–13], в которых использовались различные методы коронарной МР-КА, показали чувствительность и специфичность в диапазоне от 70% до 90%. Тем не менее, некоторые нерешенные вопросы все еще ограничивают клиническую выполнимость данной методики.

В данной работе изучена диагностическая точность МРТ с напряженностью магнитного поля 3 Тл с использованием 32-канальной корональной катушки при выявлении клинически значимого стеноза коронарной артерии у пациентов с подозрением или подтвержденной ИБС.

Материал и методы исследования. На проведение МРТ сердца в СП ООО «Fedorovich Klinikasi» с апреля 2014 года по ноябрь 2018 года были направлены 35 пациентов с симптомами и промежуточной претестовой вероятностью ИБС. Из данной группы 20 пациентам (10 мужчин и 10 женщин, в возрасте $43,5 \pm 11,6$ лет) произведена МР-КА и впоследствии была выполнена КАГ в РСНПМЦХ (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. В.Вахидова) и РНЦЭМП (Республиканский научный центр Экстренной Медицинской Помощи). Критерии исключения включали кардиостимуляторы, дефибрилляторы, нестабильную стенокардию, высокую частоту сердечных сокращений (> 80 ударов в минуту), аритмию и другие общие противопоказания для МРТ, такие как металлические имплантаты и выраженная клаустрофобия. Письменное информированное согласие было получено от каждого пациента до начала исследования.

Магнитно-резонансная томография была выполнена на системе 3 Тл (Achieva 3 Tesla, Philips, Best, Netherlands) со специальной 32-канальной сердечной катушкой для сбора данных, как описано Hamdan с соавт [10]. Синхронизация была выполнена с векторной электрокардиограммой (ЭКГ). При проведении МР-КА с дыхательной синхронизацией в реальном режиме времени, перспективный навигатор был помещен на правый купол диафрагмы, для контроля границы раздела печень-легкое во время свободного дыхания [20]. Контрастное вещество не вводили.

Для визуализации коронарных артерий осуществлялось мультипланарное переформатирование всех реконструированных изображений с использованием рабочей станции EWS (Extended MR Workspace). Изображения оценивались по сегментам. Классификация сегментов коронарных сосудов проводилась в соответствии с 18-сегментной модифицированной классификацией Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) Ассоциации сердечно-сосудистой компьютерной томографии и была сжата в 14 сегментов.

Качество коронарной визуализации оценивалось по четырехбалльной шкале (1 балл – не поддается оценке, с наличием выраженных артефактов изображения; 2 балла – качество удов-



летворительное, с умеренными артефактами изображений; 3 балла – хорошее, с минимальными артефактами изображений; 4 балла – отличное, без видимых артефактов) [21]. Изображения МР-КА также оценивали на наличие выраженного сужения просвета артерии (уменьшение диаметра $\geq 50\%$). Интерпретацию результатов проводили два радиолога с опытом работы с МРТ-сердца. Разногласия по поводу интерпретации изображений были решены путем консенсуса.

КАГ служила референсным стандартом в данном исследовании. Всем 20 исследованным пациентам в течение 1–2 месяцев после МР-КА была выполнена КАГ со стандартным протоколом. Только сегменты с референсным диаметром более 1,5 мм были включены в сравнение с МР-КА. Все видимые стенозы были количественно оценены.

Стенозы в сегментах определяли количественно с помощью подтвержденной количественной коронарной ангиографии (QCA). Значимые ангиографические стенозы, были определены как уменьшение диаметра $\geq 50\%$.

Статистический анализ. Количественные данные выражены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Статистически значимым считалось $p < 0,05$. Для выявления значимых коронарных стенозов рассчитывались чувствительность, специфичность, положительная (ППЦ) и отрицательная прогностические ценности (ОПЦ), а также показатель диагностической точности МСКТ-КА.

Результаты и обсуждения. Характеристики исследованной популяции приведены в таблице 1. Все 20 пациентов успешно прошли МР-КА. Время сканирования в режиме МР-КА составило в среднем $16,8 \pm 0,97$ мин, тогда как общее время, потраченное на МРТ сердца с перфузионным исследованием у данной группы пациентов, заняло $70,7 \pm 2,4$ мин.

Таблица 1

Исходные данные пациентов.
Показатели представлены в виде числовых данных (%) и среднего значения $\pm$ СО

Параметры	Данные
Кол-во пациентов	20
Возраст, л	$43,5 \pm 11,6$
Мужчины	10 (50 %)
ИМТ	$26,6 \pm 3,7$
Курение	7 (35)
ГБ	9 (45)
Диабет	7 (35)
Семейный анамнез ИБС	8 (40)
β -блокаторная терапия до сканирования	8 (40)
ЧСС во время сканирования, уд./мин	$72,4 \pm 4,6$
Время сканирования, мин	$16,8 \pm 1,0$

Показатели представлены в виде числовых данных (%) и среднего значения $\pm$ СО.

Показатели качества изображений для каждого сегмента коронарной артерии приведены в таблице 2. Как видно из таблицы, показатели качества визуализации коронарных артерий в проксимальных сегментах были в среднем выше, чем в соответствующих дистальных сегментах. Из 280 сегментов 240 (85,7 %) сегментов подлежали оценке – по качеству изображения на МР-КА имели балл более 1 и контрольный диаметр просвета их превышал 1,5 мм. Оставшиеся 40 сегментов, не подлежащие оценке, имели низкое соотношение сигнал/шум ($n=16$), артефакты движения ($n=10$) и малый диаметр ($n=14$). МР-ангиографическое изображение нормальной коронарной артерии представлено на рисунке 1.

Таблица 2

Качество оцененных сегментов при МР-КА

Артерии	Параметры	
	Количество сегментов	Среднее значение, балл
Правая КА		
Проксимальный сегмент	20	$3,2 \pm 0,52$
Средний сегмент	18	$3,0 \pm 0,51$
Дистальный сегмент	16	$2,7 \pm 0,49$
Задняя нисходящая артерия	16	$2,6 \pm 0,50$
Заднебоковая ветвь	14	$2,5 \pm 0,51$
Левая КА	20	$3,2 \pm 0,67$
Передняя нисходящая артерия		
Проксимальный сегмент	20	$3,2 \pm 0,67$
Средний сегмент	19	$3,0 \pm 0,56$
Дистальный сегмент	15	$2,5 \pm 0,51$
Диагональные ветви	14	$2,7 \pm 0,57$

Огибающая артерия		
Проксимальный сегмент	20	2,9±0,49
Средний сегмент	18	2,5±0,51
Дистальный сегмент	14	2,1±0,31
Ветви тупого края	16	2,6±0,5
Всего	240	

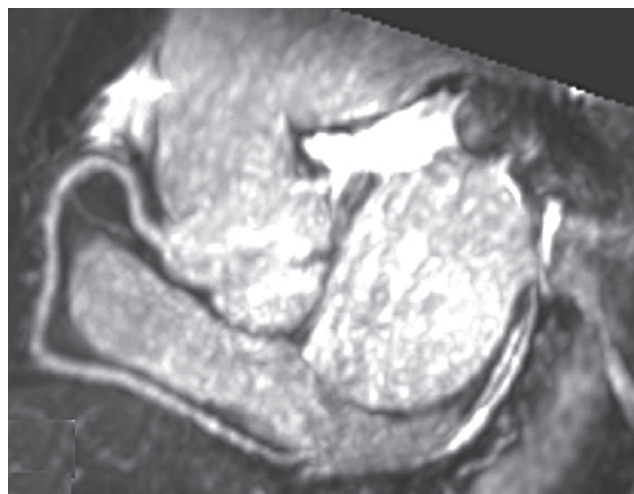


Рис. 1. МР-ангиографическое изображение коронарной артерии с использованием последовательности турбо градиентного-эха, область сканирования всё сердце (whole heart), полученное с использованием 32-канальной катушки без задержки дыхания.

При анализе, основанном на данных пациентов, пососудистом и посегментном анализе при МР-КА была правильно выявлена клинически значимая ИБС у 10 из 12 пациентов, 13 из 17 сосудов и 21 из 24 сегментов соответственно и позволило правильно исключить клинически значимую ИБС у 6 из 8 пациентов, 57 из 63 сосудов и 207 из 216 сегментов. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и точность оцениваемых сегментов представлены в таблице 3. Примеры с клинически значимым стенозом коронарных артерий показаны на рисунках 2 и 3.

Обсуждение. Проведенное нами исследование было направлено на оценку эффективности

метода МР-КА всего сердца в выявлении стеноза коронарных сегментов с референсным диаметром более 1,5 мм. Из всех сегментов коронарных артерий, высокий процент (240 из 280; 85,7 %) был оценен при МР-КА. Диагностические показатели МР-КА при пациент-ориентированном анализе показаны в таблице 3. Чувствительность (83,3 %) и специфичность (75 %) при пациент-ориентированном анализе были сопоставимы с таковыми в ранее опубликованных исследованиях, в которых использовались традиционные методы МР-КА. Все случаи поражения ствола левой КА или трехсосудистого поражения (3 пациента) были правильно диагностированы с помощью МР-КА.

Таблица 3

Диагностическая точность МР-КА в выявлении коронарного стеноза $\geq 50\%$

Параметры	Пациент-ориентированный анализ	Пососудистый анализ	Посегментный анализ
Чувствительность	10/12 (83,3)	13/17 (76,5)	21/24 (87,5)
Специфичность	6/8 (75)	57/63 (90,5)	207/216 (95,8)
ППЦ	10/12 (83,3)	13/19 (68,4)	21/30 (70)
ОПЦ	6/8 (75)	57/61 (93,4)	207/210 (98,6)
Точность	16/20 (80)	70/80 (87,5)	228/240 (95)

Показатели представлены в виде числовых данных n/p (%).

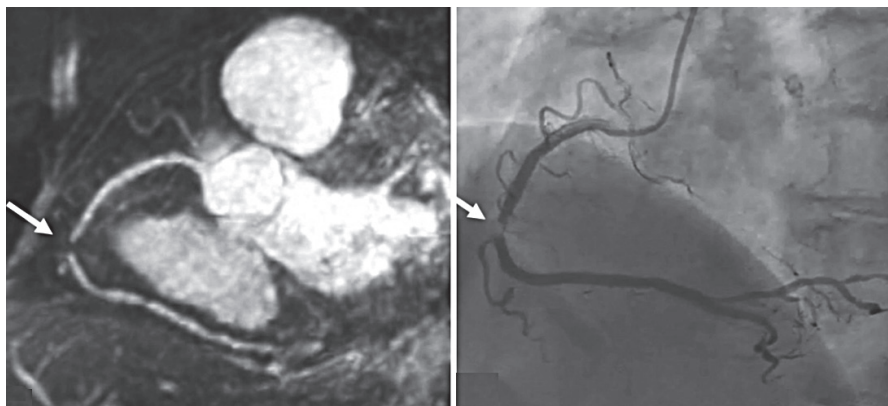


Рис. 2. Изображение проекций максимальной интенсивности коронарной МР-ангиграфии всего сердца у 48-летней женщины с выраженным стенозом среднего сегмента ПКА (отмечено стрелкой) (А), что было подтверждено традиционной коронарной ангиографией (В).

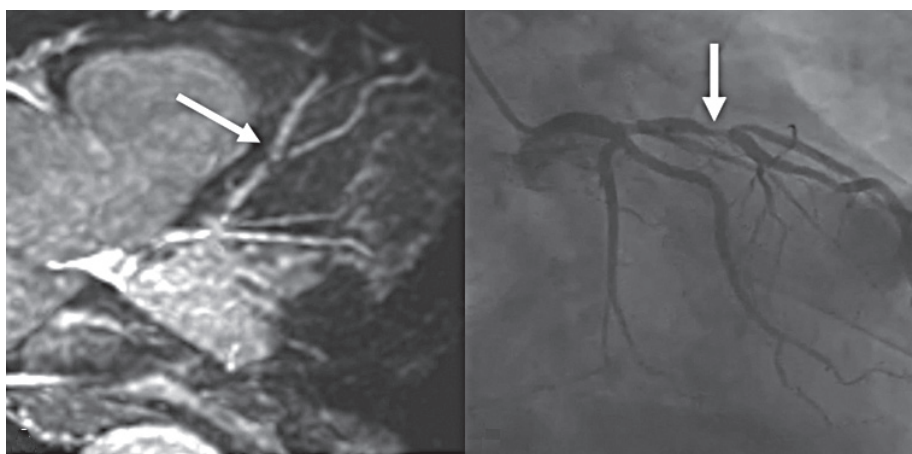


Рис. 3. (А) Коронарная МР-ангиография у мужчины 67 лет с болью в груди выявила выраженное сужение проксимального сегмента ПНА, непосредственно до отхождения первой диагональной ветви (стрелка). (В) При традиционной коронарной ангиографии был выявлен значительный (75%) стеноз (стрелка).

Качество визуализации ЛКА, ПНА при МР-КА составило $3,2 \pm 0,67$ баллов; ПКА при МР-КА также продемонстрировала качество $3,2 \pm 0,52$ балла; однако качество изображения ОА было ниже и составило $2,9 \pm 0,49$ баллов. Проксимальные сегменты коронарных артерий показали более высокое качество изображения, чем дистальные их части.

Количество сегментов, которые не могли быть оценены на МРТ, составили 40 (14,3%); однако

большинство из них (26 из 40; 65%) являлись мелкими боковыми ветвями (диагональные, краевые или заднелатеральные).

В таблице 3 представлены прямые сравнения МР-КА с КАГ при оценке коронарных артерий. Диагностическая точность МР-КА при пососудистом и посегментном анализе были выше в сравнении с пациент-ориентированным анализом.

Таблица 3

Диагностическая точность МР-КА в выявлении коронарного стеноза $\geq 50\%$.
Показатели представлены в виде числовых данных n/p (%)

Параметры	Пациент-ориентированный анализ	Пососудистый анализ	Посегментный анализ
Чувствительность	10/12 (83,3)	13/17 (76,5)	21/24 (87,5)
Специфичность	6/8 (75)	57/63 (90,5)	207/216 (95,8)
ППЦ	10/12 (83,3)	13/19 (68,4)	21/30 (70)
ОПЦ	6/8 (75)	57/61 (93,4)	207/210 (98,6)
Точность	16/20 (80)	70/80 (87,5)	228/240 (95)

Предыдущие исследования, с использованием навигаторных протоколов коронарной МР-ангиографии, показали многообещающие клинические результаты на томографах с напряженностью поля 1,5 и 3 Тл. В национальном многоцентровом исследовании [22] было показано, что чувствительность, специфичность и точность в выявлении клинически значимых ИБС при использовании МР-КА всего сердца с применением сбалансированной стационарной свободной прецессии (SSFP) на 1,5 Тл были на уровне 88 %, 72 % и 71 % соответственно. Также, в недавнем исследовании Piccini и соавторов [23] проанализированы диагностические характеристики самонаводящейся МР-КА всего сердца, на основе сбалансированной SSFP при 1,5 Тл. В данной работе при пациент-ориентированном анализе сообщалось о чувствительности и специфичности 71,4 % и 62,5 %, соответственно, в выявлении статистически значимой ИБС. Различия в деталях метода МР-КА, вероятно, способствовали разнице в сообщенных диагностических показателях данных работ.

Трехмерная МР-КА без задержки дыхания является ценным неинвазивным инструментом для оценки ИБС [12, 24], не неся в себе лучевой нагрузки и не используя потенциально нефротоксических контрастных веществ. Однако диагностическая эффективность данного метода при 1,5 Тл не достигла таковой при МСКТ-КА [13]. Вероятно, это связано с более низким соотношением сигнал/шум, что приводит к ухудшению пространственного и временного разрешения.

В последние годы для визуализации коронарных артерий совершенствуется технология МР-ангиографии с применением МРТ систем с напряженностью поля 3 Тл [16, 17]. В исследовании Hamdan с соавторами [10], при пациент-ориентированном анализе МР-КА с использованием МРТ 3 Тл, имела более высокую чувствительность (87 % против 83,3 %), специфичность (77 % против 75 %) и диагностическую точность (83 % против 80 %) в сравнении с нашими результатами. Объяснить данные различия могут более молодой возраст пациентов, более низкий индекс массы тела и исключение из исследования пациентов с ангиопластикой.

Дальнейшим прогрессом в области МР-ангиографии является использование 32-канальных катушек [18, 19], которые в некоторой степени смягчают шумовое усиление и, следовательно, потенциально увеличивают соотношение сигнал/шум, позволяя использовать параллельную визуализацию [25]. Наши результаты (таблица 3) схожи с результатами опубликованного анализа [15], который демонстрирует несколько более низкую

чувствительность (78,2 % против 83,3 %) и диагностическую точность (76,9 % против 80 %), но одинаковую специфичность (75 % против 75 %). Различия могут быть связаны с использованием 32-канальной катушки, что приводит к более высокому соотношению сигнал/шум.

Преимущество использования 32-канальной катушки при МР-ангиографии было преобразовано в настоящем исследовании в высокое качество изображения коронарных артерий, что было продемонстрировано визуальной оценкой и высокой диагностической эффективностью. Однако при оценке с помощью МРТ, изображения ОА были более низкого качества. Это может быть связано с относительно небольшим калибром и задним расположением ОА, что приводит к более низкому соотношению сигнал/шум из-за большего расстояния от артерии до приемных катушек. Напротив, МРТ обеспечивает более высокое качество изображения ПКА. Возможно, это связано с более высоким временным разрешением (продолжительностью сбора данных), так как период обездвиженности ПКА во время сердечного цикла короче, чем в системе левой коронарной артерии [26].

В исследовании Yang с соавтр. [27] было показано, что 3Тл МР-КА всего сердца с внутривенным контрастным усилением, имела чувствительность, специфичность и точность при пациент-ориентированном анализе 94,1 %, 82,1 % и 88,7 % соответственно. Наше исследование показало несколько более низкую диагностическую эффективность, чем у Yang с соавтр. Мы не применяли контрастное вещество на основе гадолиния для МР-ангиографии, которое могло улучшить результаты МР-ангиографии. Однако использование контрастного вещества также улучшает визуализацию коронарных вен, что может ухудшить изображение артерий. Кроме того, контрастное вещество на основе гадолиния приводит к дополнительным затратам на исследование и имеет потенциальные побочные эффекты, особенно для пациентов с нарушениями функции почек.

Выводы. В данной работе было продемонстрировано, что МР-КА всего сердца с использованием МР-сканера с напряженностью поля 3 Тл, является многообещающим методом выявления клинически значимого коронарного стеноза. С постоянными техническими усовершенствованиями мультипараметрическое МРТ может стать подходящим решением для неинвазивной диагностики ИБС. Комбинированное использование оценки функции желудочков, перфузии и коронарной ангиографии в одном методе лучевой диагностики обеспечит дополнительную информацию при



оценке ИБС. Требуются дальнейшие изыскания для улучшения качества изображения и проведе-

ния исследований на более обширной группе пациентов с ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin E.J., Muntner P., Flonso F. et al. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139:e56–e528.
2. Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А.. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(1): 76–83.
3. Ko D.T., Tu J.V., Austin P.C. et al. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease among patients undergoing elective coronary catheterization in New York State and Ontario. *JAMA* 2013; 310(2): 163–169.
4. Bradley S.M., Maddox T.M., Stanislawski M.A. et al. Normal coronary rates for elective angiography in the Veterans Affairs Healthcare System: insights from the VA CART program (veterans affairs clinical assessment reporting and tracking). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(5):417–426.
5. Корок Е.В., Сумин А.Н. Сложности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: роль неинвазивных тестов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; Т. 8 №1 С. 70–79.
6. Фуженко Е.Е., Ховрин В.В., Кулагина Т.Ю., Абугов С.А., Сандриков В.А. Оценка выраженности коронарного стеноза по данным мульти-спиральной компьютерной томографии в сравнении с коронарной ангиографией // Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. 2015. Т. 9. №3. С. 25–30.
7. Liang J., Wang H., Hu L. et al. Diagnostic performance of 256-row detector coronary CT angiography in patients with high heart rates within a single cardiac cycle: a preliminary study. *Clinical Radiology*. 2017. Volume 72, Issue 8, Pages 694. e7–694.e14
8. Ikramov A.I., Zufarov M.M., Djuraeva N.M. et al. The first experience of 3D – volumetric Computed Tomography applying in the diagnostics of coronary arteries diseases. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2018, 8(5): 99–102.
9. Hell M.M., Bittner D., Schuhbaeck A. et al. Prospectively ECG-triggered high-pitch coronary angiography with third-generation dual-source CT at 70 kVp tube voltage: feasibility, image quality, radiation dose, and effect of iterative reconstruction. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8(6): 418–425.
10. Hamdan A., Asbach P., Wellnhofer E. et al. A Prospective Study for Comparison of MR and CT Imaging for Detection of Coronary Artery Stenosis. *J A C C: CARDIOVASCULAR IMAGING* VOL4 , NO.1, 2011, 50–61.
11. Nagata M., Kato S., Kitagawa K. et al. Diagnostic accuracy of 1.5-T unenhanced whole-heart coronary MR angiography performed with 32-channel cardiac coils: initial single-center experience. *Radiology* 2011; 259(2):384–392.
12. Hamdy A., Ishida M., Sakuma H. Cardiac MR Assessment of Coronary Arteries. *CVIA* 2017; 1(1):49–59.
13. Bastiaansen JAM, van Heeswijk RB, Stuber M, Piccini D. Noncontrast free-breathing respiratory self-navigated coronary artery cardiovascular magnetic resonance angiography at 3T using lipid insensitive binomial off-resonant excitation (LIBRE). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019; 21:38.
14. Chen Zh., Sun B., Duan Q. et al. 3.0T Contrast-enhanced whole-heart coronary magnetic resonance angiography for simultaneous coronary artery angiography and myocardial viability in chronic myocardial infarction. *Medicine* (2018) 97:45.
15. Yi He, Jianing Pang, Qinyi Dai et al. Diagnostic Performance of self-navigated Whole-heart contrast-enhanced coronary 3-T MR angiography. *Radiology: Volume 281: Number 2-November 2016*, 401–408.
16. Zhang L., Song X., Dong L. et al. Additive value of 3T cardiovascular magnetic resonance coronary angiography for detecting coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (2018) 20:29.
17. Hirai K., Kido T., Kido T. et al. Feasibility of contrast-enhanced coronary artery magnetic resonance angiography using compressed sensing *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (2020) 22:15.
18. Yonezawa M., Nagata M., Kitagawa K. et al., Quantitative analysis of 1.5-T Whole-heart coronary MR angiograms Obtained with 32-channel cardiac coils: A Comparison with Conventional Quantitative Coronary Angiography *Radiology: Volume 271: Number 2-May 2014*, 356–364.
19. Qi Yang, Kuncheng Li, Xin Liu et al. 3.0T Whole-Heart Coronary Magnetic Resonance Angiography Performed With 32-Channel Cardiac Coils A Single-Center Experience. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5: 573–579.



20. Jahnke C., Nehrke K., Paetsch I. et al. Improved bulk myocardial motion suppression for navigator-gated coronary magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:780–786.
21. Kim W.Y., Danias P.G., Stuber M. et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001; 345(26):1863–1869.
22. Kato S., Kitagawa K., Ishida N. et al. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(12):983–991.
23. Piccini D., Monney P., Sierro C. et al. Respiratory self-navigated postcontrast whole-heart coronary MR angiography: initial experience in patients. *Radiology* 2014; 270(2):378–386.
24. Velasco Forte N.M., Valverde I., Prabhu N. et al. Visualization of coronary arteries in paediatric patients using whole-heart coronary magnetic resonance angiography: comparison of image-navigation and the standard approach for respiratory motion compensation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (2019) 21:13.
25. Niendorf T., Hardy C.J., Giaquinto R.O. et al. Toward single breath-hold whole-heart coverage coronary MRA using highly accelerated parallel imaging with a 32-channel MR system. *Magn Reson Med* 2006; 56:167–176.
26. Jahnke C., Paetsch I., Achenbach S., et al. Coronary MR imaging: breath-hold capability and patterns, coronary artery rest periods, and beta-blocker use. *Radiology* 2006; 239:71–78.
27. Yang Q., Li K., Liu X., et al. Contrast-enhanced whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 3.0-T: a comparative study with X-ray angiography in a single center. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1):69–76.



УДК: 616.124-008.331.1

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА

ХУЖАМБЕРДИЕВ М.А., УЗБЕКОВА Н.Р., УСМАНОВ Б.Б.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

ХУЛОСА

СТРЕСС-ИНДУКЦИЯЛАШГАН КАРДИОМИОПАТИЯ: ЗАМОНАВИЙ ТУШУНЧАЛАР ВА ПАТОГЕНЕЗНИНГ НЕЙРОГУМОРАЛ МАСАЛАЛАРИ

Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Усманов Б.Б.

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон, Ўзбекистон

Сўнги йилларда кардиомиопатиянинг янги шакли – стресс-индукциялашган кардиомиопатия (СКМП) такотсубони ўрганишга алоҳида эътибор берилмоқда. СКМП такотсубо – бу жисмоний ёки руҳий стрессга жавобан, клиник ва электрокардиографик жиҳатдан ўткир коронар синдромга (ЎКС) ўхшаш, вақтинча чап қоринча (ЧҚ) дисфункцияси билан тавсифланади, КМПнинг янги нозологик шакли бўлиб, асосан постменопаузал даврдаги аёлларда, ЮИК белгиларисиз ва нисбатан ижобий прогнози билан тавфисланади.

Калит сўзлар: стресс-индукциялашган кардиомиопатия, ўткир симпатик фаоллик, чап қоринча ўткир дисфункцияси.

SUMMARY

STRESS-INDUCED CARDIOMYOPATHY: MODERN CONCEPTS AND NEUROHUMORAL ISSUES OF PATHOGENESIS

Khuzhamberdiev M.A., Uzbekova N.R., Usmanov B.B.

Andijan state medical institute, Andijan, Uzbekistan

In recent years, special attention has been paid to the study of a new form of cardiomyopathy – stress-induced takotsubo cardiomyopathy (SCMP). SCMP takotsubo is a new nosological form of acquired CMP, characterized by transient left ventricular (LV) dysfunction in response to physical or mental stress, clinically and electrocardiographically resembling acute coronary syndrome (ACS), described mainly in postmenopausal women. period without signs of ischemic heart disease and characterized by a relatively favorable prognosis.

Key words: stress-induced cardiomyopathy, acute sympatikal activity, acute left ventricular dysfunction.

РЕЗЮМЕ

СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА

Хужамбердиев М.А., Узбекова Н.Р., Усманов Б.Б.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Особое внимание в последние годы уделяется изучению новой формы кардиомиопатий – стресс-индуцированной кардиомиопатии такотсубо (СКМП). СКМП такотсубо – новая нозологическая форма приобретённой КМП, характеризующаяся транзиторной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в ответ на физический или психический стресс, клинически и электрокардиографически напоминающая острый коронарный синдром (ОКС), описанная преимущественно у женщин постменопаузального периода без признаков ИБС и отличающаяся относительно благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: стресс-индуцированная кардиомиопатия, острая симпатическая активность, острая дисфункция левого желудочка.

Стress-индуцированная кардиомиопатия (СКМП) такотсубо – новая нозологическая форма приобретенной КМП [1], характеризующаяся транзиторной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в ответ на физический или психический стресс, клинически и электрокардиографически напоминающая острый коронарный синдром (ОКС), описанная преимущественно у женщин постменопаузального периода без признаков ИБС и отличающаяся относительно благоприятным прогнозом [1, 3, 5, 9].

Термин «takotsubo» в переводе с японского означает «керамический горшок с круглым основанием и узким горлышком для ловли осьминогов в море» [45]. Именно такой формы гипокинезию верхушки с гиперкинезией базальных отделов ЛЖ наблюдают при СКМП в ходе эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования [6, 7, 8].

Впервые СКМП была описана в 1990 г. японскими кардиологами Н. Sato и N. Yagihara [44, 45], как транзиторное шарообразное (баллоноподобное) расширение верхушки сердца (apical ballooning) с одновременной гиперкинезией базальных сегментов ЛЖ, сопровождающееся апикальной желудочковой дисфункцией. Ранее похожие изменения, связанные с переливанием крови, были описаны S. Kawai et al. (2007) [39]. Последующее десятилетие СКМП описывалась только японскими кардиологами [8, 9, 11, 43]. Максимальное число наблюдений СКМП (88 пациентов) представлено К. Tsushikashi et al. (2001) [48]. В европейской популяции первое описание 13 пациентов с СКМП сделал W.J. Desmet et al. (2003) [20].

В современной медицинской литературе СКМП имеет множество синонимов: «транзиторное катехоламинергическое оглушение», «преходящее шарообразное (баллонное) расширение верхушки ЛЖ», «ампульная (амфороподобная) кардиомиопатия», «синдром разбитого сердца» [1, 2, 10, 16]. Термин «синдром транзиторной дисфункции ЛЖ» («transient left ventricular dysfunction syndrome») большинству исследователей СКМП представляется наиболее правильным [12].

Среди возможных обсуждаемых факторов возникновения СКМП доминирующим является эмоциональный и физический стресс, сопровождающийся острым выбросом КА [4, 10], повышением чувствительности адренорецепторов (АР), нарушением симпатической иннервации сердца и вегетативной дисфункцией вследствие стресс-реакции организма [18]. Причина возникновения заболевания и патогенез точно не известны [20]. Высказывается мнение, что СКМП представляет собой абортивный (прерванный) вариант острого инфаркта миокарда (ОИМ) [29, 43] или является редкой обратимой формой нейрогенной КМП [30]. Гипотеза о миокардите, связанном с токсическим поражением миокарда КА [17], основывается на полученных у некоторых больных признаках фокаль-

ного миоцитолиза, интерстициального фиброза с моноцитарной инфильтрацией или соединительнотканного некроза, однако, в целом, опровергается данными биопсии эндокарда и миокарда, а также серологическими исследованиями [26, 33]. Существует мнение, что СКМП относится к метаболическим КМП [1, 5], и нарушения энергетического, углеводного, жирового обмена могут быть определённой связью между острым стрессом и миокардиальным оглушением [13, 14]. Описаны случаи сопутствующих СКМП жировой инфильтрации сердца [17] и стеатоза сердца [31].

Японские авторы предлагают рассматривать СКМП как первичное (идиопатическое) заболевание, отличное по механизму своего развития от других острых состояний, сопровождающихся развитием преходящей дисфункции ЛЖ, таких как стенированный миокард, субарахноидальное кровоизлияние, феохромоцитомный криз, острый миокардит, тахикардическая кардиопатия [19, 36, 37, 38, 42].

В настоящее время рассматриваются следующие возможные теории патогенеза СКМП: увеличенная симпатoadренальная активность [12, 41, 49], катехоламин-индуцированный множественный коронарораспизм [37, 45], коронарная микроваскулярная дисфункция [31], прямое кардиотоксическое действие КА и катехоламиновое оглушение (стенирование) миокарда [34, 37]. Клинический анализ состояния автономной нервной системы при СКМП показал транзиторное повышение тонуса симпатической нервной системы с одновременным снижением парасимпатического отдела [47].

Ведущая роль отводится экстремальному или продолжительному стрессу и участию в этом КА [3, 18]. Y.J. Akashi et al. (2003) отмечали повышение уровня адреналина в плазме крови (максимальное в острую стадию) у всех четырёх пациентов с СКМП [9, 10]. При СКМП определяются достоверно более высокие, чем при ОИМ уровни КА (норадреналина, адреналина и допамина) в плазме крови [2, 23]. В исследовании I.S. Wittstein et al. (2005) [50] концентрация адреналина в крови больных СКМП по сравнению с ОИМ составляла 1264 против 376 pg/mL, а норадреналина 2284 pg/mL против 1100 pg/mL [50].

Подъём уровней КА в плазме крови является естественным эволюционным ответом организма на внезапный шок, испуг или опасность [1, 18]. При физиологических и повышенных концентрациях норадреналин, выделяемый из симпатических нервных окончаний, действует на кардиомиоциты (КМЦ) преимущественно через β_1 -АР, проявляя положительный инотропный и хронотропный эффекты [6, 40]. Адреналин также взаимодействует с β_1 -АР, но он обладает большим сродством к β_2 -АР. Соотношение β_1 -АР и β_2 -АР составляет 4:1 [16, 46]. При физиологических условиях адреналин оказывает кардиотоническое действие, но при



высоких концентрациях обладает отрицательным инотропным эффектом [16, 46]. После снижения уровня циркулирующего в крови адреналина до физиологических значений КМЦ восстанавливают свою инотропную функцию. Такое действие адреналина может объяснить катехоламин-индуцированную транзиторную дисфункцию ЛЖ при СКМП [10, 12].

Симпатическая стимуляция АР в миокарде желудочков достигается двумя путями [6]: местным синтезом норадреналина в симпатических нервных окончаниях с непосредственным возбуждением миокарда и воздействием циркулирующих в крови КА. Известно, что базальная область ЛЖ в сердцах млекопитающих и человека имеет самую высокую плотность симпатических нервных окончаний [5, 6], приблизительно на 40% выше, чем в апикальной области [5, 6]. В физиологических условиях большая часть норадреналина, высвобождаемого из нервных окончаний и выделяемого корой надпочечников, не оказывает губительного действия на миокард [1, 6]. В условиях стресс-реакции степень воздействия циркулирующих в плазме крови КА на миокард будет зависеть от локальной плотности АР в различных областях миокарда [8, 9].

