

ISSN 2181-5887



THERAPEUTIC HERALD OF UZBEKISTAN



O'ZBEKISTON
TERAPIYA AXBOROTNOMASI

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
УЗБЕКИСТАНА

№ 4, 2025

Association of Therapeutic of Uzbekistan
O'zbekiston terapevtlar Assotsiatsiyasi

ISSN 2181–5887

THERAPEUTIC HERALD OF UZBEKISTAN

Scientific-practical journal

2025. № 4

O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

Журнал был включен в список журнальных изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан
2025 № 4

Абдуллаев Р.Б., д.м.н., профессор (Ургенч)
Арипов Б.С., к.м.н. (Ташкент)
Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д.м.н.,
профессор (Москва)
Ахмедов Х.С., д.м.н., профессор (Ташкент)
Бабаев К.Т., д.м.н., профессор (Ташкент)
Джумагулова А.С., д.м.н., профессор (Бишкек)
Жаббаров О.О., д.м.н., профессор (Ташкент)
Закирходжаев Ш.Я., д.м.н., профессор (Ташкент)
Зуфаров М.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Ибрагимов А.Ю., д.м.н., профессор (Ташкент)
Кенжаев М.Л., д.м.н. (Ташкент)
Ливерко И.В., д.м.н., профессор (Ташкент)
Мамасолиев Н.С., д.м.н., профессор (Андижан)
Мирахмедова Х.Т., д.м.н. (Ташкент)
Муминов К.П., д.м.н. (Ташкент)
Мухамедова М.Г., д.м.н., профессор (Ташкент)
Набиева Д.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Рустамова М.Т., д.м.н., профессор (Ташкент)
Садыкова Г.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Собирова Г.Н., д.м.н. (Ташкент)
Собиров М.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Сооронбаев Т.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Ташкенбаева Э.Н., д.м.н., профессор
(Самарканд)
Тулабаева Г.М., д.м.н., профессор (Ташкент)
Туляганова Д.К., д.м.н. (Ташкент)
Хамраев А.А., д.м.н., профессор (Ташкент)
Хужамбердиев М.А., д.м.н., профессор (Андижан)
Шек А.Б., д.м.н., профессор (Ташкент)
Шодикулова Г.З., д.м.н., профессор
(Самарканд)

Дизайн и печать ООО «Niso nashriyot va matbaa uy». Ташкентская область,
Уртачирчикский район, махалля Машъал. д. 1.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛЕ

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, обзоры литературы, статьи для раздела «В помощь практическому врачу» по профилю **«Внутренние болезни»**.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Необходимо предоставить на каждую оригинальную статью рецензию от руководителя лабораторий, в которой необходимо отметить оригинальность.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- *статья не была опубликована ранее в другом журнале;*
- *статья не находится на рассмотрении в другом журнале;*
- *все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.*

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на узбекском, русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования – до 30000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзоры – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования – не более 20, обзора – не более 50.

На титульном листе статьи размещаются (на узбекском, русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

При указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Курбанов П.С.).

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии, Orchid ID.

Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффилиация автора (авторов)

Аффилиация включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

IV. Название статьи

Название статьи на узбекском (на русском языке) должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать оригинальному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение.

Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение) для оригинальных статей.

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисуночные подписи.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удастся это сделать в 95 % случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

КАРДИОЛОГИЯ

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ВА ТУРЛИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ ДАРАЖАЛАРИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА АНТИАГРЕГАНТЛАРГА РЕЗИСТЕНТЛИКНИ БАҲОЛАШ <i>Аляви А.Л., Ходжанова Ш.И.</i>	7
СВЯЗЬ МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ <i>Даминова Л.Т., Муминов Д.К., Рахматуллаев А.М.</i>	13
ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА LYS198ASN ГЕНА-РЕГУЛЯТОРА END1 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ <i>Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Бобоев К.Т.</i>	19
ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА <i>Назарова Г.А., Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Хан Т.А.</i>	25
ТРОМБОЦИТАРНАЯ АГРЕГАЦИЯ И АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА <i>Аляви А.Л., Иманкулова Д.А.</i>	34
ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СУЛОДЕКСИДОМ НА ЛИПИДНЫЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА <i>Юнусова Л.И., Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И., Хан Т.А.</i>	43
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СКРЫТОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА <i>Аляви Б.А., Давлатова Л.Ш.</i>	49
THE EFFECTIVENESS OF AEROBIC EXERCISES IN THE DEVELOPMENT OF EXERCISE TOLERANCE AND IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AT THE REHABILITATION PERIOD <i>Usmankhodjaeva A.A., Tulyaganova D.K., Nuritdinova S.K.</i>	56
СТРАТИФИКАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ БИОИМПЕДАНСНОЙ ФЕНОТИПИЗАЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ПОЛИПРАГМАЗИИ <i>Олимжонов Д.Д., Аляви А.Л.</i>	61
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕДМИЛ-ТЕСТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ <i>Кодирова Ш.К., Кенжаев М.Л.</i>	68
ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПО ШКАЛЕ SCORE2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ <i>Салихов Б.Р., Аляви А.Л.</i>	72
ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2-ТУР БЕМОРЛАРИДА МИОКАРД ИНФАРКТИДАН КЕЙИНГИ ЮРАК-ҚОН ТОМИР РЕМОДЕЛЛАШУВИ ХУСУСИЯТЛАРИ <i>Рахимов Х.Х., Аляви А.Л.</i>	78
БРУГАДА СИНДРОМИ: КЛИНИК ҲОДИСАДАН АМАЛИЙ ТИББИЁТГА <i>Турсунов Э.Я., Қурбанов Р.Д., Срождинова Н.З., Расулов А.Ш.</i>	81

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПИТАНИЮ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ МЕТАБОЛОМА В ПРАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ <i>Исмаилова Ж.А., Алимбетова Г.Е.</i>	91
ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ <i>Хамрабаева Ф.И., Мадумарова А.А.</i>	97
ДИАГНОСТИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ <i>Максудова Л.И.</i>	105
ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОТОКСИЧНОСТИ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ <i>Хаджиметов А.А., Хаджиметов А.А., Мухамедова Н.Х., Юлдашева Г.Р.</i>	110
ЧАСТОТА НЕДИАГНОСТИРОВАННОГО ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭЗОФАГИТАМИ: РАСШИРЕННЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ <i>Исмаилова Ж.А.</i>	118

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

КАРДИОРЕСПИРАТОР ЎЗГАРИШЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА МЕТАБОЛИК ЖАРАЁНЛАРНИНГ ҲОЛАТИ ВА КОМПЛЕКС ДАВО МУОЛАЖАЛАР ТАЪСИРИ <i>Раҳимова Д.А., Норпулатов Э.М.</i>	123
SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI BOR BEMORLARNING REABILITATSIYASIGA ZAMONAVIY YONDASHUV <i>Matkomilov J. A., Abdullaev A.X., Alyavi B.A.</i>	126
ЮРАК-ҚОН ТОМИР ТИЗИМИ КОНТИНУУМИДА: СУРУНКАЛИ ЎПКА КАСАЛЛИКЛАРИ ВА БРОНХИАЛ АСТМАДА КЛИНИК СИМПТОМЛАР ВА ЖИСМОНИЙ ТОЛЕРАНТЛИК ТАҲЛИЛИ <i>Раҳимова Д.А., Аляви А.Л., Халилова Х.М., Сабиржанова З.Т.</i>	132
COVID-19 OG'IR O'TKAZGAN SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI METABOLIK SINDROM QO'SHILIB KELGAN BEMORLARDA KLINIK, LABORATORIYA VA INSTRUMENTAL KO'RSATKICHLARNING KICHIK GURUHLARDA O'ZIGA XOS XUSUSIYATLARI <i>Kholjigitova M.B., Ubaydullayeva N.N.</i>	135
БРОНХ-ЎПКА ПАТОЛОГИЯСИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК ЎНГ ҚОРИНЧА ДИАСТОЛА ДИСФУНКЦИЯСИ ВА РЕСПИРАТОР ТИЗИМИ ВЕНТИЛЯЦИЯ-ПЕРФУЗИЯ ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ БОҒЛИҚ КЕЧИШИ <i>Раҳимова Д.А., Халилова Х.М., Аляви А.Л.</i>	143
СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ОРОФАРИНГЕАЛ МИКРОБИОТА ВА УНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ МАРКЕРЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ <i>Саипова Д.С.¹, Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А.</i>	148

РЕВМАТОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ

OSTEOARTRITLI BEMORLARNING BO'G'IMLARINI TEKSHIRISHNING INSTRUMENTAL USULLARI <i>Aliakhunova M.Yu., RuziYeva Z.</i>	156
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РИСКА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: РОЛЬ ВИТАМИНА D, VDR-ПОЛИМОРФИЗМОВ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОЙ ПЛОТНОСТИ <i>Шодикулова Г.З., Садикова Ш.Н.</i>	162
БИРЛАМЧИ КАСАЛЛИК, ЮРАК-ҚОН ТОМИР ТИЗИМИ ПАТОЛОГИЯЛАРИДАН КЕЛИБ ЧИҚҚАН БУЙРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЕМОРЛАРИДА ГЕМОДИАЛИЗЛИ ДАВОНИ МУҚОБИЛЛАШТИРИШ БИЛАН ИНТРАДИАЛИЗ ГИПОТОНИЯЛАРНИ ОЛДИНИ ОЛИШ <i>Абдуллаева Х.А., Сабиров М.А., Мунавваров Б.А.</i>	169

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

ГЕНЛАР ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЮИК ПАТОГЕНЕЗИ ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИДАГИ АҲАМИЯТИ ВА УЛАРНИНГ КАСАЛЛИК КЕЧИШИДАГИ ЎЗИГА ХОСЛИГИ <i>Аляви Б.А., Пулатов Н.Н.</i>	176
ENDOTELIAL GLIKOKALIKS VA UNING ARTERIAL GIPERTONIYA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA BUYRAK DISFUNKSIYASI RIVOJLANISHIDAGI ROLI (Sharh maqola) <i>Gadayev A.G., Raximova M.E., Salixova M.F.</i>	189
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ <i>Расулова З.Д., Ибодуллоев М.С.</i>	194
ФАКТОРЫ РИСКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА <i>Сабиржанова З.Т., Абдуллаев А.О., Ходжанова Ш.И., Узаков Ж.К., Иманкулова Ж.А., Тошев Б.Б., Аляви С.Б.</i>	208
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. РОЛЬ FGF23 И БЕЛКА KLOTNO В ПАТОГЕНЕЗЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА <i>Абдуллаев Ш.С., Афинова А.А.</i>	214
PROGNOSTIC AND CLINICAL VALUE OF SYNTAX SCORES I AND II IN PATIENTS UNDERGOING AORTOCORONARY BYPASS SURGERY FOR MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE <i>Rasulov A. Sh., Mullabaeva G.U., Kurbanov R.D., Tursunov E.Ya., Kevorkov A.G., Kamolov N.N., Pulatov X.I.</i>	222

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ г. ТАШКЕНТА И г. НУКУС HELICOBACTER PYLORI В 2025 ГОДУ <i>Каримов М.М., Таджиходжаева Ю.Х., Каримова Д.К., Ешимбетов А.</i>	234
ХАРАКТЕРИСТИКА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД САНАТОРИЯ «ОБИ ХАЁТ» ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Халмирзаев Ш., Аляви Б.А., Абдуллаев А.Х., Алиахунова М.Ю.</i>	241
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОБИОМНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА <i>Раҳимова Ш.Ш., Исмаилова Ж.А.</i>	244

УДК:616.12-005.4:616.153.915-085

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ВА ТУРЛИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ ДАРАЖАЛАРИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА АНТИАГРЕГАНТЛАРГА РЕЗИСТЕНТЛИКНИ БАҲОЛАШ

АЛЯВИ А.Л., ХОДЖАНОВА Ш.И.

*«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация
илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ;
Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон*

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТАМ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И РАЗЛИЧНЫМИ СТЕПЕНЯМИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Аляви А.Л., Ходжанова Ш.И.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»; Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Гиперлипидемия, характеризующаяся повышенным содержанием липидов в крови, является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гиперлипидемия антиагрегантларга нисбатан резистентноликка олиб келиши мумкин, бу эса иккиламчи ишемик ҳодисаларнинг олдини олишда муҳим омил ҳисобланади. В частности, повышение уровня некоторых липидов может повлиять на активность тромбоцитов и снизить эффективность антиагрегантных препаратов. Поэтому понимание и регулирование механизмов, управляющих этими взаимодействиями, позволит предотвратить сердечно-сосудистые осложнения и разработать новые методы лечения.

Ключевые слова: антиагрегантная резистентность, гиперлипидемия, агрегация тромбоцитов, ишемическая болезнь сердца.

SUMMARY

EVALUATION OF ANTIPLATELET RESISTANCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND VARIOUS DEGREES OF HYPERLIPIDEMIA

Alyavi A.L., Khodjanova Sh.I.

SI «Republican specialized scientific practical medical center of therapy and medical Rehabilitation», Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Hyperlipidemia, characterized by elevated blood lipid levels, is the primary risk factor for cardiovascular diseases. Hyperlipidemia can lead to resistance to antiplatelet agents, which is an important factor in preventing secondary ischemic events. In particular, an increase in the level of certain lipids can affect platelet activity and reduce the effectiveness of antiplatelet drugs. Therefore, understanding and regulating the mechanisms governing these interactions will help prevent cardiovascular complications and develop new treatment methods.

Keywords: antiplatelet resistance, hyperlipidemia, platelet aggregation, ischemic heart disease.

ХУЛОСА

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ВА ТУРЛИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ ДАРАЖАЛАРИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА АНТИАГРЕГАНТЛАРГА РЕЗИСТЕНТЛИКНИ БАҲОЛАШ

Аляви А.Л., Ходжанова Ш.И.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ; Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Қондаги липидлар миқдорининг меъёрдан ортиши билан тавсифланадиган гиперлипидемия юрак-қон томир касалликлари учун асосий хавф омили ҳисобланади. Гиперлипидемия антиагре-

гантлар резистентлигига олиб келиши мумкин, бу эса иккиламчи ишемик ҳодисаларнинг олдини олишда муҳим омил ҳисобланади, айниқса, айрим липидлар миқдорининг кўтарилиши, тромбоцитлар фаолиятига таъсир кўрсатиб, антиагрегант дориларнинг самарадорлигини пасайтириши мумкин. Шу туфайли, ушбу ўзаро таъсирларни бошқарувчи механизмларни тушуниш ва тартибга солиш юрак-қон томир асоратларини олдини олиш ва янги даволаш усулларини ишлаб чиқиш имконини беради.

Калит сўзлар: антиагрегант резистентлиги, гиперлипидемия, тромбоцитлар агрегацияси, юрак ишемик касаллиги.

Юрак-қон томир касалликларида липид алмашинувининг бузилиши муҳим патогенетик механизмлардан бири ҳисобланади. Айниқса, юрак ишемик касаллиги билан боғлиқ ҳолатларда антиагрегант давонинг самарадорлигига липид профили кўрсаткичларининг таъсири алоҳида аҳамиятга эга. ЗПЛП-Х, ЗЮЛП-Х, умумий холестерин (УХ) ва триглицеридлар (ТГ) миқдори тромбоцитлар реактивлиги, эндотелий дисфункцияси, тўйинмаган ёғ кислоталарининг парчаланиши ва тромбогенлик фаоллигини белгилайди [1, 2].

Оилавий гиперхолестеринемия мисолида кўринадиган гиперлипидемия тромбоцитлар фаоллашувининг кучайиши ва асосий прокоагулянт ҳолат билан боғлиқ. Гиперлипидемия тромбоцитларни таъсирчан қилиб, турли агонистларга жавобан уларнинг фаоллигини оширади [3, 4]. Плазма холестерин даражаси тромбоцитлар фаоллигини бошқаришда ҳал қилувчи аҳамиятга эга, чунки гиперхолестеринемия гипертриглицеридемияга қараганда тромбоцитлар фаоллашувини кучлироқ оширади.

Гиперлипидемия, айниқса, атеросклероз аниқ намоён бўлган ҳолатларда, тромбоцитларнинг яшаш муддати қисқариши ва айланишининг тезлашиши билан ҳам боғлиқ [6, 7]. Бу натижалар гиперхолестеринемия тромбоцитлар ишлаб чиқарилишини рағбатлантиришини кўрсатади. Янги ҳосил бўлган тромбоцитлар каттароқ, зичроқ ва РНКга бой бўлиб, бу ретикуляр тромбоцитлар деб аталувчи ҳужайралар одатда етуқроқ тромбоцитларга қараганда фаолроқ ҳисобланади. Одамларда гиперхолестеринемия тромбоцитларнинг ўртача ҳажми ва мегакариоцитларнинг плоидлиги билан ижобий боғлиқликка эга, бу эса гиперхолестеринемия тромбоцитларни фаоллаштириши ва уларнинг ишлаб чиқарилишини рағбатлантириш орқали тромбоцитлар фаоллигини ошириши мумкинлигини кўрсатади.

Юқоридагиларга асосланиб илмий тадқиқотнинг мақсади юрак ишемик касаллиги ва турли гиперлипидемия даражалари мавжуд беморларда тромбоцитлар агрегацияси текшируви орқали антиагрегантларга резистентликни баҳолашдан иборат бўлди.

Материал ва методлар. Тадқиқотга 335 та турғун зўриқиш стенокардияси II–III функционал синфи ташхиси билан даволанган беморлар киритилди. Беморларнинг ўртача ёши $62,6 \pm 0,8$ ёшни ташкил этди.

Қайси антиагрегант қабул қилишига қараб беморлар 3 гуруҳга: аспирин қабул қилувчи беморлар (110 та), аспирин ҳамда клопидогрел қабул қилувчи беморлар (115 та) ва клопидогрел қабул қилувчи беморлар (110 та) гуруҳларига бўлинди. Антиагрегантлар қабул қилишда тромбоцитларнинг функционал фаоллиги ўзгарувчан бўлиши мумкинлигини ҳисобга олиб, барча гуруҳлар тромбоцитлар агрегациясининг дастлабки қийматларига қараб 2 гуруҳга бўлинди: антиагрегантга резистентлар ва антиагрегантга сезгирлар.

Барча беморлар ЮИҚда стандарт терапия бўйича антитромботик, антигипертензив, антиангинал препаратлар, статинлар билан даволанди. Антиагрегант сифатида 75мг дозада АСК (кардиомагнил) ва 75 мг дозада клопидогрел қабул қилинди. Беморларнинг антиагрегант давога мувофиқлик даражаси Мориск–Грин сўровномаси ва муаллифлар томонидан ишлаб чиқилган миллий сўровнома усули ёрдамида аниқланди.

Барча тадқиқот иштирокчиларида қон умумий таҳлили, қон биокимёвий таҳлили, қоннинг липид спектри, коагулограмма текширувлари ўтказилди.

Тромбоцитларнинг спонтан ҳамда индуцирланган агрегациялари Борн ва О'Брайен усулида тромбоцитлар агрегациясининг AGGR дастури бўйича компьютерли қайта ишлаш орқали икки каналли лазерли Алат – 2 Биола анализаторида (БИОЛА НПФ, Россия) баҳоланди. IPA – тромбоцитлар агрегациясининг ингибирланиш даражаси формуласи бўйича ҳисобланди.

Натижалар. Бизнинг тадқиқотимизда 335 нафар ЮИҚ ташхиси қўйилган беморлар 3 гуруҳга ажратилиб, таҳлил қилинди. Барча беморларда липид профили кўрсаткичлари стандарт усуллар орқали биокимёвий таҳлил қилинди. УХ, ЗПЛП-Х, ЗЮЛП-Х ва ТГ миқдорига кўра статистик таққослаш олиб борилди. 1-жадвалдан кўриниб турибдики, липид кўрсаткичларининг дастлаб-

ки қиймати жиҳатдан гуруҳларда сезиларли фарқ кузатилмаган ва барча гуруҳлар гомоген, бири-бирига яқин кўрсаткичларни ўз ичига олган (1-жадвал).

1-жадвал

Тадқиқотга жалб қилинган беморлар гуруҳларида липид профили кўрсаткичлари

Кўрсаткич	1-гуруҳ (АСП)	2-гуруҳ (АСП + КЛП)	3-гуруҳ (КЛП)	Р қиймат
УХ (ммоль/л)	5,8±0,4	5,6±0,5	5,9±0,3	>0,05
ЗПЛП-Х (ммоль/л)	3,6±0,3	3,7±0,4	3,8±0,2	>0,05
ЗЮЛП-Х (ммоль/л)	1,1±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1	>0,05
ТГ (ммоль/л)	1,7±0,2	1,9±0,3	2,0±0,4	>0,05

Изоҳ: *P<0,05 – статистик жиҳатдан сезиларли фарқ.

Аммо гуруҳлар алоҳида ўрганилганда антиагрегант дори воситаларига сезгир ҳамда чидам-ли беморлар орасида липид кўрсаткичлари бўйича фарқлар мавжудлиги кузатилди. Натижалар шуни кўрсатдики, ЗЮЛП-Х паст бўлган беморларда резистентлик ҳолатлари сезиларли юқори, ЗПЛП-Х ва ТГ юқори бўлган беморларда эса антиагрегант дори воситаларининг таъсири паст бўлгани аниқланди. Жумладан, 1-гуруҳда фақат аспирин қабул қилган беморларда (n=110) резистентлик ҳолати 27 нафарда аниқланган бўлиб, улардан ЗПЛП-Х ўртача 4,1±0,3 ммоль/л, ЗЮЛП-Х эса 0,88±0,1 ммоль/л ни ташкил қилди. Ушбу гуруҳдаги аспиринга сезгир беморларда эса ЗПЛП-Х миқдори нисбатан камроқ (3,5±0,4 ммоль/л), ЗЮЛП-Х миқдори эса резистент беморларга нисбатан юқори (1,12±0,1 ммоль/л) бўлиши аниқланди (p<0,05). Гарчи УХ ва ТГ миқдори ҳам аспиринга резистент беморларда юқори бўлса-да (УХ: 5,9±0,4 ммоль/л қ. 5,7±0,3 ммоль/л, P>0,05; ТГ: 1,8±0,3 ммоль/л қ. 1,6±0,2 ммоль/л, P>0,05), ушбу фарқлар статистик жиҳатдан ўз исботини топмади (2-жадвал).

