

ISSN 2010-6947



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

2022 № 2 (64)



КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА



O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal
2006-yilda tashkil etilgan

№ 2 / 2022
(64)

КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал
Основан в 2006 г.

№ 2 / 2022
(64)

Учредитель – Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

2022 №2 (64)

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. Срождинова
Т.А. Абдуллаев
А.Л. Аляви
М.М. Зуфаров
У.К. Камилова
Ш.Б. Иргашев
У.К. Каюмов
Н.М. Мамасолиев
Н.М. Нуриллаева
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 12.09.2022. Формат 60×84^{1/8}. Печать офсетная.

Усл. п.л. 11,0. Тираж 300. Заказ № 565.

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.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ У БОЛЬНЫХ ИБС С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЖ

Х.Г. ФОЗИЛОВ, Т.А. АБДУЛЛАЕВ, И.А. ЦОЙ, И.М. ШАРИПОВ

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

ЧАП ҚОРИНЧА ҚИСҚАРУВЧАНЛИК ҚОБИЛИЯТИ ПАСТ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ИШЛАБ ТУРГАН ЮРАҚДА АОРТО-КОРОНАР ШУНТЛАШ АМАЛИЁТИДАН КЕЙИНГИ ЮРАК ИЧИ ГЕМОДИНАМИКАСИ
Х.Г. Фозилов, Т.А. Абдуллаев, И.А. Цой, И.М. Шарипов
Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Мақсад: ЮИК чап қоринча дисфункцияси билан бирга келган беморларда ишлаб турган юракда аорто-коронар шунтлаш амалиётдан сўнг юрак ичи гемодинамикасини ЭхоКГ маълумотларига кўра баҳолаш.

Материаллар ва усуллар: ЮИК билан оғриган ЧКОФ паст бўлган 127 нафар беморларнинг АҚШ амалиётдан (сунъий қон айлантириш қурилмасисиз) кейинги маълумотлари келтирилган. Эхокардиографик параметрларлар дастлаб ва 12 ойлик кузатувдан кейин баҳоланди.

Натижалар: ЧКОФ паст бўлган $38,4 \pm 3,5\%$, чап қоринча дилатацияси ОДХ 200 мл дан ортиқ; умумий гуруҳларда эксцентрик типдаги патологик ремоделланиш аниқланди. 12 ойдан сўнг ижобий тенденция кузатилди, ОДХ 8% га, ОСХ 6% га камайган ва ЧКОФ 7,5% га ошган.

Хулоса: ЧК миокарди қисқариши паст бўлган беморларда ишлаб турган юракда АҚШ амалиёти (сунъий қон айлантириш қурилмасисиз) утказилиши миокарднинг инотроп функциясининг ортишига ва юрак ичи гемодинамик кўрсаткичларининг яшиланишига олиб келади.

Калит сузлар: юрак ишемик касаллиги, жарроҳлик йўли билан даволаш, ишлаб турган юракда аорто-коронар шунтлаш, паст қисқарувчанлик қобилияти.

SUMMARY

RESULTS OF OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN CAD PATIENTS WITH LOW EJECTION FRACTION

X.G.Fozilov, T.A. Abdullaev, I.A. Tsoy, I.M. Sharipov

Republican Specialized scientific-practical medical center of Cardiology (Tashkent, Uzbekistan)

The aim. To evaluate the parameters of intracardiac hemodynamics, according to echocardiography after off-pump coronary artery bypass grafting in CAD patients with left ventricular dysfunction.

Material and methods. The data of 127 CAD patients with low LVEF after off-pump CABG are presented. Echocardiographic parameters were assessed at baseline and after 12 months of follow-up.

Results. Pathological remodeling characteristic of the eccentric type was noted; dilatation of the LV EDV more than 200 ml, and depression of the systolic function were presented, as the low ejection fraction of $38.4 \pm 3.5\%$. After 12 months, a positive trend was shown with a decrease in EDV on 8%, ESV on 6%, and LVEF increase on 7.5%.

Conclusions. Off-pump CABG with low LV myocardial contractility leads to an improvement in intracardiac hemodynamic parameters with positive dynamics of myocardial inotropic function.

Keywords: ischemic heart disease, surgical treatment, off-pump coronary artery bypass grafting, low ejection fraction

РЕЗЮМЕ

ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ У БОЛЬНЫХ ИБС С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЖ

Х.Г. Фозилов, Т.А. Абдуллаев, И.А. Цой, И.М. Шарипов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Цель. Оценить параметры внутрисердечной гемодинамики, по данным эхокардиографии после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце без ИК у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка.

Материал и методы. Представлены данные 127 больных ИБС с низкой ФВЛЖ, после АКШ без ИК. Была проведена оценка эхокардиографических параметров исходно и спустя 12 месяцев наблюдения.

Результаты. Отмечено патологическое ремоделирование, характерное для эксцентрического типа; дилатация левых отделов сердца КДО ЛЖ более 200 мл, и угнетение систолической функции миокарда левого желудочка, о чем свидетельствовало низкая фракция выброса в целом по группе $38,4 \pm 3,5\%$. Через 12 месяцев была показана положительная динамика с уменьшением КДОЛЖ на 8%, КСОЛЖ на 6%, а ФВЛЖ повысилась на 7,5%.

Выводы. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце без ИК у больных с низкой сократительной способностью миокарда ЛЖ приводит к улучшению параметров внутрисердечной гемодинамики с позитивной динамикой инотропной функции миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хирургическое лечение, аортокоронарное шунтирование на работающем сердце, низкая фракция выброса

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин, приводящих к дисфункции миокарда и сердечной недостаточности [1, 2]. Хирургическая реваскуляризация может значимо повлиять на качество и долгосрочный прогноз жизни таких больных [3], однако связана с более высокой летальностью по сравнению с пациентами с нормальной функцией ЛЖ [4]. Функция ЛЖ – один из главных предикторов выживаемости в таких случаях, а также важный критерий госпитальной и отдаленной летальности. Несмотря на современные достижения лекарственной терапии, эндоваскулярных и хирургических вмешательств, проблема лечения ИБС с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) остается сложной задачей.

В последнее время операции на работающем сердце привлекают все большее внимание и интерес у специалистов по нескольким причинам: отсутствие агрессивного действия ИК, уменьшение времени операции, и как следствие, снижение негативного влияния на ишемию миокарда. В ранее проведенных исследованиях показано, что АКШ, выполненное пациентам с нормальной ФВ ЛЖ на работающем сердце без использования ИК, приводит к лучшим результатам в отношении

функции ЛЖ по сравнению с АКШ, выполненной по стандартной методике [5]. В этой связи использование технологии реваскуляризации миокарда на работающем сердце может предоставить преимущества для пациентов высокого риска при выполнении подобных операций.

Цель исследования. Оценить параметры внутрисердечной гемодинамики, по данным эхокардиографии после операции аортокоронарного шунтирования на работающем сердце без ИК у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка.

Материал и методы.

С сентября 2015 по декабрь 2018 г. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии выполнено 127 операций аортокоронарного шунтирования у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка ФВ ЛЖ ≤ 40%. Была проведена оценка параметров внутрисердечной гемодинамики в этой когорте больных.

Исходные клинико-демографические показатели включенных в исследование пациентов показали преобладание мужского пола, n = 111 (87,4%). При этом средний возраст составил 61,7 ± 7,1 года (41–78 лет), в более чем в 60% случаях больные имели возраст старше 60 лет (табл. 1).

Таблица 1

Предоперационные клинико-демографические и инструментальные характеристики больных

№	Показатель	n = 127
1	Мужской пол	111 (87,4%)
2	Женский пол	16 (12,6%)
3	Возраст	61,7 ± 7,1 лет (41–78)
4	Возраст старше 60 лет	78 (61,4%)
13	Жалобы на одышку при поступлении	43 (65,2%)
14	Тип кровоснабжения миокарда: правый левый сбалансированный	108 (85,4%) 12 (9,4%) 7 (5,2%)
15	Поражение коронарного русла: однососудистое двухсосудистое трехсосудистое	4 (3,9%) 16 (15,5%) 83 (80,6%)
16	Поражение ствола или его эквивалент	27 (26,2%)
17	Поражение каротидных артерий >50%: одностороннее двухстороннее	24 (21,4%) 13 (11,6%)

Примечание: данные представлены в виде абсолютных чисел.

Риск оперативного вмешательства, рассчитанный при помощи хирургического риск-калькулятора EuroSCORE, составил 6,14 балла.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistika 6.0 for Windows. Сравнение значений динамических групп прово-

дился с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически достоверным при $p < 0,05$.

Результаты. Параметры внутрисердечной гемодинамики, определяемые на исходном этапе исследования, показали увеличение размеров ЛЖ: конечно-диастолический объем (КДО)

ЛЖ–228±48,6 мл, КСОЛЖ 157±18,4 мл. Среднее значение ФВ ЛЖ составило 35,2±7,52% (20%–45%), соответствующих III–IV функциональ-

ному классу (ФК) сердечной недостаточности по NYHA.

Динамика параметров внутрисердечной гемодинамики представлена в таблице 2.

Таблица 2

Параметры внутрисердечной гемодинамики до и после операции

Параметры	Показатели		P
	До	После	
КСР ЛЖ, мм	54,4 ± 8,2	47,1 ± 4,2	<0.05
КДР ЛЖ, мм	69,2 ± 7,6	59,4 ± 5,3	<0.05
КСО ЛЖ, мл	157 ± 18,4	148,9 ± 11,2	<0.05
КДО ЛЖ, мл	228 ± 48,6	189,6 ± 29,7	<0.05
ФВ ЛЖ, %	38,4 ± 3,5	45,8 ± 2,1	<0.05

Примечание: КДР–конечно-диастолический размер, КСР–конечно-систолический размер, КДО–конечно-диастолический объем, КСО–конечно систолический объем, ФВ–фракция выброса, р–уровень достоверности.

Исходно по результатам ЭхоКГ отмечалось патологическое ремоделирование характерное для эксцентрического типа; дилатация левых отделов сердца КДО ЛЖ более 200 мл, и угнетение систолической функции миокарда левого желудочка, о чем свидетельствовала низкая фракция выброса в целом по группе 38,4±3,5%.

После проведения АКШ на работающем сердце за период наблюдения в течение 12 месяцев были показаны следующие результаты: отмечена положительная динамика параметров внутрисердечной гемодинамики, при этом КДО ЛЖ уменьшился на 8%, КСО ЛЖ на 6%. Уменьшение полости левого желудочка сопровождалось ожидаемым достоверным повышением ФВ ЛЖ на 7,5% (с 38,4±3,5% до 45,8±2,1%) (рис. 1).

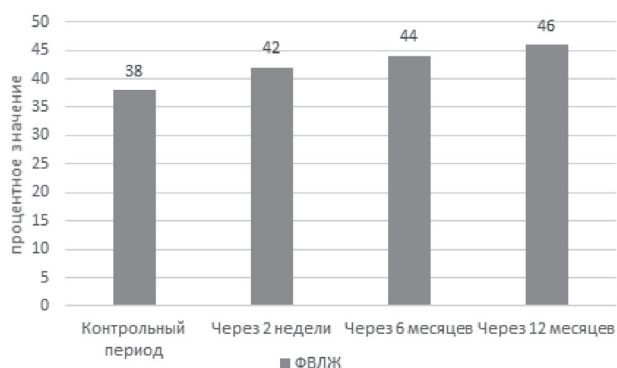


Рис. 1. Динамика ФВЛЖ (%)

Положительная динамика в параметрах гемодинамики сопровождалась улучшением клинического статуса как в регрессе клинических симптомов СН, так и выраженности стенокардии.

Обсуждение. Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ у больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и/или длительно существующей ишемии, значительно усугубляет как естественное течение заболевания,

так и его хирургическое лечение. Низкая ФВ ЛЖ (менее 40%) рассматривается как фактор риска выполнения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиopleгии (КП) [6].

Тяжелая ишемия миокарда вследствие поражения коронарных сосудов и дисфункция миокарда с клиническими проявлениями сердечной недостаточности является предиктором госпитальной летальности по данным большинства исследователей [7,8,9,10,11], и включена в широко используемые стратификации хирургического риска, как EuroSCORE и STS [1].

Несмотря на доказательства в пользу эффективности хирургической реваскуляризации у этой группы пациентов, открытым остается вопрос выбора оптимального метода: реваскуляризация в условиях искусственного кровообращения (ИК) и реваскуляризация на работающем сердце без ИК с использованием систем стабилизации миокарда. Коронарное шунтирование (КШ) на работающем сердце при сниженной сократительной способности миокарда представляется оптимальным решением вследствие высокого риска оперативного вмешательства [12].

Использование операции АКШ на работающем сердце без ИК позволяет свести к минимуму повреждения, оказываемые на ишемизированный и ослабленный миокард и достичь более лучших результатов [13]. Подавляющее большинство исследователей отмечают значительно меньшие уровни осложнений и летальности после операций АКШ на работающем сердце без ИК у больных со сниженной сократительной способностью ЛЖ [14,15,16,17]. Положительная динамика параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики, проявившейся повышением ФВ ЛЖ, уже через несколько дней после операции, связана с постепенным восстановлением участков гиберни-

рованного миокарда [18]. Динамичное увеличение ФВ ЛЖ после операции сохраняется и продолжается, по сообщениям некоторых авторов, вплоть до 1,5–2 лет после оперативного вмешательства [19]. В нашей серии операций средняя ФВ ЛЖ в группе со сниженной сократительной способностью ЛЖ до операции составляла $38,4 \pm 3,5\%$, к этапу выписки из стационара ФВ ЛЖ составляла в среднем $42,5\% \pm 4,2\%$. В течение последующих 12 месяцев наблюдалась положительная динамика со стороны эхокардиографических параметров,

отражающихся в уменьшении объемных показателей ЛЖ, с улучшением ФВ ЛЖ до $45,8 \pm 2,1\%$. Данное наблюдение подтверждает результаты ранее проведенных исследований и демонстрирует эффективность проводимого вмешательства.

Выводы. Таким образом, показано, что аортокоронарное шунтирование на работающем сердце без ИК у больных с низкой сократительной способностью миокарда ЛЖ приводит к улучшению параметров внутрисердечной гемодинамики с позитивной динамикой инотропной функции миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Е., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. 2000. № 1516. С. 622–626.
2. McMurray J.J., Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure // Heart. – 2000. – Т. 83. – №. 5. – С. 596–602.
3. Allman K.C. et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Т. 39. – №. 7. – С. 1151–1158.
4. Topkara V.K. et al. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction // Circulation. – 2005. – Т. 112. – №. 9 suppl. – С. I-344-I350
5. Selvanayagam JB. et al. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers // Circulation. – 2004. – Т. 109. – №. 3. – С. 345–350.
6. Lamy A. et al (on behalf of CORONARY investigators). Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days // N Engl J Med. – 2012. – 366 (16): 1489–1497.
7. Puskas J., Cheng D., Knight J. et al. Off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis and consensus statement from the 2004 ISMICS consensus conference // Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery. – 2005. – 1:3.
8. Puskas JD., Williams WH., Duke PG et al. Off-pump coronary artery grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements and length of stay: A prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2003. – 125: 797–808.
9. Cheng DC., Bainbridge D., Martin JE. et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials // Anesthesiology. – 2005. – 102: 188–203.
10. Feng Z-Z., Shi J., Zhao X-W. et al. Meta-analysis of on-pump and off-pump coronary arterial revascularization // Ann Thorac Surg. – 2009. – 87: 757–765.
11. Youn Y.N. et al. Can the EuroSCORE predict the early and mid-term mortality after off-pump coronary artery bypass grafting // Ann Thorac Surg. – 2007. – 83: 2111–17.
12. Ammirati E., Rimoldi O. E., Camici P. G. Is there evidence supporting coronary revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction? Circ. J. 2011; 75 (1): 3–10.
13. Buffolo E., Branco R. et al. Off-pump myocardial revascularization: Critical analysis of 23 years' experience in 3,866 patients // Ann. Thorac. Surg. – 2016. – Vol. 81. – P. 85–89.
14. Glance LG., Dick AW., Osler TM. et al. The relation between surgeon volume and outcome following off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery // Chest. – 2005. – 128: 829–837.
15. Lamy A., Devereaux PJ., Yusuf S. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary artery bypass grafting // N Engl J Med. – 2017. – 376: 894–895.
16. Takagi H., Watanabe T., Mizuno Y. et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of adjusted risk estimates for survival from observational studies of complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel disease undergoing coronary artery bypass grafting // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2014. – 18: 679–682.
17. Deppe A-C., Arbash W., Kuhn EW. et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials // Eur J Cardiothorac Surg. – 2016. – 49: 1031 –1041.
18. Jarral OA., Saso S., Athanasiou T. Off-pump coronary artery bypass in patients with left ventricular dysfunction: a meta-analysis // Ann Thorac Surg. – 2011. – 92:1686–1694.
19. Keeling WB., Williams ML., Slaughter MS. et al. Off-pump and on-pump coronary revascularization in patients with low ejection fraction: a report from the Society of Thoracic Surgeons national database // Ann Thorac Surg. – 2013. – 96: 83–89.

УЯЗВИМАЯ ФАЗА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРЕПАРАТА ИНГИБИТОРА SGLT 2 – ЭМПАГЛИФЛОЗИНА

А.О. ХАЛИКОВА, Т.А. АБДУЛЛАЕВ, И.А. ЦОЙ

Республиканский Специализированный научно-практический
медицинский центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент

XULOSA

YURAK YETISHMOVCHILIGINING ZAIF BOSQICHI VA YANGI SGLT 2 INGIBITORI EMPAGLIFLOZIN PREPARATINING SAMARADORLIGI

A.O. Xoliqova, T.A. Abdullayev, I.A. Soy, R.Sh. Bekbulatova

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent sh.

Maqsad. Erta kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda empagliflozinning gemodinamik va biokimyoviy ko'rsatkichlarga ta'sirini o'rganish.

Materiallar va uslublar. Tadqiqotda YuEpOF, NYHA II–IV sinfi bo'lgan 24 nafar bemor ishtirok etdi. Empagliflozinni kasalxonada bo'lgandan keyin 2–7 kungacha, yurak yetishmovchilig dekompensatsiyalangan yoki zaif bosqichda, standart YuE davolash guruhidagi dorilar bilan bir qatorda qo'llanilgan. Markaziy gemodinamik ko'rsatkichlar baholandi: yurak urish tezligi va qon bosimi, TVI, OTO, KHBSH, MQQoL, NT-proBNP, kreatinin, GFT hisoblash bilan, glikemik profil, exokardiografi. Tadqiqot kasalxonaga yotqizilganidan keyin 1 oy o'tgach, qayta baholash bilan 7–10 kunlarda o'tkazildi.

Natijalar. 1 oydan keyin yurak urish tezligi 16% ga ($P < 0,01$), SAD 4% ga, DAD 4% ga ($P > 0,05$) pasayishi kuzatildi. TSHH bo'ylab masofa 2 barobar oshdi, SHOKS 37% ga kamaydi ($P < 0,01$). MQQoL ballari yig'indisi 39% ga kamaydi ($P < 0,01$). Miya natriuretik peptidi (NT-proBNP) 43% ga kamaydi ($P < 0,01$) va kreatinin $109,03 \pm 6,85$ mkmol/L dan $89,33 \pm 5,93$ mkmol/L gacha ($P < 0,01$) sezilarli darajada kamaydi. 0,1). KDOning 9% ga sezilarli pasayishi qayd etildi; va KSO 4% ga (barchasi $P < 0,01$), OFning 15% ga kutilgan o'sishi ($P < 0,01$).

Xulosa. Empagliflozinni buyurish, yurak yetishmovchiligi uchun standart terapiyaga qo'shimcha ravishda, klinik va funksional holat, laboratoriya parametrlari va exokardiografiya ma'lumotlaridagi ijobiy o'zgarishlar bilan birga miokard qisqarishining sezilarli darajada oshishi bilan birga keladi.

Kalit so'zlar. Yurak yetishmovchiligi, zaif bosqich, empagliflozin, chap qorincha otish fraksiyasi.

SUMMARY

VULNERABLE PHASE OF HEART FAILURE AND EFFICACY OF THE NEW SGLT 2 INHIBITOR-EMPAGLIFLOZIN

A.O. Khalikova, T.A. Abdullaev, I.A. Tsoi, R.Sh. Bekbulatova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

The aim. To study the effectiveness of empagliflozin on hemodynamic and biochemical parameters in patients at vulnerable phase of hospitalization

Materials and methods. The study included 24 patients with HFrEF, NYHA class II-IV. Empagliflozin was administered on days 2–7 of hospital stay, in the decompensated or vulnerable phase, along with the drugs in the standard HF treatment group. Central hemodynamic parameters were assessed: heart rate and blood pressure, BMI, SBW, CAS, MQQoL, NT-proBNP, creatinine, with calculation of GFR, glycemic profile, echocardiography. The study was conducted on days 7–10 of hospitalization with subsequent re-evaluation 1 month after discharge.

Results. After 1 month, there was a decrease in heart rate by 16% ($P < 0.01$), a decrease in SBP by 4%, DBP by 4% ($P > 0.05$). The distance along the SMWT increased by 2 times, the CAS decreased by 37% ($P < 0.01$). The sum of MQQoL scores decreased by 39% ($P < 0.01$). Brain natriuretic peptide (NT-proBNP) decreased by 43% ($P < 0.01$), and creatinine significantly decreased from 109.03 ± 6.85 $\mu\text{mol/L}$ to 89.33 ± 5.93 $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$). A significant decrease in BWV by 9% was noted; and ESD by 4% (all $P < 0.01$), with an expected increase in LVEF by 15% ($P < 0.01$).

Conclusions. The appointment of empagliflozin, in addition to the standard therapy for heart failure, positive changes are accompanied in the clinical and functional status, laboratory parameters and echocardiography data with a significant increase in myocardial contractility.

Keywords. Heart failure, vulnerable phase, empagliflozin, left ventricular ejection fraction.

РЕЗЮМЕ

УЯЗВИМАЯ ФАЗА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРЕПАРАТА ИНГИБИТОРА SGLT 2 – ЭМПАГЛИФЛОЗИНА**А.О. Халикова, Т.А. Абдуллаев, И.А. Цой***Республиканский Специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент***Цель.** Изучить влияние эмпаглифлозина на гемодинамические и биохимические параметры у пациентов при раннем стационарном назначении.**Материалы и методы.** В исследование было включено 24 больных с СНнФВ, II-IV ФК по NYHA. Эмпаглифлозин назначался на 2–7-й день пребывания в стационаре, в фазе декомпенсации состояния или уязвимой фазе, наряду с препаратами стандартной группы лечения СН. Оценивались показатели центральной гемодинамики: ЧСС и АД, ИМТ, ТМТ, ШОКС, MQQoL, NT-proBNP, креатинин, с подсчетом СКФ, гликемический профиль, ЭхоКГ. Исследование проводилось на 7–10-й день госпитализации с последующей повторной оценкой через 1 месяц после выписки.**Результаты.** Через 1 месяц отмечено снижение ЧСС на 16% ($P < 0,01$), снижение САД на 4%, ДАД на 4% ($P > 0,05$). Дистанция по ТШХ повысилась в 2 раза, ШОКС снизился на 37% ($P < 0,01$). Сумма баллов по MQQoL снизилась на 39% ($P < 0,01$). Мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) снизился на 43% ($P < 0,01$), а креатинин значительно уменьшился с $109,03 \pm 6,85$ мкмоль/л до $89,33 \pm 5,93$ мкмоль/л ($P < 0,01$). Отмечено достоверное снижение КДО на 9%; и КСО на 4% (все $P < 0,01$), с ожидаемым повышением ФВЛЖ на 15% ($P < 0,01$).**Выводы.** Назначение эмпаглифлозина, дополнительно к стандартной терапии СН, сопровождается позитивными изменениями со стороны клинико-функционального статуса, лабораторных показателей и данных эхокардиографии с значимым повышением сократительной способности миокарда.**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, уязвимая фаза, эмпаглифлозин, фракция выброса левого желудочка.

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность – тяжелое полиэтиологическое заболевание являющееся важной проблемой общественного здравоохранения.¹ Последние Европейские и Американские рекомендации по диагностике и лечению сердечной недостаточности акцентируют внимание на так называемой «уязвимой фазе» течения СНнФВ, когда сразу после достижения компенсации, до перехода в «фазу плато», риск смерти и повторной госпитализации остается очень высоким, даже несмотря на раннее назначение препаратов стандартной группы лечения ХСН.^{2–9} Ингибиторы натрий-зависимого транспортера глюкозы (iSGLT2), в частности эмпаглифлозин – новый класс лекарственных препаратов, показавших снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Эффективность этого препарата при назначении в уязвимой фазе СН ранее не изучалась.

Цель. Изучить влияние эмпаглифлозина на гемодинамические и биохимические параметры у пациентов, при раннем стационарном назначении

Материалы и методы. Исследование проведено по принципам Хельсинской декларации, после получения письменного согласия на обработку данных.

В открытое наблюдательное исследование было включено 24 больных с сердечной недостаточностью с низкой ФВ (СНнФВ), соответствующие II-IV ФК по NYHA, получавших стационарное лечение в отделении СН и НЗМ РСНПМЦК по поводу декомпенсированной СН. Эмпаглифлозин

назначался на 2–7-й день пребывания в стационаре, в фазе декомпенсации состояния или уязвимой фазе, наряду с препаратами стандартной группы лечения СН, согласно рекомендациям. Оценивались показатели центральной гемодинамики: ЧСС и АД, ростовесовых характеристик (ИМТ, ТМТ). Объективное клиническое состояние было изучено с помощью теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) и шкалы оценки клинического состояния по Марееву (2000 г.) (ШОКС). Для определения качества жизни применялся Миннесотский опросник (MQQoL). Лабораторные показатели включали в себя оценку N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), креатинина, с подсчетом СКФ по формуле EPI, а также гликемический профиль. Показатели трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) были оценены по стандартной методике в М- и В-режимах. Для оценки безопасности регистрировались все нежелательные явления (НЯ) и серьезные НЯ (СНЯ) с определением степени тяжести и связи с приемом исследуемого препарата. Исследование проводилось на 7–10-й день госпитализации с последующей повторной оценкой через 1 месяц после выписки.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica 6.0. Была проведена описательная статистика с вычислением среднего арифметического (M), среднеквадратичного (стандартного) отклонений (G), с приведением процентного соотношения. Значимость различий определяли согласно критериям Вилкоксона. Раз-

личия считали статистически достоверными при $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1

Исходные клиничко-функциональные данные пациентов, включенных в исследование

Характеристика	n=24 (100%)
Мужчины/женщины	14(58%)/10(42%)
Средний возраст	44,92 ± 15,69
Давность ХСН	4,42 ± 2,68
ИБС	13(54.2%)
ГБ	12(50%)
Дилатационная кардиомиопатия	20(83,3%)
ФП	8(33%)
СД 2 тип	6(25%)
Бета-блокаторы	22(92%)
Диуретики	20(83%)
АМКР	24(100%)
Дигоксин	16 (67%)
Кордарон (Амиодарон)	8(33%)
Сакубитрил/валсартан	24(100%)
Эмпаглифлозин	24(100%)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; ФП – фибрилляция предсердий; СД – сахарный диабет; АМКР – Антагонисты минералкортикоидных рецепторов. p – уровень достоверности

При раннем стационарном назначении эмпаглифлозина у пациентов, находящихся в уязвимой фазе, переносимость оказалась удовлетворительной. Среднее время нахождения в стац-

онаре составило $9,3 \pm 2,2$ дня. Наиболее часто упоминаемый побочный эффект, такой как инфекция мочевого тракта, не наблюдался ни в одном случае.

По результатам анализа, через 1 месяц наблюдения показано, что дополнительный прием эмпаглифлозина в составе стандартной терапии в уязвимой фазе СН сопровождался улучшением показателей центральной гемодинамики: отмечено снижение ЧСС на 16% ($P < 0,01$) (с $94,67 \pm 26,46$ до $79,58 \pm 10,73$ уд/мин), при относительно стабильных параметрах АД – снижение САД на 4% (с $110,83 \pm 15,05$ до $107,5 \pm 10,55$ мм рт. ст.), ДАД на 4% (с $74,17 \pm 9,96$ до $71,67 \pm 7,18$ мм рт. ст.) ($P > 0,05$).

При оценке клинического состояния показано значимое снижение функционального класса на 26% ($3,08 \pm 0,31$ до лечения и $2,25 \pm 0,87$ после лечения, ($p < 0,01$)). При этом пройденная дистанция по ТШХ повысилась в 2 раза (исходно $128,33 \pm 46,87$ м; после лечения $274,17 \pm 101,4$ м; ($P < 0,01$)), а количество баллов по ШОКС снизилось на 37% (исходно $6,33 \pm 3,03$ баллов; после $4 \pm 2,49$ балла); ($P < 0,01$). Это отразилось в повышении качества жизни пациентов по результатам Миннесотского опросника, где наблюдалось снижение суммы баллов на 39% и составило до лечения $36,33 \pm 16,46$ балла; после лечения $26,92 \pm 15,6$ балла; ($P < 0,01$).

Оценивая ростовесовые показатели, было показано, что ИМТ снизился на 3% (с $28,09 \pm 4,77$ до $27,20 \pm 3,88$ ($p > 0,05$)), а ТМТ – на 1,5% (с $54,53 \pm 10,45$; до $53,7 \pm 9,58$) ($P > 0,05$) не имея достоверных отличий при динамическом наблюдении (табл. 2)

Таблица 2

Показатели гемодинамики, ИМТ и ТМТ больных, получавших эмпаглифлозин

Параметры	Больные n=24 (M ± SD)		P
	Исходно	Через 1 месяц	
САД, мм рт. ст.	110,83 ± 15,05	107,5 ± 10,55	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	74,17 ± 9,96	71,67 ± 7,18	>0,05
ЧСС, уд/в мин	94,67 ± 26,46	79,58 ± 10,73	<0,01
ФК по NYHA	3,08 ± 0,31	2,25 ± 0,87	<0,01
ТШХ, м	128,33 ± 46,87	274,17 ± 101,4	<0,01
ШОКС, баллы	6,33 ± 3,03	4 ± 2,49	<0,01
MQQoL, баллы	36,33 ± 16,46	26,92 ± 15,6	<0,01
ИМТ, кг/м ²	28,09 ± 4,77	27,20 ± 3,88	>0,05
ТМТ, кг	54,53 ± 10,45	53,7 ± 9,58	>0,05

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ТМТ – тощий масса тела, ФК – функциональный класс; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; MQQoL – Миннесотский опросник качества жизни; p – уровень достоверности.

Анализируя показатели биохимических маркеров (табл. 3) было показано следующее: мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) снизился

на 43% (с $8496,25 \pm 258,5$ pg/ml до $4822,5 \pm 120,74$ pg/ml ($P < 0,01$)), демонстрируя высокую эффективность лечения СН. При этом креатинин зна-



чимо уменьшился с $109,03 \pm 6,85$ мкмоль/л до $89,33 \pm 5,93$ мкмоль/л ($p < 0,01$), что логично отразилось в достоверном увеличении СКФ, высчитанной по формуле EPI до $84,25 \pm 9,90$ мл/мин/1,73 м² ($P < 0,01$).

При анализе гликемического профиля отмечены незначительные колебания уровня са-

харов в крови исходно и спустя 1 месяц наблюдения (глюкоза натощак исходно $6,59 \pm 0,14$ ммоль/л до лечения и $6,82 \pm 0,19$ ммоль/л после лечения), (глюкоза через 2 часа после еды исходно $8,09 \pm 1,47$ ммоль/л до лечения и $8,39 \pm 1,08$ ммоль/л после лечения); (все $P > 0,05$).

Таблица 3

Динамические изменения лабораторных параметров при приеме эмпаглифлозина на фоне стандартной терапии

Параметры	Больные n=24 (M±SD)		P
	Исходно	Через 1 месяц	
NT-proBNP, pg/ml	$8496,25 \pm 258,5$	$4822,5 \pm 120,74$	$< 0,01$
Креатинин, мкмоль/л	$109,03 \pm 6,85$	$89,33 \pm 5,93$	$< 0,01$
СКФ, мл/мин/1,73м ²	$73 \pm 1,71$	$84,25 \pm 9,90$	$< 0,01$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$6,59 \pm 0,14$	$6,82 \pm 0,19$	$> 0,05$
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	$8,09 \pm 1,47$	$8,39 \pm 1,08$	$> 0,05$

Примечание: NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; p – уровень достоверности.

Анализ внутрисердечной гемодинамики при проведении ЭхоКГ показал достоверные изменения большинства показателей после месячного лечения. Отмечено достоверное снижение КДО на 9% (исходно $277,53 \pm 27,77$ мл; после лечения $253,82 \pm 17,67$ мл); и КСО на 4% (исходно

$206,18 \pm 12,14$ мл; после лечения $178 \pm 9,03$ мл); (все $P < 0,01$). Это отразилось в ожидаемом повышении ФВ ЛЖ на 15%, с $27,99 \pm 3,69\%$ до $32,39 \pm 3,91\%$ ($p < 0,01$). По другим линейным показателям достоверных отличий выявлено не было (табл. 4).

Таблица 4

Динамические изменения эхокардиографических параметров при приеме эмпаглифлозина на фоне стандартной терапии

Параметры	Больные n=24 (M±SD)		P
	Исходно	Через 1 месяц	
КДО, мл	$277,53 \pm 27,77$	$253,82 \pm 17,67$	$< 0,01$
КСО, мл	$206,18 \pm 12,14$	$178 \pm 9,03$	$< 0,01$
КДР, см	$71,06 \pm 5,36$	$68,92 \pm 6,65$	$\leq 0,01$
КСР, см	$61,45 \pm 6,53$	$58,42 \pm 9,74$	$> 0,05$
ФВ, %	$27,99 \pm 3,69$	$32,39 \pm 3,91$	$< 0,01$
МЖП, мм	$10,49 \pm 1,63$	$10,16 \pm 1,45$	$> 0,05$
ЗСЛЖ, мм	$10,28 \pm 1,95$	$10,23 \pm 1,49$	$> 0,05$
ИММЛЖ, г/м ²	$171,93 \pm 55,25$	$199,7 \pm 102,26$	$> 0,05$
ЛП, мм	$45,92 \pm 4,8$	$45,08 \pm 5,68$	$> 0,05$
ПП, мм	$40,83 \pm 5,7$	$39,58 \pm 6,58$	$> 0,05$
ПЖ, мм	$42,56 \pm 6,78$	$42,58 \pm 8,04$	$> 0,05$

Примечание: ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; p – уровень достоверности.

Обсуждение полученных результатов.

Уязвимая фаза начинается с момента выписки из стационара и подразделяется на 3 этапа: ранний, средний и поздний. Очень ранняя фаза характеризуется острой сердечной недостаточностью, где по результатам регистра Европейского общества кардиологов ESC-HFLT у 49% пациентов наступил летальный исход в течение 24 часов после обращения

и необходимость ранней диагностики гипоперфузии.¹⁰ Повторные госпитализации в течение 6 месяцев с момента выписки из стационара обусловлены гемодинамическими нарушениями, прогрессирующей дилатацией левого желудочка с последующим длительным и стойким полиорганным повреждением. Это отразилось и в нашей работе, где были отмечены значимые изменения со стороны

биохимических тестов на исходном этапе исследования. При подтверждении ОДСН, требующей госпитализации в стационар, прогноз пациентов серьезно ухудшается, при этом риск смерти на 100 человека-лет достигает 36,8%, что немного выше, чем при стабильном течении болезни. В условиях стационара разгрузочно-стимуляционная терапия позволяет уменьшить клинические проявления лево – и правожелудочковой недостаточности у большинства больных⁵, однако около 20% пациентов выписываются с признаками и симптомами СН, т.е. в состоянии субкомпенсации.¹²

В последние несколько лет в арсенал лечения больных сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) помимо традиционных ИАПФ, бета-блокаторов и антагонистов минералкортикоидных рецепторов были внесены еще два новых класса – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ) и ингибиторы натрия-глюкозного транспортера 2 типа (ИНГЛТ–2).

Ингибиторы натрия-глюкозного транспортера 2 типа (ИНГЛТ–2) – новый класс препаратов, одобренный для лечения и профилактики СН. В исследовании EMPEROR-Reduced эмпаглифлофин в дозе 10 мг в сутки более чем у 1863 пациентов ФВЛЖ \leq 40% (1867 плацебо)

способствовал 30%-му снижению общего числа пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности.¹³ Одним из ключевых звеньев в механизме действия ИНГЛТ–2, в частности эмпаглифлозина, при ХСН является увеличение натрийуреза и последующий аддитивный эффект к действию петлевого диуретика.

Как правило, препараты стандартной группы лечения ХСН назначаются сразу или после вывода пациента из состояния декомпенсации. Идея моделирования исходов у больных СНнФВ при раннем стационарном назначении этих препаратов (т.е. в уязвимой фазе заболевания) позволит изменению траектории неблагоприятного прогноза жизни в долгосрочной перспективе. В этом плане, как показано в нашем исследовании, дополнительное назначение эмпаглифлозина значительно улучшает гемодинамические, биохимические и клинические показатели, без значимых побочных эффектов в виде урогенитальной инфекции.

Выводы. Было показано, что назначение эмпаглифлозина, дополнительно к стандартной терапии СН сопровождается позитивными изменениями со стороны клинико-функционального статуса, лабораторных показателей и данных эхокардиографии с значимым повышением сократительной способности миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7–11.
2. von Haehling S. Co-morbidities in heart failure beginning to sprout and no end in sight? *Eur J Heart Fail* 2017;19:1566–1568.
3. Kleiner Shochat M, Fudim M, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, Rozenman Y, Kleiner I, Weinstein JM, Panjra G, Sobotka PA, Meisel SR. Prediction of readmissions and mortality in patients with heart failure: lessons from the IMPEDANCE-HF extended trial. *ESC Heart Fail* 2018;5:788–799.
4. Riley JP, Beattie JM. Palliative care in heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail* 2017;4:81–87.
5. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hu'Isman M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505–1535.
6. Fraile RR, Malafarina V, Lopez GT. Sacubitril-valsartan in heart failure and multimorbidity patients. *ESC Heart Fail* 2018;5:956–959.
7. van der Bijl P, Khidir M, Leung M, Mertens B, Ajmone Marsan N, Delgado V, Bax JJ. Impact of QRS complex duration and morphology on left ventricular reverse remodelling and left ventricular function improvement after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1145–1151.
8. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail* 2017;19:595–602.
9. Rosano G. Medical treatment of heart failure with reduced ejection fraction – prognostic indication. *Int Cardiovasc Forum J* 2017;10: 16–21.
10. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1242–1254. [PubMed] [Google Scholar]
11. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hu'Isman M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of



- the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505–1535.
12. Riley JP, Beattie JM. Palliative care in heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail* 2017;4:81–87.
 13. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure Milton Packer,

M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Javed Butler, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., Peter Carson, M.D., James Januzzi, M.D., Subodh Verma, M.D., Ph.D., Hiroyuki Tsutsui, M.D., Martina Brueckmann, M.D., Waheed Jamal, M.D., Karen Kimura, Ph.D.

НЕКОТОРЫЕ ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА КАК ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С ОИМ

С.Я. АБДУЛЛАЕВА, А.Г. НИКИШИН, С.А. АБДУЖАЛИЛОВ, Ж.О. АБДУРАЗЗОКОВ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

ХУЛОСА

YALLIG'LANISH JARAYONINING BA'ZI BOSHLANG'ICH KO'RSATKICHLARI O'MI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA YOMON NATIJALARNING PROGNOZI SIFATIDA

S.Ya. Abdullayeva, A.G. Nikishin, S.A. Abdusalilov, J.O. Abdurazzoqov

Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Maqsad: maqolada mualliflar yallig'lanish jarayonining ba'zi boshlang'ich ko'rsatkichlarini O'MI bilan og'rigan bemorlarda yomon natijalarning prognozi sifatida o'rganadilar.

Materiallar va usullar: tadqiqot o'tkir miokard infarkti tashxisi bilan RIKIATM kasalxonaga yotqizilgan 174 bemorni o'z ichiga oldi.

Natijalar: yallig'lanish belgilari darajasini solishtirganda, kamida bitta yakuniy nuqtaga yetgan bemorlar guruhida ECHT va SROning boshlang'ich darajasi sezilarli darajada oshadi, bu yallig'lanish jarayonini ko'rsatadi, koronar yetishmovchilikning yomonlashuvi uchun shubhasiz tetiklantiruvchi omil. Surunkali yallig'lanishning laboratoriya ko'rsatkichlari: SRO va ECHT ortishi yomon natijaning muhim belgilaridir.

Kalit so'zlar: yurak ishemik kasalligi (YulK), o'tkir miokard infarkti (O'MI), endotelial disfunktsiya, yallig'lanish belgilari, SRO, ECHT.

SUMMARY

SOME BASELINE INDICATORS OF THE INFLAMMATORY PROCESS AS PREDICTORS OF BAD OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION.

S.Ya. Abdullaeva, A.G. Nikishin, S.A. Abduzhalilov, Zh.O. Abdurazzokov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology

Purpose: in the article, the authors study some baseline indicators of the inflammatory process as predictors of bad outcomes in patients with acute myocardial infarction.

Materials and methods: the study included 174 patients who were hospitalized at the RSSPMCC with a diagnosis of acute myocardial infarction

Results: when comparing the level of inflammatory markers, there is a significant increase in the initial level of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in the group of patients who have reached at least one endpoint, which indicates an inflammatory process, an undoubted trigger factor for worsening coronary insufficiency. Laboratory indicators of chronic inflammation: increased C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate are significant markers of poor outcome.

Keywords: ischemic heart disease, acute myocardial infarction, endothelial dysfunction, inflammatory markers, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА КАК ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С ОИМ.

С.Я. Абдуллаева, А.Г. Никишин, С.А. Абдужалилов, Ж.О. Абдураззоков

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

Цель. В статье авторы изучают некоторые исходные показатели воспалительного процесса в качестве предикторов неблагоприятного исхода у больных с ОИМ.

Материалы и методы. В исследование включено 174 больных, находившихся на стационарном лечении в РСНПМЦК с диагнозом острый инфаркт миокарда

Результаты. При сопоставлении уровня воспалительных маркеров отмечается значимое повышение исходного уровня СОЭ и СРБ в группе пациентов, достигших как минимум одной конечной точки, что указывает на воспалительный процесс, несомненный триггерный фактор для ухудшения коронарной недостаточности. Лабораторные показатели хронического воспаления: повышение СРБ и СОЭ являются значимыми маркерами неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, эндотелиальная дисфункция, маркеры воспаления, СРБ, СОЭ.

Актуальность. Основная роль в развитии сердечно-сосудистых событий принадлежит тромбообразованию [1.], а основной причиной формирования тромбов в артериях является нарушение целостности поверхности атероматозной бляшки, образовавшейся на стенке сосуда [2, 3]. Для объяснения генеза атеросклероза выдвигалось около полусотни различных гипотез. На сегодняшний день осталось два варианта: воспалительная теория [5, 6] и теория дисфункции эндотелия [7, 8.]. При этом необходимо отметить, что они не являются взаимоисключающими, так как связь воспаления и коагуляции двусторонняя: при надрыве / разрыве фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки в кровоток выделяются провоспалительные и тромбогенные факторы, индуцирующие каскад коагуляции. При этом определенные факторы (сериновые протеазы) при усилении коагуляции не только взаимодействуют с белками, участвующими в свертывании крови, но также связываются со специфическими клеточными рецепторами, запуская воспалительную реакцию путем экспрессии медиаторов воспаления [9]. Повышение или снижение активности взаимодействия процесса воспаления и системы коагуляции может приводить к тому, что коагуляция и тромбоз становятся патологическими факторами, способствуя развитию и прогрессированию заболеваний [10].

В связи с этим интересен вопрос о динамике маркеров воспаления, в частности СРБ, у больных, перенесших ОИМ, и в течение года встретившихся с некоторыми сердечно-сосудистыми событиями (МАСЕ).

Цель: оценка некоторых исходных показателей воспалительного процесса в качестве предикторов неблагоприятного исхода у больных с ОИМ.

Материалы и методы. Изучались данные 174 больных, находившихся на стационарном лечении в РСНПМЦК с диагнозом острый инфаркт миокарда. В течение года фиксировались такие конечные точки, как летальный исход, инфаркт миокарда (нефатальный), прогрессирование коронарной недостаточности, развитие и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) (по данным ШОКС в модификации В. Мареева), повторные госпитализации, потребность в оперативном

вмешательстве (КШ). Статистическая обработка данных выполнялась с применением специализированной программы Statistica 6.0.