Плотность β -АР более выражена в апикальной части сердца, с уменьшением градиента концентрации к базальной области миокарда [8, 9], вследствие чего реакция на воздействие КА со стороны верхушки будет более выраженной, чем базального миокарда [8, 9]. Такую разницу в соотношении нервных окончаний и АР в различных отделах сердца можно объяснить тем, что повышение плотности β -АР в апикальном миокарде необходимо для компенсации сниженной из-за меньшей плотности нервных окончаний симпатической иннервации для адекватного ответа на стресс, в условиях которого основным медиатором выступает адреналин [21, 22].

В экспериментах *in vivo*, моделирующих остановку сердца при введении изопrenalина, показано, что верхушка сердца более чувствительна к действию КА, чем базальные отделы, и подвержена большему «сжимающему» ответу на стресс [15], а предварительное введение α - и β -адреноблокаторов нормализует дисфункцию ЛЖ [24]. Когда уровни КА возвращаются к норме, функция ЛЖ и сократимость апикальной области восстанавливается в течение нескольких дней или недель после стрессорного события. Норадреналин в условиях стресс-реакции вызывает спазм коронарных сосудов. Таким образом, вследствие различной плотности АР в разных отделах сердца «лишние» КА выборочно затрагивают, прежде всего, апикальную область ЛЖ [15, 24].

Это приводит к транзиторной дисфункции ЛЖ, классифицируемой как «станнированный миокард с нормальным коронарным кровотоком» [23]. При

станнированном (оглушенном) миокарде кардиомиоцит вследствие ишемии или других факторов не функционирует, но остаётся живым и при более благоприятных условиях кровообращения восстанавливает свою функциональную активность [23, 29]. «Станнированный миокард с нормальным коронарным кровотоком» [28, 36] – явление, распространённое при церебральной патологии (особенно, при остром субарахноидальном кровоизлиянии – САК) [19, 25, 28] и при феохромоцитоме [36], при которых из-за чрезмерной симпатической активации и резких колебаний уровней КА обнаруживаются острофазовые ЭКГ-изменения, повышение уровня сердечных ферментов и острая, но обратимая желудочковая дисфункция при нормальных коронарных артериях [25, 28, 36].

КА и продукты их окисления оказывают и прямой токсический эффект на КМЦ. Биопсия миокарда пациентов с феохромоцитомой и СКМП имеет схожие патоморфологические изменения: обратимый миоцитоллиз, мононуклеарные инфильтраты и соединительнотканый фиброз [36, 37, 38].

Рассматривается роль в патогенезе СКМП циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [1]. Известно, что цАМФ модулирует ферменты, вовлечённые в любой окислительный процесс, и КА являются модуляторами цАМФ. Увеличение уровня цАМФ вызывает снижение функционирования K^+ -канала, что приводит к увеличению деполяризации и удлинению интервала QT, нередко сопутствующего СКМП [6]. К рецепторам, способствующим увеличению уровня цАМФ, относятся P1-АР, P2-АР, P3-АР и A2-аденозиновые рецепторы. β 2-АР, A1-аденозиновые рецепторы и мускариновые M2- и M3-рецепторы уменьшают уровни цАМФ. Фенотипические особенности в распределении этих рецепторов в миокарде являются динамическим процессом и делают различные области миокарда более или менее чувствительными [5, 6]. Разнообразие ЭхоКГ вариантов СКМП зависит, таким образом, не столько от анатомических особенностей (распределение или плотность симпатических нервных окончаний), но является скорее результатом функционального беспорядка [5, 6].

Согласно гипотезе, объясняющей развитие КТ, преимущественно, у женщин постменопаузального периода, сокращение уровня эстрогенов после менопаузы может рассматриваться как первопричина СКМП [35]. Известно, что основные плазменные уровни адреналина у женщин ниже, чем у мужчин [35] и что эстрогены обладают кардиопротекторными эффектами, препятствующими острому повреждению миокарда [35]. Связанные с полом различия в ответе коркового слоя надпочечников на внезапную, высокой интенсивности симпатoadреналовую активацию и гендерные различия фармакокинетики адреналина могли бы объяснить повышенное представительство женщин в СКМП [35, 37]. Японские учёные (2009) об-

наружили, что у самок крыс, подверженных стрессу и не получающих эстрогены, СКМП развивается достоверно чаще, чем у крыс, получающих эстрогены, и это может быть связано со снижением экспрессии кардиопротекторных факторов [44].

В экспериментальных моделях стресс активизирует преждевременную экспрессию генов и в центральной нервной системе, и в миокарде желудочков, а эстрогены уменьшают эти изменения в проявлении гена и препятствуют апикальной желудочковой дисфункции, частично предотвращая стресс-индуцированный гипоталамо-симпатoadреналовый ответ [45]. В экспериментах *in vivo* стресс-индуцированная СКМП предотвращалась блокадой α - и β -адренорецепторов, а дополнение эстрогена уменьшало изменения со стороны сердца и структур головного мозга с представителем центральных симпатических нейронов и нейронов с иммунореактивными рецепторами эстрогена в ядрах гипоталамуса [14, 22].

Известно, что плотность β 1-АР после овариэктомии повышается и что β 2-АР гладких мышечных клеток отличаются более высокой чувствительностью, чем у мужчин [37]. По-видимому, дефицит эстрогенов может нарушать соотношение β 1-АР и β 2-АР, тогда кардиотоксическое действие КА проявляется в области наибольшей плотности β -АР. Описан случай возникновения СКМП, связанной с дефицитом эстрогенов при синдроме Тернера в послеродовом периоде [29].

Согласно гипотезе многососудистого спазма, несколько одновременных спазмов коронарных артерий могут привести к преходящему нарушению микроциркуляции [22, 27]. Однако внутрикоронарное введение ацетилхолина сопровождается коронарораспазмом только у 1 из 13 пациентов [36]. По другой версии, микрососудистый вазоспазм и микроваскулярная дисфункция, не видимые при коронарной ангиографии, приводят к недостаточному обеспечению миокарда кислородом [32]. Способствующими факторами также считают гиповолемию, адренергическую стимуляцию и некоторые анатомические особенности сердца: S-образное строение межжелудочковой перегородки, малый диаметр выходного тракта ЛЖ и меньший объем ЛЖ [25, 44, 45, 49].

Истинная распространенность СКМП неизвестна. Считают, что в 0,7–2,5% случаев СКМП является причиной неправильной постановки диагноза ОИМ [43]. В Японии диагноз СКМП ставят 1,7–2,2% больных с ОКС [9,10]. В США у 2–2,2% пациентов с ОКС впоследствии диагностируют СКМП [33,34]. М. Gianni et al. (2006) [29], используя поисковые системы MEDLINE (с 1966 до августа 2005) и EMBASE (с 1980 до августа 2005), провели анализ 286 пациентов с СКМП в возрасте 10–89 лет (только 2,7% составляли лица моложе 50 лет). СКМП составила 2% от ОКС. Преобладали женщины (88,8%) [29].

Анализ наибольшей когорты пациентов с СКМП в Европе представлен швейцарскими авторами, исследовавшими за 3 года 13715 коронарных ангиографий и 2459 пациентов с ОКС, что позволило определить в 1,7% частоту СКМП среди ОКС и в 0,3% среди выполненных коронарных ангиографий [30,32]. Средний возраст составлял 65 лет, преобладали женщины (85%) [30]. Отмечены хороший прогноз и низкая вероятность повторения событий [30]. По данным итальянских исследователей [30, 41], СКМП встречается у 1% больных с ОКС (всего за период с 2001 по 2006 гг. исследовано 2233 пациента с ОКС). Все пациенты были женщинами в возрасте 76 ± 7 лет, 82% испытали стресс в предшествующие дни, у половины отмечались загрудинные боли и одышка [30]. Отмечался благоприятный прогноз [30]. Ретроспективный анализ 26593 коронарных ангиографий, сделанных в период 2003–2006 гг., позволил немецким авторам выявить СКМП в 0,08% случаев [33]. Средний возраст составлял 68,4 года, преобладали женщины (90,5%) [32].

Главными пусковыми факторами СКМП являются психический и физический стресс. Описано развитие СКМП после тредмила, переохлаждения, поражения молнией, после полового акта [1, 5, 6]. Психический стресс играет решающую роль в развитии СКМП [1, 6, 9, 45]. Сильные психологические переживания, такие как смерть любимого человека, плохие финансовые новости, правовые проблемы, стихийные бедствия, проблемы со здоровьем, достоверно предшествуют развитию «синдрома разбитого сердца» [9, 45]. Увеличение частоты синдрома было отмечено после землетрясений и кораблекрушений [9, 45].

К другим стрессорным обстоятельствам относят острые неврологические заболевания [28, 38], urgentные состояния [2, 12], хирургические процедуры [41], нарушение баланса КА [49] и эстрогенов [37, 44]. В настоящее время СКМП, как относительно новая кардиологическая нозология, претерпевает период интенсивного описания при самых разнообразных состояниях и заболеваниях [16, 18, 48]. По имеющимся в литературе данным, СКМП наблюдают при таких неотложных состояниях, как пневмоторакс [27], пневмоперикард [27], сепсис [1], гемодиализ [6], тиреотоксический криз [1], астматический статус, искусственная вентиляция лёгких, эпилептический статус [15], гипергликемическая гиперосмолярная кома [41], гипогликемия [41], острая алкогольная интоксикация, отравление кокаином и опиатами [13], синдром отмены опиатов при лечении остеоартрита [44].

СКМП наблюдается у пациентов неврологического профиля при черепномозговой травме, менингите и эпидуральном абсцессе, энцефалите, инфаркте мозга, при ишемическом, геморрагическом и кардиоэмболическом инсульте, при субарахноидальном кровоизлиянии [49]. СКМП



описана у больных эпилепсией [25]. Существует мнение, что больные эпилепсией, а также с большим ишемическим или геморрагическим инсультом представляют группу риска развития СКМП [11]. По-видимому, имеет место содружественный патофизиологический механизм дисрегуляции цереброкардиальных нарушений [11]. В литературе описываются случаи СКМП при метастазировании в мозг, амиотрофическом боковом склерозе, наследственной моторной и сенсорной невропатии, ангиопатии, миастении гравис, лейкодистрофии [11, 19, 25, 28, 38].

СКМП встречается у душевнобольных при расстройствах сознания, нервной анорексии, злокачественном нейролептическом синдроме, при проведении электросудорожной терапии, а также у пациентов после нейрохирургических операций [11, 15, 19, 25, 28, 44]. СКМП наблюдается при проведении местной и общей анестезии [6], во время многих хирургических операций и в послеоперационном периоде, в том числе при операциях на сердце и при трансплантации органов [29, 38, 41].

Описаны случаи СКМП у пациентов с эндокринологической патологией: при болезни Аддисона (гипокортицизме), дефиците адренокортикотропного гормона, при избытке кортизола, при феохромоцитоме, тиреотоксикозе, гипертиреозе, аутоиммунном полиэндокринном синдроме, а также при таких терапевтических заболеваниях, как бронхиальная астма, параганглиома, рак пищевода, синдром Тернера, миопатии, синдроме иммунодефицита [36, 37, 49].

В кардиологии СКМП описана при остром перикардите, синдроме Дресслера, саркоидозе сердца, гипертрофической КМП, при дефекте межжелудочковой перегородки, Kounis syndrome, системной красной волчанке, синдроме удлинённого интервала QT, атриовентрикулярной блокаде, радиочастотной абляции атриовентрикулярного узла, имплантации электрокардиостимулятора, оставке сердца [22, 24, 25, 27, 31, 32, 40, 45]. Описан случай развития СКМП у молодой женщины со спорадическим удлинением интервала QT после синкопе, вызванных torsades de pointes [42].

Лекарственно-индуцированная СКМП наблюдается при лечении адреналином, добутином, амфетамином, дизопирамидом, антидепрессантами, некоторыми антибиотиками (левофлоксацин), вследствие химиотерапии [1, 5, 6, 8, 12]. Недавний

большой систематический обзор показал, что пациенты с СКМП имеют более низкий уровень традиционных сердечных факторов риска, таких как гипертензия, гиперлипидемия, диабет, курение или отягощённый семейный анамнез [23].

Заболевание возникает, в основном, у лиц женского пола пожилого и старческого возраста, однако отмечены случаи СКМП у молодых женщин [1, 7, 45], подростков, в том числе у мальчика и у двухлетней девочки [1,5]. СКМП встречается в акушерской практике: на ранних сроках беременности, при внематочной беременности и в послеродовом периоде [4, 5].

По данным обзора W.J.Desmet et al. (2003) [20], большинство пациентов с СКМП были азиатской (57,2%) или «кавказской» (40%) национальности [20]. Однако, учитывая то обстоятельство, что СКМП является относительно новым понятием в кардиологической практике, следует ожидать равномерное национальное представительство. Есть сообщение о СКМП у русской женщины [35].

По-видимому, наследственность имеет определённое значение для развития КТ, поскольку только меньшая часть женщин постменопаузального периода заболевает СКМП [1, 7, 45]. Описан случай СКМП у 44-летней женщины, мать которой в возрасте 49 лет перенесла «нетипичный» ОИМ. Анализ истории болезни, коронароангиографии и вентрикулографии матери пациентки позволили авторам ретроспективно диагностировать у неё СКМП [39].

Таким образом, СКМП является редким идиопатическим заболеванием, классифицируемым современной кардиологией в рамках приобретённых КМП, в основе которого, вследствие гиперкатехоламинемии, развивается состояние «оглушённости» определённой части миокарда, дающее инфарктоподобную клиническую, электрокардиографическую, эхокардиографическую и биохимическую картину, но в отличие от ОИМ имеющее благоприятный прогноз.

В зарубежных странах публикации по этому вопросу немногочисленны и выполнены, преимущественно, в жанре обзоров. В российской медицинской литературе описаны клинические наблюдения СКМП у пациенток с артериальной гипертензией и у молодых лиц с сердечной недостаточностью [2, 4]. В Узбекистане подобные клинические случаи СКМП, к сожалению, не описаны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Кардиомиопатия типа tako-tsubo, её происхождение и варианты. Кардиология. 2008; 10: 51–55.
2. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Нестеров А.П., Удовиченко А.Е. Дифференциальный диагноз кардиомиопатии такотсубо и инфаркта миокарда в реальной клинической практике. Трудный пациент. 2016; 14: 22–24.
3. Гиляров М.Ю., Сафарова М.С., Сыркин А.Л. Стресс-индуцированная кардиомиопатия (синдром такотсубо). Кардиология в сердечно-сосудистой хирургии. 2008; 2: 69–75.
4. Костянов И.Ю., Гасанова Г.И., Рогатова А.Н., Чернышева И.Е. Клиническое наблюдение пациентки с кардиомиопатией Такотсубо. Между-

- народный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2016; 46/47: 61–76.
5. Лебедева А.М., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Кардиомиопатия такотсубо. Креативная кардиология. 2012; 1: 123–132.
 6. Лиманкина И.И. Кардиомиопатия такотсубо. Вестник аритмологии. 2009; 56: 48–58.
 7. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 737–742.
 8. Abe Y., Tamura A., Kadota J. Prolonged cardiogenic shock caused by a high-dose intravenous administration of dopamine in a patient with takotsubo cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2009; 8: 520–582.
 9. Akashi Y.J. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 821–824.
 10. Akashi Y.J., Nakazawa K., Sakakibara M. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM.* 2006; 96: 563–573.
 11. Arai M., Ukigai H., Miyata H. A case of transient left ventricular ballooning («Takotsubo»-shaped cardiomyopathy) developed during plasmapheresis for treatment of myasthenic crisis. *Rinsho Shinkeigaku.* 2004; 44 (3): 207–210.
 12. Arora S., Alfayoumi F., Srinivasan V. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use: is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link?. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (6): 829–832.
 13. Bahlmann E., Krause K., Haerle T. Cardiac arrest and successful resuscitation in a patient with Takotsubo Cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2008; 130 (1): 4–6.
 14. Cevik C., Nugent K. The role of cardiac autonomic control in the pathogenesis of tako-tsubo cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 2008; 156 (3): 31–33.
 15. Chandra P.A., Golduber G., Chuprun D., Chandra A.B. Tako-tsubo cardiomyopathy following electroconvulsive therapy. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2009; 10 (4): 333–335.
 16. Chandrasegaram M.D., Celermajer D.S., Wilson N.K. Apical ballooning syndrome complicated by acute severe mitral regurgitation with left ventricular outflow obstruction. *J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 2: 14–16.
 17. Cimarelli S., Sauer F., Morel O. Transient left ventricular dysfunction syndrome: Patho-physiological bases through nuclear medicine imaging. *Int. J. Cardiol.* 2009; 104 (2): 269–272.
 18. Connelly K.A., MacIsaac A.I., Jelinek V.M. Stress, myocardial infarction and the «tako-tsubo» phenomenon. *Heart.* 2004; 90: 52–55.
 19. Das M., Gonsalves S., Saha A. Acute subarachnoid haemorrhage as a precipitant for takotsubo cardiomyopathy: a case report and discussion. *Int. J. Cardiol.* 2009; 132 (2): 283–285.
 20. Desmet W.J., Adriaenssens B.F., Dens J.A. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart.* 2003; 89: 1027–1031.
 21. Dhar S., Koul D., Subramanian S., Bakhshi M. Transient apical ballooning: sheep in wolves' garb. *Cardiology in Review.* 2007; 15: 150–153.
 22. Dhoble A., Abdelmoneim S.S., Bernier M. Transient left ventricular apical ballooning and exercise induced hypertension during treadmill exercise testing: is there a common hypersympathetic mechanism?. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2008; 18(6): 37–40.
 23. Dorfman T.A., Iskandrian A.E. Takotsubo cardiomyopathy: State-of-the-art reviews. *J. Nucl. Cardiol.* 2009; 16(1): 122–134.
 24. Dundon B.K., Puri R., Leong D.P., Worthley M.I. Takotsubo cardiomyopathy following lightning strike. *Emerg. Med. J.* 2008; 25 (7): 460–461.
 25. Ennezat P.V. Transient left ventricular basal dysfunction without coronary stenosis in acute cerebral disorders: a novel heart syndrome (inverted Takotsubo). *Echocardiography.* 2005; 22: 599–602.
 26. Eshtehardi P., Koestner S.C., Adorjan P. Transient apical ballooning syndrome clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population. *Int. J. Cardiol.* 2008; 17: 11–16.
 27. Fuse K., Fujita T., Ebe K. Pneumopericardium: a rare triggering factor for Takotsubo cardiomyopathy. *Intern. Med.* 2006; 45(15): 931–932.
 28. Gelow J., Kruer M., Yadav V., Kaul S. Apical ballooning resulting from limbic encephalitis. *Am. J. Med.* 2009; 122 (6): 583–586.
 29. Gianni M., Dentali F., Grandi A.M. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1523–1529.
 30. Grabowski A., Kilian J., Strank C., Cieslinski G., Meyding-Lamade U. Takotsubo cardiomyopathy. *Cerebrovascular Diseases.* 2010; 34: 250–258.
 31. Haghi D., Papavassiliou T., Hamm K. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. *Circulation.* 2007; 71(7): 1092–1094.
 32. Hasdemir C., Yavuzgil O., Simsek E. Stress cardiomyopathy (Tako-Tsubo) following radio-frequency ablation in the right ventricular outflow tract. *Europace.* 2008; 10 (12): 1452–1454.
 33. Ibanez B., Benezet-Mazuecos J., Navarro F. Takotsubo Syndrome: A Bayesian Approach to Interpreting Its Pathogenesis. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (6): 732–735.
 34. Jabara R., Gadesam R., Pendyala L. Comparison of the clinical characteristics of apical and non-apical variants of «broken heart» (takotsubo) syndrome in the United States. *J. Invasive Cardiol.* 2009; 21 (5): 216–222.
 35. Jayawardena S., Sooriabalan D., Burzyantseva O., Sinnapunayagam S. Takotsubo cardiomyopathy in a 68-year old Russian female. *Cases J.* 2008; 1(1): 64–68.
 36. Jindal V., Baker M.L., Aryangat A. Pheochromocytoma: presenting with regular cyclic blood pressure



- and inverted Takotsubo cardiomyopathy. J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2009; 11(2): 81–86.
37. Kassim T.A., Clarke D.D., Mai V.Q. Catecholamine-induced cardiomyopathy. Endocr. Pract. 2008; 14 (9): 1137–1149.
38. Kato Y., Takeda H., Furuya D. Takotsubo cardiomyopathy and cerebral infarction. Rinsho Shinkeigaku. 2009; 49(4): 158–166.
39. Kawai S., Kitabatake A., Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy. Circulation. 2007; 71(6): 990–992.
40. Lee E.J., Hendriks R., Whelan A.P. Takotsubo cardiomyopathy complicated by Dressler's syndrome. Medical J. Australia. 2008; 188(12): 725–727.
41. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A position statement from the Taskforce on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European J. Heart Fail. 2006; 18(8): 27–70.
42. Mahida S., Dalageorgou C., Behr E.R. Long-QT syndrome and torsades de pointes in a patient with Takotsubo cardiomyopathy: an unusual case. Europace. 2009; 11(3): 376–378.
43. Ogura R. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with «Takotsubo» cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. Circulation. 2003; 67: 687–690.
44. Sato A., Yagihara N., Kodama M. Takotsubo cardiomyopathy after delivery in an oestrogen-deficient patient. Int. J. Cardiol. 2009; 49: 65–67.
45. Sato H., Tateishi H., Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm / In: Kodama K., Haze K. Hom M., eds. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure [in Japanese]. Tokyo: Kagakuhyouronsya Co. 1990; 56–64.
46. Sealove B.A., Tiyyagura S., Fuster V. Takotsubo cardiomyopathy. J. Gen. Intern. Med. 2008; 23(11): 1904–1908.
47. Spyridon K. Takotsubo Cardiomyopathy: The «Broken Heart» Syndrome. Hellenic J. Cardiology. 2010; 51: 451–457.
48. Tsuchihashi K. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J. American College Cardiology. 2011; 38: 11–18.
49. Ukita C., Miyazaki H., Toyoda N. Takotsubo cardiomyopathy during acute adrenal crisis due to isolated adrenocorticotropin deficiency. Intern. Med. 2009; 48(5): 347–352.
50. Wittenstein I.S., Tiemann D.R., Lima J. A. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 539–548.

ДИСЛИПИДЕМИИ – СЛОЖНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ

АЛИЕВА Р.Б., ШЕК А.Б., ФОЗИЛОВ Х.Г.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

ДИСЛИПИДЕМИЯ – ЮРАК-ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ ВА УЛАРНИНГ ГЕНЕТИК ДЕТЕРМИНАНТЛАРИ
Алиева Р.Б., Шек А.Б., Фозилов Х.Г.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Камёб оилавий гиперлипидемия генетикаси кўп йиллар давомида ўрганиб келинади, лекин сўнгги ўн йилликда кенг тарқалган дислипидемия генетикасини англашда сезиларли муваффақиятларнинг гувоҳига айландик. Ушбу ишланмалар генотиплаш ва фенотиплаш технологияларидаги кескин инновациялар туфайли пайдо бўлган. Умумиёна ассоциацияси тадқиқотлари, бутун экзомни секвенирлаш ва бутун геномни секвенирлаш липидлар метаболизмида иштирок этувчи кўп миқдордаги генетик локуслари намоён қилди. 150000 дан ортиқ одам иштирок этган йирик ҳажмли метатаҳлил янада камёб вариантлар ва фенотипик таъсирга эга кичик ўлчамли умумий вариантларни аниқлашда статистик қувватни кўпайтиришга имкон берди. Бундан ташқари, ядро магнит резонанс асосидаги липидомика каби фенотиплаш ютуқлари айланувчи липидлар ва липопротеинларнинг аниқ қаттирланишини осонлаштирди. Ушбу йирик ҳажмли тадқиқотларга асосланиб, Менделеев рандомизациясидан фойдаланган ҳолдаги генетик таҳлил бир қатор айланувчи липид фракцияларининг юрак-қон томир касалликларига сабабли ҳиссасини ўрганиш учун муваффақиятли ишлатилган. Бундай тадқиқотлар паст зичликдаги липопротеин холестеринларининг асосий ролини тасдиқлади, триглицеридларнинг сабабли ролини назарда тутди, аммо ЮЗЛП Хс ролини шубҳа остига қўяди. Бундан ташқари, генетик тадқиқотлар дислипидемияни даволаш учун янги терапевтик нишонларни текширишда муҳим аҳамият касб этиши кўрсатилган.

SUMMARY

DYSLIPIDEMIAS ARE COMPLEX CARDIOVASCULAR DISEASES AND THEIR GENETIC DETERMINANTS
Alieva R.B., Shek A.B., Fozilov Kh.G.

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology

The genetics of rare familial hyperlipidaemias have been studied for many years, but the last decade has seen major advances in our understanding of the genetics of common dyslipidaemias. These developments have largely been propelled by the rapid innovations in genotyping and phenotyping technologies. Genome-wide association, whole exome sequencing, and whole genome sequencing studies have identified a large number of genetic loci involved in lipid metabolism. Large-scale meta-analyses have included over 150,000 individuals, increasing statistical power to identify rarer variants, and common variants with smaller phenotypic effects. Furthermore, advances in phenotyping such as nuclear magnetic resonance-based lipidomics have facilitated finer mapping of circulating lipids and lipoproteins. Capitalizing on the findings from these large-scale studies, genetic analyses using the Mendelian randomization principle have been used successfully to explore the causal contributions to heart disease of a range of circulating lipid fractions. Such investigations have confirmed a causal role for low-density lipoprotein cholesterol, suggest a causal role for triglycerides, but cast doubt on that of high-density lipoprotein cholesterol. Furthermore, genetic studies have been shown to have an important application in the validation of novel therapeutic targets for treatment of dyslipidaemias.

РЕЗЮМЕ

ДИСЛИПИДЕМИИ – СЛОЖНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ

Алиева Р.Б., Шек А.Б., Фозилов Х.Г.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

Генетика редких семейных гиперлипидемий изучается в течение многих лет, но за последнее десятилетие мы стали свидетелями значительных успехов в понимании генетики распространенных дислипидемий. Эти разработки в значительной степени были вызваны стремительными инновациями в технологиях генотипирования и фенотипирования. Исследования общегеномной ассоциации, секвенирования всего экзона и секвенирования всего генома выявили большое количество генетических локусов, участвующих в метаболизме липидов. Проведенный крупномасштабный метаанализ, включающий более 150 000 человек, позволил увеличить статистическую мощность в выявлении более редких вариантов и общих вариантов с меньшими размерами фенотипических эффектов. Кроме того, успехи фенотипирования, такие как липидомика на основе ядерного магнитного резонанса, упростили точное картирование циркулирующих липидов и липопротеинов. Основываясь на результатах этих крупномасштабных исследований, генетический анализ с использованием менделевской рандомизации был успешно использован для изучения причинного вклада в сердечно-сосудистые заболевания ряда циркулирующих липидных фракций. Такие исследования подтвердили первопричинную роль холестерина липопротеинов низкой плотности, предполагают причинную роль триглицеридов, но ставят под сомнение роль Хс-ЛПВП. Кроме того было показано, что генетические исследования имеют важное значение при проверке новых терапевтических мишеней для лечения дислипидемий.

Введение в генетику распространенных дислипидемий

Понимание генетической архитектуры, лежащей в основе дислипидемии, значительно продвинулось за последнее десятилетие. Технологические и методологические разработки выявили новые генетические локусы, связанные с уровнями липидов в крови, и новые варианты в пределах известных липид-ассоциированных генов. Эти разработки также позволили исследовать причинную роль липидных фракций в сердечно-сосудистых заболеваниях и способствовали созданию новых модифицирующих липиды терапевтических методов. Здесь мы описываем ключевые результаты, некоторые из методов, которые к ним привели, и их значение для понимания патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний, терапии и клинической практики.

НЕДАВНИЕ ВЫВОДЫ ИЗ КРУПНОМАСШТАБНЫХ ГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В последние годы полногеномные ассоциативные исследования (Genome-wide association studies (GWAS)) сыграли ключевую роль во многих открытиях в этой области. Путем сканирования сотен тысяч обычно встречающихся генетических

вариантов (в основном однонуклеотидных полиморфизмов – SNP) GWAS были идентифицированы общие варианты, связанные с вариациями концентрации ряда липидных фракций [1, 2]. До появления GWAS исследование генов, вызывающих моногенную семейную гиперхолестеринемию (СГХ), дало много подробной информации об этих локусах. GWAS, а в последнее время и секвенирование всего геном [2] всего экзона, предоставили понимание, выходящее далеко за пределы относительно ограниченных возможностей СГХ. Крупнейший на сегодняшний день метаанализ данных GWAS по липидам крови [2] декларировала множество вариантов, связанных с общим липопротеином высокой плотности (ХС-ЛПВП) и холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), а также триглицеридами в образце из более чем 188 000 человек. Среди них отмечены некоторые гены, вызывающие СГХ (например, *LDLR*, *PCSK9* и *APOB* – Таблица 1, несколько генов, которые кодируют белковые мишени существующих липид-модифицирующих терапий (например, *HMGCR*, *NPC1L1*, *PCSK9* и *CETP*) и выявлены многие варианты без ранее идентифицированных ассоциаций с липидами. Кроме того, этот анализ выявил вы-

сокую степень общих генетических влияний между клинически важными липидными фракциями в контексте общей дислипидемии.

Крупномасштабные генетические исследования также пролили новый свет на причины СГХ. Аутосомно-доминантные формы СГХ в основном вызваны мутациями с высокой пенетрантностью в генах *LDLR*, *PCSK9* и *APOB* с возможным четвертым локусом *STAP1* [3, 4], однако стало ясно, что у пациентов с фенотипом СГХ, но не обнаруживаемой мутации в одном из этих локусов фенотип вызван комбинированным эффектом носительства

большого, чем в среднем, числа распространенных вариантов мутаций, обладающих умеренным эффектом [5]. Путь оказания помощи пациентам с подозрением на клинический диагноз СГХ показан на рисунке 1, с идентификацией мутации в одном из трех генов, приводящей к диагнозу моногенной СГХ, и отсутствием распознанной мутации, ведущей к диагностике полигенной гиперхолестеринемии. Механизм, с помощью которого моногенные и полигенные варианты в комбинации могут вызывать один и тот же фенотип резко повышенного уровня ХС-ЛПНП, показан на рисунке 2.

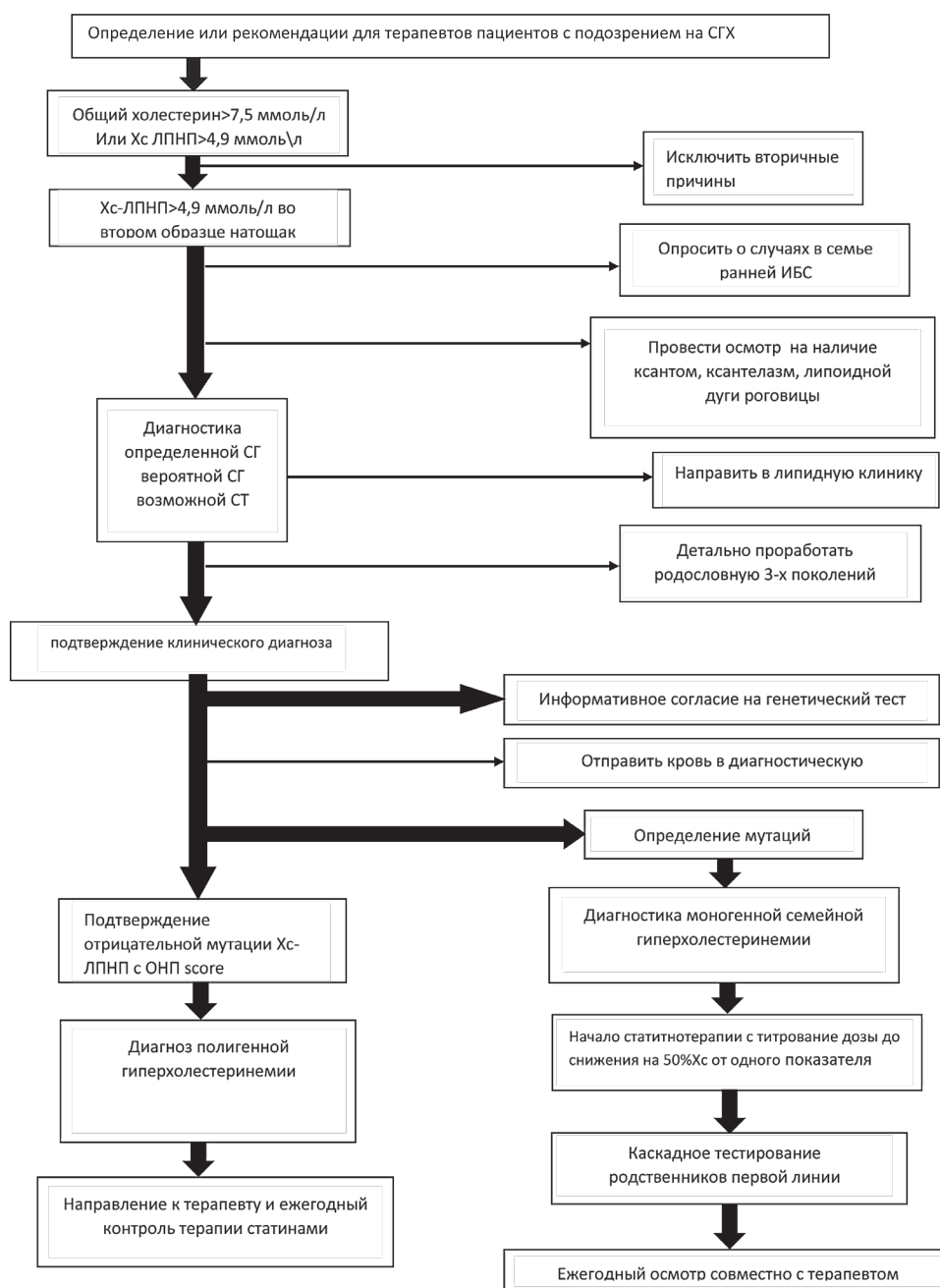


Рис. 1. Пути оказания помощи пациенту для клинического диагноза, генетического подтверждения и ведения семейной гиперхолестеринемии (СГ).