2-жадвал

Тадқиқотга жалб қилинган аспиринга резистент ва сезгир беморларда (1 гуруҳ) липид профили кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Резистентлар (n=27)	Сезгирлар (n=83)	Р қиймат
УХ (ммоль/л)	5,9±0,4	5,7±0,3	0,271
ЗПЛП-Х (ммоль/л)	4,1±0,3	3,5±0,4	0,041*
ЗЮЛП-Х (ммоль/л)	0,88±0,1	1,12±0,1	0,032*
ТГ (ммоль/л)	1,8±0,3	1,6±0,2	0,061

Изоҳ: *P<0,05 – статистик жиҳатдан сезиларли фарқ.

2-гуруҳдаги беморларда (АСП + КЛП) липид кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, қўш резистент-ликка эга 10 нафар беморларда ТГ даражаси энг юқори бўлиб, ўртача 2,3±0,4 ммоль/л ни ташкил қилди. Бу, айниқса диабетик дислипидемия билан боғлиқ тромбоцитлар фаоллиги ортганлиги натижасида юзага келганлигини кузатишимиз мумкин. ЗЮЛП-Х миқдори эса қўш резистентлик аниқланган беморларда, антиагрегантларга сезгир беморларга қараганда сезиларли даражада кам эканлиги аниқланди. УХ ва ЗПЛП-Х миқдори эса қўш резистентлик аниқланган беморларда антиагрегантларга сезгир беморларга қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги билан характерланди (3-жадвал).

3-жадвал

Тадқиқотга жалб қилинган қўш (ҳам аспирин, ҳам клопидогрелга) резистент ва сезгир беморларда (2 гуруҳ) липид профили кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Резистентлар (n=10)	Сезгирлар (n=79)	Р қиймат
УХ (ммоль/л)	5,7±0,3	5,3±0,4	<0,01**
ЗПЛП-Х (ммоль/л)	3,9±0,3	3,2±0,2	<0,001***
ЗЮЛП-Х (ммоль/л)	0,94±0,1	1,08±0,1	<0,001***
ТГ (ммоль/л)	2,3±0,4	1,7±0,2	<0,001***

Изоҳ: **P<0,01 – статистик жиҳатдан ишончли фарқ; ***P<0,001 – статистик жиҳатдан ўта ишончли фарқ.

3-гурӯҳда клопидогрел резистент беморларда УХ миқдори $6,0 \pm 0,4$ ммоль/л бўлиб, сезгир беморларга нисбатан юқори ($5,8 \pm 0,3$ ммоль/л) эканлиги билан характерланди. Аммо ушбу ўзгаришлар статистик жиҳатдан сезиларсиз ($P=0,219$). ЗПЛП-Х эса клопидогрелга резистент беморларда $4,0 \pm 0,3$ ммоль/л бўлиб, сезгир беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги билан характерланди ($P=0,043$). ЗЮЛП-Х миқдори эса аксинча клопидогрелга резистент беморларда кам, сезгир беморларда эса юқори эканлиги билан характерланди ($P=0,033$). Қондаги триглицеридлар миқдори эса клопидогрелга резистент беморларда сезгир беморларга қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги билан характерланди ($2,1 \pm 0,4$ қ. $1,8 \pm 0,3$, $P=0,047$) (4-жадвал).

4-жадвал

Тадқиқотга жалб қилинган клопидогрелга резистент ва сезгир беморларда (3-гурӯҳ) липид профили кўрсаткичлари

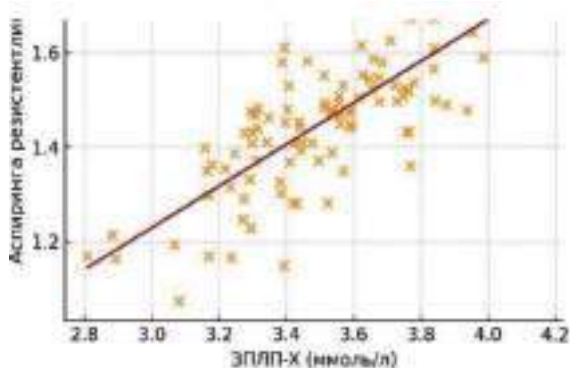
Кўрсаткич	Резистентлар (n=32)	Сезгирлар (n=78)	P қиймат
УХ (ммоль/л)	$6,0 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,3$	0,219
ЗПЛП-Х (ммоль/л)	$4,0 \pm 0,3$	$3,7 \pm 0,2$	0,043*
ЗЮЛП-Х (ммоль/л)	$0,92 \pm 0,1$	$1,05 \pm 0,1$	0,033*
ТГ (ммоль/л)	$2,1 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,3$	0,047*

Изоҳ: * $P < 0,05$ – статистик жиҳатдан сезиларли фарқ.

Бу натижалар хорижий илмий адабиётларда келтирилган маълумотлар билан уйғун. Масалан, Frisbee et al. томонидан олиб борилган аспирин резистентлик таҳлилида ЗЮЛП-Х паст ва триглицеридлар юқори бўлган беморларда резистентлик ҳолатлари сезиларли даражада кўп кузатилганлиги қайд этилган [8]. Buch et al. (2021) тадқиқотида кўра, ЗПЛП-Х юқори бўлган беморларда тромбоцитларнинг ишқаланиш қобилияти ошган ва бу клопидогрел самарадорлигини камайтирган [5]. Шундай қилиб, липид профили антиагрегант давога жавобни индивидуал баҳолашда прогнозловчи биомаркер сифатида қаралиши даволаш тактикасини мувофиқлаштириш имконини беради.

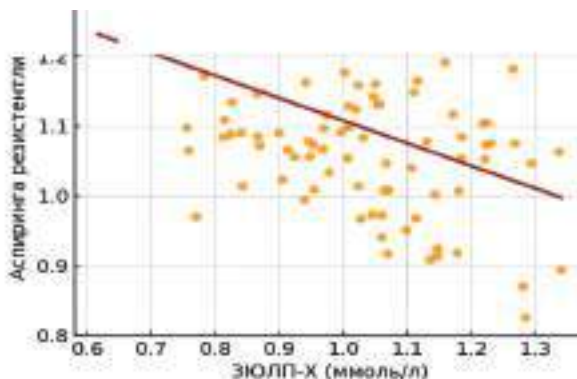
Тадқиқот натижаларига кўра, антиагрегантларга резистентлик ҳолатида атероген дислипидемиянинг муҳим роль ўйнаши тасдиқланди. Статистик таҳлил жараёнида липид профили параметрлари билан резистентлик ҳолатлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик Пирсон корреляция коэффициенти (r) ёрдамида баҳоланди. Аспирин резистентлиги ҳолатида ЗПЛП-Х билан ўрта даражада тўғри корреляция ($r = +0,41$, $P=0,041$) ва ЗЮЛП-Х билан паст даражадаги, сезиларли тескари корреляция ($r = -0,38$, $P=0,032$) мавжудлиги кузатилди (1-, 2-расмлар). Гарчи аспиринга резистентлик ҳамда ТГ ($r = +0,29$, $P=0,061$) ва УХ ($r = +0,21$, $P=0,271$) ўртасида боғлиқлик мавжуд бўлса-да, ушбу боғлиқлик статистик жиҳатдан сезиларсиз эканлиги билан характерланди.

1-расм. Аспиринга резистентлик ва ЗПЛП-Х ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



Изоҳ: $r = +0,41$, $P=0,041$.

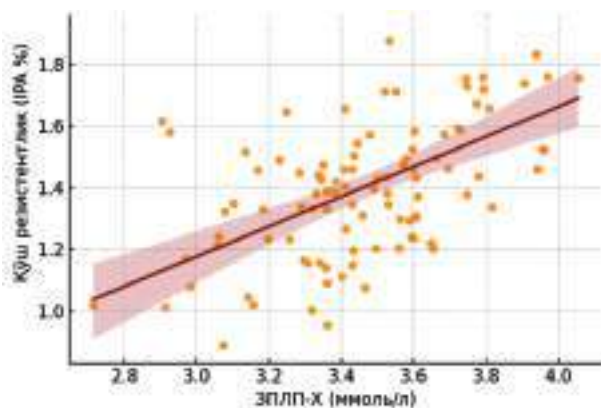
2-расм. Аспиринга резистентлик ва ЗЮЛП-Х ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



Изоҳ: $r = -0,38$, $P=0,032$.

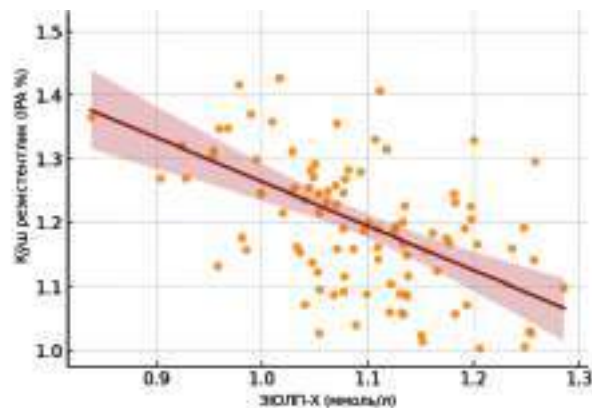
Қўш (аспирин ва клопидогрел) резистентлик ҳолатида липид профили билан юқори даражадаги боғлиқлик аниқланди: ЗПЛП-Х ($r = +0,58$, $P < 0,001$), ЗЮЛП-Х ($r = -0,55$, $P < 0,001$), ТГ ($r = +0,61$, $P < 0,001$) ва УХ ($r = +0,39$, $P=0,009$). Бу ҳолат қўш резистентликда атероген липид профилининг катта таъсири борлигини кўрсатади (3-, 4-, 5-, 6-расмлар).

3-расм. Қўш резистентлик ва ЗПЛП-Х ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



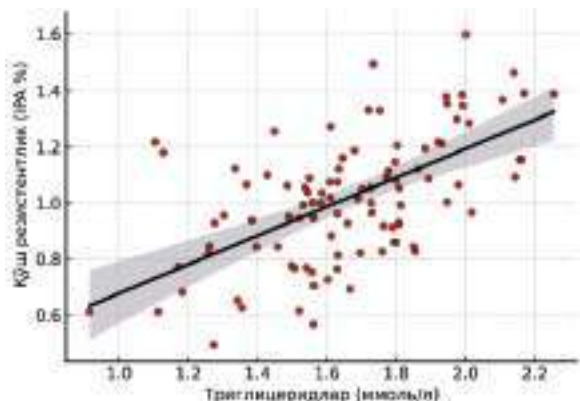
Изоҳ: $r = +0,58$, $P < 0,001$.

4-расм. Қўш резистентлик ва ЗЮЛП-Х ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



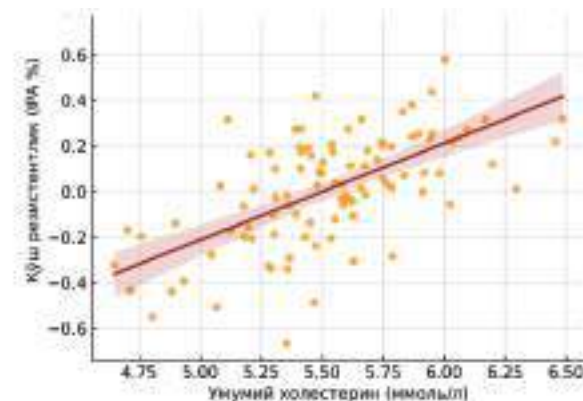
Изоҳ: $r = -0,55$, $P < 0,001$.

5-расм. Қўш резистентлик ва ЗПЛП-Х ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



Изоҳ: $r = +0,61$, $P < 0,001$.

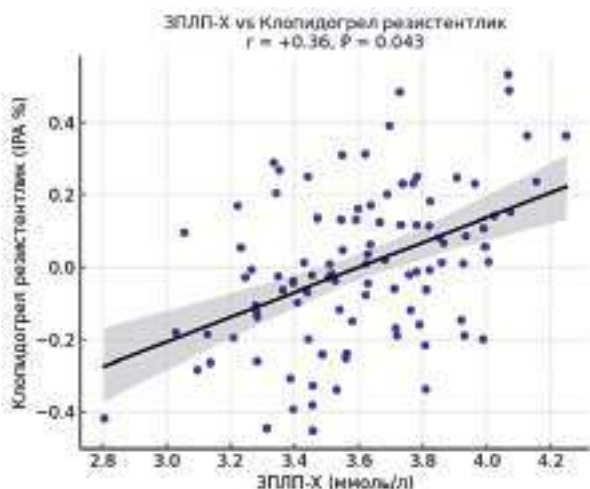
6-расм. Қўш резистентлик ва ЗПЛП-Х ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



Изоҳ: $r = +0,39$, $P = 0,009$.

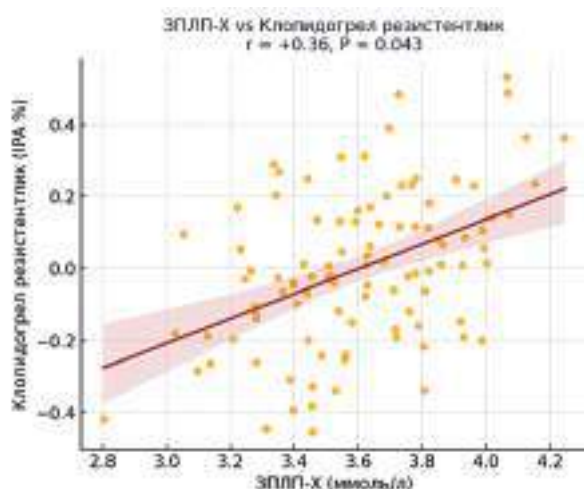
Клопидогрел резистентлиги ҳолатида ЗПЛП-Х билан паст даражадаги, лекин аҳамиятли тўғри боғлиқлик ($r = +0,36$, $P = 0,043$), ЗЮЛП-Х билан тескари боғлиқлик ($r = -0,33$, $P = 0,033$), ТГ билан паст тўғри корреляция ($r = +0,34$, $P = 0,047$) аниқланди. УХ кўрсаткичи билан боғлиқлик заиф ва аҳамиятсиз бўлиб қолди ($r = +0,27$, $P = 0,219$) (7-, 8-, 9-, 10-расмлар).

7-расм. Клопидогрелга резистентлик ва ЗПЛП-Х ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



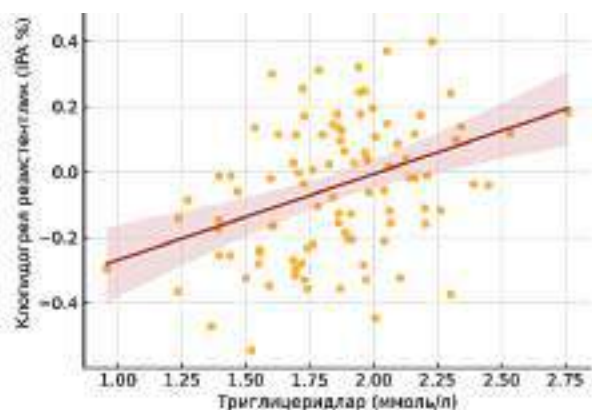
Изоҳ: $r = +0,36$, $P = 0,043$.

8-расм. Клопидогрелга резистентлик ва ЗЮЛП-Х ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



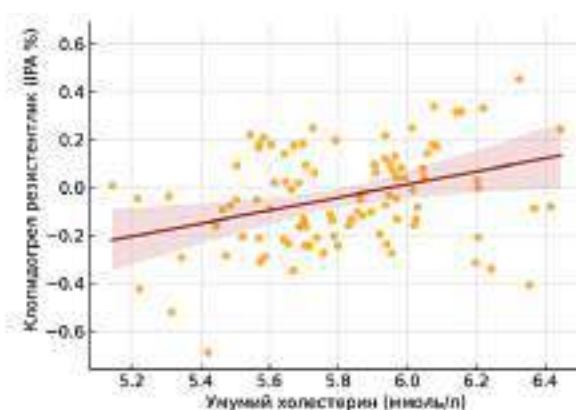
Изоҳ: $r = -0,33$, $P = 0,033$.

9-расм. Клопидогрелга резистентлик ва ТГ ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



Изоҳ: $r = +0,34$, $P = 0,047$

10-расм. Клопидогрелга резистентлик ва УХ ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.



Изоҳ: $r = +0,27$, $P = 0,219$

Умуман, ЮИК билан оғриган аспиринга резистент бўлган беморларда липид алмашинуви бузилишлари асосан тромбоцит мембранасида фосфолипид қатламининг ўзгариши ва тромбоцитлар реактивлигининг ортиши билан кечадиган ЗПЛП-Х даражасининг юқори ва ЗЮЛП-Х миқдорининг паст бўлиши, клопидогрелга резистент беморларда эндотелий дисфункцияси ва АДФ орқали тромбоцит активациясини кучайтириши билан кузатиладиган ЗПЛП-Х ва триглицеридлар миқдорининг сезиларли даражада юқори бўлиши, қўш резистентлик кузатилган беморларда эса юрак-қон томир асоратлари хавфининг кескин ортишига сабаб бўлувчи умумий холестерин, ЗПЛП-Х, триглицеридлар даражаси ва атероген индекснинг сезиларли даражада юқори бўлиши характерли эканлиги аниқланди.

Хулоса. Тадқиқотдан олинган натижалар липид профили кўрсаткичлари антиагрегантларга резистентлик ҳолатларини прогнозлашда муҳим аҳамиятга эга эканини кўрсатади. Айниқса, ЗПЛП-Х ва ТГ юқори бўлган, ЗЮЛП-Х эса паст даражада бўлган беморларда резистентлик эҳтимоли юқори бўлиб, бу терапевтик ёндашувни индивидуаллаштиришда ва липид туширувчи дори воситаларини эрта қўллашда муҳим аҳамият касб этади. Бу боғлиқлик қўш резистентлик ҳолатларида янада кучлироқ намоён бўлгани билан аҳамиятли ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Alyavi A.L., et al. «Aspirin resistance in patients with chronic coronary syndrome.» Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. 2021. Vol. 15.3. P. 1843–1846.
2. Assinger A., Koller F., Schmid W., Zellner M., Babeluk R., Koller E., Volf I. Specific binding of hypochlorite-oxidized HDL to platelet CD36 triggers proinflammatory and procoagulant effects. // Atherosclerosis 2010. Vol. 212. P. 153–160.
3. Bonello, L., Angiolillo, D. J., & Aradi, D. High on-treatment platelet reactivity: Current knowledge and future perspectives. //Thrombosis and Haemostasis. 2021. 121(1), 45–49.
4. Berger M., Raslan Z., Aburima A., Magwenzi S., Wraith K.S., Spurgeon B.E., Hindle M.S., Law R., Febbraio M., Naseem K.M. Atherogenic lipid stress induces platelet hyperactivity through CD36-mediated hyposensitivity to prostacyclin: The role of phosphodiesterase 3A. // Haematologica 2019. Vol. 105. P. 808–819.
5. Buch A.N., Singh S., Roy P., Javaid A., Smith K.A., George C.E., Pichard A.D., Satler L.F., Kent K.M., Suddath W.O., & Waksman R. 2007. Measuring aspirin resistance, clopidogrel responsiveness, and postprocedural markers of myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The American journal of cardiology, 99(11), P. 1518–1522. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.01.023>
6. Kailash Krishnan, Thanh N. Nguyen, Jason P. Appleton, Zhe Kang Law, Mark Caulfield et. al. Antiplatelet Resistance: A Review of Concepts, Mechanisms, and Implications for Management in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Stroke Vasc //Interv Neurol. 2023. Vol. 3. P. 1–15.
7. Fessler M.B., Rose K. Zhang Y., Jaramillo R., Zeldin D.C. Relationship between serum cholesterol and indices of erythrocytes and platelets in the US population. //J Lipid Res. 2013;54(11):3177–3188.

-
8. Frisbee J.C., Goodwill, A.G., Stapleton, P.A., Frisbee, S.J., & d'Audiffret, A.C. (2010). Aspirin resistance with genetic dyslipidemia: contribution of vascular thromboxane generation. *Physiological genomics*, 42(3), 331–341. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00090.2010>
9. Sloan A., Gona P., Johnson A.D. Cardiovascular correlates of platelet count and volume in the Framingham Heart Study. // *Ann Epidemiol*. 2015. Vol. 25(7). P. 492–549.

УДК:616.12-008.46:616.36-002:616-073,7

СВЯЗЬ МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ДАМИНОВА Л.Т., МУМИНОВ Д.К., РАХМАТУЛЛАЕВ А.М.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент Узбекистан

ХУЛОСА

ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЖИГАР ШИКАСТЛАНИШИ МАРКЕРЛАРИ ВА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОР КЎРСАТКИЧЛАРИ ЎРТАСИДАГИ БОЎЛИҚЛИК

Даминова Л.Т., Муминов Д.К., Рахматуллаев А.М.

Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бутун дунёда юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларда ўлим ва госпитализациянинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. **Мақсад.** СЮЕ бўлган беморларда жигар шикастланиши маркерлари ва клинико-лаборатория кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқотга 100 нафар СЮЕ билан касалланган бемор ва 50 нафар назорат гуруҳи киритилди. Жигар қаттиқлиги, креатинин, протеинурия кўрсаткичлари ҳамда артериал гипертензия мавжудлиги ва юрак функцияси каби клиник параметрлар баҳоланди. **Натижалар.** СЮЕ бўлган беморларда жигар қаттиқлиги билан креатинин, протеинурия даражалари, касаллик давомийлиги ва ёш ўртасида ишончли корреляция аниқланди. Жигар қаттиқлиги >9,5 кПа бўлган беморларда артериал гипертензия хавфи юқори эканлиги кузатилди.

Хулосалар. Жигар шикастланиши маркерлари, айниқса, жигар қаттиқлиги, СЮЕ билан касалланган беморларда клиник ва лаборатория кўрсаткичлари билан яқин боғлиқликка эга. Бу уларнинг прогностик аҳамиятини ва комплекс текширувга киритиш зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: сурункали юрак етишмовчилиги, жигар шикастланиши, жигар қаттиқлиги, креатинин; протеинурия, артериал гипертензия, клинико-лаборатория кўрсаткичлар, прогностик маркерлар.

SUMMARY

ASSOCIATION OF LIVER INJURY MARKERS WITH CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Daminova L.T., Muminov D.K., Rakhmatullaev A.M.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Chronic heart failure (CHF) remains one of the leading causes of mortality and hospitalization among patients with cardiovascular diseases worldwide.

Objective. To investigate the relationship between liver injury markers and clinical-laboratory parameters in patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and Methods. The study included 100 patients with CHF and a control group of 50 individuals. Liver stiffness (measured by elastography), serum creatinine, proteinuria, and clinical parameters including arterial hypertension and cardiac function were assessed.

Results. A significant correlation was found between liver stiffness and levels of creatinine, proteinuria, disease duration, and age in CHF patients. Liver stiffness >9.5 kPa was associated with an increased risk of arterial hypertension.