Результаты. По итогам годичного наблюдения пациенты были разделены на 2 группы – достигших и не достигших как минимум одной конечной точки.

Две группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям. Мужчины в группе достигших хотя бы одной конечной точки составили 70%, а в группе с благоприятными исходами – 80%, $p=0,11$. Ожидаемо, в среднем пациенты в группе достигших хотя бы одной конечной точки были достоверно старше: $65\pm 8,2$ к $60,9\pm 9,7$ года, $p=0,01$.

Различия достоверны при $p\leq 0,05$. При сопоставлении уровня воспалительных маркеров отмечается значимое повышение исходного уровня СОЭ и СРБ в группе пациентов, достигших как минимум одной конечной точки, что указывает на воспалительный процесс, несомненный триггерный фактор для ухудшения коронарной недостаточности, и является предиктором неблагоприятного исхода.

Обсуждение. Ридкер и соавт., считают, что С-реактивный белок даёт прогностическую информацию о сердечно-сосудистом риске, сравнимую с артериальным давлением или холестерином [11], а алгоритмы подсчета глобального риска, включающие СРБ, превосходят алгоритмы, использующие исключительно ковариации Фремингвской шкалы. На сегодняшний день весьма актуален вопрос о возможности снижать частоту сосудистых событий путем уменьшения воспаления. Немаловажную роль играет то, что уровень СРБ не зависит от пола, времени суток, количества и морфологии эритроцитов, белкового состава плазмы. Количественное определение СРБ хорошо поддается автоматизации и стандартизации.

По нашим данным, в группе пациентов, достигших как минимум одной конечной точки, исходный уровень СРБ составил 41,5 г/л к 13,3 г/л, в группе пациентов, не достигших ни одной конечной точки ($p=0,03$). Исходный уровень СОЭ составил 20,9 мм/ч к 12,6 мм/ч в группе пациентов, достигших и не достигших



как минимум 1 конечной точки соответственно ($p=0,01$).

Выводы.. Лабораторные показатели хронического воспаления: повышение СРБ и СОЭ явля-

ются значимыми маркерами неблагоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фурман Н.В. Повышенный уровень D-димера в плазме крови как маркер высокого риска артериальных тромбозов / Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян, О.М. Ансимова, П.Я. Довгалецкий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.–2008.–№ 4.–С. 80–84.
2. Баркаган З.С. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко // Бюл. СО РАМН.–2006.–№ 2 (120).–С. 132–138.,
3. Бокарев И.Н. Современные проблемы тромбозов артерий и вен / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова // Практич. медицина.–2014.–№ 6 (82).–С. 13–17., Константинова Е.В. Механизмы ишемического повреждения при коронарной болезни / Е.В. Константинова // Вестн. РГМУ.–2009.–№ 7.–С. 71–75
4. Дзяк Г. В., Коваль Е. А. Клинико-иммунологические критерии оценки прогноза и лечения атеросклероза и ревматизма. Журн АМН України 1998; 4 (1): 78–87.,
5. Kaski J. C., Zouridakis E. G. Inflammation, infection and acute coronary plaque events. Eur Heart J 2001; 3 (Suppl 1): 10–5.,
6. Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. Eur Heart J 2002; 4 (Suppl B): 8–13]
7. Luscher T. F., Tschudi M. R., Wenzel R. R., Noll G. Endothelial dysfunction and nitrogen monoxide (NO; nitric oxide). Internist (Berl.) 1997; 3(5): 411–9.
8. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991; 43 (2): 109–42
9. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation. Circulation 2004; 109: 26988704, Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365872
10. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999; 341: 586892., Libby P, Simon DI. Inflammation and Thrombosis The Clot Thickens. Circulation 2001; 103: 1718
11. Ridker PM. A Test in Context: high-sensitivity C-reactive protein. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(6):712–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.037.

ПОЗДНЯЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ В ГОСПИТАЛЬНОМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Б.Ф. МУХАМЕДОВА, М.Х. НАЗАРОВА, Ш.Н. САЛАХИТДИНОВ, Б.О. КАЗАКОВ

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

О'TKIR KORONAR SINDROMNING ST SEGMENTINI KO'TARISH BILAN KECH KASALXONAGA YOTQIZILISH: KASALLIKNING KASALXONADA VA UZOQ VAQTLARDA O'LIMGA TA'SIR QILUVCHI OMILLAR

B.F. Muxamedova, M.X. Nazarova, Sh.N. Salohitdinov, B.O. Kazakov

Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi Toshkent, O'zbekiston

Manzil: O'zbekiston Respublikasi, Toshkent shahri, Chilonzor tumani, Kichik halqa yo'li ko'chasi, 2

Annotatsiya. O'tkir infarkt miokardining yelib chiqishida hal qiluvchi rolni tibbiy tez yordam ko'rsatish vaqti asosiy omillardan hisoblanadi. Afsuski, bemorlarning aksariyati kasalxonaga sezilarli darajada kech murojaat bilan keladi. Bemorlarning taxminan yarmi IM tashxisidan birinchi, «oltin soat» davomida vafot etishadi [9].

Shu bilan birga, bemorlarda IM tashxisidan o'lim holati va uzoq prognozni belgilovchi asosiy omillardan biri nekrotizatsiyalangan miokard massasi va nekroz zonasining shakllanish tezligiga bog'liq. Bunda zararlanishdan himoyalash maqsatida periinfarkt zonasidagi hujayralarni barqarorlashtirish, nekrotik maydonlarning zararlanishini chegaralovchi omillar katta ahamiyatga ega [8]. Shunday qilib, o'z vaqtida taqdim etilgan yordam bemorning prognozini sezilarli darajada yaxshilaydi [1].

O'tkir koronar sindromning ST segmentining ko'tarilishi bilan bemorlarning 13–15% o'tkir koronar sindrom belgilari boshlanishidan 48 soatdan keyin kasalxonaga kirsa-da, bu holatlarda optimal davolash usullari ham noaniq.

Tadqiqot maqsadi O'tkir koronar sindromning ST segmentining ko'tarilishida turli xavf omillarining ta'sirini tahlil qilish, shuningdek, kasalxonaga yotqizish natijalari bo'yicha invaziv yoki konservativ davolash usullarini tanlash, kasalxonaga yotqizilgan o'lim va kasalxonaga yotqizilganida koronar sindrom bilan og'riqan bemorlarda uzoq muddatli prognozni baholashdan iborat.

Materiallar va usullar. O'tkir koronar sindromning ST segmentining ko'tarilishi va shu tashxis bilan davolanishning bevosita natijalarini baholash uchun RSHTYIM 2019–2021 yillarda shoshilinch kardiologiya va terapiyasining yillik statistik hisobotlarini retrospektiv tahlil qilish amalga oshirildi. Tadqiqotga kiritilgan bemorlar kamida bitta uzoq (20 daqiqadan ortiq) og'riq anginozasini yoki kasalxonaga kirgunga qadar 48 soat yoki undan ko'p vaqt davomida o'tkazgan bemorlarda amalga oshirildi. Bundan tashqari, EKG mezonlari ST segmentining ko'tarilishi bilan o'tkir koronar sindromga mos keladigan elektrokardiogramda (EKG) o'zgarishlarning mavjudligi (ST 0,1 segmentining ikkita qo'shni standart o'qlarda yoki ikkita qo'shni ko'krak qafasida 0,2 mm yoki yangi patologik tishlar Q).

Natijalar. Kasalxonada o'limning oshishi bilan bog'liq bo'lgan asosiy omillardan biri yosh nisbati ($p=0,036$) va chap qorincha fraksiyasining pasayishi ($p=0,024$) qismi hisoblanadi. Kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning kasalxonaga o'limida revaskularizatsiya ta'sirini logistik regressiya tahlil qilish paytida kechiktirildi ($p=0,261$). 3-yillik prognozni baholashda uzoq muddatli o'limning yoshi ($p=0,009$) va chap qorincha fraksiyasining pasayishi ($p=0,006$) bilan bog'liqligi aniqlandi, Shuningdek, o'tkir koronar sindromning ST segmentining ko'tarilishi belgilari boshlanganidan keyin 48 soatdan keyin kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda revaskularizatsiya va o'lim holatlari teskari bog'lanish bor ekanligi isbotlandi ($p=0,047$).

Xulosa. O'tkir koronar sindromning ST segmentining ko'tarilishi bilan miokard infarktining kechikishi vaqtida kasalxonaga yotqizilgan bemorlarning kasalxonada va o'limiga eng kuchli mustaqil ta'sir ko'rsatadigan omillar chap qorincha fraksiyasining pasayishi va yoshi hisoblanadi. Miokard infarktining kech bosqichlarida amalga oshirilgan revaskularizatsiya kasalxonada sodir bo'lgan o'lim bilan mustaqil ravishda bog'liq emas.

O'tkir koronar sindromning ST segmentining ko'tarilishi kech gospitalizatsiya bo'lishining asosiy sabablaridan TTYO kech kelishi, bemorlarning kech kasalxonaga murojaat qilishi, xavfli omillar, TTYO qo'ng'iroqlar soni ortishi va postinfarkt davrida 1,5 marta kasalxonada ortishi bilan namoyon bo'lishi, bularning barchasi kasallikning vaqtida kasalxonaga borishga to'sqinlik ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: miokard infarkti, reperfuziya, teri ora koronar aralashuv, shifoxona o'limi.

SUMMARY

LATE HOSPITALIZATION IN ACUTE ST-ELEVATION CORONARY SYNDROME: FACTORS AFFECTING HOSPITAL AND LONG-TERM MORTALITY

B.F. Mukhamedova, M.Kh. Nazarova, Sh.N. Salakhitdinov, B.O. Kazakov

Republican Research Centre of Emergency Medicine Uzbekistan, Tashkent.

Republican Research Centre of Emergency Medicine

In the event of MI, the timing of medical care plays a decisive role. Unfortunately, most patients arrive at the hospital with a significant delay. About half of patients with MI die during the first, «golden hour» [9].



At the same time, it is known that one of the main factors determining mortality and long-term prognosis in patients with MI is the mass of necrotic myocardium and the rate of formation of the necrosis zone. By protecting viable cells in the peri-infarction zone from progressive damage, it is possible to limit the area of necrotic damage [8]. Thus, timely assistance can significantly improve the prognosis of a patient with MI [1]. The aim of the study was to evaluate the analysis of the influence of various risk factors, as well as the choice of invasive or conservative treatment tactics on the results of hospitalization, hospital mortality and long-term prognosis in patients with ACS \uparrow ST at late admission to the hospital.

Material and methods. To assess the immediate results of the treatment of ACS and AMI, a retrospective analysis of the annual statistical reports of the Department of Emergency Cardiology and Therapy of the RNCMP for 2019–2021 was carried out. The patients included in the study suffered at least one prolonged (more than 20 minutes) painful anginal attack or its equivalent 48 hours or more before admission to the hospital. Also, the inclusion criterion was the presence on the electrocardiogram (ECG) of changes corresponding to acute coronary syndrome with ST segment elevation (ST segment elevation of 0.1 cm in two adjacent standard leads or 0.2 mm in two adjacent thoracic leads, or new pathological Q teeth).

Results. Independent factors associated with an increase in hospital mortality are age ($p=0.036$) and an initially reduced left ventricular ejection fraction ($p=0.024$). No independent effect of revascularization on hospital mortality of patients admitted to the hospital at a late date was obtained during the logistic regression analysis ($p=0.261$). When assessing the 3-year prognosis, the relationship of long-term mortality with age ($p=0.009$) and an initially reduced left ventricular ejection fraction ($p=0.006$) was revealed, and a reliable independent negative relationship between revascularization in patients hospitalized later than 48 hours from the onset of symptoms of STEMI and long-term mortality ($p=0.047$) was also demonstrated.

Conclusion. The factors that have the strongest independent influence on hospital and long-term mortality of patients admitted to the hospital in the late stages of myocardial infarction with ST segment elevation are age and reduced left ventricular ejection fraction. Revascularization performed in the late stages of myocardial infarction is independently associated with lower long-term, but not hospital mortality. Risk factors for late hospitalization of patients with STEMI due to its absence at the first arrival of the NSR eventually leads to a complicated course of coronary artery disease, which is manifested by a 3-fold increase in the number of calls to the NSR and an increase in hospitalizations by 1.5 times for coronary heart disease in the post-infarction period.

Keywords: Myocardial infarction, emergency reperfusion, percutaneous coronary intervention, hospital mortality.

РЕЗЮМЕ

ПОЗДНЯЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ В ГОСПИТАЛЬНОМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Б.Ф. Мухамедова, М.Х. Назарова, Ш.Н. Салахитдинов, Б.О. Казаков

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

При возникновении ИМ решающую роль играет время оказания медицинской помощи. К сожалению, большинство пациентов поступает в стационар со значительным опозданием. Около половины больных ИМ погибает в течение первого, «золотого часа» [9].

При этом известно, что одним из основных факторов, определяющих летальность и отдалённый прогноз у больных ИМ, является масса некротизированного миокарда и скорость формирования зоны некроза. Можно ограничить площадь некротического поражения, защищая жизнеспособные клетки перинфарктной зоны от прогрессирующего повреждения [8]. Таким образом, своевременно оказанная помощь способна существенно улучшить прогноз больного ИМ [1].

Несмотря на то, что 13–15% пациентов поступают в стационар позднее 48 часов от начала симптомов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST), оптимальная тактика лечения в этих случаях до сих пор неясна [2].

Цель исследования – оценить анализ влияния различных факторов риска, а также выбора инвазивной или консервативной тактики лечения на результаты госпитализации, госпитальную летальность и отдаленный прогноз у пациентов с ОКСпST при позднем поступлении в стационар.

Материал и методы. Для оценки непосредственных результатов лечения ОКС и ОИМ проведён ретроспективный анализ годовых статистических отчётов отделения неотложной кардиологии и терапии РНЦЭМП за 2019–2021 гг. Пациенты, включенные в исследование, перенесли хотя бы один длительный (более 20 мин) болевой ангинозный приступ или его эквивалент за 48 часов и более до момента поступления в стационар. Также критерием включения было наличие на электрокардиограмме (ЭКГ) изменений, соответствующих острому коронарному синдрому с подъемом сегмента ST (элевация сегмента ST 0,1 см в двух смежных стандартных отведениях или 0,2 мм в двух смежных грудных отведениях, или новые патологические зубцы Q).

Результаты. Независимыми факторами, связанными с увеличением госпитальной смертности, являются возраст ($p=0,036$) и исходно сниженная фракция выброса левого желудочка ($p=0,024$). При проведении логистического регрессионного анализа независимого влияния реваскуляризации на госпи-

тальную смертность пациентов, поступивших в стационар в поздние сроки, не получено ($p=0,261$). При оценке 3-летнего прогноза выявлена взаимосвязь отдаленной смертности с возрастом ($p=0,009$) и исходно сниженной фракцией выброса левого желудочка ($p=0,006$), а также продемонстрирована достоверная независимая отрицательная взаимосвязь между проведением реваскуляризации у пациентов, госпитализированных позднее 48 часов от начала симптомов ОКСпСТ, и отдаленной смертностью ($p=0,047$).

Заключение. Факторами, оказывающими наиболее сильное независимое влияние на госпитальную и отдаленную смертность пациентов, поступивших в стационар в поздние сроки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, являются возраст и сниженная фракция выброса левого желудочка. Реваскуляризация, выполненная в поздние сроки инфаркта миокарда, независимо связана с более низкой отдаленной, но не госпитальной смертностью.

Факторами риска поздней госпитализации больных ОКСпСТ из-за ее отсутствия при первом приезде СМП приводит, в конечном итоге, к осложненному течению ИБС, что проявляется возрастанием числа вызовов СМП в 3 раза и увеличением госпитализаций в 1,5 раза по поводу ИБС в постинфарктном периоде.

Ключевые слова: Инфаркт миокарда, экстренная реперфузия, чрескожное коронарное вмешательство, госпитальная летальность.

Смертность от острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST значительно снизилась за последние годы. В первую очередь это удалось добиться благодаря проведению экстренной реперфузии в ранние сроки заболевания [3]. Тем не менее, достаточно большое число пациентов (13–15%) поступает в стационар позднее 48 часов от начала симптомов острого инфаркта миокарда, то есть в сроки, когда по действующим рекомендациям проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) рутинно не показано [9].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что перераспределение средств в пользу догоспитальной помощи способно привести к более значительному снижению летальности среди больных, чем дальнейшая интенсификация стационарного лечения [4].

При этом необходимо знать, какие проблемы существуют на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи больным ИМ и как решение этих проблем может сказаться на снижении госпитальной летальности этой категории больных, а также в дальнейшем, в реабилитационный период ИМ—на снижении вызовов СМП и повторных госпитализаций по поводу ИБС [15].

Цель исследования—оценить анализ влияния различных факторов риска, а также выбора инвазивной или консервативной тактики лечения на результаты госпитализации, госпитальную летальность и отдаленный прогноз у пациентов с ОКСпСТ при позднем поступлении в стационар [5, 6].

Материал и методы исследования. Наше исследование было проведено на базе отделения неотложной кардиологии и терапии РНЦЭМП, которое оказывает специализированную кардиологическую и рентгенэндоваскулярную медицинскую помощь пациентам с острой коронарной патологией круглосуточно (7/24).

Для оценки непосредственных результатов лечения ОКС и ОИМ проведён ретроспективный

анализ годовых статистических отчётов отделения неотложной кардиологии и терапии РНЦЭМП за 2019–2021 гг. Пациенты, включенные в исследование, перенесли хотя бы один длительный (более 20 мин) болевой ангинозный приступ или его эквивалент за 48 часов и более до момента поступления в стационар. Также критерием включения было наличие на электрокардиограмме (ЭКГ) изменений, соответствующих острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST (элевация сегмента ST 0,1 см в двух смежных стандартных отведениях или 0,2 мм в двух смежных грудных отведениях, или новые патологические зубцы Q). При постановке диагноза использовались 12 стандартных отведений ЭКГ. При подозрении на нижнебазальный инфаркт миокарда и/или инфаркт миокарда правого желудочка регистрировались дополнительные отведения.

Для сравнения групп оценивался критерий ранговых сумм Манна–Уитни–Уилкоксона. Расчеты проведены с помощью статистического пакета STATISTICA.

Для выявления значимого различия в двух группах частот бинарных показателей применялся точный односторонний критерий Барнарда для таблиц вида 2×2. Вычисления фактического уровня значимости выполнялись с использованием пакета Exact из библиотек языка программирования R.

Значимость влияния на смертность независимых факторов риска выявлялась на основе модели логистической регрессии, также проводилась оценка частного коэффициента корреляции. Вычисления выполнялись с помощью статистического пакета SPSS.

Результаты. В РНЦЭМП госпитальная смертность среди пациентов, поступивших в стационар позднее 48 часов от начала симптомов ОИМ с зубцом Q, без зубца Q и повторный ОИМ уменьшилась и составила 16,3% в 2021 г. (19,1% в 2019 г., 18,4% в 2020 г.) (рис 1).

Летальность

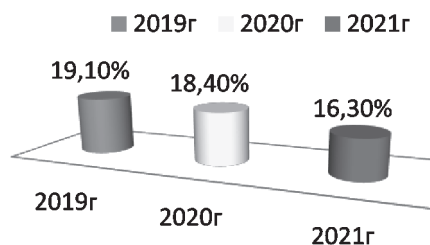


Рис 1. Частота госпитальной летальности у больных ОКС

Таблица 1

Смертность пациентов, госпитализированных в поздние сроки ОКСпСТ за 2019–2021 гг.

Показатель		Умерли n (%)	Живы n (%)	P
Все пациенты с ОКС за 2019–2021 гг. (n=5012)		891 (17,78%)	4121 (82,22%)	p=0,013
Возраст				
>65 лет	3968	621 (12,3%)	3347 (87,6%)	p=0,036
<65 лет	1044	270	774	
Пол				
мужской	3793	617 (12,3%)	3176 (87,6%)	p=0,368
женский	1219	274 (5,4%)	945 (94,6%)	
Артериальная гипертензия				
есть	3015	584 (11,65%)	2431 (88,35%)	p=0,003
нет	1997	307 (6,12%)	1690 (93,88%)	
Курение				
да	4007	703 (14,02%)	3304 (85,97%)	p=0,0092
нет	1005	188 (3,75%)	817 (96,25%)	
Фракция выброса левого желудочка < 55 %	1753	267 (5,32%)	1486 (94,67%)	p=0,009
> 55 %	3259	624 (12,45%)	2635 (87,54%)	p=0,032
Сахарный диабет				
да	2064	215 (4,28%)	1849 (9,7%)	p=0,278
нет	2948	676 (13,48%)	2272 (86,5%)	
Реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство) за период госпитализации проводилась	2650	134 (2,67%)	2516 (97,32%)	p=0,035
не проводилась	2362	757 (15,1%)	1605 (84,9%)	

Как видно из результатов, приведенных в таблице, смертность за время госпитализации была достоверно выше у мужчин, чем у женщин. Следует отметить, что средний возраст женщин, включенных в исследование, был достоверно выше, чем возраст мужчин (68,2 + 11,2 vs 58,0 ± 12,7 года, p=0,003). Пациенты с сахарным диабетом, поступившие в стационар в поздние сроки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, за госпитальный период умирали чаще, чем пациенты без диабета, однако различия между подгруппами недостоверны. Наличие или отсутствие артериальной гипертензии не оказало существенного влияния на госпитальную смертность.

Госпитальная смертность курильщиков оказалась существенно выше, чем у некурящих па-

циентов, разница между группами высоко достоверна. Достоверно более высокая смертность за время стационарного лечения имела место у пациентов со сниженной фракцией выброса.

Чрескожное коронарное вмешательство (ангиопластика со стентированием) за время госпитализации было проведено 2650 (52,8%) пациентам, госпитализированным позднее 48 часов от начала симптомов ОКСпСТ. В этой подгруппе госпитальная смертность составила 2,67%, что достоверно ниже, чем в подгруппе пациентов, которым проводилась только консервативная терапия (15,1% p=0,035).

2305 больных с ОКС были доставлены в стационар СМП при вызове её на дом. Из них: 1802 больных (78,2%) поступили в стационар после первого вызова СМП; 503 (21,8%) больных были

доставлены в стационар после повторного вызова и приезда СМП. Проведён анализ историй болезни данных больных. На станции СМП выявлены причины повторных вызовов СМП. В каче-

стве рисков событий и ущерба рисков поздней госпитализации больных ИМ рассматривали госпитальную летальность, госпитализации вызовы СМП по поводу ИБС (рис. 2).



Рис 2. Удельный вес больных с диагнозом ОКС, доставленных в стационар по СМП

Из 2465 больных ИМ 1696 человек (68,8%) с ОКС обращались до госпитализации в поликлинику по месту жительства в связи со стенокардией. Среди них 73 (2,96%) были госпитализированы с диагнозом ОКС после первого осмотра врачом поликлиники. 396 (16,1%) пациентов были на-

правлены в стационар при повторном обращении в поликлинику на следующий день после первого обращения или через день. 300 (12,2%) больных обращались в поликлинику в течение 7 дней (рис. 3).



Рис 3. Удельный вес больных, обратившихся в поликлинику по месту жительства в связи с ОКС до госпитализации

139 (2,77%) больных с жалобами на боли в сердце по 1–3 раза не получили направление в стационар и обращались самотёком в РНЦЭМП.

103 (2,05%) больных с диагнозом ОКС были доставлены в РНЦЭМП из других ЛПУ.

Таким образом, в РНЦЭМП за 2019–2021 гг. обратились 5012 больных с диагнозом ОКС, из которых: обращались самотёком – 139 (2,77%), по линии СМП – 2305 (45,9%), по направлению – 2465 (49,2%), из других ЛПУ – 103 (2,05%) (рис. 4).

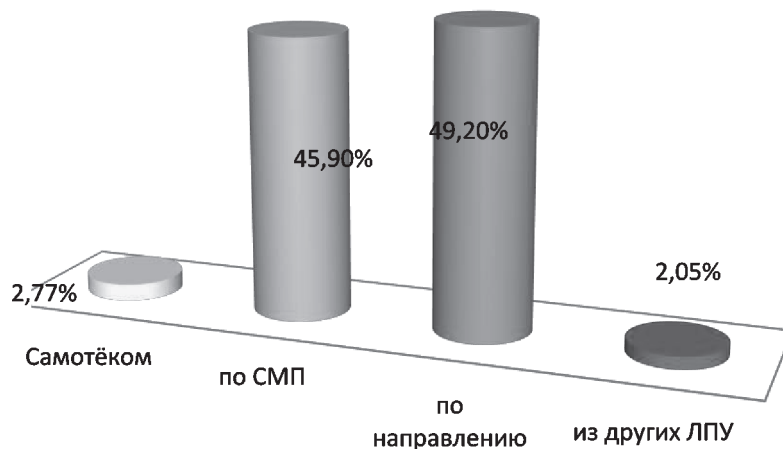


Рис. 4. Обращаемость больных с ОКС в РНЦЭМП

В ходе исследования было выявлено, что 130 (2,6%) больных с ОКС обращались в период до 2 часов с момента начала заболевания, 847

(16,9%)—2–4 часа, 1578 (31,5%)—4–6 часов, 1964 (39,2%)—6–12 часов, 488 (9,66%) больных—12 часов и более (рис. 5).

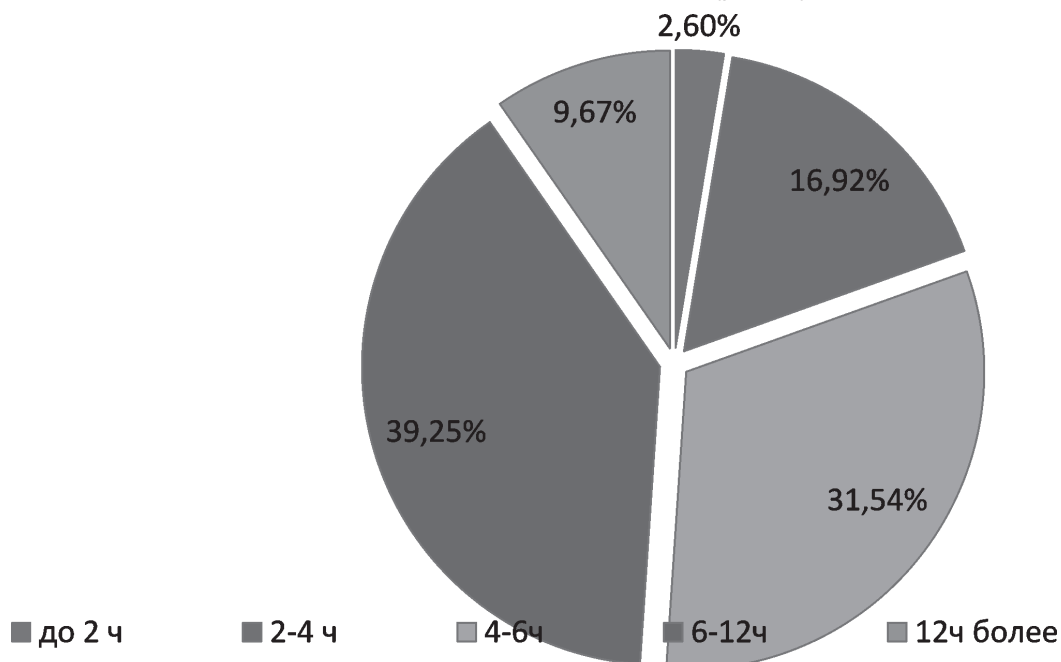


Рис 5. Время обращения больных в РНЦЭМП с ОКС

Проведено сопоставление назначения медикаментозной терапии больным ОКС с данными РНЦЭМП за 2019–2021 г. [7]. Частое назначение АСК и ингибиторы АПФа на догоспитальном этапе у больных ОКСпСТ, оцениваемых в МЗ РУз. В

наших и международных рекомендациях по лечению больных ОКС указано на необходимость скорейшего назначения этих препаратов от начала коронарной катастрофы [11, 13].

Таблица 2

Сравнительная характеристика использования медикаментозной терапии у больных ОКСпСТ в РНЦЭМП

	2019 г.	2020 г.	2021 г.
АСК в РНЦЭМП (%)	90,8%	92,1%	95,2%
АСК на догоспитальном этапе (%)	48,3%	50,6%	52,2%
Ингибиторы АПФ/БРА в РНЦЭМП (%)	63,2%	65,1%	67,9%
Ингибиторы АПФ/БРА на догоспитальном этапе (%)	41,4%	43,4%	46,3%

Антикоагулянты в РНЦЭМП (%)	70,6%	73,3%	76,1%
Антикоагулянты на догоспитальном этапе (%)	43,5%	45,8%	48,7%
β-блокаторы (%)	50,7%	53,4%	56,2%
Клопидогрель (%)	56,8%	58,7%	60,3%

Обсуждение. Среди пациентов, которые пережили наиболее опасный период и были госпитализированы позднее 48 часов от начала симптомов ОКСпST, по нашим данным, госпитальная смертность составила 19,1% в 2019 г., тогда как средняя смертность от ОКС с подъемом сегмента ST в 2021 г. данный показатель составляет 16,3% [10].

Была проведена оценка связи таких известных факторов риска, как пол, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и курение со смертностью пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, госпитализированных в поздние сроки – позднее 48 часов после начала симптомов.

Важнейшим не корригируемым фактором, увеличивающим смертность от ОКС с подъемом сегмента ST, является возраст [7,8]. Возраст оказал значимое независимое влияние на госпитальную и отдаленную смертность пациентов, госпитализированных в поздние сроки инфаркта миокарда.

Хотя ишемическая болезнь сердца развивается у мужчин в среднем на 7–10 лет раньше, инфаркт миокарда остается основной причиной смертности женщин [16]. Дебаты о том, оказывает ли женский пол независимое влияние на смертность при инфаркте миокарда, продолжаются. Есть данные, что женщины нередко поступают в стационары позже мужчин, ЧКВ им проводится реже [12]. В данном исследовании госпитальная смертность среди женщин была достоверно выше, чем среди мужчин; тем не менее независимого влияния пола на госпитальный и отдаленный прогнозы пациентов, госпитализированных позднее 48 ч от начала симптомов ОКС с подъемом сегмента ST, не выявлено. Более высокая госпитальная смертность женщин наиболее вероятно была обусловлена разницей в возрасте (женщины, включенные в исследование, были старше мужчин).

Как известно, более трети всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний напрямую связаны с курением [9,10]. В популяции в целом инфаркт миокарда развивается значительно чаще у курильщиков, чем у некурящих [10]. С другой стороны, большинство исследований, проводившихся как в эру тромболитической терапии, так и в эру первичного ЧКВ, свидетельствуют, что среди пациентов с уже случившимся инфарктом курильщики умирают чаще, чем некурящие [11, 12]. Тем не менее при длительном наблюдении с учетом возраста и других факторов риска независимая связь между курением и более низкой отдаленной смертностью утрачивается.

Сахарный диабет и артериальная гипертензия не оказали значимого влияния на госпитальную и отдаленную смертность пациентов, включенных в исследование. Вероятно, это связано с тем, что инфаркт миокарда как наиболее грозное следствие этих двух факторов риска, определяющее прогноз, у исследуемых пациентов уже случился.

Также проанализировано влияние реваскуляризации (баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий), проведенной позднее 48 часов от начала симптомов инфаркта миокарда, на госпитальную и отдаленную смертность. Большая часть опубликованных работ об эффективности ЧКВ у пациентов, госпитализированных в поздние сроки инфаркта, таких, как исследование OAT, метаанализ Ioannidis и Kastridis, касаются лишь ситуаций с полностью окклюзированной инфаркт-связанной артерией без наличия клинических симптомов [14, 15]. В этих случаях не показано влияние восстановления кровотока как на госпитальную, так и на отдаленную выживаемость [16]. Однако бессимптомная хроническая окклюзия – далеко не единственно возможная ангиографическая и клиническая ситуация у пациента с инфарктом миокарда, госпитализированного позднее 48 часов от начала заболевания [13,14]. По нашим данным, госпитальная смертность среди пациентов, поступивших в стационар в поздние сроки, оказалась ниже при проведении реваскуляризации по сравнению с теми, кому проводилась только консервативная терапия. Однако при анализе отдаленной смертности за период наблюдения в течение 3 лет было выявлено, что проведение ЧКВ позднее 48 часов после начала симптомов острого инфаркта миокарда независимо связано с более низкой смертностью, чем с консервативной терапией.

При использовании медикаментозной терапии у больных ОКСпST самыми актуальными остаются следующие препараты: АСК, антикоагулянты, ингибиторы АПФ/БРА.

Выводы. Факторами, оказывающими наиболее сильное независимое влияние на госпитальную и отдаленную смертность пациентов, поступивших в стационар в поздние сроки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, являются возраст и сниженная фракция выброса левого желудочка. Реваскуляризация, выполненная в поздние сроки инфаркта миокарда, независимо связана с более низкой отдаленной, но не госпитальной смертностью.

Одна треть больных ИМ (34,8%) доставляются СМП в стационар после ее повторного приезда,



что ведет к задержке госпитализации и, как следствие, к возрастанию госпитальной летальности в 2,2 раза.

Поздняя госпитализация больных ИМ из-за ее отсутствия при первом приезде СМП приводит в конечном итоге к осложненному течению ИБС, что проявляется возрастанием числа вызовов СМП в 3 раза и увеличением количества госпитализаций по поводу ИБС в постинфарктном периоде в 1,5 раза.

Факторами риска поздней госпитализации в порядке возрастания частоты их встречаемости являются: вызов дополнительной бригады СМП для транспортировки больного ИМ; вызов реанимационной бригады СМП; ошибка фельдшера или врача СМП в постановке диагноза при первичном

осмотре больного ИМ; отказ больного ИМ от госпитализации при первом вызове СМП; повторный вызов врачебной бригады СМП.

Все вышеупомянутые факторы модифицируемые и могут быть минимизированы при соответствующих управленческих решениях.

Причинами поздней диагностики ИМ в поликлинике и, соответственно, пролонгации госпитализации, которая в 2–3 раза способствует увеличению госпитальной летальности, являются недооценка клинического состояния больных, неверная интерпретация электрокардиографических данных, невозможность записи ЭКГ при вызове на дом, отсутствие лабораторного подтверждения ИМ кардиоспецифическими ферментами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Поликутина О.М., Клименкова А.В. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Особенности догоспитальной диагностики // Неотложная кардиология. 2018. № 1. С. 3–15.
2. Белова С.А., Лукин О.П., Белов Д.В., Пешиков О.В., Арефьев Н.О. Особенности маршрутизации пациентов с ишемической болезнью сердца в Челябинской области // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. Т. 2. № 3 (18). С. 46–50.
3. Голощапов-Аксенов Р.С., Семенов В.Ю., Лакунин К.Ю., Кича Д.И., Баженова А.И. Опыт использования медико-экономических стандартов лечения заболеваний с применением рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения // Менеджер здравоохранения. 2018. № 1. С. 52–60.
4. Горбачев В.И., Антипина Л.Г., Горбачева С.М. Нормативные аспекты проведения тромболитика при остром коронарном синдроме // Фарматека. 2020. Т. 27. № 3. С. 118–121.
5. Деревянных Е.В., Горбачев И.И., Швецова Е.Д., Фомин В.В., Середенко А.А. Диагностика острого коронарного синдрома // Национальное здоровье. 2018. № 4. С. 49–52.
6. Зайцева Т.В., Лойфман В.М., Рудман В.Я., Теряев С.А., Калашников К.А., Пугачев К.Н., Лукьянчикова В.Ф., Бережная Л.Г., Морозова Е.А., Букатова И.Ф., Барышко С.Ю. Организация медицинской помощи больным при остром коронарном синдроме // Здравоохранение Дальнего Востока. 2020. № 4 (86). С. 13–18.
7. Инжеватова А.Е., Шаталова М.С., Морозов А.М. Современные методы лечения острого коронарного синдрома. В сборнике: Молодежь, наука, медицина. материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. 2019. С. 422–425.
8. Каримов У.Б., Мамасалиев Н.С., Эрлих А.Д. Острые коронарные синдромы в Ферганской долине Узбекистана: Пути оптимизации лечения // Наука вчера, сегодня, завтра. 2016. № 2–1 (24). С. 48–56.
9. Киреев К.А., Краснопеев А.В. Оценка эффективности госпитального алгоритма отбора на коронарные вмешательства при остром коронарном синдроме // Эндovasкулярная хирургия. 2018. Т. 5. № 4. С. 445–451.
10. Киреев К.А., Москвичёва М.Г., Фокин А.А., Киреева Т.С. Маршрутизация больных и выбор реперфузионной терапии при острой коронарной патологии (опыт Челябинской области) // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. 2015. Т. 15. № 1. С. 52–58.
11. Козик В.А., Ложкина Н.Г., Глебченко Е.А., Хасанова М.Х., Куимов А.Д. Острый коронарный синдром: современные стратегии реперфузии и медикаментозного лечения // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С.38–45.
12. Кондакова Н.А., Широких И.В. Оценка эффективности введения мер по маршрутизации больных с острым коронарным синдромом. В книге: Санкт-Петербургские научные чтения–2019. Тезисы VIII международного молодежного медицинского конгресса. Санкт-Петербург, 2019. С. 117.
13. Мамутов Р.Ш., Уринов О., Бекбулатова И.Р., Анарбаева М.Р., Абидова Д.Э. Клинико-эпидемиологическое изучение острого коронарного синдрома/острого инфаркта миокарда по данным регистра в одном из районов г. Ташкента



- // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. №12(3). С.10–17.
14. Марков Д.С., Огнева Е.Ю., Гуров А.Н. Организация оказания специализированной медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями [HYPERLINK «https://elibrary.ru/item.asp?id=36613550»](https://elibrary.ru/item.asp?id=36613550) сердечно-сосудистой [HYPERLINK «https://elibrary.ru/item.asp?id=36613550»](https://elibrary.ru/item.asp?id=36613550) системы в сосудистых центрах Московской области // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2018. Т. 26. № 5. С. 320–323.
 15. Мащенко Д.В., Крупович А.Я., Шагжиев Б.Э. Анализ временных показателей маршрутизации больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. В книге: Медицина завтрашнего дня. Материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Сборник научных трудов. 2019. С. 17–18.
 16. Радушкевич В.Л., Рожков С.А., Окуневский А.И., Чурсин А.А., Вахтина Е.Б., Боев Д.Е. Организационные аспекты догоспитальной медицинской помощи при остром коронарном синдроме на территории Воронежской области // Скорая медицинская помощь. 2016. Т. 17. № 4. С. 15–20.
 17. Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Попова Ю.В., Киселев А.Р., Коносова И.Д., Гриднев В.И. Подходы к оптимизации временных показателей оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в системе федерального регистра острого коронарного синдрома и мониторинга Минздрава России // Кардиологический вестник. 2017. Т. 12. № 4. С. 82–87.
 18. Усова Т.Е., Печенкина М.В. Частота использования тромболитической терапии при остром коронарном синдроме // В сборнике: Сборник 71-й межвузовской (VI Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции с международным участием. 2017. С. 213–214.
 19. Хачатрян Г.И., Раскатова Е.В., Вартанов П.В., Беляков Г.А., Степанян А.В., Мадаминов И.Я., Абдуллаев А.Б., Мансуров С.К., Сиротская Е.В. Результаты рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на базе регионального сосудистого центра // Эндоваскулярная хирургия. 2019. Т. 6. № 1. С. 44–51.
 20. Хусаинова Д.Ф., Холкин И.В., Соколова Л.А. Мониторинг качества тромболитической терапии при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе // Терапия. 2018. № 7–8 (25–26). С. 106–110.



НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫХ МЫШЕЧНЫХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ ИБС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА СТАТИНОВ В ПЕЧЕНИ

Р.Б. АЛИЕВА¹, А.А. АБДУЛЛАЕВ², А.Б. ШЕК¹, Д.В. ЗАКИРОВА², Н.З. СРОЖИДИНОВА¹,
Л.Э. КАН¹, Ш.У. ХОШИМОВ¹, А.Р. КИМ¹

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии,²
Центр передовых технологий Министерства инновационного развития,
г. Ташкент, Узбекистан.

XULOSA

YURAK ISHEMIK KASALLIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA STATINLAR BILAN BOG'LIQ MUSHAK BELGILARINING BA'ZI XUSUSIYATLARI JIGARDA STATINLAR METABOLIZMI VA TASHISHINI TARTIBGA SOLUVCHI GENLARNING POLIMORFIZMIGA BOG'LIQ.

R.B. Alieva¹, A.A. Abdullaev², A.B. Shek¹, D.V. Zokirova², N.Z. Srojidinova¹, L.E. Kan¹, Sh.U. Xoshimov¹, A.R. Kim¹

¹Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,² Innovatsion rivojlanish vazirligining Ilg'or texnologiyalar markazi, Toshkent, O'zbekiston.

Maqsad. Yurak ishemik kasalligi (YIK) bo'lgan bemorlarda statinlar bilan bog'liq mushak simptomlarining paydo bo'lishiga jigarda statinlar almashinuv va transportini tartibga soluvchi genlar polimorfizmining mumkin bo'lgan ta'sirini o'rganish.

Materiallar va usullar. Vaziyatni nazorat qilish tadqiqotida surunkali YIK bo'lgan 63 bemor ishtirok etdi. «Kafolat» guruhi miyopatiyaning klinik belgilari bo'lgan 13 bemordan iborat bo'lib, ulardan 4 nafarda bir vaqtning o'zida transaminaza darajasi 3 baravar yuqori bo'lgan. Nazorat guruhiga simvastatin bilan davolashda nojo'ya ta'sir ko'rsatmagan surunkali koronar arteriya kasalligi bilan og'rigan 50 nafar bemor kiritilgan. Genotiplash PCR-RFLP usuli bilan amalga oshirildi.

Natijalar. Eng keng tarqalgan gomozigotli genotiplarning tarqalishini varianti bilan solishtirganda, «holat» guruhida CYP3A5 genining *3/*3 genotipi ustunlik qilgani ma'lum bo'ldi (OR 8,56; 95% CI 2,14–34,1; P=0,003). Vaziyat guruhida SLCO1B1 geni allellarining tarqalish chastotasini solishtirganda, C allelini tashish ustunlik qildi (OR 3,54; 95% CI 1,35–9,27; $\chi^2=5,7$; P=0,017).

Xulosa. YIK bilan og'rigan bemorlarda, etnik o'zbeklarda, CYP3A5 genining *3/*3 genotipini va SLCO1B1 genining C allelini tashish statin bilan bog'liq mushak simptomlarining paydo bo'lishi bilan bog'liq.

Kalit so'zlar: statin bilan bog'liq mushak belgilari, jigarda statinlarning metabolizmi va tashishini tartibga soluvchi genlarning polimorfizmlari.

SUMMARY

SOME FEATURES OF STATIN-ASSOCIATED MUSCLE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF GENES REGULATING METABOLISM AND TRANSPORT OF STATINS IN THE LIVER

Alieva R.B.¹, Abdullaev A.A.², Shek A.B.¹, Zakirova D.V.², Srozhidinova N.Z.¹, Kan L.E.¹, Khoshimov Sh.U.¹, Kim A.R.¹

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology,²
Center for Advanced Technologies of the Ministry of Innovative Development, Tashkent, Uzbekistan.

The objective is to study the possible influence of polymorphism of genes regulating metabolism and transport of statins in the liver on the occurrence of statin-associated muscle symptoms in patients with coronary heart disease (CHD).

Materials and methods Protocol of research based on «case-control» studies included 63 patients with chronic CHD. The «case» group contained 13 patients with clinical statin-induced muscle «intolerance» symptoms, of them—4 patients had also elevation of serum transaminase level >3. The «control» group contained 50 patients with chronic CHD, without side-effects by simvastatin treatment. Genotyping was performed by means of PCR-RFLP method.

Results Compared prevalence of the most frequent homozygous genotypes with that of the variant ones demonstrated that in the «case» group the *3/*3 genotype of the CYP3A5 gene (OR 8.56; 95% CI 2.14–34.1; P=0.003) and C allele of the SLCO1B1 gene carrier (OR 3.54; 95% CI 1.35–9.27; $\chi^2=5.7$; P=0.017) occurred to be predominant.

Conclusion. In IHD patients, ethnic Uzbeks, carriage of the *3/*3 genotype of the CYP3A5 gene and the C allele of the SLCO1B1 gene is associated with the occurrence of statin-associated muscle symptoms.