1. Показаны пороговые значения Саймона Брума для клинической СГ. На практике более высокий порог общего холестерина может привести к меньшему количеству ложноположительных диагнозов. 33 2. Повышенный уровень холестерина может возникнуть из-за неправильного питания, гипотиреоза и т. д. 3. Критериями Саймона Брума являются определенная СГ и возможная СГ. Критерии голландской липидной клиники содержат дополнительные критерии вероятной СГ. 4. У

субъектов с низким уровнем SNP с отрицательными мутациями неидентифицированный новый ген может быть причиной повышенного уровня ХС-ЛПНП, и такие семьи должны быть привлечены для исследования⁵. В последних рекомендациях Европейского общества атеросклероза 34 предлагается целевой уровень ХС-ЛПНП на уровне 2,5 ммоль/л при отсутствии ишемической болезни сердца и 1,8 ммоль/л при наличии ишемической болезни сердца/s.

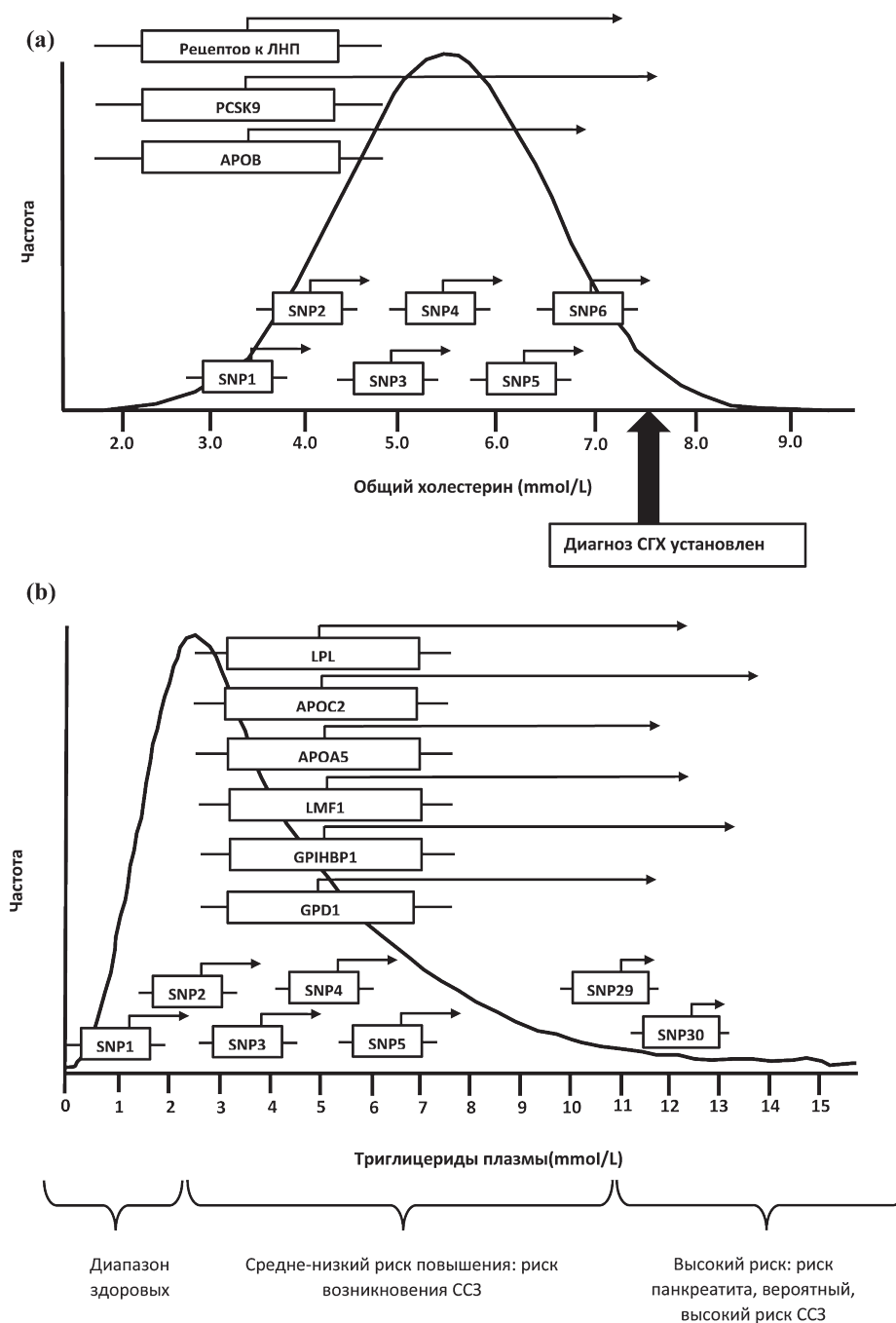


Рисунок 2(а). Моногенные и полигенные причины повышенного общего холестерина в плазме. Мутации, которые вызывают потерю функции в LDLR или APOB или усиление функции в PCSK9,

приводят к тому, что индивидуум переходит от нижней точки распределения холестерина в популяции к диагностическому порогу семейной гиперхолестеринемии (7,5 ммоль/л). Мутации в PCSK9

самые серьезные, а в АРОВ – самые легкие. Эти люди страдают «моногенной семейной гиперхолестеринемией (СГХ)». Также возможно иметь уровни общего холестерина выше диагностического порога СГХ, унаследовав большее, чем среднее количество распространенных вариантов, повышающих уровень холестерина (SNP1, SNP2 и т.д.), каждый из которых имеет умеренный эффект. Ключевые SNP находятся в LDLR, АРОВ, АРОВЕ, ABCG8 и SORT1. У этих людей есть «полигенная» причина гиперхолестеринемии. Более чем у 80% пациентов с клиническим диагнозом СГХ, но без обнаруживаемой мутации в LDLR/АРОВ/PCSK9, наиболее вероятно полигенное объяснение. В остальном может присутствовать мутация в новом гене. SNP, однонуклеотидный полиморфизм.

2(б) Моногенные и полигенные причины повышенных триглицеридов в плазме. Известно, что мутации, вызывающие потерю функции в LPL, АРОВ2, АРОВА5, LMF1, GP1HBP1 и GPD1, приводят к тому, что человек перемещается из нижней точки в популяционном распределении триглицеридов до уровня более 10,0 ммоль/л, точки, где наблюдается хиломикронемия и есть высокий риск панкреатита. Поскольку хиломикроны слишком велики для проникновения в стенку сосуда, риск ишемической болезни сердца у таких пациентов не может быть сильно повышен. У большинства пациентов с гипертриглицеридемией существует полигенное объяснение: на сегодняшний день идентифицировано более 30 локусов генов, на уровни которых влияют общие варианты.

Большая доступность и снижение стоимости секвенирования всего экзота и генома позволяют предлагать инструменты для более глубокого исследования генетики дислипидемии (6). Эти методы позволили идентифицировать редкие вариан-

ты в пределах и за пределами известных генов, вызывающих СГХ [7, 8]. В дополнение к достижениям в методах генотипирования, появляющиеся метаболомные и протеомные технологии показали ранние перспективы в очень подробном исследовании генетических детерминант расширяющегося диапазона подклассов липопротеинов, включая липидные композиции [9, 10] и их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11, 12].

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННАЯ СВЯЗЬ ЛИПИДНЫХ ФРАКЦИЙ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (включая менделевскую рандомизацию)

Уровни циркулирующих липидов в крови давно используются в прогностических моделях для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако для ряда подтипов липопротеинов их причинный вклад в развитие ССЗ не был продемонстрирован. До недавнего времени ХС-ЛПНП был единственным циркулирующим липидом, вызывающим сердечно-сосудистые заболевания, с убедительными доказательствами, полученными в ходе рандомизированных контролируемых исследований статинов [13]. Как показано на рисунке 3, генетические методы, такие как менделевская рандомизация, которые развивались с 2005 года, предоставили возможности для изучения причинной роли липидов [14]. Менделевский рандомизационный анализ использования генетических вариантов, связанных с определенной липидной фракцией, такие как те, которые идентифицированы с помощью GWAS, в качестве необоснованных заместителей для этого липидного биомаркера. Таким образом, предполагая наличие связи между липид-ассоциированными вариантами с риском заболевания, причинная роль может быть приписана этому липиду или липопротеину.

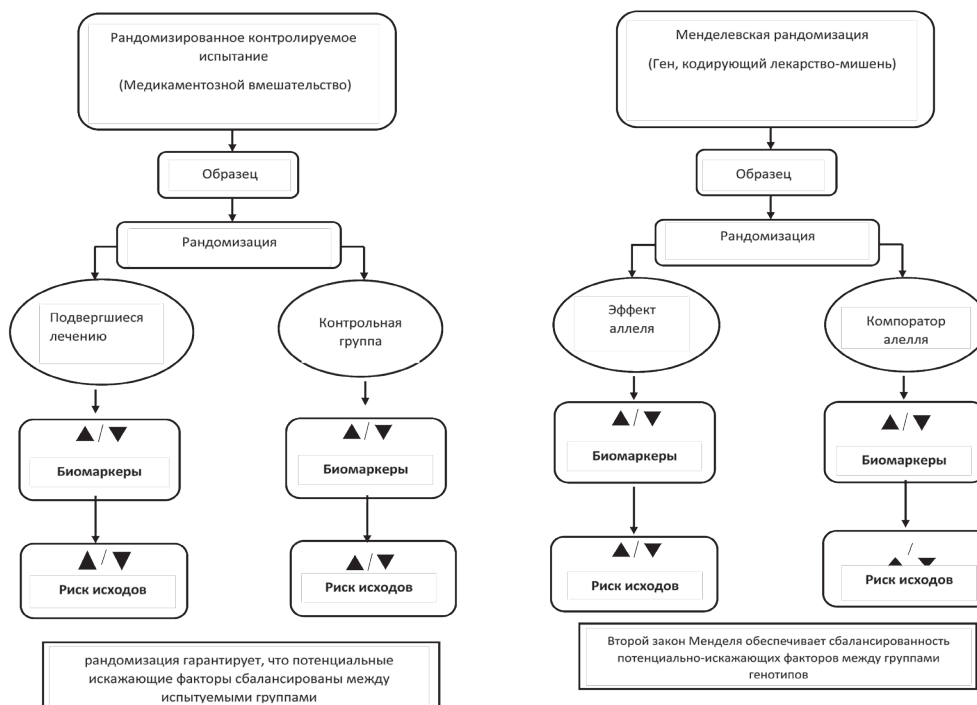


Рис. 3.

Рисунок 3. Менделевская рандомизация (МР) – использование генетических вариантов для оценки причинно-следственной связи и мишеней лекарств. Менделевские рандомизационные исследования (МРИ) используют естественные свойства генетической изменчивости, чтобы использовать полиморфизмы для изучения причинно-следственной связи и обоснованности терапевтических целей. Случайное распределение генотипа при зачатии в соответствии со вторым законом Менделя отражает случайное распределение участников рандомизированного контролируемого исследования в интервенционную и контрольную группы. Таким образом, исследования по менделевской рандомизации могут преодолеть искажение и обратную причинно-следственную связь и сделать вывод о первопричине. Например, если один аллель в данном полиморфном локусе связан как с более высокой концентрацией циркулирующего аполипопротеина, так и с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, чем альтернативный аллель, что аполипопротеину можно приписать причинную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Этот подход был использован для исследования причинной роли ряда циркулирующих липидов и липопротеинов, а также позволил судить об обоснованности и безопасности лекарственных мишеней, используемых для модификации липидов.

МЕНДЕЛЕВСКАЯ РАНДОМИЗАЦИЯ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИНОВ

Менделевские рандомизированные исследования показали, что общие генетические варианты, связанные с более высокой концентрацией ХС-ЛПНП, также связаны с более высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС), подтверждая данные исследований статинов о том, что ХС-ЛПНП играет причинную роль в ИБС [14, 15] (рис. 4). Роль ХС-ЛПВП при ИБС была предметом широких дискуссий, особенно с учетом недавних неудач с лекарствами, ингибирующими белок-переносчик холестерина, которые были предназначены для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний за счет повышения концентрации циркулирующего Хс-ЛПВП [16, 17, 18, 19]. В ряде менделевских рандомизированных исследований использовались оценки генетического риска, которые объединяли информацию о нескольких вариантах, связанных с Хс-ЛПНП, для определения роли Хс-ЛПВП в ИБС; После того, как была принята во внимание генетическая плейотропия, ни один из них не сообщил о причинном эффекте ХС-ЛПВП при ИБС, несмотря на большие выборки и надежные статистические методы [15, 20, 21, 22]. Таким образом, эти данные ставят под сомнение терапевтическую ценность новых лекарств для профилактики ИБС, которые направлены исключительно на повышение концентрации стабильно-го холестерина ЛПВП. Однако остается еще мно-

го возможностей для лекарств, которые изменяют функцию Хс-ЛПВП и обратный транспорт холестерина [23].

Рисунок 4. Уровни липидов, липид-модифицирующие препараты и риск сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца (ИБС). Данные рандомизированных клинических испытаний (РКИ) и исследований по менделевской рандомизации (МР) о взаимосвязи между обычно измеряемыми фракциями липидов – холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридами (ТГ) и холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) Или липид-модифицирующие лекарственные мишени – 3-гидрокси – 3-метилглутарил-КоА-редуктаза (HMGCR), важный фермент в каскаде синтеза холестерина, ингибируемый статинами; С1-подобный белок 1 Ниманна-Пика (NPC1L1), ингибируемый эзетимибом 9; пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), основной белок, участвующий в деградации рецепторов ЛПНП во время рециклинга рецепторов, а также при риске сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца.

Генетические исследования показали, что у некоторых людей единственная мутация в любом из шести соответствующих генов (то есть- моногенная причина) является основным фактором для повышенных уровней триглицеридов, как и для ХС-ЛПНП, но у большинства субъектов с высокими уровнями триглицеридов причиной является большее, чем среднее количество общих вариантов в более чем 30 различных генах в комбинации (см. Hegele et al. [24] и ссылки в нем, а также рисунок 2Б). Хотя конкретный лекарственный модулятор циркулирующих триглицеридов не используется в клинической практике, исследования по менделевской рандомизации предоставили в значительной степени последовательные доказательства того, что более высокие концентрации триглицеридов имеют причинную роль в повышении риска ИБС [15, 21]. Недавнее исследование [25] показало, что варианты, кодирующие липопротеинлипазу (которая участвует в метаболизме липопротеинов очень низкой плотности в липопротеины средней плотности, оба из которых богаты триглицеридами), связаны с повышенным риском ИБС. То же самое подтверждает генетическое исследование [8], в котором утверждалось, что не сами триглицериды, а остаточный холестерин является причиной заболевания, что в свою очередь затрудняет интерпретацию результатов из-за использования генетических инструментов с перекрывающимися фенотипическими компонентами. Таким образом, потенциальная причинная роль триглицеридов в ИБС остается областью интереса для новых терапевтических стратегий.

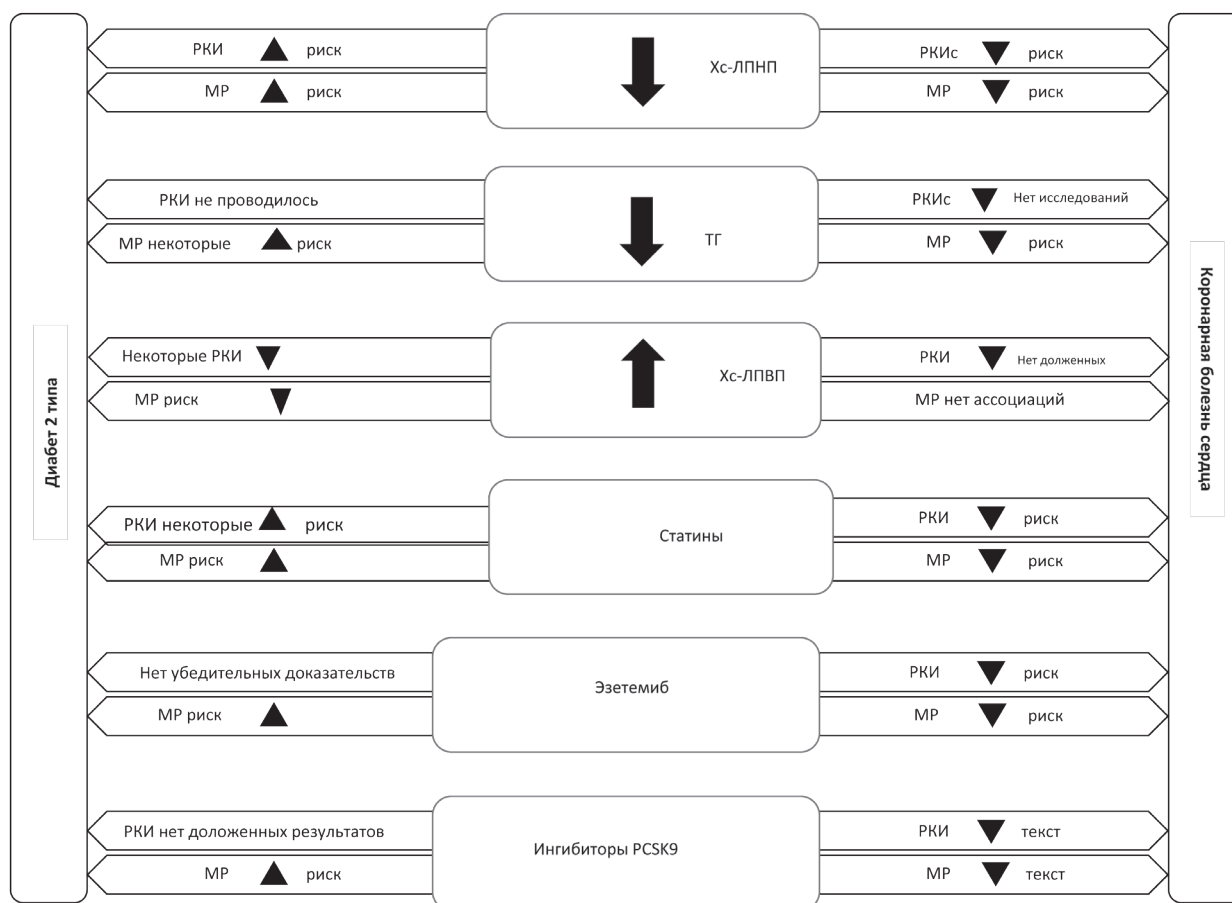
Наконец, в обсервационных исследованиях было показано, что концентрации циркулирующего липопротеина (а) имеют сильную положительную связь с риском сердечно-сосудистых заболеваний (26).

Такие концентрации липопротеина (а) в значительной степени генетически детерминированы, поэтому варианты гена *LPA*, который кодирует аполипопротеин (а), успешно использовались в исследованиях по менделевской рандомизации для изучения роли липопротеина (а) при сердечно-сосудистых заболеваниях. Эти исследования подтвердили причинную роль более высокой концентрации липопротеинов (а) в развитии ИБС и стеноза аорты [27, 28, 29, 30], обеспечивая благоприятные подтверждающие доказательства для разработки препаратов, снижающих уровень липопротеинов (а) [31].

ПРОВЕРКА ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВ С ПОМОЩЬЮ МЕНДЕЛЕВСКОЙ РАНДОМИЗАЦИИ

Генетические исследования не только продолжают вносить существенный вклад в понимание

этиологии сердечно-сосудистых заболеваний, но их трансляционный потенциал был продемонстрирован при проверке терапевтических целей. Используя принципы, аналогичные менделевской рандомизации, варианты в гене, кодирующем предполагаемую лекарственную мишень, можно использовать для моделирования потенциальных положительных и отрицательных последствий модуляции этой мишени лекарственными средствами [32, 33]. Например, первые доказательства ценности ингибирования пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) были предоставлены генетическими исследованиями (34), что впоследствии было подтверждено в более обширных анализах, подтверждающих разработку новых лекарственных препаратов-ингибиторов (рис. 4).



Клиническое исследование дальнейших сердечно-сосудистых исходов с ингибированием PCSK9 у субъектов с повышенным риском (FOURIER) показало, что снижение Хс-ЛПНП посредством ингибирования PCSK9 действительно приводит к положительному эффекту для сердечно-сосудистой системы [35]. Кроме того, исследования по менделевской рандомизации показали, что увеличение риска диабета 2 типа, связанного с терапией статинами, является целевым эффектом лекарств

[36]. Вероятно, в будущем это будет общей целью совместно с ингибиторами PCSK9, что может отразиться на снижении Хс-ЛПНП в целом.

Таким образом, достижения в области технологий генотипирования и фенотипирования за последнее десятилетие привели к заметному прогрессу для нашего понимания генетики и этиологии общих и семейных дислипидемий. Эти результаты уже внесли свой вклад в разработку новых лекарств, которые доказали свою эффек-

тивность при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, позволили получить представление о побочных эффектах и неэффективности других

лекарств, а также обладают значительным потенциалом для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dominiczak AF, Demissie S, Deloukas P, de Geus EJ, et al. Biological, clinical and population significance of 95 blood lipid loci. *Nature* 2010; 466: 707–713.
2. Sanger D.K., Saramies J., Schwartz PEH, Sheu WH, et al. Global Consortium for Lipid Genetics. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013; 45: 1274–1283.
3. Fouchier S.W., Dallinga-Tie J.M., Meyers J.K.M., Zeltser N., Kastelein J.J.P., Desfesh J.K., Hoving G.K. .. Mutations in STAP1 are linked with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 115: 552–555.
4. Talmud P.J., Futema M., Humphries S.E. Genetic architecture of familial hyperlipidemia syndromes: rare mutations and common variants in several genes. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 274–281.
5. Talmud P.J., Shah S., Whittall R., Futema M., Howard P., Cooper J.A., Harrison S.K., Lee K., Drenos F., Karpe F., Neil H.A., Descamps O.S., Langenberg S., Lench N., Kivimaki M., Whittaker J., Hingorani A.D., Kumari M., Humphries S.E. Use of the low-density lipoprotein cholesterol gene scale to discriminate between patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381: 1293–301.
6. Farhan SMK, Hegele R.A. Exome sequencing: a new understanding of lipoprotein disorders. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 507.
7. Meitinger T, Ballantyne CM, Gabriel SB, O'Donnell CJ, et al. NHLBI Grand Opportunity exome sequencing project. Whole exome sequencing allows the identification of rare and low-frequency coding variants associated with LDL cholesterol. *Am J Hum Genet* 2014; 94: 233–45.
8. Helgadottir A., Gretharsdottir S., Thorleifsson J., Hyartarson E., et al. Variants with a large effect on blood lipids and the role of cholesterol and triglycerides in coronary heart disease. *Nat Genet* 2016; 48: 634–9.
9. Hofer I.E., Steffens S., Ala-Korpela M., Beck M., Badimon L., Bochaton-Piallat M.L., Boulanger S.M., Calijuri G., Dimmeler S., Ejido J., Evans P.K., Guzik T., Kwak B.R., Landmesser Y., Mayr M., Monaco C., Pasterkamp G., Tuñón J., Weber C., ESC Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology. New methods for detecting biomarkers of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 2635–42.
10. Kettunen J., Demirkan A., Würz P., Draisma X.M., Haller T., et al. Genome-wide study of circulating metabolites identifies 62 loci and reveals new systemic effects of LPA. *National Commune* 2016; 7: 11122.
11. Sverdllov D.I., Khingorani A.D., Humphries S.E. Genetic risk factors and Mendelian randomization of cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17:33.
12. Burgess S., Freytag D.F., Khan H., Gorman D.N., Thompson S.G. Using multivariate Mendelian randomization to identify causal effects of lipid fractions. *PloS One* 2014; 9: e108891
13. Cholesterol Therapy Specialist Collaboration (CTT), Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhala N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J., Collins R. Efficacy and safety of more intense LDL cholesterol lowering: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
14. Ferens B.A., Yu V., Alesh I., Mahajan N., Mirovska K.K., Mevada A., Kahn J., Afonso L., Williams K.A. Sr., Flack J. The effect of long-term exposure to low-density lipoprotein cholesterol from an early age on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J. Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–2639.
15. Holmes M.V., Asselbergs F.V., Palmer T.M., Drenos F., et al. Mendelian blood lipid randomization in coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 539–550.
16. Barter P.J., Caulfield M., Ericsson M., Grundy S.M., Castelaire J.J.P., Comayda M., Lopez-Sendon J., Mosca L., Tardiff J.K., Waters D. D., Shir K.L., Revkin D.Kh., Boer K.A., Fisher M.R., Tall A.R., Brewer B., Investigators LIGHTING. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–2122.
17. Cannon S.P., Shah S., Dansky H.M., Davidson M., Brinton E.A., Gotto A.M., et al. Efficacy and Tolerability Researchers. Safety of anacetrapib in patients with coronary artery disease or at high risk of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2406–2415.
18. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., Ballantyne C.M., Barter P.J., Brumm J., Chaitman B.R., Holme I.M., Kallend D., Leiter L.A., Leitersdorf E., McMurray J.J., Mundl H., Nicholls S.J., Shah P.K., Tardif J.C., Wright R.S., Dal-Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–2099.
19. Raider D.J., de Goma EM. The future of cholesterol ester transfer protein inhibitors. *Anna Rev Med* 2014; 65: 385–403.

20. Viller K., Do R., Ordovas J.M., Abekasis G.R., Boencke M., et al. Plasma HDL cholesterol and the risk of myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Lancet* 2012; 380: 572–80.
21. White J., Swerdlow D.I., Preiss D., Fairhurst-Hunter Z., Keating B.J., Asselbergs F.V., Sattar N., Humphries S.E., Hingorani A.D., Holmes M. IN. Association of lipid fractions with the risk of coronary heart disease and diabetes. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 692–9.
22. Zanoni P., Hetarpal S.A., Lurah D.B., Hancock-Serutti V.F., et al. CHD Exome + Consortium; Consortium CARDIoGRAM Exome, Global Lipid Consortium for Genetics. A rare variant of the B1 scavenger receptor increases HDL cholesterol levels and increases the risk of coronary heart disease. *Science* 2016; 351: 1166–71.
23. Rohatgi A., Khera A., Berry J.D., Givens E.G., Ayers S.R., Vedin K.E., Nyland I.J., Johanna I.S., Raider D.R., de Lemos J.A., Shaul P.W. Ability of HDL cholesterol efflux and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; 371: 2383–93.
24. Hegele R.A., Ginsberg H.N., Chapman M.J., Nordestgaard B.G., Kuivenhoven J.A., Avena M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Descamps O.S., Hovingh G.K., Humphries S.E., Kovanen P.T., Masana L., Pajukanta P., Parhofer KG, Raal F.J., Ray K.K., Santos R.D., Stalenhef A.F., Strauss E., Taskinen M.R., Tibjörg-Hansen A., Watts G.F., Viklund O. European Atherosclerosis Society Consensus Group. The polygenic nature of hypertriglyceridemia: implications for definition, diagnosis and treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655–66.
25. Salomaa V., Sanger D.K., Saramies J., Schwartz P.E., et al. Common options associated with plasma triglycerides and the risk of coronary heart disease. *Nat Genet* 2013; 45: 1345–52.
26. Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L., Di Angelantonio E., Thompson A., White I.R., Marcovina S.M., Collins R., Thompson S.G., Danesh J. Lipoprotein (a) concentration and risk of coronary heart disease, stroke and non-vascular disease mortality. *JAMA J Am Med Assoc* 2009; 302: 412–423.
27. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Borén J., Andreotti F., Watts G.F., Ginsberg H., Amarenco P., Catapano A., Descamps O.S., Fisher E., Kovanen P.T., Kuivenhoven J.A., Lesnik P., Masana L., Reiner Z., Taskinen M.R., Tokgözoğlu L., Tybjörg-Hansen A. European Atherosclerosis Society Consensus Group. Lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular diseases: current state. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–53.
28. Clark R., Peden J.F., Hopewell J.K., Kyriakou T., et al. Consortium PROCARDIS. Genetic variants associated with Lp (a) lipoprotein levels and coronary heart disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2518–2528.
29. Powell J.T., Kuivaniemi H., Onundarson P.T., Valdimarsson E., Mattiasson S.E., Gudbjartsson D.F., Thorsteinsdottir Y., Stefansson K. Variants of the genetic sequence of apolipoprotein (a) associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic load, but not with venous thromboembolism. *J. Am Coll Cardiol* 2012; 60: 722–729.
30. Арсено Б.Дж., Бёкхолдт С.М., Дубэ М.П., Реом Э., Уэрехам, штат Нью-Джерси, Хоу К.Т., Санду М.С., Тардиф Дж. Уровни липопротеина (а), генотип и случайный стеноз аортального клапана: проспективное исследование методом менделевской рандомизации и повторение в когорте случай-контроль. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7: 304–310. Найдите этот ресурс:
31. Stein E.A., Raal F. Prospects for the use of lipoprotein (a) for the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther Spons Int Soc Cardiovasc Pharmacother* 2016; 30: 101–108.
32. Stevens J.W., Eaton CB, Robinson J.G., Manson J.E., et al. The interleukin-6 receptor as a potential target for the prevention of coronary heart disease: an assessment using Mendelian randomization. *Lancet* 2012; 379: 1214–1224.
33. Koenig V., Nikolaidis A.N., Teupser D., Day INM, et al. Secretory phospholipase A (2) -IIA and cardiovascular disease: a study by Mendelian randomization. *J. Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 1966–1976.
34. Cohen J.S., Burwinkle E., Mosley T.H., Hobbs H.H. PCSK9 sequence variations, low LDL cholesterol and protection against coronary artery disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272.
35. Sabatin M.S., Giuliano R.P., Keach A.S., Honarpur N., Vивиott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., Sever P.S., Pedersen T.R. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (18): 1713–1722.
36. Swerdlow D.I., Preiss D., Kuchenbaecker K.B., Holmes M.V., et al. DIAGRAM of the Consortium; MAGIC Consortium; Inter Act Consortium, Kjekshus J., Downs J.R., Gotto A.M., Keech A.C., Marchioli R., Tognoni G., Sever P.S., genetic analysis and randomized trial data. *Lancet* 2015; 385: 351–361.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: НОВЕЙШИЕ БИОМАРКЕРЫ И ИХ ПРЕИМУЩЕСТВА

АБДУРАХМАНОВ З.М.*, АБДУРАХМАНОВ М.М.

³Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

ХУЛОСА

ЮРАК ВА ҚОН-ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ: ЗАМОНАВИЙ БИОМАРКЕРЛАР ВА УЛАРНИНГ АФЗАЛЛИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Абдурахманов З.М.*, Абдурахманов М.М.

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Ушбу мақолада эндотелий дисфункциясини (ЭД) баҳолаш усуллари ҳақида замонавий тушунча берилган, турли усулларнинг афзалликлари ва камчиликлари келтирилган. Оқимга боғлиқ вазодилатация классик усул сифатида эндотелий функциясини ўрганиш учун кенг қўлланилишига қарамасдан, бу усул сенсор нервлар ва калий каналларининг физиологик ҳолатига, юрак қисқариш кучига боғлиқ. Ушбу мақолада эътибор ЭД нинг янги биомаркерларига, шу жумладан, эндотелий микробулакчаларга, эндоглин ва эндоканга қаратилган ва клиник амалиётда улардан фойдаланиш учун мувофиқлик мезонлари муҳокама қилинган. Ҳозирги замон илмий ютуқларига асосланиб, муаллифлар ушбу учта энг замонавий биомаркерлар орасида бугунги кунда эндоканни ЭД нинг ахборотли ва ишончли биомаркери деб ҳисоблаш мумкин деган хулосага келишди. Шунингдек, муаллифлар фикрича, ўрганилган классик биомаркерлар ЭД ҳақида ишончли маълумот бермайди, чунки эндотелий функцияси мураккаб физиологик характерга эга. Шунинг учун, эндотелий ҳолатини баҳолашни яхшилаш учун классик ва янги биомаркерларни комбинациясини қўллаш катта аҳамият касб этади.