Conclusions. Liver injury markers, particularly liver stiffness, are closely associated with clinical and laboratory parameters in patients with CHF, underscoring their prognostic value and the need for inclusion in comprehensive assessment.

Keywords: chronic heart failure; liver injury; liver stiffness; creatinine; proteinuria; arterial hypertension; clinical-laboratory parameters; prognostic markers.

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ МАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ С КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Даминова Л.Т., Муминов Д.К., Рахматуллаев А.М.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одним из ключевых факторов смертности и госпитализации среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во всём мире.

Цель исследования. Изучить связь между маркерами поражения печени и клинико-лабораторными показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов с ХСН и контрольная группа из 50 практически здоровых лиц. Оценивались показатели жёсткости печени (эластография), суточного креатинина, суточной протеинурии, а также клинические параметры – наличие артериальной гипертензии и функция сердца.

Результаты. У пациентов с ХСН выявлена достоверная корреляция между жёсткостью печени и уровнями креатинина, протеинурии, длительностью заболевания и возрастом. Жёсткость печени $>9,5$ kPa ассоциировалась с повышенным риском артериальной гипертензии.

Выводы. Маркеры поражения печени, особенно жёсткость, тесно связаны с клиническим состоянием и лабораторными показателями у больных с ХСН, что подчёркивает их прогностическую значимость и необходимость включения в комплексное обследование.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; поражение печени; жёсткость печени; креатинин; протеинурия; артериальная гипертензия; клинико-лабораторные показатели; прогностические маркеры.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одним из ключевых факторов смертности и госпитализации среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во всём мире [1, 2]. Несмотря на успехи в терапии, распространённость ХСН увеличивается, что связано с ростом числа пожилых пациентов, увеличением распространённости ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и сахарного диабета [3, 4]. Особый интерес в последние годы вызывает проблема поражения органов-мишеней при ХСН, в частности печени. Установлено, что хронический застой в большом круге кровообращения способствует нарушению венозного оттока из печени, развитию хронической гипоксии и, как следствие, формированию фиброзных изменений в печёночной паренхиме [5–7]. Такое состояние часто обозначается как кардиальный фиброз печени или застойный гепатоз, и оно напрямую связано с тяжестью и длительностью сердечной недостаточности [8]. Современные методы неинвазивной диагностики, в том числе эластография, позволяют количественно оценить степень фиброза печени путём измерения её жёсткости в килопаскалях (kPa) [9, 10]. Этот показатель рассматривается как потенциальный прогностический маркер не только печёночной, но и системной дисфункции, особенно в условиях хронической циркуляторной недостаточности [11, 12]. Кроме того, изменения клинико-лабораторных показателей – таких как возраст, длительность заболевания, уровень суточного креатинина и суточная протеинурия – могут отражать не только почечную функцию, но и косвенно указывать на тяжесть фиброзных процессов в печени [13, 14]. Ряд авторов подчеркивают, что при прогрессировании фиброза печени у больных с ХСН ухудшается и функция почек, формируя феномен кардиореногепатального синдрома [15]. Таким образом, оценка взаимосвязи между степенью фиброза печени и клинико-лабораторными характеристиками представляет собой важное направление в прогнозировании и ведении пациентов с ХСН.

Цель исследования. Оценить взаимосвязь между степенью фиброза печени, определяемой методом непрямой эластографии, и клинико-лабораторными характеристиками (возраст, длительность заболевания, уровень суточного креатинина и протеинурии) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование были включены 150 человек, из которых 100 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и признаками поражения печени составили основную группу, а 50 практически здоровых лиц – контрольную. Все участники прошли обследо-

ние и лечение в специализированных кардиологических и гастроэнтерологических отделениях. Исследование проводилось в амбулаторных и стационарных условиях.

Критерии включения в основную группу:

- наличие подтверждённого диагноза ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA;
- возраст от 45 до 75 лет;
- наличие признаков поражения печени (по данным лабораторных и инструментальных исследований);
- стабильное течение заболевания в течение ≥ 6 месяцев;
- добровольное письменное согласие на участие.

Критерии исключения:

- вирусные гепатиты В и С;
- цирроз печени несердечной этиологии (алкогольный, лекарственный и др.);
- злокачественные новообразования;
- острые воспалительные или инфекционные процессы;
- декомпенсация ХСН в течение последнего месяца;
- хроническая болезнь почек 4–5 стадии.

Клинико-демографическая характеристика. Для всех пациентов оценивались следующие параметры:

- пол;
- возраст (лет);
- наличие артериальной гипертензии;
- наличие сахарного диабета 2 типа;
- используемая терапия (иАПФ/АРА, антагонисты кальция, бета-блокаторы, диуретики);
- наличие типичных симптомов ХСН (одышка, отёки);
- тип сердечной дисфункции (систолическая, диастолическая, смешанная).

Оценка степени фиброза печени у пациентов выполнялась непрямая эластография печени методом FibroScan (Echosens, Франция). Жесткость печени выражалась в килопаскалях (кПа), и значения классифицировались следующим образом:

- < 7.0 кПа – отсутствие или минимальный фиброз (F0–F1),
- $7.0–9.5$ кПа – умеренный фиброз (F2),
- $9.5–12.5$ кПа – выраженный фиброз (F3),
- 12.5 кПа – предполагаемый цирроз (F4).
- Лабораторные показатели: Анализировались:
- уровень сывороточного креатинина (мкмоль/л);
- суточная протеинурия (г/сут);
- сопутствующие биохимические и клинические данные (при наличии).

Статистический анализ:

Обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 12,0 и SPSS 26.0. Распределение признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения количественных переменных использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или критерий Манна–Уитни. Сравнение долей по критерию χ^2 (хи-квадрат) или точному критерию Фишера. Связь между степенью фиброза печени и другими показателями оценивали методом корреляционного анализа Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты. В исследовании приняли участие 150 человек: 100 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и признаками поражения печени, а также 50 участников контрольной группы, не имевших сердечно-печёночной патологии. Средний возраст пациентов с ХСН составил 65 ± 10 лет, что статистически значимо выше, чем в контрольной группе (60 ± 8 лет, $p < 0.05$). Среди больных ХСН преобладали мужчины (60 %), в то время как в контрольной группе доля мужчин и женщин была одинаковой (50 %/50 %). У пациентов с ХСН достоверно чаще встречались артериальная гипертензия (70 % против 30 %), сахарный диабет 2 типа (30 % против 10 %), а также выраженные симптомы застоя – одышка (70 %) и отёки (65 %) по сравнению с контролем (20 % и 15 % соответственно, $p < 0.001$). Также была выше потребность в медикаментозной терапии:

- иАПФ/АРА – 20 % против 5 %,
- антагонисты кальция – 25 % против 10 %,
- бета-блокаторы – 80 % против 40 %,
- диуретики – 60 % против 20 %.

У больных с ХСН чаще выявлялись различные формы сердечной дисфункции: систолическая (55 %), диастолическая (45 %) и смешанная (35 %), что также статистически значимо превышало показатели контрольной группы (20 %, 10 % и 5 % соответственно, $p < 0,01$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с ХСН

Показатель	Пациенты с ХСН (n=100)	Контрольная группа (n=50)
Пол (жен)	40 %	50 %
Пол (муж)	60 %	50 %
Возраст (лет)	65±10	60±8
Артериальная гипертензия (АГ)	70 %	30 %
Сахарный диабет 2 типа (СД2)	30 %	10 %
ИПФА, АРА	20 %	5 %
Антагонисты кальция	25 %	10 %
Бета-блокаторы	80 %	40 %
Диуретики	60 %	20 %
Одышка	70 %	20 %
Отеки	65 %	15 %
Систолическая дисфункция (СисДисф)	55 %	20 %
Диастолическая дисфункция (ДиасДисф)	45 %	10 %
Смешанная дисфункция (СмешДисф)	35 %	5 %

В основной группе пациентов с ХСН была проведена стратификация по степени фиброза печени на основании значений жёсткости по данным эластографии. Установлены достоверные различия между группами по следующим параметрам: возраст прогрессивно увеличивался по мере нарастания фиброза: от 59,1±5 лет при <7,0 кПа до 69,8±8,1 лет при >12,5 кПа ($p < 0,001$ между группами), длительность заболевания ХСН также нарастала: от 8,3±1,2 лет при минимальных изменениях до 12,3±1,7 лет в группе с максимальной жёсткостью печени ($p < 0,001$), сывороточный креатинин достоверно повышался с увеличением степени фиброза – от 105,4±13,1 мкмоль/л (<7,0 кПа) до 130,5±17,7 мкмоль/л (>12,5 кПа), что может указывать на прогрессирующее снижение функции почек ($p < 0,001$), протеинурия увеличивалась в среднем от 0,35±0,05 г/сут до 0,50±0,07 г/сут при высоких степенях фиброза, что также отражает вовлечение почек в процесс системной дисфункции ($p < 0,001$). Таким образом, выявлена чёткая тенденция увеличения тяжести клинко-лабораторных нарушений по мере прогрессирования фиброза печени у больных с ХСН, что подчёркивает прогностическое значение оценки степени жёсткости печени в данной популяции. Для оценки особенностей клинического состояния и функции органов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в сравнении со здоровыми контрольными субъектами были изучены основные биохимические и клинические параметры. Особое внимание уделялось показателям почечной функции (мочевина, креатинин, протеинурия), а также уровню альбумина, артериальному давлению и длительности заболевания. Кроме того, оценивалось субъективное состояние пациентов по шкале слабости. Представленные данные позволяют выявить значимые различия между группами и определить клинические маркеры, характерные для пациентов с ХСН.

Таблица 2

Клинко-лабораторные показатели в зависимости от степени фиброза печени

Показатель	Пациенты с ХСН (среднее±SD)	Контрольная группа (среднее±SD)	p-значение
Мочевина (ммоль/л)	7,0±1,5	6,0±1,2	<0,01
Альбумин (г/л)	3,8±0,5	4,5±0,3	<0,01
Длительность (лет)	11,0±2,0	10,0±1,8	0,05
САД (мм рт. ст.)	160±20	130±15	<0,01
ДАД (мм рт. ст.)	100±15	80±10	<0,01
Креатинин (мкмоль/л)	120±25	100±20	<0,05
Протеинурия (г/день)	0,4±0,1	0,3±0,05	<0,05
Слабость (баллы)	3,5±0,5	4,0±0,4	<0,05

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей выявил статистически значимые различия между пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и контрольной группой. У больных с ХСН уровень мочевины был значительно выше ($7,0 \pm 1,5$ ммоль/л) по сравнению с контролем ($6,0 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,01$), что свидетельствует о нарушении почечной функции. Аналогично, показатели креатинина и протеинурии были повышены в группе ХСН (120 ± 25 мкмоль/л и $0,4 \pm 0,1$ г/день соответственно) по сравнению с контрольной группой (100 ± 20 мкмоль/л и $0,3 \pm 0,05$ г/день, $p < 0,05$).

Уровень альбумина у пациентов с ХСН был достоверно ниже ($3,8 \pm 0,5$ г/л) по сравнению с контрольной группой ($4,5 \pm 0,3$ г/л, $p < 0,01$), что может отражать нарушение синтетической функции печени и общее ухудшение метаболического статуса. Артериальное давление как систолическое (160 ± 20 мм рт. ст.), так и диастолическое (100 ± 15 мм рт. ст.) было значительно выше у пациентов с ХСН по сравнению с контролем (130 ± 15 и 80 ± 10 мм рт. ст., $p < 0,01$), что свидетельствует о выраженной артериальной гипертензии, часто сопутствующей ХСН. Длительность заболевания была немного выше у пациентов с ХСН ($11,0 \pm 2,0$ лет), чем в контрольной группе ($10,0 \pm 1,8$ года), что достигало статистической значимости ($p = 0,05$). Субъективная оценка слабости была ниже у больных с ХСН ($3,5 \pm 0,5$ балла), чем у контрольной группы ($4,0 \pm 0,4$ балла, $p < 0,05$), что отражает ухудшение общего состояния и функциональной активности. Для более глубокого понимания взаимосвязи между поражением печени и клиническими характеристиками пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) был проведён корреляционный анализ. Особое внимание уделялось связи показателей жёсткости печени, определённой методом транзитной эластографии, с биохимическими маркерами функции почек, длительностью заболевания и возрастом у 100 пациентов.

Параметр	rs	p
Жёсткость печени (кПа) ↔ креатинин	0,62	< 0,001
Жёсткость печени (кПа) ↔ протеинурия	0,59	< 0,001
Жёсткость печени (кПа) ↔ длительность ХСН	0,65	< 0,001
Жёсткость печени (кПа) ↔ возраст	0,44	0,001

Результаты корреляционного анализа показали достоверную положительную связь между жёсткостью печени и уровнем креатинина ($r_s = 0,62$, $p < 0,001$), что свидетельствует о том, что выраженный фиброз печени ассоциируется с ухудшением функции почек. Аналогично, выявлена значимая корреляция между жёсткостью печени и протеинурией ($r_s = 0,59$, $p < 0,001$), указывающая на прогрессирующее поражение почек при увеличении степени печёночного фиброза. Кроме того, жёсткость печени положительно коррелировала с длительностью заболевания ($r_s = 0,65$, $p < 0,001$), что свидетельствует о накопительном эффекте хронической сердечной недостаточности на печёночную ткань. Взаимосвязь с возрастом пациентов также была статистически значимой ($r_s = 0,44$, $p = 0,001$), что может отражать возрастную прогрессию фиброза.

Таким образом, корреляционный анализ подтверждает, что повышение жёсткости печени связано с ухудшением функции почек, длительностью заболевания и возрастом, что подчёркивает мультиорганный характер поражения при ХСН. С целью оценки независимого влияния степени фиброза печени на наличие артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью была проведена логистическая регрессия, где зависимой переменной являлось наличие АГ (да/нет). В модель были включены потенциальные влияющие факторы: возраст, пол, наличие сахарного диабета 2 типа (СД2) и степень фиброза печени (жёсткость $> 9,5$ кПа как порог выраженного фиброза, $F \geq 3$).

Таблица 3

Результаты мультивариантного логистического регрессионного анализа факторов, связанных с наличием артериальной гипертензии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Переменная	OR (95 % ДИ)	p
Жёсткость $> 9,5$ кПа	3,10 (1,44–6,67)	0,004
Возраст (каждые +5 лет)	1,32 (1,05–1,66)	0,016
Мужской пол	1,08 (0,52–2,26)	0,83
СД-2	1,56 (0,69–3,50)	0,28

Результаты анализа показали, что жёсткость печени более 9,5 kPa достоверно увеличивала вероятность наличия артериальной гипертензии более чем в 3 раза ($OR=3,10$; 95 % ДИ: 1,44–6,67; $p=0,004$), даже при контроле других переменных. Это подчёркивает роль выраженного фиброза печени как независимого предиктора АГ в популяции пациентов с ХСН. Также установлено, что увеличение возраста на каждые 5 лет достоверно ассоциировалось с повышением риска гипертензии ($OR=1,32$; 95 % ДИ: 1,05–1,66; $p=0,016$). Пол (мужской) и наличие СД2 не показали статистически значимого влияния в данной модели ($p>0,05$).

Таким образом, полученные данные подтверждают, что наличие выраженного фиброза печени ($\geq F3$) может служить маркером высокого риска артериальной гипертензии у пациентов с ХСН, независимо от возраста, пола и наличия сахарного диабета.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования подтвердили наличие значимой взаимосвязи между степенью фиброза печени и клинико-лабораторными параметрами у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Повышение жёсткости печени, отражающее выраженность фиброзных изменений, сопровождалось достоверным увеличением уровня креатинина, протеинурии, возраста и длительности заболевания, что указывает на мультиорганное вовлечение в патологический процесс.

Наиболее выраженная корреляция была установлена между жёсткостью печени и длительностью ХСН ($r=0,65$), что согласуется с представлениями о прогрессирующем характере поражения печени в условиях хронического венозного застоя [5, 6]. Сходные результаты были получены Poelzl et al., где продемонстрировано, что длительность сердечной недостаточности напрямую влияет на развитие кардиального фиброза печени [7].

Корреляция между степенью фиброза и уровнем сывороточного креатинина ($r=0,62$) и протеинурией ($r=0,59$) подтверждает предположение о формировании кардиореногепатального синдрома – патологического состояния, при котором одновременное поражение сердца, печени и почек взаимно отягощает течение заболевания [11, 15]. Подобные данные ранее были представлены Kazory и Ronco, где подчёркивается тесная взаимосвязь между нарушением венозного оттока, портальным давлением и снижением почечной функции [11].

Также выявлено, что выраженный фиброз печени (жёсткость $>9,5$ kPa) ассоциируется с 3-кратным повышением вероятности наличия артериальной гипертензии независимо от возраста, пола и наличия сахарного диабета ($OR=3,10$; $p=0,004$). Это подтверждает наблюдения Wong et al., согласно которым фиброз печени может являться не только следствием, но и фактором, усиливающим системную сосудистую дисфункцию [10].

Возраст также продемонстрировал умеренную корреляцию с жёсткостью печени ($r=0,44$), что соответствует естественному возраст-зависимому увеличению фиброзных изменений у пациентов с коморбидной патологией [4, 9].

Таким образом, полученные результаты подчёркивают высокую прогностическую ценность оценки степени фиброза печени у пациентов с ХСН. Неинвазивная эластография, в сочетании с анализом клинико-лабораторных параметров, может использоваться для стратификации риска, раннего выявления органной дисфункции и оптимизации терапии.

Выводы. Проведённое исследование показало, что степень фиброза печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью тесно связана с клинико-лабораторными параметрами, отражающими общее течение заболевания. Установлено, что с увеличением жёсткости печени, определяемой методом эластографии, достоверно повышаются значения сывороточного креатинина и уровня протеинурии, увеличивается длительность заболевания и возраст пациентов. Это свидетельствует о том, что фиброз печени развивается на фоне длительно существующей ХСН и сопровождается прогрессирующим нарушением функции почек.

Корреляционный анализ подтвердил наличие умеренной и выраженной положительной связи между степенью фиброза и вышеуказанными показателями. Особенно значимой оказалась связь с длительностью заболевания и показателями почечной функции, что подчёркивает мультиорганный характер поражения при ХСН.

Кроме того, логистический анализ показал, что выраженный фиброз печени (жёсткость $>9,5$ kPa) является независимым предиктором наличия артериальной гипертензии у данной категории пациентов, увеличивая её вероятность более чем в 3 раза.

Полученные данные подтверждают прогностическую значимость маркеров поражения печени у пациентов с ХСН. Использование эластографии и оценка показателей почечной функции позволяют более точно стратифицировать риск, а также выявлять пациентов с потенциально неблагоприятным течением заболевания, что имеет важное клиническое значение для ведения и динамического наблюдения данной категории больных.

Конфликт интересов: не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021. Vol. 42(36). P. 3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Dunlay S.M., Roger V.L. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. Curr Heart Fail Rep. 2014. Vol. 11(4). P. 404–415. doi:10.1007/s11897-014-0220-x.
3. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F., et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014. Vol. 1(1). P. 4–25. doi:10.1002/ehf2.12005.
4. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. Lancet. 2015. Vol. 385(9970). P. 812–824. doi:10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
5. Nikolaou M., Parissis J.T., Yilmaz M.B., et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic role. J Am Coll Cardiol. 2009. Vol. 53(7). P. 589–596.
6. Allen L.A., Felker G.M. Liver function abnormalities in heart failure: pathophysiology and clinical significance. Heart Fail Rev. 2011. Vol. 16(2). P. 123–134.
7. Poelzl G., Frick M., Pachinger O., et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. Eur J Clin Invest. 2012. Vol. 42(2). P. 153–163. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02573.x.
8. Møller S., Henriksen J.H. Hepatic complications of heart failure: hepatorenal syndrome and cardiohepatic interactions in heart failure. Semin Liver Dis. 2006. Vol. 26(2). P. 171–178.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol. 2021. Vol. 75(3). P. 659–689. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025.
10. Wong GLH, Chan H.L., Wong C.K., et al. Assessment of fibrosis by transient elastography in patients with cardiac disease. Am J Gastroenterol. 2014. Vol. 109(8). P. 1241–1249. doi:10.1038/ajg.2014.157.
11. Kazory A., Ronco C. Hepatorenal syndrome or cardiorenal syndrome? Int Urol Nephrol. 2010. Vol. 42(2). P. 447–451.
12. Fudim M., Miller W.L., Winovich A., et al. Liver stiffness and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021. Vol. 8. P. 2491–2500.
13. Damman K., Valente MAE, Voors A.A., et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J. 2014. Vol. 35(7). P. 455–469. doi:10.1093/eurheartj/ehu386.
14. Giamouzis G., Komajda M., Tang WHW, et al. Worsening renal function in acute heart failure: epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications. Eur J Heart Fail. 2011. Vol. 13(1). P. 1–8.
15. Ghosh S., Konerman M.C., Rotman Y. Cardiorenal and cardiohepatic syndrome in heart failure: a review. Cardiol Rev. 2021. Vol. 29(1). P. 14–20.

УДК:616.12-008.46-036.12:575.174.015.3:616.61-008.6

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА LYS198ASN ГЕНА-РЕГУЛЯТОРА END1 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

ЗАКИРОВА Г.А.¹, МАШАРИПОВА Д.Р.¹, БОБОЕВ К.Т.²

¹ ГУ «Республиканский центр научно-практической медицины специализированной
терапии и медицинской реабилитации»;

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

XULOSA

END1 REGULATORY GENINING LYS198ASN POLIMORFIZMINING O'ZBEK MILLATIGA MANSUB
SHAXSLARDA SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI VA BUYRAK DISFUNKSIYASINING
RIVOJLANISHIDAGI ROLINI O'RGANISH

Zakirova G.A.¹, Masharipova D.R.¹, Boboyev K.T.²

¹«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot
markazi» DM; ²Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Surunkali yurak yetishmovchiligi (SYuYe) va u bilan bog'liq buyrak disfunktsiyasi, ayniqsa yurak-
qon tomir kasalliklarining ortib borayotgan tarqalishini hisobga olgan holda, muhim tibbiy va ijtimoiy

muammolarni anglatadi. Endotelial disfunktsiya SYuYe patogenezida asosiy omil hisoblanadi. Ushbu kasallikning rivojlanishida molekulyar genetik omillar muhim rol o'ynaydi. So'nggi paytlarda tomir tonusini boshqaradigan, fibroz va yallig'lanishda ishtirok etuvchi endotelin-1 (END1) genining Lys198Asn polimorfizmiga alohida e'tibor qaratilmoqda. SYuYe va buyrak disfunktsiyasi bilan og'rigan o'zbeklar orasida ushbu polimorfizmning klinik ahamiyati va tarqalishini o'rganish bizga kasallikning genetik mexanizmlarini yaxshiroq tushunish imkonini beradi va erta tashxis qo'yish va prognoz qilish uchun shaxsiylashtirilgan usullarni ishlab chiqishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: buyrak disfunktsiyasi, klinik va gumoral jihatlar, genetik jihatlar, SYuYe.