Keywords: statin-associated muscle symptoms, polymorphisms of genes regulating metabolism and transport of statins in the liver.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫХ МЫШЕЧНЫХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ ИБС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА СТАТИНОВ В ПЕЧЕНИ

Р.Б. Алиева¹, А.А. Абдуллаев², А.Б. Шек¹, Д.В. Закирова², Н.З. Срождинова¹, Л.Э. Кан¹, Ш.У. Хошимов¹, А.Р. Ким¹

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии,² Центр передовых технологий Министерства инновационного развития, г. Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить возможное влияние полиморфизма генов регуляции метаболизма и транспорта статинов в печени на возникновение статин-ассоциированных мышечных симптомов у больных ИБС.

Материал и методы. В исследование по методу «случай–контроль» были включены 63 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Группу «случай» составили 13 пациентов, у которых были зарегистрированы клинические симптомы миопатии, у 4 из них одновременно отмечено повышение уровня трансаминаз >3 раз. В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС, без побочных эффектов при лечении симвастатином. Генотипирование было выполнено PCR-RFLP методом.

Результаты. При сравнении распространённости наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными оказалось, что в группе «случай» преобладал генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ 8,56; 95% ДИ 2,14–34,1; P=0,003). При сравнении частоты распределения аллелей гена SLCO1B1 в группе случай преобладало носительство аллели С (ОШ 3,54; 95%; ДИ 1,35–9,27; $\chi^2=5,7$; P=0,017).

Заключение. У больных ИБС, этнических узбеков, носительство генотипа *3/*3 гена CYP3A5 и аллеля С гена SLCO1B1 связано с возникновением статин-ассоциированных мышечных симптомов.

Ключевые слова: статин-ассоциированные мышечные симптомы, полиморфизмы генов регуляции метаболизма и транспорта статинов в печени.

Побочные эффекты статинов, по данным многоцентровых исследований, встречаются относительно редко, примерно у 1–5% исследуемых в виде миалгии и повышения ферментов печени, которые обычно носят обратимый характер и проходят после отмены препаратов (1). В то же время, в практической деятельности частота побочных эффектов может быть выше, поскольку в многоцентровые исследования не включают пациентов с непереносимостью статинов в анамнезе (2).

Европейское общество атеросклероза (EAS) в своём документе сфокусировало внимание на ассоциированных с приёмом статинов мышечных симптомах (SAMS) (3), которые действительно являются наиболее частыми среди побочных эффектов, однако это может привести к недооценке истинного количества пациентов с непереносимостью статинов (4). Канадская рабочая группа в своём обновлённом документе (5) предлагает различать полную и частичную непереносимость статинов, в зависимости от непереносимости любого статина в начальной дозе или некоторых статинов в определённой дозе.

Как известно, целью исследования GAUSS–3 явилось сравнение эффективности моноклонального антитела–ингибитора PCSK9 Эволокумаба с ингибитором притеночной абсорбции холестерина эзетимибом у пациентов (n=511) с непереносимостью статинов, что позволило выработать стратегию ведения больных с непереносимостью статинов (6). Отличительной особенностью подобных исследований является довольно высокий процент выявления больных с непереносимостью статинов, хотя в большинстве отбираются пациенты с мышечными симптомами, как, например, 832 из 7924 (10,5%) обследованных

через 1 месяц после лечения в исследовании PRIMO (7).

Известно, что предрасполагающими факторами, повышающими частоту побочных эффектов статинов, являются принадлежность к азиатской расе и генетические полиморфизмы, связанные с метаболизмом статинов (8, 9), что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить возможное влияние полиморфизма генов регуляции метаболизма и транспорта статинов в печени на возникновение статин-ассоциированных мышечных симптомов у больных ИБС.

Материал и методы. Исследование проводилось по методу случай–контроль, согласно протоколу, одобренному локальным этическим комитетом Республиканского специализированного центра кардиологии. У всех пациентов было получено информированное согласие до проведения исследования. В исследование были включены 63 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), верифицированной по наличию инфаркта миокарда в анамнезе, результатам функциональных тестов и/или коронарографии. Группу «случай» составили 13 пациентов, у которых при назначении начальной дозы симвастатина 10–20 мг/сут в течение года были зарегистрированы мышечные симптомы, связанные с симвастатином, сопровождавшиеся повышением уровня КФК в 3 и более раз, у 4 больных одновременно отмечалось повышение уровня трансаминаз выше 3 верхних норм.

В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС, при условии переносимости лечения симвастатином 20–40 мг и отсутствии побочных эффектов в течение 1 года и более.



Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, требующим лечения инсулином, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью выше II ФК (NYHA), хронической почечной и печёночной недостаточностью, а также до поступления имевших повышенный уровень трансаминаз.

Базисная терапия включала: антиагреганты (100%), бета-адреноблокаторы (бисопролол, 100%), при необходимости, ингибиторы АПФ (90%) и нитраты (60%).

Для оценки клинического статуса изучали факторы риска: повышенное АД, курение, индекс массы тела, сахарный диабет (СД); клинические и биохимические показатели; ЭКГ в 12 отведениях; 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ; тест с физической нагрузкой на велоэргометре; эхокардиографию (ЭхоКГ) и оценку толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ); коронарографию.

Спектр липидов крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), биохимические показатели (АлАТ, АсАТ, КФК) определяли на автоматизированном анализаторе «Daytona» («Randox», Ирландия). Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ (от.ед).

Выделение ДНК производили из цельной крови с помощью набора «Diatom™ DNA Prep 200» по стандартному протоколу фирмы-производителя (лаборатория «Isogene», Россия). Типирование образцов ДНК производилось с использованием системы энзиматической амплификации. Для проведения ПЦР-амплификации использовали наборы лаборатории «SibEnzyme» (Россия).

Использовалась следующая последовательность праймеров:

Для СYP3A5 (6986A>G)

F – (5-ССТGCСТTCAATTTTCACT–3)

R – (5-GGTCCAAACAGGGAAGAGGT–3).

Для BCRP (421C>A)

F – (5-TGTTGTGATGGGCACTCTGATG–3)

R – (5-ATCAGAGTCATTTTATCCACAC –3)

Для SLCO1B1 (521T>C):

F – 5-TTG TCA AAG AAG TTT GCA AAG TG–3

R – 5-GAA GCA TAT TAC CCA TGA GC –3

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности пакета статистического анализа Statistica 6.0.

Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 , а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 .

Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (odds ratio – ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для ОШ не включал в себя единицу. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Результаты. При сравнении основных исходных показателей обследованные в I (случай) и II (контроль) группе не имели различий (табл. 1). Непереносимостью считали появление вышеуказанных клинических симптомов, сопровождавшихся изменением биохимических показателей, при применении дозы симвастатина 10–20 мг/сут. Поэтому медиана дозы симвастатина в группе «случай» была в 2 раза меньше, чем в группе «контроль».

Таблица 1

Общая характеристика обследованных, n (%)*

Показатели	I гр. «случай», n=13	II гр. «контроль», n=50
Мужчины	6 (46%)	28 (56%)
Женщины	7 (54%)	22 (44%)
Возраст	55,9±11,5	61,7±9,0
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (15%)	16 (32%)
Сахарный диабет 2 типа	2 (15%)	16 (32%)
Продолжительность лечения, месяцы	3–12	12–24
Доза симвастатина, Медиана (диапазон), мг/сут	15 (10–20)	30 (20–40)
Общий ХС, мг/дл	216,5±41,5	205,1±35,5
ТГ, мг/дл	150,6±54,4	186,7±91,9

ХС ЛПНП, мг/дл	136,6±40,1	127,1±27,5
ХС ЛПВП, мг/дл	47,25±12,4	40,8±10,3
ХС ЛПОНП, мг/дл	30,1±10,9	37,6±18,2
КА, отн.ед.	4,0±1,0	4,3±1,2

Примечание: * – во всех случаях межгрупповые различия $P > 0,05$.

Частота изучаемых генотипов у больных ($n=63$) и здоровых лиц ($n=41$) во всех случаях соответствовала равновесному распределению Харди-Вайнберга.

При сравнении распространённости наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными (табл. 2) оказалось, что в группе «случай» преобладали генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ 8,56; 95% ДИ 2,14–34,1; $P=0,003$) и вариант-

ные генотипы TC и CC гена SLCO1B1 (ОШ 4,11; 95% ДИ 1,15–14,8), однако в последнем случае отмечалось значение $P=0,05$. При сравнении частоты распределения аллелей гена SLCO1B1 в группе «случай» (10/10) и в группе «контроль» (15/72), носительство аллеля С преобладало у больных с вызванными симвастатином мышечными симптомами (ОШ 7,2; 95% ДИ 1,70–13,56; $\chi^2=8,0$; $P=0,005$).

Таблица 2

Распределение изучаемых генотипов полиморфных маркеров генов в группах «случай» и «контроль» (1:3,85)

Генотипы		I «случай», n=13	II «контроль», n=50	ОШ, P
CYP3A5	*3/*3	7 (53,8%)	6 (12,0%)	ОШ 8,56 95% ДИ 2,14–34,1 χ^2 8,63; $P=0,003$
	*1-носители: *1/*3 и *1/*1	6 (46,2%)	44 (88,0%)	
BCRP	С-носители: CA (нет CC)	4 (30,8%)	8 (16,0%)	ОШ 2,33 95% ДИ 0,58–9,46 χ^2 0,66; $P=0,42$
	AA	9 (69,2%)	42 (84,0%)	
SLCO1B1	С-носители TC, CC	8 [^] (61,5%)	14 ^{^^} (28,0%)	ОШ 4,11 95% ДИ 1,15–14,8 χ^2 3,74; $P=0,05$
	TT	5 (38,5%)	36 (72,0%)	
SLCO1B1 (аллели)	С-аллели	10 (38,5%)	15 (15,0%)	ОШ 3,54; 95% ДИ 1,35–9,27; $\chi^2=5,7$; $P=0,017$
	Т-аллели	16 (61,5%)	85 (85,0%)	

Примечание: [^] – из них 2 с CC-генотипом; ^{^^} – из них 1 с CC-генотипом.

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных ИБС с вызванными симвастатином мышечными симптомами достоверно чаще встречались генотип *3/*3 гена CYP3A5 и носительство аллеля С гена SLCO1B1.

Обсуждение.. Существует более 30 семейств фармакометаболизирующих ферментов, среди которых важную роль играет полигенный эффект CYP3A семейства P-450, ответственных за метаболизм свыше 75% всех используемых в клинической практике лекарств, в том числе и статинов (10–12). При этом активность CYP3A является суммой активности семейства энзимов, включая CYP3A4 и CYP3A5 (13). Установлено, что симвастин метаболизируется как через CYP3A4, так и CYP3A5 (14), поэтому ингибирование этих энзимов, например грейпфрутовым соком, существенно повышает его концентрацию в крови (15).

В отличие от CYP3A4, который контролируется множеством полиморфизмов, полиморфизм

CYP3A5 (6986A>G) может быть полностью функциональным (3A5*1) или полностью отсутствовать (3A5*3) (13). Поскольку CYP3A5 представляет по меньшей мере 50% общего содержания CYP3A в печени, у людей, экспрессирующих этот функциональный полиморфизм, можно рассматривать его как важный маркер индивидуальных и этнических различий в метаболизме и эффекте зависящих от него лекарств. При этом существуют 30-кратные индивидуальные различия в экспрессии CYP3A5 в некоторых популяциях. В то же время *3 аллель, указывающий на низкий уровень метаболически активного CYP3A5 (генотип *1*3) или полное его отсутствие (генотип *3*3), является наиболее частым среди популяций, составляя: среди европеоидов 85–95%, афроамериканцев – 27–55%, корейцев – 30%, мексиканцев – 25%, японцев – 15% и 60% среди коренных обитателей Северной Америки (13, 16).



Так как экспрессия *3 аллеля сопровождается снижением активности CYP3A5, это может способствовать увеличению концентрации зависящих от него статинов в плазме крови. В исследовании Kim et al. (17) в группе здоровых волонтеров корейской национальности была обнаружена более высокая (в 3,3 раза выше) 12-часовая экспозиция симвастатина в крови у носителей генотипа CYP3A5 *3*3, что подтвердилось в другом исследовании, среди афроамериканцев (18), но не у европеоидов. Также в ряде исследований была показана связь носительства генотипа CYP3A5*3*3 с более высокой гиполипидемической эффективностью симвастатина у европеоидов и китайцев (19,20). В то же время в исследовании Fiegenbaum et al. не была обнаружена взаимосвязь между носительством CYP3A5*3 и эффективностью или переносимостью симвастатина (21).

Таким образом, метаболизм симвастатина складывается из эффектов, обусловленных CYP3A4 и функционального CYP3A5; существование этого двойного пути частично затеняет клинические эффекты генетического полиморфизма CYP3A5, но в случае его недостаточности требует большего спектра общей активности CYP3A у индивидуумов, в частности, большего участия CYP3A4.

Как уже отмечалось выше, 85% европеоидов не экспрессируют функционально полноценный CYP3A5. Однако нехватка функционального CYP3A5, заменяется у них метаболизмом через универсально выраженный CYP3A4 (22,23), что, возможно, является компенсаторным механизмом, выработанным в ходе эволюции. Этим могут объясняться отличия в эффекте симвастатина у азиатов (17,20) и афроамериканцев (17), у которых в общей сумме метаболизма важная роль принадлежит CYP3A5.

Таким образом, наблюдаемая частота непереносимости симвастатина в настоящем исследовании у пациентов—этнических узбеков может объясняться увеличением экспозиции его лактоновой формы в плазме крови. Норвежские исследователи (24) методом морфологического анализа обнаружили, что обе формы симвастатина: лактон, вследствие высокой липофильности способный проникать в мышцы, и кислота потенциально могут уменьшать количество «жизнеспособных» клеток в мышечной ткани.

Активный транспорт статинов главным образом зависит от транспортеров лекарств, принадлежащих к 2 семействам мембранных протеинов

плазмы: АТФ-связанных кассетных (ABC) и растворимых переносчиков (OATP/SLCOs). Однонуклеотидный полиморфизм гена растворимого белка-переносчика SLCO1B1 (с.521T>C) снижает транспортную активность OATP1B1, который уменьшает захват печенью кислотной формы симвастатина, что сопровождается увеличением его концентрации в плазме крови и, соответственно, риска миопатии при использовании высоких доз симвастатина (25, 26).

Как известно, впервые в исследовании SEARCH была установлена ассоциация между полиморфизмом гена растворимого переносчика SLCO1B1 (с.521T>C) и развитием миопатии среди пациентов, получавших 80 мг/сут симвастатина для носителей С-аллели (26). В исследование были включены 12 064 пациента, перенесших инфаркт миокарда, рандомизированные в 2 группы, получавшие симвастатин в дозе 20 и 80 мг/сут. Спустя 5 лет диагноз «установленной» миопатии, основанный на мышечных симптомах и повышении уровня КФК>10 раз был зарегистрирован у 49 из 6031 пациента, получавших лечение симвастатином в дозе 80 мг/сут, и ещё у 49 обследованных была зарегистрирована «начинающаяся» миопатия с повышением уровня КФК >3 раз и <5 раз при одновременном повышении уровня АЛТ более чем в 1,7 раза от исходного. В противоположность только 2 «установленных» и 6 «начинающихся» случаев миопатии были идентифицированы среди 6033 пациентов, получавших симвастатин в дозе 20 мг/сут. При этом наличие одного медленного аллеля С гена SLCO1B1 (с.521T>C) в исследовании Search повышало вероятность статин-индуцированной миопатии в 4,5 раза (95% ДИ 2,6–7,7), а при гомозиготном СС-носительстве—более чем в 16 раз (95% ДИ 4,7–61,1) по сравнению с ТТ-носителями.

Несомненно, что результаты большинства последующих исследований, подтвердивших или опровергнувших полученные в SEARCH результаты, не соответствуют его дизайну: по количеству обследованных, дозе симвастатина, длительности лечения, либо этническим (европеоиды) особенностям.

Заключение. У больных ИБС, этнических узбеков, с вызванными симвастатином мышечными симптомами, достоверно чаще встречались генотип *3/*3 гена CYP3A5 и носительство аллеля С гена SLCO1B1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data—2005. *Am J Cardiol* 2006; 97: 6C–26C.
2. Maningat P., Breslow J.L. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin-Intolerant Patients *N Engl J Med* 2011, 365; 2250–2251
3. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano



- AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1;36(17):1012–22
4. Thompson PD, Clarkson P Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681–90.
 5. Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng DS, Pearson GJ, Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29:1553–1568.
 6. Nissen S.E., Dent-Acosta R.E., Rosenson R.S., Stroes E., Sattar N., Preiss D., Mancini G.B.J., Ballantyne C.M., Catapano A., Gouni-Berthold I., Stein E.A., Xue A., Wasserman S.M., Scott R., Thompson P.D. and on behalf of the GAUSS–3 Investigators. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin-Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin-Intolerant Subjects 3 (GAUSS–3) Trial *Clinical Cardiology* Volume 39, Issue 3, pages 137–144, March 2016
 7. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients-the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414.
 8. Banach M., Rizzo M., Toth P., Farnier M., Davidson M.H., Al-Rasadi K., Aronow W.S. et al. Statin intolerance—an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel *Arch Med Sci* 2015; 11, 1: 1–23
 9. Birmingham B.K., Bujac S.R., Elsby R., Azumaya C.T., Wei C., Chen Y., Mosqueda-Garcia R., Ambrose H.J. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *Eur J Clin Pharmacol* (2015) 71:341–355
 10. Furge L.L., Guengerich F.P. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: An introduction. *Biochem Mol Biol Educ* 2006;34:66–74.
 11. Guengerich F.P. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol* 2008;21:70–83.
 12. Paulussen, A., Lavrijsen, K., Bohets, H., Hendrickx, J., Verhasselt, P., Luyten, W., Konings, F., Armstrong, M. Two linked mutations in transcriptional regulatory elements of the CYP3A5 gene constitute the major genetic determinant of polymorphic activity in humans. *Pharmacogenetics* 2000;10: 415–424
 13. Kuehl P., Zhang J., Lin Y. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27: 383–91.
 14. Prueksaritanont T., Ma B. and Yu N. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56:120–124.
 15. Lilja J.J., Kivistö K.T., Neuvonen P.J. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:384–390.
 16. Hustert E., Haberl M., Burk O. et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11:773–779.
 17. Kim K.A., Park P.W., Lee O.J., Kang D.K., Park J.Y. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:87–93.
 18. Kitzmiller J.P., Luzum J.A., Baldassarre D., Krauss R.M., Medina M.W. CYP3A4*22 and CYP3A5*3 are associated with increased levels of plasma simvastatin concentrations in the cholesterol and pharmacogenetics study cohort. *Pharmacogenetics and Genomics* 2014, 24:486–491
 19. Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E , et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004;14:523–5. [PubMed]
 20. Li Y.P., Zhang L.R., Jia M., Hu X.J. CYP3A1*3 allele is associated with lipid-lowering efficacy of simvastatin and atorvastatin in Chinese women. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:181–8. [PubMed]
 21. Fiegenbaum M., da Silveira F.R., Van der Sand C.R., Van der Sand L.C., Ferreira M.E., Pires R.C., Hutz M.H. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:551–558.
 22. Sata F., Sapone A., Elizondo G. et al. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:48–56.
 23. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348(6):538–49
 24. Skottheim I.B., Gedde-Dahl A., Hejazifar S. et al. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 2008;33:317–325.
 25. Pasanen M.K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*.2006;16:873–879
 26. Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F., Gut I., Lathrop M., Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359:789–799.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИСХОДНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ, ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ, ИМЕВШИХ И НЕ ИМЕВШИХ В АНАМНЕЗЕ COVID-19****С.Я. АБДУЛЛАЕВА, А.Г. НИКИШИН, Г.У. МУЛЛАБАЕВА, Ф.Ф. ЭРГАШЕВ,
Ш. У. ЭШМЕТОВ, Ж.О. АБДУРАЗАКОВ***Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии***ХУЛОСА****АОРТО-КОРОНАР ШУНТЛАШ АМАЛИЁТИНИ ЎТКАЗГАН, АНАМНЕЗИДАН COVID-19 БИЛАН КАСАЛ-ЛАНГАН ВА КАСАЛЛАНМАГАН БЕМОРЛАРНИНГ ДАСТЛАБКИ ЛАБОРАТОРИЯ МАЪЛУМОТЛАРИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ****С.Я. Абдуллаева, А.Г. Никишин, Г.У. Муллабаева, Ф.Ф. Эргашев, Ш. У. Эшметов, Ж.О. Абдуразаков**
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт Маркази

Турли тадқиқотлар натижалари грипп вируси келтириб чиқарадиган касалликка чалинган юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларда юрак-қон томир асоратлари ривожланиш хавфи юқори эканлигини кўрсатади. Аммо, умуман олганда, анамнезида вирусли инфекция (шу жумладан, COVID-19) ва ривожланган юрак-қон томир асоратлари ўртасидаги тўғридан-тўғри боғлиқликни тасдиқловчи маълумотлар кам. Шошилиш юрак жарроҳлигига муҳтож бўлган анамнездан COVID-19 билан касалланган амалиётдан олдинги беморлар учун халқаро кўрсатмаларда ягона протоколлар мавжуд эмас. Шу муносабат билан, мақола анамнездан COVID-19, булгае аорто-коронар шунтлаш ўтказган беморларда асосий лаборатория параметрларининг хусусиятларини қиёсий жиҳатдан ўрганишга бағишланган.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, коронар артерия, аорто-коронар шунтлаш, вирусли инфекция, COVID-19.**SUMMARY****COMPARATIVE ASSESSMENT OF LABORATORY DATA OF THE PATIENTS WHO UNDERWENT AORTIC CORONARY BYPASS SURGERY AND WITH AND WITHOUT HISTORY OF COVID-19 INFECTION****S.Ya. Abdulaeva, A.G. Nikishin, G.U. Mullaboeva, F.F. Ergashev, Sh.U. Eshmetov, J.O. Abdurazakov**
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

The results of various studies show that patients with cardiovascular disease caused by influenza virus have a higher cardiovascular risk of complications. However, generally, there is not enough data in the anamnesis to confirm a direct connection between viral infection (including COVID-19) and cardiovascular complications. There are no single protocols in international guidelines for preoperative patients with a history of covid-19 who requires emergency cardiac surgery yet. In this regard, the Article is devoted to a comparative study of the characteristics of basic laboratory parameters in patients with aortic coronary shunting with a history of COVID-19.

Keywords: Ischemic heart disease, coronary artery, aortic coronary bypass, viral infection, COVID-19.**РЕЗЮМЕ****СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИСХОДНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ, ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ, ИМЕВШИХ И НЕ ИМЕВШИХ В АНАМНЕЗЕ COVID-19****С.Я. Абдуллаева, А.Г. Никишин, Г.У. Муллабаева, Ф.Ф. Эргашев,
Ш. У. Эшметов, Ж.О. Абдуразаков***Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии*

Итоги различных исследований демонстрируют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших заболевание, вызванное вирусом гриппа. Но в целом данных, подтверждающих прямую корреляцию между вирусной инфекцией (в т.ч. COVID-19) в анамнезе и развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями, довольно мало. В международных рекомендациях нет единых протоколов для предоперационных пациентов с COVID-19 в анамнезе, которым требуются неотложные кардиохирургические вмешательства. В связи с этим, статья посвящена изучению в сравнительном аспекте особенности базовых лабораторных показателей у пациентов, перенесших АКШ с COVID-19 в анамнезе

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, вирусная инфекция, COVID-19.

Актуальность. Несомненно, в условиях пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями выделяются в особую группу риска. Комбинация ИБС и COVID-19 значительно затрудняет диагностику, а также выбор тактики лечения и определение госпитализации больных с неотложными состояниями [1]. Помимо этого, хотя у многих лиц заболевание протекает без выраженной клиники, в бессимптомной или легкой форме [2], независимо от формы течения заболевания опубликованные данные указывают на сохраняющиеся длительное время в постковидном периоде изменения в системе гемостаза и повышенный уровень маркеров воспаления у переболевших пациентов [3,4]. Гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, прогрессирование атеросклероза, протромботическая активация системы с высокой вероятностью могут развиваться не только в остром, но и в длительном периоде COVID-19 (Long COVID) [5], что может быть весомым противопоказанием к хирургическому вмешательству.

Итоги различных исследований демонстрируют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших грипп [4, 6, 7]. Но в целом данных, подтверждающих прямую корреляцию между вирусной инфекцией (в т.ч. COVID-19) в анамнезе и развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями, довольно мало [8, 9]. В международных рекомендациях нет единых

протоколов для предоперационных пациентов с COVID-19 в анамнезе, которым требуются неотложные кардиохирургические вмешательства [10].

Цель. Изучить в сравнительном аспекте особенности базовых лабораторных показателей у пациентов, перенесших АКШ с COVID-19 в анамнезе

Материалы и методы. Выполнено исследование 115 больных, перенесших коронарное шунтирование (от 2-х до 4х шунтов). Все пациенты получали общепринятую базисную терапию, включавшую ацетилсалициловую кислоту (АСК), клопидогрел, бета-адреноблокатор бисопролол 2,5–5 мг/сут, ингибитор АПФ, розувастатин 20 мг/сут.

Пациенты были разделены на 2 группы, с учетом перенесенного ранее COVID-19. Первую группу составили пациенты, имевшие в анамнезе COVID-19 (n=29), а вторую соответственно без перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе (n=86).

Анализ сопутствующей патологии проводился у пациентов в аспекте регистрации сердечно-сосудистой патологии и хронических заболеваний в анамнезе. О факте наличия сопутствующей патологии судили по данным анализа медицинской документации и результатам стационарного обследования пациентов.

Результаты. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. В отношении исходных лабораторно-инструментальных данных наблюдалась следующая картина.

Таблица 1

Общий анализ крови в группах

	COVID (n=29)	P	Чистые (n=86)
Лейкоциты, 10 ^{*9} /л	6,7±1,7	0,16	7,5±1,9
Гемоглобин, г/л	125,6±12,3	0,83	126,4±11,2
Эритроциты, 10 ^{*12} /л	4,5±0,4	0,18	4,4±0,3
Тромбоциты, 10 ^{*9} /л	247±61,9	0,49	234,4±43,2
СОЭ, мм/ч	15,6±11,1	0,46	17,9±10,4

Примечание: *различия достоверны, при P≤0,05

В отношении общего анализа крови значимых различий между группами не выявлено.

При изучении липидного спектра бросается в глаза гипертриглицеридемия в группе паци-

ентов, перенесших COVID-19: 202,8±80 мг/дл к 150,3±47,1 в группе больных без COVID-19 в анамнезе, P=0,01.

Таблица 2

Липидный спектр в группах

	COVID (n=29)	P	Чистые (n=86)
ОХС мг/дл	168,8±28,7	0,94	169,5±32,4
ТГ мг/дл	202,8±80	0,01	150,3±47,1
ЛПВП мг/дл	36±4,9	0,30	34,4±5,9
ЛПОНП мг/дл	40,5±16	0,09	32,4±12,2
ЛПНП мг/дл	92,1±29	0,50	98,2±29,7
КаХС	3,8±0,9	0,31	4,1±1

Примечание: *различия достоверны, при P≤0,05.



При этом между группами не отмечается различий в уровне тощачевой глюкозы и гликированного гемоглобина, но при этом регистрируется достоверное преобладание прямой фракции

билирубина в группе пациентов, перенесших COVID-19: $0,9 \pm 2,2$ к $2,6 \pm 1,0$ в группе больных без COVID-19 в анамнезе, $P=0,003$.

Таблица 3

Биохимический анализ крови в группах

	COVID (n=29)	P	Чистые (n=86)
Глюкоза, ммоль/л	$6,6 \pm 1,9$	0,32	$7,3 \pm 2,6$
HbA _{1c} г/л	$8,9 \pm 1,9$	0,26	$7,5 \pm 1,6$
АЛТ МЕ/л	$43 \pm 34,6$	0,51	$32,6 \pm 14,9$
АСТ МЕ/л	$39,1 \pm 31,6$	0,67	$32,2 \pm 14,1$
Билирубин общий, мкмоль/л	$12,3 \pm 4,3$	0,33	$14,1 \pm 5,3$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$4,9 \pm 2,2$	0,003	$2,6 \pm 1,0$
Билирубин непрямой, мкмоль/л	$7,7 \pm 2,9$	0,04	$9,9 \pm 2,7$
Креатинин, мкмоль/л	$95,5 \pm 22,9$	0,08	$108,9 \pm 22,6$
Мочевина, ммоль/л	$11,1 \pm 6,9$	0,66	$13,4 \pm 11,2$
СКФ (ЕПІ) мл/мин/1,73м ²	$70,2 \pm 13,4$	0,10	$81,2 \pm 16,5$
СРБ мг/л	$15,8 \pm 8,4$	0,06	$8,6 \pm 1,8$

Примечание: *различия достоверны, при $P \leq 0,05$.

В группе пациентов, перенесших COVID-19, наблюдается ожидаемо более высокий уровень С-реактивного белка $15,8 \pm 18,4$ г/л к $8,6 \pm 1,8$ г/л,

а также фибриногена: $4,2 \pm 1,4$ к $3,3 \pm 0,8$ в группе больных без COVID-19 в анамнезе, $P=0,04$.

Таблица 4

Коагулограмма в группах

	COVID (n=29)	P	Чистые (n=86)
ПТВ, сек	$14,7 \pm 1$	0,16	$15,7 \pm 2,2$
МНО, у.е.	$1,1 \pm 0,1$	0,16	$1,2 \pm 0,2$
АЧТВ, сек	$26,5 \pm 2$	0,25	$28,2 \pm 4,7$
Фибриноген, г/л	$4,2 \pm 1,4$	0,04	$3,3 \pm 0,8$

Примечание: *различия достоверны, при $P \leq 0,05$.

При изучении водно-электролитного баланса опять же регистрируются более высокие цифры калия и натрия в группе пациентов, перенесших COVID-19: $4,7 \pm 0,4$ ммоль/л к $4,3 \pm 0,5$ ммоль/л,

$P=0,07$ и $151,3 \pm 2,2$ ммоль/л к $143,4 \pm 4,7$ ммоль/л, $P=0,003$ соответственно в группе больных без COVID-19 в анамнезе.

Таблица 5

Электролиты в группах

	COVID (n=29)	P	Чистые (n=86)
Калий, ммоль/л	$4,7 \pm 0,4$	0,07	$4,3 \pm 0,5$
Натрий, ммоль/л	$151,3 \pm 2,2$	0,002	$143,4 \pm 4,7$
Хлор, ммоль/л	$107 \pm 2,6$	0,25	$109,3 \pm 3,9$

Примечание: *различия достоверны, при $P \leq 0,05$.

Обсуждение. Сердечно-сосудистые проявления COVID-19 важны с точки зрения оценки и лечения инфицированных пациентов по всем классам тяжести заболевания. К ним относятся: переходящая и хроническая дисфункция миокарда, кардиогенный шок, аритмии и тромбоз сосудов.

Особое значение для кардиоторакального хирурга имеет протромботическое состояние, описанное при SARS-CoV-2. При анализе 1099 пациентов из более чем 550 больниц по всему Китаю, уровень D-димера был повышен у 46,4% про-

тестированных (260/560), и эта аномалия была расценена как предиктор смертности [11]. Также было высказано предположение, что микроваскулярный тромбоз и эндотелиальное повреждение легочной сосудистой сети могут опосредовать глубокую гипоксемию, наблюдаемую в тяжелых случаях. Появились рекомендации по антикоагулянтной терапии, и профилактический прием низкомолекулярного гепарина целесообразен для всех госпитализированных пациентов без противопоказаний [12].

Наши данные демонстрируют исходно более высокий уровень фибриногена в группе больных, перенесших COVID-19: $4,2 \pm 1,4$ г/л к $3,3 \pm 0,8$ г/л в группе больных без COVID-19 в анамнезе, $P=0,04$, что указывает на персистирующее воспаление, сохраняющееся в течение длительного периода времени после перенесенного заболевания, несомненный триггерный фактор для ухудшения течения ИБС, особенно в преддверии оперативного вмешательства.

Полученные результаты позволяют расценить в качестве потенциального предиктора неблагоприятного течения у больных ИБС, не только

острый период COVID-19, но и длительный постковидный период.

Выводы. У больных ИБС, перенесших COVID-19, повышенные уровни С-реактивного белка и фибриногена сохраняются не только в острый период COVID-19, но и в течение длительного постковидного периода.

COVID-19 представляет собой самостоятельный фактор развития риска сердечно-сосудистых осложнений не только в острый период, но и после исчезновения основных клинических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Farsky P.S., Feriani D., Valente B.B.P. et al. CABG Patients Infected with COVID-19. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;14:e007455. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007455
2. Gao Z., Xu Y., Sun C. et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54:12–6. doi:10.1016/J.JMII.2020.05.001
3. Lam MH-B., Wing Y-K., Yu MW-M. et al. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169:2142–7. doi:10.1001/ARCHINTERNMED.2009.384,
4. Чашин М. Г., Горшков А.Ю., Драпкина О. М., Косицына И.В., Голубев А.В., Чаус Н.И., Переходов С.Н. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3062. doi:10.15829/1728–8800–2021–3062
5. Wu J., Mamas M., Rashid M. et al. Patient response, treatments, and mortality for acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *Eur Hear J–Qual Care Clin Outcomes*. 2020;0:1–9. doi:10.1093/ehjqcc/qcaa062
6. Chughtai A.A., Tan T.C., Hitchen E.M. et al. Association of influenza infection and vaccination with cardiac biomarkers and left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. *IJC Hear Vasc*. 2020;31:1–6. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100648. 8.
7. Vejpongsa P., Kitkungvan D., Madjid M. et al. Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Influenza and Other Viral Respiratory Infections. *Am J Med*. 2019;132:1173–81. doi:10.1016/j.amjmed.2019.05.002,
8. Kaminski K.A., Kozuch M., Bonda T. et al. Coronary sinus concentrations of interleukin 6 and its soluble receptors are affected by reperfusion and may portend complications in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2009;206:581–7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.033.
9. Van Den Berg V.J., Umans VAWM, Brankovic M. et al. Stabilization patterns and variability of hs-CRP, NT-proBNP and ST2 during 1 year after acute coronary syndrome admission: Results of the BIOMArCS study. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:2099–106. doi:10.1515/ccm–2019–1320
10. Romiti S., Totaro M., Laderchi A, et al. Case Report: Emergency CABG Following Failure of PTCA in a COVID-19 Patient. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;7:620610. PMID: 33505996. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.620610>].
11. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Br Med J*. 2020;368:m1091. PMID: 32217556. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
12. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023–1026. PMID: 32338827 <https://doi.org/10.1111/jth.14810>].



ОРГАНИЗАЦИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАРАКАЛПАКСКОГО ФИЛИАЛА РНЦЭМП МЗ РУ

С.М. БЕГАЛИЕВ, А.К. МАДРЕЙМОВ

Каракалпакский филиал РНЦЭМП

ХУЛОСА

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИКНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИНИНГ РЕСПУБЛИКАЛИК ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМ ИЛМИЙ МАРКАЗИ НУКУС ФИЛИАЛИНИНГ ФАОЛИЯТИДАГИ ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ ВА УНИНГ ДОЛЗАРБ МУАММОЛАРИ

С.М. Бегалиев, А.К. Мадреймов

Республикалик шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази Нукус филиали

Мазкур мақолада Қорақалпоғистон Республикасининг шошилинч тиббий ёрдам бўлинмаларининг 10 йиллик, 2010 йилдан 2019 йилгача, шошилинч тиббий хизматининг фаолияти ўрганилиб, таҳлил қилиб чиқилди. Изланишдаги олинган натижаларга илмий изоҳ берилди. Ҳозирги вақтдаги шошилинч тиббий ёрдам хизматининг долзарб масалалари кўрсатилиб, уларнинг ечими, уни янада юқори ва сифатли қилиб фаоллаштирилиши аниқланди. Шошилинч тиббий марказнинг хизматини модернизациялаш йўллари тақдим этилди. Бундан ташқари ҳамма тадқиқотчилик материалларини чуқур ўрганиб, унга тиббий ҳужжатлар асосида далиллар келтирилиб, илмий изоҳ берилди. Янада тез тиббий ёрдам хизматларини асосита яхшилаб, шифокорларнинг ижтимоий статусларини кўтариб, уларнинг мутахассислигининг рақобатдошлигини оширишга тавсияномалар берилди.

Калит сўзлар: шошилинч тиббий ёрдам бўлинмаларининг хизмати, юқори ва сифатли шошилинч тиббий ёрдам кўрсатиш, шошилинч тиббий ёрдам бўлинмаларининг статистик кўрсаткичлари.

SUMMARY

ORGANIZATION EMERGENCY MEDICAL HELP AND ACTUAL QUESTIONS NUKUS BRANCH OF THE REPUBLICAN SCIENTIFIC CENTRE EMERGENCY MEDICAL HELP MINISTRY OF THE PUBLIC HEALTH OF THE REPUBLIC UZBEKISTAN

S.M. Begaliev, A.K. Madreymov

Nukus branch of the Republican scientific centre emergency

In persisting article explored and is analysed 10 year terms with 2010 on 2019, activity of the service emergency medical help city Nukus. Will Presented scientific motivation and interpretation got result of the study. Lit appeared actual problems of the service of emergency medicine, decision which will bring about rendering high-quality emergency medical help to population. The Offered ways of the further improvement, modernizations of the service of the centre of emergency medicine. Except this whole explored material scrupulous studied and is scientifically interpreted on base medical document on principle expert medicine. As well as recommendations are given on cause of the simplification of the service emergency medicine, increasing of the social status of the physician SEM and motivation of the stimulus to competitiveness to professions.

Keywords: Service of emergency medicine, qualitative rendering emergency medical help, statistical factors of the branch Nukus.

РЕЗЮМЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАРАКАЛПАКСКОГО ФИЛИАЛА РНЦЭМП МЗ РУ

С.М. Бегалиев, А.К. Мадреймов

Каракалпакский филиал РНЦЭМП

Проанализирована деятельность экстренной медицинской помощи города Нукуса за 10-летний период – с 2010 по 2019 г. Освещены актуальные проблемы службы экстренной медицины, решение которых будет способствовать улучшению экстренной медицинской помощи, оказываемой населению. Предложены пути дальнейшего усовершенствования и модернизации службы Центра экстренной медицины. Кроме того, весь исследованный материал скрупулезно изучен и научно интерпретирован на основе медицинских документов по принципу доказательной медицины. Даны рекомендации по упрощению и улучшению службы СМП, повышению социального статуса врача СМП и мотивации стимула в работе.

Ключевые слова: служба экстренной медицины, качественное оказание экстренной медицинской помощи, статистические показатели отделения Нукусского филиала.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) и его Нукусский филиал (НФ) за последние годы достигли более высокого уровня развития и совершенствования в оказании экстренной медицинской помощи населению. Этому способствовала целенаправленная работа руководства страны по улучшению медицинского обслуживания населения. Определяющим фактором развития отрасли здравоохранения, в том числе и экстренной медицинской помощи, явились Указ и постановление Президента Республики Узбекистан, ставшие основополагающими директивными документами: Указ Президента Республики Узбекистан №УП-4985 от 16.03.2017 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи», Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-2838 от 16.03.2017 г. «О мерах по дальнейшему укреплению материально-технической базы и организация деятельности системы экстренной медицинской помощи», Постановление Президента Республики Узбекистан № – 3494 от 25.01.2018 г. «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи», Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-3973 от 16.10.2018 г. «О мерах по совершенствованию службы скорой медицинской помощи в Республике Узбекистан».

Республика Каракалпакстан принимает самое активное участие в проводимых преобразованиях системы здравоохранения в рамках конкретных Указов и Постановлений Президента и Кабинета Министров Республики Узбекистан. За 2010–2019 гг. республика добилась успехов в организации и усовершенствования в сфере качественного оказания экстренной медицинской помощи больным и пострадавшим как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе службы экстренной медицины.

Дальнейшая реализация и выполнение Указа и вышеперечисленных постановлений Президента Республики Узбекистан является актуальной задачей, решение которой позволит оказывать качественную экстренную медицинскую помощь (ЭМП) больным и пострадавшим на догоспитальном и госпитальном этапе в условиях филиалов и субфилиалов РНЦЭМП МЗ РУ.

Цель. Анализ деятельности ККФ РНЦЭМП, выявление звена и насущных проблем для дальнейшего улучшения качества и оптимизации оказания экстренной медицинской помощи населению.

Материал и методы. Материалом для исследования явились годовые отчеты НФ РНЦЭМП, стационарные журналы регистрации, истории болезни больных отделения и журналы регистрации вызовов, вызывные карты больных отделения СМП за 2010–2019 гг. Полученные результаты

были проанализированы методом качественного, количественного и сравнительного анализа.

Результаты и обсуждение. Возникновение экологического фактора, т.е. неблагоприятных климатических условий в регионе Приаралья, очень негативно влияет на здоровье населения, изменяя картину заболеваемости. Так, например: за период с 1980 по 1992 г., заболеваемость ИБС повысилась на 8,5 раза, врожденные пороки сердца в 5 раз, хронический бронхит в 18 раз, мочекаменные болезни в 4,5 раза и желчнокаменные болезни в 2,5 раза [1].

Одними из критериев оценки деятельности лечебно-профилактического учреждения являются статистические показатели лечебной работы. Как показал анализ, в Нукусском филиале наблюдается относительно положительная динамика прироста показателей пролеченных больных отделений стационара. А также стабилизация показателей смертности и снижение оперативной активности. Так, в 2010 г., население города Нукус составляло 278,1 тыс., и в отделениях НФ РНЦЭМП находились на лечении и были выписаны 14184 больных и пострадавших, из них хирургических 8209, прооперированы 4603, помимо этого умерли 158. В 2019 г., население 319,8 тыс., получивших лечение и выписанных пациентов было 17176, из них хирургических 9432, оперированных–5415, умерли 191 (табл. 1).

В процентном отношении эти показатели были следующими: за 2010 г. получили лечение 100% (вместо абсолютных чисел, условно взятые цифры для анализа в процентах), летальность–1,1%, оперативная активность–56,1%. За 2019 г., по сравнению с 2010 г., пролечено 123%, оперативная активность–57,41%, летальность–1,1%.

Прирост населения города Нукус составил 15%, что имеет значение при анализе заболеваемости в данной местности, так как повышение числа населения приводит к повышению показателей заболеваемости.

Как видно, за исследуемый период в динамике отмечается повышение показателей пролеченных пациентов на 23%, что обусловлено приростом и увеличением заболеваемости населения. Наличие резкого снижения оперативной активности с 56,1% до 51% в 2010–2011 гг., и стабилизация на уровне 51–52% в 2011–2018 гг., а затем повышение на 57,4% в 2019 году–является зафиксированной (de fact and de yr) статистикой РНЦЭМП и МЗ РУ.

Стабилизация показателей смертности на уровне 1%, с повышением оперативной активности на 1,3% и пролеченных больных на 23% говорит о том, что наблюдается относительное улучшение в оказании ЭМП больным и пострадавшим, так как увеличение потока больных на фоне прироста населения приводит к повышению вероятности летальности и оперативной ак-



тивности. И только мощный, хорошо обученный кадровый потенциал, оснащенный медицинской аппаратурой, инструментарием и лекарственными

средствами с оказанием качественного ЭМП, может не допустить повышения летальности.

Таблица 1

Показатели деятельности НФ РНЦЭМП за 2010–2019 гг. в абсолютных и процентных величинах.

Показатели	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Пролечено	14184	14794	15481	15211	15844	15896	15729	16806	16045	17176
Оперировано	4603	5179	6137	4937	4909	4938	5064	5097	4715	5415
Умерли	158	122	158	162	207	142	175	177	196	191
Выписаны	100 %	104 %	109 %	107 %	112 %	112 %	111 %	118 %	114 %	123 %
Опер.актив.	56,1 %	51,2 %	52,5 %	54,4 %	55,2 %	52,1 %	51,3 %	51,1 %	50,1 %	57,41 %
Летальность	1,1 %	0,8 %	1,0 %	1,1 %	1,3 %	0,9 %	1,1 %	1,0 %	1,2 %	1,1 %

В деятельности отделений скорой медицинской помощи Нукусского филиала РНЦЭМП, который является первичным звеном оказания экстренной медицинской помощи населению на догоспитальном этапе экстренной медицины, в динамике также отмечаются сдвиги статистических показателей. Так, если в 2010 г. в службу «103» поступило 62363 (100%) вызова, выполнено вызовов с оказанием СМП 61933 (100%), то в 2019 г., эти показатели составили соответственно 136496 (218,9%) и 134392 (217%) из них квартирных вызовов 99017 (73,7%). По линии СМП в 2010

г. госпитализированы 16312 (26,3%) пациентов, в 2019 г., – 18763 (14%), (табл. 2, 3).