Калит сўзлар: эндотелий дисфункцияси, юрак-қон томир касаллиги, эндотелиал ҳужайра, биомаркер, эндотелиал микробулакчалар, эндокан, эндоглин.

SUMMARY

ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN CARDIOVASCULAR DISEASES NOVEL BIOMARKERS AND THEIR ADVANTAGES

Abdurakhmanov Z.M.*, Abdurakhmanov M.M.

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

The review presents the modern understanding of the methods for assessing ED, presents the advantages and disadvantages of various techniques. Despite the fact that flow-mediated dilation is widely used as a classical method for studying endothelial function, this technique depends on the physiological state of sensory nerves and calcium-activated potassium channels, cardiac output. This review focuses on new biomarkers for ED such as endothelial microparticles, endoglin and endocan, and discusses the relevance of the criteria for their use in clinical practice. Based on current scientific advances, the authors concluded that among these three newest biomarkers, today, endocan can be considered a more informative and reliable cellular marker of ED. Moreover, the authors have shown that when measured separately, many of the studied classical circulating biomarkers do not provide reliable information about the state of the endothelium, since the endothelial function has a complex physiological nature, which, therefore, raises the question of the advisability of considering a combination of classical and new biomarkers for improving the assessment of the endothelial state.

Key words: Endothelial dysfunction, cardiovascular disease, endothelial cell, biomarker, endothelial microparticles, endoglin, endocan.

РЕЗЮМЕ

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: НОВЕЙШИЕ БИОМАРКЕРЫ И ИХ ПРЕИМУЩЕСТВА

Абдурахманов З.М.*, Абдурахманов М.М.

³Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

В настоящей работе изложено современное представление о способах оценки эндотелиальной дисфункции (ЭД), представлены достоинства и недостатки различных методик. Несмотря на то что потокзависимая вазодилатация (ПЗВД) широко используется как классический метод для исследования функции эндотелия, данная методика зависит от физиологического состояния сенсорных нервов и кальций-активируемых калиевых каналов, сердечного выброса. В данном обзоре внимание направлено на новые биомаркеры ЭД, эндотелиальные микрочастицы, эндоглин и эндокан, а также изложено обсуждение о соответствии критериев их применения в клинической практике. Исходя из нынешних

научных достижений, авторами сделан вывод, что среди данных трех новейших биомаркеров, эндокан сегодня, может считаться более информативным и надежным клеточным маркером ЭД. Также авторами показано, что при измерении в отдельности, многие из изученных классических циркулирующих биомаркеров не дают достоверную информацию о состоянии эндотелия, исходя из того, что функция эндотелия имеет сложный физиологический характер, что, следовательно, ставит вопрос о целесообразности комплексного рассмотрения комбинации классических и новых биомаркеров для улучшения оценки состояния эндотелия.

Ключевые слова: Эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистое заболевание, эндотелиальная клетка, биомаркер, эндотелиальные микрочастицы, эндокан, эндоглин.

Актуальность. ССЗ являются основной причиной смертности и инвалидизации во всем мире [1]. В связи с этим эндотелий играет важную роль в сохранении гомеостаза сердечно-сосудистой системы, в частности, в регуляции сосудистого тонуса и баланса между про- и антисвертывающими факторами стенок сосудов. Соответственно, ЭД отводится особая роль в патогенезе ССЗ [2–4], поэтому оценка степени нарушений функции эндотелия позволяет выявить сложные механизмы развития ССЗ и имеет непосредственно особое значение в изучении влияния фармакологических препаратов на функциональное состояние эндотелия. При этом надо отметить, что только комплексная оценка ЭД может выступить в качестве самого чувствительного метода изучения тяжести ЭД и эффективности проводимой медикаментозной терапии у пациентов ССЗ [5–6], так как у каждого метода оценки маркеров ЭД имеются как преимущества, так и недостатки. В связи с этим определение наиболее нового доступного и в то же время эффективного маркера раннего проявления, коррекции изменений ЭД является по сей день вопросом актуального значения и важной задачей перед современными исследователями.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ЭД

У здорового организма эндотелий обеспечивает адекватную вазодилатацию сосудов, что зависит в основном от сбалансированной секреции сосудорасширяющих агентов, таких как оксид азота (NO) из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы и его кофермента кальмодулина, а также синтезом простаглицлина и предсердного натрийуретического пептида. Как известно, при наличии таких риск факторов, как гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия, гипергомоцистеинемия, гипоксия, ишемия, гемодинамическая перегрузка, окислительный стресс, изменение кислотно-щелочного равновесия в организме вызывают активацию эндотелиальных клеток (ЭК) и в противовес NO, вырабатывается биологически активный вазоконстриктор эндотелин-1, а также ангиотензина II, тромбин [4, 7–13]. Эндотелин-1 синтезируется в эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нейронах, гепатоцитах, эндометрии,

клетках Сертоли, мезаганглиоцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах, также в ответ на растяжения миокарда и влияния норадреналина, в неэндотелиальных клетках сердца – кардиомиоцитах [14]. Типичные поражения эндокардиального эндотелия были описаны при фибрилляции предсердий, ишемии/реперфузии, гипертрофии левого желудочка, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сепсисе, инфаркте миокарда, воспалении и тромбозе [3, 15–17]. Кроме того, активация эндотелиальных клеток связана с увеличением эндотелиальной проницаемости и экспрессии молекул адгезии, таких как Е-селектин, Р-селектин, молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), что при воздействии воспалительных медиаторов, способствует к прилипанию циркулирующих макрофагов, Т-лимфоцитов к эндотелию и их проникновению в интиму сосудов [18].

При персистенции воздействие факторов упомянутых выше, хроническая активация ЭК приводит к их дисфункции [19]. В результате ЭД предшествует развитию дисбаланса между такими процессами, как вазоконстрикция и вазодилатация, нарушения выработки факторов воспаления и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, повреждения в системе тромбообразования, активация процессов атерогенеза, что приводит в конечном итоге к ремоделированию сосудистой стенки [20], что в свою очередь является основой развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и заболевания периферических артерий.

Сегодня доказано, что атеросклеротическое поражение обычно развивается в определенных сегментах артерий, таких как бифуркация, разветвление сосудов и внутренняя сторона изогнутых сегментов коронарной артерии [21], что объясняется локальным нарушением напряжения сдвига, вызванным отсутствием пульсирующего кровотока, что в свою очередь является одним из модуляторов выработки вазоактивных веществ, тромбогенных, атромбогенных факторов и молекул адгезии [22]. Напряжение сдвига представляет собой силу трения, создаваемую за счет ламинарного кровотока в эндотелии, то есть силу воздействия крови на стенку преимущественно прямых сегментов артерий [23, 24]. При артериальных раз-

ветвлениях или изгибах поток может проявлять турбулентный характер, что связано с низким напряжением сдвига. Низкое напряжение сдвига, посредством механорецепторов и процессов механотрансдукции, модулирует экспрессию эндотелиальных генов, вызывающих атерогенный фенотип эндотелия [25]. Повышенный кровоток, сопровождающийся увеличением напряжения сдвига, приводит к усилению образования в эндотелии эндотелиальной NO-синтазы [26]. Соответственно, устойчивый ламинарный поток с высоким значением напряжения сдвига (>15 дин/см²) считается защитным от атерогенеза [27, 28], в то время как более низкое напряжение сдвига (<4 дин/см²) турбулентного потока связано с более высокой скоростью окисления липопротеинов, повышенным эндотелиальным апоптозом и склонностью к развитию атеросклеротических бляшек [29].

Надо отметить, что оценка ЭД может быть клинически полезной для выявления сосудистых заболеваний на ранних стадиях, стратификации рисков ССЗ, изучения эффективности лечения и определения новых вариантов изолированного медикаментозного лечения, а также комбинированного лечения после оперативных вмешательств [30, 31].

НЕДОСТАТКИ И ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДОВ ОЦЕНОК ЭД В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эндотелиальная функция коронарных артерий чаще всего оценивается инвазивными методами на основе ангиографической оценки реактивного расширения сосудов на введенные вазоактивные вещества, такие как ацетилхолин или нитроглицерин. Инвазивный характер данного метода, высокие затраты и низкая доступность привели к ограничению использования данного метода [32].

В настоящее время оценка функции состояния эндотелия коронарных и периферических сосудов в основном традиционно проводится на основе ПЗВД [16, 33–35]. Данный метод впервые был предложен Selezajev в 1992 г., согласно которому измеряется способность артерий индуцировать синтез NO (максимальную и минимальную скорость кровотока и диаметр плечевой артерии в спокойном положении в течение 90 секунд, а также до и после гиперемии), запускающий процесс реактивной гиперемии в ответ на расширение дистальных отделов микрососудов вследствие воздействия ультразвука высокого разрешения датчиком с частотой 3,75 МГц по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии [36, 37]. Несмотря на то, что данный метод имеет ряд преимуществ, таких как неинвазивность, низкая стоимость его выполнения и прогностическая ценность в прогнозировании ССЗ, в свою очередь, результат методики зависит от сердечного выброса и предоставляет

ограниченное количество данных [31, 38]. Надо отметить, что проводится научное исследование по изучению новых неинвазивных методов, таких как тонометрия периферических артерий и пассивное движение ног [39, 40].

На протяжении последнего десятилетия особое внимание концентрируется на оценку биомаркеров ЭД (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена, эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, ингибитор активации плазминогена первого типа, тромбомодулин, рецептор протеина С) как важную альтернативу традиционным методам диагностики и стратификации риска ССЗ на самой ранней стадии заболеваний [41], что преимущественно является более надежным и недорогим способом исследования [42]. Однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелии, но и в других клетках. Естественно, при выборе маркера важно учитывать его специфичность, доступность, сложность проведения методики, что подчеркивает важность продолжительного поиска новых биомаркеров для лучшего понимания комплексных патологических механизмов развития ССЗ, их профилактики и прогноза [42].

Многие современные эксперты заявляют, что наиболее подходящий метод для оценки функции эндотелия является комбинация тестов по изучению циркулирующих биомаркеров и вазомоторной реакции [20]. Совсем недавно начала разрабатываться стратегия по изучению многочисленных классических и новых биомаркеров одновременно [30]. Согласно выводам исследователей, количественная оценка нескольких маркеров может стать более мощным инструментом для стратификации риска ССЗ и контроля за эффективностью лечения, ввиду того, что такой подход дает возможность изучить несколько аспектов функционального состояния эндотелия одновременно. Однако данная стратегия по оценке состояния эндотелия является более затратной, что ограничивает возможность ее применения.

КЛАССИЧЕСКИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ БИОМАРКЕРЫ ЭД

Согласно данным литературы, тщательно изучен ряд классических биомаркеров-молекул адгезии, таких как Е-селектин, Р-селектин, ICAM-1 и VCAM-1, а также фактор Виллебранда и растворимый тромбомодулин [43].

Важно отметить, что количественное изучение вышеуказанных классических биомаркеров в прогнозировании рисков развития ССЗ остается вопросом дискуссионного характера [44], несмотря на их высокую корреляционную связь с тяжестью сахарного диабета (СД) [45], болезнями периферических артерий [43] и ХСН [46]. Причиной этого



является невысокая специфичность маркеров, поскольку большинство этих биомолекул продуцируется не только эндотелием, но и лейкоцитами и тромбоцитами, что требует выявления более специфичного биомаркера, определенно отражающего повреждения эндотелия [42, 44]. Кроме того, эти биомаркеры не отражают эндотелиальную функцию коронарных артерий [42]. Хотя классические маркеры в отдельности не владеют качествами идеального биомаркера для изучения ЭД, фактор Виллебранда оценивается как наиболее надежный в прогнозировании сердечно- и цереброваскулярных событий у людей, пациентов с АГ и гиперлипидемией, а также с ХСН [43].

НОВЕЙШИЕ МАРКЕРЫ ЭД И ИХ ВОЗМОЖНОСТИ МИКРОЧАСТИЦЫ

За последние два десятилетия предшественники эндотелиальных клеток – эндотелиальные микрочастицы (ЭМЧ), микроРНК, молекулы адгезии широко изучаются и оцениваются как биомаркеры ЭД и предикторы ССЗ.

Структура. Микрочастицы (МЧ) состоят из мелких пузырьков (0,1–1,0 мкм), отслаивающихся от плазматической мембраны лейкоцитов, тромбоцитов и ЭК. МЧ содержат биологические материалы, полученные от их родительских клеток, таких как молекулы адгезии, про- и антикоагулянтные факторы и микроРНК, которые высвобождаются в кровоток для передачи информации другим типам клеток, регулирующим геном экспрессии [47, 48].

Функция. МЧ играют важнейшую роль в межклеточной коммуникации, как в физиологических, так и в патологических состояниях и имеют ведущее значение в модуляции клеточных процессов, таких как ангиогенез, воспаление, активация эндотелия, коагуляция и атеротромбоз [47–49].

Определение количества МЧ. Проточная цитометрия – это наиболее широко используемый метод, позволяющий определять количество МЧ на основе размера и поверхности МЧ, которые обозначают клетку происхождения [50]. При использовании проточной цитометрии считается, что концентрация ЭМЧ у здоровых людей составляет от 10^3 до 10^4 ЭМЧ/мл [51, 52]. При ССЗ и метаболических или аутоиммунных заболеваниях количество ЭМЧ увеличивается как минимум в 10 раз из-за повышенного клеточного стресса [53]. При этом, важно учитывать, что большое количество циркулирующих липидов смешиваются с ЭМЧ, что способствует занижению истинного количества ЭМЧ. Более того, разные протоколы проточной цитометрии имеют по размеру разные пределы обнаружения. В большинстве исследований количество МЧ определяется с помощью традиционной проточной цитометрии с полистирольными шариками 0,5 мкм, что позволяет обнаруживать только МЧ диаметром от 0,5 до 1 мкм. Однако, исследования с использованием

второго метода определения ЭМЧ – атомно-силовой микроскопии показали, что подавляющее большинство ЭМЧ имеют размер менее 0,5 мкм и, вероятно, что они обычно исключаются из рутинного анализа проточной цитометрии [54–56]. Соответственно, сегодня внедряется новая технология проточной цитометрии для обнаружения ЭМЧ размерами 0,1–0,5 мкм и изучения их патофизиологического значения с применением в клинической практике [56, 57].

ЭМЧ в качестве биомаркера ЭД. Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что при ССЗ эндотелиальные и неэндотелиальные МЧ нарушают процесс эндотелиальной NO-зависимой вазодилатации и увеличивают проницаемость эндотелия, окислительный стресс и высвобождение провоспалительных цитокинов ЭК [53, 58–60] и апоптоз ЭК, а также нарушают ангиогенез [61]. ЭМЧ способны активировать каскад коагуляции, способствуя образованию тромба в местах повреждения эндотелия [62]. Соответственно, было высказано предположение, что ЭМЧ могут быть ценными маркерами для стратификации риска ССЗ, мониторинга активности и тяжести заболевания, а также эффективности атеропротективного лечения [63–66]. Многочисленные исследования продемонстрировали значительное повышение уровней ЭМЧ в плазме при наличии факторов риска ССЗ, таких, как курение [67], ожирение [68], ИБС [69], СД [70], метаболический синдром, легочная гипертензия и ХСН [64]. Подобные результаты наблюдались при ревматических заболеваниях с сосудистым компонентом из-за взаимодействия между аутоиммунным процессом, хроническим воспалением и выраженным атеросклерозом [71, 72].

Согласно оценкам некоторых ученых, ЭМЧ являются более надежными биомаркерами, чем другие маркеры, такие как NO, эндотелиальная NO-синтаза и эндотелин-1, учитывая, что ЭМЧ имеют меньшие суточные колебания и не зависят от взаимодействия с фармакологическими препаратами, такими как нитраты [73].

Ввиду того, что функции ЭМЧ сложны в зависимости от их состава, концентрации, влияющего триггера, они также могут обладать защитной функцией, связанной с регенерацией сосудов [74]. Согласно результатам *in vitro* и *in vivo* исследования, были зарегистрированы положительные влияния как ЭМЧ, так и неэндотелиальных микрочастиц на постишемическую неоваскуляризацию [49].

Несмотря на ценность генетических биомаркеров и разработанные методики количественной оценки ЭМЧ, из-за существенных различий в используемых методиках, стандарты и протоколы по выполнению методологических подходов к оценке повреждения эндотелия с выявлением количества ЭМЧ по сей день отсутствуют.

ЭНДОГЛИН

Структура и функция. Эндоглин, так называемый рецептор III TGF- β , был обнаружен в пролиферирующих ЭК стенок сосуда и представляет собой гомодимерный трансмембранный рецептор для трансформирующего ростового фактора β -1 и β -3 (TGF β -1 и TGF β -3) [75, 76]. Были описаны две изоформы: эндоглин длинной формы (L-эндоглин) и эндоглин короткой формы (S-эндоглин), которые различаются друг от друга длиной их цитоплазматических хвостов и уровнем фосфорилирования [77]. Эндоглин длинной формы присутствует в нормальных ЭК и стимулирует ангиогенез, тогда как короткая форма имеет антиангиогенное влияние [78].

Определение количества эндоглина. С помощью иммуноферментных анализов (ELISA kits), в результате расщепления внеклеточного домена полноразмерного мембранного эндоглина металлопротеазой 14 мембранного типа, растворимая форма эндоглина (рЭнг) была обнаружена в плазме и образцах мочи пациентов с ССЗ [77].

Эндоглин в качестве биомаркера ЭД. Анализы *in vitro* и *in vivo* исследования на грызунах показали, что передача сигналов комплекса TGF- β способствует развитию атеросклеротических поражений, что стимулирует синтез, отложение внеклеточного матрикса, подавляет воспалительные процессы и формирования активных форм кислорода, а также ингибирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов [79]. Экспрессия как L-эндоглина, так и S-эндоглина увеличивается в атеросклеротических бляшках, несмотря на их противоположные роли, поэтому существуют разногласия по поводу механизмов их влияния. При этом имеется предположение, что экспрессия обеих форм варьируется в зависимости от течения болезни [80].

Гипоксия, воспаление, окислительный стресс и проатерогенные медиаторы считаются триггерами высвобождения рЭнг. Последний усиливает атерогенез путем ингибирования экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и передачи сигналов TGF- β [81]. Blann и его коллеги продемонстрировали, что у пациентов с атеросклеротическим заболеванием периферических артерий, СД наблюдалось снижение уровня активного TGF- β из-за увеличения уровня рЭнг, который ингибирует связывание и передачу сигналов ЭК [82]. Кроме того, недавние исследования показали, что рЭнг способствует воспалительной реакции ЭК и нарушению NO-зависимой вазодилатации при наличии такого фактора риска ССЗ, как гиперхолестеринемия [83–85]. Однако плохо изучены специфические механизмы влияния эндоглина на эндотелий артерии с возникновением атерогенеза. Также, важно подчеркнуть, что результаты разных исследований не перекликаются, что снижает воспроизводимость и универсальность эндоглина как биомаркера ЭД. Li и его коллеги сделали один

из наиболее распространенных интерпретаций для объяснения этой неоднородности – это то, что рЭнг является ранним индикатором ЭД и, как следствие, развития ИБС [86]. Последняя группа авторов обнаружила более высокие уровни рЭнг у пациентов с болью в груди, свидетельствующей о стенокардии и электрокардиограммой с положительной нагрузкой, но с нормальной коронарограммой, чем у контрольной группы пациентов с ИБС, подтвержденной коронарографией [86]. Снижение рЭнг у контрольной группы частично вызвано повышенным образованием комплексов рЭнг/TGF- β 1, таким образом нарушая функции TGF- β 1 и способствуя прогрессированию атеросклероза [86]. Кроме того, Emeksz и его коллеги в своем исследовании доказали, что у подростков с СД 1 типа наблюдалось относительное снижение уровня рЭнг с развитием микроальбуминурии, индикатора генерализированной ЭД, что подтверждает гипотезу о том, что повышение рЭнг может быть ранним индикатором сосудистых заболеваний [87]. Cruz-Gonzalez и его соавторы продемонстрировали, что у пациентов с острым инфарктом миокарда уровень рЭнг ниже, чем у здоровых людей, и снижение уровня рЭнг было связано с более высоким уровнем смертности от ССЗ [88]. Эти авторы утверждали, что это явление может быть связано со снижением уровней мембранного эндоглина, особенно L-эндоглина, который, как считается, связан со стабильным фенотипом атеросклеротической бляшки [88]. Согласно выводам недавнего исследования, Chen и его коллег, у пациентов с острым инфарктом миокарда снижение уровня рЭнг может быть связано с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и образованию тромбов [89]. Тем не менее, у взрослых пациентов со стабильной ИБС рЭнг оказался независимым предиктором будущих ССЗ, особенно ХСН [90]. У пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса была обнаружена сильная корреляция между более высокими уровнями рЭнг и несколькими предикторами смертности такими, как более высокое конечное диастолическое давление в левом желудочке, более низкая фракция выброса левого желудочка и NYHA III, IV классов [91].

Таким образом, рЭнг может быть полезным маркером повреждения, активации и воспаления эндотелия. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы прояснить роль рЭнг и оценить его прогностическую ценность в ССЗ.

ЭНДОКАН

Структура. Эндокан или специфическая молекула-1 ЭК, представляет собой растворимый дерматансульфат-протеогликан, секретируемый не только сосудистыми ЭК, но также эпителиальными клетками, выстилающими почечными дистальными канальцами, бронхами и подслизистыми железами легких [92]. Экспрессия эндокана в ЭК



регулируется в ответ на воспалительные триггеры, такие, как липополисахариды, цитокины TNF-α и интерлейкин 1b [93].

Функция. Одна из наиболее хорошо известных функций эндокана – это модуляция взаимодействия между лейкоцитами и ЭК при активации эндотелия [94]. Совсем недавно, исследование *in vivo* на мышах показало, что эндокан не влияет на адгезию лейкоцитов к эндотелию, но оказывает влияние на усиления экстравазации лейкоцитов [95]. Кроме того, эндокан одновременно является мишенью и модулятором передачи сигналов фактора роста сосудистого эндотелия (ФРСЭ). С одной стороны, он увеличивает экспрессию ФРСЭ, увеличивая проницаемость сосудов [96], с другой стороны, передача сигналов ФРСЭ напрямую индуцирует экспрессию эндокана [97]. Это двунаправленный каскад взаимодействия между эндоканом и ФРСЭ имеет решающее значение во время ангиогенеза, воспаления и проницаемости стенок сосудов как при физиологических, так и при патологических состояниях. В результате данное взаимодействие имеет защитную функцию при ССЗ, учитывая, что модуляция эндокана способствует увеличению проницаемости сосудов во время острой фазы ишемического инсульта. Подавление экспрессии эндокана может снижать проницаемость сосудов и, как следствие, церебральный отек, уменьшающий повреждение нейронов [95]. Однако, эндокан также увеличивает выработку провоспалительных цитокинов посредством ЭК, экспрессии молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), а также адгезии между моноцитами и ЭК [96, 97].

Таким образом, эндокан – это иммуновоспалительная молекула, которая участвует в нескольких сосудистых процессах, регулируя активацию, проницаемость и пролиферацию эндотелия.

Определение количества эндокана. Уровень эндокана в плазме легко определяется с помощью набора для иммуноферментных анализов (ELISA kits) в соответствии со стандартными протоколами производителя (Sunred Biological Technologies

Human ECSM1/ENDOCAN ELISA kit, Catalog No.:201–12–1978, China).

Эндокан в качестве биомаркера ЭД. Поскольку эндокан является иммуновоспалительным маркером активации и дисфункции эндотелия, обнаружено, что его уровень повышается в сыворотке крови при аутоиммунных и системных воспалительных заболеваниях таких, как псориаз [98], системная красная волчанка [99], сепсис [100] и острый респираторный дистресс-синдром [101]. Кроме того, исследования показали, что при псориазе и системной красной волчанке уровень эндокана тесно связан со степенью атеросклеротической нагрузки, с положительной корреляцией между уровнями эндокана и толщиной интима-медии сонной артерии [102, 103]. Вызывают особый интерес результаты исследования Hsiao и его коллег, что измерение количества эндокана дает возможность прогнозировать исход сепсиса [101].

По данным литературы, установлено, что уровень эндокана значительно повышается при гипотиреозе [102], ИБС [41, 103, 104] АГ [41, 105], СД [106] хронических заболеваниях почек [107] и отражают ЭД, поскольку количество эндокана коррелирует с тяжестью заболевания, а также с ПЗВД и интима-медии сонной артерии [15, 105, 106–108]. Более того, эндокан считается независимым предиктором смертности при хроническом заболевании почек и более точным предиктором ССЗ в сравнении с ПЗВД и интима-медии сонной артерии [109].

Zhao и его группа ученых оценили эндокан в качестве надежного маркера ЭД. Недавний мета-анализ подтвердил, что уровень эндокана значительно повышается в сыворотке крови у людей с ССЗ такими, как АГ, ИБС и замедленный коронарный кровоток [110]. Высокая возможность выполнения анализа результатов и низкая стоимость измерения данного маркера методом иммуноферментного теста ELISA kits являются благоприятным аргументом в пользу использования эндокана в клинических условиях [30, 35].

Таблица

Характерные параметры современных маркеров ЭД: ЭМЧ, эндоглин, эндокан

Параметры	Эндотелиальные микрочастицы	Эндоглин	Эндокан
Доступность для количественного определения	Низкое	Умеренное	Высокое
Относительно низкая стоимость методов количественного определения	Нет	Да	Да
Стандартизированная методология по оценке количества маркеров	Нет	Да	Да
Специфичность маркера	Высокое	Умеренное	Высокое
Определение стадии патологического процесса	Да	Возможно	Да
Отражение функции эндотелия	Да	Возможно	Да
Определение риска ССЗ	Да	Да	Да

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭМЧ – эндотелиальные микрочастицы.

Учитывая все недостатки и преимущества новейших и активно изучаемых биомаркеров ЭД, в таблице приведены сравнительный анализ критериев этих трех биомаркеров для определения относительно надежного и специфичного биомаркера ЭД [42]. Очевидно, что в сравнении с ЭМЧ и эндоглином, эндокан может считаться более информативным и достоверным современным биомаркером ЭД в клинической практике.

Заключение. Как известно, ЭД представляет особую роль в развитии и прогрессировании ССЗ. Поэтому разработка надежной методики количественного измерения биомаркеров ЭД с применением их в клинических условиях, ставит важнейшую задачу перед научным миром. Классические эндотелиальные маркеры имеют ограниченное

диагностическое значение при их изолированном измерении, что привело к открытию новых, более чувствительных биомаркеров при различных ССЗ. Исходя из многочисленных исследований по изучению состояния эндотелия, сегодня эндокан показал себя как клинически значимый и более ценный биомаркер ЭД. Дальнейшее количественное исследование ЭМЧ с усовершенствованием технологии проточной цитометрии является перспективным направлением в научной наномедицине для более точного определения количества и потенциальной значимости данного маркера в оценке ЭД. Также, мультибиомаркерный подход, включающий комбинацию классических и новых биомаркеров, потенциально может рассматриваться в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R., et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(10010):2287–323.
2. Capone C., Faraco G., Coleman C., J et al. Endothelin 1 – Dependent Neurovascular Dysfunction in Chronic Intermittent Hypoxia. *Hypertension*. 2012; 60(1):106–13.
3. Cavailles A., Brinchault-Rabin G, Dixmier A., et al. Comorbidities of COPD. *European Respiratory Review*. 2013; 22(130):454–75.
4. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., et al. Endothelin. *Pharmacological Reviews*. 2016; 68(2):357–418.
5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288(23):2981–97.
6. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265(24):3255–64.
7. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115:1285–95.
8. Willems F.F., Aengevaeren W.R., Boers G.H., et al. Coronary endothelial function in hyperhomocysteinemia: improvement after treatment with folic acid and cobalamin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:766–772.
9. Tawakol A., Forgiione M.A., Stuehlinger M., et al. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1051–8.
10. Virdis A., Ghiadoni L., Salvetti G., et al. Hyperhomocyst(e) inemia: is this a novel risk factor in hypertension? *J Nephrol*. 2002; 15:414–21. PMID:12243373.
11. Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clinical Cardiology*. 1997; 20(11Suppl 2): II-26–33. PMID:9422849.
12. Munzel T., Gori T., Keaney J.F., et al. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *European Heart Journal*. 2015; 36(38):2555–64.
13. Umarov B.Y., Abdurakhmanov M.M., Abdurakhmanov Z.M. Impairment of endothelium-dependent vasodilatation and hyperhomocysteinemia: prognostic implications of endothelial dysfunction after carotid endarterectomy. *European journal of pharmaceutical research*. 2020; 7(8):188–191.
14. Smiljic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. *Medicina*. 2017; 53(5):295–302.
15. Mordi I., Mordi N., Delles C., et al. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2016; 34(8):1464–72.
16. Gungor Z.B., Sipahioglu N., Sonmez H., et al. Endothelial Dysfunction Markers in Low Cardiovascular Risk Individuals: Comparison of Males and Females. *Journal of Medical Biochemistry*. 2017; 36(1):62–72.
17. Talavera-Adame D. Endothelium-derived essential signals involved in pancreas organogenesis. *World Journal of Experimental Medicine*. 2015; 5(2):40.
18. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., et al. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg*. 2018; 46:380–393.

19. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002; 105:546–9.
20. Deanfield J., Donald A., Ferri C., et al. Endothelial function and dysfunction. A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds. *J Hypertens*. 2005; 23:7–17.
21. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K., et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002; 25:359–364.
22. Nigro P., Abe J., Berk B.C. Flow shear stress and atherosclerosis: a matter of site specificity. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 15:1405–1414.
23. Fernandes D.C., Araujo TS.LS, Tanaka L.Y. Hemodynamic forces in the endothelium: from mechanotransduction to implications on development of atherosclerosis. In: Da Luz P.L., Libby P., Chagas ACP, Laurindo FRM, eds. *Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes*. Academic Press; 2018. 85–95.
24. Rosser J., Thomas D.R. Bioreactor processes for maturation of 3d bio printed tissue. In: Thomas D.J., Jessop Z.M., Whitaker I.S., eds. *3d Bioprinting for Reconstructive Surgery: Techniques and Applications*. Woodhead Publishing. 2018: 191–215.
25. Tremblay J.C., Grewal A.S., Pyke K.E. Examining the acute effects of retrograde versus low mean shear rate on flow-mediated dilation. *J Appl Physiol*. 2019; 126:1335–42.
26. Paszkowiak J.J., Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside. *Vas Endovascular Surg*. 2003; 37:47–57. DOI: 10.1177/153857440303700107.
27. Heo K.S., Fujiwara K, Abe J. Shear stress and atherosclerosis. *Mol Cells*. 2014; 37:435–40.
28. Zhang J., Friedman M.H. Adaptive response of vascular endothelial cells to an acute increase in shear stress magnitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302:H983–91.
29. Davies P.F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009; 6:16–26.
30. Walczak M., Suraj J., Kus K., et al. Towards a comprehensive endothelial biomarkers profiling and endothelium-guided pharmacotherapy. *Pharmacol Rep*. 2015; 67:771–7.
31. Jeffrey K.T., Richard K.H. Clinical utility of endothelial function testing. *Circulation*. 2003; 107:3243–3247.
32. Verma S., Buchanan M.R., Anderson T.J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003; 108:2054–9.
33. Strisciuglio T., De Luca S., Capuano E., et al. Endothelial Dysfunction: Its Clinical Value and Methods of Assessment. *Current Atherosclerosis Reports*. 2014; 16(6). DOI: 10.1007/s11883-014-0417–1.
34. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T., et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995; 75:71b–4b.
35. Balta S., Mikhailidis D.P., Demirkol S., et al. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis*. 2015; 243: 339–343.
36. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340(8828):1111–5.
37. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010; 55:1075–85.
38. Ras R.T., Streppel M.T., Draijer R., et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 168:344–51.
39. Hamburg N.M., Benjamin E.J. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends Cardiovasc Med*. 2009; 19:6–11.
40. Gifford J.R., Richardson R.S. CORP: ultrasound assessment of vascular function with the passive leg movement technique. *J Appl Physiol*. 2017; 123:1708–20.
41. Wang X.S., Yang W., Luo T., et al. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015; 19:124–7.
42. Blann A.D. A reliable marker of vascular function: does it exist? *Trends Cardiovasc Med*. 2015; 25:588–91.
43. Constans J., Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2006; 368(1–2):33–47.
44. Nozaki T., Sugiyama S., Koga H., et al. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:601–608.
45. Meigs J.B., Hu F.B., Rifai N., et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2004; 291:1978–1986.
46. Chong A.Y., Blann A.D., Patel J., et al. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation*. 2004; 110:1794–1798.
47. Santilli F., Marchisio M., Lanuti P., et al. Micro-particles as new markers of cardiovascular risk

- in diabetes and beyond. *Thromb Haemost.* 2016; 116:220–34.
48. Alexandru N., Badila E., Weiss E., et al. Vascular complications in diabetes: microparticles and microparticle associated micro RNAs as active players. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 472:1–10.
 49. Rautou P.E., Vion A.C., Amabile N., et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. *Circ Res.* 2011;109:593–606.
 50. Lacroix R., Robert S., Poncelet P., et al. Overcoming limitations of microparticle measurement by flow cytometry. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36:807–18.
 51. Jimenez J.J., Jy W., Mauro L.M., et al. Endothelial microparticles released in thrombotic thrombocytopenic purpura express von Willebrand factor and markers of endothelial activation. *Br J Haematol.* 2003; 123:896–902.
 52. Mezentsev A., Merks R.M., O’Riordan E., et al. Endothelial microparticles affect angiogenesis in vitro: role of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289:H1106–14.
 53. Brodsky S.V., Zhang F., Nasjletti A., et al. Endothelium-derived microparticles impair endothelial function in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286:H1910–5.
 54. van der Pol E., Hoekstra A.G., Sturk A., et al. Optical and non-optical methods for detection and characterization of microparticles and exosomes. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:2596–607.
 55. Yuana Y., Oosterkamp T.H., Bahatyrova S., et al. Atomic force microscopy: a novel approach to the detection of nanosized blood microparticles. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:315–23.
 56. Montoro-Garcia S., Shantsila E., Tapp L.D., et al. Small-size circulating microparticles in acute coronary syndromes: relevance to fibrinolytic status, reparative markers and outcomes. *Atherosclerosis.* 2013; 227:313–22.
 57. Hu S.S., Zhang H.G., Zhang Q.J., et al. Small-size circulating endothelial microparticles in coronary artery disease. *PLoS One.* 2014; 9:e104528.
 58. Mesri M., Altieri D.C. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *J Immunol.* 1998; 161: 4382–7. PMID: 9780216.
 59. Amabile N., Scoazec A., Ebrahimian T., et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001; 104:2649–52.
 60. Barry O.P., Pratico D., Savani R.C., et al. Circulating endothelial microparticles are associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:3381–8.
 61. Mezentsev A., Merks R.M., O’Riordan E., et al. Endothelial microparticles affect angiogenesis in vitro: role of oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289:H1106–14.
 62. Yong P.J., Koh C.H., Shim W.S. Endothelial microparticles: missing link in endothelial dysfunction? *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20:496–512.
 63. Amabile N., Heiss C., Real W.M., et al. Circulating endothelial microparticle levels predict hemodynamic severity of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:1268–1275.
 64. Nozaki T., Sugiyama S., Sugamura K., et al. Prognostic value of endothelial microparticles in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12:1223–1228.
 65. Jung K.H., Chu K., Lee S.T., et al. Risk of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: endothelial microparticle profiles. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 31:485–93.
 66. Mobarrez F., Antoniewicz L., Bosson J.A., et al. The effects of smoking on levels of endothelial progenitor cells and microparticles in the blood of healthy volunteers. *PLoS One.* 2014; 9:e90314.
 67. Esposito K., Ciotola M., Schisano B., et al. Endothelial microparticles correlate with endothelial dysfunction in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:3676–9.
 68. Min P.K., Kim J.Y., Chung K.H., et al. Local increase in microparticles from the aspirate of culprit coronary arteries in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2013; 227:323–8.
 69. Tsimmerman G., Roguin A., Bachar A., et al. Involvement of microparticles in diabetic vascular complications. *Thromb Haemost.* 2011; 106:310–21.
 70. Pisetsky D.S., Ullal A.J., Gauley J., et al. Microparticles as mediators and biomarkers of rheumatic disease. *Rheumatology.* 2012; 51:1737–46.
 71. Parker B., Al-Husain A., Pemberton P., et al. Suppression of inflammation reduces endothelial microparticles in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:1144–50.
 72. Song R., Chou Y.I., Kong J., et al. Association of endothelial microparticle with NO, eNOS, ET-1, and fractional flow reserve in patients with coronary intermediate lesions. *Biomarkers.* 2015; 20(6–7):429–35.
 73. Dignat-George F., Boulanger C.M. The many faces of endothelial microparticles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31:27–33.
 74. Cheifetz S., Bellon T., Cales C., et al. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem.* 1992; 267:19027–30. PMID: 1326540.

75. Burrows F.J., Derbyshire E.J., Tazzari P.L., et al. Up-regulation of endoglin on vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy. *Clin Cancer Res.* 1995; 1:1623–34. PMID: 9815965.
76. Lopez-Novoa J.M., Bernabeu C. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299:H959–74.
77. Jerkic M., Rivas-Elena J.V., Prieto M., et al. Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *FASEB J.* 2004; 18:609–11. Goumans M.J., Ten Dijke P. TGF-beta signaling in control of cardiovascular function. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018; 10:a022210.
78. Nachtigal P., Zemankova V.L., et al. The role of endoglin in atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;224:4–11.
79. Jang Y.S., Choi I.H. Contrasting roles of different endoglin forms in atherosclerosis. *Immune Netw.* 2014; 14:237–40. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006; 12:642–9.
80. Jezkova K., Rathouska J., Nemeckova I., et al. High levels of soluble endoglin induce a proinflammatory and oxidative stress phenotype associated with preserved no-dependent vasodilatation in aortas from mice fed a high-fat diet. *J Vasc Res.* 2016; 53(3–4):149–162.
81. Vitverova B., Blazickova K., Najmanova I., et al. Soluble endoglin and hypercholesterolemia aggravate endothelial and vessel wall dysfunction in mouse aorta. *Atherosclerosis.* 2018; 271:15–25.
82. Varejckova M., Gallardo-Vara E., Vicen M., et al. Soluble endoglin modulates the pro-inflammatory mediators NF-kappaB and IL-6 in cultured human endothelial cells. *Life Sci.* 2017; 175:52–60.
83. Li C.G., Bethell H., Wilson P.B., et al. The significance of CD105, TGFbeta and CD105/TGF beta complexes in coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2000; 152:249–56.
84. Emeksiz H.C., Bideci A., Damar C., et al. Soluble endoglin level increase occurs prior to development of subclinical structural vascular alterations in diabetic adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016; 8:313–20.
85. Cruz-Gonzalez I., Pabon P., Rodriguez-Barbero A., et al. Identification of serum endoglin as a novel prognostic marker after acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med.* 2008; 12:955–61.
86. Bot P.T.G., Hoefer I.E., Sluijter J.P.G., et al. Increased expression of the transforming growth factor-b signaling pathway, endoglin, and early growth response-1 in stable plaques. *Stroke.* 2009; 40:439–47.
87. Ikemoto T., Hojo Y., Kondo H., et al. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases. *Heart Vessels.* 2012; 7:344–51.
88. Kapur N.K., Heffernan K.S., Yunis A.A., et al. Usefulness of soluble endoglin as a noninvasive measure of left ventricular filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol.* 2010; 106:1770–6.
89. Zhang S.M., Zuo L., Zhou Q., et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem.* 2012; 87:172–8.
90. Sarrazin S., Adam E., Lyon M., et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2006; 1765:25–37.
91. Canpolat U., Kocyigit D., Yildirim A. Role of endothelial dysfunction and endocan in atherosclerosis: point of origin or end point? *Angiology.* 2020; 71(5):477.
92. Rocha S.F., Schiller M., Jing D., et al. Esm1 modulates endothelial tip cell behavior and vascular permeability by enhancing VEGF bioavailability. *Circ Res.* 2014; 115:581–90.
93. Lee W., Ku S.K., Kim S.W., et al. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *J Cell Physiol.* 2014; 229:620–30.
94. Sun H., Zhang H., Li K., et al. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia. *J Cell Physiol.* 2019; 234:1512–21.
95. Balta I., Balta S., Demirkol S., et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol.* 2013; 169:1066–1070.
96. Icli A., Cure E., Cure M.C., et al. Endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Angiology.* 2016; 67:749–55.
97. De Freitas Caires N., Gaudet A., Portier L., et al. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2018; 22:280.
98. Hsiao S.Y., Kung C.T., Tsai N.W., et al. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis. *Clin Chim Acta.* 2018; 483:275–80.
99. Gungor A., Palabiyik S.S., Bayraktutan Z., et al. Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism. *Endocr Res.* 2016; 41:275–80.
100. Cimen T., Efe T.H., Akyel A., et al. Human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina. *Angiology.* 2016; 67:846–53.



101. Kundi H., Balun A., Cicekcioglu H., et al. Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2017; 68:46–51.
102. Musialowska D., Zbroch E., Koc-Zorawska E., et al. Endocan concentration in patients with primary hypertension. *Angiology*. 2018; 69:483–489.
103. Lv Y., Zhang Y., Shi W., et al. The association between endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. 2017; 353:433–438.
104. Balamir I., Ates I., Topcuoglu C., et al. Association of endocan, ischemia-modified albumin, and hsCRP levels with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2018; 69:609–616.
105. Yilmaz M.I., Siriopol D., Saglam M., et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014; 86:1213–1220.
106. Altintas N., Mutlu L.C., Akkoyun D.C., et al. Effect of CPAP on new endothelial dysfunction marker, endocan, in people with obstructive sleep apnea. *Angiology*. 2016; 67:364–74.
107. Zhao T., Kecheng Y., Zhao X., et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Med (Baltimore)*. 2018; 97:e13407.



**ОТ ПОНИМАНИЯ ПАТОГЕНЕЗА К ПРАКТИЧЕСКИМ РЕШЕНИЯМ
В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
САКУБИТРИЛ/ВАЛЬСАРТАНА И ДАПАГЛИФЛОЗИНА**

АБДУЛЛАЕВ Т.А., ЦОЙ И.А., ГУЛОМОВ Х.А.

**ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан**

XULOSA

**PATOGENEZNI TUSHUNISHDAN TORTIB SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGINI DAVOLASHDA
AMALIY YECHIMLARGA QADAR SAKUBITRIL/VALSARTAN VA DAPAGLIFLOZIN**

Abdullayev T.A., Tsoy I.A., G'ulomov X.A.

Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. Toshkent. O'zbekiston

Maqolada SYuYe bilan kasallangan bemorlarni davolash uchun yangi dorilar guruhlar (ARNI va SGLT2) samaradorligi bo'yicha o'tkazilgan tadqiqotlar haqida umumiy ma'lumot berilgan.

Kalit so'zlar: yurak yetishmovchiligi, sakubitril/valsartan, dapagliflozin.

SUMMARY

**FROM THE PATHOGENESIS UNDERSTANDING TO PRACTICAL SOLUTIONS IN THE TREATMENT OF
CHRONIC HEART FAILURE OF SACUBITRIL/VALSARTAN AND DAPAGLIFLOZIN**

Abdullaev T.A., Tsoi I.A., Gulomov Kh.A.

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology. Tashkent. Uzbekistan

The article provides an overview of studies on the effectiveness of new groups of drugs (ARNI and SGLT2) for the treatment of patients with HF with reduced EF.

Key words: heart failure, sacubitril/valsartan, dapagliflozin.

РЕЗЮМЕ

**ОТ ПОНИМАНИЯ ПАТОГЕНЕЗА К ПРАКТИЧЕСКИМ РЕШЕНИЯМ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ САКУБИТРИЛ/ВАЛЬСАРТАНА И ДАПАГЛИФЛОЗИНА**

Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Гуломов Х.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

В статье представлен обзор исследований по эффективности новых групп ЛС – сакубитрил/вальсартан и нового класса противодиабетических средств – SGLT2, для лечения пациентов с СНнФВ. Рассмотрены механизмы действия, эффективность и результаты исследований данных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сакубитрил/вальсартан, дапаглифлозин.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются причиной примерно 30% смертей и 10% всех случаев потери здоровья в мире [1].

Наряду с этим, в многочисленных крупномасштабных международных исследованиях была выявлена высокая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), варьирующая от 1 до 3% в общей популяции, достигая 10% у лиц старше 70 лет. Основными причинами развития ХСН в странах Европы и США являются артериальная гипертензия (95,5%) и ИБС (69,7%)

[2]. Вклад данных нозологий в этиологическую структуру ХСН прогрессивно увеличивается с течением времени. За последние 10 лет «конкурирующими причинами формирования ХСН стали перенесенный ОИМ (19,7%) и наличие сахарного диабета (СД) 2 типа (22,7%) [3]. Стратегия ведения пациентов с ХСН включает обязательное назначение препаратов первой линии в дозах, регламентированных Европейскими (рис. 1) и Российскими рекомендациями, по диагностике и лечению ХСН.



Рис. 1. Европейские рекомендации по лечению пациентов с ХСНнФВ.

Согласно современным рекомендациям ИАПФ являются краеугольным камнем в лечении ХСН со сниженной ФВЛЖ. Доказательства улучшения симптоматики, качества жизни и повышения выживаемости больных ХСН при применении ингибиторов АПФ послужили основанием рекомендовать ингибиторы АПФ всем пациентам с клиническими признаками ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний. Длительный прием этих препаратов эффективен у пациентов как с симптомной, так и бессимптомной дисфункцией левого желудочка (SAVE, SOLVD, CONSENSUS, SMILE, TRACE PROGRESS, ATLAS и др) [4–7].

Влияние приема блокаторов рецепторов АII (БРА) на смертность было не столь однозначным. Однако отсутствие влияния на активность кининовой системы уменьшает выраженность нежелательных эффектов (сухого кашля, ангионевротического отека), в связи с чем, БРА являются альтернативными препаратами лечения ХСН [3].

В 2016 году в арсенал врача-кардиолога вошла новая группа лекарственных препаратов- ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), сразу получивших высокий класс рекомендаций (IB) [2].

Неприлизин – фермент, вырабатываемый эндотелием сосудов и участвующий в деградации натрийуретического пептида, а также брадикинина

и аденомедулина. Ингибирование неприлизина приводит к потенцированию натрийуретического, диуретического и вазодилатирующего эффектов эндогенного натрийуретического пептида [8].

Комбинированное подавление ренин-ангиотензиновой системы и неприлизина в экспериментальных исследованиях продемонстрировало более значимые клинические эффекты, чем каждое из этих воздействий в отдельности [9, 10].

По результатам исследования PARADIGM-HF, были получены данные о том, что одновременное ингибирование как рецепторов АП, так и неприлизина с помощью АРНИ было гораздо эффективнее для уменьшения риска смерти от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН по сравнению с применением ИАПФ эналаприла [11, 12].

Кроме этого, было показано, что в группе сакубитрил/валсартана спустя 36 недель после начала лечения, отмечались снижение уровня NT-proBNP и маркеров, отражающих фиброз миокарда, а также уменьшение объема ЛП [13].

В собственном исследовании было также показано, что у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью повышенный уровень растворимой изоформы ST2 коррелирует с дисфункцией левого желудочка. В исследование было включено 38 пациентов (28 мужчин и 10 женщин) с декомпенсированной сердечной недоста-



точностью, в среднем возрасте $49,2 \pm 5,6$ лет. Было показано, что пациенты с повышенным уровнем ST2 ($ST2 \geq 35$ нг/мл) характеризуются низкими показателями внутрисердечной гемодинамики (ФВ ЛЖ составила $29,9 \pm 4,3$ против $32,1 \pm 10,9\%$, КДР – $72,8 \pm 3$ мм против $67,6 \pm 9,5$ мм ($p < 0,05$)). Анализ взаимосвязи показателей структурно-функционального состояния ЛЖ, по данным ЭхоКГ, выявил слабую положительную корреляционную связь ФВ ЛЖ ($r = 0,193$, $p < 0,05$) с концентрацией sST2, а также положительную корреляционную зависимость между концентрацией растворимого sST2 в сыворотке и размерами полостей ЛЖ (конечным диастолическим размером (КДР), $r = 0,467$, $p < 0,05$; конечным систолическим размером (КСР), $r = 0,376$, $p < 0,05$; размером ЛП $r = 0,273$, $p < 0,05$), и массой миокарда ЛЖ ($r = 0,375$, $p < 0,05$).

Отмечается частая встречаемость СД 2 типа при ХСН, что интенсифицирует поиск новых лекарственных препаратов для лечения этой группы больных.

Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа представляют собой группу сахароснижающих препаратов с принципиально новым механизмом действия. В отличие от других противодиабетических средств, гипогликемический эффект, развивающийся при применении так называемых глифлозинов, достигается за счет глюкозурии [14].

В конце 2012 года первым одобренным к применению в США и Европе (а в последующем и в Узбекистане 2020 г) стал препарат из группы и SGLT2 дапаглифлозин.

Как представлено в статье Кобалавы Ж.Д. [15], положительное действие дапаглифлозина на сердечно-сосудистую систему нельзя объяснить лишь их глюкозурическим (сахароснижающим) действием. К настоящему времени накоплены данные, позволяющие констатировать, что при длительном приеме указанных препаратов отмечается уменьшение массы тела на 2–3 кг вследствие утилизации жиров в качестве источника энергии и потери 200–300 ккал/сут с мочой [16, 17]. На фоне приема глифлозинов отмечается повышение экспрессии глюкагона, стимулирующего глюконеогенез в печени, [18] и, как следствие, многократное увеличение количества β -гидроксibuтирата, обладающего антиоксидантным и антиаритмическим эффектами и являющегося одним из наиболее важных питательных субстратов для кардиомиоцитов (КМЦ) [19]. Кроме того, ингибиторы SGLT2 предупреждают накопление свободных жирных кислот в миокарде, которое при СН может привести к апоптозу КМЦ, вследствие липотоксичности [20]. Стимуляция глюкагоновых рецепторов миокарда дает положительный инотропный и хронотропный эффекты [21]. Другим полезным компонентом действия глифлозинов является снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, являющейся

фактором риска развития неблагоприятных исходов [22].

Для изучения клинического эффекта глифлозинов было проведено более широкомасштабное исследование DAPA-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure) [23], в котором произведена оценка сравнительной эффективности дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо у пациентов со стабильным течением ХСНнФВ в дополнение к стандартной комбинированной терапии заболевания, при этом диагноз СД имели лишь 42 % участников. В исследовании приняли участие 4744 пациента с медианой наблюдения 18,2 мес. (диапазон 0–27,8 мес.) [23–25]. Первичная конечная точка оценки эффективности была комбинированной и включала госпитализацию по поводу СН, обращение за неотложной помощью по поводу СН или смерть по сердечно-сосудистым причинам. Ключевая вторичная конечная точка включала госпитализацию по поводу СН и/или сердечно-сосудистую смерть, дополнительные вторичные точки: общее количество госпитализаций в связи с СН, включая повторные, и сердечно-сосудистая смерть, изменение баллов по шкале общей оценки симптомов специализированного опросника – Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ), снижение функции почек (определяемое как стойкое уменьшение рСКФ на 50 % и более или терминальная почечная недостаточность или почечная смерть), а также смерть по любым причинам [23]. По результатам исследования было установлено, что в среднем за 18,2 месяца первичный результат наступил у 386 из 2373 пациентов (16,3 %) в группе дапаглифлозина и у 502 из 2371 пациента (21,2 %) в группе плацебо (отношение рисков 0,74; 95 % доверительный интервал [ДИ], От 0,65 до 0,85; $P < 0,001$). Первое обострение сердечной недостаточности произошло у 237 пациентов (10,0 %) в группе дапаглифлозина и у 326 пациентов (13,7 %) в группе плацебо (отношение рисков 0,70; 95 % ДИ 0,59–0,83). Смерть от сердечно-сосудистых причин наступила у 227 пациентов (9,6 %) в группе дапаглифлозина и у 273 пациентов (11,5 %) в группе плацебо (отношение рисков 0,82; 95 % ДИ от 0,69 до 0,98); 276 пациентов (11,6 %) и 329 пациентов (13,9 %), соответственно, умерли от любой причины (отношение рисков 0,83; 95 % ДИ 0,71–0,97). Результаты у пациентов с диабетом были аналогичны результатам у пациентов без диабета. Частота нежелательных явлений, связанных с истощением объема, почечной дисфункцией и гипогликемией, не различалась между группами лечения.

Данные выводы позволили экспертам по сердечной недостаточности включить этот препарат в качестве дополнения к стандартной терапии

ХСНнФВ с целью уменьшения выраженности симптомов, улучшения прогноза выживаемости и снижения числа будущих госпитализаций в связи с СН [26].

Таким образом, арсенал врачей, занимающихся лечением СН с низкой ФВ дополнился еще двумя

перспективными ЛП, позволяющими повысить выживаемость и качество жизни этого тяжелого контингента пациентов и наметить дальнейшие исследования в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO global report 2008–2013 action plan for global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. WHO; 2009.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano GMC, Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14; 37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 30; PMID: 27206819.
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации осн-р-ко-рнмот. сердечная недостаточность: хроническая (хсн) и острая декомпенсированная (одсн). диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
4. The Consensus Trial Study Group*. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1987; 316(23): 1429–1435. DOI:10.1056/NEJM198706043162301.
5. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1991; 325(5):293–302. DOI:10.1056/NEJM199108013250501.
6. Massie B.M., Armstrong P.W., Cleland J.G.F., Horowitz J.D., Packer M., Poole-Wilson P.A. et al. Tolerant of High Doses of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the ATLAS Trial. *Archives of Internal Medicine*. 2001; 161(2):165. DOI:10.1001/archinte. 161.2.165
7. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Позиции ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в терапии больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал РФК* 2009; 3:83–88.
8. Cruden NLM, Fox KAA, Ludlam C.A., Johnston N.R., Newby D.E. Neutral Endopeptidase Inhibition Augments Vascular Actions of Bradykinin in Patients Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Hypertension*. 2004;44(6):913–8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000146483.78994.56.
9. Rademaker M.T., Charles C.J., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M., Kosoglou T. Combined Neutral Endopeptidase and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Heart Failure: Role of Natriuretic Peptides and Angiotensin II: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1998;31(1): 116–25. DOI: 10.1097/00005344-199801000-00017.
10. Trippodo N.C., Fox M., Monticello T.M., Panchal B.C., Asaad M.M. Vasoepitidase inhibition with omapatrilat improves cardiac geometry and survival in cardiomyopathic hamsters more than does ACE inhibition with captopril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999; 34(6):782–90.
11. McMurray JJV, Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin-Nepilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
12. Solomon S.D., Claggett B., Desai A.S., Packer M., Zile M., Swedberg K. et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Clinical perspective: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2016; 9(3):e002744. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.
13. Zile M.R., Jhund P.S., Baicu C.F., Claggett B.L., Pieske B., Voors A.A. et al. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Clinical perspective: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circulation*:



- Heart Failure. 2016; 9(I):e002551. DOI: 10.1161/Circheartfailure.115.002551.
14. Бирюкова Е.В. Эмпаглифлозин: расширение возможностей терапии сахарного диабета 2-го типа. Фарматека 2016; 318(5):51–61.
 15. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности. Кардиология. 2018; 58(2):42–54.
 16. Neeland I.J., McGuire D. K., Chilton R. et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Vasc Dis Res 2016; 13:119–126.
 17. Sattar N., Petrie M.C., Zinman B., Januzzi J.L. Jr. Novel Diabetes Drugs and the Cardiovascular Specialist. J Am Coll Cardiol 2017; 69(21):2646–2656.
 18. Rajeev S.P., Cuthbertson D.J., Wilding J.P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition. Diabetes Obes Metab 2016; 18:125–134.
 19. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV protection in the Empareg outcome trial: a «thrifty substrate» hypothesis. Diabetes Care 2016; 39(7):1108–1114.
 20. Wende A.R., Abel D.E. Lipotoxicity in the heart. Biochim Biophys Acta 2009; 1801:311–319.
 21. Chamberlain J.J., Herman W.H., Leal S. et al. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Ann Intern Med 2017; 166 (8):572–578.
 22. Lytvyn Y., Skrtic M., Yang G.K. et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. Am J Physiol Renal Physiol 2015; 308: F77–F83.65.
 23. McMurray J.J.V., DeMets D.L., Inzucchi S.E., et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. European Journal of Heart Failure. 2019; 21(11). doi:10.1002/ehf.1548.
 24. McMurray J.J.V., Solomon S, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N. Engl. J. Med. Mass Medical Soc. 2019; 381(21): 1995–2008 doi:10.1056/NEJMoa1911303.
 25. Kosiborod M.N., Jhund P.S., Docherty K.F., et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF Trial. Circulation. 2019; 141:90–9. doi:10.1161/Circulationaha.119.044138.
 26. Терещенко С.Н., Шестакова М.В., Агеев Ф.Т., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Глезер М.Г., Жиров И.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Мацкеплишвили С.Т. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(5):3919. doi:10.15829/1560-4071-2020-3919.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПОМОЩЬЮ ЭХОКАРДИОГРАФИИ: АРГУМЕНТЫ В ПОЛЬЗУ ДОБАВЛЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ К ФРАКЦИИ ВЫБРОСА

**АЛИЕВА Р.Б.¹, БЕКМЕТОВА Ф.М.¹, МУХАМЕДОВА М.Г.², БЕКМЕТОВА С.И.¹,
ФОЗИЛОВ Х.Г.¹, ШЕК А.Б.¹, КУРБАНОВ Р.Д.¹**

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан,

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
г. Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

**ЧАП КОРИНЧА ФУНКЦИЯСИНИ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ЁРДАМИДА БАҲОЛАШ: ЧИКУВЧИ ҚОН
ФРАКЦИЯСИ ГЛОБАЛ БЎЙЛАМА ДЕФОРМАЦИЯНИ КЎШИШ УЧУН ДАЛИЛЛАР**

Алиева Р.Б.¹, Бекметова Ф.М.¹, Мухамедова М.Г.², Бекметова С.И.¹, Фозилов Х.Г.¹, Шек А.Б.¹, Курбанов Р.Д.¹

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази¹,

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази², Тошкент, Ўзбекистон

Чап қоринчадан чикувчи қон фракцияси (ЧП ҚФ) – бу умумий систолик функциянинг оддий кўрсаткичи бўлиб, хавфни белгилаш ва кўпгина юрак-қон томир кассаликларини даволашда ишлатилади. Аммо бу параметр нафақат техник муаммолар билан чекланган, балки ЧҚ бўшлиғи ўлчамига нисбатан босим ҳажми мутаносиблиги сақланадиган патофизиологик ўсмалар билан ҳам чегараланади. Икки ўлчамли

спекл-трекинг эхокардиографияси таҳлили асосида глобал бўйлама деформацияни (global longitudinal strain) (GLS) баҳолаш миокард функциясини ўлчаш учун ЧП ҚФнинг клиник муқобилига айланди. Сўнги ўн йилликларда йиғилган исботларга кўра, GLS ҚФга қараганда, чап қоринча дисфункциясига (ЧҚД) анча сезгир эканлиги маълум бўлди ва кўшимча прогностик маълумотларни тақдим этди (мақоламиз). Ушбу технология текширилган, мавжуд диапазонда ишлайди ва ҳамма фойдаланса бўлади. GLS кимё-терапия билан боғлиқ белгисиз кардиотоксикликни мониторинг қилиш бўйича қўлланмаларда танлов синови сифатида таклиф этилган. У шунингдек, хавф стратификациясини яхшилаши ва касалликлар таснифи мезонларини қайта аниқлаши, қолаверса, турли этиология сабабли келиб чиққан белгисиз кечувчи ЧҚДни даволашни белгилаши мумкин. GLS сақлаб қолинган ҚФ билан кечувчи юрак етишмовчилигини даволашда фойдали, шунингдек, юрак касалликларини баҳолашда қўл келади. GLS ни клиник қарорлар қабул қилиш жараёнига киритиш учун жиддий сабаблар мавжуд. Ушбу таҳлилимизда GLS нинг асосий клиник амалиётга кўшимча ЧП ҚФ кўрсаткичи сифатида киритишдаги фойдаси тўғрисидаги маълумотлар баҳоланади.

SUMMARY

EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR FUNCTION BY ECHOCARDIOGRAPHY: ARGUMENTS FOR ADDING GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN TO THE EJECTION FRACTION

Alieva R.B.¹, Bekmetova F.M.¹, Mukhamedova M.G.², Bekmetova S.I.¹, Fozilov Kh.G.¹, Shek A.B.¹, Kurbanov R.D.²

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology,

Center for the development of professional qualifications of medical workers, Tashkent, Uzbekistan

Left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) is a simple measure of global systolic function that pervades the risk evaluation and management of many cardiovascular diseases. However, this parameter is limited not only by technical challenges, but also by pathophysiological entities where the ratio of stroke volume to LV cavity size is preserved. The assessment of global longitudinal strain (GLS) from speckle-tracking analysis of 2-dimensional echocardiography has become a clinically feasible alternative to LVEF for the measurement of myocardial function. Evidence gathered over the last decade has shown GLS to be more sensitive to left ventricular dysfunction (LVD) than LVEF and to provide additional prognostic information. The technology is validated, reproducible within an acceptable range, and widely available. GLS has been proposed as the test of choice in guidelines for monitoring of asymptomatic cardiotoxicity related to chemotherapy. It also has the potential to improve risk stratification, redefine criteria for disease classification, and determine treatment in asymptomatic LVD resulting from a variety of etiologies. GLS provides utility across the spectrum of heart failure (and LVEF) as well as in the evaluation of valvular heart disease. There is a strong case for incorporation of GLS into clinical decision making. This review appraises the evidence addressing the utility of GLS as a complementary metric to LVEF for incorporation into mainstream clinical practice.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ПОМОЩЬЮ ЭХОКАРДИОГРАФИИ: АРГУМЕНТЫ В ПОЛЬЗУ ДОБАВЛЕНИЯ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ К ФРАКЦИИ ВЫБРОСА

Алиева Р.Б.¹, Бекметова Ф.М.¹, Мухамедова М.Г.², Бекметова С.И.¹, Фозилов Х.Г.¹, Шек А.Б.¹, Курбанов Р.Д.

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан,

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – это простой показатель общей систолической функции который используется при оценке риска и лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний. Однако этот параметр ограничен не только техническими проблемами, но и патофизиологическими изменениями, при которых сохраняется соотношение ударного объема к размеру полости ЛЖ. Оценка глобальной продольной деформации (global longitudinal strain) (GLS) на основе анализа спекл-трекинга 2-мерной эхокардиографии стала клинически возможной альтернативой ФВ ЛЖ для измерения функции миокарда. Доказательства, собранные за последнее десятилетие, показали, что GLS более чувствителен к дисфункции левого желудочка (ЛЖД), чем ФВ, и предоставить дополнительную прогностическую информацию. Технология проверена, воспроизводима в приемлемом диапазоне и широко доступна. GLS был предложен в качестве теста выбора в руководствах по мониторингу бессимптомной кардиотоксичности связанной с химиотерапией. GLS также может улучшить стратификацию риска и определить критерии классификации болезней, определить лечение бессимптомной ЛЖД, вызванной различной этиологией. В этой статье приведены данные и предпринята попытка оценить GLS в качестве дополнительного показателя оценки ФВ ЛЖ для включения в основную клиническую практику.

Ключевые слова: общая продольная деформация, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, фракция выброса левого желудочка.



Неинвазивная оценка фракции выброса остается центральной в современной кардиологии. Измерение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на основе объема принципиально отличается от прямого измерения движения миокарда с помощью тканевой доплеровской визуализации и деформации миокарда, а надежность и точность этих измерений разнятся. В эпоху точной медицины измерения для конкретных пациентов используются для принятия решений о терапии для отдельных нозологий, а также для рекомендаций по некоторым особым группам пациентов. Более того, нынешняя эра также отмечена появлением сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (Heart Failure with preserved Ejection Fraction-HFpEF), при которой фракция выброса (ФВ) не имеет прогностической ценности – как преобладающая форма сердечной недостаточности (СН) [1]. В нашем обзоре ФВ ЛЖ и деформация сравниваются, чтобы оценить преимущества и мы пытаемся рассмотреть дополнительную возможность сочетания этих методов.

МАРКЕРЫ ГЛОБАЛЬНОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЖ ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА

Несмотря на различия между методами, ФВ ЛЖ остается краеугольным камнем терапевтических решений, связанных с функционированием миокарда. Различные пороговые значения ФВЛЖ имеют отношение к началу кардиопротекторной фармакотерапии и аппаратной терапии при СН, а также к срокам операции по поводу митральной и аортальной регургитации (АР) [2, 3].

Тем не менее ФВ ЛЖ может быть нормальной, несмотря на дисфункцию левого желудочка (ЛЖД) при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и небольшого размера полости ЛЖ, где за нормальный ФВ может скрываться сниженный ударный объем. Более того, двумерная эхокардиография – наиболее распространенный метод визуализации, с помощью которого определяется ФВ ЛЖ, имеет собственные ограничения, связанные с отслеживанием границ полости ЛЖ и геометрическими погрешностями. Хотя проекция, плоскость среза, больше влияет на оценку объемов ЛЖ, чем ФВ, это необходимо учитывать при динамических, последовательных измерениях.