SUMMARY

TO STUDY THE ROLE OF THE LYS198ASN POLYMORPHISM OF THE END1 REGULATORY GENE IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

AND RENAL DYSFUNCTION IN INDIVIDUALS OF UZBEK ETHNICITY

Zakirova G.A.¹, Masharipova D.R.¹, Boboev K.T.²

¹SI «Republican Specialized Scientific – Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent; ²Republican Center for Scientific and Practical Medicine of Specialized Hematology, Tashkent, Uzbekistan

Chronic heart failure (CHF) and associated renal dysfunction represent significant medical and social challenges, particularly given the increasing prevalence of cardiovascular disease. Endothelial dysfunction is a key factor in the pathogenesis of CHF. Molecular genetic factors play a significant role in the development of this disease. Recently, particular attention has been paid to the Lys198Asn polymorphism of the endothelin-1 (END1) gene, which controls vascular tone and is involved in fibrosis and inflammation. Studying the clinical significance and prevalence of this polymorphism among Uzbeks with CHF and renal dysfunction allows us to better understand the genetic mechanisms of the disease and help develop personalized methods for early diagnosis and prognosis.

Keywords: renal dysfunction, clinical and humoral aspects, genetic aspects, CHF.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ПОЛИМОРФИЗМА LYS198ASN ГЕНА-РЕГУЛЯТОРА END1 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

Закирова Г.А.¹, Машарипова Д.Р.¹, Бобоев К.Т.²

¹ ГУ «Республиканский центр научно-практической медицины специализированной терапии и медицинской реабилитации»; ² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сопутствующая ей почечная дисфункция представляют собой важные медико-социальные проблемы, особенно в свете того, что сердечно-сосудистые заболевания становятся все более распространенными. Эндотелиальная дисфункция является одним из основных звеньев патогенеза ХСН. В развитии этого заболевания молекулярно-генетические факторы играют важную роль. В последнее время особое внимание уделяется полиморфизму Lys198Asn гена эндотелина-1 (END1), который контролирует тонус сосудов и участвует в процессах фиброза и воспаления. Изучение клинического значения и распространенности этого полиморфизма среди узбеков, страдающих ХСН и почечной дисфункцией, позволяет нам лучше понять генетические механизмы болезни и помочь разработать персонализированные методы ранней диагностики и прогнозирования.

Ключевые слова: дисфункция почек, клинические и гуморальные аспекты, генетические аспекты, ХСН.

Аннотация. Среди множества факторов, способствующих нарушению функции почек, значительное место занимает эндотелиальная дисфункция, которая часто становится основой для развития почечной недостаточности. Глубокое понимание клинико-гуморальных и генетических механизмов эндотелиальной дисфункции при патологиях почек имеет решающее значение для создания эффективных диагностических и терапевтических подходов в нефрологии [6].

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой не только локальное поражение почек но и системное заболевание, оказывающее влияние на различные органы и физиологические системы организма. Важную роль в её прогрессировании играют эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и воспалительные процессы. Нарушение баланса этих факторов усугубляет патологические изменения и способствует развитию осложнений. Кроме того, значительное влияние

на течение заболевания оказывают гуморальные и генетические факторы, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и терапии пациентов с ХБП [14].

Эндотелиальная дисфункция представляет собой нарушение равновесия между процессами вазодилатации и вазоконстрикции, регулируемые эндотелиальными клетками, которые выстилают внутреннюю поверхность кровеносных сосудов. При почечных заболеваниях данное состояние проявляется в различных формах, включая изменения сосудистого тонуса, усиление воспалительных реакций, повышенный окислительный стресс и склонность к тромбообразованию.

Гуморальные факторы играют ключевую роль в регуляции функции эндотелия в микроокружении почек. Дисбаланс вазоактивных веществ, включая оксид азота, эндотелин-1, простагландины и активные формы кислорода, приводит к нарушению эндотелиального гомеостаза и усугубляет повреждение почечной ткани [10].

В ходе анализа научных источников мы стремились изучить сложные взаимосвязи между клинико-гуморальными и генетическими факторами, влияющими на эндотелиальную дисфункцию при почечных заболеваниях. Мы считаем, что углублённое исследование молекулярных механизмов, клинических проявлений и генетической предрасположенности к эндотелиальной дисфункции может способствовать разработке новых терапевтических стратегий и применению принципов прецизионной медицины для улучшения качества лечения пациентов [11].

Комплексное понимание эндотелиальной дисфункции при почечной патологии играет ключевую роль в улучшении диагностики, повышении эффективности лечения и точности прогностических оценок в нефрологии [2]. Интеграция клинических, гуморальных и генетических данных открывает возможности для разработки персонализированных подходов к терапии, направленных на коррекцию эндотелиальных нарушений. Такой подход позволит создать четкие и практичные рекомендации для врачей по оптимальному ведению пациентов с почечной дисфункцией и сопутствующими заболеваниями.

В настоящее время около 850 миллионов человек по всему миру страдают от заболеваний почек, что делает ХБП значимой глобальной проблемой общественного здравоохранения [7].

Эндотелиальной дисфункции как ключевого фактора развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Эндотелин-1, которые регулируются геном NOS3, являются важными медиаторами эндотелиальной функции. Нарушение баланса между эндотелином-1 (вазоконстриктор) и оксидом азота (вазодилататор) может способствовать прогрессированию как сердечно-сосудистых, так и почечных заболеваний [18]. Сохранение нормальной структуры и функции эндотелиальных клеток имеет принципиальное значение для поддержания сосудистого здоровья. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), является ключевым фактором развития атеросклероза; он начинается на ранних стадиях у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и ухудшается по мере развития заболевания, пока оно не достигнет окончательной стадии почечной недостаточности (ТПХ) [15].

Нарушение этих функций может быть вызвано различными факторами, такими как окислительный стресс, воспаление, гипергликемия и генетическая предрасположенность. В контексте заболеваний почек эндотелиальная дисфункция приобретает дополнительное значение, так как нарушение сосудистой регуляции может усиливать повреждение почечной ткани и ускорять прогрессирование хронической болезни почек [3].

Гемодиализ жизненно важен для лечения терминальной почечной недостаточности, однако его эффективность во многом определяется состоянием эндотелия сосудов и уровнем эндотелина-1 (ЕТ-1). Эндотелин является мощным вазоконстриктором, синтезируемым эндотелиальными клетками, и играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и гемодинамического баланса.

При хронической почечной недостаточности уровень эндотелина-1 обычно повышен, что способствует вазоконстрикции, гипертензии и ухудшению перфузии тканей. У больных, находящихся на гемодиализе, повышение ЭТ-1 ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, воспалением и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. Генетические вариации в гене EDN1, кодирующем эндотелин-1, могут влиять на уровень его экспрессии и биологическую активность [4].

Цель исследования. Цель данного исследования заключается анализ ассоциации между аллельными и генотипическими вариантами полиморфизма Lys198Asn гена EDN1 и показателями скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью для выявления ассоциации с риском развития почечной дисфункции у пациентов с ХСН.

Материалы исследования. В исследование были включены 200 больных с ХСН. Среди них у 110 человек скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла более 60 мл/мин/1,73 м², в то время как у 90 пациентов этот показатель был ниже 60 мл/мин/1,73 м². В качестве контроля использовали образцы ДНК 120 условно здоровых доноров узбекской национальности без признаков сердечно-сосудистых и почечных дисфункций.

Определение полиморфизма Lys198 гена END1 проводили с использованием тест-систем ООО НПФ Литех (Россия) по описанному протоколу производителя. Амплификацию полиморфного участка, расположенного в промоторной области гена END1, проводили с использованием термоциклера Rotor Gene Q (Quagen, Германия).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) выполнялась в объеме 25 мкл и включала следующие этапы: денатурация при 95°C в течение 5 минут, 35 циклов, включающих денатурацию при 95°C (30 секунд), отжиг праймеров при 60°C (30 секунд) и синтез ДНК при 72°C (1 минута), финальная стадия удлинения при 72°C в течение 10 минут.

Полученные данные анализировались с использованием статистического пакета программы OpenEpi v9.2.

Результаты исследования и обсуждение. В исследуемых выборках больных и контроля уровень наблюдаемого распределения генотипов данного локуса в обеих группах соответствуют теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Анализ частоты полиморфизма Lys198 Asn гена END1 в основной группе, подгруппах с разной СКФ и контрольной выборке, демонстрирует тенденцию к различию в частоте аллельных и генотипических вариантов.

В основной группе пациентов и контрольной выборке частота аллеля Lys и Asn составляют 74,0 % и 26,0 % против 84,6 % и 20,8 %, соответственно ($\chi^2=5,5$ и $p=0,03$). Относительный риск обнаружения мутантного аллеля Asn среди пациентов составил $OR=1,7$ (95 %TI: 1,09–2,27) по сравнению контроля. Следовательно, полиморфизма Lys198 Asn гена END1 связано со повышенным риском развития почечной дисфункции у пациентов с ХСН.



Диаграмма 1. Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена END1 (Lys198) у больных с ХСН

Результаты исследования показали, что распределение генотипов и аллелей полиморфизма Lys198Asn гена END1 существенно различается между пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и контрольной группой. В группе больных частота генотипа Lys/Lys составила 58,0 %, Lys/Asn – 32,0 %, Asn/Asn – 10,0 %, тогда как в контрольной группе – соответственно 72,5 %, 24,2 % и 6,7 %.

Группы	Генотипы	Результаты
pСКФ<60 мл/мин/1,73 м² Контрольная группа	Lys/Lys	$\chi^2=3,5$; $P=0,1$; $OR=0,6$;
	Lys/Asn	$P>0,05$; $OR=1,3$;
	Asn/Asn	$\chi^2=3,3$; $P=0,1$; $OR=2,9$;
pСКФ>60 мл/мин/1,73 м² Контрольная группа	Lys/Lys	$\chi^2=7,3$; $P=0,01$; $OR=0,5$; 95 % CI: 0,26–0,8;
	Lys/Asn	$P>0,05$; $OR=1,6$;
	Asn/Asn	$\chi^2=5,0$; $P=0,05$; $OR=3,6$; 95 % CI: 1,17–11,21;
pСКФ>60 мл/мин pСКФ<60 мл/мин	Lys/Lys	$P>0,05$
	Lys/Asn	
	Asn/Asn	

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) выявлена тенденция к повышенной частоте носительства генотипа Asn/Asn, ассоциированного с повышенным риском нарушения функции почек (OR=2,9), тогда как генотип Lys/Lys характеризовался защитным эффектом (OR=0,6). У пациентов с сохранённой рСКФ (>60 мл/мин/1,73 м²) наблюдалась статистически значимая ассоциация генотипа Lys/Lys с меньшим риском развития почечной дисфункции ($\chi^2=7,3$; P=0,01; OR=0,5; 95 % CI: 0,26–0,8), тогда как генотип Asn/Asn увеличивал риск более чем в три раза ($\chi^2=5,0$; P=0,05; OR=3,6; 95 % CI: 1,17–11,21). Таким образом, наличие аллеля Asn может рассматриваться как генетический фактор предрасположенности к снижению функции почек у больных ХСН, в то время как аллель Lys проявляет протективное действие.

Полученные результаты указывают на то, что полиморфизм Lys198Asn гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, NOS3) может играть значимую роль в развитии и прогрессировании почечной дисфункции у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Так, наличие аллеля Asn ассоциируется с повышенным риском снижения скорости клубочковой фильтрации (OR=2,9–3,6; P≤0,05), тогда как генотип Lys/Lys проявляет защитный эффект (OR=0,5–0,6). Эти данные свидетельствуют о том, что носительство варианта Asn может способствовать ухудшению эндотелиальной функции и нарушению почечного кровотока, что в конечном итоге ведёт к прогрессированию сердечно-почечной дисфункции у больных ХСН.

Обсуждение. Изучение роли полиморфизма Lys198Asn гена END1 (эндотелина-1) в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и почечной дисфункции у лиц узбекской национальности представляет собой актуальное направление современной кардионефрологии. Эндотелин-1 является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов, синтезируемых эндотелиальными клетками, и играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, гемодинамики и ремоделирования миокарда. Нарушение его регуляции ведёт к вазоконстрикции, гипертензии, воспалению и фиброзу, что способствует прогрессированию как сердечной, так и почечной недостаточности [16, 17].

Полиморфизм Lys198Asn (rs5370) в гене END1 изменяет экспрессию и активность эндотелина-1. Аллель Asn связан с повышением уровня эндотелина-1 в плазме и, как следствие, с повышенным периферическим сосудистым сопротивлением и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Это приводит к гипертрофии миокарда, ускорению фиброза и ухудшению клубочковой фильтрации у больных ХСН [8, 16].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными Nepal G (2019), показавших достоверную связь аллеля Asn198 с повышенным риском ишемического инсульта и артериальной гипертензии в азиатских популяциях [9]. В исследовании Gupta A. (2023) у индийцев носительство Asn198 ассоциировалось с повышенным уровнем эндотелина-1 и гипертрофией левого желудочка [5]. Аналогичные результаты представлены китайскими авторами – Zhang Y. и соавт. (2011), где аллель Asn коррелировал со снижением скорости клубочковой фильтрации и выраженной эндотелиальной дисфункцией при хронической болезни почек [13].

В то же время, Annareddy S.N. и соавт. (2015) не выявили значимого влияния Lys198Asn на прогрессирование хронической болезни почек у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной нефропатией, что подчёркивает контекст-зависимость эффекта полиморфизма, определяемую взаимодействием с другими генами и средовыми факторами [1].

Особый интерес представляет этнический аспект. Частота аллеля Asn198 варьирует: около 15–20 % у европейцев, 25–30 % у азиатов и, по нашим данным, 26 % у узбекской популяции, что сопоставимо с показателями восточноазиатских выборок. Это подтверждает, что у узбеков носительство Asn198 также может повышать предрасположенность к снижению скорости клубочковой фильтрации при ХСН.

Помимо генетических факторов, важную роль играет эндотелиальная функция. Повышение уровня эндотелина-1 приводит к сосудистой ригидности, нарушению микроциркуляции и повышенному окислительному стрессу. По данным Yilmaz M.I. и соавт. (2006), ключевыми звеньями эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек являются повышенные уровни асимметричного диметиларгинина (АДМА) и окислительного стресса, что снижает биодоступность оксида азота (NO) и усугубляет сосудистые нарушения [12].

Таким образом, проведённый анализ подтверждает, что полиморфизм Lys198Asn гена END1 имеет значимое патогенетическое влияние при ХСН с почечной дисфункцией. Его вклад усиливается в условиях этнических и клинических особенностей популяции. Полученные результаты подчёр-

кивают необходимость дальнейших популяционно-генетических исследований и внедрения генотипирования END1 в клиническую практику для ранней стратификации риска и персонализированного лечения больных ХСН с почечной дисфункцией.

Выводы

1. Таким образом, установлено, что данные свидетельствуют о достоверной ассоциации полиморфизма Lys198Asn гена END1 с развитием почечной дисфункции у пациентов с ХСН. Повышенная частота мутантного аллеля Asn и генотипа Asn/Asn указывает на его потенциальную роль как прогностического маркера. Генетический анализ данного полиморфизма может быть полезен для раннего выявления риска и персонализированного подхода к ведению пациентов.

2. Полиморфизм Lys198Asn негативно влияет на активность гена END1, регулирующего синтез эндотелина-1 – мощного вазоконстрикторного пептида. У пациентов с почечной дисфункцией данный вариант может приводить к повышенной экспрессии эндотелина-1, что способствует вазоконстрикции, нарушению микроциркуляции и прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Это, в свою очередь, усугубляет течение сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Полученные данные подчеркивают значимость генетического тестирования полиморфизма Lys198Asn для раннего выявления риска сосудистых осложнений и оптимизации терапии. Перспективные исследования направлены на изучение взаимосвязи этого полиморфизма с хронической сердечной недостаточностью, гипертензией и метаболическими нарушениями, а также на оценку его прогностической и терапевтической ценности в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annapareddy S.N., Elumalai R., Lakkakula B.V., Ramanathan G., Periyasamy S. Endothelin 1 gene is not a major modifier of chronic kidney disease advancement among the autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *J Nephropharmacol.* 2015 Dec 9. Vol. 5(1). P. 13–18. PMID: 28197493; PMCID: PMC5297500.
2. Bingül İ., Aydingöz İ.E., Vural P., Doğru-Abbasoğlu S., Uysal M. The Evaluation of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Type A Gene Polymorphisms in Patients with Vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2016 Jan-Feb. Vol. 61(1). P. 118. doi: 10.4103/0019-5154.174076. PMID: 26955120; PMCID: PMC4763630.
3. Challen G.A., Bertoncello I., Deane J.A., Ricardo S.D., Little M.H. Kidney side population reveals multilineage potential and renal functional capacity but also cellular heterogeneity. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul. Vol. 17(7). P. 1896–1912. doi: 10.1681/ASN.2005111228. Epub 2006 May 17. PMID: 16707564.
4. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A., Fukutaki K., Fullman N., McGaughey M., Pletcher M.A., Smith A.E., Tang K., Yuan C.-W. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-Cause and Cause-Specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet (Lond. Engl.)* 2018. Vol. 392. P. 2052–2090. [CrossRef]
5. Gupta A. An Overview of Gene Variants of Endothelin-1: A Critical Regulator of Endothelial Dysfunction [Internet]. *Endothelial Dysfunction – A Novel Paradigm.* IntechOpen; 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.108108>
6. Gimbrone M.A.; García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 620–636. [CrossRef]
7. Himmelfarb J., & Ikizler T.A. (2007). «Hemodialysis». *New England Journal of Medicine.* Vol. 357(25). P. 2723–2734.
8. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., Rosenberg M., Jha V., Zoccali C. A single number for advocacy and Communication-Worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019. Vol. 34. P. 1803–1805. [CrossRef] [PubMed]
9. Nepal G. Ojha R. Dulal H.P. Yadav B.K. Association between Lys198Asn polymorphism of endothelin-1 gene and ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain Behav.* 2019 Oct; 9(10):e01424. doi: 10.1002/brb3.1424. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566901; PMCID: PMC6790320.
10. Thomas B., Matsushita K., Abate K.H., Al-Aly Z., Ärnlöv J., Asayama K., Atkins R., Badawi A., Ballew S.H.; Banerjee, A.; et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 28. P. 2167–2179. [CrossRef] [PubMed]
11. Vanholder R., Pletinck A., Schepers E., Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. *Toxins* 2018. Vol. 10. P. 33. [CrossRef]

12. Yilmaz M.I.M.I., Saglam M., Caglar K., Cakir E., Sonmez A., Ozgurtas T., Aydin A., Eyileten T., Ozcan O., Acikel C. et al. The determinants of endothelial dysfunction in SBK: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. P. 42–50. [CrossRef]
13. Zhang Y., et al. (2011). «Effects of nitric oxide synthase gene polymorphisms on kidney function in patients with chronic kidney disease.» *Nephrology Dialysis Transplantation.* Vol. 26(12). P. 4007–4013.
14. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 26–33. [CrossRef]
15. Zoccali C., Vanholder R., Massy Z.A., Ortiz A., Sarafidis P.; Dekker F.W., Fliser D., Fouque D., Heine G.H., Jager K.J. et al. The systemic nature of SBK. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017. Vol. 13. P. 344–358. [CrossRef]
16. Автандилов А.Г., Киселев М.В., Либов И.А., Смирнова В.Ю. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией // *Русский медицинский журнал.* 2008. Т. 16. № 4. С. 211–216.
17. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // *Сердечная недостаточность.* 2004. Т. 4. № 1. С. 22–23.
18. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии // *Клинико-лабораторный консилиум.* 2007. № 17. С. 15–21.

УДК:616.127-005,8-616.379-008.64-616-008.81

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

НАЗАРОВА Г.А., АЛЯВИ А.Л., ТУЛЯГАНОВА Д.К., ХАН Т.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

XULOSA

2-TOIFA DIABET BILAN BIRGA KELADIGAN KORONAR ARTER KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA MIOKARDNING STRUKTURAVIY VA FUNKSIONAL HOLATI VA ENDOTELIAL DISFUNKSIYANING O'ZARO BOG'LIQLIGI XUSUSIYATLARI

Nazarova G.A., Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Xan T.A.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, Toshkent, O'zbekiston

Maqsad. Miokardning strukturaviy va funksional buzilishlarining koronar arteriya kasalligi, ilgari miokard revaskulyarizatsiyasidan o'tgan 2-toifa diabet bilan birga keladigan stress angina bilan og'rikan bemorlarning qonidagi endotelial disfunktsiya belgilarining tarkibi bilan o'zaro bog'liqligini o'rganish.

Materiallar va usullar. Koronar arteriya kasalligi, kuchlanish angina bilan og'rikan 116 nafar bemor kuzatildi: funksional sinf 2, miokard revaskulyarizatsiyasi tarixi bo'lgan.

Natijalar. Interleikin – 6, endotelin – 1, qon tomir endotelial o'sish omilining dastlabki ko'rsatkichlarini o'rganishda asosiy guruhda sezilarli o'sish aniqlandi ($p < 0,003$, $< 0,008$, $< 0,001$, $< 0,001$, mos ravishda). Ekokardiografiyani o'tkazishda bizning tadqiqotimiz ikkala guruhdagi indekslangan ko'rsatkichlarni baholashda sezilarli farqlarni aniqlamadi, ularning qiymatlari normal diapazonda edi.

Asosiy guruh va taqqoslash guruhida korrelyatsion tahlil o'tkazilganda, IL-6 darajasiga bog'liqlik ET-1 bilan bir xil darajada kuchli to'g'ridan to'g'ri bog'liqlik ($r = 0,79$ va $r = 0,78$, $p < 0,05$) aniqlandi.

Keyingi tadqiqotlar natijasida o'rtacha kuchning ijobiy korrelyatsiyasi ham aniqlandi IL-6 va indekslangan asosiy guruhdagi va taqqoslash guruhidagi cheklangan diastolik hajm ($r = 0,30$ vs $r = 0,39$, $p < 0,05$).

Xulosa. Shunday qilib, global ingibitsion emas, balki trans signalizatsiyasini selektiv ingibitsion kelajakdagi terapevtik strategiya bo'lishi mumkin. Sitokinlar, murakkab signalizatsiya tarmoqlarini tartibga solish orqali yurak patologiyasining rivojlanishiga ta'sir qiladi.