Здесь наблюдается прирост обращаемости и выполненных вызовов на 118–117%, а также снижения госпитализации на 12,3%.

Следует отметить, что большинство выполненных вызовов СМП в основном являются домашними, квартирными вызовами – 74% (головная боль, повышение t тела, А/Д и т.п.) где, вполне могут справляться фельдшера СМП в плане оказания скорой помощи населению.

Таблица 2

Показатели деятельности отделения СМП НФ РНЦЭМП за 2010–2019 гг.

Показ.	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Обращ.	62363	63794	63629	71679	80766	85810	97345	106512	122195	136496
Вып. выз	61933	63102	63239	71194	80032	85138	95946	105808	121426	134392
Госпит.	16312	17592	11107	21404	22928	22476	24104	17366	16114	18763

Таблица 3

Показатели отделения СМП НФ РНЦЭМП за 2010–2019 гг., в процентах (%).

Показ.	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Обращ.	100	102,3	102	115,3	130	138,1	156,1	171,1	195,9	218
Вып. выз	100	101,9	102,1	115,5	129,3	137,5	155,2	170,8	196,1	217
Госпит.	26,3	27,9	17,6	30,1	28,6	26,4	25,1	16,4	13,3	14

Основной двигатель СЭМП – кадровый потенциал РНЦЭМП. Как показал проведенный нами анализ, укомплектованность стационара Нукусского филиала РНЦЭМП врачами по штатному расписанию в 2010–2019 гг. составила 100%. Все врачи являются квалифицированными специалистами, большинство из которых имеют высшие категории по специальности.

Однако укомплектованность штатного расписания отделения СМП города Нукус в 2010 г. врачами статусом постоянной, основной работы на 1,0 ставки составляла 41%, а в 2019 г. этот показатель составил 45%, остальные вакансии штатов города Нукус заняты врачами с других ЛПУ, временной работой по совместительству, ночными дежурствами по 0,5 ставки. В 2010 г. квалифицированные специалисты составляли 47%. Это

врачи со стажем более 7 лет, с определенным опытом практической работы и багажом знаний, прошедшие курсы повышения квалификации. Из них категорию по специальности имели 51%. В 2019 г. квалифицированных специалистов стало 95%, из них категорию по специальности имеют 91%; 18% – высшая категория, 54% – 1 категория, 19% – 2 категория.

В отделении СМП большое значение имеет его материально-техническая база, так как качества оказания медицинских услуг и скорой помощи населению зависит не только от укомплектованности штатов и кадрового потенциала, но и от обеспеченности и оснащенности этих подразделений СМП. В этой связи для улучшения качества и оказания экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе СЭМП необходимо усо-



вершенствование и улучшение материально-технической базы данных подразделений [2].

Обеспеченность отделения СМП НФ РНЦЭМП медикаментами и перевязочными материалами, шприцами, одноразовыми системами в 2010 г. составила 83%, в 2019 г. – 95%.

Оснащенность бригады СМП медицинской аппаратурой, специализированной техникой и средствами связи в 2010 г. составляла 68%, в 2019 г. – 93%.

Сравнительный анализ статистических показателей отделения СМП НФ РНЦЭМП (см. табл. 2, 3) свидетельствует о повышении доверия населения в связи с улучшением качества оказания СМП. Обращаемость населения в службу «103» увеличилась на 118%, количество выполненных вызовов возросло на 117%, случаев госпитализации в стационар снизилось на 12,3%. Это связано с тем, что бригады СМП с повышением квалификации и действуя согласно протоколу стандартов оказания СМП МЗ РУ стали лучше определять диагноз, состояние тяжести заболевания и выбора тактики лечения больных на месте вызова, определяя срочность или отсутствие необходимости в эвакуации и госпитализации [3].

Однако, наряду с высокими показателями и положительной динамикой деятельности отделений СМП НФ РНЦЭМП, ряд проблем организационного характера остаются не решенными. Следует отметить, что укомплектованность кадров и мощность, качество кадрового потенциала оказывают прямое влияние на эффективность работы службы СМП. Отделение СМП НФ РНЦЭМП укомплектовано основными, штатными работниками врачами-профессионалами на 45%. Нехватка кадров остается слабым звеном отделения СМП. Причиной этого считается непрестижность и низкий статус во врачебной среде специальности врача СМП и отсутствие социальных лифтов для стимулирования работы и мотивации конкуренции среди врачей системы здравоохранения. В этой связи для улучшения и рационального использования мощности кадрового потенциала предлагается усовершенствовать и устранить вакантность

врачебного состава штатного расписания отд. СМП путем введения фельдшерских бригад СМП до 50% от всего количества штатных единиц, так как в основном 74% выполняемых вызовов являются квартирными вызовами, где вполне могут обслужить и оказать скорую помощь фельдшера СМП. Но чтобы не потерять достигнутые успехи за все эти годы, положительные результаты и доверие населения, необходимо постепенное, поэтапное введение фельдшерских бригад в состав службы СМП и к концу года провести тщательный качественный и сравнительный анализ деятельности фельдшерских и врачебных бригад службы СМП с предложениями и рекомендациями по сложившейся обстановке, а также создать условия для получения льготных ипотечных кредитов без первоначальной оплаты основным штатным работникам – врачам СМП с 10-летним и более стажем работы для повышения статуса врача СМП.

Таким образом, как показал анализ, в деятельности экстренной медицинской помощи НФ РНЦЭМП имеется ряд важных задач, решение которых обеспечит эффективное, высококачественное оказание экстренной медицинской помощи населению, что будет способствовать дальнейшему развитию системы здравоохранения Узбекистана.

Выводы. За изученный период деятельности Каракалпакского филиала РНЦЭМП МЗ РУ отмечается положительная тенденция в работе стационара и отделения СМП. Число больных, получивших лечение, увеличилось на 23%, оперативная активность повысилась на 1,3%, летальность стабилизировалась на уровне 1%, количество выполненных вызовов бригад СМП увеличилось более в 2 раза – 117%, прирост населения – на 15%, и госпитализация снизилась на 12,3%.

Для дальнейшего улучшения качества оказания СМП населению и обеспечения достаточными медицинскими услугами необходимо усовершенствовать кадровый потенциал путем введения фельдшерских бригад СМП до 50% от всего количества штатных единиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махмудова Н.М., Таджиева У.Х., Агзамходжаев С.С. Анализ деятельности кадрового потенциала Ташкентской городской станции скорой медицинской помощи // Врач скорой помощи. – 2012. – №1. – С. 31–36.
2. Елманова Т.В., Пиддэ А.Л., Брико Н.И., Кудряков А.Ю., Брынза И.С., Андреева О.В. Организация оказания неотложной медицинской помощи в условиях разграничения полномочий между уровнями власти: проблемы и пути решения // ГлавВрач, 2009, №3. – С. 7–11.
3. Абдиров Ч.А., Дусчанова Б.А., Бабаходжаева Н.К. Экология человека и краевая патология Приаралья // Сборник статей, Нукус, 1993. – С. 5–13.



АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ КАК ФАКТОР ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Н.З. СРОЖИДИНОВА, А.И. ДУЙСЕНБАЕВА

Республиканский Специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент

XULOSA

ARTERIAL QATTIQLIK YURAK-QON TOMIR HODISALARI PROGNOZINI BAHOLASH OMILI

N.Z. Srojidinova, A.I. Duysenbaeva

Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent

Sharh maqolasida yurak-qon tomir hodisalari prognozini baholashda arterial devorning qattiqligi va puls to'liqining tarqalish tezligining ahamiyati ko'rib chiqilgan. Arterial qattiqlikni aks ettiruvchi ko'rsatkichlar tahlil qilingan. Arteriyalarning rigidligini aniqlashning noinvaziv usullari tasvirlangan. Qon tomirlarining qattiqligini aniqlashning klinik ahamiyati va medikamentoz korreksiya imkoniyati tahlil qilingan.

Kalit so'zlar: arterial gipertenziya, qon tomir devorining qattiqligi, puls to'liqining tezligi, applanatsion tonometriya.

SUMMARY

ARTERIAL STIFFNESS AS A FACTOR FOR ASSESSING THE PROGNOSIS OF CARDIOVASCULAR EVENTS

N.Z. Srojidinova, A.I. Duysenbaeva

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology Tashkent, Uzbekistan

The review considers the importance of arterial wall stiffness and pulse wave velocity in assessing the prognosis of cardiovascular events. Parameters of arterial stiffness have been analyzed. Non-invasive methods of arterial stiffness determination have been described. The clinical significance of determining vascular stiffness and possibility of drug correction have been analyzed.

Keywords: arterial hypertension, vascular wall stiffness, pulse wave velocity, applanation tonometry.

РЕЗЮМЕ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ КАК ФАКТОР ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Н.З. Срождинова, А.И. Дуйсенбаева

Республиканский Специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент

В обзоре рассматривается значение жесткости артериальной стенки и скорости распространения пульсовой волны в оценке прогноза сердечно-сосудистых событий. Проанализированы показатели, отражающие артериальную ригидность. Описаны неинвазивные методы определения сосудистой жесткости. Проанализировано клиническое значение определения сосудистой жесткости и его возможности медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: артериальная гипертония, жесткость сосудистой стенки, скорость распространения пульсовой волны, аппланационная тонометрия.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смерти в большинстве развитых стран. Имеются сведения, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска приводят к развитию сердечно-со-

судистых осложнений через непосредственное воздействие на сосудистую стенку. Артериальная жесткость, по признанию многих международных обществ, является интегральным показателем риска развития ССЗ [30, 15]. В связи с

этим маркеры субклинического поражения сосудов – кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, увеличение жесткости магистральных сосудов, аугментация центрального аортального давления (ЦАД), снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), повышение скорости пульсовой волны (СПВ) – привлекают особое внимание [30, 25].

Характеристика артериальной жесткости. Артериальная система обладает двумя основными функциями: транспортной и демпфирующей [35]. Транспортная функция сосудистой системы напрямую зависит от ширины сосуда и сопротивления потоку крови. Нарушение данной функции наблюдается при сужении сосуда в связи с его стенозом/окклюзией или спазмом. Демпфирующая функция обеспечивает буферирование, т.е. сглаживание колебаний давления, возникающих в результате выброса крови из полости левого желудочка, тем самым обеспечивая необходимый периферическим тканям непрерывный кровоток [30]. Жесткость артерий определяется как способность артериальной стенки к сопротивлению растяжению под воздействием потока крови [35]. При потере способности к растяжимости сосуды, в частности аорта и ее крупные ветви, становятся более ригидными и теряют способность вмещать объем крови, выброшенный из левого желудочка.

Сосудистая жесткость напрямую зависит от соотношения структурных белков, в частности эластина и коллагена, а также тонуса гладкомышечных клеток, входящих в состав средней оболочки. Известно, что гладкомышечные клетки и коллаген при растяжении оказывает большее сопротивление, чем эластин, в связи с чем сосудистая жесткость в периферических артериях (мышечного типа), намного выше, чем в сосудах эластического типа, в частности аорты и ее крупных ветвей. Возраст, дислипидемия, повышение уровня инсулина и глюкозы в плазме крови, выраженная абдоминального ожирения, эндотелиальная дисфункция приводят к разрушению эластина, увеличению содержания коллагена, кальцификации, гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток меди, что ведет к соответствующей гипертрофии артериальной стенки и увеличению сосудистой жесткости.

История определения сосудистой жесткости. Артерии становятся более жесткими с возрастом и наличием определенных заболеваний. Это наблюдение было известно на протяжении веков, и ранние врачи признали его прогностическую роль при ССЗ. До того, как было измерено артериальное давление (АД) и до того, как были официально установлены какие-либо сердечно-сосудистые факторы риска, пальпация пульса с целью определения его наполнения и напряжения, что непосредственно определяется жесткостью артерий, была признана и использовалась врачами в

западной [3] и восточной [18] медицине. Неблагоприятный прогноз, связанный с повышением жесткости артерий, иногда подтверждался аутопсией. Например, в первом выпуске Медицинского журнала New England, опубликованном в 1812 г., сообщалось о случае ишемической болезни сердца с выраженной кальцификацией восходящей аорты [26]. Ранние врачи, такие как Young (1808), Poiseuille (1840), Moens (1878), и Korteweg (1878) являются основателями гидравлической и эластической теории. Физиологи/врачи, такие как Marey (1860), Mahomed (1872), и Mackenzie (1902), создали различные виды сфигмографов и внесли большой вклад в изучение пульсового давления. [24] Первые попытки измерить свойства артерий были в 19 веке при помощи сфигмографа (изобретение Людвиг, Марей и Магомеда), на котором распознавались особенности пульса при сердечно-сосудистых заболеваниях. О первом непосредственном измерении жесткости артерий по средствам измерения СПВ было сообщено в 1920-х годах. Брамвелл и Хилл измерили каротидно-лучевую СПВ, которая касается в основном мышечных артерий плеча, а не крупных (эластических) артерий и опубликовали первую статью в журнале Lancet, в которой было освящено влияние возраста и заболеваний на жесткость сосудов [7].

Методы определения сосудистой жесткости.

Существуют инвазивные неинвазивные методики структурно-функционального артериальной стенки. для изучения свойств артерий лишь инвазивные исследования. Среди методов выделяется рентгеноконтрастной ангиографии внутрисосудистым введением датчика [32]. последнее десятилетие более широкое получают неинвазивные, автоматизированные, методы эластических свойств, удобные для в клинической [34]. Они делятся на прямые визуализирующие (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография – МРТ и др.) и непрямые визуализирующие (модифицированная сфигмография, плетизмография, осциллометрия и т.д.) методы [29]. Золотым стандартом определения артериальной жесткости на сегодняшний день является определение СПВ. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца жесткость артериальной стенки следует определять неинвазивно путем измерения каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны [7, 23]. Существуют два основных метода определения данного параметра: по времени распространения волны на какой-либо дистанции и по контурному анализу пульсовой волны давления [21]. Первый способ основан на регистрации пульсовой волны сфигмометрическим, осциллографическим или доплерографическим способом в проксимальном и дистальном участках артериального сегмента. Относительно комплекса QRS, полученного при одновременной за-

писи ЭКГ, определяется разница во времени появления волны на проксимальном и дистальном участках Δt . СРПВ рассчитывается по соотношению длины артериального отрезка D к Δt :

$$\text{СПВ (м/с)} = \Delta t / D \quad [1]$$

Описанный метод позволяет измерять СПВ на сосудах эластического и мышечного типа – там, где возможна регистрация волны потока или давления, например, на каротидно-фemorальном или каротидно-радиальном сегментах.

Контурный анализ пульсовой волны осуществляется по методике аппланационной тонометрии. В методах на основе аппланационной тонометрии (например, «традиционное» устройство SphygmoCor) используется пьезоэлектрический тонометр. Для этого на поверхность кожи в точках, доступных для пальпации пульса (например, на *a. radialis*, *a. carotis*, *a. femoralis*), накладывают высокочувствительный микроанометр и получают графический контур пульсовой волны. Затем с помощью математического преобразования – *transfer function* – моделируют форму пульсовой волны в восходящей аорте [10]. СПВ рассчитывают по времени T_r от возникновения пульсовой волны до появления волны отражения (рис. 1.) [16]. Как видно, этим способом оценивается системная артериальная жесткость, так как пульсовая волна отражается в различных участках артериальной системы. У человека СПВ увеличивается от 4–5 м/с в восходящей до 5–6 м/с в брюшной аорте и 8–9 м/с в подвздошной и бедренной артериях [22]. У здоровых людей среднего возраста удалось обнаружить, что напряжение, наоборот, падает от 40 кПа в грудном отделе аорты до 10–20 кПа в общей сонной артерии и 5 кПа в лучевой артерии [15].

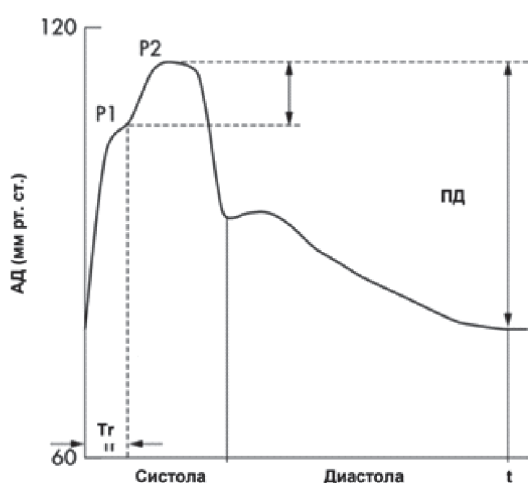


Рис. 1. Контур пульсовой волны в аорте. Ось абсцисс – АД (мм рт. ст.), ось ординат – время t . P1 – первый систолический пик, P2 – второй систолический пик, P2–P1 – прирост ПД, ПД – пульсовое давление в аорте, T_r – время от момента систолы до появления волны отражения.

В последние годы все более пристальное внимание привлекает новый маркер высокой сосудистой жесткости, не зависящий от исходного уровня АД – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс СЛСИ (*cardio-ankle vascular index* – CAVI). Доказано, что уровень CAVI отражает степень выраженности коронарного атеросклероза у больных с установленной ИБС. В исследованиях с использованием ангиографии установлено, что жесткость сосудистой стенки (CAVI) увеличивается пропорционально числу пораженных атеросклерозом коронарных артерий [24], а также протяженности и степени их стенозирования.

Клиническое значение определения сосудистой жесткости.

Имеется широкая доказательная база по прогностической ценности определения СПВ в отношении сердечно-сосудистого риска. В частности, в ходе 5-летнего наблюдения за пациентами с АГ показано увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти в 1,4 раза по мере нарастания СПВ на каждые 3,5 м/с независимо от других известных факторов риска [6]. Ряд авторов считают [6], что СПВ взаимосвязана с риском острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, сердечно-сосудистой и общей смертности более тесно, чем возраст, уровень артериального давления, курение, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и наличие ишемической болезни сердца (ИБС). При изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) найдены взаимосвязи повышенной СПВ с дисфункцией миокарда [33]. Риск смерти был максимальным при СПВ > 13 м/с [5]. Проспективные исследования показали, что по мере роста СПВ учащались первичные нефатальные коронарные события [6], нарастала общая и сердечно-сосудистая смертность [6], достигая двукратного увеличения при СПВ > 17,7 м/с [19]. При этом каждый 1 м/с прироста СПВ сопровождался повышением риска смерти на 19% независимо от уровней систолического артериального давления (САД) и пульсового давления (ПД). [28].

Оценка артериальной жесткости нашла широкое применение в качестве скрининга для выявления доклинического атеросклероза и определения групп высокого сердечно-сосудистого риска. Выполненные ранее исследования показали, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространенностью атеросклеротического процесса [8]. Другими исследователями в качестве первопричины предполагается возрастающая жесткость артерии, которая вызывает поражение сосудистой стенки и развитие атеросклероза [17].

Такие органы, как головной мозг и почки, которые обладают низким сосудистым сопротивлением, особенно чувствительны к снижению эла-

стичности сосудов и, как следствие, более пульсирующему потоку крови [20]. Местный кровоток связан с низким сопротивлением микрососудов, что облегчает проникновение избыточной энергии пульсирующего потока в микрососудистое русло [12]. Повышение артериальной жесткости ведет к повышению риска ишемического и геморрагического инсульта.

Функция сердца физиологически взаимосвязана с функцией артерий через желудочково-артериальное взаимодействие для обеспечения оптимальной работы сердца [9]. Наблюдается повышение конечного систолического давления в полости левого желудочка при повышении артериальной ригидности, что в свою очередь повышает давление на стенку левого желудочка в систолу и таким образом увеличивает их жесткость. Это является компенсаторным механизмом для поддержания эффективной сердечной деятельности, который обеспечивается за счет повышенной сократимости кардиомиоцитов в состоянии покоя, однако это ведет к снижению сердечного резерва, нарушению диастолической функции и ослаблению сердечно-сосудистых реакций в ответ на изменения давления и нагрузки объемом, что приводит к гемодинамической нестабильности [9]. Также увеличивается потребность миокарда в кислороде, способствуя субэндокардиальной ишемии. Увеличение жесткости желудочков в дальнейшем ухудшает диастолическую коронарную перфузию путем компрессии коронарного микроциркуляторного русла. Снижение растяжимости аорты также коррелирует со снижением толерантности к физической нагрузке, несмотря на нормальную или повышенную систолическую функцию левого желудочка [13].

Что касается почек, при повышенной жесткости сосудов, микрососуды почек подвергаются избыточному давлению, которое приводит к повреждению почечных клубочков, протеинурии и потере функции. Артериальная ригидность тесно взаимосвязана со снижением скорости клубочковой фильтрации и является предиктором прогрессирования нарушения функции почек, вплоть до терминальных стадий, требующих диализа [30]. Проспективные и кагортные исследования показывают, что высокая артериальная ригидность является мощным независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции больных хронической болезнью почек (ХБП) [4].

Коррекция артериальной жесткости.

Повышенная артериальная ригидность отмечается при достаточно большом количестве заболеваний. Проведившиеся сравнительные исследования выявили существенные различия во влиянии лекарственных средств на артериальную жесткость при сопоставимом снижении уровня АД. Это позволяет предполагать, что некоторые

лекарственные препараты обладают непосредственным воздействием на эластические свойства сосудистой стенки, не связанной с их гипотензивным эффектом [31].

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одним из ключевых факторов повышения артериальной ригидности, ее блокада представляется одним из способов замедлить сосудистую жесткость. Основное значение имеют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые наряду с блокированием превращения ангиотензина I в ангиотензин II препятствуют разрушению брадикинина, который является вазопротектором. При назначении даже незначительных доз иАПФ отмечается повышение концентрации брадикинина. Наибольшим сродством к брадикинину обладает периндоприл [11], что объясняет его благоприятные эффекты в отношении артериальной ригидности, продемонстрированные в исследованиях REASON (комбинация периндоприла с индапамидом более эффективно снижала центральное пульсовое давление по сравнению с ателололом при сходных эффектах в отношении диастолического АД) [2] и CAFÉ (комбинация периндоприла с амлодипином более эффективно снижала центральное АД по сравнению с комбинацией ателолол/тиазидный диуретик при сходных эффектах в отношении плечевого АД) [27]. Часто цитируемое исследование COMPLIOR, в котором у пациентов с АГ (около 1700 больных) скорость пульсовой волны измерялась до и после 6-месячного лечения ингибитором АПФ периндоприлом. Было выявлено достоверное снижение ригидности артерий (СПВ уменьшалась на 1,1 м/с), при этом не было обнаружено достоверной корреляции между снижением АД и увеличением податливости артерий [31].

Эффективность фиксированных доз диуретика индапамид ретарда 1,5 мг, блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартена и антагониста кальция амлодипина у больных АГ без поражения органов-мишеней (всего более 2400 пациентов) оценивалось в исследовании X-CELLENT. Все три препарата обладали одинаковой антигипертензивной способностью, однако индапамид ретард достоверно лучше влиял на эластичность крупных сосудов по сравнению с амлодипином и кандесартаном. [14]

Оказалось, что β -адреноблокаторы оказывают неодинаковое влияние на жесткость артерий. Положительный эффект отмечен у бисопролола 10 мг. Метопролол 50–200 мг уступал лизиноприлу 5–20 мг. Ателолол 100 мг в отличие от нитрендипина 20 мг в течение 8 месяцев лечения не влиял на СПВ при достаточном снижении АД [31].

Наблюдалось повышение уровня альдостерона в плазме крови у лиц с АГ с повышением жесткости аорты. Предполагалось, что антагани-



сты альдостерона будут эффективны в отношении снижения жесткости аорты, но при лечении спиронолактоном в течение 2 недель этого не было обнаружено. При этом предварительное исследование селективного антагониста альдостерона эплеренона показало значительное снижение СПВ [31].

Заключение. Вышеуказанные сведения подчеркивают важную роль измерения жесткости магистральных артерий для оценки риска развития ССЗ, для определения прогноза пациентов, уже страдающих ССЗ. Имеющиеся данные позволяют говорить о наличии вклада артериальной ригидности в развитие и прогрессирование ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ХБП, нарушений со стороны головного мозга.

Определение СПВ на участке от общей сонной до бедренной артерии является «золотым стандартом» для измерения артериальной жесткости, поскольку это самый простой, неинвазивный и воспроизводимый метод является результатом прямого измерения и соответствует общепринятой модели «распространения волн» артериальной системы.

Эффективность ряда лекарственных средств по уменьшению жесткости артериальной стенки имеет большую доказательную базу. При замедлении прогрессирования артериальной ригидности, существенно снизится высокий сердечно-сосудистый риск.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asmar R.G., Benetos A., Topouchian J., Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension*. –1995.–Vol. 26.–P. 485–490.
2. Asmar R.G, London GM, O'Rourke M.E, Safar M.E. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38(4):922–926.
3. Bedford D.E. The ancient art of feeling the pulse. *Br Heart J*. 1951; 13:423–437.
4. Blacher J, Guerin AP, Pannier B. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434–2439
5. Blacher J., R.G. Asmar, S. Djane, Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. –1999.–Vol. 33.–P. 1111–1117
6. Boutourie P, Tropeano A.I, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor primary coronary events in hypertensive patients (A longitudinal study). *Hypertension*. 2002;39:10–15.
7. Bramwell J.C, Hill A.V. Velocity of transmission of the pulse-wave. *The Lancet*. 1922; 199:891–892.
8. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. a systematic review. *Hypertension* 2009; 54: 1328–36
9. Chen C., Nakayama M., Nevo E. et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *JAm Coll Cardiol* 1998; 32: 1221 – 7.
10. Chen C.H., N. Erez, B. Fetics, Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. *Validation of generalized transfer function*. *Circulation*. –1997.–Vol. 95.–P. 1827–1836.
11. Clavreul N. Tailored-treatment approach for the management of hypertension. *Medicographia*. 2015;37:440–448.
12. Ford M.L, Tomlinson L.A, Chapman T.P. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension*. 2010;55: 1110–1115.
13. Hundley W., Kitzman D., Morgan T. et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and dispensability are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 796–802.
14. London G., Schmieder R., Calvo C., and Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: The X-CELLENT study; January 2006; *American Journal of Hypertension* 19(1):113–21
15. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27:2588–605.
16. Liang Y.L.,H. Teede, D. Kotsopoulos Noninvasive measurements of arterial structure and function: repeatability, inter relations and arterial structure and trial sample size *Clin. Sci*. –1998.–Vol. 95.–P. 669–679
17. Lovett J.K, Howard S.C, Rothwell P.M. Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration. *J Hypertens* 2003; 21: 1669–76
18. Luo J.W, Guo S.W, Cao S.S, Lin N., Ye Z.S, Wei S.C, Zheng X.Y, Guo M.M, Meng X.R, Huang F.M. The construction of unsmooth pulse images in traditional Chinese medicine based on wave

- intensity technology. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2468254.
19. Meaume S., Benetos A., Henry O.F. et al. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Subjects > 70 Years of Age. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.*—2001.—Vol. 21.—P. 2046
 20. Mitchell G.F, van Buchem M.A, Sigurdsson S. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function. *Brain.* 2011;134 (11): 3398–3407
 21. Mitchell G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol.* 2008;105:1652–1660
 22. Nichols W.W, O'Rourke M.F. McDonald's blood flow in arteries. *Theoretical, Experimental and Clinical Principles.* 5th ed. Oxford University Press; 2005: 624.
 23. Raymond R. Townsend, Ian B. Wilkinson, Ernesto L. Schiffrin, Alberto P. Avolio, Julio A. Chirinos, John R. Cockcroft, Kevin S. Heffernan, Edward G. Lakatta, Carmel M. McEniery, Gary F. Mitchell, Samer S. Najjar, Wilmer W. Nichols, Elaine M. Urbina, Thomas Weber. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension.* 2015; 66 (3): 698–722.
 24. Stephane Laurent, John Cockcroft, Luc Van Bortel, Pierre Boutouyrie, Cristina Giannattasio, Daniel Hayoz, Bruno Pannier, Charalambos Vlachopoulos, Ian Wilkinson, and Harry Struijker-Boudier on behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications *European Heart Journal* (2006) 27, 2588–2605
 25. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–1327.
 26. Warren J. Remarks on angina pectoris. *N Engl J Med Surg Collat Branches Sci.* 1812; 1:1–11.
 27. Williams B, Lacy P.S, Thom S.M, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113(9):1213–1225.
 28. Дзизинский А.А., Протасов К.В. Артериальная жесткость как новый фактор оценки прогноза артериальной гипертензии. *Бюллетень ВСНЦ со РАМН,* 2006, № 6 (52).
 29. Андреевская М.В., Чихладзе Н.М., Саидова М.А. Возможности ультразвуковых методов оценки ригидности аорты и ее значимость при патологии сердца и сосудов. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.*—2009.—№ 2.—С. 91–97.
 30. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2);4–19.
 31. Д.А. Сапунова. Жесткость артерий—фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: возможности медикаментозной коррекции; «Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология» №4. 2010; 48–66
 32. Оттева Э.Н., Клинкова Е.В. Гарбузова О.Г. Артериальная ригидность—маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая медицина.* 2012.—№1.—С. 4–12.
 33. Протасов К.В. Жесткость сосудистой стенки: клиничко-патогенетические взаимосвязи с поражением сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии / *Бюл. ВСНЦ СО РАМН.*—2006.—№ 2.—С. 192–198.
 34. Рогоза А.Н. Неинвазивные методы определения ригидности магистральных артерий // *Функциональная диагностика.* 2007. № 3.—С. 17–32.
 35. Шмидт Р. Физиология человека / Р. Шмидт, Г. Тевс.—М., 1986.—Т. 3.—С. 104–123.

**АОРТАЛЬНАЯ ВАЛЬВУЛОПАТИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА, РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ****Р.Б. АЛИЕВА***Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии,
Ташкент, Узбекистан***XULOSA****AORTA VALVULOPATIYASI: XAVF OMILLARI, DISLIPIDEMIYANING ROLI****R.B. Aliyeva***Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. Toshkent, O'zbekiston.*

Populatsiyaga asoslangan ko'plab epidemiologik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, lipoprotein (a) [Lp (a)] darajasi 30–50 mg / dL dan yuqori bo'lsa, kalsifik aorta qopqog'i stenoz (KAQS) bilan sezilarli darajada bog'liq. Geterozigotli oilaviy giperkolesterolemiya (GeGK) bilan og'riqan bemorlarda sog'lom bemorlarga nisbatan HeFH bo'lgan kattalardagi bemorlarda qon zardobida past zichlikdagi lipoproteinlar, xolesterin (PZLP) va KAQS hayot davomida sezilarli darajada oshadi. Bundan tashqari, yaqinda statinlar bilan davolangan GeGK bo'lgan asimptomatik bemorlarda 50 mg / dl dan yuqori Lp (a) darajalari KAQS uchun mustaqil xavf omili ekanligi aniqlandi. Ko'rib chiqishda lipoprotein (a) ning yurak-qon tomir xavfi va aorta qopqog'i stenoz rivojlanishidagi roli, shu jumladan oilaviy giperkolesterolemiyada, shuningdek, lipoprotein (a) dislipidemiya fenotipi bilan bog'liqligi va ushbu yuqori xavf guruhini aniqlash strategiyalari ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: dislipidemiya, lipoprotein (a), kalsifik aorta qopqog'i stenoz**SUMMARY****AORTIC VALVULOPATHY: RISK FACTORS, THE ROLE OF DYSLIPIDEMIA.****Alieva R.B.***Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. Tashkent. Uzbekistan.*

Many epidemiological population-based studies have shown that lipoprotein(a) [Lp(a)] levels above 30–50 mg/dL are significantly associated with calcific aortic valve stenosis (CAVS). Patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) have a marked lifetime increase in serum low-density lipoprotein, cholesterol (LDL) levels, and aortic valve calcification (AVR) at least twice as high among adult patients with HeFH compared with healthy controls. In addition, Lp(a) levels greater than 50 mg/dl have recently been found to be an independent risk factor for CAVS among asymptomatic patients with HeFH treated with statins. The review considers the role of lipoprotein (a) in cardiovascular risk and the development of aortic valve stenosis, including in familial hypercholesterolemia, as well as lipoprotein (a) association with the dyslipidemia phenotype and strategies to identify this high-risk group.

Keywords: dyslipidemia, lipoprotein (a), calcific aortic valve stenosis**РЕЗЮМЕ****АОРТАЛЬНАЯ ВАЛЬВУЛОПАТИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА, РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ****Р.Б. Алиева***Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан*

Многие эпидемиологические популяционные исследования показали, что уровни липопротеина (a) [Лп (a)] выше 30–50 мг/дл в значительной степени связаны с кальцинирующим стенозом аортального клапана (КАК). Пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГеСГ) имеют выраженное пожизненное повышение холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови (ХС ЛПНП) и кальцинирующее поражение аортального клапана (КПАК) как минимум в два раза выше среди взрослых пациентов с ГеСГ по сравнению со здоровыми. Кроме того, недавно было обнаружено, что уровень Лп (a) выше 50 мг/дл является независимым фактором риска КПАК среди бессимптомных пациентов с ГеСГ, получающих статины. В обзоре рассматривается роль липопротеина (a) в сердечно-сосудистом риске и развитии КПАК, в том числе при семейной гиперхолестеринемии, а также связь липопротеина (a) с фенотипом дислипидемии и стратегии выявления этой группы больных высокого риска.

Ключевые слова: дислипидемия, липопротеин (a), кальцинирующий стеноз аортального клапана

В этом обзоре мы постарались осветить современные знания о липопротеине (a) [Lp (a)] как факторе риска кальцификации аортального клапана (КАК), важного предшественника клинически манифестирующего кальцинирующего стеноза аортального клапана (КАК) у пациентов

с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГеСГ), а также рассматриваем некоторые новые варианты лечения для снижения повышенного уровня Lp(a). Хотя точная этиология КАК до сих пор неизвестна [1,2], в недавних исследованиях была обнаружена связь между генетически детерминированными уровнями Lp(a) и КАК и возникшим КСАК, что подтверждает причинно-следственную роль Lp(a) в развитии клинического кальциноза и поражения аортального клапана в общей популяции [3]. Распространенность аномалий аортального клапана увеличивается с возрастом. Действительно, явное увеличение распространенности аортального склероза, который представляет собой раннюю стадию кальцинирующей болезни аортального клапана, наблюдается примерно у каждого пятого человека в группе от 65 до 75 лет в общей популяции [4]. В этой возрастной группе распространенность клинически значимого КСАК составляет около 1–3%. Интересно, что при ГеСГ показатели КАК, т.е. стадии, предшествующей АС [5], значительно выше по сравнению с контрольной группой [6].

Частота врожденного двустворчатого клапана составляет примерно 1–2% [7]. Среди них риск КСАК повышен по сравнению с теми, у кого анатомически нормальный клапан. У пациентов с двустворчатым клапаном обычно развивается КСАК на 1–2 десятилетия раньше, чем у лиц с трехстворчатым клапаном, что отражает важность нарушений кровотока в патогенезе КСАК [8]. Лечение тяжелого аортального стеноза (АС) заключается в замене аортального клапана путем операции на открытом сердце или транскатетерной имплантации аортального клапана, процедуры, которая произвела революцию в лечении АС, особенно у пожилых пациентов, которым не показана операция на открытом сердце [9].

1. Генотип и фенотип гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии.

ГеСГ вызывается мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (р-ЛПНП) [10], гене аполипопротеина-В (apoB) [11] или гене протеин-конвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) [12]. Подавляющее большинство мутаций, вызывающих СГ (более 1700), обнаруживаются в гене рецептора ЛПНП [13], в то время как меньшая частота мутаций приходится на гены apoB или PCSK9 [14]. Распространенность ГеСГ традиционно оценивается как один случай на 500 человек. Однако недавно было обнаружено, что эта цифра слишком занижена, переоценка распространенности гетерозиготной ГеСГ составила один случай на 200–250 человек [15,16,17,18].

Пациенты с ГеСГ имеют в среднем двукратное повышение уровня сывороточного холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП) в течение всей жизни начиная с внутриутробного периода [19]. Повышенный уровень холестерина ЛПНП приводит к раннему раз-

витию атеросклеротических изменений в восприимчивых участках артериального русла, особенно в коронарных артериях и проксимальном отделе аорты, при условии отсутствия терапии. Действительно, среди пациентов с ГеСГ на коронарной ангиографии (КАГ) стенозирующий коронарный атеросклероз наблюдался уже у 25-летних мужчин и 30-летних женщин [20]. Так, у мужчин с ГеСГ уже в раннем взрослом возрасте могут возникать тяжелые атеротромботические осложнения, такие как преждевременный острый инфаркт миокарда (ОИМ).

2. Кальцифицирующая вальвулопатия.

Как указано выше, в общей популяции распространенность КАК увеличивается с возрастом [21, 22]. В недавнем исследовании с участием небольшой группы пациентов, обследованных по несердечным причинам, умеренный или тяжелый АС встречался у 5% пациентов в возрасте >75 лет [23].

Интересно, что существуют расовые различия в АС: у афроамериканцев вероятность кальцификации аортальных клапанов значительно ниже, чем у белых. Так, в исследовании базы данных госпиталей США с участием 2,1 миллиона пациентов, у афроамериканцев был менее вероятен тяжелый АС из-за дегенеративного кальцинирующего заболевания (скорректированное ОШ 0,47 [0,36, 0,61]) [26]. В этом исследовании ни один из изученных известных общих факторов риска АС не мог объяснить более низкую распространенность тяжелого АС среди афроамериканцев. Важно, однако, что, как и в других этнических группах, генетическая изменчивость уровней Lp(a) связана с КАК и клиническим АС также и у афроамериканцев [4], поскольку у афроамериканцев уровни Lp(a) значительно выше, чем у европеоидов [27]. По-видимому, имеют значение некоторые защитные факторы, противодействующие КАК – и АС-стимулирующим эффектам Lp(a).

Что касается проявлений гиперхолестеринемической аортальной вальвулопатии при СГ, раннее внимание привлекает как ГеСГ, так и гомозиготная форма СГ (ГоСГ), при которой уровни ХС-ЛПНП чрезвычайно высоки уже внутриутробно [28]. Так, Вија и соавт. [29] сообщили, что аортальный клапан аутопсийного 20-недельного плода с ГоСГ содержал многочисленные заполненные липидами клетки и фиброзные утолщения, и что 9-летней девочке с ГоСГ потребовалась операция на открытом сердце для замены АК. Таким образом, это патологическое состояние клапанов у ГоСГ по-видимому, представляет собой значительно ускоренную форму аортальной вальвулопатии с преобладанием липидов, а не с преобладанием кальцификации. Уже 20 лет назад Rallidis и соавт. продемонстрировал у пациентов с тяжелой СГ с тяжелым поражением положительную корреляцию между средним трансортальным



градиентом, тяжестью поражения корня аортального клапана и показателем [холестерин x годы] [30]. Однако в те далекие годы предположительный вклад уровня Lp(a) оставался незамеченным.

Недавно сообщалось о двух исследованиях распространенности КАК у пациентов с ГеСГ. Keit и соавт. [6] при помощи компьютерной томографии (КТ) оценивали показатели кальцификации АК у 145 пациентов с ДНК-тестированием и/или клинически диагностированных бессимптомных пациентов с ге-СГ, получавших статины. Распространенность КАК составила 41% среди пациентов с ГеСГ со средним возрастом 52 года и 21% среди контрольной группы со средним возрастом 56 лет. Это исследование показало, что КАК примерно в два раза чаще встречается у пациентов с ге-СГ по сравнению с контрольной группой. Особое значение имело сравнение между пациентами с ГеСГ с мутациями, отрицательными по р-ЛПНП, и пациентами с мутациями, дефектными по рецептору, причем у первых были р-ЛПНП без какой-либо остаточной функциональной способности удалять частицы ЛПНП из кровотока, а у последних—с мутациями р-ЛПН с небольшой остаточной способностью к удалению ЛПНП. Как и ожидалось, уровни ЛПНП были выше в первой группе с более тяжелым поражением и ниже во второй группе пациентов с ГеСГ. Выявлено, что у пациентов с ГеСГ с мутациями, отрицательными по р-ЛПНП, была более высокая распространенность КАК (53%) по сравнению с пациентами с мутациями, дефектными по р-ЛПНП (33%), и процесс КАК прогрессировал быстрее с возрастом у пациентов с отсутствием мутации р-ЛПН. Еще одно исследование с использованием КТ включало 129 генетически подтвержденных ДНК и/или клинически диагностированных бессимптомных пациентов с ГеСГ (средний возраст 51 год), у 61% пациентов была обнаружена КАК [31]. Этот показатель оказался даже выше, чем (около 50%) среди лиц старше 75 лет в общей популяции. Оба вышеупомянутых исследования показывают, что пациенты с ГеСГ, вероятно, имеют большую степень субклинического КАС по сравнению с пациентами общей популяции.

3. Воспалительные клетки, аполипопротеины и кальцифицирующая аортальная вальвулопатия

Развитие кальцифицирующей аортальной вальвулопатии от ранних до поздних стенозирующих клапанных поражений имеет много общего с атеросклерозом. Это объясняется воспалением на аортальной стороне клапана, обусловленным наличием турбулентного потока [1, 4, 32]. Кроме того, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция являются важными звеньями патогенеза кальцифицирующей аортальной вальвулопатии, приводящей к фиброзному ремоделированию и кальцификации аортального клапана [5]. Ранние поражения содержат инфильтраты воспа-

лительных клеток (макрофагов), а также Т-клеток [33], а при выраженных поражениях обнаруживаются также и тучные клетки [33]. Иммуно-гистохимические исследования показали, что уже на начальных этапах в области поражения определяются несколько подклассов аполипопротеинов (апо), чаще всего это апо(a), которые являются маркерами присутствия Lp(a), а также апоВ и апоЕ. Все эти аполипопротеины указывают на присутствие атерогенных и провоспалительных липопротеинов плазмы на ранних стадиях поражения клапана [32]. В клапанах с выраженным поражением, при тяжелом АС, также присутствует апоА-I (характерный для ЛПВП), которые помимо противовоспалительного действия, обладают антикальцинирующим эффектом на АК человека [35]. Таким образом в инициации и прогрессировании АС играет роль как инфильтрация воспалительными клетками, так и накопление липидов липопротеинового происхождения

4. Липопротеин(a) и кальцифицирующая аортальная вальвулопатия при ГеСГ.

В общей популяции повышенный уровень Lp(a) сыворотки крови связывают не только с кальцинирующей вальвулопатией, но и с поражением АК вплоть до клинически значимого тяжелого АС [32, 36, 37, 38, 39, 40, 41]. Гипотеза непрерывного длительного воздействия на аортальный клапан Lp(a)-ассоциированных молекул плазмы крови, при латентом длительном течении, приводит к воспалению и кальцификации клапана имеет свое подтверждение [41, 42]. Поскольку у пациентов с ГеСГ уровень Lp(a) значительно выше, чем у лиц без СГ в общей популяции [43], они потенциально могут подвергаться более высокому риску развития преждевременного АС. С развитием кальцинирующего АС связан тот факт, что в упомянутом исследовании Kate et al. [6] у 145 пациентов с ГеСГ АС присутствовал у 26%, 48% и 56% (возраста 40–50 лет; 51–58 лет; 59–70 лет соответственно). Таким образом, повышенная концентрация Lp(a), по-видимому, является критическим этиологическим компонентом патологического процесса, приводящего к КАС. Кроме того, мы можем предположить, что снижение концентрации Lp(a) является одним из механизмов снижения риска кальцинирующего поражения АК и, в конечном счете, тяжелого АС. Тем не менее, подтверждение этой концепции требует длительных исследований с использованием эхокардиографии с препаратами, значимо снижающими уровень Lp(a) [44].

Концентрация Lp(a) в сыворотке крови при СГ впервые была обнаружена как независимый предиктор КАС в исследовании, в котором 129 пациентов (в возрасте 40–69 лет) с ГеСГ были обследованы с помощью КТ [31]. Уровни Lp(a) в сыворотке были выше у пациентов с ГеСГ с КАС 43,4 мг/дл [IQR (межквартильный диапазон) 10,6–

105,0)] по сравнению с таковыми у пациентов с ГеСГ без КАС 24,5 мг/дл (IQR 5,5–105,0). 49.1). КАС прямо коррелировал с концентрацией Lp(a), возрастом, индексом массы тела, артериальным давлением, длительностью приема статинов, показателем холестерина в год и коронарным кальциевым индексом. Основываясь на вышеизложенном, авторы пришли к выводу, что повышенная концентрация Lp(a) в сыворотке крови может в более позднем возрасте ускорить развитие АС [31], учитывая, что старение значительно увеличивает уровень Lp(a) в плазме [45]. Такое возрастное повышение Lp(a) также может действовать как механизм развития АС у пожилых людей.