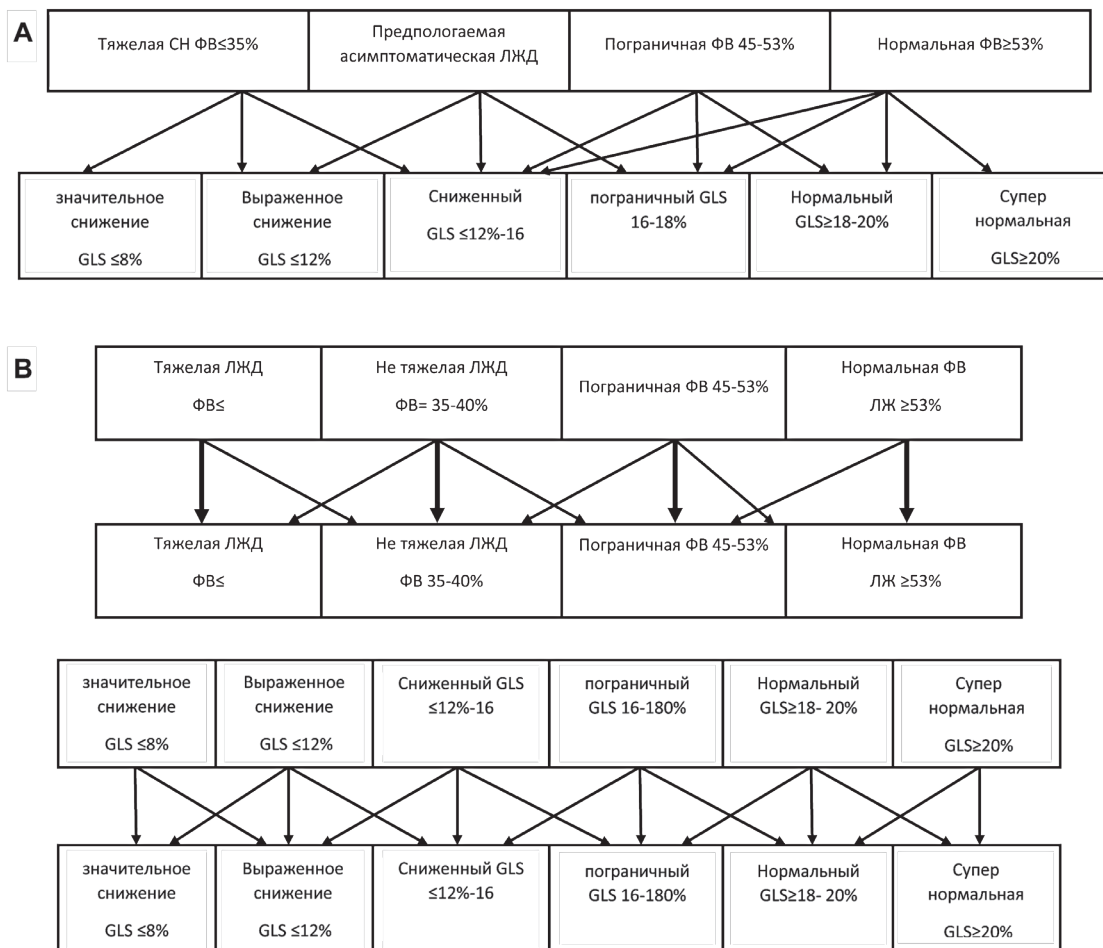
ГЛОБАЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ЛЖ

Деформация описывает изменение длины и толщины миокарда, которое происходит во время сердечного цикла в продольной, окружной и радиальной плоскостях. Эти векторы являются результатом наклонно и противоположно ориентированных субэндокардиальных и эпикардиаль-

ных миофибрилл, которые генерируют апикальное раскручивание против часовой стрелки и базальное закручивание по часовой стрелке, приводящее к торсионному сокращению желудочков [4, 5]. Деформация – это безразмерный показатель изменения длины между двумя точками: Деформация (ϵ)= $(L-L_0)/L_0$ (где L_0 =базовая длина, L =длина после деформации). Измерение скорости деформации (Strain rate- SR) (изменение деформации во времени) является точным, если возможно получение изображений с высоким временным разрешением.

Во время систолы ЛЖ подвергается продольному и окружному укорочению (обозначаемого отрицательным значением), а также радиальному утолщению (обозначаемого положительным значением). Несмотря на первоначальные надежды, на то, что этот метод может улучшить количественную оценку региональной функции, это предположение не принесло результатов. Напротив, вывод глобальной продольной деформации (GLS) из усреднения по нескольким регионам преодолел эффекты региональных погрешностей и обеспечил чрезвычайно надежный маркер систолической функции. Подробное практическое и техническое руководство по измерению деформации были опубликованы [6, 7]. Для этого обзора мы использовали понятие «деформация» относящееся к лагранжевой эхокардиографической деформации и спекл-трекингом, которые заменили измерения на основе доплеровского эффекта (естественная деформация). В интересах простоты перед значениями GLS здесь не ставится отрицательный знак.

Точность измерения деформации была подтверждена экспериментально измерениями *in vivo* с помощью сономикрометрии и клиническими измерениями методом магнитно-резонансной томографии [8, 9, 10, 11]. Надежность относится к воспроизводимости измерений при многократном применении теста в идентичных условиях. Наличие минимального отклонения в надежном тесте означает, что измерение можно интерпретировать как истинный сигнал патологического изменения. Большая вариабельность ФВ, по сравнению с GLS означает, что использование GLS имеет преимущество как на исходном уровне (рис 1А), так и при последовательном наблюдении (рис 1В). Хотя существует связь между точностью измерения GLS. Нужно сказать, что и эхокардиографисты, не имеющие опыта визуализации деформации, имеют высокую точность (коэффициент внутриклассовой корреляции 0,975; 95 % доверительный интервал [ДИ]: от 0,912 до 0,998), аналогичную показателям опытных специалистов (0,996; 95 % ДИ: от 0,988 до 1,000, $p=0,0002$) [12].



Смотрите сноску (рис. 1).

Рис. 1 (А) Глобальная продольная деформация (GLS) может реклассифицировать базовую функцию на каждом уровне нарушенной фракции выброса (EF), особенно в нормальном левом желудочке. (В) На основе измерения только продольной фракции выброса при последующих исследованиях ставит под сомнение возможность реклассифицирования. Глобальная продольная деформация более воспроизводима и обладает большим весом в реклассификации функции ЛЖ при последующих наблюдениях. В обеих ситуациях возможны более обширные реклассификации, но они встречаются реже.

Ранние исследования деформации отличались значительной вариабельностью результатов, и для решения этой проблемы использовалось программное обеспечение, не зависящее от производителя [13]. После публикации согласованного документа Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) / Рабочей группы Американского общества эхокардиографии (ASE) [14] различия в измерениях деформации между поставщиками заметно сократились до уровней, аналогичных (или менее) стандартных параметров, в том числе ФВ ЛЖ [15, 16].

РЕФЕРЕНСНЫЕ ДИАПАЗОНЫ

Хотя нормальный диапазон ФВ ЛЖ составляет >53%, наиболее прогностически неблагоприятным и значимым является показатель ФВ <40%, при этом очень мало прогностической информации предоставляется о ее умеренных или пограничных диапазонах (рис. 2). Нормальные контрольные диапазоны для GLS были определены метаанализом контрольных групп исследований здоровых добровольцев [17]. В 24 исследованиях с участием 2597 человек нормальные значения варьировались от 15,9% до 22,1% (в среднем 19,7%; 95% ДИ: от 20,4 до 18,9%). Мета-регрессия источников вариабельности значений деформации между исследованиями показала, что систолическое артериальное давление вносит значительный вклад. Показатели деформации снижаются с возрастом (без значительного падения ФВЛЖ) [18], но на влияние нормального значения деформации более значима гендерная принадлежность. В общей популяции (без сердечно-сосудистых заболеваний или традиционных факторов риска) абсолютная разница GLS между мужчинами и женщинами составляет > 1% [19, 20].

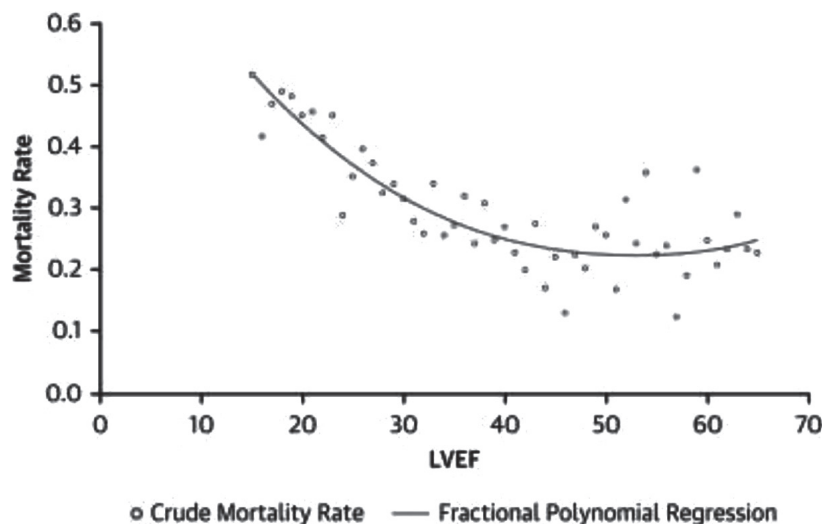


Рис. 2. Связь ФВЛЖ с нескорректированным уровнем смертности от всех причин. Этот рисунок суммирует смертность в сравнении с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в исследовании Digitalis Investigation Group (DIG).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЛЖ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМАЦИИ

Прогнозирование рисков снижения ФВЛЖ предвещает ухудшение сердечно-сосудистых исходов [21, 22, 23, 24]. Хотя существует обратная зависимость между ФВЛЖ и уровнем смертности от всех причин, это плато при ФВ от 40% до 45%, выше которого ФВ не связана со смертностью (рис. 2) [24]. Несмотря на это открытие, пациенты с сердечной недостаточностью имеют одинаковый уровень смертности в течение 1 года независимо от того, сохраненная ли у них ФВ (HFrEF) или уменьшенная

ФВ (HFpEF) [25]. Напротив, GLS является коррелятом смертности, независимым от ФВЛЖ и возрастающим по отношению к нему у пациентов с HFrEF [26, 27, 28]. В частности, GLS добавляет значительную дополнительную прогностическую ценность при анализе смертности у пациентов с ФВЛЖ > 35% (рис. 3). Мета-анализ 5721 пациента в 16 исследованиях различных сердечных заболеваний подтвердил, что GLS является более сильным прогностическим фактором, чем ФВЛЖ, для прогноза общей смертности с сочетанием сердечной смерти, госпитализации с сердечной недостаточностью и злокачественных аритмий [28]. См сноску (рис. 3).

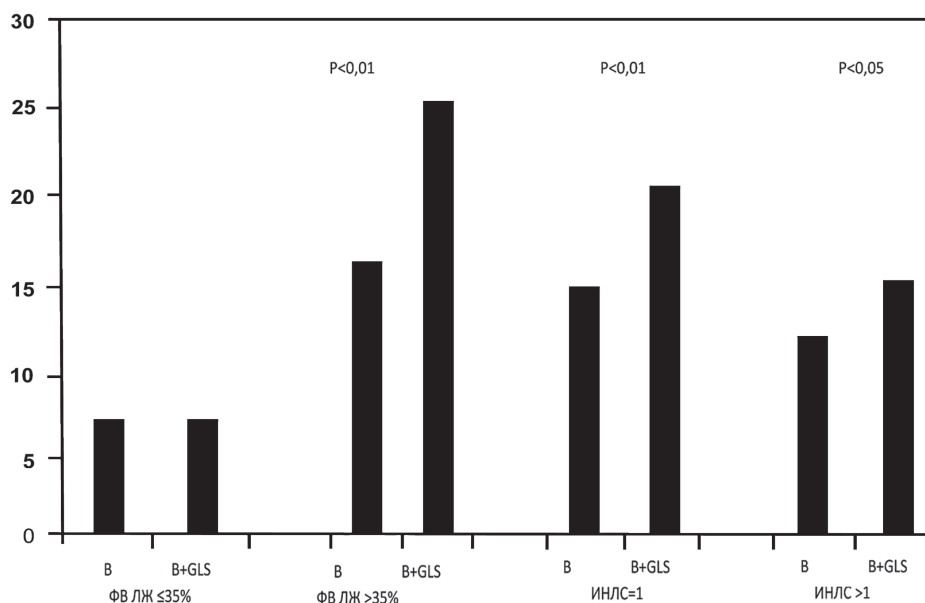


Рис. 3. Связь смертности с GLS.

□ – квадрат модели для прогнозирования смертности, когда глобальная продольная деформация (GLS) добавляется к исходным переменным (B), дихотомизированная как фракцией выброса (EF) ≤35% или >35%, так и индексом нарушения локальной сократимости стенки (ИНЛС) (WMSI), равным 1 или >1. Исходными клиническими переменными являются сахарный диабет, возраст и артериальная гипертензия, выбранные на основе независимых одномерных предикторов [28].

Деформация также показала прогностическую ценность по сравнению с традиционными маркерами визуализации функции ЛЖ после острого инфаркта миокарда (ИМ) (29). У 603 пациентов в эхокардиографическом подисследовании VALIANT (VALsartan In the study of Acute myocardial iNfarcTion) (Валсартан в исследовании острого инфаркта миокарда) продольная скорость деформации обеспечила прогностическую ценность для предсказания смертности от всех причин, независимо от клинических переменных и ФВ ЛЖ, а также скорость периферической деформации выявила пациентов из группы риска дезадаптивного ремоделирования ЛЖ.

Популяционные исследования также подтверждают прогностическую важность измененного GLS. Риск комбинированного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваний, по-видимому, в 3 раза выше для самых высоких и самых низких квартилей GLS. GLS улучшил прогностическую способность оценки риска по Фрамингемской шкале риска в датской популяции, тогда как натрийуретические пептиды нет (30). У пожилого взрослого населения без сердечной недостаточности распространенность обусловленного деформацией миокарда ЛЖД (с нормальной ФВ) составляла 16,8% по сравнению с 4,2% с аномальной ФВ. После корректировки клинических данных, гемодинамических параметров и параметров визуализации, соответствующие отношения рисков (HR) для сердечно-сосудистых событий составили 2,39 (95% ДИ: от 1,2 до 4,77, $p=0,017$) и 3,51 (95% ДИ: от 1,25 до 9,88, $p=0,014$) [31].

БЕССИМПТОМНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Наиболее распространенный сценарий, при котором показатели деформации в настоящее время используются для оценки бессимптомной ЛЖД, – это сердечная дисфункция, связанная с лечением рака (cardiac dysfunction associated with cancer treatment CTRCD). Увеличение выживаемости при раке и использование кардиотоксических биологических методов лечения и химиотерапии, а также бремя факторов риска сердечной недостаточности у стареющего населения – все это движущие силы увеличения риска кардиотоксичности. Частота CTRCD (определяемая как уменьшение >10 процентных пунктов ФВЛЖ до $<53\%$) колеблется от 13% до 42% в зависимости от профилей риска, совокупной дозы антрациклина и комбинаций терапии [32, 33]. Нарушения GLS предшествуют снижению ФВ ЛЖ, при этом относительное изменение GLS на ранних этапах лечения на 10–15% позво-

ляет прогнозировать последующее снижение ФВ [34]. Соответственно, измерение GLS включено в согласованные рекомендации по аномальному (кардиотоксическому) ответу как относительное снижение GLS на $>15\%$ по сравнению с исходным уровнем [32]. Еще предстоит установить, приводит ли использование GLS для ранней кардиопротективной терапии к улучшению клинических результатов. Тем не менее очевидно, что GLS выявляет ранние субклинические ЛЖД в такой популяции, где долгосрочные показатели СН и обратимости заболевания, особенно при схемах на основе антрациклинов, неизвестны.

Хотя CTRCD в настоящее время является важным приложением для визуализации деформации, субклинические проявления ЛЖД при кардиометаболических заболеваниях все же могут оказаться наиболее важными показателями для визуализации деформации. Снижение деформации было продемонстрировано в нескольких популяциях с риском возникновения сердечной недостаточности (рис. 4), и это может быть единственным признаком ЛЖД. У пациентов с артериальной гипертензией и нормальным ФВ ЛЖ снижение GLS наблюдается независимо от гипертрофии ЛЖ и диастолической дисфункцией [35], и это связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Аналогичным образом ЛЖД была выявлена у более чем одной половины бессимптомных пациентов с сахарным диабетом (СД) [37, 38]. При отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертензии, это заболевание было названо диабетической кардиомиопатией [39], и его фенотип обычно считается одним из ранних диастолических дисфункций. Диастолическая дисфункция в этом случае имеет прогностическое значение, но может быть связана с гипертонией и ожирением [40, 41]. Примерно одна треть бессимптомного СД связана с аномальным GLS с нормальной диастолической функцией (и ФВЛЖ) [42], и GLS может быть сигналом, более специфичным для диабетической кардиомиопатии, чем диастолические изменения. GLS улучшает чувствительность эхокардиографии в выявлении раннего диабетического поражения сердца. Кроме того определяемое по деформации ЛЖД позволяет прогнозировать неблагоприятные исходы при СД с нормальной ФВ ЛЖ (без симптомов СН или ИБС) и, по-видимому, превосходит диастолическую дисфункцию (по оценке E/e') [37, 43], хотя некоторые данные противоречивы [44]. Изменение относительной прогностической роли GLS и диастолической дисфункции, вероятно, относится к ведущей роли в патофизиологии миокардиальной дисфункции при СД и гипертонии.

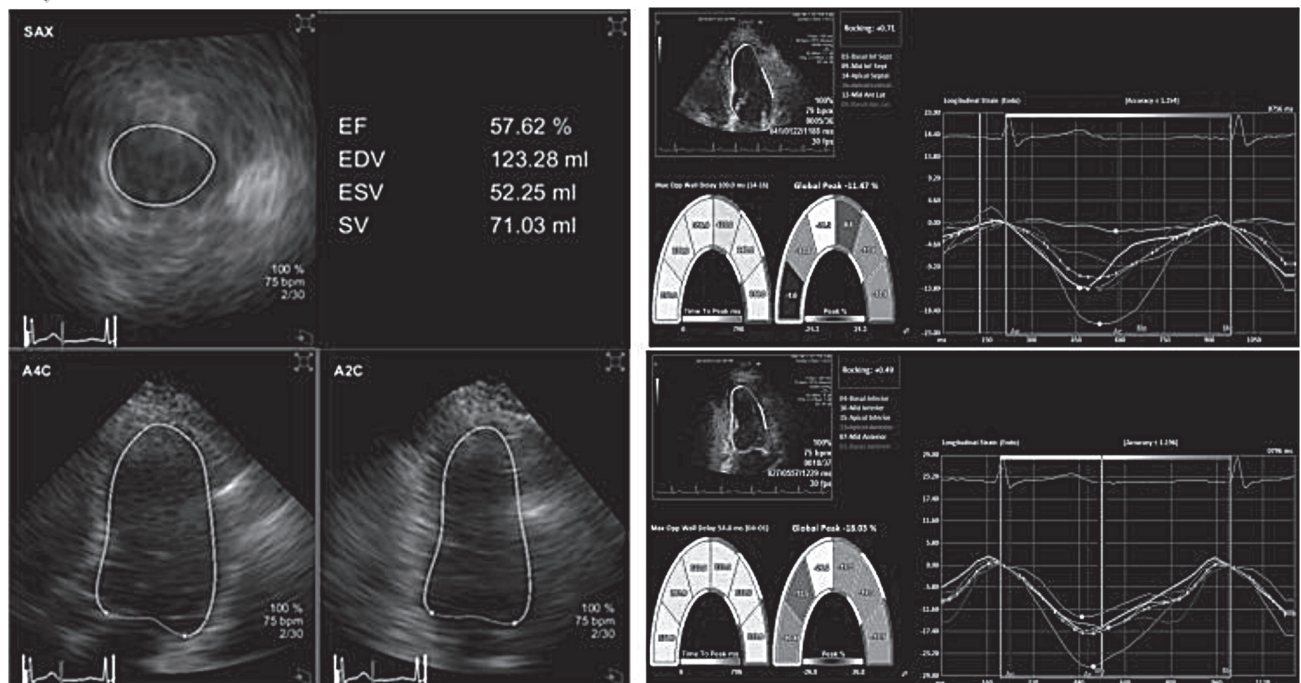


Рис. 4. Снижение GLS при сохранении LVEF.

У этого бессимптомного пациента с трехмерной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 58% (слева) средняя глобальная продольная деформация (GLS) составила 14%, показывая как пространственные, так и временные вариации в 4-, 2- камерные срезы. A2C=апикальный 2-камерный (вид); A4C= апикальный 4-камерный (вид); EDV=конечный диастолический объем; ESV=конечный систолический объем; SAX=короткая ось (вид); SV=ударный объем.

Повреждение миокарда, вызванное ожирением, происходит независимо от СД, гипертонии и ишемической болезни сердца (ИБС) и имеет общие патофизиологические механизмы с диабетической болезнью сердца [45]. Избыточный вес связан со снижением напряжения «дозозависимым» образом и не зависит от связанных с ним повышений артериального давления, массы ЛЖ и циркулирующего инсулина [46].

ЛЖД до дебюта симптомов СН позволяет начать терапию на доклиническом этапе заболевания, которая может замедлить или остановить прогрессирующее драматическое течение в развитии заболевания. Выявление и лечение субклинической глобальной ЛЖД для профилактики СН являются потенциальными моделями. Парадигма стадирования СН (стадии от А до D) описывает континуум от факторов риска до рефрактерной СН [2]. Стадия А, СН направлена на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Использование изображений сердца для выявления структурных или функциональных аномалий свидетельствует о СН стадии В, но текущая функциональная классификация для нарушения

ФВЛЖ<40% не чувствительна. Оценка деформации ЛЖ наряду с измерениями диастолического давления может обеспечить более чувствительную стратегию в выявлении ЛЖД на более ранних этапах естественного течения СН. Процесс скрининга в настоящее время не подтвержден соответствующими критериями для его использования [47], и в дополнение к доказательствам эффективности лечения необходимо рассмотреть вопросы отбора пациентов и экономические последствия этого.

БЕССИМПТОМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

В текущих рекомендациях делается упор на систему классификации, аналогичную системе классификации СН, включая бессимптомную фазу с субклинической формой ЛЖД.

СТЕНОЗ АОРТЫ

Замена аортального клапана может быть рассмотрена при тяжелом стенозе аорты (АС) и нарушении ФВЛЖ даже при отсутствии сердечных симптомов [3]. Однако ФВЛЖ является не чувствительным маркером систолической дисфункции ЛЖ, особенно при гипертрофии ЛЖ. Нарушение продольной деформации ЛЖ коррелирует с фиброзом ЛЖ и связано с плохим восстановлением симптомов и даже ухудшением состояния после операции по поводу тяжелого симптоматического АС [48]. Следовательно, при бессимптомном тяжелом АС с нормальным ФВ (>50%) сниженные показатели деформации (GLS<15%) связаны со

смертностью и заменой клапана, вызванной симптомами, независимо от стандартных показателей тяжести и возрастают по отношению к ним [49]. Визуализация показателей деформации в таких случаях может предоставить патофизиологическое понимание и улучшить прогнозирование рисков, что позволит отбирать пациентов, для более раннего вмешательства, в отличие от современных рекомендаций, чем поможет улучшить прогноз и выживаемость пациентов с АС.

МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ

Как и в случае с АС, хирургическое лечение бессимптомной тяжелой митральной регургитации (МР) в соответствии с рекомендациями включает ФВЛЖ с целью вмешательства до развития ЛЖД. Однако ФВ плохо отражает сократительную функцию ЛЖ при МР, и это отражается «сверхнормальным» порогом ФВЛЖ ($\leq 60\%$) [3]. При тяжелой первичной МР предоперационное нарушение GLS ($< 18\%$) является сильным независимым предиктором послеоперационного ЛЖД (ФВЛЖ $< 50\%$) независимо от предоперационной ФВ ЛЖ [50, 51, 52].

АОРТАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ

Риск не распознать ЛЖД меньше при АР, чем при МР, потому что при низком давлении в левом предсердии МР не выражена. Следовательно, тактика осторожного ожидания остается нормой при тяжелой бессимптомной АР с сохраненной ФВ без дилатации ЛЖ. Тем не менее, послеоперационное восстановление зависит от продолжительности нарушения функции ЛЖ [53]. Поэтому идентификация нарушения систолической дисфункции по снижению GLS до снижения ФВЛЖ может способствовать более бдительному наблюдению или более ранней замене клапана. Кроме того, интерпретация скрытых симптомов у пациентов может быть сложной задачей, и дополнительные объективные эхокардиографические маркеры могут помочь в принятии правильного решения. Симптоматические пациенты с умеренной, тяжелой и тяжелой АР с сохраненной ФВ ЛЖ демонстрируют значительно более низкие показатели GLS, чем пациенты без симптомов и контрольные субъекты, даже после контроля условий нагрузки путем нормализации GLS до конечно диастолического объема ЛЖ [54]. Бессимптомные пациенты с АР, у которых появилось показание к хирургическому вмешательству, демонстрируют значительно более низкий уровень GLS по сравнению с пациентами, у которых его нет ($15,7 \pm 2,0\%$ против $17,6 \pm 2,7\%$, $p=0,009$), несмотря на отсутствие различий в обычных эхокардиографических параметрах, включая ФВЛЖ и клинические переменные, например, возраст [55]. GLS независимо связан с необходимостью хирургического вмешательства на аортальном клапане после поправки на кли-

нические параметры и объемы ЛЖ; GLS $\geq 19,3\%$ может исключить необходимость операции на аортальном клапане с отрицательной прогностической ценностью 100%. Оптимизированное пороговое значение $\leq 17,4\%$ было определено для риска прогрессирования при консервативном лечении.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ LVD С СОХРАНЕННОЙ EF

Хотя HFrEF рассматривался в клинических испытаниях как единое целое, более вероятно, что это заболевание представляет собой множество фенотипов болезни, дифференцируемых на основе клинических и эхокардиографических характеристик. Нарушение продольной систолической функции было продемонстрировано при HFrEF и бессимптомной диастолической дисфункции с помощью тканевого доплера и визуализации деформации [56, 57]. Аномальная деформация обнаруживается примерно в 50–60% случаев HFrEF [58], вероятно, больше с ишемической этиологией [57]. Хотя изолированное снижение GLS было редким (6%) в исследовании TOPCAT (Treatment Of Preserved heart failure, heart failure with an Aldosterone Antagonist), лечение сохраненной сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с помощью антагониста альдостерона), снижение напряжения (до $\leq 15,8\%$) было связано с более высоким риском сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН, и это добавило дополнительную возможность клинических и стандартных эхокардиографических переменных для прогнозирования смерти от ССЗ [58].

Важность оценки диастолической функции возрастает с ростом распространенности HFrEF, но, несмотря на интеграцию нескольких показателей, значительная часть случаев остается неопределенной. Измерение деформации левого предсердия (ЛП) следует тем же принципам, что и деформация ЛЖ, и имеет хорошую межисследовательскую воспроизводимость ($r=0,94$) [59]. Деформация ЛП коррелирует с инвазивно измеренным давлением наполнения ЛЖ и может облегчить выявление и градацию диастолической дисфункции. Деформация ЛП в фазу коллектора последовательно и значительно снижается с увеличением степени диастолической дисфункции, и пороговые значения с превосходной точностью позволяют отличить степени дисфункции ЛП [59]. Деформация ЛП перспективна для диастолической оценки, но необходимо дальнейшее определение пороговых значений в более крупных исследованиях и разнообразных группах пациентов.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ЛЖД СО СНИЖЕННОЙ ФВ

ФВЛЖ определяет право на первичную профилактику имплантируемых кардиовертеров дефибрилляторов ОИМ и сердечной ресинхронизации

при HFrEF, так как у многих пациентов присутствуют желудочковые нарушения сердечного ритма, несмотря на сохраненную ФВ. Хотя ФВ имеет четкую прогностическую ценность при HFrEF, GLS по-прежнему несет дополнительную прогностическую ценность. При установленной ишемической кардиомиопатии напряжение в перинфарктном пространстве является единственным независимым предиктором желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (HR: 1,22; 95% CI: от 1,09 до 1,36) [60], а определенные участки рубца, иденти-

фицированные региональным напряжением, могут быть более проаритмогенными, чем другие [61]. Механическая дисперсия, о чем свидетельствует изменение времени до максимальной деформации на сегментарных кривых деформации (рис. 5), отражает гетерогенную электрическую проводимость и, следовательно, и аритмогенный субстрат при кардиомиопатиях, канналопатиях и ИБС [62]. Граница дисперсии ≥ 47 мсек дает 88% чувствительности и 62% специфичности для желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти.

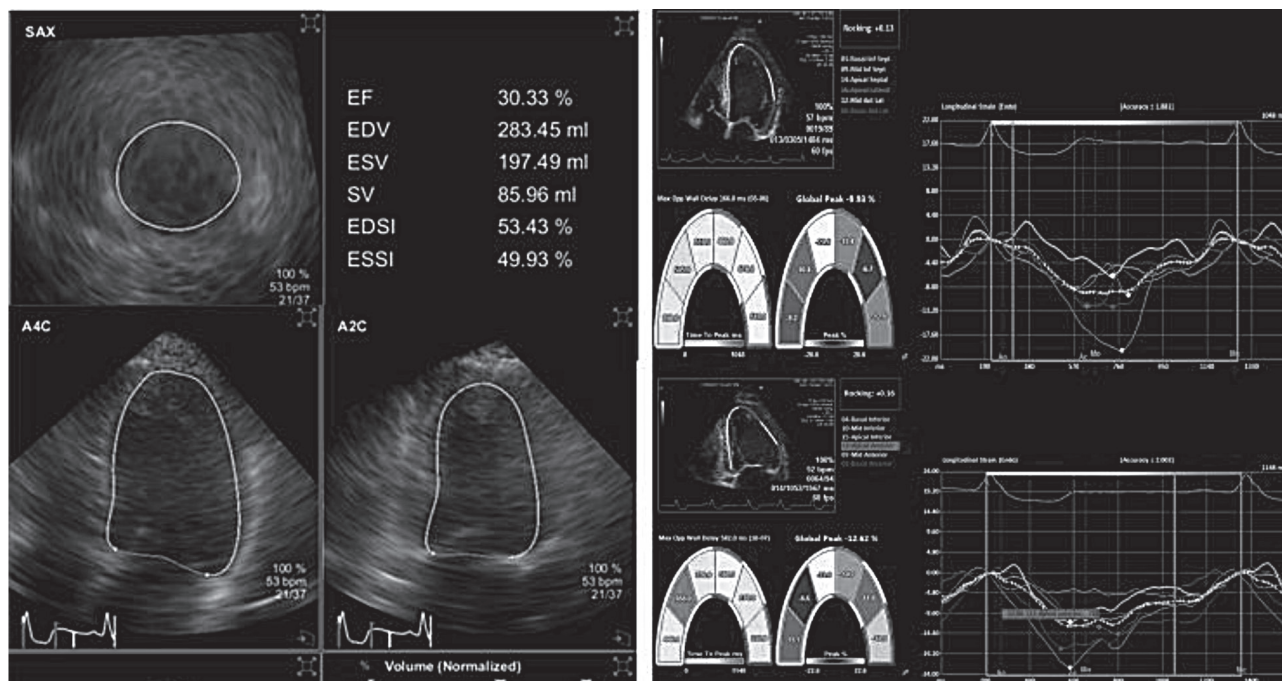


Рис. 5. Снижение GLS при нарушении ФВ ЛЖ.

У этого пациента с симптоматической сердечной недостаточностью со сниженной ФВЛЖ (ФВЛЖ 30%, слева) глобальная продольная деформация (GLS) была снижена до 11%. На этом рисунке также показаны пространственные и временные изменения в 4-, 2- камерных позициях A2C – апикальный 2-камерный (вид); A4C – апикальный 4-камерный (вид); EDV – КДО ЛЖ, EDSI=индекс конечной диастолической сферичности; ESSI=индекс конечной систолической сферичности; ESV=КСО ЛЖ; SAX=короткая ось (вид); SV=ударный объем.

Более того, с помощью отслеживания спеклов связано с определением топикой размещения электродов для стимуляции ЛЖ, и лучшими результатами от процедуры [63, 64]. По сравнению со стандартным размещением, стимуляция области с наибольшей механической задержкой (для улучшения диссинхронии) и вдали от областей со значительно сниженным напряжением (предполагаемый рубец) снижает количество госпитализаций

и смертность от СН (HR: 0,48; 95% ДИ: от 0,28 до 0,82, $p=0,006$) [57].

ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА

У пациентов с не обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) визуализация деформации дает более точную информацию при дифференциальном диагнозе, а также прогнозе [65] у пациентов с ГКМП. Явная ЛЖД встречается редко, но является предиктором тяжелого прогноза у данной категории больных. Снижение GLS до 15% в когорте пациентов с ГКМП и нормальной ФВ ЛЖ было связано с фиброзом [66, 67]. Снижение GLS – самый сильный независимый прогностический фактор фиброза, который оценивается по позднему увеличению накопления гадолиния при МРТ сердца; в присутствии позднего усиления гадолиния GLS составлял $11,8 \pm 2,8\%$ по сравнению с $15 \pm 1,7\%$ в его отсутствие [68]. Кроме того, снижение GLS имеет прогностическое значение при ГКМП с сохраненной ФВ ЛЖ [68, 69, 70]; GLS

был самым сильным независимым предиктором исхода (желудочковая аритмия, сердечная недостаточность, трансплантация и смерть от всех причин) в недавнем исследовании 400 пациентов с ГКМП, которые наблюдались более 3 лет [69]. GLS < 10% означал в 4 раза больший риск по сравнению с GLS > 16%, и была значительно худшая выживаемость, когда субъекты были разделены на границу GLS в 16% ($p=0,004$). Дифференциальный диагноз утолщения стенки ЛЖ вторичного по отношению к ГКМП включает спортивную гипертрофию ЛЖ, гипертоническую болезнь сердца и инфильтрацию. Характер снижения деформации может помочь различить эти состояния: апикальный щадящий при амилоидозе [71], заднебоковые дефекты при амилоидозе и болезни Фабри [72] и снижение деформации перегородки при классической ГКМП.

РЕГИОНАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЖ

Измерение напряжения в состоянии покоя полезно для обнаружения и оценки ИБС, когда ФВ ЛЖ в норме и когда отсутствуют видимые аномалии движения стенки в состоянии покоя. В основе этой информации лежат региональные и глобальные показатели деформации ЛЖ. Графики деформации «бычий глаз» обеспечивают доступное отображение данных. Постсистолическое укорочение является важным маркером ишемии ткани, поэтому использование конечного систолического напряжения, а не пикового напряжения, полезно при ИБС.

Модели индуцированной коронарной ишемии на животных продемонстрировали снижение регионарной деформации, которое коррелирует с областью и степенью коронарной окклюзии [73]. У людей со стабильной ИБС снижены как региональная деформация поражения, так и GLS [74]. Доказательства вовлечения базального сегмента (деформация < 17,4%) имеют чувствительность и специфичность 79% для выявления обширной ИБС (левый главный или 3 сосуда) с дискриминационной ценностью, превышающей таковую апикальных сегментов или GLS [75]. Относительная апикальная сохранность наблюдалась при стенозе левой коронарной артерии по сравнению с поражением одного или двух сосудов, несмотря на аналогичный GLS [74]. Селективная визуализация деформации слоев миокарда в продольной ориентации также связана с лежащей в основе ИБС (визуальный ангиографический стеноз $\geq 50\%$) [76].

Хотя ИБС по своей природе является региональным заболеванием, аномальный GLS (среднее значение 16,5%, 95% ДИ: 15,8–17,3) помогает выявить ИБС от умеренной до тяжелой с чувствительностью 74% и специфичностью 72% и хорошим дискриминирующим значением (площадь под

кривой рабочей характеристики приемника 0,81) [77]. Добавление GLS в покое нагрузочному тесту и общепринятым эхокардиографическим показателям у пациентов со стенокардией низкого среднего риска (с нормальной ФВ ЛЖ) улучшает прогнозирование тяжелой ИБС и, следовательно, может играть роль в лечении этого распространенного симптома [74].

ОКС без подъема сегмента ST остаются диагностической проблемой, поскольку закупоренные сосуды, особенно в дистальной части сосуда, могут не вызывать подъем сегмента ST. При острых проявлениях диагноз ИБС (стеноз диаметра $\geq 50\%$ при инвазивной коронарной ангиографии) прогнозируется как по пиковому систолическому сегментарному напряжению, так и по GLS (площадь под кривой рабочих характеристик приемника 0,86 и 0,89, соответственно). GLS < 21% имел отрицательную прогностическую ценность 92% для исключения значимой ИБС [78]. Региональная периферическая деформация, специфичная для поражения, может идентифицировать коронарную окклюзию в течение часа с высокой чувствительностью и специфичностью [79].

После перенесенного ОИМ GLS может улучшить прогнозирование риска для общей смертности и сердечно-сосудистых комбинированных конечных точек, когда ФВ ЛЖ находится в промежуточном диапазоне (80). Уменьшение GLS может предсказать размер инфаркта; GLS < 15% независимо предсказывает массу инфаркта ≥ 30 г с чувствительностью и специфичностью 83% и 93% соответственно [81].

ПРЕПЯТСТВИЯ НА ПУТИ ВНЕДРЕНИЯ GLS В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ. ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Деформация миокарда дает прогностическую информацию, которая в ряде клинических сценариев не зависит от стандартных параметров. Улучшение деформации миокарда было продемонстрировано при гипертонической болезни сердца, ожирении и метаболическом синдроме после лечения спиронолактоном [45].

Текущие рекомендации по оценке кардиотоксичности, связанной с химиотерапией, рекомендуют формальную кардиологическую оценку на основе отсечки GLS на исходном уровне, потому что реакция на снижение GLS, по сравнению с исходным измерением индивидуума более оправдана, чем использование абсолютного отсечения [32]. Распознавать клинически значимые отклонения от нормы труднее, потому что на параметр влияют возраст, пол и условия нагрузки, не только постнагрузка, но и предварительная нагрузка [82]. Действительно, патология GLS по-разному определялась в зависимости от основной патологии и исходов (табл. 1). Предлагая границу GLS, было бы разумно выбрать более низкий порог, чем нор-



мальный референсный диапазон, чтобы максимизировать специфичность для неблагоприятных исходов по общим заболеваниям или группам риска. Влияние пола кажется постоянным в здоровых группах населения, но влияние на исходы при болезненных состояниях точно не установлено. Кроме того, референсные диапазоны на основе пола и возраста, указанные в некоторых данных, имеют большие доверительные интервалы [19] табл. 1.

ТЕХНИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Реализуемость GLS была улучшена благодаря широкой доступности алгоритмов постобработки. Однако, как и при внедрении всех новых технологий, инерцию необходимо преодолевать с помощью образования и обучения. Хотя кривая обучения эхокардиографу для получения подходящих изображений невелика, он требует процесса проверки и аудита [12]. Обучение пользователей необходимо для врачей общей практики и врачей общей практики, которые, как правило, совместно обслуживают мультиморбидных пациентов и пациентов из местных сообществ со стадией 2 СН и HFpEF; деформация может многое предложить этим пациентам.

Межвендорные различия в измерениях и данных были значительным препятствием для широкого применения данного метода в широкой практике, потому что он препятствовал принятию стандартизированного нормального диапазона. А это означало, что использование разных эхокардиографических аппаратов от одного визита к другому давало (или скрывало) различия. Хотя от посещения к посещению рекомендуется пользоваться одним и тем же производителем, эта причина вариативности существенно сократилась после завершения процесса согласования [16].

ВЫВОДЫ

Измерение общей систолической функции имеет важное значение для оценки риска и ведения всех пациентов с сердечными заболеваниями. GLS улучшает обнаружение систолической дисфункции за пределами ФВЛЖ и выявляет дополнительные патологические особенности в сценариях, где диастолическая дисфункция считается единственной или определяющей аномалией. Сокращенный GLS имеет последовательную независимую связь GLS с неблагоприятными исходами, и его использование в настоящее время хорошо оправдано для оценки риска (центральная иллюстрация). В целом, однако, доказательства для связи измерений GLS с изменениями в руководстве все еще находятся в стадии разработки (центральная иллюстрация). Роль, которую играет GLS в текущих кардиологических рекомендациях, является исключением, и даже в этом случае необходима дальнейшая работа над согласованным определением аномальных абсолютных значений и / или относительных изменений в GLS и их применения в отдельных нозологических состояниях. Тем не менее, помимо кардионкологии, значение напряжения для оптимизации расположения электродов ЛЖ демонстрирует, как этот метод может предоставить уникальную информацию для улучшения проводимого лечения. Его перспективы в диагностике HFpEF и распознавании СН стадии 2 расширят возможности GLS за пределами специализированных центров, потому что это бремя болезни является повсеместным в более широком сообществе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Senni M., Tribouilloy C.M., Rodeheffer R.J. et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*, 98 (1998), pp. 2282–2289.
2. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol*, 62 (2013), pp. e147–239.
3. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 135 (2017), pp. e1159–e1195.
4. Esch B.T., Warburton D.E.R. Left ventricular torsion and recoil: implications for exercise performance and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*, 106 (2009), pp. 362–369.
5. Buckberg G., Hoffman J.I.E., Mahajan A., Saleh S., Coghlan C. Cardiac mechanics revisited. *Circulation*, 118 (2008), pp. 2571–2587.
6. Collier P., Phelan D., Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1043–1056.
7. Negishi K., Negishi T., Kurosawa K. et al. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *J Am Coll Cardiol Img*, 8 (2015), pp. 489–492.
8. Buchalter M.B., Weiss J.L., Rogers W.J. et al. Noninvasive quantification of left ventricular

- rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging *Circulation*, 81 (1990), pp. 1236–1244.
9. Maier S.E., Fischer S.E., McKinnon G.C., Hess O.M., Krayenbuehl H.P., Boesiger P. Evaluation of left ventricular segmental wall motion in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial tagging. *Circulation*, 86 (1992), pp. 1919–1928.
 10. Yeon S.B., Reichek N., Tallant B.A. et al. Validation of in vivo myocardial strain measurement by magnetic resonance tagging with sonomicrometry *J Am Coll Cardiol*, 38 (2001), pp. 555–561.
 11. MacGowan G.A., Shapiro E.P., Azhari H. et al. Noninvasive measurement of shortening in the fiber and cross-fiber directions in the normal human left ventricle and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 96 (1997), pp. 535–541.
 12. Negishi T., Negishi K., Thavendiranathan P. et al. Effect of experience and training on the concordance and precision of strain measurements *J Am Coll Cardiol Img*, 10 (2017), pp. 518–522
 13. Negishi K., Lucas S., Negishi T., Hamilton J., Marwick T.H. What is the primary source of discordance in strain measurement between vendors: imaging or analysis? *Ultrasound Med Biol*, 39 (2013), pp. 714–720.
 14. J.U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16 (2015), pp. 1–11.
 15. K.E. Farsalinos, A.M. Daraban, S. Ünlü, J.D. Thomas, L.P. Badano, J.U. Voigt Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors. *J Am Soc Echocardiogr*, 28 (2015), pp. 1171–1181.e
 16. Yang H., Marwick T.H., Fukuda N. et al. Improvement in strain concordance between two major vendors after the strain standardization initiative. *J Am Soc Echocardiogr*, 28 (2015), pp. 642–648. e7.
 17. Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popović Z.B., Marwick T.H. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 26 (2013), pp. 185–191.
 18. Zghal, H. Bougteb F., Réant P., Lafitte S., Roudaut R. Assessing global and regional left ventricular myocardial function in elderly patients using the bidimensional strain method. *Echocardiography*, 28 (2011), pp. 978–982.
 19. Takigiku K., Takeuchi M., Izumi C. et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*, 76 (2012), pp. 2623–2632.
 20. Cheng S., Larson M.G., McCabe E.L. et al. Age- and sex-based reference limits and clinical correlates of myocardial strain and synchrony: clinical perspective. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6 (2013), pp. 692–699.
 21. Cohn J.N., Johnson G.R., Shabetai R. et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group *Circulation*, 87 (Suppl V) (1993), pp. VI5-V16.
 22. Gomes J.A., Mehta D., Ip J. et al. Predictors of long-term survival in patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 79 (1997), pp. 1054–1060.
 23. Gottdiener J.S., McClelland R.L., Marshall R. et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function: the cardiovascular health study. *Ann Intern Med*, 137 (2002), pp. 631–639.
 24. Curtis J.P., Sokol S.I., Wang Y. et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 42 (2003), pp. 736–742.
 25. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 355 (2006), pp. 260–269.
 26. Zhang K.W., French B., May Khan A. et al. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J Am Heart Assoc*, 3 (2013), Article e000550.
 27. Sengelov M., Jorgensen P.G., Jensen J.S. et al. Global longitudinal strain is a superior predictor of all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol Img*, 8 (2015), pp. 1351–1359.
 28. Stanton T., Leano R., Marwick T.H. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring *Circ Cardiovasc Imaging*, 2 (2009), pp. 356–364.
 29. Hung C.L., Verma C.L., Uno H. et al. Longitudinal and circumferential strain rate, left ventricular remodeling, and prognosis after myocardial infarction *J Am Coll Cardiol*, 56 (2010), pp. 1812–1822.
 30. Biering-Sørensen T., Biering-Sørensen S.R., Olsen F.J. et al. Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low-risk general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10 (2017), Article e005521.
 31. Russo C., Jin Z., Elkind M.S.V. et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort *Eur J Heart Fail*, 16 (2014), pp. 1301–1309.
 32. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer the-

- rapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging J Am Soc Echocardiogr, 27 (2014), pp. 911–939.
33. Chen J., Long J.B., Hurria A., Owusu C., Steingart R.M., Gross C.P. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. J Am Coll Cardiol, 60 (2012), pp. 2504–2512.
34. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D., Plana J.C., Woo A., Marwick T.H. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J Am Coll Cardiol, 63 (2014), pp. 2751–2768.
35. Szélényi Z., Fazakas Á., Szénási G., et al. The mechanism of reduced longitudinal left ventricular systolic function in hypertensive patients with normal ejection fraction. J Hypertens, 33 (2015), pp. 1962–1969.
36. Lee W.H., Liu Y.W., Yang L.T., Tsai W.C. Prognostic value of longitudinal strain of subepicardial myocardium in patients with hypertension. J Hypertens, 34 (2016), pp. 1195–1200.
37. Holland D.J., Marwick T.H. et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. Heart, 101 (2015), pp. 1061–1066.
38. Kiencke S., Handschin R., von Dahlen R. et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome Eur J Heart Fail, 12 (2010), pp. 951–957.
39. Miki T., Yuda S., Kouzu H., Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. Heart Fail Rev, 18 (2013), pp. 149–166.
40. Poirier P., Bogaty P., Garneau C., Marois L., Dumesnil J.G. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. Diabetes Care, 24 (2001), pp. 5–10.
41. From A.M., Scott C.G., Chen H.H.. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction J Am Coll Cardiol, 55 (2010), pp. 300–305.
42. Ernande L., Bergerot C., Rietzschel E.R. et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? J Am Soc Echocardiogr, 24 (2011), pp. 1268–1275.
43. Chen Y., Yuen M., Zhen Z. et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol, 15 (2016), p. 22.
44. Blomstrand P., Engvall M., Festin K. et al. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 16 (2015), pp. 1000–1007.
45. Kosmala W., Sanders P., Marwick T.H. Subclinical myocardial impairment in metabolic diseases. J Am Coll Cardiol Img, 10 (2017), pp. 692–703.
46. Wong C.Y., O'Moore-ullivan T., Leano R., Byrne N., Beller E., Marwick T.H. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. Circulation, 110 (2004), pp. 3081–3087.
47. Douglas P.S., Garcia M.J., Haines D.E. et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 appropriate use criteria for echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians. J Am Coll Cardiol, 57 (2011), pp. 1126–1166.
48. Weidemann F., Herrmann S., Störk S. et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. Circulation, 120 (2009), pp. 577–584.
49. Yingchoncharoen T., Gibby C., Rodriguez L.L., Grimm R.A., Marwick T.H. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. Circ Cardiovasc Imaging, 5 (2012), pp. 719–725.
50. Masclé S., Schnell F., Thebault C. et al. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation. J Am Soc Echocardiogr, 25 (2012), pp. 766–772.
51. Citro R., C. Baldi, P. Lancellotti, et al. Global longitudinal strain predicts outcome after MitraClip implantation for secondary mitral regurgitation. J Cardiovasc Med, 18 (2017), pp. 669–678.
52. Witkowski T.G., Thomas J.D., Debonnaire P.J., et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 14 (2013), pp. 69–76.
53. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol, 63 (2014), pp. e57–185.
54. Smedsrud M.K., Pettersen E., Gjesdal O., et al. Detection of left ventricular dysfunction by global longitudinal systolic strain in patients with chronic aortic regurgitation. J Am Soc Echocardiogr, 24 (2011), pp. 1253–1259.
55. Ewe S.H., Haeck M.L.A., Ng A.C.T. et al. Detection of subtle left ventricular systolic dysfunction in patients with significant aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction: speckle tracking echocardiographic analysis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 16 (2015), pp. 992–999.

56. Yu C.M., Lin H., Yang H., Kong S.L., Zhang Q., Lee S.W.L. Progression of systolic abnormalities in patients with «isolated» diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*, 105 (2002), pp. 1195–1201.
57. Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupta D.K. et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 447–456.
58. Shah A.M., Claggett B., Sweitzer N.K. et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation*, 132 (2015), pp. 402–414.
59. Singh A., Addetia K., Maffessanti F., Mor-Avi V., Lang R.M. LA strain for categorization of LV diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img*, 10 (2017), pp. 735–743.
60. Ng A.C.T., Bertini M., Borleffs C.J.W. et al. Predictors of death and occurrence of appropriate implantable defibrillator therapies in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 106 (2010), pp. 1566–1573.
61. Biering-Sørensen T., Knappe D., Pouleur A.-C. et al. Regional longitudinal deformation improves prediction of ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10 (2016), Article e005096.
62. Haugaa K.H., Grenne B.L., Eek C.H., et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Img*, 6 (2013), pp. 841–850.
63. Saba S., Marek J., Schwartzman D. et al. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail*, 6 (2013), pp. 427–434.
64. Kydd A.C., Khan F.Z., Watson W.D., Pugh P.J., Virdee M.S., Dutka D.P. Prognostic benefit of optimum left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol HF*, 2 (2014), pp. 205–212.
65. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 58 (2011), p. e212.
66. Serri K., Reant P., Lafitte M. et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain. *J Am Coll Cardiol*, 47 (2006), pp. 1175–1181.
67. Popovic Z.B., Kwon D.H., Mishra M. et al. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 21 (2008), pp. 1299–1305.
68. Saito M., Okayama H., Yoshii T. et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 13 (2012), pp. 617–623.
69. Liu H., Pozios I., Haileselassie B. et al. Role of global longitudinal strain in predicting outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 120 (2017), pp. 670–675.
70. Paraskevaldis I.A., Farmakis D., Papadopoulos C. et al. Two-dimensional strain analysis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal systolic function: a 12-month follow-up study. *Am Heart J*, 158 (2009), pp. 444–450.
71. Phelan D., Collier P., Thavendiranathan P. et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis *Heart*, 98 (2012), pp. 1442–1448.
72. Liu D., Hu K., Niemann M. et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6 (2013), pp. 1066–1072.
73. Jamal F., Kukulski T., Strotmann J. et al. Quantification of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed chest pigs: an ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr*, 14 (2002), pp. 874–884.
74. Biering-Sørensen T., Hoffmann S., Mogelvang R. et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7 (2014), pp. 58–65.
75. Choi J.-O., Cho S.W., Song Y.B. et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr*, 10 (2009), pp. 695–701.
76. Sarvari S.I., Haugaa K.H., Zahid W. et al. Layer-specific quantification of myocardial deformation by strain echocardiography may reveal significant CAD in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol Img*, 6 (2013), pp. 535–544.
77. Liou K., Negishi K., Ho S., Russell E.A., Cranney G., Ooi S.-Y. Detection of obstructive coronary artery disease using peak systolic global longitudinal strain derived by two-dimensional speckle-tracking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 29 (2016), pp. 724–735.e4.
78. Dahlslett T., Karlsen S., Grenne B. et al. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis



in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*, 27 (2014), pp. 512–519.

79. Grenne B., Eek C., Sjøli B. et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*, 96 (2010), pp. 1550–1556.
80. Antoni M.L., Mollema S.A., Delgado V. et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 31 (2010), pp. 1640–1647.
81. Gjesdal O., Hopp E., Vartdal T. et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci*, 113 (2007), pp. 287–296.
82. Negishi K., Borowski A.G., Popovic Z.B. et al. Effect of gravitational gradients on cardiac filling and performance. *J Am Soc Echocardiogr*, 30 (2017), pp. 1180–1188.
83. Olsen N.T., Sogaard P., Larsson H.B.W. et al. Speckle-tracking echocardiography for predicting outcome in chronic aortic regurgitation during conservative management and after surgery. *J Am Coll Cardiol Img*, 4 (2011), pp. 223–230.

НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПЕРВАЯ В УЗБЕКИСТАНЕ ОПЕРАЦИЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ИЗ ПРАВОГО ВЕРТИКАЛЬНОГО ИНФРА-АКСИЛЛЯРНОГО (ПОДМЫШЕЧНОГО) ДОСТУПА

ШАРИПОВ И.М., МАМАЖАНОВ С.Г., ХАЙРУЛЛАЕВ У.Т., ДЖУМАНИЯЗОВ А.А., ВАХИДОВ Т.З., МАТКАРИМОВ М.Ж., МАМЕДОВА С.Т., УТЕНИЯЗОВА Х.К.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

ЎЗБЕКИСТОНДА БИРИНЧИ МАРТА МИТРАЛ ҚОҚҚОҚНИ ЎНГ ТОМОНЛАМА ВЕРТИКАЛ ИНФРА-АКСИЛЛЯР (ҚЎЛТИҚ ОСТИ) КЕСМАСИ ОРҚАЛИ ПРОТЕЗЛАШ АМАЛИЁТИ

Шарипов И.М., Мамажанов С.Г., Хайруллаев У.Т., Джуманиязов А.А., Вахидов Т.З., Маткаримов М.Ж., Мамедова С.Т., Утениязова Х.К.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Бу мақолада Ўзбекистонда биринчи марта митрал қоққоқни ўнг томонлама вертикал инфра-аксилляр торакотомия орқали протезлаш амалиёти клиник босқичлари кўрсатилган. Бу кесма орқали бажарилган амалиётлар тарихи, унинг алтернатив кесмалардан устунлиги таккосланган. Беморнинг амалиётдан аввалги ва кейинги кўрсаткичлари, фойдаланилган жаррохлик техникаси ёритилган.

Калит сўзлар: ревматизм, митрал қоққоқ нуқсони, миниинвазив жаррохлик, инфра-аксилляр кесма.

SUMMARY

FIRST IN UZBEKISTAN OPERATION OF MITRAL VALVE REPLACEMENT FROM RIGHT VERTICAL INFRA-AXILLARY THORACOTOMY

Sharipov I.M., Mamajanov S.G., Hayrullayev U.T., Djumaniyazov A.A., Vakhidov T.Z., Matkarimov M.J., Mamedova S.T., Uteniyazova Kh.K.

Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology, Tashkent, Uzbekistan

The article presents a clinical case of the first in Uzbekistan successful operation mitral valve replacement from the right vertical infra-axillary thoracotomy access. An excursion into the history of the development of this access, its advantages in comparison with alternative access is carried out. The initial parameters of the patient, the surgical technique used, and the postoperative course are described in detail.

Key words: rheumatism, mitral valve disease, minimally invasive surgery, infra-axillary access.

РЕЗЮМЕ

ПЕРВАЯ В УЗБЕКИСТАНЕ ОПЕРАЦИЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ИЗ ПРАВОГО ВЕРТИКАЛЬНОГО ИНФРА-АКСИЛЛЯРНОГО (ПОДМЫШЕЧНОГО) ДОСТУПА

Шарипов И.М., Мамажанов С.Г., Хайруллаев У.Т., Джуманиязов А.А., Вахидов Т.З., Маткаримов М.Ж., Мамедова С.Т., Утениязова Х.К.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

В статье представлен клинический случай выполнения первой в Узбекистане успешной операции по протезированию митрального клапана из правой вертикальной инфра-аксиллярной торакотомии. Проведен экскурс в историю развития данного доступа, его преимущества по сравнению с альтернативными доступами. Описаны в деталях исходные параметры пациента, использованная хирургическая техника, послеоперационное течение.

Ключевые слова: ревматизм, митральный порок, миниинвазивная хирургия, инфра-аксиллярный доступ.



Минимизация хирургической травмы (в том числе и доступа) является одним из доминирующих направлений развития современной кардиохирургии. Эпоха миниинвазивной хирургии клапанов сердца началась в 1996 г., когда Cosgrove D. [1] сообщил о первой серии операций на митральном клапане (МК) с использованием правого парастернального доступа с резекцией III и IV реберных хрящей. В 1997 г. Carpentier A. [2] успешно выполнил первое видео-ассистированное протезирование МК через правую передне-боковую миниторакотомию. В том же году Chitwood [3] выполнил пластику МК через правую передне-боковую миниторакотомию под прямым визуальным контролем (direct vision), с использованием трансторакального зажима аорты и антеградной кардиоплегии. Понимание основ хирургии и технологический прогресс обеспечили прорыв в использовании минимально инвазивных подходов к хирургии МК, обеспечив ряд преимуществ перед вмешательствами со стандартным доступом к сердцу. Од-

нако все эти доступы для вмешательств на МК находятся на передней грудной стенке и так или иначе легко визуализируются – то есть не совсем совершенны с косметической точки зрения. В качестве альтернативы этим доступам в последние годы появились первые сообщения об использовании бокового инфра-аксиллярного (подмышечного) доступа для вмешательств на МК. Обеспечивая, как минимум, такую же хорошую визуализацию МК, этот доступ отличается значительно более лучшим косметическим эффектом – результирующий рубец находится на боковой стенке грудной клетки в подмышечной области, не визуализируется с передней стороны и виден только, если оперированный пациент повернется боком, предварительно подняв руку. В современной литературе крайне мало информации по результатам вмешательств на МК из бокового вертикального инфра-аксиллярного доступа. Учитывая все эти факторы, мы хотели бы поделиться нашим первым в Узбекистане опытом использования этого доступа.

Приводим наш пример

Пациентка М.Ж. 1957 г.р., поступила в отделение кардиохирургии РСНПМЦК 24.06.2021 для проведения хирургического вмешательства по поводу ревматического поражения митрального клапана.

Жалобы при поступлении на одышку и сердцебиение при незначительной физической нагрузке, общую слабость, утомляемость.

Из анамнеза: С детства страдает ХРБС, с августа 2020 года выявлен комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Ухудшение состояния отмечает последние 2–3 месяца, когда стали нарастать вышеуказанные жалобы.

Объективно: Общее состояние при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. ЧДД 18 раз в мин. Кожные покровы бледноваты, отечность голеней. Грудная клетка цилиндрической формы. Перкуторно над легкими легочной звук. Аускультативно в легких – везикулярное дыхание, влажные хрипы в нижних отделах. Тоны сердца приглушены, аритмичны, наблюдается усиление I тона на верхушке сердца, и акцент II тона над легочной артерией, систоло-диастолический шум на всех точках аускультации, пульс 81–100 уд/мин, аритмичен, А/Д 120/70 мм.рт.ст. Язык влажный и чистый. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Клинико-биохимические анализы крови и мочи без особенностей.

ЭКГ: Фибрилляция предсердий, с ЧСС 55–111 уд в мин. ЭОС вертикальная. Неполная блокада ПНПГ. Признаки гипертрофии левого и правого желудочков. Дистрофические изменения миокарда.

ЭхоКГ: Ao – 2,2/3,4 см; Ao восх – 3,2 см; ЛП – 4,2×6,0 см; ЛЖ КДР – 5,0 см; КСР – 3,6 см; тМЖП – 0,96 см; тЗСЛЖ – 1,05 см; ПЖ баз – 3,3 см; ПЖ ср – 2,5 см; Масса ЛЖ – 187,20 гр; КДО ЛЖ – 94,6 мл; КСО ЛЖ – 52 мл; УО – 42,6 мл/м²; ФВ – 45,03%; ПП – 3,0×5,3 см; Площ. МО – 1,2 см²; Площ. АО – 2,5 см²; СрГД МК – 3,3 ммHgст; СрГД АК – 11 ммHgст; САД ЛА – 32 мм Hgст. Дилатация ЛП и ПП. Объем ЛП – 96,8 мл (иЛП – 59 мл/м²). Аортальный клапан трехстворчатый; створки фиброзированы. Митральный клапан: створки фиброзированы, с выраженными подклапанскими сращениями. Кальциноз МК (+). Площадь МО – 1,2 см². Ствол ЛА не расширен 2,6 см. Левая ветвь – 1,7 см, правая ветвь – 1,6 см. Систолическое давление в ЛА в пределах 32 мм.рт.ст. Д. ЭхоКГ – АР 1 степени. МР 2 степени. Ср ГД на МК 3,3 мм.рт.ст. Макс ГД на МК 11,2 мм.рт.ст. ТР 2 – степени с ГД на ПЖ 22 мм.рт.ст.

Диагностическая коронарография: гемодинамически значимого поражения коронарного русла не выявлено. Правый тип кровоснабжения сердца.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей: без особенностей.

Рентгенография грудной клетки: Костные структуры – грудная клетка симметричная. Легочные поля эмфизематозные, легочной рисунок усилен, корни легких уплотнены. Плевральные синусы свободные, купола диафрагмы – определяются. Тень сердца-поперечник расширен за счет

ЛЖ. КТИ – 61 %. Аорта расширена, уплотнена. R’картина кардиомегалии, хронического бронхита.

На основе клинико-лабораторных данных был выставлен следующий клинический диагноз:

Основной: ХРБС. Комбинированный митрально-аортальный порок сердца. Стеноз митрального клапана III степени. Недостаточность МК II ст. Недостаточность АК I ст. Кальциноз МК I ст.

Осл: ХСН II А ст. ФК III NYHA. НБПНПГ. Фибрилляция предсердий, постоянная форма.

28.06.2021 г. больной выполнено оперативное вмешательство: Протезирование митрального клапана механическим протезом ОпХ №27/29 в условиях ИК и КП из мини-доступа» – правая вертикальная инфра-аксиллярная торакотомия (оператор – д.м.н. Шарипов И.М.).

Техника операции: Интубация проводилась однопросветной трубкой, в пищевод устанавливался ультразвуковой датчик ЧП-ЭхоКГ. Укладка больного на операционном столе осуществлялась с осевой ротацией туловища влево на 30 градусов, правая верхняя конечность фиксировалась над головой к анестезиологической дуге мягким бинтованием. Вводный наркоз и поддержание анестезии проводились по стандартному протоколу (как и для стандартного стернотомного доступа). С начала оперативного вмешательства проводился интраоперационный чреспищеводный эхокардиографический контроль. Через мини-разрез в области паховой складки выполнено выделение общей бедренной артерии и вены, и их канюляция (бедренная артериальная канюля 20 Fr и бедренная венозная канюля – 25 Fr). Параллельно выполнена канюляция системы верхней полой вены через наружную яремную вену (канюлей 15 Fr). Для улучшения венозного оттока в резервуар использована вакуумная ассистенция (30–40 мм. рт.ст.). Доступ к сердцу осуществлен из правосторонней вертикальной инфра-аксиллярной торакотомии в IV межреберье. Длина кожного разреза – 7–8 см. Через отдельные проколы вводили трансторакальный зажим для пережатия аорты, специальный ретрактор левого предсердия для экспозиции МК. Использовались специальные удлиненные инструменты для миниинвазивной хирургии («Valve XS» фирмы «Aescular»). Канюля для кардиоплегии введена в корень Ао. Зажим на аорту, кардиоплегия антеградно, через корень аорты. Асистолия. Доступ к МК через левую атриотомию. МК с признаками выраженного ревматического поражения, стенозирован, кальцинирован, отмечаются выраженные подклапанные сращения. Иссечен с частичным сохранением хордального аппарата задней створки МК. В митральную позицию интрааннулярно на П-образных швах на прокладках имплантирован механический клапан сердца ОпХ №27/29. Левая атриотомия ушита в два ряда. Деаэрация. Снят зажим с Ао. Функция сердца восстановилась самостоятельно через фибрилляцию предсердий. Сход с ИК без технических сложностей на минимальной инотропной поддержке допамином. Дренажи в перикард и правую плевральную полость. Миокардиальные электроды на ПЖ.

Продолжительность операция составила 3 часа 05 мин, время ИК-76 мин, время пережатия аорты – 42 мин, интраоперационная кровопотеря – 200 мл.

Послеоперационный период в условиях хирургической реанимации протекал без осложнений. Пациентка через 5 часов экстубирована. Кровопотеря по дренажам за сутки – около 100 мл. На следующий день пациентка переведена в палату для продолжения послеоперационной реабилитации.

Контрольная ЭхоКГ: КДО ЛЖ – 93 мл; КСО ЛЖ – 50 мл, УО – 43,00 мл; ФВ ЛЖ – 46,24%; митральный клапан протезирован механическим протезом. Ср ГД на протезе МК 3,9 мм.рт.ст. Макс ГД на МК 6,2 мм.рт.ст.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отличие инфра-аксиллярного доступа от простой передне-боковой торакотомии в том, что в первых, на латеральной грудной стенке межреберные промежутки шире. Во-вторых, при рассечении межреберных мышц в этой зоне в обе стороны, ребра значительно мобильнее и, таким образом при помощи реберного ретрактора можно значительно шире развести ребра и получить более широкий доступ к сердцу по сравнению с передне-боковой торакотомией [4–8]. При выполнении передне-боковой торакотомии одним из краев разреза будет грудинно-реберное сочленение и при использовании реберного ранорасширителя отмечаются вывихи головки ребра и переломы ребер в этой области. Кроме этого, повреждения ребер в области их хрящевой части могут осложниться длительным болевым синдромом в отдаленном послеоперационном периоде. С этой точки зрения, инфра-аксиллярный доступ лишен подобных осложнений.