Kalit so'zlar: yurak ishemik kasalligi, 2-toifa qandli diabet, endotelial disfunktsiya, ekokardiografiya.

SUMMARY

FEATURES OF THE INTERRELATIONSHIP BETWEEN THE STRUCTURAL -FUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS IPA

Nazarova G.A., Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Khan T.A.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation» Tashkent, Uzbekistan

Objective. To study the relationship between structural and functional myocardial disorders and the content of markers of endothelial dysfunction in the blood of patients with IHD, exertional angina with concomitant type 2 diabetes mellitus who have previously undergone myocardial revascularization.

Materials and methods. 116 patients with IHD, exertional angina pectoris FC 2, who had undergone myocardial revascularization in their medical history, were observed.

Results. When studying the baseline indicators of IL-6, ET-1, and FRES, a significant increase ($p=0,008$, $<0,001$, $<0,001$, respectively) was revealed in the main group. Echocardiography in our study did not reveal any statistically significant differences in the assessment of indexed parameters in both groups, the values of which were within the normal range.

When performing a correlation analysis in the main group and in the comparison group, a similarly strong direct correlation with ET-1 was found depending on the IL-6 level ($r=0,79$ vs $r=0,78$, $p<0,05$).

Further study also revealed a positive correlation of moderate strength between IL-6 and iFOSC in the main group and in the comparison group ($r=0,30$ vs $r=0,39$, $p<0,05$).

Conclusions. Thus, selective inhibition of trans-signaling, rather than global inhibition, may be a future therapeutic strategy. Cytokines influence the progression of cardiac pathology by regulating complex signaling networks.

Keywords: ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, echocardiography.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Назарова Г.А., Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Хан Т.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Изучение взаимосвязи структурно-функциональных нарушений миокарда с содержанием маркеров эндотелиальной дисфункции в крови больных ИБС, стенокардией напряжения с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа ранее перенесших реваскуляризацию миокарда.

Материалы и методы: Под наблюдением находились 116 пациентов, страдающих ИБС, стенокардией напряжения ФК 2, перенесших в анамнезе реваскуляризацию миокарда.

Результаты. При изучении исходных показателей ИЛ-6, ЭТ-1, ФРЭС выявлено значимое повышение ($p=0,008$, $<0,001$, $<0,001$, соответственно) в основной группе. При проведении ЭхоКГ в нашем исследовании не было выявлено достоверно значимых различий при оценке индексированных показателей в обеих группах значения которых находились в пределах нормы.

При проведении корреляционного анализа в основной группе и в группе сравнения зависимости от уровня ИЛ-6 была выявлена одинаково прямая сильная связь с ЭТ-1 ($r=0,79$ vs $r=0,78$, $p<0,05$).

При дальнейшем изучении также была выявлена положительная корреляция средней силы между ИЛ-6 и иКДО в основной группе и в группе сравнения ($r=0,30$ vs $r=0,39$, $p<0,05$).

Выводы. Таким образом, селективное ингибирование транс-сигналикации, а не глобальное ингибирование, может быть будущей терапевтической стратегией. Цитокины влияют на прогрессирование сердечной патологии, регулируя сложные сигнальные сети.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная дисфункция, эхокардиография.

Актуальность. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), представляет собой значительную нагрузку на системы здравоохранения во всем мире [1]. В 2023 году Американская ассоциация сердца (АНА) предложила но-

вую концепцию заболевания – сердечно-сосудисто-почечно-метаболический синдром – подчеркивая патофизиологические взаимодействия между метаболизмом, почками и сердечно-сосудистой системой [2]. Предложение этой концепции подчеркивает важность скоординированного лечения сердечно-сосудистых, почечных и метаболических компонентов. Поэтому совместное лечение вторичной профилактики пациентов с сердечно-сосудистыми, почечными и метаболическими заболеваниями должно быть комплексным и взаимосвязанным. Однако до сих пор не было проведено систематического и прицельного исследования эффективных биомаркеров, обладающих значительной прогностической ценностью во всех трех областях.

Многочисленные исследования показали, что различные ИЛ выполняют двойную функцию при метаболических нарушениях, связанных с воспалением. Среди них ИЛ-6 является плеiotропной молекулой, и пути интеграции сигнализации между провоспалительными, противовоспалительными и невоспалительными типами клеток определяются его секреторным источником. В результате он может играть как положительную, так и отрицательную роль в регуляции воспаления и метаболизма [12]. Исследования показали, что ИЛ-6, высвобождаемый из жировой ткани при ожирении, нарушает сигнализацию инсулина, способствуя накоплению жировых макрофагов, что приводит к инсулинорезистентности и воспалению [4]. Однако недавние исследования показали, что устойчивое повышение уровня ИЛ-6 может действовать как адаптивный процесс для секреции достаточного количества инсулина и повышения гликемии [5]. Во время острого воспаления повышенный уровень ИЛ-6 может оказывать благотворное влияние на иммунную систему, стимулируя секрецию белков острой фазы, которые могут действовать как предупреждающие сигналы, помогающие очистить систему от стрессоров [6]. Взаимодействие между типом клеток-мишеней ИЛ-6, его внутриклеточным окружением и сопутствующей внешней стимуляцией определяло конечный результат сигнального пути. В целом, ИЛ-6 имеет различные источники и воздействует на различные пути, что приводит к сложным и неоднозначным эффектам [7]. Поэтому мы предложили ретроспективный анализ проспективной когорты, исследующий связь между уровнями ИЛ-6 в плазме крови и неблагоприятными прогностическими исходами в двух группах населения, включая пациентов с ИБС, проходящих ЧКВ при сахарном диабете 2 типа и без такого.

В связи с вышесказанным целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи структурно-функциональных нарушений миокарда с содержанием ИЛ-6 в крови больных ИБС, стенокардией напряжения с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа ранее перенесших реваскуляризацию миокарда.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 116 пациентов, страдающих ИБС, стенокардией напряжения ФК 2, перенесших в анамнезе реваскуляризацию миокарда. Средний возраст всех больных составил 65 лет [45; 87]. В зависимости от наличия СД 2 типа больные были разделены на две группы. Первую группу составили 56 пациентов без СД 2 типа. Во вторую группу включили 60 пациентов с наличием СД 2 типа. Все пациенты, были сопоставимы по клиническим, антропометрическим, гемодинамическим показателям.

Содержание в крови ИЛ-6, ЭТ-1 и ФРЭС измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов «VEGF-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, референтная норма в сыворотке крови -0–10 пг/мл

Эхокардиография с тканевой доплерографией проводилась на ультразвуковом аппарате Samsung medison «Accuvix.V20» (Корея) с использованием секторного датчика с цветным режимом и импульсно-волновым, непрерывно-волновым режимом с частотой 2-4 МГц в стандартных эхокардиографических позициях в М- и В-режимах согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) (Schiller N.B. et al., 1989).

В качестве структурных параметров ремоделирования регистрировались:

- конечный диастолический объем ЛЖ (метод Симпсона), индексированный к площади поверхности тела (ИКДО);
- конечный систолический объем левого предсердия (метод Симпсона), индексированный к площади поверхности тела (ИЛП);
- конечная диастолическая площадь правого желудочка (планиметрический метод в апикальной 4-х камерной позиции), индексированный к площади поверхности тела (ИПЖ);
- конечная систолическая площадь правого предсердия (планиметрический метод в апикальной 4-х камерной позиции), индексированный к площади поверхности тела (ИПП);
- диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка, МЖП);

- диастолическая толщина задней стенки ЛЖ (парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка, ЗСЛЖ);
- масса миокарда ЛЖ (метод «раковины», апикальная позиция), индексированная к площади поверхности тела (иММЛЖ);
- индекс сферичности – отношение короткого диаметра ЛЖ к длине полости (инд сфер).

Функциональные характеристики состояния миокарда:

- фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) – отношение ударного объема ЛЖ (разница между КДО ЛЖ и конечного систолического объема ЛЖ, определенных по методу Симпсона) к КДО ЛЖ;
- индекс нарушения регионарной сократимости ЛЖ (ИНРС) – средние значения бальной оценки региональной сократимости с использованием 17-ти сегментной схемы. Оценка сократимости сегмента – пятибальная (0 – гиперкинез – систолическое утолщение более 100 %, 1- нормокинез – систолическое утолщение 50–100 %, 2 – гипокинез – систолическое утолщение менее 50 %, 3 – акинез – отсутствие систолического утолщения, 4 – дискинез – систолическое выбухание сегмента миокарда);
- ударный индекс (УИ) – ударный объем ЛЖ, индексированный к площади поверхности тела;
- минутный индекс (МИ) – произведение УИ на частоту сердечных сокращений;

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением методов вариационной статистики, рекомендованных для медико-биологических исследований, на IBM PC AT Pentium IV. Результаты обработаны при помощи программ Microsoft Excel 2002 и Statistica 6.0 под Windows XP. Показатели представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования. При изучении исходных показателей ИЛ-6, ЭТ-1, ФРЭС выявлено значимое повышение ($p = 0,008$, $< 0,001$, $< 0,001$, соответственно) в основной группе (табл. 1)

Таблица 1

Значения ИЛ-6, ЭТ-1, ФРЭС у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Больные ИБС без СД2 (n = 56)	Больные ИБС с СД2 (n = 60)	P
ИЛ-6, пг/мл	41,4 + 4,12	27,58 + 2,9	0,008
ЭТ-1, пг/мл	83,61 + 7,22	49,97 + 3,38	< 0,001
ФРЭС, пг/мл	1030,55 + 42,47	800,13 + 38,1	< 0,001

При проведении ЭхоКГ в нашем исследовании не было выявлено достоверно значимых различий при оценке индексированных показателей в обеих группах значения которых находились в пределах нормы (табл. 2)

Таблица 2

Индексированные показатели эхокардиографического исследования в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n = 58)	Группа сравнения (n = 58)	p
иКДО	78,43 + 3,81	88,62 + 6,39	0,174
иЛП	20,95 + 0,95	22,55 + 0,89	0,227
иПП	17,67 + 0,91	19,73 + 0,86	0,107
иПЖ	23,35 + 0,91	26,56 + 0,97	0,018
МЖП	1,14 + 0,11	1,03 + 0,02	0,314
ЗСЛЖ	1,15 + 0,14	0,99 + 0,01	0,309
иММ	83,94 + 2,82	87,72 + 4,5	0,428
Инд.сфер.	0,62 + 0,02	0,64 + 0,01	0,453
ФВ ЛЖ	55,47 + 0,75	55,38 + 1,23	0,947
ИНРС	3,6 + 0,68	3,57 + 0,69	0,978
ФУП ПЖ	36,59 + 1,65	33,97 + 1,99	0,321

УИ	34,02+1,01	35,5+1,12	0,334
МИ	2,55+0,12	2,84+0,84	0,271
Теi ЛЖ	0,4+0,01	0,4+0,01	0,922
Теi ПЖ	0,4+0,01	0,41+0,01	0,535
Ср Р ЛА	23,31+1,45	23,19+1,23	0,95

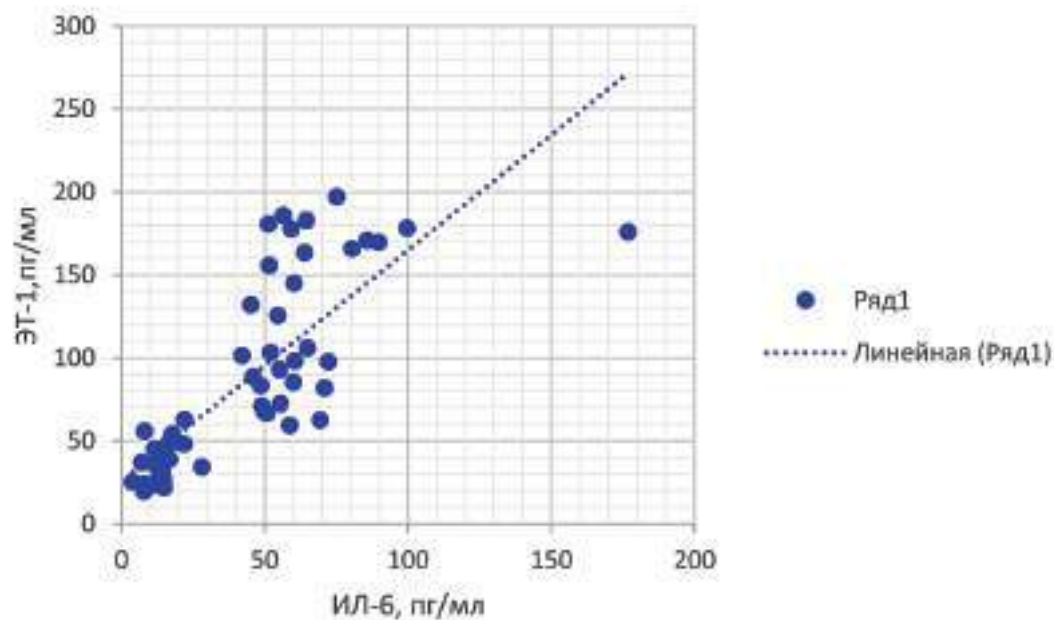


Рис. 1. Корреляция между ИЛ-6 и ЭТ-1 у пациентов с ИБС, ассоциированный с сахарным диабетом 2 типа.

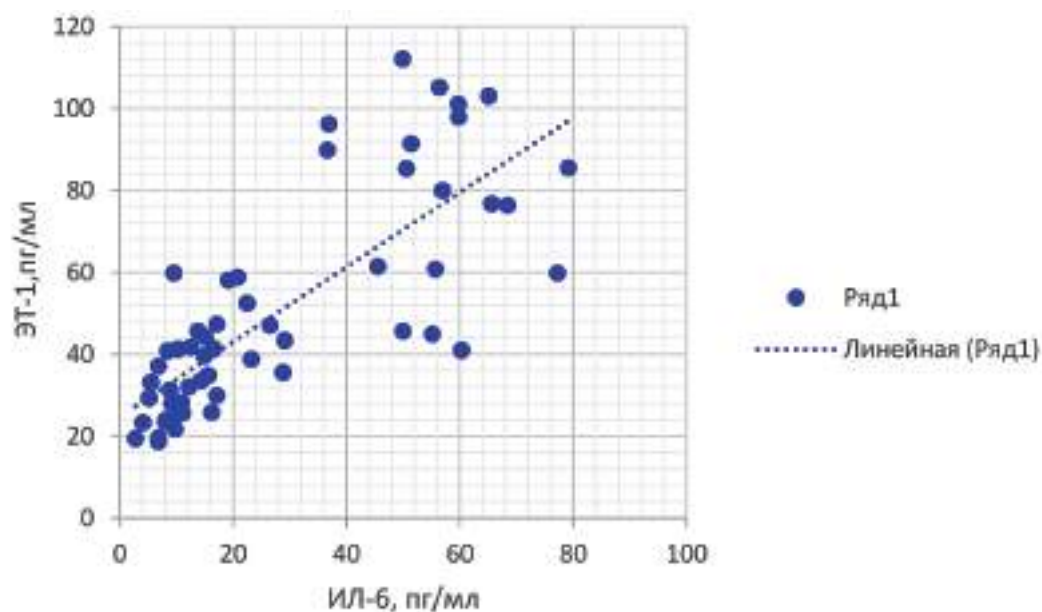


Рис. 2. Корреляция между ИЛ-6 и ЭТ-1 у пациентов с ИБС, без ассоциации с сахарным диабетом 2 типа.

При проведении корреляционного анализа в основной группе и в группе сравнения зависимости от уровня ИЛ-6 была выявлена одинаково прямая сильная связь с ЭТ-1 ($r=0,79$ vs $r=0,78$, $p<0,05$) (рис. 1–2).

При дальнейшем изучении также была выявлена положительная корреляция средней силы между ИЛ-6 и иКДО в основной группе и в группе сравнения ($r=0,30$ vs $r=0,39$, $p<0,05$) (рис. 3–4).

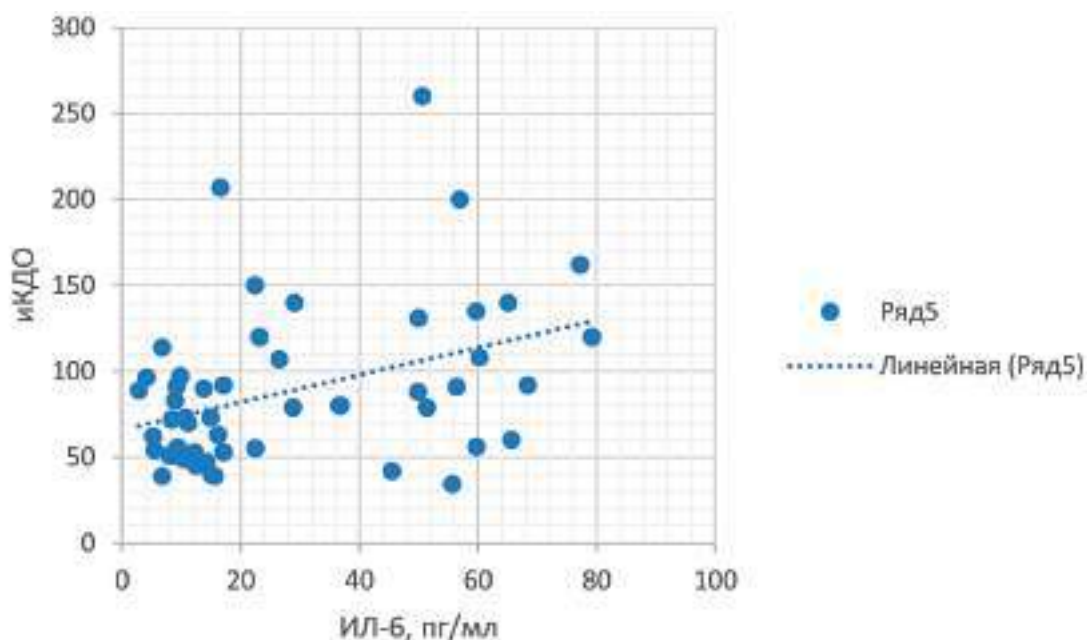


Рис. 3. Корреляция между ИЛ-6 и иКДО в группе пациентов с ИБС, ассоциированный с сахарным диабетом 2 типа.

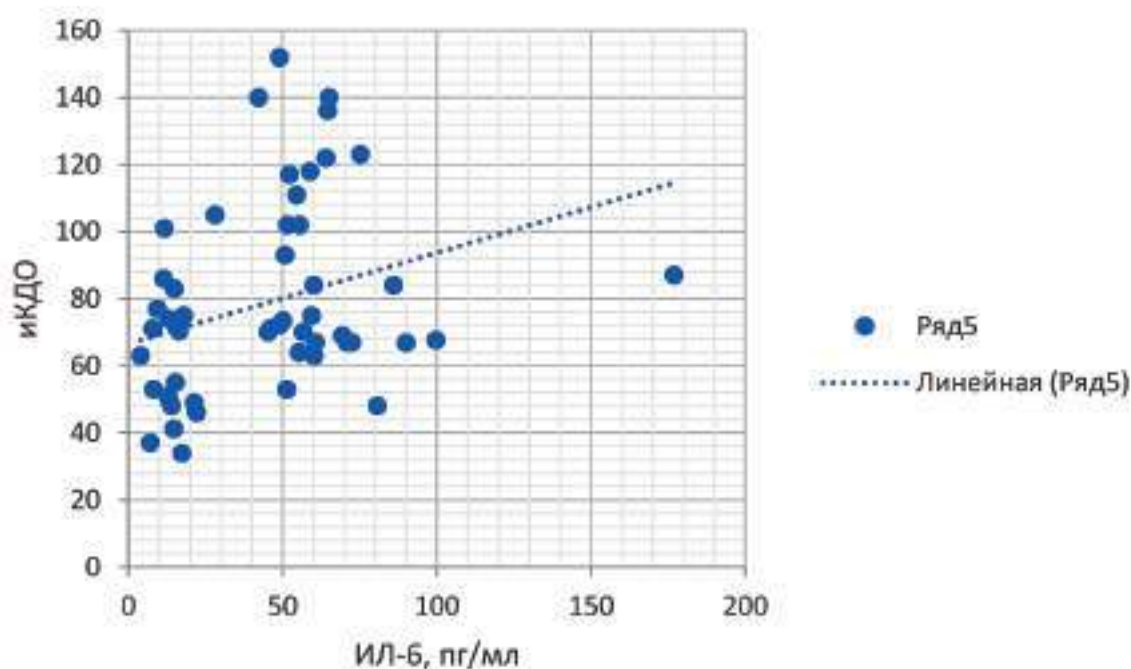


Рис. 4. Корреляция между ИЛ-6 и иКДО в группе пациентов с ИБС, без ассоциации с сахарным диабетом 2 типа.

При корреляционном анализе иПЖ и ИЛ-6 сила корреляционной связи достигла среднего уровня и составила $r=-0,33$ в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В то время как в группе пациентов без ассоциации с сахарным диабетом сила корреляционной связи составила $r=-0,40$. (рис. 5, 6).

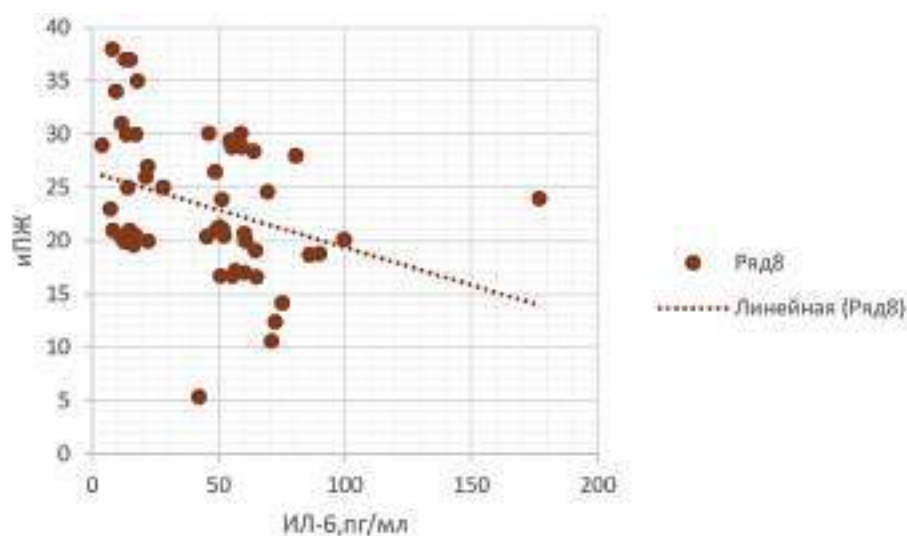


Рис. 5. Корреляция между ИЛ-6 и иПЖ в основной группе.