5. Lp(a) и окисленные фосфолипиды

Известно, что связанный с Lp(a) риск АСССЗ в значительной степени обусловлен окисленными фосфолипидами (ОхPL), содержащимися в частицах Lp(a), особенно если они присутствуют в наиболее атерогенных частицах Lp(a), которые связаны с как высоким уровнем Lp(a) в плазме, так и с малыми изоформами апо(a) [46]. В исследовании ASTRONOMER 269 пациентов в возрасте 18–82 лет, с использованием доплер-ЭхоКГ с АС легкой и умеренной степени, выявлено, что Lp(a) и уровни ОхPL-апоВ были двумя факторами, объясняющими скорость прогрессирования АС [38]. Важно отметить, что ОхPL, расположенные на апоВ–100 (ОхPL-апоВ) частицы Lp(a), в основном отражают провоспалительный компонент проатерогенной активности Lp(a).

Молекулярные механизмы, объясняющие, как Lp(a) сыворотки приводит к развитию КАС, еще предстоит изучить. Как и при атеросклерозе, этот механизм может быть связан с тем что Lp(a) обладает высоким сродством к ОхPL и может доставлять ОхPL в ткань клапана [38,47]. Возможно, что аутоаксин, который присутствует и гиперэкспрессируется в минерализованном аортальном клапане, гидролизует ОхPL в лизофосфатидную кислоту (LPA) [48], молекулу, которая запускает фиброз [49]. И ОхPL, и LPA являются провоспалительными и могут вызывать кальцификацию [50]. Кроме того, было показано, что накопление фибриногена в АК способствует развитию АС, а частично расщепленный фибрин имеет сродство к Lp(a) [51,52].

6. Международные рекомендации и липопротеин (a)

Вывод о том, что Lp(a) является независимым фактором риска развития АС, подтверждается несколькими генетическими исследованиями пациентов с генетически повышенным уровнем Lp(a) [37, 40, 53, 54, 55, 56]. Тем не менее, потребовалось много времени, чтобы установить рекомендации относительно измерения Lp(a) в определенных популяциях, таких как ГеСГ [57]. Однако, в настоящее время не достигнут консенсус по оптимальному уровню концентрации Lp(a), выше

которого требуется активное лечение [58]. Европейское общество кардиологов/Европейское общество атеросклероза, Руководство Общества по ведению дислипидемий рекомендуют измерять концентрацию Lp(a) у всех пациентов с ГеСГ [59]. Что касается общей популяции, в этой рекомендации риск АСССЗ считается значительным, когда концентрация липопротеина (a) в сыворотке > 50 мг/дл, в то время как в Руководстве Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется, чтобы порог риска составлял 30 мг/дл [60]. Можно утверждать, что, в отличие от общей популяции, при ГеСГ необходима более строгая цель Lp(a) для терапевтического вмешательства, т.е. порог риска и цель лечения ниже 30 мг/дл кажутся оправданными [61]. На самом деле, поскольку все взрослые пациенты с ГеСГ относятся к группе высокого риска, а пожилые пациенты с ГеСГ часто даже относятся к группе очень высокого риска, кажется, что максимальное снижение концентрации липопротеина (a) в сыворотке было бы целесообразным, по примеру стратегии снижения уровня ХС-ЛПНП у этих пациентов.

Согласно недавним рекомендациям рабочей группы Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), общее число людей с концентрацией липопротеина (a) выше 50 мг/дл составляет около 1,4 миллиарда [44]. Если мы подсчитали, что примерно каждый 250-й человек имеет ГеСГ, то во всем мире должно существовать примерно 5 миллионов пациентов с ГеСГ, имеющих уровень липопротеина (a) более 50 мг/дл. Поскольку у пациентов с ГеСГ уровень Lp(a) значительно выше, чем у пациентов без СГ в общей популяции [43], количество пациентов с ГеСГ с такими высокими уровнями Lp(a) должно быть еще больше.

7. Годы жизни липопротеина(a) как пример сердечно-сосудистого риска при ГеСГ

Недавно было предложено использовать «Lp(a) x годы жизни» в качестве показателякумулятивного бремени риска АССЗ у пациентов с ГеСГ [61]. Поскольку Lp(a), по-видимому, является патогенетическим компонентом КАС, то его можно применить и к этому заболеванию. Lp(a) в годах жизни иллюстрирует зависимость от возраста воздействия Lp(a) данной концентрации (годы x мг/дл). Аналогия использования годы жизни Lp(a) при ГеСГ основана на использовании годы жизни ХС-ЛПНП, чтобы проиллюстрировать пожизненное бремя более или менее стабильного генетически повышенного уровня ХС-ЛПНП (лет x мг/дл или ммоль/л) в ГеСГ [62]. Подобно плазменным уровням повышенного холестерина ЛПНП при Ге-СГ, уровни Lp(a) непостоянны, поскольку они увеличиваются с возрастом, а также могут колебаться, особенно у пациентов с заболеваниями печени и почек [63]. Таким образом, одно значение Lp(a) может ввести в заблуждение при экстраполяции для расчета Lp(a)–годы жизни.

Соответственно, уровень Lp(a) в плазме следует измерять несколько раз, а затем использовать среднее значение для более надежной оценки реальной ситуации на протяжении всей жизни. Если повышенный уровень Lp(a) снижается фармакологически, как это возможно в настоящее время, рекомендуется ежегодно измерять уровень Lp(a).

В—показаны кумулятивные годы жизни Lp(a), когда у индивидуума очень высокая (100 мг/дл) концентрация Lp(a) в сыворотке крови. Согласно канадской рекомендации, этот индивидуум достигает рекомендованного максимального количества лет жизни Lp(a) уже в возрасте около 25 лет.

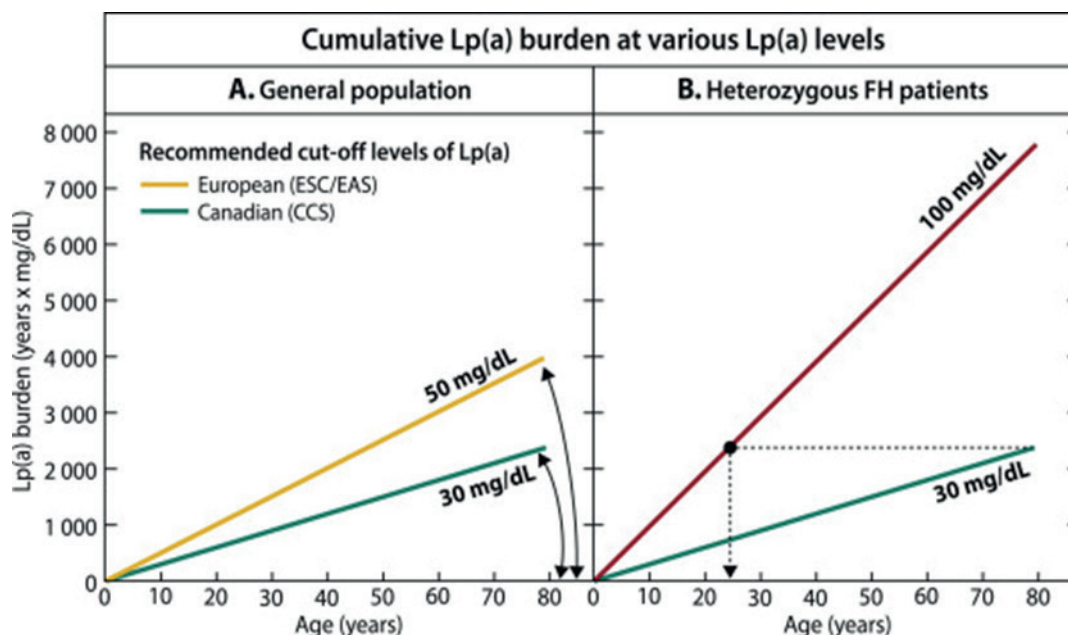


Рис. 1 А—показаны кумулятивные годы жизни Lp(a) до 80 лет для человека с уровнем Lp(a) 30 мг/дл или 50 мг/дл, т.е. вне уровней, основанных на рекомендациях Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний [60] и Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза [59] соответственно. На рисунке показано, что человек с уровнем Lp(a) 30 мг/дл достигнет значения Lp(a) в годах жизни 2400 (лет x мг/дл), в то время как человек с уровнем Lp(a) 50 мг/дл достигнет значения Lp(a) в годах жизни, которое намного выше, т.е. 4000 (лет x мг/дл), когда он/она достигнет возраста 80 лет.

Согласно недавнему исследованию пациентов с ГСГ с использованием КТ, уровень Lp(a) 30 мг/дл или менее не был риском для КАС, но уровни Lp(a) более 50 мг/дл представляли значительный риск для КАС[31]. Что касается лиц с высоким риском, то ранняя терапия, снижающая Lp(a), была бы очень уместной, поскольку, если такое лечение начато в позднем взрослом возрасте, кумулятивная нагрузка Lp(a) уже достигла чрезмерного уровня. Таким образом, по аналогии со спасательной терапией у нелеченого пациента среднего возраста с ХС ЛПНП [64] с высоким кумулятивным бременем ХС-ЛПНП [64], у взрослого пациента с ГСГ с высокой концентрацией Lp(a) в сыворотке (в дополнение к высокому уровню ХС-ЛПНП) нуждается в очень эффективной терапии для снижения кумулятивной нагрузки Lp(a).

8. Проблемы, связанные с терапией, снижающей Lp(a)

В совсем недавнем метаанализе, включавшем 29 069 пациентов, принимавших участие в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях статинов, у пациентов с повышенным

уровнем Lp(a) 30 мг/дл или выше на исходном уровне и у пациентов с повышенным уровнем Lp(a) 50 мг/дл или выше при лечении статинами показали независимую линейную связь с риском сердечно-сосудистых событий [65]. Эти данные показывают, что остаточный риск присутствует у пациентов с повышенным уровнем Lp(a) (в основном > 50 мг/дл) даже при приеме статинов, и явно требуются дополнительные исследования для проверки специфических методов лечения снижения Lp(a).

Интересны самые последние данные исследования Odyssey Outcomes, касающиеся влияния алирокумаба, ингибитора PCSK-9, на концентрацию Lp(a) в сыворотке крови и сердечно-сосудистые исходы [66]. В этом исследовании исходов у пациентов с недавним большим СС событием (MACE) было обнаружено, что снижение Lp(a) алирокумабом связано со снижением MACE, и это снижение не зависит от исходного уровня ХС-ЛПНП и одновременного снижения ХС-ЛПНП. Значительный эффект моноклональных антител PCSK9 на снижение Lp(a) по-видимому, не связан

с типом препарата (алирокумаб или эволокумаб), поскольку в недавнем метаанализе, включавшем 27 рандомизированных клинических исследований с 11 864 участниками, были обнаружены что все ингибиторы PCSK9 предпочтительны для значительного снижения Lp(a) (-21,9%; 95% ДИ от -24,3 до -19,5) [67]. Но вопрос о влиянии ингибиторов PCSK-9 на развитие АС остается открытым.

9. Заключение

Все пациенты с ГеСГ имеют пожизненное повышение уровня ХС-ЛПНП в 2–3 раза, и большая часть из них также имеет пожизненное повышение уровня Lp(a). Сочетание повышенного уровня холестерина ЛПНП и повышенного уровня липопротеина (а) у пациентов с ГеСГ не только увеличивает риск АССЗ, но также потенциально повышает риск кальцифицирующей аортальной вальвулопатии. Концепция годы жизни Lp(a) подчеркивает необходимость эффективного снижения концентрации ЛПНП и Lp(a) при ГеСГ.

Новые эффективные фармакотерапевтические препараты, воздействующие на апо(a), антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), или терапия, основанная на использовании малых интерферирующих РНК (микро-РНК), нацелены на экспрессию апо(a) в печени и предлагают беспрецедентный потенциал для значительного снижения кумулятивного воздействия Lp(a) на аортальный клапан, но их необходимо протестировать в контролируемых клинических исследованиях с целью определения воздействия на прогрессирование (68–73). У пациентов с ГеСГ этот многообещающий способ селективной терапии, снижающей уровень липопротеина (а), может иметь двойную цель: как предрасположенные к атеросклерозу области артериальной стенки, так и аортальные клапаны. Такая терапия, вероятно, была бы наиболее эффективной у пациентов с ГеСГ, имеющих сильно повышенный уровень Lp(a) и ранние признаки кальцифицирующей аортальной вальвулопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. Bakaeen, T.K. Rosengart, B.A. Carabello. Aortic stenosis. *Ann. Intern. Med.*, 166 (2017), p. ITC1
2. Brian R. Lindman. Aortic Stenosis. *JACC (Journal of the American College of Cardiology)*, 69 (2017), pp. 1533–1535.
3. G. Thanassoulis, C.Y. Campbell, D.S. Owens, G. Smith, A.V. Smith, G.M. Pelos, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.*, 368 (2013), pp. 503–512.
4. B.A. Carabello, W.J. Paulus. Aortic stenosis *Lancet*, 373 (2009), pp. 956–966.
5. M.M. Izquierdo-Gómez, I. Hernández-Betancor, J. García-Niebla, B. Marí-López, I. Laynez-Cerdeña, J. Lacalzada-Almeida. Valve calcification in aortic stenosis: etiology and diagnostic imaging techniques. *BioMed Res. Int.*, 2017 (2017), pp. 1–12
6. ten Kate, R. Gert-Jan, S. Bos, A. Dedic, Neefjes, A. Lisan, et al. Increased aortic valve calcification in familial hypercholesterolemia. *JACC (J. Am. Coll. Cardiol.)*, 66 (2015), pp. 2687–2695.
7. S. Chandra, N.M. Rajamannan, P. Sucusky. Computational assessment of bicuspid aortic valve wall-shear stress: implications for calcific aortic valve disease. *Biomechanics Model. Mechanobiol.*, 11 (2012), pp. 1085–1096.
8. S.J. Cowell, D.E. Newby, N.A. Boon, A.T. Elder. Calcific aortic stenosis: same old story? *Age Ageing*, 33 (2004), pp. 538–544
9. B.R. Lindman, R.O. Bonow, C.M. Otto. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ. Res.*, 113 (2013), pp. 223–237.
10. J.L. Goldstein, M.S. Brown. The LDL receptor locus and the genetics of familial hypercholesterolemia. *Annu. Rev. Genet.*, 13 (1979), pp. 259–289.
11. T.L. Innerarity, K.H. Weisgraber, K.S. Arnold, R.W. Mahley, R.M. Krauss, G.L. Vega, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 84 (1987), pp. 6919–6923
12. P. Moulin, L. Wickham, E. Bruckert, J. Lecerf, M. Krempf, M. Varret, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.*, 34 (2003), pp. 154–156.
13. S. Leigh, M. Futema, R. Whittall, A. Taylor-Beadling, M. Williams, J.T. den Dunnen, et al. The UCL low-density lipoprotein receptor gene variant database: pathogenicity update. *J. Med. Genet.*, 54 (2017), pp. 217–223 2016
14. S.E. Humphries, T. Cranston, M. Allen, H. Middleton-Price, M.C. Fernandez, V. Senior, et al. Mutational analysis in UK patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolaemia: relationship with plasma lipid traits, heart disease risk and utility in relative tracing. *J. Mol. Med.*, 84 (2006), pp. 203–214
15. M. Benn, G.F. Watts, A. Tybjærg-Hansen, B.G. Nordestgaard. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur. Heart J.*, 37 (2016), pp. 1384–1394.
16. A.V. Khera, H. Won, G.M. Peloso, K.S. Lawson, T.M. Bartz, X. Deng, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 67 (2016), pp. 2578–2589

17. J. Pang, P.J. Lansberg, G.F. Watts. Department of Vascular Medicine, University of Western Australia, Royal Perth Hospital, et al. International developments in the care of familial hypercholesterolemia: where now and where to next? *J. Atherosclerosis Thromb.*, 23 (2016), pp. 505–519
18. S. Wald, J.P. Bestwick, J.K. Morris, K. Whyte, L. Jenkins, N.J. Wald
19. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N. Engl. J. Med.*, 375 (2016), pp. 1628–1637
20. A.F. Vuorio, H. Turtola, K. Kontula. Neonatal diagnosis of familial hypercholesterolemia in newborns born to a parent with a molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17 (1997), pp. 3332–3337
21. H. Mabuchi, J. Koizumi, M. Shimizu, R. Takeda. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 79 (1989), pp. 225–232.
22. M. Lindroos, M. Kupari, J. Heikkilä, R. Tilvis. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 21 (1993), pp. 1220–1225.
23. K. Nasir, R. Katz, J. Takasu, D.M. Shavelle, R. Detrano, J.A. Lima, et al. Ethnic differences between extra-coronary measures on cardiac computed tomography: multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) *Atherosclerosis*, 198 (2008), pp. 104–114
24. C. Williams, N. Maskell, E. Rees, K. Truman, A. Ionescu. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: a screening study using hand-held ultrasound scanning. *Heart*, 102 (Suppl 6) (2016), p. A113. (Abstract 157)
25. A. Rossi, P. Faggiano, A.E. Amado, M. Cicoira, S. Bonapace, L. Franceschini, et al. Mitral and aortic valve sclerosis/calcification and carotid atherosclerosis: results from 1065 patients. *Heart Ves.*, 29 (2014), pp. 776–783.
26. D.S. Owens, M.J. Budoff, R. Katz, Junichiro Takasu, D.M. Shavelle, J. Jeffrey Carr, et al. Aortic valve calcium independently predicts coronary and cardiovascular events in a primary prevention population. *JACC (J. Am. Coll. Cardiol.): Cardiovascular Imaging*, 5 (2012), pp. 619–622
27. D.K. Patel, K.D. Green, M. Fudim, F.E. Harrell, T.J. Wang, M.A. Robbins. Racial differences in the prevalence of severe aortic stenosis/ *Journal of American Heart Association*, 3 (2014), Article e000879/
28. S.M. Marcovina, J.J. Albers, D.R. Jacobs Jr., L.L. Perkins, C.E. Lewis, B.V. Howard, et al. Lipoprotein[a] concentrations and apolipoprotein[a] phenotypes in Caucasians and African Americans. *The CARDIA study/ Arterioscler. Thromb.*, 13 (1993), pp. 1037–1045
29. A. Kawaguchi, C. Yutani, A. Yamamoto/ Hypercholesterolemic valvulopathy: an aspect of malignant atherosclerosis/ *Ther. Apher. Dial.*, 7 (2003), pp. 439–443.
30. L.M. Buja, P.T. Kovanen, D.W. Bilheimer. Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Pathol.*, 97 (1979), pp. 327–357.
31. L. Rallidis, R.P. Naoumova, G.R. Thompson, P. Nihoyannopoulos. Extent and severity of atherosclerotic involvement of the aortic valve and root in familial hypercholesterolaemia. *Heart*, 80 (1998), pp. 583–590.
32. R. Vongpromek, S. Bos, G.R. Kate, R. Yahya, A.J.M. Verhoeven, P.J. Feyter, et al. Lipoprotein(a) levels are associated with aortic valve calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolaemia/ *J. Intern. Med.*, 278 (2015), pp. 166–173.
33. D. O'Brien, D.D. Reichenbach, S.M. Marcovina, J. Kuusisto, C.E. Alpers, C.M. Otto, B. Apolipoproteins(a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 16 (1996), pp. 523–532
34. C.M. Otto, B. Prendergast. Aortic-valve stenosis-from patients at risk to severe valve obstruction. *N. Engl. J. Med.*, 21 (371) (2014), pp. 744–756.
35. S. Helske, S. Syväranta, M. Kupari, J. Lappalainen, M. Laine, J. Lommi, et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur. Heart J.*, 27 (2006), pp. 1495–1504.
36. J.I. Lommi, P.T. Kovanen, M. Jauhiainen, M. LeePueckert, M. Kupari, S. Helske. High-density lipoproteins (HDL) are present in stenotic aortic valves and may interfere with the mechanisms of valvular calcification. *Atherosclerosis*, 219 (2011), pp. 538–544.
37. B.F. Stewart, D. Siscovick, B.K. Lind, J.M. Gardin, J.S. Gottdiener, V.E. Smit, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. JACC (J. Am. Coll. Cardiol.)*, 29 (1997), pp. 630–634.
38. P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, B.G. Nordestgaard. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *JACC (J. Am. Coll. Cardiol.)*, 63 (2014), pp. 470–477
39. R. Capoulade, K.L. Chan, C. Yeang, P. Mathieu, Y. Bossé, J.G. Dumesnil, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *JACC (J. Am. Coll. Cardiol.)*, 66 (2015), pp. 1236–1246.



40. J. Cao, B.T. Steffen, M. Budoff, W.S. Post, G. Thanassoulis, B. Kestenbaum, et al. Lipoprotein(a) levels are associated with subclinical calcific aortic valve disease in Caucasian and Black individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 36 (2016), pp. 1003–1009/
41. G. Thanassoulis. Lipoprotein (a) in calcific aortic valve disease: from genomics to novel drug target for aortic stenosis. *JLR (J. Lipid Res.)*, 57 (2016), pp. 917–924.
42. M. Torzewski, A. Ravandi, C. Yeang, A. Edel, R. Bhindi, S. Kath, et al. Lipoprotein(a) associated molecules are prominent components in plasma and valve leaflets in calcific aortic valve stenosis. *JACC Basic to Translational Science*, 2 (2017), pp. 229–240/
43. S. Burgess, B.A. Ference, J.R. Staley, D.F. Freitag, A.M. Mason, S.F. Nielsen, et al. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiology* (2018), 10.1001/jamacardio.2018.1470/ ([Epub ahead of print])
44. Utermann G, F. Hoppichler, H. Dieplinger, M. Seed, G. Thompson, E. Boerwinkle. Defects in the low density lipoprotein receptor gene affect lipoprotein (a) levels: multiplicative interaction of two gene loci associated with premature atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 86 (1989), pp. 4171–4174.
45. S. Tsimikas, S. Fazio, K.C. Ferdinand, H.N. Ginsberg, M.L. Koschinsky, S.M. Marcovina, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 71 (2018), pp. 177–192.
46. H. Akita, M. Matsubara, H. Shibuya, H. Fuda, H. Chiba. Effect of ageing on plasma lipoprotein(a) levels. *Ann. Clin. Biochem.*, 39 (2002), pp. 237–240.
47. A. Taleb, J.L. Witztum, S. Tsimikas. Oxidized phospholipids on apoB–100-containing lipoproteins: a biomarker predicting cardiovascular disease and cardiovascular events. *Biomark. Med.*, 5 (2011), pp. 673–694
48. R. Bouchareb, A. Mahmut, M.J. Nsaibia, M.C. Boulanger, A. Dahou, J.L. Lepine, et al. Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve/*Circulation*, 132 (2015), pp. 677–690
49. M.J. Nsaibia, A. Mahmut, M. Boulanger, B.J. Arsenault, R. Bouchareb, S. Simard, et al. Autotaxin interacts with lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease *J. Intern. Med.*, 280 (2016), pp. 509–517
50. P. Mathieu, M.C. Boulanger, R. Bouchareb. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 12 (2014), pp. 851–862
51. C. Yeang, M.J. Wilkinson, S. Tsimikas. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Curr. Opin. Cardiol.*, 31 (2016), pp. 440–450.
52. K.W. Walton, N. Williamson, A.G. Johnson. The pathogenesis of atherosclerosis of the mitral and aortic valves. *J. Pathol.*, 101 (1970), pp. 205–220.
53. R.M. Lawn. Lipoprotein(a) in heart disease. *Sci. Am.*, 266 (1992), pp. 54–60
54. B.J. Arsenault, S.M. Boekholdt, M.P. Dubé, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype and incident aortic valve stenosis: a prospective mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circulation Cardiovascular Genetics*, 7 (2014), pp. 304–310
55. M. Hung, J.L. Witztum, S. Tsimikas. New therapeutic targets for calcific aortic valve stenosis: the lipoprotein(a)-lipoprotein-associated phospholipase A2-oxidized phospholipid Axis. *JACC (J. Am. Coll. Cardiol.)*, 63 (2014), pp. 478–480
56. B.J. Cairns, S. Coffey, R.C. Travis, B. Prendergast, J. Green, J.C. Engert, et al. A replicated, genome-wide significant association of aortic stenosis with a genetic variant for lipoprotein(a): meta-analysis of published and novel data. *Circulation*, 135 (2017), pp. 1181–1183
57. H.Y. Chen, L. Dufresne, H. Burr, A. Ambikumar, N. Yasui, K. Luk, et al. Association of LPA variants with aortic stenosis: a large-scale study using diagnostic and procedural codes from electronic health records. *JAMA Cardiol*, 3 (2018), pp. 18–23
58. K.M. Kostner, W. März, G.M. Kostner. When should we measure lipoprotein (a)? *Eur. Heart J.*, 34 (2013), pp. 3268–3276
59. G.M. Kostner, K.M. Kostner, A.S. Wierzbicki. Is Lp(a) ready for prime time use in the clinic? A pros-and-cons debate. *Atherosclerosis*, 274 (2018), pp. 16–22.
60. A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M.J. Chapman, H. xel, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.*, 37 (2016), pp. 2999–3058
61. T.J. Anderson, J. Grégoire, G.J. Pearson, A.R. Barry, P. Couture, M. Dawes, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can. J. Cardiol.*, 32 (2016), pp. 1263–1282



62. A. Vuorio, G.F. Watts, P.T. Kovanen. Depicting new pharmacological strategies for familial hypercholesterolaemia involving lipoprotein (a). *Eur. Heart J.*, 38 (2017), pp. 3555–3559.
63. A. Vuorio, K.F. Docherty, S.E. Humphries, J. Kuoppala, P.T. Kovanen. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia—trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis*, 226 (2013), pp. 315–320.
64. L.M. de Boer, M.H. Hof, A. Wiegman, J.J. Kastelein, B.A. Hutten. Are lipoprotein(a) levels constant over time? A follow-up study of a large cohort of children referred to a pediatric lipid clinic. *Atherosclerosis Suppl.*, 32 (2018).
65. A. Vuorio, G.F. Watts, P.T. Kovanen. Rescue therapy with PCSK9 inhibitors for patients with delayed diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia: redressing the balance of missed opportunities. *Journal of Clinical Lipidology*, 10 (2016), pp. 1278–1279.
66. P. Willeit, P.M. Ridker, P.J. Nestel, J. Simes, A.M. Tonkin, T.R. Pedersen, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*, 392 (2018), pp. 1311–1320.
67. V. Bittner, M. Szarek, P.E. Aylward, D.L. Bhatt, R. Diaz, Z. Fras, et al. Lp(a) and cardiovascular outcomes: an analysis from the Odyssey outcomes trial. *Atherosclerosis Suppl.*, 32 (2018), pp. 24–25.
68. Y. Cao, H. Liu, S. Li, J. Li. A Meta-Analysis of the Effect of PCSK9-Monoclonal antibodies on circulating lipoprotein (a) levels. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* (2018 Sep 19).<https://doi.org/10.1007/s40256-018-0303-2>.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНАТОМИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Б.ДЖ. АМИРКУЛОВ, Б.А. СУЛТАНОВ

Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии, Ташкент

ХУЛОСА

IDIOPATIK QORINCHA ARITMIYALARI ANATOMIYA, DIAGNOSTIKA VA DAVOLASHNING DOLZARB MASALALARI

B.J. Amirkulov, B.A. Sultanov

Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy markazi, Toshkent

Idiopatik qorinchalar aritmiyasi (IQA) – kelib chiqish mexanizmi miokarddagi chandiqli o'zgarishlarga bog'liq bo'lmagan qorinchalar taxikardiyasi (QT) yoki qorinchalar ekstrasistoliyasi (QE). IQAlari struktur yurak kasalligi bo'lmaganda ko'p uchraydi, ammo struktur yural kasalligi mavjud bo'lganda ham paydo bo'lishi mumkin. IQA paydo bo'lishi va miyokard chandig'i o'rtasidagi bog'liqlikni istisno qilish uchun ekokardiyografiya, yadro testi va yurakning magnit-rezonans tomografiyasi kabi tasviriy usullar qo'llaniladi. Kateter ablatsiyasining paydo bo'lishi bilan idiopatik QA kelib chiqishining endokardial, kamroq epikardial o'choqlari tobora ko'proq aniqlanmoqda. IQAlari, odatda, o'ziga xos anatomik tuzilmalardan kelib chiqadi va elektrogrammada, ularning anatomik joylashuviga xos xarakterli o'zgarishlarni ko'rsatadi. IQAlar asosan yaxshi xarakterga ega, ammo ular simptomatik, doimiy yoki chap qorincha (ChQ) disfunktsiyasiga sabab bo'lganda, ular medikamentoz davolanishni yoki kateter ablatsiyasini talab qiladi. Ushbu maqolamizda IQA anatomiyasi, diagnostikasi va davolash bilan bog'liq bo'lgan IQA tarqalishi haqida yangilangan ma'lumotlarni e'tiboringizga taqdim etmoqdamiz.

SUMMARY

IDIOPATHIC VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

TOPICAL ISSUES OF ANATOMY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

B.J. Amirkulov, B.A. Sultanov

Republican Specialized Scientific and Practical Center for Cardiology, Tashkent

Idiopathic ventricular arrhythmias (IVA) are ventricular tachycardia (VT) or premature ventricular contractions (PVC), the mechanisms of occurrence of which are not associated with myocardial scar. IVA are more common in the absence of structural heart diseases, but they can also occur if they are present. Imaging research methods, such as echocardiography, nuclear test and magnetic resonance imaging of the heart, are used to exclude the relationship of the occurrence of IVA with myocardial scar. With the emergence of catheter ablation, endocardial, less often epicardial foci of idiopathic origin are increasingly detected. IVA usually arise from certain anatomical structures and exhibit characteristic electrocardiograms due to their anatomical localisation. PVC are mostly benign, but it requires medical treatment or catheter ablation when it is symptomatic, continuous or cause left ventricular (LV) dysfunction. This review presents updated data on the prevalence of IVA related to the anatomy, diagnosis and treatment of IVA.

РЕЗЮМЕ

ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНАТОМИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Б.Дж. Амиркулов, Б.А. Султанов

Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии, Ташкент

Идиопатические желудочковые аритмии (ИЖА) – это желудочковые тахикардии (ЖТ) или желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), механизмы возникновения которых не связаны с рубцовыми изменениями миокарда. ИЖА чаще встречаются при отсутствии структурных заболеваний сердца, но могут возникать и при их наличии. Визуализирующие методы исследования, такие как эхокардиография, ядерный тест и магнитно-резонансная томография сердца, применяются с целью исключения взаимосвязи возникновения ИЖА с миокардиальным рубцом. С появлением катетерной абляции всё чаще вы-

являются эндокардиальные, реже эпикардиальные очаги идиопатического происхождения ЖА. ИЖА обычно возникают из определённых анатомических структур и демонстрируют характерные электрокардиограммы, обусловленные их анатомической локализацией. ИЖА, в основном, доброкачественные, но они требуют медикаментозного лечения или катетерной абляции, когда являются симптоматическими, непрерывными или вызывают дисфункцию левого желудочка (ЛЖ). В данном обзоре представлены обновленные данные о распространенности ИЖА, связанные с анатомией, диагностикой и лечением ИЖА.

Введение. Идиопатические желудочковые аритмии (ИЖА) – это желудочковые тахикардии (ЖТ) или желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), механизмы которых не связаны с рубцом миокарда. ИЖА обычно возникают при отсутствии структурных заболеваний сердца (СЗС), но иногда могут возникать и при СЗС [1; 2]. Классически ЖТ, исходящие из выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) и задней ветви ЛНПГ, известны как ИЖА. Однако с тех пор, как появилась катетерная абляция, ИЖА, исходящие из других эндокардиальных, а также эпикардиальных участков, получают все большее признание

(рис. 1). ИЖА обычно происходят из определенных анатомических структур и демонстрируют характерные электрокардиограммы, обусловленные их анатомической локализацией. В основном ИЖА не представляют угрозы для жизни, но часто являются симптоматическими, а также могут привести к кардиомиопатии, вызванной тахикардией [3,4]. Это обуславливает необходимость совершенствования знаний кардиологами об ИЖА. В данном обзоре представлены обновленные данные о распространенности идиопатических ЖА, связанные с анатомией, диагностикой и лечением ИЖА.

Область	ПЖ	ЛЖ
Область выводного тракта		Аорта
Надклапанная область	ЛА	ВОЛЖ(АМН)
Эндокардиальная область	ВОПЖ	Саммит ЛЖ (БСВ, ПМЖ вена)
Эпикардиальная область		
Кольцо	Трикуспидальное кольцо (парагиссиальная область)	Митральное кольцо
Пучки		ЗВЛНПГ >> ПВЛНПГ Верхняя часть перегородки
Внутриполостной	СМ Модераторный пучок	ЗМСМ >> ПБСМ
Эпикард		Крест сердца(Сгух), ССВ



Рис. 1. Происхождение ИЖА. ПМЖВ – передняя межжелудочковая вена; АМН – аорто-митральная непрерывность; ПБСМ – переднебоковая сосочковая мышца; БСВ – большая сердечная вена; ПВЛНПГ – передняя ветвь ЛНПГ; ЗВЛНПГ – задняя ветвь ЛНПГ; ЛЖ – левый желудочек; ВОЛЖ – выводной отдел ЛЖ; МК – митральное кольцо; ССВ – средняя сердечная вена; ЛА – легочная артерия; СМ – сосочковая мышца; ЗМСМ – заднемедиальная сосочковая мышца; ПЖ – правый желудочек; ВОПЖ – выводной отдел ПЖ; ТК – трехстворчатое кольцо.

Распространенность очагов происхождения ИЖА, относительно анатомии сердца

Очаги происхождения ИЖА были идентифицированы с помощью электрофизиологического картирования и подтверждены успешной катетерной абляцией. Наиболее распространенным местом происхождения ИЖА является выводной тракт желудочков [1,5]. ИЖА чаще возникают из ВОПЖ, чем из ВОЛЖ. В ВОПЖ межжелудочковая перегородка является более распространенным местом происхождения ИЖА, чем свободная

стенка. Наиболее распространенным местом происхождения ИЖА в ВОЛЖ является корень аорты, за которым следуют участки под коронарными створками аорты (КСА) (рис. 2, А) [6, 7]. В частности, участок под левой коронарной створкой (ЛКС) называется зоной аортомитрального продолжения. Митральное кольцо (МК) также является одним из основных мест происхождения ИЖА [8, 9]. Переднемедиальная сторона МК может перекрываться с зоной аортомитрального продолжения. Анатомически аортальный и митральный

клапаны находятся противоположно друг к другу и прикрепляются к эллиптическому отверстию у основания ЛЖ, известному как отверстие ЛЖ [10, 11] (рис. 2А). Поскольку между аортальным и митральным клапанами нет миокарда (фиброзный треугольник), большинство ИЖА ЛЖ могут возникать вдоль отверстия ЛЖ. Миокард ЛЖ непосредственно соприкасается с аортой у основания КСА (рис. 2, А). Когда ИЖА возникают из самой верхней части отверстия ЛЖ (синус Вальсальвы), они могут быть аблированы в пределах основания КСА. Сообщалось, что некоторые ИЖА могут быть аблированы из соединения (комиссура) между левой и правой коронарными створками (Л-ПКС) [12]. Для устранения ЖА подобной локализации часто требуется катетерная абляция из-под КСА. Анатомически верхний конец миокарда ЛЖ образует полукруглое прикрепление к корню аорты в нижней части правой и левой коронарных створок. Однако из-за полупуночного строения створок аортальных клапанов верхний край миокарда ЛЖ расположен под аортальным клапаном в области Л-ПКС (рис. 2, А). Следовательно, ИЖА, которые могут быть аблированы в Л-ПКС, должны быть отнесены к той же группе, что и ИЖА, которые могут быть аблированы через КСА. В этом случае эти ИЖА могут быть описаны как ИЖА, возникающие из корня аорты [7]. Сообщалось, что ИЖА редко могут быть аблированы из некоронарной створки аортального клапана [7, 13, 14]. Пространственно корень аорты занимает центральное положение в сердце, при этом некоронарная створка находится спереди и выше парасептальной области левого и правого предсердий, близко к верхней части атриовентрикулярного соединения (рис. 2, В) [11]. В сердце здорового человека некоронарная створка клапана примыкает к миокарду предсердий с эпикардиальной стороны и непосредственно не соприкасается с миокардом желудочков (рис. 2В). Действительно, предсердные тахикардии могут быть аблированы изнутри некоронарной створки клапана. Однако клиническое наблюдение о возможности разрыва некоронарного синуса аневризмы Вальсальвы в правый желудочек (ПЖ), а также в правое предсердие подтверждает предположение о том, что некоронарная створка (НКС) клапана аорты может быть прикреплена к миокарду желудочка, из которого могут возникнуть ИЖА [13]. ИЖА могут возникать из легочной артерии с расширением миокарда желудочка из ВОПЖ [15]. Следует отметить, что расширение миокарда желудочков никогда не происходит в аорте [11].

Идиопатические аритмии могут происходить из атриовентрикулярных колец, включая МК [8,9] и трикуспидальное кольцо (ТК) [16]. ИЖА, исходящие из МК и ТК, составляют 5% и 8% всех идиопатических ЖА, соответственно. ИЖА из МК могут происходить из любой области вдоль МК,

но переднелатеральная и заднесептальная части МК являются наиболее распространенными и вторыми по распространенности участками происхождения ЖА соответственно [8, 9]. ИЖА из ТК происходят из любых областей вдоль ТК, но из переднесептальной или парагиссиальной области происходят чаще, чем из свободной стенки [16].

ИЖА могут возникать из внутрисептальных структур, включая сосочковые мышцы (СМ) [17–21] и модераторный пучок (МП) [22]. На желудочковые аритмии из сосочковой мышцы приходится примерно 7% пациентов с ИЖА [17–21]. Известно, что из заднемедиальной СМ ЖА происходят чаще, чем из переднебоковой СМ [19]. Участки происхождения ЖА в сосочковой мышце ограничены основанием СМ. ИЖА редко возникают из СМ ПЖ [21]. ИЖА могут возникать из всех 3 сосочковых мышц ПЖ, но половина из них возникает из септальной СМ [21]. Недавно было сообщено, что МП, хотя и редко, может быть источником ИЖА, включая ЖЭС, ЖТ и ФЖ [22]. Анатомически МП считается частью септомаргинальной трабекуляции, проходящей от перегородки к свободной стенке ПЖ и поддерживающей переднюю СМ ТК (рис. 3А) [22].

ИЖА могут возникать из сети Пуркинье, чаще всего из левой задней ветви ЛНПГ, за которой следуют передняя и септальная ветви [20, 23, 24]. Левый передний пучок проходит вдоль МК. Периферическая сеть Пуркинье распространяется на поверхность СМ и МП. Следовательно, эти ЖА должны быть дифференцированы от ИЖА, исходящих из СМ, МП и колец атриовентрикулярных клапанов.

ИЖА обычно возникают с эндокардиальной стороны, но могут возникать и с эпикардиальной стороны [25] и редко из интрамуральной части [26]. Существует два основных места происхождения идиопатических эпикардиальных ЖА, таких как геометрический центр сердца (Сух) [27] и саммит ЛЖ [28]. Анатомически центр (Сух) сердца образован соединением атриовентрикулярной борозды и задней межжелудочковой борозды и примерно соответствует соединению средней сердечной вены и коронарного синуса, недалеко от начала задней нисходящей коронарной артерии (рис. 2, С) [27]. Область эпикардиальной поверхности ЛЖ, которая занимает наиболее верхнюю часть ЛЖ, называется саммитом ЛЖ по классификации McAlpine (рис. 2, D) [10, 28]. Саммит ЛЖ ограничен левой передней нисходящей коронарной артерией и левой огибающей коронарной артерией. Эта область вблизи того места, где заканчивается большая сердечная вена (БСВ) и начинается передняя межжелудочковая сердечная вена, является одним из основных источников эпикардиальных внутривентрикулярных ИЖА. Саммит ЛЖ разделен большой сердечной веной на область, расположенную латеральнее от этой

структуры, доступную для эпикардиальной катетерной абляции (доступная область), и верхнюю область, недоступную для катетерной абляции из-за непосредственной близости коронарных артерий и толстого слоя эпикардиального жира, который покрывает проксимальную часть этих сосудов (недоступная область) [28]. Сообщалось, что

распространенность ЖА из саммита ЛЖ составляет 12% идиопатических ЖА из ЛЖ. ЖА среди этих источников были идентифицированы в пределах большой сердечной вены, доступной области и недоступной области в 70%, 15% и 15%, соответственно.

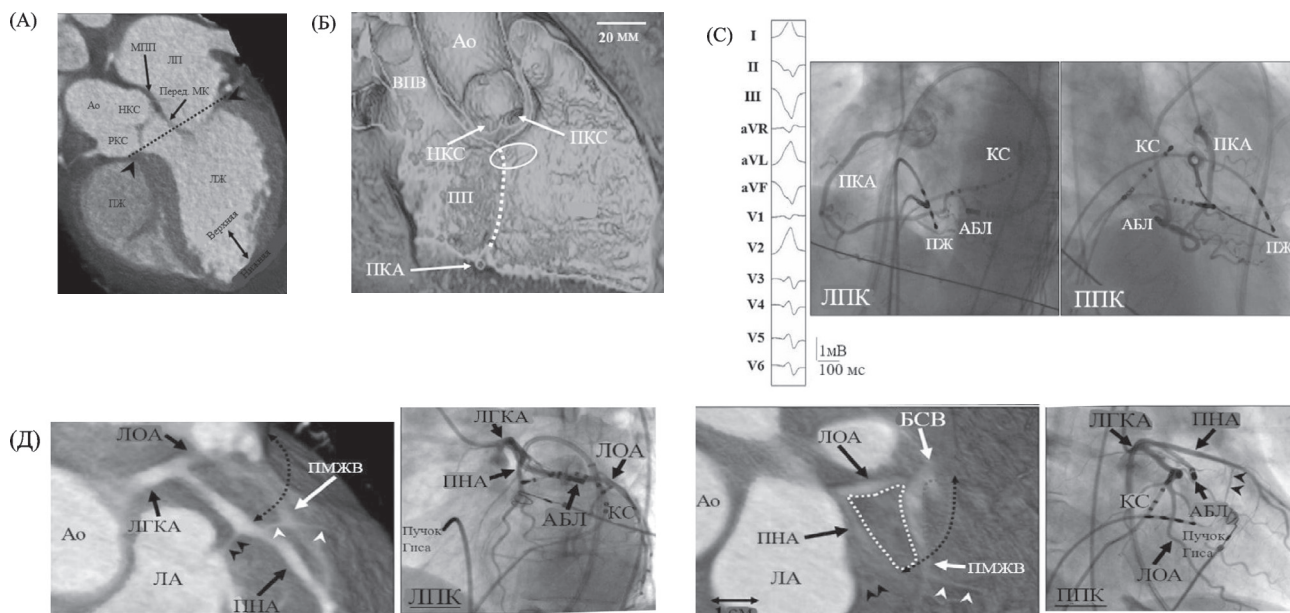


Рис. 2. (А) Двухмерные изображения компьютерной томографии (КТ), показывающие взаимосвязь между миокардом желудочка и створками синуса аортального клапана. Кончики курсоров указывают на верхний край миокарда желудочка, соединяющийся с левой и правой коронарными створками, а пунктирная линия – желудочково-артериальное соединение (отверстие левого желудочка). Перед., передняя часть; Ао – аорта; МПП – межпредсердная перегородка; Л – левая коронарная створка; ЛП – левое предсердие; ЛКА – левая коронарная артерия; МК – митральный клапан; ПКС – некоронарная створка; П – правая коронарная створка.

(В) Двумерные (правая панель) и трехмерные (левая панель) изображения компьютерной томографии. Пунктирной линией обозначено трехстворчатое кольцо, а сплошным кружком – область пучка Гиса правого желудочка (пучок Г). Л – левая коронарная створка; Н – некоронарная створка; ПП – правое предсердие; ПКА – правая коронарная артерия; ВПВ – верхняя полая вена.