Одной из основных причин выбора мини-инвазивного доступа, в особенности у молодых пациентов, является очень плохой косметический эффект после стернотомии. Так, рубец после передне-боковой мини-торакотомии располагается на передней грудной стенке и может быть виден отчетливо (особенно у лиц мужского пола), а у женщин – его медиальный край. Кроме этого, кожа этой области грудной клетки подвержена образованию гипертрофических рубцов, что также значительно снижает послеоперационный косметический эффект. Напротив, рубец от вертикальной инфра-аксиллярной торакотомии находится на боковой стенке грудной клетки, в подмышечной области и прикрыт молочной железой (у женщин) и правой рукой, и с передней и боковых сторон практически не визуализируется. Рубец этот мож-

но увидеть в основном, только если пациент(ка) поднимет руку. Кроме этого, кожа этой области очень мягкая и подвижная, и рубец, как правило, не подвержен гипертрофическому разрастанию.

Инфра-аксиллярный доступ обеспечивает прямую визуализацию митрального клапана (когда плоскость его кольца находится под прямым углом к углу обзора оперирующего хирурга, что значительно минимизирует использование дополнительных ретракторов и швов-держалок, обеспечивает прямой доступ и хорошую визуализацию подклапанных структур. При использовании передне-боковой торакотомии необходимо дополнительное применение специальных ретракторов для левого предсердия, а также использовать несколько дополнительных швов-держалок (для отведения правого купола диафрагмы, складок задней и нижней стенок левого предсердия и др.). Кроме этого, угол обзора оперирующего хирурга находится не под прямым углом, а под углом 30–40 градусов, что делает затруднительным хорошую визуализацию внутренней комиссуры МК и соответствующей папиллярной мышцы и других подклапанных структур этой области. Все эти факторы значительно затрудняют проведение оперативных вмешательств из передне-боковой торакотомии. В связи с этим, в качестве мер «усиления» для операций доступом из передне-боковой торакотомии, получили широкое распространение видео-ассистированные операции – когда из области третьего межреберья и значительно ближе к области инфра-аксиллярного доступа, вводится камера эндоскопа, которая обеспечивает надлежащий угол обзора и визуализацию всех структур митрального клапанного аппарата (также как это легко визуализируется под прямым визуальным контролем при использовании инфра-аксиллярного доступа). Однако это само по себе делает проведение миниинвазивных операций на МК технически сложным, требую-

щим специального дорогостоящего оборудования и инструментов. Всех этих осложняющих факторов лишен доступ к операциям на МК из инфра-аксиллярной торакотомии.

Кроме этого, есть сообщения об использовании инфра-аксиллярного доступа для коррекции таких врожденных пороков сердца, как дефекты межпредсердной (ДМПП) и межжелудочковой перегородки (ДМЖП) у взрослых, а также протезирования аортального клапана, восходящей аорты, одновременного протезирования митрального и аортального клапанов сердца, и других патологий [9–16].

Таким образом, у пациентов с изолированным поражением митрального клапана операция с использованием правой вертикальной инфра-аксиллярной торакотомии является альтернативным и более эффективным вариантом доступа. Такой доступ позволяет выполнять широкий спектр манипуляций на митральном клапане, обеспечивая значимый косметический эффект, комфортность и ускоренную реабилитацию для пациентов. Преимущества миниинвазивного вмешательства: превосходный косметический эффект, свобода от раневой стерильной инфекции, чувство комфорта у пациентов после операции, отсутствие необходимости использования постоперационного бандажа, быстрая реабилитация. В послеоперационном периоде существенно снижается болевой синдром, облегчается процесс откашливания, пациенты могут свободнее и глубже дышать, а также начинают двигаться самостоятельно гораздо раньше. После проведения операций с применением подмышечного доступа, даже сами пациенты могут не видеть послеоперационных рубцов. Рубцы становятся невидимыми в течение всего 1 месяца. Операция из такого доступа является перспективной альтернативой и может выполняться с высокой долей эффективности и надежности.



Рис. 1. Вид оперированной пациентки спереди (3-й день после операции). Обратите внимание, что не видно никаких признаков послеоперационного рубца.

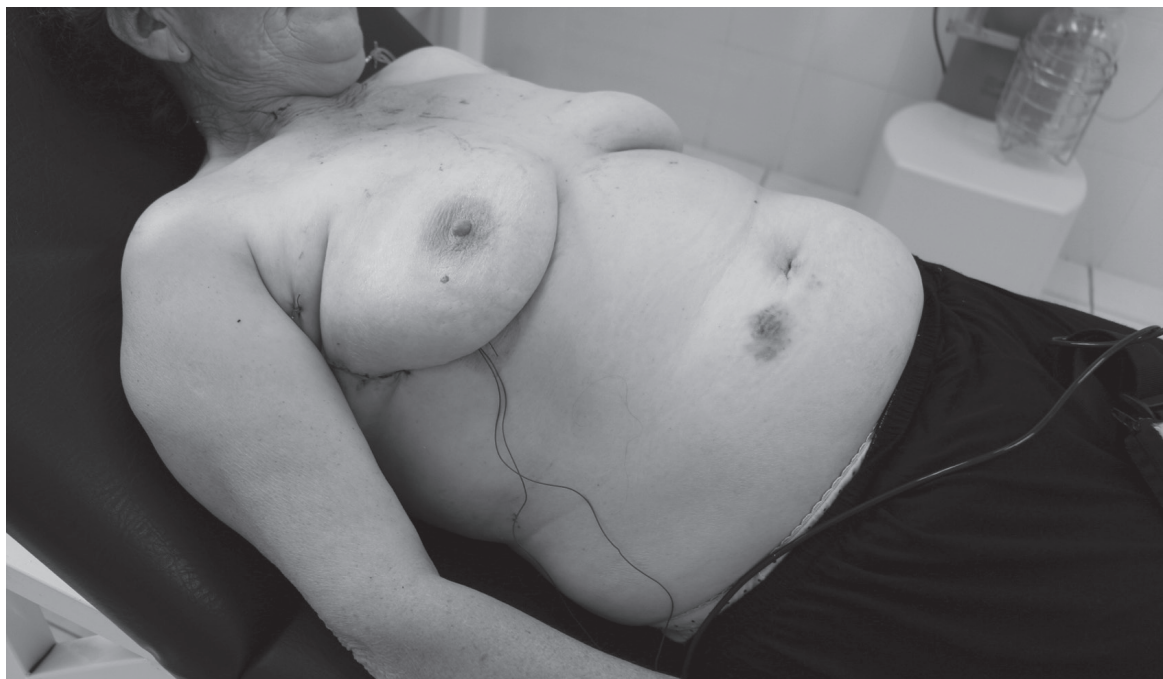


Рис. 2. Вид оперированной пациентки сбоку-справа (3-й день после операции).
Послеоперационный рубец также практически не заметен.

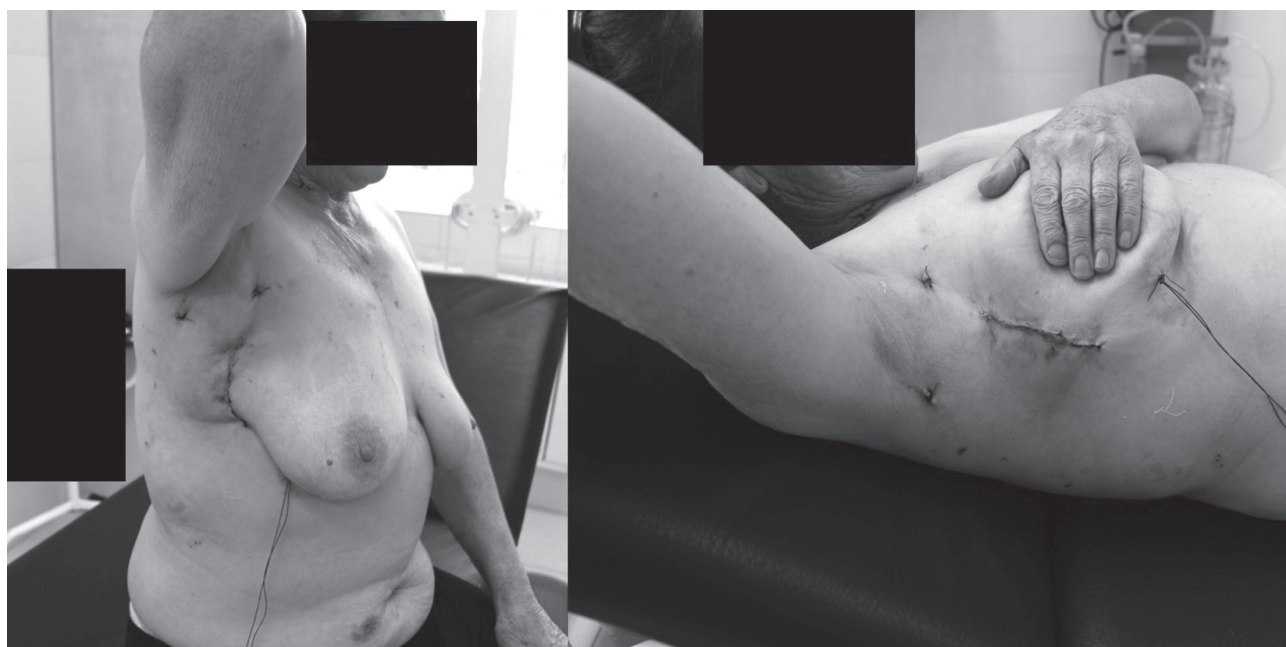


Рис. 3. Вид послеоперационного рубца (на 3-й день после операции). Обратите внимание, что визуализируется послеоперационный рубец сбоку, только если пациент(ка) поднимет правую руку (разрез длиной 7 см).

ЛИТЕРАТУРА

1. Navia J.L., Cosgrove D.M. 3rd. Minimally invasive mitral valve operations // Ann Thorac Surg. 1996. Nov. 62(5):1542–4.
2. Loulmet D.F., Carpentier A., P. W. Cho et al. Less invasive techniques for mitral valve surgery // J Thorac Cardiovasc Surg. 1998. Apr. 115(4):772–9.
3. Chitwood W.R. Jr, Elbeery J.R., Moran J.F. Minimally invasive mitral valve repair using trans-thoracic aortic occlusion // Ann Thorac Surg. 1997. May. 63(5):1477–9.
4. Qiang Wang, Jia-Xin Ye, Min Ge, Dong-Jin Wang. Early and Long-term Outcomes of Cardiovascular

- Surgery via Minimal Right Vertical Infra-axillary Thoracotomy: A 15-year Study of 1,126 Patients // *Sci Rep*. 2018. Mar. 12.8(1):4376.
5. Tünerir B., Aslan R. An alternative, less invasive approach to median sternotomy for cardiac operations in adults: right infra-axillary minithoracotomy // *J Int Med Res*. Jan-Feb. 2005. 33(1): 77–83.
6. Dongjin Wang, Qiang Wang, Xiubin Yang, Qingyu Wu, Qingguo Li. Mitral valve replacement through a minimal right vertical infra-axillary thoracotomy versus standard median sternotomy // *Ann Thorac Surg*. – 2009, Mar. 87(3):704–8.
7. Wang D., Wu Q., Yang X., Hua Z.. Minimally invasive approach for heart valve replacement: report of 73 cases // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1999, Apr. 37(4):243–4.
8. Hailong Cao, Qing Zhou, Yunxing Xue, Fudong Fan, Dongjin Wang. Mitral Valve Surgery via a Right Infra-axillary Thoracotomy in High-Risk Reoperative Patients // *Heart Surg Forum*. 2020. Apr. 10. – 23(2):E200-E204.
9. Can Xu, Jun Pan, Qing Zhou, Qiang Wang, Hailong Cao, Fudong Fan, Dongjin Wang. Right vertical infra-axillary thoracotomy for double valve replacement // *J Card Surg*. 2015. May. 30(5):427–30.
10. Toshio Kaneda, Takako Nishino, Toshihiko Saga, Susumu Nakamoto, Tatsuya Ogawa, Takuma Satsu. Small right vertical infra-axillary incision for minimally invasive port-access cardiac surgery: a moving window method // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013. Apr. 16(4):544–546.
11. Masataka Yamazaki, Akihiro Yoshitake, Tatsuo Takahashi et al. Stonehenge technique is associated with faster aortic clamp time in group of minimally invasive aortic valve replacement via right infra-axillary thoracotomy // *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018. Dec. 66(12):700–706.
12. Masayoshi Tokoro, Toshiaki Ito, Atsuo Maekawa et al. Trans-right axillary aortic valve replacement: propensity-matched comparison with standard sternotomy approach // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2017. Oct 1. 25(4):521–525.
13. Takahiko Masuda, Yoshitsugu Nakamura, Yujiro Ito et al. The learning curve of minimally invasive aortic valve replacement for aortic valve stenosis // *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020, Jun. 68(6): 565–570.
14. Prêtre R., Kadner A., Dave H., Dodge-Khatami A., Bettex D., Berger F., Right axillary incision: a cosmetically superior approach to repair a wide range of congenital cardiac defects // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005.- 130(2): p. 277–281.
15. Dave H.H., Comber M., Solinger T., Bettex D., Dodge-Khatami A., Prêtre R. Mid-term results of right axillary incision for the repair of a wide range of congenital cardiac defects // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009. 35(5): p. 864–869; discussion 869–870.
16. Yan L., Zhou Z.C., Li H.P., Lin M., Wang H.T., Zhao Z.W., et al., Right vertical infra-axillary mini-incision for repair of simple congenital heart defects: a matched-pair analysis // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013. 43(1): p. 136–141.

ПЕРВАЯ В УЗБЕКИСТАНЕ ОПЕРАЦИЯ КОРРЕКЦИИ ЧАСТИЧНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ЛЕГОЧНЫХ ВЕН С ДЕФЕКТОМ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ИЗ ПРАВОГО ВЕРТИКАЛЬНОГО ИНФРА-АКСИЛЛЯРНОГО ДОСТУПА

ШАРИПОВ И.М., МАМАЖАНОВ С.Г., ХАЙРУЛЛАЕВ У.Т., ДЖУМАНИЯЗОВ А.А., ВАХИДОВ Т.З., МАТКАРИМОВ М.Ж., МАМЕДОВА С.Т., УТЕНИЯЗОВА Х.К.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

ЎЗБЕКИСТОНДА БИРИНЧИ МАРТА КИСМАН ЎПКА ВЕНАЛАРИ ДРЕНАЖИ АНОМАЛИЯСИ ҲАМДА, БЎЛМАЧАЛАР АРО ТЎСИҚ НУҚСОНИНИ ЎНГ ТОМОНЛАМА ВЕРТИКАЛ ИНФРА-АКСИЛЛЯР (Қўлтиқ ости) КЕСМАСИ ОРҚАЛИ КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ АМАЛИЁТИ

Шарипов И.М., Мамажанов С.Г., Хайруллаев У.Т., Джуманиязов А.А., Вахидов Т.З., Маткаримов М.Ж., Мамедова С.Т., Утениязова Х.К.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази. Тошкент. Ўзбекистон

Бу мақолада Ўзбекистонда биринчи марта қисман ўпка веналари дренажи аномалияси ҳамда, бўлмачалар аро тўсиқ дефектини ўнг томонлама вертикал инфра-аксилляр торакотомия орқали кор­рекция қилиш амалиётининг клиник босқичлари кўрсатилган. Бу кесма орқали бажарилган амалиёт­лар тарихи, унинг алтернатив кесмалардан устунлиги таққосланган. Беморнинг амалиётдан аввалги ва кейинги кўрсаткичлари, фойдаланилган жаррохлик техникаси ёритилган.

Калит сўзлар: туғма юрак нуқсони, ўпка веналари дренажи аномалияси, жаррохлик даво, миниинва­зив жаррохлик, инфра-аксилляр кесма.

ABSTRACT

THE FIRST IN UZBEKISTAN OPERATION FOR CORRECTION OF PARTIAL ANOMALOUS PULMONARY VENOUS CONNECTION WITH ATRIAL SEPTAL DEFECT FROM THE RIGHT VERTICAL INFRA-AXILLARY ACCESS

Sharipov I.M., Mamajanov S.G., Hayrullayev U.T., Djumaniyazov A.A., Vakhidov T.Z., Matkarimov M.J., Mamedova S.T., Uteniyazova Kh.K.

Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology, Tashkent, Uzbekistan

The paper presents a clinical case of the first in Uzbekistan successful operation for correction of partial anomalous pulmonary venous connection with atrial septal defect from the right vertical infra-axillary access. An excursion into the history of the development of this access, its advantages in comparison with alternative access is carried out. The initial parameters of the patient, the surgical technique used, and the postoperative course are described in detail.

Key words: congenital heart disease, partial anomalous pulmonary venous connection, atrial septal defect, surgical treatment, minimally invasive surgery, infra-axillary access.

РЕЗЮМЕ

ПЕРВАЯ В УЗБЕКИСТАНЕ ОПЕРАЦИЯ КОРРЕКЦИИ ЧАСТИЧНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ЛЕГОЧНЫХ ВЕН С ДЕФЕКТОМ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ИЗ ПРАВОГО ВЕРТИКАЛЬНО-ГО ИНФРА-АКСИЛЛЯРНОГО ДОСТУПА

Шарипов И.М., Мамажанов С.Г., Хайруллаев У.Т., Джуманиязов А.А., Вахидов Т.З., Маткаримов М.Ж., Мамедова С.Т., Утениязова Х.К.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент, Узбекистан

В статье представлен клинический случай выполнения первой в Узбекистане успешной операции кор­рекции частичного аномального дренажа легочных вен с дефектом межпредсердной перегородки из правого вертикального инфра-аксиллярного (подмышечного) доступа. Проведен экскурс в историю развития данного доступа, выявлены его преимущества по сравнению с альтернативными варианта­ми. Описаны в деталях исходные параметры пациента, использованная хирургическая техника, по­слеоперационное течение.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, частичный аномальный дренаж легочных вен, дефект межпредсердной перегородки, хирургическое лечение, миниинвазивная хирургия, инфра-аксиллярный доступ.



«Золотым стандартом» при открытой коррекции врожденных пороков сердца является использование продольного срединного sternотомного доступа к сердцу. Его отличает хорошая визуализация всех камер сердца и магистральных сосудов, удобный угол обзора и короткая дистанция к ним, возможность изменения плана операции при появлении непредвиденных обстоятельств. Вместе с тем, несмотря на все эти положительные стороны, этот доступ имеет и ряд недостатков: большой продольный разрез на передней грудной стенке, высокая травматичность, фатальные осложнения в виде гнойных медиастинитов, длительный период реабилитации, большое количество ограничений в послеоперационном периоде, образование келоидных рубцов, психологический дискомфорт, общее снижение качества жизни. Последние два десятилетия отмечается бурное развитие минимально-инвазивных технологий (в том числе связанных с интервенционной кардиологией), что предъявляет новые тре-

бования к современным кардиохирургам. В качестве альтернативы sternотомному доступу были предложены верхняя или нижняя частичная sternотомия, правый парастернальный доступ, правосторонняя передне-боковая миниторакотомия (в том числе с видеоторакоскопической поддержкой), полностью эндоскопическая и торакоскопическая коррекция, робот-ассистированная коррекция и др [1–8]. Одной из новых альтернатив в последние годы приобретает популярность доступ из правой вертикальной инфра-аксиллярной миниторакотомии. Однако на сегодняшний день имеется очень мало информации по использованию этого доступа в хирургии врожденных пороков сердца [9–15]. В связи с этим нам хотелось бы представить наш первый опыт использования правого вертикального инфра-аксиллярного доступа для коррекции частичного аномального дренажа верхней легочной вены (ЧАДЛВ) в верхнюю полую вену (ВПВ) с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП).

Общая характеристика и дооперационные данные больного:

Пациентка Х.Ш., 2001 г.р.

Жалобы при поступлении: на одышку и сердцебиение при незначительной физической нагрузке, быструю утомляемость и общую слабость, отсутствие аппетита, перебои в работе сердца.

Из анамнеза: Считает себя больной с детства, страдает ВПС. ДМПП. Ухудшение состояния отмечает в течение последних месяцев, в виде нарастающих вышеуказанных жалоб.

Общее состояние при поступлении средней тяжести. Сознание ясное. Грудная клетка нормостенической формы. Перкуторно над легкими легочной звук. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичны, Пульс 80 уд/мин, ритмичный, А/Д 100/70 мм.рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Проведенные лабораторно-инструментальные исследования до операции:

ЭКГ: – Ритм синусовый, нерегулярный с ЧСС 81 уд/мин. ЭОС вертикальная. Признаки ГЛЖ. Частые одиночные НЖЭ.

ЭхоКС: КДР – 3,3; КСР – 1,9; тМЖП – 0,76; тЗСЛЖ – 0,72; ПЖ баз – 4,3; ПЖ ср – 3,8; КДО ЛЖ – 46,5 мл; КСО ЛЖ – 19 мл; ФВ – 59,14%; САД ЛА – 46 ммHgст.

Заключение: ДМПП по типу sinus venosus (не исключается ЧАДЛВ-?). Дилатация правых отделов сердца. Аорта не расширена. Аортальный клапан трехстворчатый; створки тонкие, в диастолу створки смыкаются. Митральный клапан: створки тонкие, разнонаправленные. Ствол ЛА не расширен – 2,5 см. Межжелудочковая перегородка визуализируется на всем протяжении. Сепарации листков перикарда не выявлено. ДЭхоКГ: Нормальный тип наполнения ЛЖ. Мр 0–1 степени. ТР2 степени с ГД на ПЖ 43 мм.рт.ст.

МСКТ сердца с в/в контрастированием: КТ-признаки ВПС. ДМПП. Частичный аномальный дренаж легочных вен. Косвенные признаки легочной гипертензии.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей: без особенностей.

Видеоэзофагогастродуоденоскопия: Эритематозная очаговая гастропатия.

Рентгенография грудной клетки: Плевральные синусы свободные. Тень сердца-расширена влево, талия сглажена. КТИ 59,5%.

Общий анализ крови-без особенностей. Биохимический анализ крови-без особенностей

Клинический диагноз:

Осн: ВПС. Дефект межпредсердной перегородки (Sinus venosus). Частичный аномальный дренаж ПЛВ и ПНЛВ в ВПВ.

Осл: ХСН II А ст. ФК III (NYHA). Наджелудочковая экстрасистолия.

28.06.2021 г. больной выполнено оперативное вмешательство-пластика дефекта межпредсерд-

ной перегородки заплатой из ксеноперикарда с низведением устья ПЛВ и ПНЛВ в полости ЛП на

бьющемся сердце в условиях параллельного ИК из мини-доступа (правая вертикальная инфра аксиллярная торакотомия).

Техника операции: Интубация проводилась однопросветной трубкой, в пищевод устанавливался ультразвуковой датчик ЧП-ЭхоКГ. Укладка больного на операционном столе осуществлялась с осевой ротацией туловища влево на 30 градусов, правая верхняя конечность фиксировалась над головой к анестезиологической дуге мягким бинтованием. Вводный наркоз и поддержание анестезии проводились по стандартному протоколу (как и для стандартного стернотомного доступа). С начала оперативного вмешательства проводился интраоперационный чреспищеводный эхокардиографический контроль. Через мини-разрез в области паховой складки выполнено выделение общей бедренной артерии и вены, и их канюляция (бедренная артериальная канюля 18 Fr и бедренная венозная канюля – 22 Fr). Параллельно выполнена канюляция системы верхней поллой вены через наружную яремную вену (канюлей 15 Fr). Для улучшения венозного оттока в резервуар использована вакуумная ассистенция (30–40 мм. рт.ст.). Доступ к сердцу осуществлен из правосторонней вертикальной инфра-аксиллярной торакотомии в IV межреберье. Длина кожного разреза – 7–8 см. Через проколы вводили зажим для частичного пережатия аорты и дренаж на корень аорты для профилактики воздушной эмболии. Использованы инструменты для обычной стернотомии. Вскрыто ПП. Отмечается наличие большого дефекта МПП без верхнего края с размерам 3,0×2,0 см. Правая верхняя и нижняя легочных вен впадает в ВПВ. Выполнена пластика ДМПП заплатой из ксеноперикарда, с низведением устья лёгочных вен в полости ЛП. Выполнена расширяющая пластика ВПВ из ксеноперикарда. Продолжительность операции составила 175 мин, время ИК–79 мин, интраоперационная кровопотеря – 200 мл. После завершения основного этапа операции и стабилизации гемодинамики выполнена контрольная ЧПЭхоКГ.

Больная после операции переведена в отделение ОРИТ, через 2 часа экстубирована. В отделении ОРИТ общее состояние больной средней тяжести. Жалобы на общую слабость, незначительную боль в области послеоперационной раны. Сознание ясное. Дыхание адекватное увлажненное О₂, через нос ЧДД – 18 в мин. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах с двух сторон. Тоны сердца приглушены, ритмичны, АД – 110/70 мм. рт. ст., без инотропной поддержки, ЧСС – 89 уд/мин. SpO₂

98 %, ЦВД 2–3 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Диурез 1500,0 мл. По дренажам 200 мл серозно-геморрагическое отделяемое. Температура тела до 36,3°C.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС-89 в мин. В динамике без существенных изменений.

По анализам: ОАК: Hb – 105 г/л, Ht-33 %, Лей – 12,0, Тромбоциты – 224, СОЭ – 17. Биохимический анализ крови: общий белок – 69 г/л, Мочевина – 3,4 ммоль/л, Креатинин – 70 мкмоль/л, АСТ – 69, АЛТ – 23, Амилаза – 57. Коагулограмма: ПТИ – 68,2; МНО – 1,4.

Больная после 18,5 часов переведена в отделение.

Контрольная ЭхоКГ: Ao – 1,5/2,3; ЛЖ КДР – 3,3; КСР – 1,9; тМЖП – 0,76; тЗСЛЖ – 0,72; ПЖ баз – 4,0; ПЖ ср-3,1; КДО ЛЖ – 65,5 мл; КСО ЛЖ – 25 мл; ФВ – 58%; САД ЛА – 30 ммHgст. Заплата без шунтирования. Межжелудочковая перегородка визуализируется на всем протяжении. Сепарации листков перикарда не выявлено.

ДЭхоКГ: Нормальный тип наполнения ЛЖ. Мр 0–1 степени. ТР 1 степени.

Больная на 5 сутки после операции выписана в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение. Одной из основных причин выбора мини-инвазивного доступа, в особенности у молодых пациентов, является очень плохой косметический эффект после стернотомии. Кожа передней грудной стенки склонна к образованию гипертрофических рубцов, а сама стернотомная рана несет в себе риск фатальных инфекционных осложнений, расшатывание, диастаз краев грудины и др. Такие нестернотомные доступы, как передне-боковая миниторакотомия (в том числе с видеоассистенцией), также находятся на передней грудной стенке и легко визуализируются спереди. Кроме этого, они также склонны к образованию гипертрофических послеоперационных рубцов. Таким образом, передне-боковая миниторакотомия не совсем совершенна эстетически. Напротив, рубец от вертикальной инфра-аксиллярной миниторакотомии находится на боковой стенке грудной клетки, в подмышечной области и прикрыт молочной железой (у женщин) и правой рукой, и с передней и боковых сторон практически не визуализируется (рис. 1–2). Рубец этот можно увидеть в основном только, если пациент(ка) поднимет руку. Кроме этого, кожа этой области очень мягкая и подвижная и, как правило, не подвержена гипертрофическому разрастанию. Учитывая все эти факторы, инфра-аксиллярный миниторакотомный доступ, на наш взгляд, отличается более вы-

раженным косметическим эффектом (что немало важно для пациентов женского пола и молодых пациентов).

Другими факторами, отличающими инфра-аксиллярный доступ от передне-боковой торакотомии, являются значительно большая ширина межреберных промежутков и большая мобильность ребер. Это позволяет достичь более широкого доступа к сердцу по сравнению с передне-боковой торакотомией [4–8], а также исключить вывихи головок ребер и переломы самих ребер (повреждения ребер в области их хрящевой части могут осложниться длительным болевым синдромом в отдаленном послеоперационном периоде). С этой точки зрения, инфра-аксиллярный доступ лишен подобных осложнений. Это позволяет, на наш взгляд, сократить время операции и сделать период послеоперационной реабилита-

ции более коротким и комфортным для пациентов.

Широкий и удобный доступ к правым отделам сердца (через инфра-аксиллярную торакотомию) позволяет выполнять коррекцию не только септальных дефектов (ДМПП, ДМЖП), но и пластику верхней поллой вены при частичном аномальном дренаже легочных вен (как в случае с нашей пациенткой). Также есть сообщения об использовании этого доступа для вмешательств на митральном и аортальном клапанах, при патологии трикуспидального клапана, вмешательств на восходящей аорте и др. Это свидетельствует об универсальности и безопасности вертикального инфра-аксиллярного миниторакотомного доступа для хирургической коррекции широкого спектра патологии сердца, обеспечивая при этом великолепный косметический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

- Hannah Widenka, Alexander Kadner. Right axillary minithoracotomy: An alternative access to ASD // MMCTS. 05.2021.
- Heinisch P.P., Wildbolz M., Beck M.J. et al. Vertical Right Axillary Mini-Thoracotomy for Correction of Ventricular Septal Defects and Complete Atrioventricular Septal Defects // Ann Thorac Surg. – 2018. 106(4): p. 1220–1227.
- Prêtre R., Kadner A., Dave H. et al. Right axillary incision: a cosmetically superior approach to repair a wide range of congenital cardiac defects // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2005. 130(2): p. 277–281.
- Dave H.H., Comber M., Solinger T. et al. Mid-term results of right axillary incision for the repair of a wide range of congenital cardiac defects // Eur J Cardiothorac Surg. – 2009. 35(5): p. 864–9; discussion 869–70.
- Yan L., Zhou Z.C., Li H.P. et al. Right vertical infra-axillary mini-incision for repair of simple congenital heart defects: a matched-pair analysis // Eur J Cardiothorac Surg. – 2013. 43(1): p. 136–141.
- Wang Q., Li Q., Zhang J. et al. Ventricular septal defects closure using a minimal right vertical infra-axillary thoracotomy: seven-year experience in 274 patients // Ann Thorac Surg. – 2010. 89(2): p. 552–555.
- Rajesh Kishan Rao, R. Varadaraju, Girish Basappa P.S. Nagaraja. Repair of Sinus Venosus Defects With Partial Anomalous Pulmonary Venous Connection in Children by Modified Right Vertical Infra Axillary Thoracotomy // Innovations (Phila). Nov/Dec. – 2019. 14(6):553–557.
- Zhi-Nuan Hong, Qiang Chen, Ze-Wei Lin, Gui-Can Zhang et al. Surgical repair via submammary thoracotomy, right axillary thoracotomy and median sternotomy for ventricular septal defects // J Cardiothorac Surg. – 2018. May 21. 13(1):47.
- Jun Pan, Qing-Guo Li, Qing Zhou et al. Aortopulmonary window with subaortic fibrous stenosis and septal defect: surgery through a minimal right vertical infra-axillary thoracotomy // Heart Surg Forum. – 2011. Aug. 14(4):E264–6.
- Qiang Chen, Ze-Wei Lin, Zhi-Nuan Hong et al. Comparison of Transthoracic Device Closure and Surgical Repair with Right Submammary or Right Infra-axillary Thoracotomy for Perimembranous VSD // Thorac Cardiovasc Surg. – 2019. Jan. 67(1):8–13.
- Yijie Hu, Zhiping Li, Jianming Chen et al. Results of comparing transthoracic device closure and surgical repair with right infra-axillary thoracotomy for perimembranous ventricular septal defects // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2015. Apr. 20(4): 493–498.
- Xiubin Yang, Dongjin Wang, Qingyu Wu. Repair of partial atrioventricular septal defect through a minimal right vertical infra-axillary thoracotomy // J Card Surg. May-Jun. – 2003. 18(3):262–264.
- Xiubin Yang, Dongjin Wang, Qingyu Wu. Repair of partial atrioventricular septal defect through a minimal right vertical infra-axillary thoracotomy // J Card Surg. May-Jun. – 2002. 17(3):235–237.
- Ling Yan, Zheng-Chun Zhou, Hui-Ping Li et al. Right vertical infra-axillary mini-incision for repair of simple congenital heart defects: a matched-pair analysis // Eur J Cardiothorac Surg. – 2013. Jan. 43(1):136–141.
- Hong Luo, Jing Wang, Chenhui Qiao et al. Evaluation of different minimally invasive techniques in the surgical treatment of atrial septal defect // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2014, Jul. 148(1):188–193.



Рис. 1. Вид пациентки спереди (3-й день после операции).
Послеоперационный рубец практически не заметен.



Рис. 2. Вид пациентки сбоку (3-й день после операции).
Обратите внимание, послеоперационный рубец визуализируется с трудом.



Рис. 3. Вид послеоперационной раны на 3-й день после операции (длина разреза – 7,5 см).