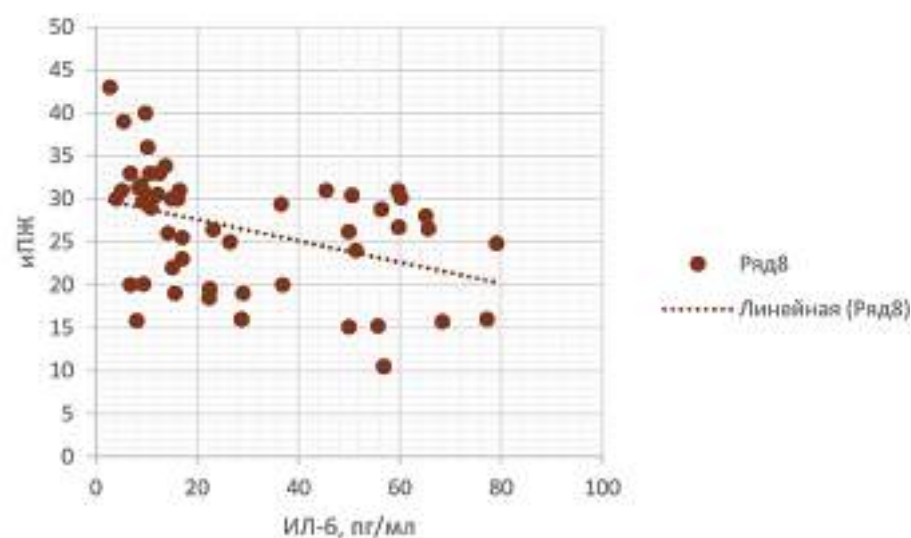


Рис. 6. Корреляция между ИЛ-6 и иПЖ в группе сравнения.

Примечательно, что анализе ИНРС с ИЛ-6 сила корреляционной связи было обратно сильная и составила $r = -0,54$ в основной группе, группе сравнения также отмечалось обратная связь, однако средней силы ($r = -0,39$) (рис. 7. 8).

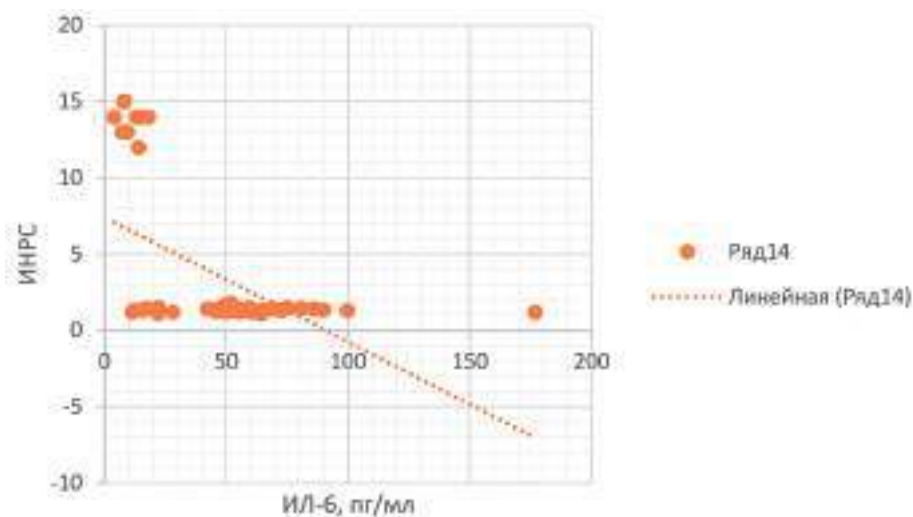


Рис. 7. Корреляция между ИНРС и ИЛ-6 у пациентов основной группы.

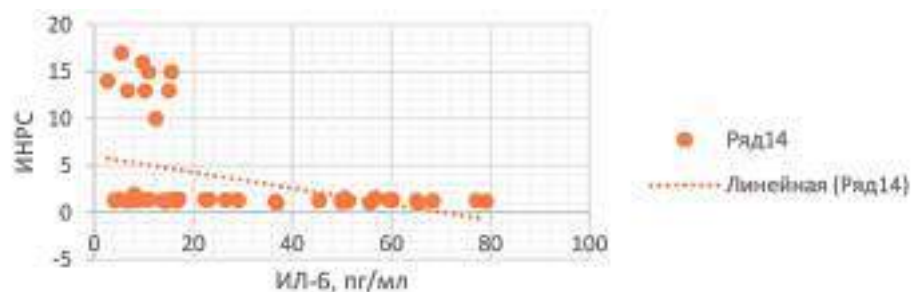


Рис. 8. Корреляция между ИНРС и ИЛ-6 у пациентов группы сравнения.

Обсуждение. Наше исследование выявило прогностическое значение повышенных уровней ИЛ-6 в сыворотке крови для развития диабета, что подчёркивает ключевую роль интерлейкинов в инициации или усилении воспалительных процессов, связанных с диабетом.

Воспаление и окислительный стресс взаимодействуют в патогенезе диабета и вместе управляют прогрессированием заболевания [9]. Эта двунаправленная связь напоминает нам, что прогностическая ценность интерлейкинов в развитии диабета подчеркивает потенциал для разработки инструментов скрининга на основе биомаркеров. Кроме того, перевод этих результатов в клиническую практику требует лонгитюдных исследований для подтверждения эффективности и надежности уровней цитокинов в качестве прогностических биомаркеров диабета и его осложнений.

Большое количество исследований подтвердило, что ИЛ-6 оказывает как провоспалительное, так и противовоспалительное действие посредством различных ИЛ-6R. Рецепторные комплексы ИЛ-6 состоят из ИЛ-6R или растворимого ИЛ-6R и gp130. Похоже, что провоспалительное действие в основном зависит от транс-сигналикации, опосредованной ИЛ-6R, а противовоспалительное действие в основном зависит от связанного с мембраной ИЛ-6R [4–7]. ИЛ-6 индуцирует дифференцировку Th17, подавляет дифференцировку Treg и стимулирует поляризацию макрофагов M2 [8–10]. Лимфоциты, моноциты/макрофаги, адипоциты, а также гемопоэтические и эндотелиальные клетки являются клеточными источниками ИЛ-6 [11]. Белок gp130 экспрессируется практически во всех тканях [12].

Кардиальный фиброз характеризуется избыточным отложением белков внеклеточного матрикса (ВКМ), что приводит к расширению интерстиция сердца, что является общим патофизиологическим спутником большинства заболеваний миокарда. Это связано с сердечной дисфункцией, аритмогенезом и неблагоприятными исходами [13, 14]. СН – это сложный клинический синдром, который вызван структурным или функциональным нарушением наполнения желудочков или выброса крови [16]. Провоспалительные цитокины запускают ряд патологических реакций, таких как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, индукция апоптоза миоцитов и гипертрофия, что в конечном итоге приводит к дисфункции кардиомиоцитов [17].

Экспериментальное исследование показало, что ИЛ-6 играет центральную роль в фиброзе миокарда, который зависит от активации путей MAPK и CAMKII-STAT3. ИЛ-6 является нисходящим сигналом митогенного фактора, индуцируемого гипоксией (HIMF), и его ингибирование может предотвратить активацию фибробластов [18]. Кроме того, сверхэкспрессия ИЛ-6 усиливает сигнализацию MMP2/MMP3, опосредованную TGF-β1, для индукции пролиферации, дифференцировки и фиброза миофибробластов [19]. У мышей с нокаутом ИЛ-6 наблюдалась более низкая степень фиброза сердца. Таким образом, анти-ИЛ-6 может быть потенциальной терапевтической мишенью для уменьшения фиброза сердца [20].

Индекс нарушения регионарной сократимости по данным пикового систолического деформационного показателя (Есс) имеет обратную зависимость от уровня ИЛ-6 в плазме и отражает снижение сократительной функции регионов ЛЖ, особенно перегородки и нижней стенки, при повышении интерлейкина-6.

Закключение. Таким образом, селективное ингибирование транс-сигналикации, а не глобальное ингибирование, может быть будущей терапевтической стратегией. Цитокины влияют на прогрессирование сердечной патологии, регулируя сложные сигнальные сети. Мы проиллюстрировали связь между ИЛ-6 и ишемической болезнью сердца, после реваскуляризации, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без. Необходимы дальнейшие исследования для обнаружения потенциальных терапевтических мишеней и биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Система ИЛ-6 может влиять на тяжесть ИБС при наличии СД2 типа через воспалительные механизмы Шувалова Ю.А., Москаленко С.А., Каминный А.И.
2. Влияние компонентов системы интерлейкина-6 на тяжесть поражения коронарных артерий // Атеросклероз и Дислипидемии. 2022. Т. № 3 (48). С. 48–54.
3. *Biochemical J.* (2003) 374. Doi: 10,1042/bj20030407
4. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
5. Unver N., McAllister F. IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018. Vol. 41. P. 10–17. Doi: 10,1016/j.cytogfr.2018.04.004 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
6. Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* (2018) 10. Doi: 11101/cshperspect.a028415 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
7. Jones S.A., Jenkins B.J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nature reviews. Immunology.* 2018. Vol. 18. P. 773–789. Doi: 10,1038/s41577-018-0066-7 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
8. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019. Vol. 50. P. 1007–1023. Doi: 10,1016/j.immuni.2019.03.026 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
9. Leonard H. Calabrese and Stefan Rose-John, IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nature reviews Rheumatology.* 2014. Vol. 10. P. 720–727. Doi: 10,1038/nrrheum.2014.127
10. Modares N.F., Polz R., Haghighi F., Lamertz L., Behnke K., Zhuang Y., et al. IL-6 trans-signaling controls liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2019. Vol. 70. P. 2075–2091. Doi: 10,1002/hep.30774 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
11. Zegeye M.M., Lindkvist M., Fälker K., Kumawat A.K., Paramel G., Grenegård M., et al., Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells *Cell Commun Signal.* 2018. Vol. 16. P. 55. Doi: 10,1186/s12964-018-0268-4
12. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015. Vol. 26. P. 475–487. Doi: 10,1016/j.cytogfr.2015.07.004
13. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med.* 2019. Vol. 65. P. 70–99. doi: 10,1016/j.mam.2018.07.001 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
14. Bacmeister L., Schwarzl M., Warnke S., Stoffers B., Blankenberg S., Westermann D., et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure. *Basic Research In Cardiology.* 2019. Vol. 114. P. 19. doi: 10,1007/s00395-019-0722-5 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
15. Charles J., Pollack A., Miller G. Cardiomyopathy. *Australian Family Physician.* 2014. Vol. 43. P. 253. Google Scholar
16. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E., Drazner H., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* (2013) 62:e147–e239. Google Scholar
17. Eskandari V., Amirzargar A.A., Mahmoudi M.J., Rahnemoon Z., Rahmani F., Sadati S., et al. Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure. *Irish J Med Sci.* 2018. Vol. 187. P. 359–368. doi: 10,1007/s11845-017-1680-2 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
18. Kumar S., Wang G., Zheng N., Cheng W., Ouyang K., Lin H., et al. HIMF (Hypoxia-Induced Mitogenic Factor)-IL (Interleukin)-6 Signaling mediates cardiomyocyte-fibroblast crosstalk to promote cardiac hypertrophy and fibrosis. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979).* 2019. Vol. 73. P. 1058–1070. doi: 10,1161/HYPERTENSIONAHA.118.12267 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
19. Wang J.H., Zhao L., Pan X., Chen N.N., Chen J., Gong Q.L., et al., Hypoxia-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 promotes myocardial fibrosis via the TGF- β 1 signaling pathway. *Lab Invest.* 2016. Vol. 96. P. 839–852. doi: 10,1038/labinvest.2016.65 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

20. Jing R., Long T.Y., Pan W., Li F., Xie Q.Y. IL-6 knockout ameliorates myocardial remodeling after myocardial infarction by regulating activation of M2 macrophages and fibroblast cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019. Vol. 23. P. 6283–6291. PubMed Abstract | Google Scholar
21. Schafer S., Viswanathan S., Widjaja A.A., Lim W.W., Moreno-Moral A., DeLaughter D.M., et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis. *Nature.* 2017. Vol. 552. P. 110–115. doi: 10.1038/nature24676 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
22. Corden B., Lim W.W., Song W., Chen X., Ko N.S.J., Su L., et al. Therapeutic targeting of interleukin-11 signalling reduces pressure overload-induced cardiac fibrosis in mice. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020. Vol. 14. P. 222–228. doi: 10.1007/s12265-020-10054-z PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
23. Obana M., Maeda M., Takeda K., Hayama A., Mohri T., Yamashita T., et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2010. Vol. 121. P. 684–691. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.893677 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
24. Abe H., Takeda N., Isagawa T., Semba H., Nishimura S., Suimye Morioka, et al. Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nature Communications.* 2019. Vol. 10. P. 2824. doi: 10.1038/s41467-019-10859-w PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
25. Zou Y., Takano H., Mizukami M., Akazawa H., Qin J., Toko H., et al. Leukemia inhibitory factor enhances survival of cardiomyocytes and induces regeneration of myocardium after myocardial infarction. *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 748–753. doi: 10.1161/01.CIR.0000081773.76337.44 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
26. Zgheib C., Zouein F.A., Kurdi M., Booz G.W. Chronic treatment of mice with leukemia inhibitory factor does not cause adverse cardiac remodeling but improves heart function. *European Cytokine Network.* 2012. Vol. 23. P. 191–197. doi: 10.1684/ecn.2012.0319 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
27. López B., González A., Querejeta R., Larman M., Rábago G., Díez J. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979).* (014. Vol. 63. P. 483–489. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02654 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
28. Martínez-Martínez E., Brugnolaro C., Ibarrola J., Ravassa S., Buonafina M., López B., et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979).* (2019) 73:602–11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874
29. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

УДК:616.12-009.72-06:616.379-008.64:615.214.24

ТРОМБОЦИТАРНАЯ АГРЕГАЦИЯ И АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

АЛЯВИ А.Л., ИМАНКУЛОВА Д.А.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

TURG'UN STENOKARDIYA HAMDA 2-TIP QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA TROMBOTSITLAR AGREGATSIYASI VA ASPIRINGA CHIDAMLILIK

Alyavi A.L., Imankulova D.A.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,
Toshkent, O'zbekiston

Maqsad. Turg'un stenokardiya va 2-tip qandli diabet (QD2) bilan og'rigan bemorlarda trombotsitlar agregatsiyasi darajasini va aspirin rezistentligi chastotasini baholash hamda ularning klinik-metabolik ko'rsatkichlar bilan o'zaro bog'liqligini aniqlash.

Usullar. Prospektiv klinik tadqiqot doirasida II–III funksional sinfdagi turg'un stenokardiya bilan og'rigan 150 nafar bemor o'rganildi, ulardan 75 nafari QD2 bilan, 75 nafari diabeti bo'lmagan bemorlar

edi. Nazorat guruhiga 20 nafar sog'lom shaxslar kiritildi. Barcha ishtirokchilarda klinik va laborator tekshiruvlar, biokimyoviy tahlillar, uglevod almashinuvi holati hamda trombositlar gemostazning funksional ko'rsatkichlari baholandi. Trombositlar agregatsiyasi adenosindifosfat (ADF), kollagen va araxidon kislotasi induktorlari yordamida, aspirin bilan davolanishdan oldin hamda 10 kunlik davolanishdan so'ng o'Ichandi. Aspirin rezistentligi agregatsion faollikning yetarli kamaymasligi asosida tashxis qilindi.

Natijalar. QD2 bilan og'rigan bemorlarda barcha induktorlar bo'yicha trombositlar agregatsiyasi diabeti bo'lmagan bemorlarga nisbatan ancha yuqori ($p<0,05$) bo'ldi. Aspirin rezistentligi chastotasi QD2 guruhida 24 %ni, diabeti bo'lmagan bemorlarda esa 11 %ni tashkil etdi. Trombositlar agregatsiyasi bilan och qondagi glyukoza, glikirlangan gemoglobin (HbA1c) va C-reaktiv oqsil (CRB) darajalari o'rtasida ijobiy korrelyatsiya aniqlangan ($r=0,38-0,52$; $p<0,05$).

Xulosa: 2-tip qandli diabet bilan kechuvchi turg'un stenokardiyada trombositlar gemostazning chuqur buzilishlari va aspirin rezistentligining yuqori chastotasi qayd etildi. Bu holat uglevod almashinuvi buzilishi va yallig'lanish faolligi bilan bog'liq. Olingan natijalar QD2 bilan og'rigan bemorlarda antitrombositlar davoni individuallashtirish hamda aspirin samaradorligini muntazam nazorat qilish zarurligini ko'rsatadi, bu esa trombotik asoratlar xavfini kamaytirishga xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: turg'un stenokardiya, 2-tip qandli diabet, trombositlar agregatsiyasi, aspirin rezistentligi, antitrombositlar terapiya, gemostaz, yurak-qon tomir xavfi.

Minnatdorchilik. Mualliflar tadqiqotni o'tkazish uchun sharoit yaratganliklari uchun Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi rahbariyatiga, shuningdek, kardiologiya laboratoriyasi xodimlariga minnatdorchilik bildiradilar. Ushbu tadqiqot FZ-2020103184 raqamli ilmiy loyiha – «2-tur qandli diabet bilan bog'liq yurak ishemik kasalligi bilan og'rigan va miokard revaskulyarizatsiyasi o'tkazgan bemorlarda yurak-qon tomir hamda buyrak asoratlari tashxislash, davolash va prognoz qilishning zamonaviy innovatsion texnologiyalarini ishlab chiqish» doirasida amalga oshirildi. Shuningdek, mualliflar tadqiqotda qatnashgan barcha bemorlarga ham o'z minnatdorchiligini bildiradilar.

Manfaatlar to'qnashuvi. aniqlanmagan.

SUMMARY

PLATELET AGGREGATION AND ASPIRIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Alyavi A.L., Imankulova D.A.

SI «Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Objective. To evaluate platelet aggregation levels and the frequency of aspirin resistance in patients with stable angina in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to determine their association with clinical and metabolic parameters.

Methods. A prospective clinical study included 150 patients with stable angina of functional class II–III, of whom 75 had concomitant T2DM and 75 had no diabetes. A control group consisted of 20 healthy individuals. All participants underwent clinical and laboratory assessment, biochemical profiling, evaluation of glucose metabolism, and analysis of platelet hemostasis parameters. Platelet aggregation was measured using adenosine diphosphate (ADP), collagen, and arachidonic acid as inducers, prior to aspirin therapy initiation and after 10 days of treatment. Aspirin resistance was diagnosed based on insufficient reduction in platelet aggregation activity.

Results. Patients with T2DM demonstrated significantly higher platelet aggregation across all inducers compared to non-diabetic patients ($p<0,05$). The frequency of aspirin resistance in the T2DM group was 24 %, versus 11 % in patients without diabetes. A significant positive correlation was found between platelet aggregation and fasting glucose, HbA1c, and C-reactive protein levels ($r=0,38-0,52$; $p<0,05$).

Conclusion. Patients with stable angina and T2DM exhibited more pronounced abnormalities in platelet hemostasis and a significantly higher rate of aspirin resistance associated with poor glycemic control and inflammatory activity. These findings emphasize the need for individualized antiplatelet therapy strategies and routine monitoring of aspirin efficacy in patients with T2DM to reduce thrombotic risk.

Keywords: stable angina; type 2 diabetes mellitus; platelet aggregation; aspirin resistance; antiplatelet therapy; hemostasis; cardiovascular risk.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the administration of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation for providing facilities for the research, as well as to the staff of the clinical hemostasis laboratory for assistance with laboratory analyses. This study was conducted within the framework of the research project FZ-2020103184 «Development of modern innovative technologies for diagnosis, treatment, and prediction

of cardiovascular and renal complications in patients with ischemic heart disease associated with type 2 diabetes mellitus after myocardial revascularization.» The authors also thank all patients who participated in the study.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

РЕЗЮМЕ

ТРОМБОЦИТАРНАЯ АГРЕГАЦИЯ И АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Аляви А.Л., Иманкулова Д.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Оценить уровень тромбоцитарной агрегации и частоту аспиринорезистентности у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и определить их взаимосвязь с клинико-метаболическими параметрами.

Методы. Проведено проспективное клиническое исследование, включившее 150 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса, из них 75 с сопутствующим СД2 и 75 без диабета; контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Всем пациентам выполнены клинико-лабораторные исследования, биохимический профиль, оценка углеводного обмена и функциональных показателей тромбоцитарного звена гемостаза. Тромбоцитарную агрегацию определяли с использованием индукторов (АДФ, коллаген, арахидоновая кислота) до начала терапии аспирином и спустя 10 дней лечения. Аспиринорезистентность диагностировали по недостаточному снижению агрегационной активности.

Результаты. У пациентов с СД2 отмечены достоверно более высокие показатели тромбоцитарной агрегации по всем индукторам ($p < 0,05$), чем у пациентов без диабета. Частота аспиринорезистентности в группе СД2 составила 24 %, тогда как среди больных без диабета – 11 %. Обнаружена значимая положительная корреляция агрегационной активности тромбоцитов с уровнем гликемии натощак, HbA1c и C-реактивного белка ($r = 0,38–0,52$; $p < 0,05$).

Заключение. У пациентов со стабильной стенокардией, осложнённой СД2, выявлены более выраженные нарушения тромбоцитарного гемостаза и высокая частота аспиринорезистентности, ассоциированная с декомпенсацией углеводного обмена и воспалительной активностью. Полученные данные подтверждают необходимость индивидуализированного подхода к антитромбоцитарной терапии и регулярного контроля эффективности аспирина у пациентов с СД2 для снижения риска тромботических осложнений.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, сахарный диабет 2 типа, тромбоцитарная агрегация, аспиринорезистентность, антитромбоцитарная терапия, гемостаз, сердечно-сосудистый риск.

Благодарности. Авторы выражают благодарность руководству Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации за предоставленные условия для проведения исследования, а также сотрудникам лаборатории клинической гемостазиологии за помощь в выполнении лабораторной части работы. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательского проекта FZ-2020103184 «Разработка современных инновационных технологий диагностики, лечения и прогнозирования кардиоваскулярных и почечных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, перенесших реваскуляризацию миокарда». Также авторы благодарят пациентов, принявших участие в исследовании.

Конфликт интересов: не заявлен.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) остаётся одной из ключевых причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По современным оценкам IDF, в 2024–2025 гг. с диабетом живут ≈589–590 млн взрослых, причём доля будет расти к 2050 году; при этом значительная часть пациентов остаётся недодиагностированной, что усиливает бремя атеротромбоза [1]. Актуализируя проблему хронических коронарных синдромов (ХКС), рекомендации ESC 2024 подчеркивают центральную роль антитромбоцитарной терапии (низкие дозы аспирина) в долгосрочном ведении пациентов после ИМ или реваскуляризации и необходимость стратификации риска [2].