(С) электрокардиограммы с двенадцатью отведениями, показывающие желудочковую аритмию, возникающую из сгиз сердца (левая панель), и рентгеноскопические изображения, показывающие место успешной абляции. АБЛ – абляционный катетер; КС – коронарный синус; ЛПК – левая переднекосая проекция; ППК – правая переднекосая проекция. Остальные сокращения такие же, как на предыдущих рисунках.

(Д) Компьютерная томография (левые панели) и рентгеноскопические (правые панели) изображения, показывающие вершину саммита левого желудочка. Вершина ЛЖ была определена на основании рентгеноскопии и коронарной ангиографии как область на поверхности эпикарда ЛЖ возле бифуркации ствола левой коронарной

артерии, которая ограничена дугой (черная пунктирная линия) от левой передней нисходящей коронарной артерии (ПНА) сверху до первой перфорантной ветви МЖП (черные стрелки), кпереди и слева левой огибающей артерией. Большая сердечная вена (БСВ) делит вершину левого желудочка пополам на верхнюю часть, окруженную белым пунктиром (недоступная область) и внутреннюю часть, окруженную красной пунктирной линией (доступная область). Белые наконечники стрелок указывают на первую диагональную ветвь линии. ЛГКА – левая главная коронарная артерия (ствол). Остальные сокращения такие же, как на предыдущих рисунках.

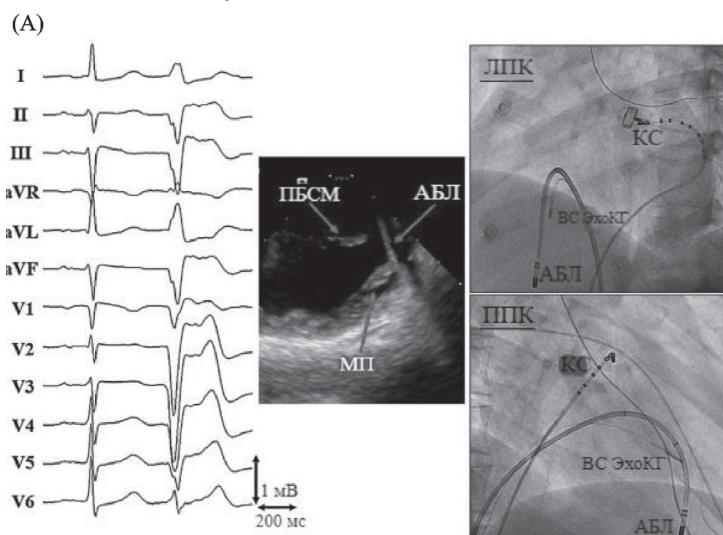
ДИАГНОСТИКА ИЖА

Визуализация. ИЖА определяются как ЖА, исходящие из здорового миокарда желудочков. Следовательно, для диагностики ИЖА необходимо исключить любую связь рубца миокарда с возникновением ЖА. Эхокардиография и стресс-тест с физической нагрузкой являются основными исследованиями, необходимыми для исключения структурной патологии сердца. Однако ИЖА мо-

гут возникать и при структурной патологии сердца. Если ЖА возникают вдали от рубца миокарда, они считаются идиопатическими. Поэтому для определения местоположения рубца следует провести визуализирующие методы исследования, такие как эхокардиография, ядерный тест или магнитно-резонансная томография сердца (МРТ). Частые ИЖА могут вызвать кардиомиопатию, индуцированную тахикардией. Когда признаки рубца на миокарде исключаются с помощью ядерного теста или МРТ, несмотря на сниженную функцию ЛЖ, вероятно, присутствует кардиомиопатия, вызванная тахикардией.

Электрокардиограмма. ИЖА обычно происходят из определенных анатомических структур и демонстрируют характерные электрокардиограммы (ЭКГ), основанные на их анатомическом строении. Как правило, ЭКГ-паттерны блокады ветвей пучка Гиса по данным 12-канальной ЭКГ в отведении V1 являются первыми доказательствами в прогнозировании расположения очагов ЖА. Паттерн блокады правой ножки пучка Гиса (RBBB) явно указывает на происхождение ЖА из ЛЖ, тогда как паттерн блокады левой ножки пучка (LBBB) предполагает происхождение из ПЖ или межжелудочковой перегородки. Нижняя ось (доминирующие R-волны в отведениях II, III и aVF) предполагает происхождение ЖА из верхнего отдела желудочка, тогда как верхняя ось предполагает локализацию ЖА в нижнем отделе. Отрицательная поляриность QRS в отведении I указывает

на происхождение из свободной стенки левого желудочка [2, 8], а паттерн QS в отведении V6 указывает на локализацию очага вблизи верхушки ЛЖ (рис. 3) [2, 20]. Отношение амплитуд зубцов R/S >1 в отведении V6 указывает на происхождение ЖА из основания (выносящий тракт желудочка или кольца), тогда как отношение амплитуд зубца R/S <1 предполагает происхождение из средних отделов желудочка (сосочковые мышцы или левые пучки) (рис. 3) [2, 20]. ЭКГ с двенадцатью отведениями полезна для определения вероятного эпикардального происхождения ЖТ (рис. 4). Поскольку сеть Пуркинью расположена только в субэндокардиальном слое, для активации ЖА эпикардального происхождения требуется больше времени, чтобы достичь сети Пуркинью, что приводит к медленному началу QRS во время эпикардальных ЖТ. На основании этого механизма из нескольких параметров, позволяющих предположить эпикардальное происхождение ЖТ, были предложены: продолжительность псевдодельта-волны >34 мс, длительность QRS на ЭКГ >200 мс, отсроченное внутреннее отклонение более 85 мс, продолжительность RS комплекса >121 мс, индекс максимального отклонения (ИМО) (рассчитывается путем деления кратчайшего интервала от начала QRS ЭКГ при максимальном отклонении в любом из грудных отведений на общую продолжительность QRS) более >0,54 (рис. 4, А) [29, 30].



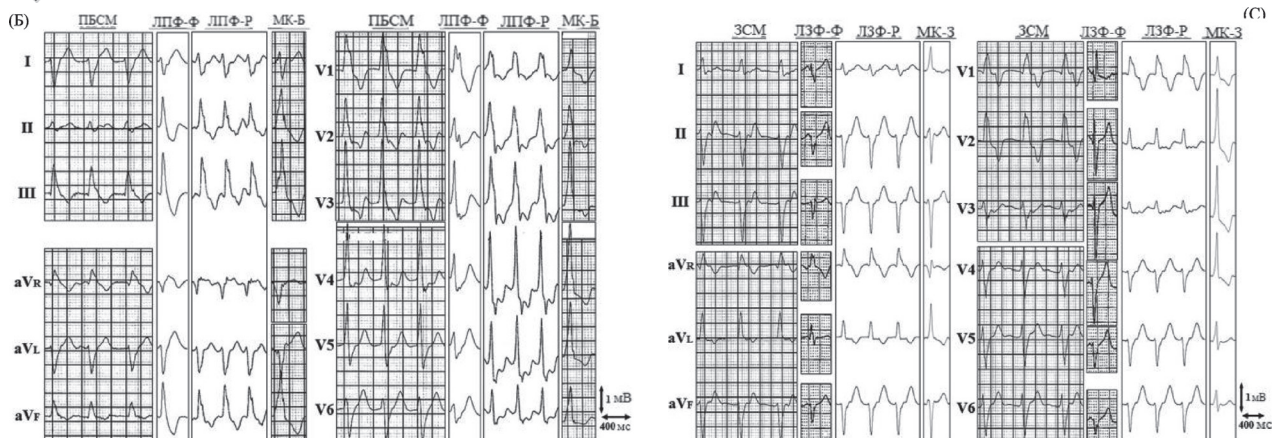


Рис. 3. (А) Электрокардиограммы с 12 отведениями, показывающие ЖЭ из модераторного пучка (МП) (левая панель), внутрисердечное эхокардиографическое изображение (средняя панель), рентгеноскопические изображения (правые панели), показывающие место успешной абляции ЖЭ из МП. ВС ЭхоКГ–катетер для внутрисердечной эхокардиографии. Остальные сокращения такие же, как на предыдущих рисунках.

(В) и (С) 12-канальные электрокардиограммы комплексов QRS при желудочковых аритмиях (ЖА) из переднелатеральной (В) и заднесептальной (С) областей левого желудочка. Переднебоковая сосочковая мышца–ПБСМ; Л–латеральная часть; З–задняя часть; ЗСМ–заднемедиальная сосочковая мышца; Х-Ф, Р–ЖА с фокальным или макрореентрическим механизмом.

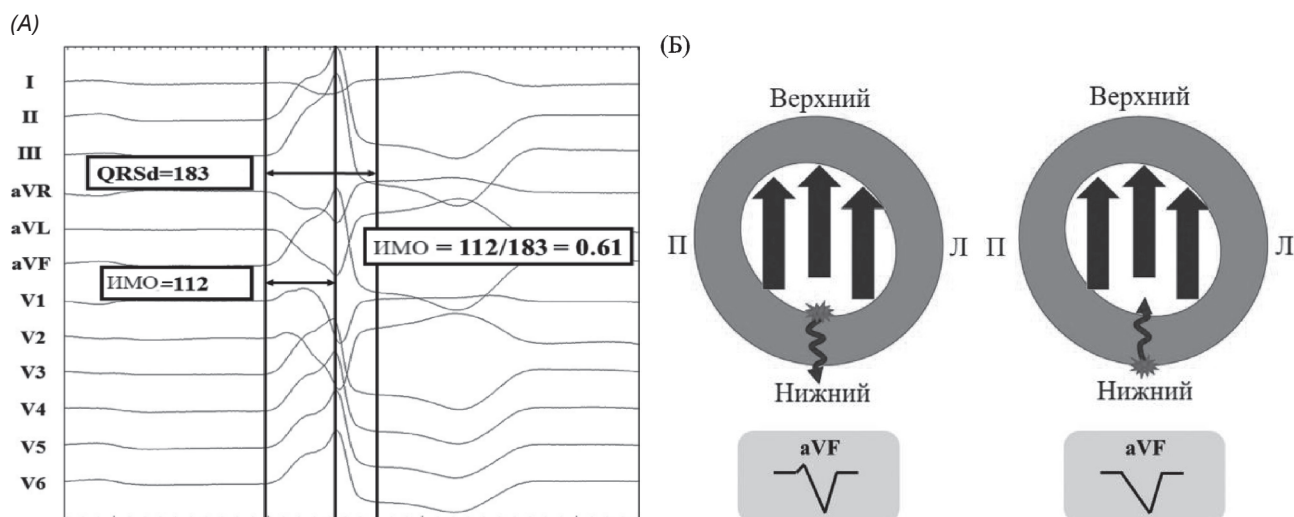


Рис. 4. (А) Электрокардиограммы с двенадцатью отведениями, демонстрирующие желудочковую аритмию из саммита ЛЖ, и измерение *индекса* максимального отклонения (ИМО). (Б) Схема, показывающая механизм, объясняющий разницу в морфологии QRS в отведении aVF во время желудочковых тахикардий с эндокардиальным (слева) и эпикардиальным (справа) очагами. Л–левый; П–правый.

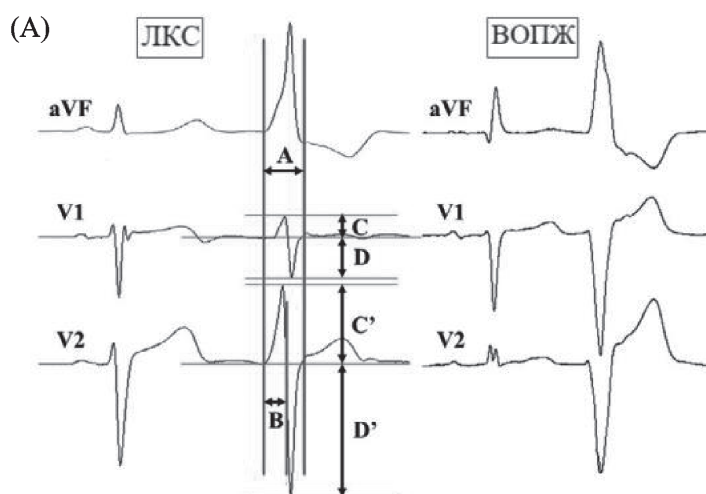
Когда активация желудочков распространяется от эпикардиального источника на свободной стенке ЛЖ или задней стенке желудочка, суммарный вектор активации направлен от латерального к медиальному или от нижнего к верхнему направлению, что приводит к паттерну QS в отведении I или в отведении aVF (рис. 4, В) [25]. С другой стороны, когда желудочковая активация распространяется от эндокарда на свободной стенке или задней стенке ЛЖ, часть вектора активации направлена в боковом или нижнем направлении, что отражает активацию, проходящую через стенку миокарда желудочков в сторону эпикарда, вследствие чего возникает первоначаль-

ный R-зубец в отведении I или отведении aVF (рис. 4, Б). Следовательно, паттерн QS в отведении I или aVF предполагает эпикардиальное происхождение из свободной стенки ЛЖ [9] или из задней стенки ЛЖ соответственно (рис. 4, В). Все эти характеристики ЭКГ более точны без структурной патологии сердца, чем при её наличии, потому что без структурного заболевания сердца активация желудочков распространяется от источника ЖА через здоровый миокард желудочков предсказуемым образом.

Характеристики ЭКГ ИЖА, исходящих из ВОПЖ и ВОЛЖ, похожи, потому что анатомически ВОПЖ и ВОЛЖ расположены близко друг к дру-

гу (рис. 2, В). ЭКГ ИЖА выходного тракта характеризуются положительными R-волнами во всех нижних отведениях и глубокими S-волнами в обоих отведениях aVR и aVL (почти QS-паттерн) (рис. 5). Морфология комплекса QRS по типу блокады ПНПГ явно указывает на происхождение ЖА с левой стороны. Однако, когда наблюдается морфология комплекса QRS по типу блокады ЛНПГ, часто бывает трудно отличить ЖА из ВОПЖ от ЖА из ВОЛЖ. Поскольку анатомически ВОЛЖ расположен кзади от ВОПЖ (рис. 2, В), ЖА из ВОЛЖ демонстрируют более высокие и широкие R-зубцы в отведениях V1 и V2, чем при ЖА из ВОПЖ. Следовательно, прекардиальный переход полезен для дифференциации ЖА из ВОПЖ от ЖА из ВОЛЖ. Когда прекардиальный переход регистрируется позже, чем в отведении в V4, ЖА, скорее всего, исходит из ВОПЖ, тогда как прекардиальный переход регистрируется раньше, чем в отведении V2, ЖА, скорее всего, исходят из ВОЛЖ. Однако, когда прекардиальный переход регистрируется в отведении V3, наиболее трудно отличить ЖА из ВОПЖ от ЖА из ВОЛЖ. Среди множества алгоритмов анализа ЭКГ с целью дифференциации ЖА из ВОПЖ от ЖА из ВОЛЖ могут быть рекомендованы два алгоритма, оценка амплитуды и продолжительности R-зубца или комплекса QRS в отведениях V1 и V2 (R/S – индексы амплитуды и длительности волны) [6] (рис. 5, А) и соотношение амплитуд SV_2/RV_3 [31] (рис. 5, В), так как эти показатели позволяют просто и точно установить топическую диагностику ЖА только по ЭКГ. Амплитуда R/S-волны в отведениях V1 и V2 измеряется как амплитуда пика комплекса QRS или самой низкой точки по отношению к изоэлектрической линии. Индекс амплитуды R/S-волны, рассчитанный на основе процентного соотношения амплитуд R / S-волны в

отведении V1 или V2 (в зависимости от того, «где больше»), считается более полезным, чем только отношение амплитуды R/S-волны в отведении V1 или V2. Индекс длительности R-волны рассчитывается путем деления большей длительности R-волны в отведении V1 или V2 на длительность комплекса QRS. Индекс амплитуды $R/S < 0,3$ и индекс длительности R-волны $< 0,5$ могут указывать на происхождение ЖА из правой стороны (рис. 5, А) [6]. Соотношение амплитуд V_2S/V_3R рассчитывается путем деления амплитуды S-волны в отведении V2 на амплитуду R-волны в отведении V3. Соотношение амплитуд V_2S/V_3R , равное или $\leq 1,5$, может предсказать происхождение ЖА из ВОЛЖ и $> 1,5$ на происхождение ЖА из ВОПЖ (рис. 5, В) [31]. Этот алгоритм ЭКГ полезен даже тогда, когда прекардиальный переход находится в отведении V3, и было доказано, что он является наиболее точным среди предыдущих алгоритмов ЭКГ для дифференциации происхождения ЖА из ВОПЖ от происхождения ЖА из ВОЛЖ. Хотя 3 коронарные створки аорты расположены рядом друг с другом, ИЖА, которые исходят в пределах каждой коронарной створки аорты, могут быть дифференцированы по ЭКГ (рис. 5, С) [7]. ИЖА которые могут быть аблированы из правой коронарной створки (ПКС) и лево-правой коронарной створки (Л-ПКС), редко демонстрируют паттерн блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), а ИЖА, которые могут быть аблированы из некоронарной створки, всегда демонстрируют паттерн блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Соотношение амплитуды R-волны в отведениях III-II (соотношение III/II) полезно для дифференциации ЖА из ЛКС от ЖА из ПКС. Когда соотношение III/II составляет $> 0,9$, ЖА с большей вероятностью могут быть аблированы из ЛКС.



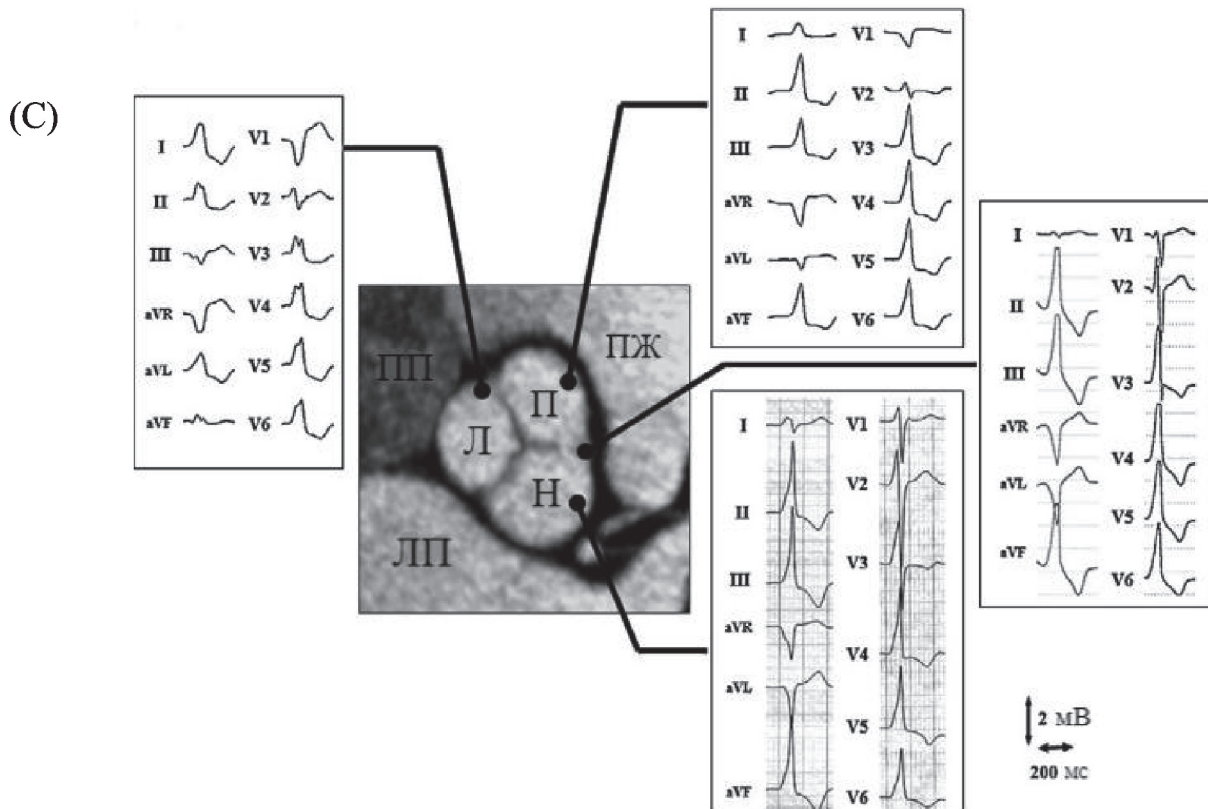
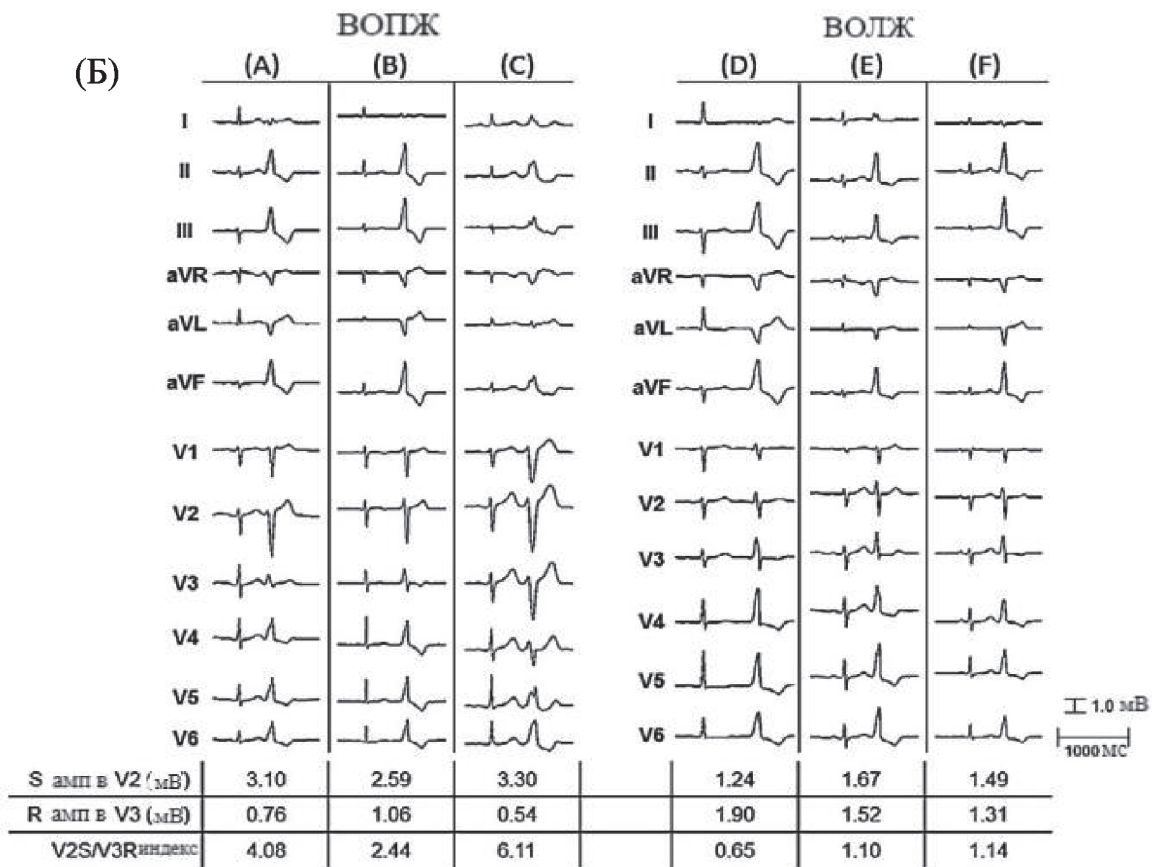


Рис. 5. (А) Примеры электрокардиографического анализа желудочковых аритмий (ЖА). Первые комплексы—синусовые, а вторые—это ЖА, исходящие из ЛКС и ВОПЖ. А указывает общую продолжительность QRS, В большую продолжительность зубца R в отведение V1 или V2, определяемое в отведении V2 от начала комплекса QRS до пересечения зубцов R. Точка, где зубец R пересекает изоэлектрическую линию, С—амплитуда зубца R, измеряется от пика до изоэлектрической линии, а D—амплитуда S-волны, измеряется от надира комплекса QRS до изоэлектрической линии. Отношение амплитуд зубцов R/S в отведении V2 (C'/D') больше, чем в отведении V1 (C/D) и C'/D' определяется как индекс амплитуды R/ S. Индекс амплитуды R/S меньше 0,3, а индекс продолжительности зубца R менее 0,5 при ЖА из ВОПЖ, но не при ЖА из ЛКС. (Б). Образец электрокардиограммы в 12 отведениях ЖА из выносящих трактов желудочков. Первый комплекс синусовый, второй ЖЭ на каждой панели (А–F). Амплитуда зубца S в отведении V2, амплитуда зубца R в отведении V3 и индекс V2S/V3R указаны ниже каждой панели. Все ЖЭ из ВОПЖ демонстрировали индекс V2S/V3R >1,5, в то время как все ЖЭ из ВОЛЖ показали индекс V2S/V3R ≤1,5. ЖЭ успешно аблацированы в перегородке ВОПЖ (А и В), свободной стенке ВОПЖ (С), ЛКС (D), ПКС (Е), и аорто-митральной непрерывности (F). Другие аббревиатуры такие же, как на предыдущем рисунке. (С) Двумерные КТ-изображения и образец электрокардиограммы ЖА в 12 отведениях. Исходящие от корня аорты. Л—левая коронарная створка; Н—некоронарная створка; П—правая коронарная створка.

Паттерн qRS в правых прекардиальных отведениях может быть очень специфичным для происхождения ЖА из Л-ПКС (рис. 5, С) [12]. ЭКГ-характеристики ЖА из некоронарной створки аналогичны таковым при ЖА из правой коронарной створки (рис. 5, С) [13]. Однако зубец S в III отведении регистрируется при ЖА из некоронарной створки, но отсутствует при ЖА из правой коронарной створки. Когда соотношение III/II составляет <0,65, ЖА с большей вероятностью аблацированы из коронарной створки.

Все ЖА из митрального кольца демонстрируют паттерн ПБПНПГ и монофазные R или Rs в отведениях V2–V6 (рис. 6А) [8,9]. Поскольку очаги всех ЖА из митрального кольца локализованы в заднем отделе ЛЖ, вдали от прекардиальных электродов, активация ЖА из митрального кольца направлена к этим электродам, что приводит к раннему прекардиальному переходу и конкордантному положительному паттерну QRS в отведениях V2–V4 во время ЖА МК. Характеристики ЭКГ полезны для определения очагов происхождения ЖА из митрального кольца [8, 9]. Полярность QRS комплекса в нижних и боковых отведениях (I и aVL) положительная и отрицательная при переднебоковой ЖА из МК, в то время как он отрицательный и положительный в задней и заднебоковой локализации ЖА из МК, соответственно. ЖА из МК, исходящие из свободной стенки МК, характеризуются более длительной продолжительностью комплекса QRS, иногда с псевдодельта-волнами и «выемкой» в поздней фазе зубца R или Q в нижних отведениях, что может быть следствием поэтапного возбуждения от свободной стенки ЛЖ к ПЖ (рис. 6, А). Задние ЖА из МК демонстрируют доминирующий зубец R в отведении V1, тогда как задне-перегородочные ЖА из МК демонстрируют отрицательный QRS комплекс в отведении V1 (qR, qr, rs, rS или QS).

Все ЖА из ТК демонстрируют морфологию комплекса QRS по типу БЛНПГ и положительную полярность QRS в отведениях I, V5 и V6 (рис. 6, Б) [16], поскольку ЖА из ТК находится в правой

передней части сердца, активация распространяется от места локализации ЖА из ТК к верхушке и генерирует положительную полярность QRS в отведениях V5 и V6. Зубец R в отведении I обычно выше во время ЖА из ТК, чем во время ЖА из ВОПЖ, потому что ТК расположено правее и ниже ВОПЖ. По той же причине положительная полярность комплекса QRS во всех нижних отведениях редко встречается при ЖА из ТК, но часто встречается во всех ЖА из ВОПЖ. Во время ЖА из ТК QS или rS паттерн в отведении aVL встречается редко, а полярность комплекса QRS в отведении aVL положительная почти во всех ЖА из ТК, что не относится к ЖА из ВОПЖ. Среди всех ЖА из ТК продолжительность комплекса QRS и амплитуда зубца Q в каждом отведении от V1 до V3 больше в ЖА из ТК, исходящих из свободной стенки ТК, чем у перегородочной стенки ТК [16]. Перегородочные ЖА из ТК демонстрируют ранний прекардиальный переход (отведение V3), более узкую продолжительность QRS и QS в отведении V1 с отсутствием «выемки» в нижних отведениях, в то время как ЖА из свободной стенки ТК связаны с поздним прекардиальным переходом (позднее отведения V3), более широким комплексом QRS, отсутствием зубца Q в отведении V1 и наличием зазубрины в нижних отведениях (время второго пика зубчатого комплекса QRS в нижних отведениях точно соответствует активации свободной стенки ЛЖ) (рис. 6Б). Отрицательная полярность QRS в нижних отведениях предсказывает возникновение ЖА в задней части ТК и, в противном случае, ЖА берут начало в средней и передней частях ТК. ИЖА, исходящие из передне-боковой и задне-перегородочной СМ ЛЖ, демонстрируют морфологию БПНПГ и правой нижней и левой или правую верхнюю оси QRS соответственно (рис. 3, В и С) [17–20]. ИЖА, исходящие из задних или передних сосочковых мышц ПЖ, чаще демонстрируют верхнюю ось с поздним прекардиальным переходом (отведение > V4) по сравнению с ЖА из септальной папиллярной мышцы ПЖ, которая чаще демонстрирует ниж-

ную ось с более ранним прекардиальным переходом (отведение $\leq V4$) [21].

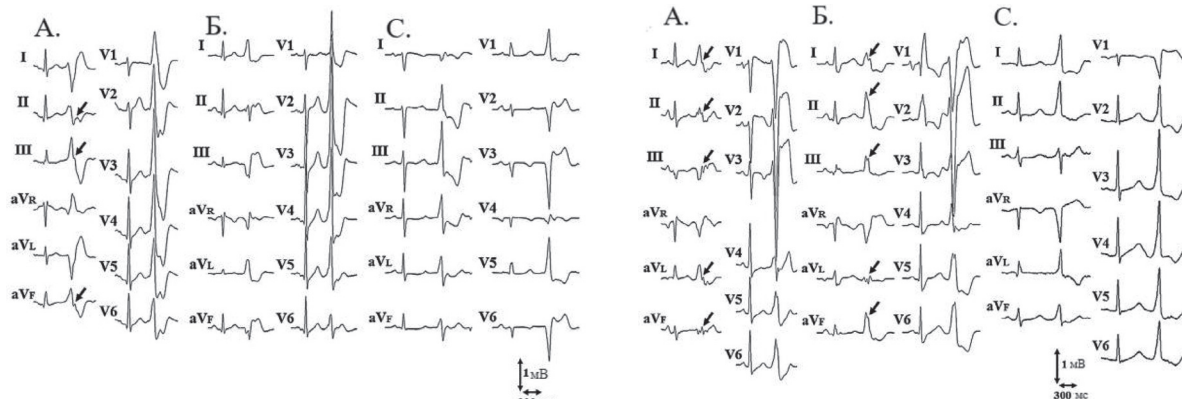


Рис. 6. (А) Образцы электрокардиограммы в 12 отведениях ЖЭ, исходящих из передне-боковой (А), задней (Б) и задне-перегородочной (С) частей митрального кольца. Стрелки указывают на «выемку» комплекса QRS в нижних отведениях. (Б) Образцы электрокардиограммы в 12 отведениях ЖЭ, исходящих из задне-боковой (А), передней (Б) и передне-перегородочной (С) частей кольца трехстворчатого клапана. Стрелки указывают на «выемку» поздней фазы комплекса QRS в отведениях от конечностей.

Из-за тесной анатомической взаимосвязи важно отличать на ЭКГ ЖА сосочковых мышц от аритмий митрального кольца и фасцикулярных ЖА ЛЖ (рис. 3, В и С) [20]. Особенности ЭКГ, такие как rS в отведении I, rS в отведение aVR (только для переднебоковой области ЛЖ), qR в отведении aVL , Q в отведении $V1$, отношение амплитуд зубца S в отведениях III к II $< 1,5$ и отношение $R/S \leq 1$ в отведении $V6$ (последние 2 параметра относятся только к задне-перегородочной области ЛЖ), позволяют точно отличить ЖА из МК от ЖА папиллярной мышцы и фасцикулярной ЖА из ЛЖ [20]. Однако ЭКГ-характеристики сходны для фасцикулярных ЖА из ЛЖ и из СМ, отношение $R/S \leq 1$ в отведении $V6$ при ЖЭ из переднебоковой области ЛЖ, продолжительность комплекса QRS > 160 мс, а также комплексы по типу qR или R в отведении $V1$ (по сравнению с rsR' для фасцикулярных ЖТ) при ЖЭ из задне-перегородочной области ЛЖ может быть единственным надежным предиктором дифференциации ЖА из СМ от фасцикулярных ЖА из ЛЖ [20].

ИЖА, возникающие из модераторного пучка, демонстрируют ЭКГ морфологию комплекса QRS по типу БЛНПГ и левой верхней оси, резкое снижение QRS в прекардиальных отведениях и относительно узкий комплекс QRS (рис. 3, А) [22]. ЖА из модераторного пучка имеют не только паттерн позднего прекардиального перехода, как правило, после отведения $V4$, но и более поздний переход, чем у синусового QRS. Среди ИЖА ПЖ поздний прекардиальный переход и направленный вверх характер помогают отличить ЖА из пучка модератора от ЖА, исходящих из основания или перегородки ПЖ [22].

ИЖА, возникающие из геометрического центра (сгух) сердца, демонстрируют морфологию

QRS по левой верхней оси с глубоко отрицательными дельтовидными волнами (паттерн QS) в нижних отведениях и ранним прекардиальным переходом (заметная R-волна в отведении $V2$), что может быть связано с изменением полярности между отведениями $V1$ и $V2$ (рис. 2, С) [27]. Следует отметить, что в отведении $V6$ возможен комплекс QS или глубокий S-зубец, хотя «Сгух» ЖА возникают из основания ЛЖ. Общие ЭКГ-характеристики ЖА из вершины ЛЖ, морфология QRS правой нижней оси, более широкие комплексы QRS и больший ИМО, чем у других идиопатических ЖА из ВОЛЖ [28]. ИМО [30] этих эпикардальных ИЖА обычно составляет $> 0,55$.

Лечение идиопатических желудочковых аритмий. Лечение ИЖА должно быть адаптировано в соответствии с типом ЖА, ЖЭ или ЖТ, а также отсутствием или наличием структурной патологии сердца (рис. 7) [3, 4]. При отсутствии структурных заболеваний сердца наиболее распространенным показанием для лечения ЖЭ остается наличие симптомов, при этом состояние пациента не улучшается в результате объяснения доброкачественной природы ЖЭ и заверений врача. Следует рассмотреть возможность проведения стресс-теста с физической нагрузкой, чтобы определить, усиливаются или подавляются ЖЭ при физической нагрузке, чтобы оценить, провоцируются ли более длительные ЖА, особенно когда симптомы связаны с физической нагрузкой. Если состояние пациента с ЖЭ при физической нагрузке ухудшается, это должно побудить к дальнейшему исследованию, поскольку этим пациентам, скорее всего, потребуется лечение. Частые бессимптомные ЖЭ, возможно, придется лечить, если присутствует кардиомиопатия, вызванная ЖЭ. Для пациентов, у которых ЖА встречаются 10% (приб-

лизительно 10 000 ЖЭ в течение 24 ч), следует рассмотреть возможность последующего наблюдения с повторной эхокардиографией и ХМЭКГ. У пациентов с меньшим количеством ЖЭ дальнейшее обследование необходимо только в том случае, если симптомы усиливаются. Для пациентов без структурной патологии сердца и умеренным проявлением симптомов первым шагом в лечении является просвещение о доброкачественной

природе этой аритмии и успокоение пациентов. Для пациентов, чьи симптомы не поддаются эффективному лечению подобным образом, могут быть предприняты попытки применения бета-блокаторов или недигидропиридиновых антагонистов кальция, хотя эффективность этих средств ограничена: только 10–15% пациентов достигают 90%-ного купирования ЖЭ, аналогично плацебо [3, 4].

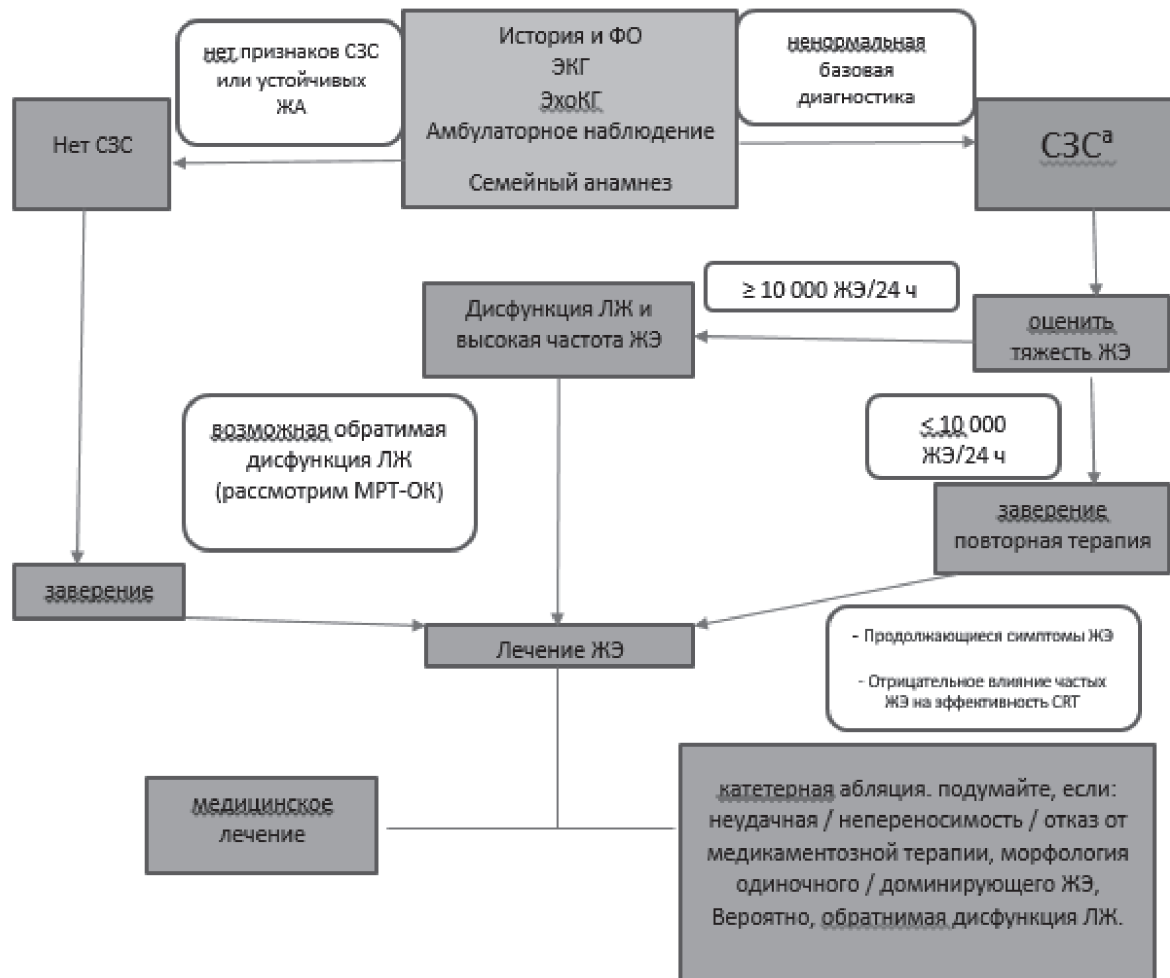


Рис. 7. Схема, демонстрирующая ведение пациентов с ЖЭ. (а) Отсутствие высокой рубцовой нагрузки предполагает обратимость; (б) медикаментозная терапия + имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор. CRT – сердечная ресинхронизирующая терапия; ЛЖ – левый желудочек; МРТ-ОК – магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием; ФО – физикальное обследование; Т – терапия; СЗС – структурные заболевания сердца; ЖА – желудочковые аритмии.

Следует также признать, что эти агенты сами по себе могут вызывать значительные побочные эффекты, а не облегчить симптомы ЖЭ. Мембраноактивные антиаритмические препараты (ААП) более эффективны для подавления ЖЭ. Поскольку эти препараты могут повышать риск смертности у пациентов со значительным SHD, возможно, за исключением амиодарона, рекомендуется соблюдать осторожность перед их использованием. Рандомизированные исследования лечения ЖЭ с помощью катетерной абляции не проводились.

Однако многочисленные исследования показали высокую эффективность абляции с купированием ЖЭ у 74–100% пациентов с частыми ЖЭ и выраженной симптоматикой [3, 4]. Успех процедуры зависит от места локализации, при этом сообщалось о более низкой эффективности абляции при наличии эпикардального очага [1–4]. Хотя целью абляции является полное устранение ЖЭ, частичный успех все же может быть связан со значительным улучшением систолической функции ЛЖ. Эффективность катетерной абляции мо-



жет быть снижена у пациентов с множественной морфологией ЖЭ или у тех, у кого клиническая морфология ЖЭ не может быть индуцирована во время процедуры [1–4]. Согласно опубликованным данным, показатели осложнений после катетерной абляции, как правило, низкие (<1%) [1–4]. Катетерная абляция ЖЭ рекомендуется пациентам, у которых симптомы сохраняются, несмотря на консервативное лечение или для лиц с высокой нагрузкой на ЛЖ, связанной со снижением систолической функции ЛЖ [3, 4]. Идиопатические ЖТ в основном мономорфны и гемодинамически стабильны. При отсутствии структурной патологии сердца устойчивые идиопатические ЖТ обычно ассоциируются с хорошим прогнозом [1, 3, 4]. Редко идиопатические ЖТ могут иметь злокачественное течение, обычно с высокой ЧСС или коротким интервалом иницирующего сцепления [1, 3, 4]. Большинство идиопатических неустойчивых ЖТ (НУЖТ) возникают из ВОПЖ или ВОЛЖ. Эти аритмии требуют лечения только в том случае, если они симптоматические, некупируемые или приводят к дисфункции ЛЖ. Лечение этих ЖТ либо медикаментозное с помощью бета-адреноблока-

торов, негидропиридиновых блокаторов кальция, препаратов класса IC, либо с помощью катетерной абляции [1, 3, 4]. НУЖТ с очаговым механизмом также могут возникать из сосочковых мышц и реагировать на бета-блокаторы или катетерную абляцию [3, 4, 17–20]. Фасцикулярная левожелудочковая реципрокная ЖТ обычно протекает в затажной форме и может лечиться верапамилом или мексилетином, хотя и с относительно высоким риском рецидива при пероральной терапии [3, 4, 23, 24]. Катетерная абляция может быть рекомендована, когда идиопатические ЖТ симптоматические, резистентны к ААП, особенно если они индуцируются физической нагрузкой [1, 3, 4].

Выводы. Выявление очагов возникновения ИЖА получает все большее признание. ИЖА обычно исходят из специфических анатомических структур, обычно эндокардиальных, но иногда и эпикардиальных, и проявляют характерные ЭКГ-паттерны, обусловленные их анатомическим расположением. ИЖА в основном доброкачественны, но они требуют медикаментозного лечения или катетерной абляции, когда являются симптоматическими, непрерывными или вызывают дисфункцию ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Stevenson WG, Soejima K. Catheter ablation for ventricular tachycardia. *Circulation* 2007;115:2750–60.
- [2] Yamada T, Kay GN. Optimal ablation strategies for different types of ventricular tachycardias. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:512–25
- [3] Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huikuri H, Kim YH, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace* 2014;16:1257–83
- [4] Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, Borggrefe M, Della-Bella P, Dickfeld T, Dorian P, Huikuri H, Kim YH, Knight B, Marchlinski F, Ross D, Sacher F, Sapp J, Shivkumar K, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2014;11:e166–96.
- [5] Yamada T, Kay GN. How to diagnose and ablate ventricular tachycardia from the outflow tract and aortic cusps. In: Al-Ahmad A, Callans DJ, Hsia HH, Natale A, Oseroff O, Wang PJ, editors. *Cardiac electrophysiology clinics; hands-on ablation*. Minneapolis: Cardiotext Publishing; 2013. p. 292–301.
- [6] Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, Hebe J, Volkmer M, Goya M, Burns M, Antz M, Ernst S, Cappato R, Kuck KH. Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp: electrocardiographic characterization for guiding catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:500–8.
- [7] Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Murakami Y, Yoshida Y, Yoshida N, Okada T, Tsuboi N, Inden Y, Murohara T, Epstein AE, Plumb VJ, Singh SP, Kay GN. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the aortic root: prevalence, electrocardiographic and electrophysiological characteristics, and results of the radiofrequency catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 139–47.
- [8] Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Kubota S, Sugiyasu A, Tsuchiya T, Miyaji K, Yamada M, Kutsumi Y, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K. Idiopathic ventricular arrhythmia arising from the mitral annulus: a distinct subgroup of idiopathic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:877–86.
- [9] Yamada T. Idiopathic ventricular tachycardia from mitral annulus, papillary muscles and other sites. In: Bhargava K, Asirvatham SJ, editors. *Practical cardiac electrophysiology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd.; 2016. p. 543–66.
- [10] McAlpine WA. *Heart and coronary arteries*. New York: Springer-Verlag; 1975.
- [11] Yamada T, Litovsky SH, Kay GN. The left ventricular ostium: an anatomic concept relevant to idiopathic ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008;1:396–404.
- [12] Yamada T, Yoshida N, Murakami Y, Okada T, Muto M, Murohara T, McElderry HT, Kay GN. Electrocardiographic characteristics of ventricular arrhythmias originating from the junction of the left and right coronary sinuses of Valsalva in the aorta: the activation pattern as a rationale for the electrocardiographic characteristics. *Heart Rhythm* 2008;5:184–92.
- [13] Yamada T, Lau YR, Litovsky SH, Thomas McElderry H, Doppalapudi H, Osorio J, Plumb

- VJ, Neal Kay G. Prevalence and clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of ventricular arrhythmias originating from the noncoronary sinus of Valsalva. *Heart Rhythm* 2013;10:1605–12.
- [14] Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Kay GN. Catheter ablation of ventricular arrhythmias originating in the vicinity of the His bundle: significance of mapping the aortic sinus cusp. *Heart Rhythm* 2008;5:37–42.
- [15] Sekiguchi Y, Aonuma K, Takahashi A, Yamauchi Y, Hachiya H, Yokoyama Y, Iesaka Y, Isobe M. Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics of ventricular tachycardia originating within the pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:887–95.
- [16] Tada H, Tadokoro K, Ito S, Naito S, Hashimoto T, Kaseno K, Miyaji K, Sugiyasu A, Tsuchiya T, Kutsumi Y, Nogami A, Oshima S, Taniguchi K. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the tricuspid annulus: prevalence, electrocardiographic characteristics, and results of radiofrequency catheter ablation. *Heart Rhythm* 2007;4:7–16.
- [17] Doppalapudi H, Yamada T, McElderry HT, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Ventricular tachycardia originating from the posterior papillary muscle in the left ventricle: a distinct clinical syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:23–9.
- [18] Yamada T, McElderry HT, Okada T, Murakami Y, Doppalapudi H, Yoshida N, Allred JD, Murohara T, Kay GN. Idiopathic focal ventricular arrhythmias originating from the anterior papillary muscle in the left ventricle. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:866–72.
- [19] Yamada T, Doppalapudi H, McElderry HT, Okada T, Murakami Y, Inden Y, Yoshida Y, Yoshida N, Murohara T, Epstein AE, Plumb VJ, Litovsky SH, Kay GN. Electrocardiographic and electrophysiological characteristics in idiopathic ventricular arrhythmias originating from the papillary muscles in the left ventricle: relevance for catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:324–31.
- [20] Yamada T, Doppalapudi H, McElderry HT, Okada T, Murakami Y, Inden Y, Yoshida Y, Kaneko S, Yoshida N, Murohara T, Epstein AE, Plumb VJ, Kay GN. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the papillary muscles in the left ventricle: prevalence, electrocardiographic and electrophysiological characteristics, and results of the radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:62–9.
- [21] Crawford T, Mueller G, Good E, Jongnarangsin K, Chugh A, Pelosi Jr F, Ebinger M, Oral H, Morady F, Bogun F. Ventricular arrhythmias originating from papillary muscles in the right ventricle. *Heart Rhythm* 2010;7:725–30.
- [22] Sadek MM, Benhayon D, Sureddi R, Chik W, Santangeli P, Supple GE, Hutchinson MD, Bala R, Carballeira L, Zado ES, Patel VV, Callans DJ, Marchlinski FE, Garcia FC. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the moderator band: electrocardiographic characteristics and treatment by catheter ablation. *Heart Rhythm* 2015;12:67–75.
- [23] Tsuchiya T, Okumura K, Honda T, Honda T, Iwasa A, Yasue H, Tabuchi T. Significance of late diastolic potential preceding Purkinje potential in verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *Circulation* 1999;99: 2408–13.
- [24] Nogami A, Naito S, Tada H, Taniguchi K, Okamoto Y, Nishimura S, Yamauchi Y, Aonuma K, Goya M, Iesaka Y, Hiroe M. Demonstration of diastolic and presystolic Purkinje potentials as critical potentials in a macroreentry circuit of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:811–23.
- [25] Yamada T. Transthoracic epicardial catheter ablation: indications, techniques, and complications. *Circ J* 2013;77:1672–80. 470 T. Yamada / *Journal of Cardiology* 68 (2016) 463–471
- [26] Yamada T, Maddox WR, McElderry HT, Doppalapudi H, Plumb VJ, Kay GN. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias originating from intramural foci in the left ventricular outflow tract: efficacy of sequential versus simultaneous unipolar catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:344–52.
- [27] Doppalapudi H, Yamada T, Ramaswamy K, Ahn J, Kay GN. Idiopathic focal epicardial ventricular tachycardia originating from the crux of the heart. *Heart Rhythm* 2009;6:44–50.
- [28] Yamada T, McElderry HT, Doppalapudi H, Okada T, Murakami Y, Yoshida Y, Yoshida N, Inden Y, Murohara T, Plumb VJ, Kay GN. Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit: anatomic concepts relevant to ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:616–23.
- [29] Berruezo A, Mont L, Nava S, Chueca E, Bartholomay E, Brugada J. Electrocardiographic recognition of the epicardial origin of ventricular tachycardias. *Circulation* 2004;109:1842–7.
- [30] Daniels DV, Lu YY, Morton JB, Santucci PA, Akar JG, Green A, Wilber DJ. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2006;113: 1659–66.
- [31] Yoshida N, Yamada T, McElderry HT, Inden Y, Shimano M, Murohara T, Kumar V, Doppalapudi H, Plumb VJ, Kay GN. A novel electrocardiographic criterion for differentiating a left from right ventricular outflow tract tachycardia origin: the V2S/V3R index. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:747–53.

**НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ФАКТОРЫ,
ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ****А.Д. ЮЛДАШЕВА, Г.А. ХАМИДУЛЛАЕВА****ГУ «Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр кардиологии»****ХУЛОСА****НАЗОРАТЛАНМАГАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ ВА ДАВОЛАНИШГА МОЙИЛЛИКНИ АНИҚЛОВЧИ
ОМИЛЛАР****А.Д. Юлдашева, Г.А. Хамидуллаева***Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ДМ*

Назоратланмаган артериал гипертензия (АГ) артериал босимининг (АБ) 3 дан кам антигипертензив дориларни қўллаганда асосий мақсадли даражага, яъни <140/90 мм.с.у. эриша олмаслик билан тавсифланади. Назоратланмаган АГ гипертониклар популяциясида кенг тарқалган бўлиб, бир қатор жиддий юрак-қон томир касалликлари ва асоратлари ривожланишининг узоқ муддатли хавфини келтириб чиқаради.

Назоратланмаган АГ ривожланишининг сабабларидан бири беморларнинг антигипертензив терапияга (АГТ) мойиллигининг пастлигидир. Шу билан бирга АГТ мойиллик АГни даволашда асосий ўзгартириладиган омил бўлиб қолмоқда. Жиддий юрак-қон томир касалликлари хавфини камайтиришда АГТнинг афзалликлари клиник тадқиқотларда кенг исботланганига қарамай, АБни назорат қилиш ҳали ҳам етарли эмас. АБ назоратини яхшилаш, кўп компонентли, беморга йўналтирилган стратегияни талаб қилади. Даволанишга мойиллик пастлигининг диагностикаси учун «олтин стандарт» йўқлиги уни ўрганишдаги асосий тўсиқ бўлиб қолмоқда. Ушбу адабиётлар шарҳида турли мамлакатларда АГга мойиллик муаммоси бўйича жорий маълумотлар тақдим этилади.

Калит сўзлар: даволашга мойиллик, назоратланмаган артериал гипертензия, антигипертензив дорилар, антигипертензив терапия.

SUMMARY**UNCONTROLLED ARTERIAL HYPERTENSION AND FACTORS DETERMINING ADHERENCE TO
TREATMENT****A.D. Yuldasheva, G.A. Xamidullaeva***«Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology» GA*

Uncontrolled arterial hypertension (AH) is characterized by failure to achieve the primary target level of blood pressure (BP) <140/90 mmHg when using less than 3 antihypertensive drugs. Uncontrolled hypertension is quite common among the hypertensive population and is associated with an increased long-term risk of developing a number of serious cardiovascular diseases and complications.

One of the reasons for the development of uncontrolled hypertension is the low adherence of patients to treatment. Adherence to antihypertensive therapy (AHT) remains the main modifiable factor in the treatment of hypertension. Despite the fact that the benefits of AHT in reducing the risk of serious cardiovascular events have been widely demonstrated in clinical trials, BP control still remains inadequate. BP control requires a multicomponent, patient-centered strategy to improve adherence. The lack of a «gold standard» for diagnosing low adherence is the main barrier to its study. The literature review presents current data on the problem of adherence to AHT in various countries.

Keywords: adherence to treatment, uncontrolled arterial hypertension, antihypertensive drugs, antihypertensive therapy

РЕЗЮМЕ**НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ****А.Д. Юлдашева, Г.А. Хамидуллаева***ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии»*

Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) характеризуется недостижением первичного целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст. при применении менее 3-х антигипертензивных препаратов (АГП). Неконтролируемая АГ довольно распространена среди популяции гипертоников, связана с повышенным долгосрочным риском развития ряда серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Одной из причин развития неконтролируемой АГ является низкая приверженность пациентов к лечению. Приверженность к антигипертензивной терапии (АГТ) остается основным модифицируемым фактором в лечении АГ. Несмотря на то, что преимущества АГТ в снижении риска серьезных сердечно-сосудистых событий достаточно широко продемонстрированы в клинических исследованиях, контроль АД по-прежнему остаётся неадекватным. Контроль АД требует многокомпонентной, ориентированной на пациента стратегии для улучшения приверженности. Отсутствие «золотого стандарта» диагностики низкой приверженности является главным барьером ее изучения. В обзоре литературы представлены современные данные по проблеме приверженности к АГТ в различных странах.

Ключевые слова: приверженность к лечению, неконтролируемая артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, антигипертензивная терапия.

Введение. Плохая приверженность к лечению хронических заболеваний является всемирной проблемой, и Всемирная организация здравоохранения [ВОЗ] (2003) выделила её как проблему планетарного масштаба. По оценкам ВОЗ, 54% инсультов и 47% случаев ишемической болезни сердца являются прямым следствием высокого кровяного давления, которое, таким образом, занимает своё место среди основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности [1]. Даже при неуклонном улучшении в течение последних 30 лет показателей осведомленности, лечения и контроля артериальной гипертензии (АГ) большая часть взрослых гипертоников, несмотря на добросовестное клиническое ведение, по-прежнему не достигают рекомендуемых целевых показателей артериального давления (АД). Согласно обновленным Европейским рекомендациям ESH/ESC (2018 г.) [2], всем пациентам, в том числе с почечной недостаточностью или диабетом, в начале лечения следует снизить АД до <140/90 мм рт. ст. Для взятия верного курса коррекции АД определяется его целевой диапазон, включая нижний предел. Для пациентов в возрасте 18–65 лет целевым положено считать систолическое АД (САД) ниже 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст. То же относится и к больным сахарным диабетом, тогда как для пациентов старше 65 лет и людям, страдающим почечной недостаточностью, рекомендуется несколько более высокий целевой диапазон САД (ниже 140 мм рт. ст., но не менее 130 мм рт. ст.). Целевой диапазон диастолического АД (ДАД) для всех пациентов, независимо от возраста, ниже 80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст. Кроме этого, АД T. Dudenbostel и соавт. предложили классифицировать АГ следующим образом:

1. Контролируемая АГ—для достижения целевых цифр АД требуется менее 3 АГП.

2. Контролируемая резистентная АГ—для достижения целевых цифр АД требуется более трёх антигипертензивных препаратов (АГП), включая диуретик.

3. Неконтролируемая АГ—когда не удается достичь целевых цифр АД при применении менее 3 АГП по разным причинам.

4. Резистентная неконтролируемая АГ—для достижения целевых цифр АД при применении 3 и более, но менее 5 АГП, включая диуретик.

5. Рефрактерная АГ—недостижение целевых цифр АД при применении более 5 АГП, включая диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [3].

Распространенность. По эпидемиологическим данным, которые были опубликованы в журнале «Lancet», число людей в возрасте 30–79 лет с АГ удвоилось вдвое с 1990 по 2019 год, следовательно, несмотря на улучшение показателей выявления, лечения и контроля, в 2019 г. больше людей не достигли эффективного контроля, чем в 1990 г. из-за значительного увеличения числа людей с гипертензией. Во всем мире 41% женщин и 51% мужчин с АГ не сообщали о предшествующем диагнозе. Частота лечения составила 47% у женщин и 38% у мужчин. При этом менее половины пациентов, получавших лечение, достигли контроля АГ, что привело к общему показателю контроля 23% для женщин и 18% для мужчин с АГ. Во всех регионах охват лечением увеличивался с возрастом, достигая самого высокого уровня среди лиц в возрасте 65 лет и старше. На национальном уровне лечение и контроль гипертензии были самыми высокими в Южной Корее, Канаде и Исландии, где лечили более 70% женщин и мужчин с гипертензией и более половины контролировали гипертензию. С другой стороны, уровень лечения составлял менее 25% для женщин и менее 20% для мужчин в Непале, Индонезии и нескольких странах Африки к югу от Сахары и Океании. Показатели контроля были менее 10% для женщин и мужчин в этих странах, а также для мужчин в некоторых странах Ближнего Востока и Северной Африки, Центральной и Южной Азии и Восточной Европы [4].

Приверженность лечению: определение понятия. Приверженность лечению определяется как степень соответствия поведения пациента рекомендациям лечащего врача, в том числе в отношении приверженности режиму приема препаратов [5–7]. Термин «приверженность» часто используется в качестве альтернативы понятию «комплаентность», однако первое определение считается более объективным, так как является активным, осознанным вовлечением человека в процесс следований предписаниям врача [8, 9]. Приверженность является

предпочтительным термином, поскольку он учитывает важность взглядов пациента на прием лекарств, основанных на их собственной оценке, убеждениях и обстоятельствах. Понимание факторов, влияющих на приверженность лечению, является важным звеном в разработке стратегий по улучшению показателей приверженности кардиологических пациентов медикаментозной терапии. ВОЗ разделяет эти факторы на пять категорий:

- факторы, связанные с поведением пациента;
- социально-экономические факторы;
- качество оказания медицинской помощи, организация системы здравоохранения;
- влияние терапии;
- факторы, связанные с коморбидной патологией [10].

Оценка приверженности. Плохая приверженность антигипертензивной терапии АГТ связана с повышенным риском коронарных и цереброваскулярных событий. Целью управления приверженностью является стремление к наилучшему использованию пациентами назначенных лекарств, чтобы максимизировать потенциальную пользу и минимизировать риск вреда [11]. Руководства Европейского общества гипертензии (ESH) / Европейского общества кардиологов (ESC) содержат рекомендации по методам улучшения соблюдения рекомендаций врачей, и управление соблюдением режима также становится частью путей лечения [12]. Пациенты с отсутствием эффективности лечения, лабильной или резистентной гипертензией, множественными побочными эффектами должны служить ярким сигналом для медицинских работников, чтобы заподозрить проблемы с соблюдением режима лечения. Резистентная гипертензия определяется как неконтролируемая гипертензия, несмотря на оптимальные или наиболее переносимые дозы 3-х или более АГП, включая диуретик. Настойчивость в лечении со временем снижается, в то же время увеличение числа препаратов, ведущих к полипрагмазии, увеличивает показатели несоблюдения режима лечения [13]. В разделах ниже рассматриваются меры по предотвращению несоблюдения режима лечения.

Факторы, влияющие на приверженность пациентов с артериальной гипертензией

Уровень приверженности рекомендациям – динамическое явление при фармакотерапии. Он может меняться у пациента в зависимости от этапа лечения и частоты повторных посещений. Факторы риска несоблюдения врачебных рекомендаций при АГТ можно разделить на четыре группы. Первый фактор, связанный с заболеванием, например, бессимптомное течение гипертензии. Другие факторы напрямую связаны с пациентом, в том числе:

- низкий уровень осведомленности о заболевании;
- социальная изоляция;
- психическое заболевание;
- отсутствие знаний об осложнениях нелеченой гипертензии;
- отсутствие активного участия в терапии и несоблюдение даты повторных посещений.

Снижение уровня сотрудничества и приверженности также может быть связано с тем, что врач не уделяет должного времени пациенту, отсутствием интенсификации терапии, длительным временем ожидания приема и отсутствием надлежащего общения между врачом и пациентом. Последняя группа факторов, способствующих несоблюдению режима лечения, напрямую связана с проводимой терапией. Сложность схемы дозирования препятствует приему лекарств в соответствии с указаниями по дозировке, продолжительность лечения велика, возможное возникновение побочных эффектов, и лечение связано с более высокими затратами [14]. ВОЗ описала пять аспектов, которые способствуют несоблюдению режима лечения (рис. 1).

Методы оценки приверженности терапии. Существует несколько неинвазивных и инвазивных методов измерения приверженности (рис. 2).

Беседа с пациентом. Недостаточное или неправильное соблюдение режима медикаментозной терапии может быть вызвано низкой мотивацией пациента к лечению. Качество отношений между врачом и пациентом, стиль общения и ориентированность на пациента – все это влияет на приверженность. Пациент должен быть уверен, что его лечащий врач компетентен и в первую очередь руководствуется его интересами при принятии решений. Стиль общения, включающий упрощенные и рефлексивные вопросы, более эффективны, чем линейный и стратегический опрос, аналогичный допросу свидетеля адвокатом. Таким образом, вопросы «Вы принимали лекарства?» или «Почему вы не соблюдаете диету с низким содержанием соли?» менее эффективны, чем «У вас есть какие-либо проблемы с вашими лекарствами, например, они слишком дорогие или вызывают неприятные побочные эффекты?» или «Как на вас влияет диета с высоким содержанием соли?» или «Какие трудности возникают у вас при диете с низким содержанием соли?» Кроме того, получение пациентом обратной связи о динамике лечения оказывает краткосрочный положительный эффект на показатели приверженности. Таким образом, выбор поведенческих методов в качестве основного инструмента для повышения приверженности лечению обоснован только у больных, для которых низкий уровень мотивации является основным препятствием к соблюдению режима терапии.

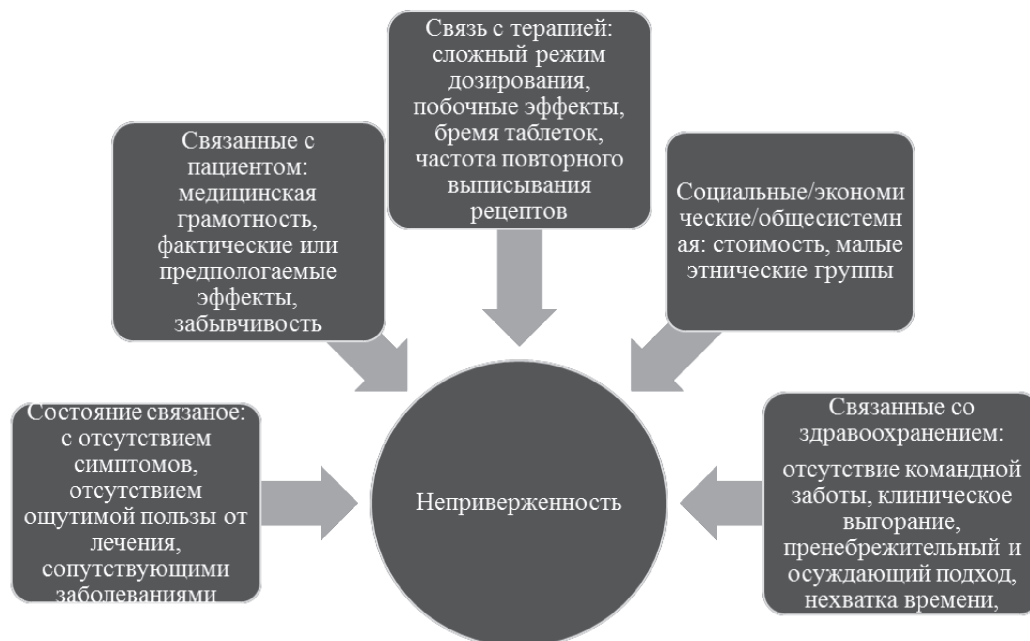


Рис. 1. Факторы, ведущие к несоблюдению режима лечения. Адаптировано из концепции ВОЗ Управление приверженностью (Sabina De Geest, Eduardo Sabaté. Adherence to long-term therapy: evidence for action. Scholarship J Nurs. 2003; 35:207).



Рис. 2. Неинвазивные и инвазивные методы измерения приверженности. Адаптировано из (Bernard Vrijens, Sotiris Antoniou, Michel Burnier, Alejandro de la Sierra, Massimo Volpe (2017) Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. PMID: 28298894).

Домашнее мониторирование артериального давления (ДМАД). Важным остается вопрос выбора оптимального способа выявления АГ. Если раньше «золотым стандартом» являлось трехкратное измерения офисного АД, то в современных реалиях этого недостаточно, что подтверждается публикацией в 2018 году обновленных рекомендаций по ДМАД ESH/ESC 2018. Амбулаторные способы, такие как суточное монитори-

рование АД (СМАД) или самоконтроль (ведение дневника АД) – дали возможность более точной оценки и диагностики. Однако, СМАД и ДМАД дают несколько разную информацию о АД у конкретного больного, поэтому два этих метода следует рассматривать как взаимодополняющие, а не взаимоисключающие. Результаты измерений, полученные в ходе СМАД и ДМАД, находят друг с другом в слабой или умеренной корреля-

ного вещества в жидкостях организма. Электронный мониторинг заключается в автоматическом сборе данных истории приёма лекарств, которые могут быть полезны при лечении пациентов с резистентной гипертензией [19]. Система мониторинга лекарственных препаратов (MEMS®) является примером электронного мониторинга соблюдения режима лечения, который фиксирует дату и время открытия упаковки для извлечения лекарства, хотя они доступны не во всех странах и считаются малоиспользуемым ресурсом. Недостатком этого метода является невозможность доказать факт приёма таблетки. Напротив, анализы крови или мочи напрямую доказывают наличие в них лекарственных веществ, но они являются инвазивными, дорогостоящими и очень ограниченными, поскольку нет возможности оценить поведение человека при приёме лекарств. Метаанализ влияния различных стратегий на улучшение соблюдения режима лечения и контроля АД показал, что наибольшее влияние оказывает сотрудничество врача и пациента [20].

Школа гипертоника. Помимо всего перечисленного, опыт последних лет показывает, что немаловажную роль в повышении приверженности имеет массовое информирование пациентов, их обучение. Школы гипертоника, которые регулярно проводят сотрудники лаборатории Артериальной гипертензии РСНПМЦК, и являются той самой технологией группового профилактического консультирования, которая способствует доверительной атмосфере общения врача и пациентов и взаимопонимания у пациентов между собой. В результате обучения повышается приверженность к выполнению комплексных врачебных рекомендаций. Так, обучение пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении по месту жительства, показало, что по сравнению с обычным наблюдением позволяет достичь стойкого снижения поведенческих факторов риска, в частности питания, физической активности, курения и т.д. Полученный опыт является основанием для продолжения практики проведения школ по гипертонии и

для рекомендации более широкого внедрения образовательной технологии многофакторной профилактики АГ в практику здравоохранения РУз. Реализация мер, указанных в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП №103 (06.01.2022) «О мерах по профилактике и повышению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний», в частности, широкое внедрение в клиническую практику «школы профилактики», формирование у больных АГ навыка постоянного контроля за своим заболеванием, функционирование кабинетов «Правильного питания и здорового образа жизни», ведение единого электронного реестра больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также бесплатную раздачу включенным в Единый реестр социальной защиты более 200 тысячам граждан лекарственного средства эналаприл, позволяют снизить экономические потери общества в связи с осложнениями артериальной гипертонии.

Заключение. Повышение приверженности медикаментозной терапии позволяет не только улучшить клинический исход больных, но и значительно снизить нагрузку на систему здравоохранения. Приверженность к лечению и контролю АГ основано на множестве факторов. Важно выявить и предотвратить несоблюдение режима лечения с самого начала, т. е. в момент постановки диагноза, путем совместного принятия решений, а также путём обучения пациента. Методы повышения приверженности, указанные в обзоре, в большинстве случаев позволяют достигнуть умеренного или незначительного повышения показателей приверженности лечению без значимых улучшений клинических маркеров, прогноза и исхода больных. Для решения этого вопроса в основе будущих исследований должны лежать стандартизированные количественные подходы к оценке изменений показателей приверженности пациентов медикаментозной терапии, в том числе исключение качественных данных опросников и самонаблюдений больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Глобальное бремя болезней, связанных с артериальным давлением, 2001. *Lancet*. 2008 г.; 371: 1513–1518
2. Williams B, Mancia G, et al. 2018 ESC/ESH guidelines on hypertension. *J Hypertens*. 2018
3. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, David A, Calhoun a Novel Phenotype of Antihypertensive Treatment Failure. *Hypertension* 2016; 67: 1085–92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
4. Collaboration on NCD Risk Factors (NCD-RisC), Bennett JE, Solomon B, Singleton RK, Sophiea MK. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398:957–80
5. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, et al. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens* 1988; 1:309–12. doi:10.1093/ajh/1.3.309 pmid:3291897.
6. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44–



7. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x pmid:18237359.
7. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97. doi:10.1056/NEJMra050100 pmid:16079372.
8. Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med* 2000;132:926-30. doi:10.7326/0003-4819-132-11-200006060-00026 pmid:10836931.
9. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:383-4. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02893.x pmid:17378797 CrossRefPubMedGoogle Scholar
10. World Health Organization. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization. 2003
11. Vrijens B., De Geest S., Hughes D. A., Przemyslaw K., Demonceau J., Ruppert T., et al., 2012. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 73 691-705. 10.1111/j.1365-2125.2012.04167
12. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., et al. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 34 2159-2219. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H. C., Hacke W., et al. (2015). Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 17 1467-1507. 10.1093/europace/euv309
13. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drugs: a longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ.* 2008; 336:1114-7
14. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens.* 2000;18(11):1691-1699
15. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, Jones MI, Jowett S, Little P, Penaloza C, Schwartz C, Shackelford H, Shovelton C, Varghese J, Williams B, Hobbs FD, Gooding T, Morrey I, Fisher C, Buckley D. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:799-808.
16. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;31:455-467; discussion 467-458.
17. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Harry J. Ward. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(5): 348-54.
18. Gupta A. K., Arshad S., Poulter N. R. (2010). Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 55 399-407. 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
19. Burnier M., Schneider M. P., Chioleró A., Stubi C. L., Brunner H. R. (2001). Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J. Hypertens.* 19 335-341. 10.1097/00004872-200102000-00022
20. Glynn L. G., Murphy A. W., Smith S. M., Schroeder K., Fahey T. (2010). Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3:CD005182 10.1002/14651858.CD005182.pub4

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ПРИНИМАВШИХ АМИОДАРОН

Ш.Х. РАСУЛОВА, С.И. ИСМАИЛОВ, Р.Х. ТРИГУЛОВА, Т. АБДУКАДИРОВА

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент

XULOSA

AMIODARON QABUL QILGAN BEMORLARDA QALQONSIMON BEZ DISFUNKSIYASI

Sh.H. Rasulova, S.I. Ismailov, R.X. Trigulova, T. Abdukadirova

¹ Tashkent Pediatriya tibbiyot instituti; ² Respublika Ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent

Maqolada amiodaron-indutsirlangan gipo – va gipertireoz holatini tushunish tasvirlangan. Amiodaronning tireoid gormonlarining sintezi va metabolizmiga ta'siri, epidemiologiyasi, amiodaronni qabul qilish fonida tireoid funksiyasi monitoringi va amiodaron-indutsirlangan gipertireozning differentsiatsiyasi masalalari berilgan.

Kalit so'zlar: amiodaron, qalqonsimon bez, amiodaron-indutsirlangan tireotoksikoz, amiodaron – indutsirlangan gipotireoz, davolash.

SUMMARY

THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS TAKING AMIODARONE

Sh.H. Rasulova, S.I. Ismailov, R.X. Trigulova, T. Abdukadirova

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute; ² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

The article describes the understanding of the state of amiodarone-induced hypo – and hyperthyroidism. The relevance, epidemiology, influence of amiodarone on the synthesis and metabolism of thyroid hormones are described, monitoring of thyroid function against the background of taking amiodarone and issues of differentiation of amiodarone-induced hyperthyroidism are presented.

Keywords: amiodarone, thyroid, amiodarone-induced thyrotoxicosis, amiodarone-induced hypothyroidism, treatment.

РЕЗЮМЕ

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАВШИХ АМИОДАРОН

Ш.Х. Расулова, С.И. Исмаилов, Р.Х. Тригулова, Т. Абдукадилова

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт; ² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент

В статье описано понимание состояния амiodарон-индуцированного гipo – и гипертиреоза. Дано описание актуальности, эпидемиологии, влияние амiodарона на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов, представлен мониторинг тиреоидной функции на фоне приема амiodарона и вопросы дифференциации амiodарон-индуцированного гипертиреоза.

Ключевые слова: амiodарон, щитовидная железа, амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз, амiodарон-индуцированный гипотиреоз, лечение.

Актуальность. Амiodарон (Ам), широко используемый антиаритмический препарат, вызывает дисфункцию щитовидной железы (ЩЖ), такую как амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз (АИТ) и амiodарон-индуцированный гипотиреоз (АИГ) за счет своего фармакологического и токсического действия. АИГ в большинстве случаев не вызывает серьезных проблем и не представляет большой клинической проблемы, так как он легко диагностируется по повышению тиреотропного гормона (ТТГ) и компенсируется назначением препаратов левотироксина натрия. Его развитие существенно не изменяет прогноз и ан-

тиаритмическую терапию пациентов и не требует отмены Ам. Другая ситуация складывается при развитии АИТ. Более того, пациенты, получающие амiodарон, обычно имеют серьезные сердечные аномалии, и отмена амiodарона часто затруднена. В таких случаях немедленную тотальную тиреоидэктомию следует рассматривать как терапию второй линии, поскольку длительный тиреотоксикоз может вызвать повреждение сердца и мышечную слабость. Тиреоидные гормоны, концентрация которых в плазме резко повышается, оказывают токсическое и аритмогенное воздействие на миокард, приводя к нарушению ритма.



Ситуация усугубляется необходимостью отмены Ам, длительного назначения тиреостатиков или глюкокортикостероидов, эффект которых развивается постепенно. Все это приводит к возобновлению пароксизмов аритмии и усугублению недостаточности кровообращения, зачастую сводя на нет усилия аритмологов, кардиологов и кардиохирургов. Поэтому оптимизация диагностики и лечения АИТ, а также поиск новых возможностей терапии представляют актуальную задачу. [1,2]

Эпидемиология. Распространенность амиодарон-индуцированной дисфункции ЩЖ зависит от географического региона, выраженности дефицита йода в популяции, особенностей выборки пациентов (возраст и пол обследованных, наличие заболеваний ЩЖ). В среднем этот показатель равен 14–20%. Частота возникновения АИТ варьирует от 0,6 до 21%. Этот преобладающий вариант дисфункции ЩЖ развивается в регионах с достаточным обеспечением йода. Распространенность в США составляет 3%, в Японии—5,8%. В Италии за 25-летний период (1980–2006) доля случаев АИТ увеличилась с 2,5 до 12,5%, что, предположительно, связано с более тщательным обследованием и отбором пациентов для назначения препарата. В России частота развития АИТ составляет 5,8–15,8%, АИТ2—не известна. [3]

Влияние амиодарона на синтез и метаболизм тиреоидных гормонов. Амиодарон—это богатый бензофураном йод-антиаритмический препарат (класс III), вызывающий дисфункцию щитовидной железы у 15–20% пациентов. Ам содержит 75 мг йода в каждой таблетке на 200 мг и высвобождает примерно 10% йода в виде свободного йода каждый день, что влияет на метаболизм гормонов щитовидной железы [1]. Таким образом, в зависимости от дозы препарата (200–600 мг/сут) количество свободного йода, поступающего в организм, достигает 7,2–20 мг/сут [4]. Такая огромная нагрузка йодом зачастую приводит к нарушению функции ЩЖ [2]. Ам метаболизируется в печени, где он превращается, главным образом, в дизэтиламиодарон. Ам и его метаболит дизэтиламиодарон обладают липофильностью, благодаря которой они в больших количествах накапливаются в печени, легких, коже, жировой ткани, щитовидной железе и в меньшей степени в почках, скелетных мышцах, сердце, головном мозге. Концентрация Ам в миокарде в 10–50 раз выше, чем в плазме крови. Анализ распределения препарата в тканях показал, что концентрация Ам и его метаболита дизэтиламиодарона в щитовидной железе составила 14 мг/кг и 64 мг/кг по сравнению с 316 мг/кг и 76 мг/кг в жировой ткани и 391 мг/кг и 2354 мг/кг в печени. Выведение препарата осуществляется через желудочно-кишечный тракт, а его основной метаболит desethylamiodarone (DEA) и йод-содержащие метаболиты экскретируются с мочой в виде йоди-

стых солей. Период полувыведения амиодарона составляет от 30 дней до 5 месяцев, это объясняет тот факт, что амиодарон-индуцированные нарушения функции щитовидной железы могут развиваться и после отмены препарата. R. Rao et al. изучали кинетику йода на фоне 6-месячного приема препарата. За это время экскреция йода с мочой возросла с 0,25 до 7 мкмоль/ммоль креатинина. Клиренс элемента в ЩЖ снизился с 5,93 до 0,25 мл/мин, в то время как уровень неорганического йода в плазме вырос в 40 раз. Захват йода щитовидной железой снизился в 3 раза по сравнению с исходным значением [5]. Дисфункция щитовидной железы может возникать через несколько месяцев после отмены Ам. Ученые изучили, что повышение соотношения DEA/Ам в плазме отмечается при развитии тиреотоксикоза, а снижение соотношения—при гипотиреозе, что подчеркивает преобладающую роль DEA при АИТ и может служить предиктором тиреоидной дисфункции [2].

Большинство эутиреоидных пациентов, начавших лечение Ам (обычно 200 мг/день), остаются в эутиреоидном состоянии, даже если используются более высокие дозы (400 мг/день). Однако у всех пациентов, получавших Ам, наблюдаются ранние (≤ 3 мес) и хронические (> 3 мес) изменения показателей функции щитовидной железы в сыворотке крови. Огромное содержание йода в Ам увеличивает экскрецию неорганического йодида в плазме в 40 раз и экскрецию йодида с мочой до 15000 мкг в сутки. Благодаря эффекту Вольфа-Чайкова щитовидная железа адаптируется к перегрузке йодом путем ингибирования органификации йода и снижения скорости выработки тиреоидных гормонов: последний эффект является основной причиной первоначального повышения концентрации тиреотропина (ТТГ) в сыворотке. Кратковременное лечение

Ам (400 мг/день в течение 3 недель) снижало скорость продукции тироксина (T_4) и скорость метаболического клиренса T_4 . Ам также ингибирует внутриклеточный транспорт T_4 и гипофизарную активность йодтирониндейодиназы 2 типа (D2) с последующим снижением уровня внутриклеточного трийодтиронина (Т3). Однако эти гипофизарные эффекты также проявляются на хронических стадиях при длительной терапии амиодароном и поэтому, вероятно, менее важны для изменений уровня ТТГ, чем эффект Вольфа-Чайкова. Позже щитовидная железа избавляется от эффекта Вольфа-Чайкова, что приводит к нормализации концентрации T_4 и ТТГ в сыворотке. В этой фазе уровни общего T_4 (общ. T_4), свободного T_4 (св. T_4) и обратного T_3 (св. T_3) в сыворотке увеличиваются, в то время как общий T_3 (общ. T_3) и свободный T_3 в сыворотке крови увеличиваются. Уровни (общ. Т3) снижаются из-за ингибирующего действия амиодарона на активность йодтирониндейоди-

назы (D1) 1 типа в печени. Повышение концентрации T_3 в сыворотке обычно намного больше, чем снижение концентрации T_3 в сыворотке. Хотя Ам ингибирует активность D1 *in vivo*, этот эффект не был продемонстрирован *in vitro* для амиодарона, а только для его метаболитов. Вышеуказанные изменения в сыворотке T_4 , T_3 и общ. T_3 наблюдаются в начале лечения Ам и сохраняются при длительном лечении. Через 3 месяца терапии достигается устойчивое состояние, при этом уровень ТТГ в сыворотке возвращается к исходным значениям. Нормализация ТТГ, вероятно, связана с увеличением скорости продукции T_4

и снижением скорости метаболического клиренса T_4 . Изменения в продукции T_4 и скорости метаболизма преодолевают блокаду выработки T_3 , повышая таким образом уровень T_3 в сыворотке до нижнего нормального диапазона. Тенденция к снижению концентрации ТТГ в сыворотке крови наблюдалась при продолжении лечения и связана с кумулятивной дозой Ам. Уровни общ. T_4 , св. T_4 и общ. T_3 в сыворотке остаются на верхней границе нормы или слегка повышены, в то время как уровни T_3 в сыворотке (биологически активный гормон) находятся в нижней части нормы [6] (рис.1).

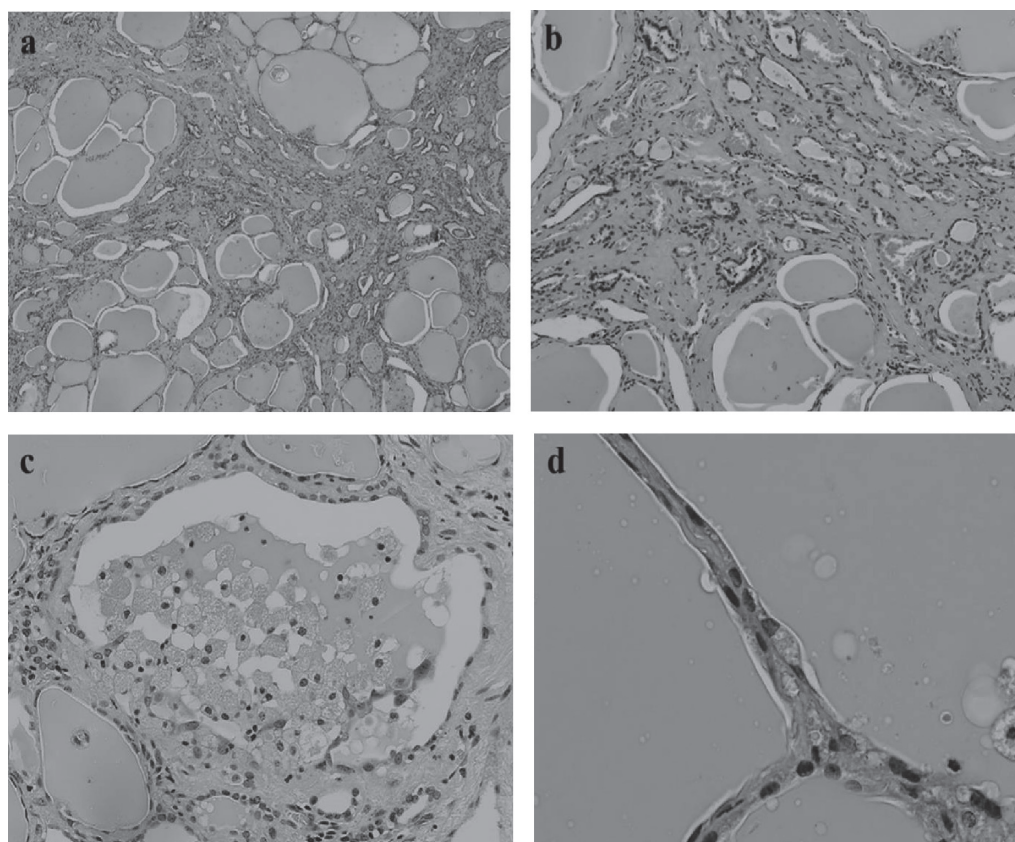


Рис. 1. Патологические изменения щитовидной железы. Атрофические фолликулы с интерстициальным фиброзом [a и b: окрашивание гематоксилином и эозином (Г&Э)]. Разрушенные фолликулы с отслоением фолликулярного эпителия и инфильтрацией макрофагами (окрашивание с: Г&Э). Вакуолизация цитоплазмы и липофусцин в уплотненных фолликулярных эпителиальных клетках (окрашивание d: Г&Э) [7]

Амиодарон индуцированный гипотиреоз. Диагноз гипотиреоза обычно не вызывает затруднений и подтверждается обнаружением постоянно высокой концентрации ТТГ в сыворотке (> 10 мЕд/л) в сочетании с низконормальным (субклинический тип) или явно низким. Низкие концентрации общего T_3 или св. T_3 в сыворотке являются менее надежным индикатором гипотиреоза, поскольку они могут возникать у пациентов с эутиреозом во время лечения Ам.

Применение Ам следует продолжать по усмотрению кардиолога, учитывая возможность спон-

танной ремиссии гипотиреоза. Прекращение терапии Ам гораздо менее важно при АИГ, чем при АИТ. Если лечение Ам прекращается, решение о начале заместительной терапии L-тироксином может быть отложено; если было начато лечение гормонами щитовидной железы, дозу L-тироксина следует скорректировать в соответствии с поддержанием уровня ТТГ в сыворотке крови в пределах нормы. Лечение L-тироксином не влияет на антиаритмические свойства Ам. Решение о лечении субклинического и манифестного гипотиреоза должно приниматься индивидуально для каждого пациента [8] (рис. 2).

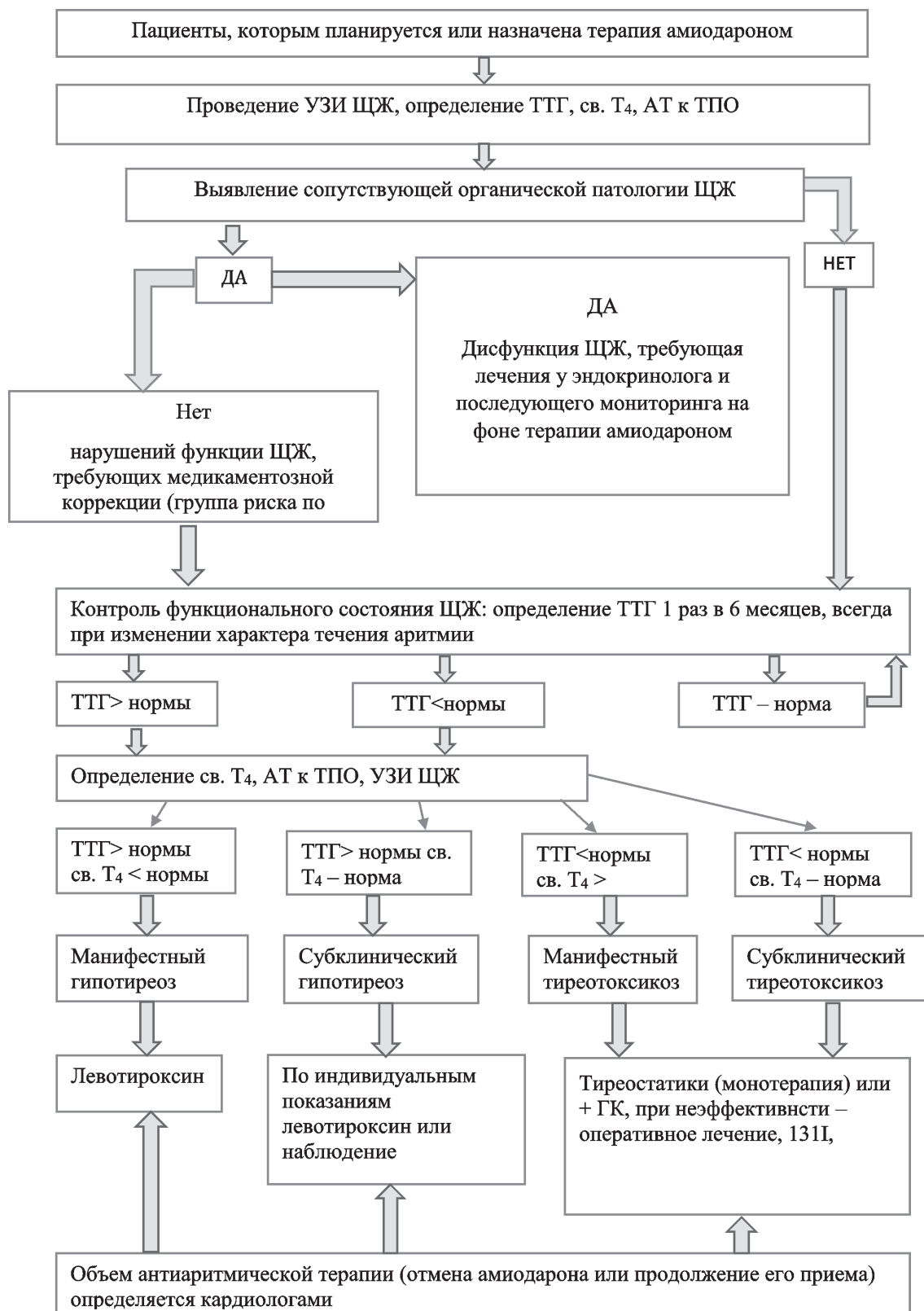


Рис. 2. Мониторинг тиреоидной функции [5].