Диабетический метаболический фон формирует «гиперактивный фенотип» тромбоцитов, обусловленный гликацией рецепторов, дисбалансом эйкозаноидов, оксидативным стрессом и низко-

степенным воспалением; это повышает реактивность на агонистов и снижает чувствительность к стандартным антиагрегантам [3, 4]. В совокупности такие механизмы способствуют устойчивости тромбоцитов к ингибированию циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и поддержанию тромбоксан-опосредованных путей агрегации, особенно у пациентов с декомпенсацией углеводного обмена [3,4].

Аспиринорезистентность (АР) трактуется как недостаточное подавление тромбоксан-зависимой агрегации; в клинических исследованиях для фенотипирования применяют световую агрегометрию и приборные платформы (например, VerifyNow). Часто используется порог >550 ARU для верификации АР; аналогично для оценки ответа на клопидогрел применяют PRU-порог >208 [5, 6]. Современные модели показывают, что у пациентов с СД2 АР выявляется существенно чаще, а рискассоциированные факторы включают более высокий HbA1c, дислипидемию и признаки инсулинорезистентности [7].

Клиническая значимость повышенной тромбоцитарной реактивности (включая «on-treatment» фенотип) проявляется ростом ишемических событий и рестеноза; потому в группе ИБС+СД2 целесообразны мониторинг ответа на аспирин и персонализация антитромбоцитарной терапии в рамках современных руководств [2, 8]. На этом фоне целью настоящего исследования является сравнение уровней тромбоцитарной агрегации и частоты АР у больных стабильной стенокардией с/без СД2, а также анализ их связи с клинико-метаболическими показателями для выделения предикторов недостаточного ответа на терапию.

Методы. Проведено проспективное контролируемое исследование, выполненное в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобренное локальным этическим комитетом; все участники подписали информированное согласие. В исследование были включены 150 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II – III функционального класса, госпитализированных для обследования и коррекции терапии. Из них 75 пациентов имели документированную ишемическую болезнь сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, а 75 пациентов – стабильную стенокардию без сахарного диабета. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу.

Критериями включения являлись: возраст от 40 до 75 лет, наличие стабильной стенокардии напряжения II–III ФК, подтвержденная ишемическая болезнь сердца (анамнез инфаркта миокарда, результаты ЭКГ, ЭхоКГ или нагрузочных тестов), подтвержденный диагноз сахарного диабета 2 типа не менее одного года (для основной группы), отказ или отсутствие регулярного приема антиагрегантов в течение последних 14 дней. Критериями исключения служили острый коронарный синдром или инсульт давностью менее 6 месяцев, необходимость приема антикоагулянтов, активные воспалительные, онкологические или аутоиммунные заболевания, выраженная почечная или печеночная дисфункция, анемия, тромбоцитопения, а также прием НПВС или антиагрегантов менее чем за 14 дней до включения.

Всем пациентам проводились клинико-anamnestическое обследование, антропометрические измерения, электрокардиография и эхокардиография, а также лабораторное исследование, включавшее биохимический профиль, липидный спектр, показатели углеводного обмена (включая HbA1c), коагулограмму. Оценка функции тромбоцитов проводилась методом оптической агрегометрии (Born) с использованием индукторов агрегации: аденозиндифосфата (5 мкмоль/л), коллагена (2 мкг/мл) и арахидоновой кислоты (0,5 мМ). Исследование агрегации выполняли до начала терапии и повторяли на 10-й день приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг/сут. Аспиринорезистентность определяли по отсутствию снижения агрегации более чем на 20 % от исходного уровня и/или сохранению агрегации АДФ ≥ 50 % и арахидоновой кислоты >20 %. Статистический анализ проводили в программах SPSS 26.0 и GraphPad Prism 10. Проверку нормальности выполняли тестом Шапиро–Уилка; количественные данные представляли как $M \pm SD$ или Me (IQR), сравнение групп осуществляли с использованием t-теста или критерия Манна–Уитни, категориальные переменные анализировали χ^2 -тестом, корреляции оценивали методом Спирмена, а многофакторный анализ проводили с применением логистической регрессии. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты. Клинико-демографические характеристики. В исследование включено 150 пациентов со стабильной стенокардией: 75 пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (группа ИБС+СД2) и 75 – без диабета (группа ИБС). Контрольную группу составили 20 условно здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). В таблице 1 приведено исходные характеристики пациентов.

Таблица 1

Исходные клинические и лабораторные характеристики пациентов

Показатель	Группа ИБС + СД2 (n=75)	Группа ИБС без СД2 (n=75)	Контрольная группа (n=20)	p (между ИБС+СД2 и ИБС)
Возраст, лет (M±SD)	60,8±8,7	59,6±9,1	58,9±7,8	0,41
Мужчины, n (%)	47 (62,7 %)	45 (60,0 %)	11 (55,0 %)	0,72
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9±3,8	28,1±3,4	25,4±2,9	<0,001
Окружность талии, см	102,6±7,5	96,2±6,9	84,5±5,3	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	138±14	134±13	122±11	0,04
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82±10	80±9	76±8	0,21
Длительность ИБС, лет	7,2±3,4	6,8±3,6	–	0,58
HbA1c, %	7,8±1,1	5,4±0,4	5,2±0,3	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,1±1,9	5,3±0,6	5,1±0,4	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±0,9	5,2±0,8	4,9±0,6	0,07
ЛПНП-Холестерин, ммоль/л	3,3±0,7	3,1±0,6	2,8±0,5	0,09
Triglycerides, ммоль/л	2,0±0,6	1,6±0,4	1,2±0,3	<0,001
вч-CRP, мг/л	4,1±1,7	2,9±1,2	1,2±0,5	<0,001
Агрегация тромбоцитов (АДФ-индуц.), %	72,4±8,9	65,7±8,1	51,3±6,4	<0,001
Агрегация (арахидоновая к-та), %	28,5±6,1	19,7±5,3	10,4±3,8	<0,001
Частота аспиринорезистентности, %	24 %	11 %	–	0,03

Примечания: Данные представлены как M±SD или %; p<0,05 – статистически значимое различие.

Пациенты с ИБС и СД2 характеризовались более выраженным метаболическим профилем риска: индекс массы тела и окружность талии были статистически значимо выше в сравнении с пациентами без диабета (ИМТ: 30,9±3,8 vs 28,1±3,4 кг/м²; p<0,001; ОТ: 102,6±7,5 vs 96,2±6,9 см; p<0,001). Значимо более высокие значения гликемии натощак и HbA1c подтверждали наличие умеренной декомпенсации углеводного обмена у больных СД2 (p<0,001). Также у пациентов с СД2 выявлены более высокие уровни триглицеридов и hs-CRP по сравнению с группой без диабета (p<0,001), что указывает на активацию воспалительного каскада и атерогенный дислипидемический профиль.

Показатели тромбоцитарной агрегации. В группе ИБС+СД2 уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов был значимо выше, чем у пациентов с ИБС без диабета (72,4±8,9 % vs 65,7±8,1 %; p<0,001). Аналогичная тенденция отмечена в отношении агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой (28,5±6,1 % vs 19,7±5,3 %; p<0,001), что свидетельствует о выраженном тромбоцитарном гиперреактивном фенотипе у пациентов с СД2 (рис. 1, 2).

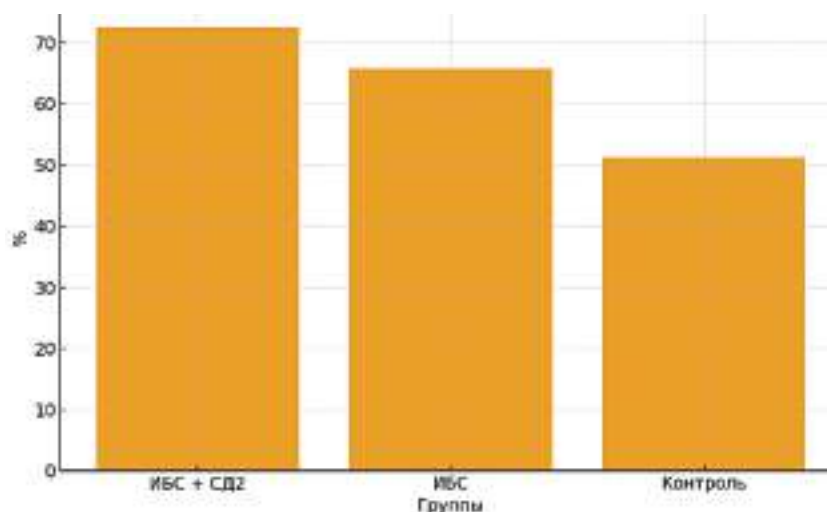


Рис. 1. АДФ-Индукцированная Агрегация Тромбоцитов (%)

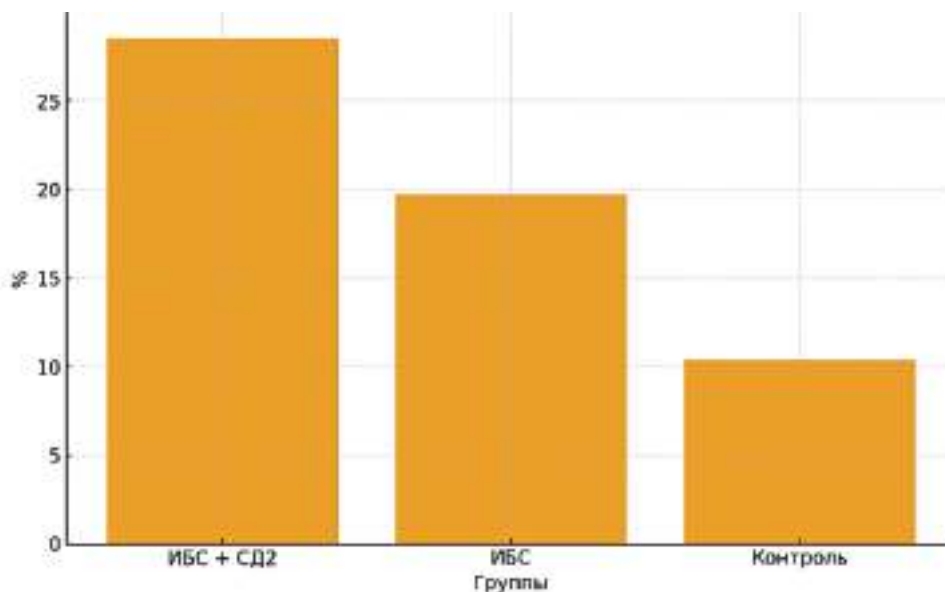


Рис. 2. Арахидонат-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)

В контрольной группе значения агрегации были существенно ниже, чем в обеих исследуемых группах ($p < 0,001$), что подтверждает патологическую активацию первичного гемостаза при ИБС, особенно при наличии сопутствующего диабета.

Частота аспиринорезистентности. Частота аспиринорезистентности оказалась значимо выше в группе пациентов с ИБС и СД2 по сравнению с пациентами без диабета – 24 % vs 11 % соответственно ($p = 0,03$) (рис. 3).

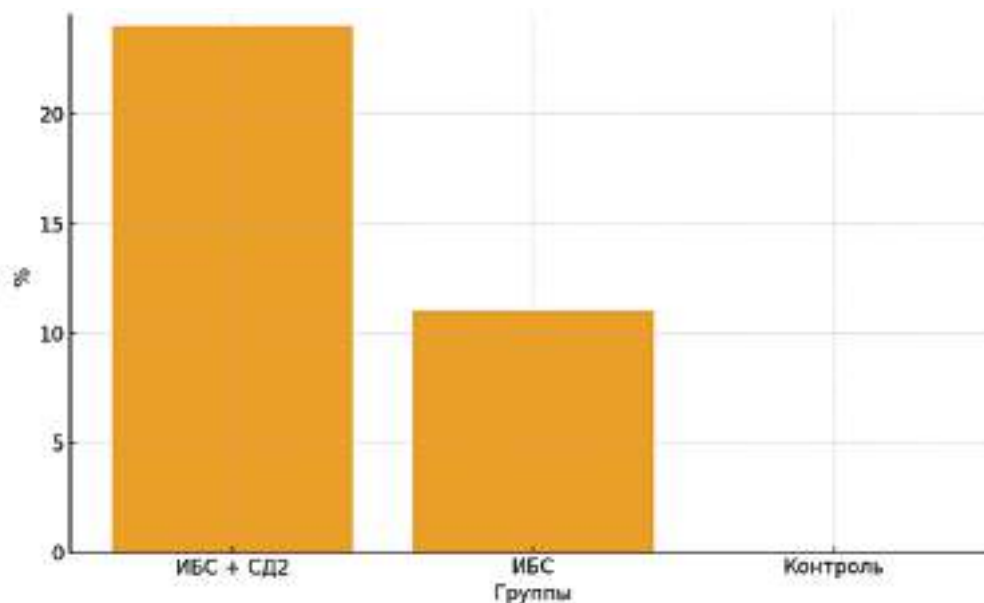


Рис. 3. Арахидонат-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)

Корреляционные связи. Отмечена достоверная положительная корреляция между уровнем HbA1c и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = 0,42$; $p < 0,001$), а также между уровнем hs-CRP и показателями агрегации ($r = 0,38$; $p < 0,01$). Это указывает на вклад гликемической variability и хронического воспаления в формирование аспиринорезистентности. Дополни-

но выявлена слабая, но статистически значимая связь между уровнем триглицеридов и степенью агрегации ($r=0,27$; $p<0,05$) (рис. 4, 5).

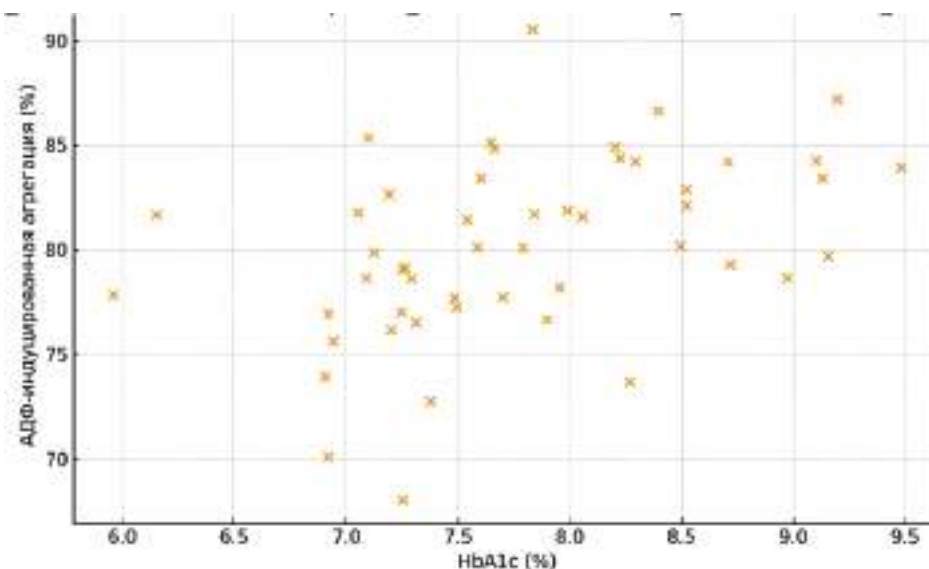


Рис. 4. Арахидонат-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)

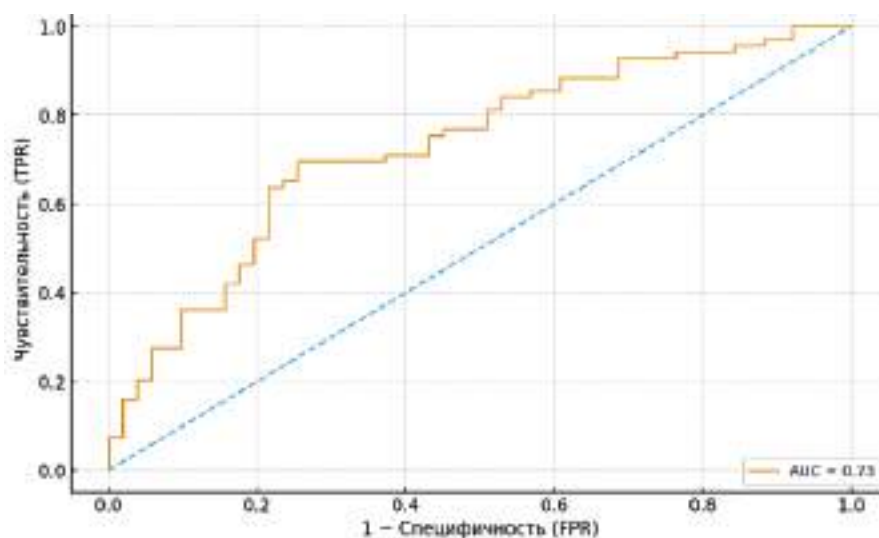


Рис. 5. ROC-Кривая: Предсказание Аспиринорезистентности По Уровню HbA1c

HbA1c может служить независимым маркером оценки ответа на аспирин у пациентов со стабильной стенокардией и СД2. Пациенты с HbA1c $>7.2-7.4$ % требуют особого контроля тромбоцитарной функции и возможной интенсификации антитромбоцитарной терапии.

Для оценки независимых клинико-биохимических предикторов аспиринорезистентности была выполнена многовариантная логистическая регрессия, включавшая показатели HbA1c, hs-CRP, уровень триглицеридов и индекс массы тела (ИМТ). На Forest-plot представлена величина отношения шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (95 % CI) для каждой переменной. Основным независимым предиктором аспиринорезистентности оказался уровень HbA1c ($OR \approx 1,76$; 95 % CI: 1,05–2,95), что подтверждает существенную роль декомпенсации углеводного обмена в формировании гиперреактивности тромбоцитов и снижении эффективности ацетилсалициловой кислоты. Вторым значимым фактором выступил уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) ($OR \approx 1,55$; 95 % CI: 1,09–2,20), что подчёркивает вклад хронического системного воспаления в механизмы аспиринорезистентности и подтверждает патогенетическую связь воспаления и тромбоцитарной активации. ИМТ показал тенденцию к ассоциации с аспиринорезистентностью ($OR \approx 1,13$; 95 % CI: 1,00–1,27), находясь на границе статистической значимости, что может отражать

влияние висцерального ожирения и метаболических нарушений на тромбоцитарную функцию. Уровень триглицеридов не продемонстрировал статистически значимого влияния на риск аспирино-резистентности (OR≈1,02; 95 % CI: 0,44–2,33), что может быть связано с ограниченным размером выборки и вариабельностью липидного профиля. Таким образом, анализ показал, что наиболее значимыми независимыми предикторами аспиринорезистентности являются гипергликемия (HbA1c) и воспалительная активность (hs-CRP). Эти результаты подчёркивают необходимость строгого контроля гликемии и воспалительных маркеров у пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа, а также свидетельствуют о целесообразности персонализированного подхода к антитромбоцитарной терапии в данной категории больных (рис. 6).

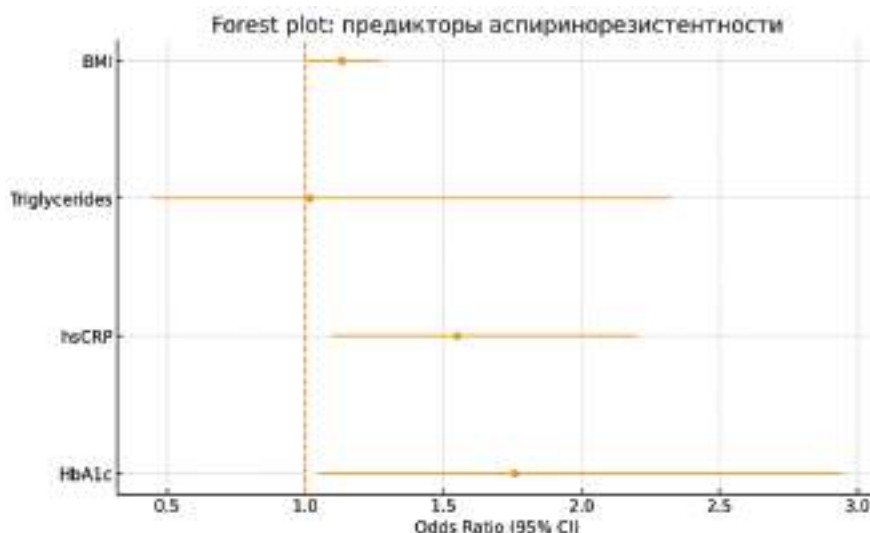


Рис. 6. Предикторы аспиринорезистентности

Обсуждение. В настоящем исследовании показано, что у больных стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) отмечаются более высокие уровни тромбоцитарной агрегации (АДФ- и арахидонат-индуцированной) и почти двукратно большая частота аспиринорезистентности (АР) по сравнению с пациентами без диабета. Наблюдались значимые положительные связи агрегационной активности с HbA1c и hs-CRP, что подчёркивает роль гликемической декомпенсации и хронического воспаления в формировании «гиперактивного» тромбоцитарного фенотипа и недостаточного ответа на ацетилсалициловую кислоту (АСК). Полученные выводы согласуются с современными представлениями о патофизиологии тромбоцитов при диабете и позиционируют HbA1c и hs-CRP как клинически применимые предикторы АР [1–3].

Согласно рекомендациям ESC 2024 по ведению хронических коронарных синдромов (ХКС), низкие дозы аспирина (75–100 мг/сут) остаются базовой составляющей антитромботической терапии и входят в стандартную двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) после ЧКВ у пациентов без показаний к пероральным антикоагулянтам [4, 5]. Однако межиндивидуальная вариабельность ответа на АСК клинически значима: пациенты с сохраняющейся высокой реактивностью тромбоцитов имеют более высокий риск ишемических событий, что подтверждает целесообразность стратификации риска и, у отдельных категорий больных, оценки тромбоцитарной функции [4, 6]. Наши данные расширяют этот тезис применительно к подгруппе ИБС + СД2: именно у этих пациентов доля АР выше, а связь с метаболическим и воспалительным статусом выраженнее. Это согласуется с наблюдениями, что гипергликемия, гликация мембранных белков тромбоцитов, дисбаланс эйкозаноидов, оксидативный стресс и низкостепенное воспаление усиливают тромбоксан-опосредованную активацию и снижают чувствительность ЦОГ-1 к АСК [1–3].