Большинство медицинских центров рекомендуют различать две основные формы АИТ, поскольку варианты лечения и исходы могут различаться. Некоторые центры предлагают лечить

всех пациентов с АИТ одинаково (начиная либо с метимазола, либо со стероидов); однако этот подход должен быть проверен в каждой стране (например, в зависимости от потребления йода).

Подавленный сывороточный ТТГ и повышенный сывороточный связанный T_4 и связанный T_3 наблюдаются при обоих основных типах АИТ и не могут дифференцировать эти две формы. Повышенное (> 4) отношение T_4/T_3 является общим признаком деструктивного тиреоидита, но это бесполезно у отдельных пациентов с АИТ, поскольку сывороточный св. T_4 относительно выше, чем св. T_3 у всех из них из-за ингибирования D1. Поиск аутоантител к щитовидной железе (особенно аутоантител к рецептору ТТГ) актуален, главным образом, у пациентов с АИТ, у которых основным и ранее существовавшим заболеванием щитовидной железы является болезнь Грейвса. Только 8% пациентов с АИТ 2 типа имеют положительные тесты на аутоантитела к щитовидной железе. В подгруппе пациентов с эутиреоидным хроническим аутоиммунным тиреоидитом Ам может запускать деструктивный процесс, приводящий к АИТ типа 2. Таким образом, положительный тест на тиреоидные аутоантитела не всегда подтверждает диагноз АИТ типа 1. Другие параметры, такие как интерлейкин-6, С-реактивный белок и тиреоглобулин, в клинической практике не используются. Поглощение радиоактивного йода (RAIU) обычно низкое при АИТ типа 1, но также может быть нормальным или повышенным из-за активного поглощения автономной тканью щитовидной железы. И наоборот, он очень низок или подавлен при АИТ типа 2 из-за деструкции или повреждения ткани щитовидной железы. Результаты RAIU различаются в опубликованных исследованиях, вероятно, из-за выбора разных групп пациентов и других факторов (например,

потребления йода), которые могут повлиять на результаты.

В последние годы в качестве потенциально полезного диагностического инструмента была предложена скintiграфия щитовидной железы с $[^{99m}Tc]2$ -метоксиизобутилизонитрилом (МИБИ). В этом исследовании диффузная ретенция МИБИ, свидетельствующая о гиперфункции ткани, была выявлена у всех больных АИТ 1-го типа, в то время как при АИТ 2-го типа не наблюдалось поглощения, свидетельствующего о деструктивном процессе. Хотя этот диагностический инструмент для АИТ является многообещающим, он нуждается в валидации в более крупных сериях и в настоящее время не используется в клинической практике. УЗИ щитовидной железы часто выявляет увеличенный объем щитовидной железы, гипохогенную картину и/или узловые поражения при АИТ 1-го типа, но обычно при АИТ 2-го типа все нормально, хотя может быть небольшой зоб. Допплерография с цветовым потоком может выявить нормальную/высокую васкуляризацию (указывающую на гиперфункцию железы) при большинстве случаев АИТ 1-го типа или низкую или отсутствующую васкуляризацию (повреждение щитовидной железы) при АИТ 2-го типа. Экспертиза в области УЗИ щитовидной железы обязательна для правильной оценки.

Различие между типами АИТ важно, поскольку оно оказывает большее влияние на последующее лечение. Сочетание нескольких диагностических процедур улучшает дифференциацию типов АИТ, но в отдельных случаях может оказаться неэффективным [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kosuke Inoue, Jun Saito, Tetsuo Kondo, et al. Amiodarone-induced Thyrotoxicosis with Cardiopulmonary Arrest. *Internal Medicine*. 2018 Jan 1; 57(1): 59–63. DOI: 10.2169/internalmedicine.9177–17
2. Е.А. Лебедева, Ю.А. Яблонская, С.В. Булгакова. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2017, том 13, №2. С.31–38. DOI: 10.14341/ket201723138
3. Ермолаева А.С., Бякина О.А., Сыч Ю.П., Копылов Ф.Ю., Фадеев В.В. Амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (2): 156–165. DOI: 10.18786/2072–0505–2019–47–018
4. Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В., Тишковский С.В. Амiodарон-индуцированные тиреопатии. *Кардиология в Беларуси* 2018, том 10, № 1. DOI: 616.441–02:616.12–008.318–085.222.06
5. Свириденко Н. Ю.1, Платонова Н. М., Молашенко Н. В., Голицин С. П., Бакалов С. А., Сердюк С. Е. Эндокринные аспекты применения амiodарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). *Российский кардиологический журнал* 2012, 2 (94): 63–71. DOI: 10.15829/1560–4071–2012–2–63–71
6. Luigi Bartalena, Fausto Bogazzi, Luca Chiovato, Alicia Hubalewska-Dydejczyk, Thera P Links, Mark Vanderpump. *European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction*. *European Thyroid Journal* 2018;7:55–66. DOI: 10.1159/000486957.
7. Kosuke Inoue, Jun Saito, Tetsuo Kondo, Kaoru Miki, Chiho Sugisawa, Yuya Tsurutani, Naoki Hasegawa, Shinya Kowase, Yukio Kakuta, Masao Omura and Tetsuo Nishikawa. Amiodarone-induced Thyrotoxicosis with Cardiopulmonary Arrest. *Internal Medicine* 57: 59–63, 2018. DOI: 10.2169/internalmedicine. 9177–17
8. Shehzad Basaria, David S Cooper. Amiodarone and the thyroid. *The American Journal of Medicine* 118: 706–714, 2005. [https:// DOI. org/10.1016/j.amjmed.2004.11.028](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.11.028).



ТРАНСФОРМАЦИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В СТАДИЮ ДИЛАТАЦИИ

Т.А. АБДУЛЛАЕВ, И.А. ЦОЙ, Р.Ш. БЕКБУЛАТОВА, С.Т. МИРЗАРАХИМОВА

*Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр кардиологии МЗ РУз.*

ХУЛОСА

ГИПЕРТРОФИК КАРДИОМИОПАТИЯНИНГ ДИЛАТАЦИЯ БОСҚИЧИГА ТРАНСФОРМАЦИЯСИ

Т.А. Абдуллаев, И.А. Цой, Р.Ш. Бекбулатова, С.Т. Мирзарахимова

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази

Изоҳ. Мақолада гипертрофик кардиомиопатия (ГКМП) фенотиплари мумаммолари ҳақида ҳозирги ҳолати, шунингдек, бирламчи ГКМП билан оғриган беморларда кенгайган фазага ўтишида, клиник ва морфофункционал ўзгаришлари тўғрисида клиник кузатишлар ёритилган.

Калит сўзлар: гипертрофик кардиомиопатия, кенгайган фаза, фенотип

SUMMARY

TO HELP THE CLINICIST. THE TRANSFORMATION OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY INTO THE STAGE OF DILATATION

T.A. Abdullaev, I.A. Tsoy, R.Sh. Bekbulatova, S.T. Mirzarakhimova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. st.

The article highlights the current state of the problem of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) phenotypes, and clinical observation data in clinical and morphofunctional changes in a patient with primary HCM, with the transition to a dilated phase.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, dilated phase, phenotype

РЕЗЮМЕ

ТРАНСФОРМАЦИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В СТАДИЮ ДИЛАТАЦИИ

Т.А. Абдуллаев, И.А. Цой, Р.Ш. Бекбулатова, С.Т. Мирзарахимова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз.

В статье освещено современное состояние проблемы фенотипов гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), а также данные клинического наблюдения за изменением клинико-морфофункциональных изменений у пациента с первичной ГКМП, с переходом в дилатационную фазу.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная фаза, фенотип

Введение. По определению Европейских Рекомендаций от 2014 года гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [1]. ГКМП характеризуется гипертрофией миокарда более 1,5 см левого и/или в редких случаях правого желудочка, чаще ассиметричного характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) с частым развитием обструкции выходного отдела ЛЖ, при отсутствии известных причин (артериальная гипертензия, пороки и специфические заболевания сердца) [2].

Данное заболевание можно считать естественной моделью диастолической дисфункции миокарда, а по современной классифика-

ции – сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ ЛЖ) [3]. Снижение локальной систолической функции при ГКМП также имеет место, но не приводит к уменьшению ФВ (СНнФВ).

Несмотря на хорошую осведомленность кардиологов о гипертрофической кардиомиопатии, встречаются случаи трансформации в стадию дилатации.

Мы представляем случай классического фенотипа ГКМП с развитием дилатации полостей сердца со снижением ФВЛЖ и клиническими симптомами СН.

Клиническое наблюдение. В отделении №7 РСНПЦК под наблюдением с 2006 года находится пациентка А. 1967 года рождения с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) без обструкции выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ). Приверженность к лечению высокая; больная регулярно проходит контрольные обследования. Состояние

оставалось стабильным, с удовлетворительной толерантностью к физической нагрузке, вплоть до мая 2022 года. В течение последних нескольких месяцев отмечает появление признаков сердечной недостаточности: одышку при ходьбе или подъеме по лестнице, быструю утомляемость, недифференцируемые боли в грудной клетке, в связи с чем в мае 2021 году была госпитализирована. При объективном осмотре состояние расценено как среднетяжелое, в легких ослабленное везикулярное дыхание, сухие рассеянные хрипы. Тоны сердца приглушены, аритмичны, систолической шум на верхушке, частота желудочковых сокращений 66 уд. мин. А/Д 110/60 мм рт. ст. Живот

при пальпации несколько напряжен. Печень выступает из под реберной дуги на 6–8 см. На нижних конечностях определены умеренные отеки.

При динамической ЭКГ начиная с мая 2006 года регистрировался синусовый ритм с признаками гипертрофии миокарда левого желудочка, а также характерное для ГКМ нарушение процессов реполяризации в виде отрицательных зубцов Т по грудным отведениям (рис. 1).

При госпитализации в мае 2022 года на ЭКГ регистрируется фибрилляция предсердий с ЧЖС 52–70 уд. мин. Сформировался глубокий зубец Q по всем грудным отведениям (рис. 2).

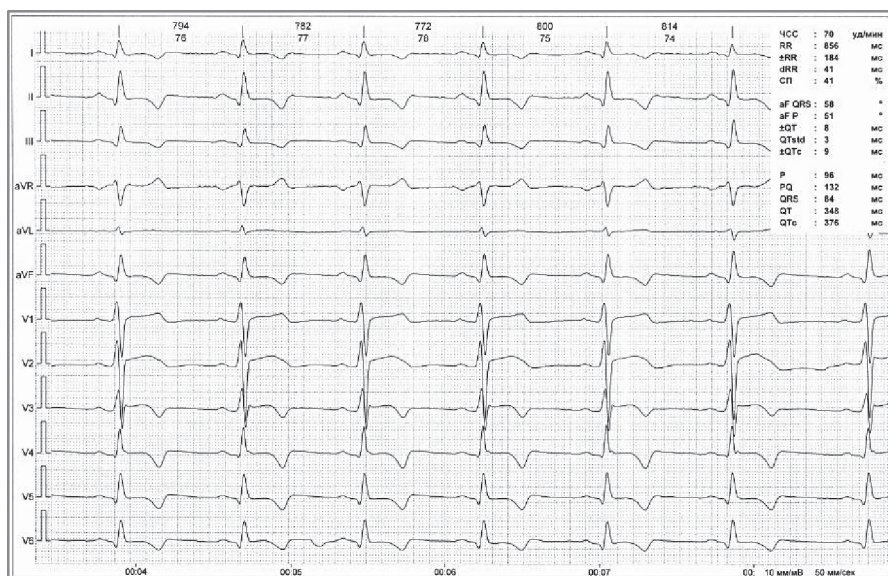


Рис. 1. ЭКГ-картина пациентки А. от мая 2006 г. Отмечены признаки ГКМП с глубокими отрицательными зубцами Т в грудных отведениях.

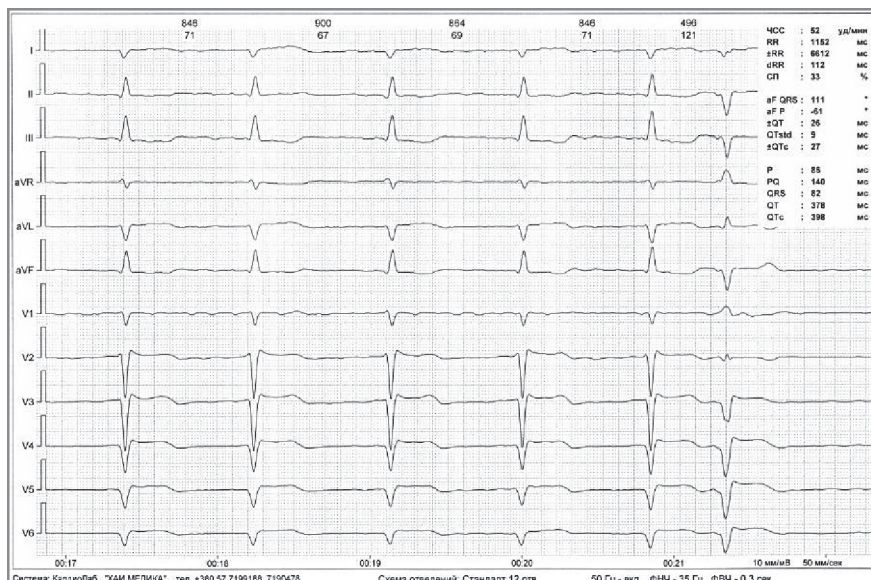


Рис. 2. ЭКГ-картина пациентки А., снятой в мае 2022 года. Отмечено формирование Q зубца в левых прекардиальных и грудных отведениях.



В настоящее время отмечено, что патологический Q является частым начальным отклонением ЭКГ у больных ГКМП и встречается 20–50% случаев и часто предшествует ЭхоКГ-отклонениям. Одним из основных причин появления зубца Q считают нарушения деполяризации гипертрофированной межжелудочковой перегородки. В ходе деполяризации левого желудочка средний и конечные векторы резко изменяют ориентацию в сторону гипертрофированного отдела межжелудочковой перегородки.

При эхокардиографическом обследовании выявлена дилатация левого предсердия и желудочка. Гипертрофия стенок левого желудочка с массой более 220 мг. Створки аортального клапана интактны. Систолическое раскрытие полулунных клапанов 14 мм сохранено. Кинетика створок разнонаправлена. Трикуспидальный клапан не изменен. Сепарация листков перикарда до 6 см по задней стенке. Параметры внутрисердечной гемодинамики представлены в таблице 1.

Таблица 1

Структурно-функциональные показатели ЭХОКГ в динамике больной А

Показатель	2006	2011	2016	2021
ЛП, мм	39	42	54	70
КДР, мм	46	49	55	55
КСР, мм	30	26	45	45
МЖП, мм	27	27	28	14
ЗСЛЖ, мм	13	13	13	14
ФВЛЖ, %	64	78	48	37
Ао	24	24	24	30

Примечание: ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса.

Как видно, у больной сохранялась гипертрофия левого желудочка с развитием умеренной дилатации полости левого желудочка и снижением ФВЛЖ.

Заключение. За последние десятилетия достигнуты огромные успехи в понимании механизмов развития дисфункции миокарда, приводящих к кардиомиопатиям (КМП) [1]. Важную роль в уточнение патогенеза КМП сыграло использование методов молекулярной биологии и генетики. Эти методы способствовали более глубокому пониманию молекулярного базиса патологических процессов в миокарде [4].

По мере длительного и глубокого изучения КМП были обнаружены не только новые заболевания, но и возникли ряд сложностей с определением их «класса».

С развитием генетических исследований медицинская наука столкнулась с целым рядом проблем: во-первых, было доказано существование целой группы КМП, которые передаются по наследству; во-вторых, встал вопрос об отсутствии четкого разделения между понятиями «норма» и «не норма»; в-третьих, по мере выявления обширного спектра мутаций, приводящих к развитию КМП, возникла серьезная проблема с «наложением» и модификацией фенотипов [4].

ГКМП – генетически детерминированное заболевание, обусловленное более чем 1400 мутаций в 20 генах, кодирующих синтез сократительных белков миокарда и гистологическим феноменом «disarray» – хаотическое, неправильное расположение гипертрофированных кардиомиоцитов [5].

В самом начале молекулярно-генетических исследований было принято считать, что мутации одного гена приводят к развитию одного заболевания [4]. Сегодня исследования генома и протеома человека значительно расширили диапазон знаний в этой области. Стало известно, что мутации одного гена могут быть причиной развития многих заболеваний с различными фенотипическими проявлениями. Мутации генов, кодирующие саркомерный белок в тяжелой цепи β -миозина, могут вызывать как гипертрофическую так и дилатационную кардиомиопатию [6].

Переход ГКМП в дилатационную стадию, по данным разных авторов, отмечен от 2 до 30% больных [7–9]. Исследование на материале 220 больных выявило переход в дилатационную стадию у 11% больных, при этом фактором такой трансформации авторы считали молодой возраст и увеличенную толщину задней стенки ЛЖ [7].

В представленном случае дилатационная стадия ГКМП у больной сопровождалась жалобами, характерными для бивентрикулярной сердечной недостаточности, при этом ЭКГ (фибрилляция предсердий) и параметры внутрисердечной гемодинамики имели существенные отличия от истинной дилатационной кардиомиопатии (большой размер левого предсердия, умеренная дилатация левого желудочка и гипертрофия межжелудочковой перегородки).

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует, что возможна трансформация ГКМП в дилатационную стадию. По-прежнему, дискуссионным остается вопрос о том, как патологическое ремоделирование переходит в стадию негативного ремоделирования [10], однако уже сегодня можно заключить, что некоторые КМП не имеют постоянной клинической картины и, вследствие процессов ремоделирования в ходе их обычного течения, могут переходить из одной группы в другую.

ЛИТЕРАТУРА

1. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733–79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
2. Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726, doi:10.1093/eurheartj/ehab368
4. Вайханская Т.Г. Новая система MOGE(S) классификации кардиомиопатий. *Медицинские новости.* 2014;11:13–19.
5. Чакова Н.Н., Ниязова С.С., Комиссарова С.М. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинико-генетическая диагностика и семейный скрининг. *Медицинские новости.* 2017;1: 14–18.
6. J. Peter Van Tintelen, Petronella G. Pieper, Karin Y. Van Spaendonck-Zwarts, Maarten P. Van Den Berg, Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics, *Cardiovascular Research.* 2014; 101(4):571–578, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu014>
7. Hiemstra YL, Debonnaire P, van Zwet EW, et al. Development of and Progression of Overt Heart Failure in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018;122(4):656–62. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.038
8. Covella M, Rowin EJ, Hill NS, et al. Mechanism of Progressive Heart Failure and Significance of Pulmonary Hypertension in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2017;10(4):e003689. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003689
9. Huang X, Yue Y, Wang Y, et al. Assessment of left ventricular systolic and diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy using real-time threedimensional echocardiography and two-dimensional speckle tracking imaging. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018;16(1):23. doi:10.1186/s12947-018-0142-y.
10. Germans T, Rüssel IK, Götte MJ, et al. How do hypertrophic cardiomyopathy mutations affect myocardial function in carriers with normal wall thickness? Assessment with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12(1):13. doi:10.1186/1532-429X-12-13.



ПЕРЕДОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ – В КАРДИОЛОГИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

РЕЗОЛЮЦИЯ

Совета Экспертов по проблеме: «Новые возможности в клинической практике у пациентов с гиперхолестеринемией, смешанной и семейной дислипидемией, мультифокальным атеросклерозом и коморбидностью, которые открывают исследования ORION–9, 10, 11 – инклизиран с позиций снижения заболеваемости и смертности. Барьеры и перспективы в практике кардиолога, эндокринолога и невропатолога»

**ШЕК А.Б., МАДЖИДОВА Ё.Н., ХАЙДАРОВА Ф. А., РАХИМОВА Г. Н., НУРИЛЛАЕВА Н.М.,
ТРИГУЛОВА Р.Х., НИЗАМОВ У.И., АЛИЕВА А.В.**

Сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь ИБС, остаются основными детерминантами глобального здоровья с ежегодной смертностью свыше 17 миллионов в мире, что составляет 32% от общей смертности и 89 тысяч (59%) в Узбекистане (WHO. World Health Organization, Data and statistics. 2013; Available from: <http://www.who.int/research/es/>; Ежегодный отчет Института здоровья, Узбекистан. 2018). Поэтому основной задачей развития медицины на современном этапе следует признать необходимость снижения заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения.

В мире 417 миллионов взрослых (20–79 лет) страдают сахарным диабетом (СД) 2-го типа (International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019, при этом 2/3 смертей у больных с СД происходят по причине сердечно-сосудистых заболеваний (Low Wang CC et al. Circulation. 2016;133(24):2459–502).

Множественные факторы риска способствуют развитию ССЗ, однако повышенный уровень холестерина несёт ответственность за 54% случаев острого инфаркта миокарда среди популяции, как это было доказано в многоцентровом исследовании INTERHEART (Yusuf S, et al 2004). Цереброваскулярные заболевания, в первую очередь инсульты ишемической этиологии, составляют свыше 11% в структуре глобальной смертности (Castellano JM et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Aug 12;64(6)). При этом повышенный уровень АпоВ-содержащих липопротеинов–холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ремнант холестерина является основным фактором риска ишемических инсультов (Annals Neur, 2022, in press).

Как известно, статины свыше 30 лет являются средством первой линии в лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний, ввиду доказанной эффективности в снижении заболеваемости и смертности.

Однако остаются большие пробелы, которые не могут восполнить статины. В первую очередь, до 20% из примерно 20 миллионов пациентов, принимающих статины, не переносят лечение в оптимальных дозах из-за различных побочных эффектов (1). Во-вторых, у некоторых пациентов, особенно с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, невозможно достичь целевого уровня ХС-ЛПНП даже при использовании максимально переносимой дозы статинов (2). В-третьих, в масштабных многоцентровых исследованиях было установлено, что даже при назначении высоких доз статинов и достижении целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) <70 мг/дл смертность снижается на 25–30%, что означает остаточный (резидуальный) риск смерти, инфаркта и инсульта, сохраняющийся у 70–75% больных, несмотря на лечение (3).

В-четвёртых, как показывают многочисленные исследования, в реальной клинической практике большинство пациентов не получают статины или используют их в недостаточных дозах. Так, в недавнем регистре PALM, выполненном в США (4), было показано, что среди 5906 пациентов, имевших строгие показания для применения статинов, только 74% получали их (26% совсем не получали), при этом только 45% получали статины в дозах, положенных им по интенсивности согласно современным руководствам, а 55% получали недостаточные дозы. Недостаточное применение статинов может быть связано с терапевтической

инертностью (т.е. неспособностью врачей начать или усилить указанное лечение, а также нежеланием пациентов начинать лечение статинами из-за опасений по поводу потенциальной токсичности (5).

На терапевтическую инертность врачей также в основном влияют два фактора: 1) отсутствие приемлемых знаний и образования, в основном у врачей общей практики; и 2) боязнь побочных эффектов, связанных со статинами (6). Связанные со статинами мышечные симптомы (SAMS) действительно являются одной из основных причин несоблюдения и/или прекращения приема статинов, что способствует неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам (7) и наблюдаются у 10,5% больных, как это было показано в многоцентровом исследовании PRIMO.

К глубокому сожалению, недостаточное применение статинов ещё в большей степени распространено в странах Азии, в том числе и в нашей стране (8). Возможно, в некоторой степени это связано с этническими особенностями плохой переносимости статинов у азиатов (9), в связи с чем максимально разрешённая доза розувастатина составляет 20 мг/сут в Японии, в отличие от дозы 40 мг/сут в США и Европе.

И наконец, в-шестых, как было показано в классических исследованиях, увеличение дозы статинов вызывает повышение уровня PCSK9 в сыворотке крови, что приводит к снижению количества ХС-ЛПНП рецепторов на поверхности гепатоцитов и уменьшению эффективности препаратов в снижении ХС ЛПНП (10).

В настоящее время определены новые мишени для снижения сердечно-сосудистого риска, к которым относятся пропротеин-субтилизинная конвертаза типа 9 (PCSK9) и липопротеин-а (Лп-а).

Важное место среди нарушений липидного обмена занимает гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГсГХС)—наиболее часто встречающаяся наследственное заболевание, основная причина резистентных к лечению дислипидемий и развития ИБС в раннем возрасте. Недавние эпидемиологические и генетические исследования поддерживают распространённость ГсГ≈1 на 200 населения в общей популяции, следовательно, в Узбекистане на 35 миллионов населения таких больных не менее 175 тысяч. Клиническое значение этого самого широко распространённого в мире наследственного заболевания заключается в том, что ИБС развивается в раннем возрасте, после 30 лет у мужчин и после 40 лет у женщин. Как было показано в регистре регистре «TERCET» (Польша), ежегодно до 20% всех больных, страдающих инфарктом миокарда, составляют пациенты, с недиагностированной вовремя наследственной гиперхолестеринемией. Масштабность проблемы требует и новых путей ее решения, в частности большие надежды связываются с поиском новых

комбинаций гиполипидемических средств и разработкой моноклональных антител (MAB) к PCSK9.

«Прорывной технологией» в области лечения атеросклероза в последние годы является разработка инклизирана—малой интерферирующей РНК (siRNA), которая ингибирует экспрессию гена PCSK9.

Деградация мРНК для PCSK9 ограничивает его трансляцию и, следовательно, уменьшает синтез и секрецию этого белка в сосудистое русло. Из-за этого уникального механизма действия, молекула препарата может одновременно уменьшить как внутри-, так и внеклеточные уровни белка PCSK9, что приводит к значительному и длительному (6-месячному) снижению концентрации ХС-ЛПНП в крови.

Открытие механизма интерференции РНК привело к присуждению Нобелевской премии в области физиологии и медицины в 2006 году Эндрю Файру и Крейгу Мелло.

В марте 2020 г. были опубликованы результаты исследований группы ORION—9, 10, 11, целью которых было доказать, что стратегия ранней комбинированной гиполипидемической терапии (инклизиран со статином) способствуют снижению и длительному удержанию уровней ХС-ЛПНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, атеросклеротическими ССЗ, эквивалентами сердечно-сосудистого риска по сравнению с монотерапией статинами.

Было установлено, что назначение инклизирана приводит к снижению уровня ХС-ЛПНП у указанных категорий пациентов на 50–58%, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, и при этом не было получено данных о возникновении специфических серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, что уже привело к регистрации препарата в странах Европейского сообщества, США и Российской Федерации.

Объединённый Совет экспертов, в составе ведущих кардиологов, эндокринологов и невропатологов, заслушав и обсудив новые возможности, которые открывают исследования ORION—9–10–11 для пациентов с гиперхолестеринемией, смешанной и семейной дислипидемией, мультифокальным атеросклерозом и коморбидностью с позиций снижения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в практике кардиологов, эндокринологов и невропатологов 31 мая 2022 г. в г. Ташкенте постановил:

При обследовании по программе ВОЗ (исследование STEPS 2014 г.) повышенный уровень холестерина имеют 46,3% населения Узбекистана, метаболический синдром с избыточной массой тела или ожирением—50,1%. Распространённость только семейных гетерозиготных гиперхолестеринемий (ХС-ЛПНП>190 мг/дл)—в Узбекистане на 35 млн населения—из расчёта 1 на 200 населения составляет около 175 тыс. Согласно данным ми-



ровых исследований, этим обусловлено до 20% ранних инфарктов среди лиц молодого возраста.

В области здравоохранения приняты законодательные акты «О планах мероприятий по профилактике ХНИЗ, поддержки здорового образа жизни, повышения уровня физической активности», что привело к улучшению выявляемости факторов риска ССЗ. Однако в связи с увеличением возраста населения (средняя продолжительность жизни выросла до 73,8 лет, женщин – до 76%) смертность от ССЗ сохраняет лидирующие позиции (до 62% в 2019 г.)

Для снижения смертности необходимо:

а) усилить меры по раннему выявлению факторов риска ССЗ и их профилактике, в том числе гиперхолестеринемии в первичном звене здравоохранения, вести обучение патронажных медсестер, врачей общей практики, семейных поликлиник. Совет экспертов рекомендует ввести оценку ХС-ЛПНП как ведущего фактора риска в протоколы первичной профилактики ССЗ в первичном звене здравоохранения (СВА) и в Национальные клинические рекомендации по ведению больных ССЗ в Узбекистане;

б) на районном и областном уровне: в РМО/ГМО, областных филиалах РСНПМЦ кардиологии и РНЦЭМП, областных кардиодиспансерах шире внедрить современные методы ранней диагностики дислипидемий (ХС-ЛПНП, липидный спектр, шкала оценки семейной гиперхолестеринемии) и

современные методы лечения нарушений липидного обмена у больных ССЗ, в том числе с коморбидностью – сахарный диабет, Церебральный атеросклероз – ступенчатая терапия дислипидемии, достижение целевого уровня ХС-ЛПНП согласно Европейским рекомендациям – 2019 г.

в) в дальнейшем рассмотреть возможность организации липидных центров на 2–3 области в областных филиалах РСНПМЦК по примеру Российской Федерации, стран Западной Европы и США

4. Принять во внимание, что результаты группы исследований ORION наглядно продемонстрировали преимущество стратегии ранней комбинированной липидснижающей терапии в отношении достижения рекомендуемого целевого уровня ХС-ЛПНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, ССЗ атеросклеротической природы и эквивалентами сердечно-сосудистого риска. Лечение инклизираном – «прорывная» инновационная высокоэффективная технология, обеспечивающая стойкий и безопасный контроль уровня ХС-ЛПНП при подкожном введении всего 1 раз в 6 месяцев, что может оказаться решающим фактором в достижении приверженности к лечению и снижению бремени осложнений атеросклероза среди населения (внезапная смерть, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, атеросклероз периферических артерий).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruckert E., Hayem G., Dejager S., Yau C., Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414.
2. O’Gorman C.S., Higgins M.F., O’Neill M.B. Systematic review and metaanalysis of statins for heterozygous familial hypercholesterolemia in children: evaluation of cholesterol changes and side effects. *Pediatr Cardiol* 2009;30:482–489.
3. Fruchart J.C., Sacks F., Hermans M.P. et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl): 1K–34K.
4. Navar A.M., Wang T.Y., Li S. et al. Lipid Management in Contemporary Community Practice: Results from the Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *Am Heart J*. 2017 November; 193: 84–92. doi:10.1016/j.ahj.2017.08.005.
5. Fitchett D.H. et al. Statin intolerance, *Circulation* 131 (13) (2015) e389–e391
6. M. Krempf et al., Patient and physician factors influence decision-making in hypercholesterolemia: a questionnaire-based survey, *Lipids Health Dis*. 14 (2015) 45
7. E.S. Stroes et al., Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management, *Eur. Heart J*. 36 (17) (2015) 1012–1022.
8. Sawano M. et al. Patterns of statin non-prescription in patients with established coronary artery disease: A report from a contemporary multicenter Japanese PCI registry. *PLoS One*. 2017
9. Ryo Naito et al. Racial Differences in the Cholesterol-Lowering Effect of Statin. *J Atheroscler Thromb*, 2017;
10. Greg Welder et al. (High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol, 2010), было показано, that a moderate dose of atorvastatin (40 mg) also increases PCSK9 serum levels.

ЮБИЛЕЙ



К 70-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ САГИРОВА АНВАРА МИДХАТОВИЧА

Зомин сарлочини...

Ўзбекистон Республикасида хизмат кўрсатган шифокор, Соғлиқни сақлаш аълочиси Анвар Сагиров 1952 йилда баҳаволиги, сувининг зилоллиги, табиатининг бетакрорлиги билан машҳур Жиззах вилоятининг Зомин туманида туғилган. Отаси «Зомин» совхозида ҳисобчи, онаси эса ветеринар фельдшер бўлиб меҳнат қилишган. Кичкина Анвар оилада бешинчи фарзанд бўлиб дунёга келди. Ота-онасининг меҳнатсеварлиги унинг онгу шуурига болалигидан сингиб кетган. Ёшлигидан шифокор бўлишни қаттиқ орзу қилганиданми 17 ёшида Самарқанд давлат тиббиёт институти талабаси бўлди.

1975 йилларда Хоразм воҳасида малакали мутахассислар кам эди. Шу боисдан эндигина шифокорлик дипломини қўлга олган ёш мутахассисни воҳага йўлланма билан ишга юборишади. Бир қарашда Зоминнинг сўлим бағрида ўсган йигит учун Қизилқум ва Қорақум ичра жойлашган, иқлими кескин Хоразм воҳасида яшаши осон кечмаслиги табиий. Лекин, мақсад улуг, шифокорликка бўлган интилиш кучли. Анвар Сагиров Хоразм вилояти клиник шифохонаси, ҳозирги вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида шифокор-интерна бўлиб фаолият бошлади. Ўша вақтда шифохона бош шифокори Шокир Ниёзметов истеъдоди ва иштиёқи уфуриб турган ёш кадрни катта умидлар билан ишга қабул қилади. Жамоада ҳам меҳнатсеварлиги ва фидойилиги учун тез ҳурмат топади.

1980 йили Анвар Сагиров Москва шаҳридаги Иттифоқ кардиология маркази клиник ординатори сифатида таълимни давом эттиради, аспирант сифатида илмий иш олиб боради.

Ординатурани тугатгач, Хоразмнинг инсонлари, профессионал муҳит уни яна воҳа томон чорлади. 1985 йилда ёш олим, эндиликда тиббиёт фанлари номзоди ўз фаолиятини кадрдон шифохонасида кардиолог сифатида давом эттирди.

Хоразмда кардиология диспансерининг очилиши нафақат воҳа аҳолисининг саломатлигини мастаҳкамлашга, балки ёш кардиологларнинг малакасига ҳам ижобий таъсир қилди. Энди улар ўз касбига янада чуқурроқ ёндаша бошладилар. Анвар Сагиров эса 1991–2000 йилларда Хоразм вилояти кардиология диспансерида бўлим мудирини, 2000 йилдан 2005 йилгача кардиология марказига айланган муассасанинг директори лавозимида фаолият олиб борди. У раҳбарликни бошлаган йилларида ҳар кун, ҳар қадамда янгилик қилишга, барча имкониятни ишга солиб, марказни воҳадаги энг яхши даволаш профилактика муассасаси даражасига олиб чиқишга ҳаракат қилар эди. Даволашдаги самарадорлик, аҳоли ўртасида олиб борилган тиббий профилактик тарғибот туфайли ўз мақсадига эришди ҳам. Айниқса, соҳага малакали ёш кадрларни кўпроқ жалб қилишни мақсад қилди. Тиббиёт бўйича олий таълимни тугатаётган талабаларнинг битириш имтиҳонларигача боришга эринмади. Улар ичидан шижоатли, истеъдоддиларини танлаб, марказга ишга олиб келди. Бугунги кунда бу ёш кадрлар Хоразм тиббиётининг «устун»ларига айланган. Жумладан: марказ даволаш ишлари бўйича директор ўринбосари Карабаев Ойбек Кадирберганович, интервенцион кардиология бўлими мудирини Матназаров Руслан Камилович, интервенционист шифокор Юсупов



Ойбек Атаханович, биринчи кардиология бўлими мудирлари Акалаев Альфред Илгизович, иккинчи кардиология бўлими мудирлари Ибрагимов Эргаш Рузимович, учунчи кардиология бўлими мудирлари Аллаберганов Отабек Хакимбаевич, маслахат поликлиника бўлими мудирлари Мамиева Барно Мансуровна, кардиореанимация бўлими мудирлари Салаев Музаффар Илхомбоевич.

Қилинган меҳнат албатта қадрланади. 2005 йилда Анвар Сагировга Хоразм вилоят соғлиқни сақлаш бошқармаси бошлиғи лавозими ишониб топширилди. Ишонч–улкан масъулият. Сагиров ўз фаолияти давомида аҳоли соғлиғини мустаҳкамлаш, она ва бола саломатлигини асраш, бирламчи тиббий ёрдамни ривожлантириш, тез тиббий ёрдам фаолиятини яхшилаш, тор мутахассислар малакасини янада чуқурлаштириш каби қатор масалаларга катта аҳамият қаратди.

Анвар Мидхатович 2009 йилда яна қадрдон кардиология марказига қайтди. 2010 йилдан марказ Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Урганч филиалига айлантирилди ва фидойи шифокор шу марказнинг директори қилиб тайинланди. Йиллар давомида филиал юрак-қон томир касалликларини даволаш бўйича бош муассаса сифатида кардиология бўлимлари, кардиожарроҳлик ва кардиореанимация бўлимларини ўз ичига олди.

2017 йилда Юртбошимиз ташаббуси билан филиалда алоҳида болалар кардиожарроҳлик бўлими, поликлиника, меҳмонлар уйи биноси қурилди. Коронарангиография аппарати самарали ишлай бошлади. Муҳими, дунёнинг нуфузли кардиология марказида фаолият олиб бораётган хоразмлик ёш кардиологлар воҳага ишга жалб қилинди. Улар орасида Украина-

нинг Амосов номидаги юрак-қон томир хирургияси маркази кардиожарроҳи Отабек Жуманиёзов, Дониёр Абдуллаевлар бугунги кунда марказ кардиожарроҳлари билан юқори технологияли мураккаб кардиожарроҳлик амалиётларини олиб бормоқдалар.

Юртбошимиз қарори билан филиал Оролбўйи минтақаси ихтисослаштирилган кардиология ва кардиохирургия илмий-амалий тиббиёт марказига айланди. Марказ ҳудуд аҳолисига, шу жумладан Оролбўйи минтақасидаги ҳамда Бухоро ва Навоий вилоятларининг туғма юрак нуқсонлари билан туғилган болаларга ўз ихтисослиги бўйича юқори технологияга асосланган малакали ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатади.

Марказ мутахассислари Украинанинг Амосов номидаги юрак-қон томир хирургияси маркази, Россия федерациясининг Бакулев номидаги юрак-қон томир хирургияси, Жанубий Корея Республикаси Йунсе Университети ҳамда Қозоғистон Республикасининг Астана шаҳри миллий илмий тиббиёт маркази билан яқин ҳамкорлик қилиб келади. Украинанинг Амосов номидаги юрак-қон томир маркази мутахассислари билан бирга орттирилган юрак нуқсонлари йўналиши бўйича аорта аневризмасини протезлаш, клапанларни реконструктив пластика қилиш, аортага контупульсатор ўрнатиш амалиётларини йўлга қўйдилар. Филиал шифокорлари босқичма-босқич Амосов номидаги юрак-қон томир хирургияси марказида болалар кардиологияси, анестезиология-реанимация бўйича малакасини ошириб қайтмоқдалар.

Бугун устоз шифокор 70 ёшни қаршиламоқда. Сермазмун умри, сермаҳсул фаолиятига эга ва минглаб шогирдларнинг устози бўлган Анвар Сагировни қутлуғ ёши билан муборакбод этамиз.



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Х.Г. Фозилов, Т.А. Абдуллаев, И.А. Цой, И.М. Шарипов*
ВНУТРИСЕРДЕЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ У БОЛЬНЫХ ИБС С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЖ
*Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан* 3
- А.О. Халикова, Т.А. Абдуллаев, И.А. Цой*
УЯЗВИМАЯ ФАЗА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРЕПАРАТА
ИНГИБИТОРА SGLT 2 – ЭМПАГЛИФЛОЗИНА
*Республиканский Специализированный научно-практический
медицинский центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент*..... 7
- С.Я. Абдуллаева, А.Г. Никишин, С.А. Абдужалилов, Ж.О. Абдураззоков*
НЕКОТОРЫЕ ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА КАК ПРЕДИКТОРЫ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С ОИМ
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии12
- Б.Ф. Мухамедова, М.Х. Назарова, Ш.Н. Салахитдинов, Б.О. Казаков*
ПОЗДНЯЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ
СЕКМЕНТА ST: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ В ГОСПИТАЛЬНОМ И ОТДАЛЕННОМ
ПЕРИОДАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан 15
- Р.Б. Алиева, А.А. Абдуллаев, А.Б. Шек, Д.В. Закирова, Н.З. Срождинова,
Л.Э. Кан, Ш.У. Хошимов, А.Р. Ким*
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАТИН-АССОЦИИРОВАННЫХ МЫШЕЧНЫХ СИМПТОМОВ
У БОЛЬНЫХ ИБС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ
МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА СТАТИНОВ В ПЕЧЕНИ
*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии,
Центр передовых технологий Министерства инновационного развития,
г. Ташкент, Узбекистан*..... 24
- С.Я. Абдуллаева, А.Г. Никишин, Г.У. Муллабаева, Ф.Ф. Эргашев, Ш. У. Эшметов, Ж.О. Абдуразаков*
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИСХОДНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ,
ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ,
ИМЕВШИХ И НЕ ИМЕВШИХ В АНАМНЕЗЕ COVID-19
Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии..... 30
- С.М. Бегалиев, А.К. Мадреймов*
ОРГАНИЗАЦИЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАРАКАЛПАКСКОГО ФИЛИАЛА РНЦЭМП МЗ РУ
Каракалпакский филиал РНЦЭМП 34

ОБЗОР НА АКТУАЛЬНУЮ ТЕМУ

- Н.З. Срождинова, А.И. Дуйсенбаева*
АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ КАК ФАКТОР ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ
*Республиканский Специализированный научно-практический
медицинский центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент*..... 38
- Р.Б. Алиева*
АОРТАЛЬНАЯ ВАЛЬВУЛОПАТИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА, РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ
*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии,
Ташкент, Узбекистан*..... 44

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

- Б.Дж. Амиркулов, Б.А. Султанов*
ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АНАТОМИИ,
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии, Ташкент..... 53



А.Д. Юлдашева, Г.А. Хамидуллаева НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии».....	66
Ш.Х. Расулова, С.И. Исмаилов, Р.Х. Тригулова, Т. Абдукадирова ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ПРИНИМАВШИХ АМИОДАРОН Тащкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент.....	73
Т.А. Абдуллаев, И.А. Цой, Р.Ш. Бекбулатова, С.Т. Мирзарахимова ТРАНСФОРМАЦИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В СТАДИЮ ДИЛАТАЦИИ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз.....	78

ПЕРЕДОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ – В КАРДИОЛОГИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Шек А.Б., Маджидова Ё.Н., Хайдарова Ф. А., Рахимова Г. Н., Нуриллаева Н.М., Тригулова Р.Х., Низамов У.И., Алиева А.В. РЕЗОЛЮЦИЯ Совета Экспертов по проблеме: «Новые возможности в клинической практике у пациентов с гиперхолестеринемией, смешанной и семейной дислипидемией, мультифокальным атеросклерозом и коморбидностью, которые открывают исследования ORION–9, 10, 11–инклизипран с позиций снижения заболеваемости и смертности. Барьеры и перспективы в практике кардиолога, эндокринолога и невропатолога»	82
---	----

ЮБИЛЕЙ

К 70-летию юбилею Сагирова Анвара Мидхатовича.....	85
--	----