В методологическом плане для фенотипирования АР широко применяется платформенный тест VerifyNow Aspirin (ARU), у которого терапевтический эффект АСК трактуется как ARU ≤549–550, а значения ≥550 типично рассматриваются как биохимическая резистентность [7–10]. В литературе подчёркивается хорошая воспроизводимость теста, но отмечаются расхождения с «золотым стандартом» оптической агрегометрии (LTA) и дискуссия относительно оптимального порога: ряд авторов считает, что cut-off 550 ARU может быть «высоким» и недооценивать долю АР [8, 9]. В нашем исследовании использовались валидированные критерии в связке с клинико-биохимическими показателями, что повыша-

ет клиническую интерпретируемость результата. Для контекстуализации ответа на ингибиторы P2Y12 уместно напомнить, что высокореактивное состояние «on-treatment» по VerifyNow P2Y12 обычно определяют при PRU >208, причём на значения может влиять гематокрит [11]; хотя в данной работе фокус сделан именно на АСК, эти аспекты важны при планировании комбинированной терапии.

Найденная нами ассоциация HbA1c с агрегацией и риском АР легко объяснима патофизиологически. Хроническая гипергликемия способствует гликации рецепторов (включая GPIIb/IIIa), нарушает Ca^{2+} – сигналинг и усиливает синтез тромбоксана A_2 ; на клиническом уровне это проявляется повышенной реактивностью тромбоцитов и снижением эффекта АСК [1–3]. Исторически связь между плохим контролем гликемии и резистентностью к аспирину описывалась и ранее (включая ассоциации с ожирением) [11], но в современных обзорах и экспериментальных работах продемонстрированы молекулярные детерминанты, уточняющие причинно-следственные цепочки (митохондриальная дисфункция, ROS, NLRP3-воспаление, эйкозаноидный дисбаланс) [1, 2]. Сходным образом, hs-CRP отражает степень системного воспаления, которое усиливает экспрессию тканевого фактора, активирует тромбоциты и эндотелий, и, как следствие, поддерживает фенотип высокой реактивности; поэтому выявленная нами независимая ассоциация hs-CRP с АР согласуется с современными данными [1, 2].

С практической точки зрения результаты исследования подсказывают три направления персонализации лечения. Во-первых, интенсификация контроля гликемии (целевая коррекция HbA1c по стандартам диабетологической помощи) потенциально способна снизить тромбоцитарную реактивность и риск АР; это логично интегрируется с рекомендациями по комплексному риск-ориентированному ведению ХКС [4, 5]. Во-вторых, учёт воспалительной нагрузки через hs-CRP помогает выявлять пациентов «высокого ишемического риска», у которых оправдан частый мониторинг биохимического ответа на АСК и обсуждение альтернативных/дополнительных стратегий (напр., оптимизация дозы АСК в допустимых рамках журналов/гайдлайнов, усиление ДАТ, переход на более мощные P2Y12-ингибиторы у соответствующих пациентов) [4–6]. В-третьих, у подгруппы ИБС+СД2 целесообразно точечное применение тестов функции тромбоцитов (например, VerifyNow) в ситуациях клинической неопределённости, учитывая их воспроизводимость и доказанный прогностический градиент при ARU-стратификации [8, 10].

Следует подчеркнуть методологические ограничения, присущие как нашей работе, так и большинству исследований в этой области. Во-первых, отсутствует «универсальный» референс-порог АР для всех платформ: верификация через LTA и калибровка cut-off продолжают обсуждаться, а различия между тестами отчасти объясняют несогласованность доли АР в разных выборках [8–10, 11]. Во-вторых, в поперечных срезах сложно отличить истинную фармакодинамическую АР от псевдорезистентности (несоблюдение режима, взаимодействия с НПВС, вариации биодоступности), что требует стандартизации подготовки пациентов и повторного тестирования [7, 10]. В-третьих, отдельные биомаркеры (например, триглицериды) могут демонстрировать гетерогенные связи с АР; для уточнения роли липидных подфракций (включая остаточные частицы и Lp(a)) нужны исследования с углублённым фенотипированием и поправкой на лекарственные взаимодействия.

Перспективные направления включают: (1) разработку интегральных клинико-лабораторных шкал риска АР, объединяющих HbA1c, hs-CRP, показатели агрегации/ARU и клинические признаки; (2) изучение долгосрочных исходов при тактике, основанной на мониторинге функции тромбоцитов (эскалация/деэскалация терапии); (3) оценку метаболических вмешательств (интенсификация контроля гликемии, ингибиторы SGLT2/GLP-1) как средств снижения тромбоцитарной реактивности; (4) изучение влияния гематокрита и сопутствующих факторов на результаты тестов (учитывая их влияние на PRU/ARU) [6, 11]. Встроенность этих подходов в рамки рекомендаций ESC 2024/обновлённых обзоров по ХКС поддерживает клиническую реализуемость предложений [4, 5, 6].

Таким образом, наше исследование демонстрирует, что у больных ИБС+СД2 именно гликемическая декомпенсация (HbA1c) и воспалительная активность (hs-CRP) являются ключевыми драйверами АР и усиленной тромбоцитарной агрегации. Сочетание риск-стратификации, оптимизации метаболического контроля и адресного мониторинга ответа на АСК соответствует современным подходам к персонализации антиагрегантной терапии у пациентов с ХКС и диабетом и потенциально способно снизить частоту неблагоприятных событий [4–6].

Заключение. В нашем исследовании у пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа выявлен значительно более выраженный тромбоцитарный гиперреактивный профиль и повышенная частота аспиринорезистентности по сравнению с пациентами без диабета. Независимыми предикторами аспиринорезистентности стали повышенный HbA1c и hs-CRP, что подчёркивает ключевую роль гликемической декомпенсации и системного воспаления. Эти факты обосновывают

необходимость индивидуализированной стратегии антитромбоцитарной терапии, включающей мониторинг тромбоцитарной функции и, при необходимости, коррекцию дозы или схемы терапии у пациентов с ИБС на фоне СД2. Внедрение таких подходов в клиническую практику может способствовать снижению тромботических осложнений и улучшению прогноза в данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. Brussels: IDF; 2025. Available from: <https://diabetesatlas.org>
2. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024. Vol. 45(36). P. 3415–3537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
3. Sharma N., Verma S., Sharma S., Kapoor N., Kalra S. Diabetic platelets: pathophysiology, clinical significance, and therapeutic implications. Diabetes Ther. 2025. Vol. 16. P. 2101–2109. doi:10.1007/s13300-025-01801-z
4. Kim J.H., Bae H.Y., Kim S.Y. Clinical marker of platelet hyperreactivity in diabetes mellitus. Diabetes Metab J. 2013. Vol. 37(6). P. 423–428. doi:10.4093/dmj.2013.37.6.423
5. Al Asadi H., Abart T., Schwarz C., Moayedifar R., Schaefer A.K., Marko C., et al. Assessment of platelet response to aspirin therapy and hemocompatibility-related adverse events in Heart Mate 3 LVAD recipients. J Clin Med. 2024. Vol. 13(23). P. 7234. doi:10.3390/jcm13237234
6. Tran S.G., Nguyen T.T., Kim S., Lee J., Choi J. Early detection of resistance to dual antiplatelet therapy in patients following PCI. Mol Clin Oncol. 2024. Vol. 56. Article 180. doi:10.3892/mi.2024.180
7. Zhang F., Zheng H. Clinical predictors of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Rev Cardiovasc Med. 2025. Vol. 26(1). P. 26009. doi:10.31083/RCM26009
8. Mao Y., Zhu B., Wen H., Zhong T., Bian M. Impact of platelet hyperreactivity and diabetes mellitus on ischemic stroke recurrence: a single-center cohort clinical study. Int J Gen Med. 2024. Vol. 17. P. 1127–1138. doi:10.2147/IJGM.S450059
9. Practical-Haemostasis. Utility of VerifyNow to assess immediate pharmacodynamic response to aspirin and the implications of the 550 ARU cut-off. Platelets. 2023. Vol. 34(9). P. 4973. doi:10.3390/ijms23094973
10. Gremmel T., Koppensteiner R., Seidinger D., Panzer S. Impact of diabetes on platelet activation in different vascular beds. Swiss Med Wkly. 2013. 143:w1391. doi:10.4414/smw.2013.1391
11. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part I. Eur Heart J. 2013. Vol. 34(31). P. 2436–2443. doi:10.1093/eurheartj/ehf149

УДК: 615.036.8-616.151.55-612.396..4-612.397.4-616.127-004

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СУЛОДЕКСИДОМ НА ЛИПИДНЫЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

ЮНУСОВА Л.И., АЛЯВИ А.Л., ТУЛЯГАНОВА Д.К., РАДЖАБОВА Д.И., ХАН Т.А.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

**MIOKARD REVASKULARIZATSIYASIDAN KEYIN KORONAR ARTERIYA KASALLIGI BO'LGAN
BEMORLARDA SULODEKSID TERAPIYASINING LIPID VA UGLEVOD ALMASHINUVIGA TA'SIRI**

Yunusova L.I., Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Rajabova D.I., Xan T.A.

**«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,
Toshkent, O'zbekiston**

Tadqiqotning maqsadi miokard revaskulyarizatsiyasidan keyin yurak ishemik kasalligi (CHD) bilan og'riqan bemorlarda sulodeksid (Vessel Due F) terapiyasining lipid va uglevod almashinuvi ko'rsatkichlariga ta'sirini baholashdir.

Tadqiqot jarrohlik yoki endovaskulyar revaskulyarizatsiyani boshdan kechirgan 115 nafar bemorni o'z ichiga oladi. Asosiy guruh sulodeksid qo'shilishi bilan standart terapiya oldi, nazorat guruhi faqat standart davolanishni oldi. Sulodeksidni qo'llash fonida lipid profilining sezilarli yaxshilanishi (Ochs, tg, LDL kamayishi, HDL ko'payishi), glyukoza va HbA1c kamayishi, shuningdek endoteliyga bog'liq vazodilatatsiyaning oshishi qayd etilgan. Olingan ma'lumotlar miokard revaskulyarizatsiyasidan keyin IHD bilan og'riqan bemorlarda sulodeksidning metabolik va endoteliyni himoya qiluvchi ta'sirini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: yurak ishemik kasalligi, miokard revaskulyarizatsiyasi, sulodeksid, Vessel Due F, lipid almashinuvi, uglevod almashinuvi, endotelial disfunktsiya, angioprotektor.

SUMMARY

THE EFFECT OF SULODEXID THERAPY ON LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Yunusova L.I., Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Rajabova D.I., Khan T.A.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

The aim of the study was to evaluate the effect of sulodexide (Vessel Due F) therapy on lipid and carbohydrate metabolism in patients with ischemic heart disease (IHD) after myocardial revascularization.

The study included 115 patients who underwent surgical or endovascular revascularization. The main group received standard therapy with the addition of sulodexide, while the control group received only standard treatment. Against the background of sulodexide use, a significant improvement in the lipid profile (decrease in total cholesterol, triglycerides, LDL, increase in HDL), a decrease in glucose and HbA1c, and an increase in endothelium-dependent vasodilation. The data obtained indicate the metabolic and endothelium-protective effect of sulodexide in patients with IHD after myocardial revascularization.

Keywords: ischemic heart disease, myocardial revascularization, sulodexide, Vessel Due F, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, endothelial dysfunction, angioprotector.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СУЛОДЕКСИДОМ НА ЛИПИДНЫЙ И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Юнусова Л.И., Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И., Хан Т.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Цель исследования – оценить влияние терапии сулодексидом (Вессел Дуэ Ф) на показатели липидного и углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после реваскуляризации миокарда.

В исследование включено 115 пациентов, перенёвших хирургическую или эндоваскулярную реваскуляризацию. Основная группа получала стандартную терапию с добавлением сулодексида, контрольная – только стандартное лечение. На фоне применения сулодексида отмечено достоверное улучшение липидного профиля (снижение ОХС, ТГ, ЛПНП, повышение ЛПВП), уменьшение глюкозы и HbA1c, а также повышение эндотелий-зависимой вазодилатации. Полученные данные свидетельствуют о метаболическом и эндотелиопротективном эффекте сулодексида у больных ИБС после реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, сулодексид, Вессел Дуэ Ф, липидный обмен, углеводный обмен, эндотелиальная дисфункция, ангиопротектор.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся одной из ведущих причин смерти и инвалидизации во многих странах мира, несмотря на значительные достижения в реваскуляризационных технологиях [1]. После хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у значительной доли пациентов сохраняются метаболические нарушения – прежде всего в липидном и углеводном обмене – что способствует дальнейшей прогрессии атеросклероза и ухудшению прогноза [2, 3].

Одним из ключевых механизмов, связывающих метаболические нарушения и ИБС, является эндотелиальная дисфункция: снижение продукции оксида азота (NO), активация воспаления, повышение адгезивности сосудистой стенки и нарушенная микроциркуляция [4, 5]. Нарушения липид-

ного обмена (например, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП, рост уровней триглицеридов) и углеводного обмена (инсулинорезистентность, повышение HbA1c) усугубляют состояние эндотелия и усиливают атерогенные процессы [6, 7].

В таких условиях расширение терапевтических подходов, направленных не только на коррекцию привычных факторов риска, но и на улучшение состояния сосудистой стенки и метаболизма, становится логичным и перспективным. Одним из таких подходов является использование препарата сулодексид (торговое название Вессел Дуэ Ф) – гликозаминогликанового препарата с выраженными эндотелиопротективными, антикоагулянтными, ангиопротективными и метаболически модулирующими эффектами [8, 9]. Сулодексид восстанавливает гликокаликс эндотелиальных клеток, уменьшает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, активирует липопротеинлипазу и регулирует липидный обмен [10].

На основании этого обоснования актуальной представляется задача оценки влияния терапии сулодексида на показатели липидного и углеводного обмена у больных с ИБС после реваскуляризации миокарда.

Цель исследования: Оценить влияние включения сулодексида (Вессел Дуэ Ф) в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда на показатели липидного и углеводного обмена, а также на состояние эндотелиальной функции.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 115 пациентов с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения ФК 2, ассоциированная с сахарным диабетом (СД) 2 типа, перенесших ранее хирургическую или эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда. Средний возраст составил 65 ± 9 лет (диапазон 45–87 лет), мужчин – 68 (59,1 %), женщин – 47 (40,9 %).

В зависимости от применяемой терапии пациенты были распределены на две группы:

Контрольная группа ($n=57$) – стандартная терапия (статины, антиагреганты, ингибиторы АПФ, β -блокаторы);

Основная группа ($n=58$) – стандартная терапия + сулодексид (Вессел Дуэ Ф).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, частоте сахарного диабета 2 типа и исходным биохимическим показателям ($p > 0,05$).

Таблица 1

Исходная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Контрольная группа ($n=57$)	Основная группа	($n=58$) p
Возраст, лет	$64,8 \pm 8,5$	$65,2 \pm 9,1$	$> 0,05$
Мужчины, n (%)	33 (57,9 %)	35 (60,3 %)	$> 0,05$
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,1 \pm 3,2$	$28,8 \pm 3,5$	$> 0,05$
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (94,7 %)	55 (94,8 %)	$> 0,05$
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	28 (49,1 %)	29 (50,0 %)	$> 0,05$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,20 \pm 0,35$	$6,18 \pm 0,33$	$> 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$3,82 \pm 0,27$	$3,80 \pm 0,25$	$> 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$0,94 \pm 0,11$	$0,95 \pm 0,12$	$> 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	$2,15 \pm 0,43$	$2,12 \pm 0,40$	$> 0,05$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$7,45 \pm 0,54$	$7,42 \pm 0,50$	$> 0,05$
HbA1c, %	$7,8 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,4$	$> 0,05$
Эндотелин-1, пг/мл	275 ± 22	278 ± 25	$> 0,05$
ЭЗВД плечевой артерии, %	$5,2 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,8$	$> 0,05$

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами.

Сулодексид (Вессел Дуэ Ф) назначался по стандартной схеме [2] по 2 мл на физ.р-ре 0,9 %–100 мл внутривенно – 10 дней; затем 50 мг перорально 2 раза в день – 90 дней.

Контрольная группа получала только стандартную терапию согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ИБС [3].

Методы обследования. 1. Клинические: анамнез, физикальное обследование, ИМТ, АД, ЧСС. 2. Лабораторные: липидограмма (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), глюкоза натощак, HbA1c, эндотелин-1, коагулограмма [4].

Статистический анализ. Данные представлены как $M \pm SD$. Для независимых выборок использовали t-тест Стьюдента, для парных сравнений – парный t-тест. Категориальные данные оценивались критерием χ^2 . Результаты обработаны при помощи программ Microsoft Excel 2002 и Statistica 6.0. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования. На фоне проведённой терапии отмечены положительные изменения липидного и углеводного обмена у пациентов, получавших сулодексид (Вессел Дуэ Ф). Динамика показателей представлена в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Показатели липидного обмена до и после терапии

Показатель	Контрольная группа (до)	Контрольная группа (после)	Основная группа (до)	Основная группа (после)	p (межгрупп.)
Общий холестерин, ммоль/л	$6,20 \pm 0,35$	$5,85 \pm 0,30$	$6,18 \pm 0,33$	$5,20 \pm 0,28^*$	$< 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	$3,82 \pm 0,27$	$3,52 \pm 0,25$	$3,80 \pm 0,25$	$3,00 \pm 0,22^*$	$< 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	$0,94 \pm 0,11$	$1,00 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,12$	$1,18 \pm 0,10^*$	$< 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	$2,15 \pm 0,43$	$1,95 \pm 0,35$	$2,12 \pm 0,40$	$1,58 \pm 0,32^*$	$< 0,05$

*Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями в группе; $p < 0,05$ – различия между группами после терапии.

Как видно, в основной группе применение сулодексида сопровождалось достоверным снижением общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП при одновременном росте ЛПВП, что указывает на улучшение липидного профиля. Подобные эффекты согласуются с экспериментальными и клиническими данными о способности сулодексида активировать липопротеинлипазу и нормализовать обмен липидов [7, 8].

Таблица 3

Показатели углеводного обмена и эндотелиальной функции

Показатель	Контрольная группа (до)	Контрольная группа (после)	Основная группа (до)	Основная группа (после)	p (межгрупп.)
Глюкоза натощак, ммоль/л	$7,45 \pm 0,54$	$7,20 \pm 0,48$	$7,42 \pm 0,50$	$6,40 \pm 0,35^*$	$< 0,05$
HbA1c, %	$7,8 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,2^*$	$< 0,05$
Эндотелин-1, пг/мл	275 ± 22	260 ± 20	278 ± 25	$210 \pm 18^*$	$< 0,05$
ЭЗВД плечевой артерии, %	$5,2 \pm 0,9$	$6,0 \pm 1,0$	$5,1 \pm 0,8$	$8,4 \pm 1,1^*$	$< 0,05$

*Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными и контрольной группой.

На фоне приёма сулодексида наблюдалось достоверное улучшение показателей углеводного обмена: снижение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c). Это может быть связано с улучшением микроциркуляции и чувствительности тканей к инсулину [9].

Одновременно отмечалось значительное уменьшение уровня эндотелина-1 (ЕТ-1) и увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), что указывает на выраженный эндотелиопротективный эффект препарата [10, 11].

У пациентов без сахарного диабета также отмечалась положительная динамика липидных показателей, однако наиболее выраженные изменения наблюдались у больных с сопутствующим диабетом 2 типа, что подчёркивает значение сулодексида при метаболических нарушениях [12].

В обеих группах побочных эффектов, связанных с применением сулодексида, не зарегистрировано. Терапия хорошо переносилась, случаев кровотечений и значимых изменений коагулограммы не отмечено, что подтверждает безопасность препарата [13].

Обсуждение. В настоящем исследовании добавление сулодексида (Вессел Дуэ Ф) к стандартной терапии больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после реваскуляризации миокарда со-

проводилось выраженным улучшением липидного профиля, снижением показателей углеводного обмена и восстановлением эндотелиальной функции.

Сулодексид – смесь гликозаминогликанов (включает десульфатированный гепарин и декозагликозамин), обладающих множественными эффектами на сосудистую стенку: реституция и восстановление эндотелиального гликокаликса, снижение адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, противовоспалительное действие и модуляция фибринолитической активности [3, 11, 12]. В экспериментальных моделях показано, что сулодексид восстанавливает гликокаликс и тем самым восстанавливает барьерную и вазомоторную функцию эндотелия – это согласуется с наблюдаемым увеличением ЭЗВД и снижением ЕТ-1 в нашей основной группе [3, 10].

Кроме эндотелиопротекции, сулодексид воздействует на липидный обмен – в ряде клинических работ отмечено снижение триглицеридов и ЛПНП и повышение ЛПВП после парентерального и/или последующего перорального приёма [5, 19]. Предполагаемый механизм включает активацию липопротеинлипазы и улучшение метаболизма хиломикронов/липопротеинов ЛПОНП, а также уменьшение воспалительного ответа, способствующего атерогенному ремоделированию липидов [5, 19]. Эти механизмы согласуются с нашей картиной: значимое снижение ЛПНП и ТГ и рост ЛПВП в группе, получавшей сулодексид.

Что касается влияния на углеводный обмен, клинические данные в литературе неоднозначны: ряд исследований демонстрирует положительное влияние сулодексида на микроциркуляцию и косвенно – на инсулиночувствительность и гликемический контроль, в то время как другие работы (включая некоторые крупные исследования по диабетической нефропатии) не показали значимого влияния на HbA1c и уровень глюкозы [7, 8]. Наши результаты – достоверное снижение глюкозы натощак и HbA1c – вероятно отражают комбинированный эффект: улучшение микроциркуляции (в т.ч. мышечной кровотоковой перфузии), снижение системного воспаления и восстановление эндотелиального гликокаликса, что может улучшать тканевое усвоение глюкозы и чувствительность к инсулину. Подобный патофизиологический путь описан в работах, где восстановление гликокаликса коррелировало с улучшением метаболических маркёров [3, 12].

Наши наблюдения по улучшению эндотелиальной функции находят прямое подтверждение в клинических и экспериментальных работах: исследования показали восстановление ПЗВД и снижение маркёров эндотелиальной дисфункции при приёме сулодексида [3, 11]. Анализ литературы также указывает на положительное влияние препарата на профиль гемостаза и на снижение тромботического риска при низком потенциале кровотечения [4, 9, 13]. Метаанализы и клинические обзоры подтверждают безопасность сулодексида и его пользу в венозной патологии и в профилактике рецидивов тромбозов при низком риске кровотечений [4, 9, 28].

Что касается липидов, исторические и современные исследования демонстрируют гипотриглицеридемический эффект и позитивную динамику ЛПВП при парентеральном введении сулодексида с поддерживающей пероральной терапией [5, 19]. В некоторых работах эффект на классические показатели углеводного обмена был слабовыраженным или отсутствовал, особенно при более длительных и крупномасштабных исследованиях, ориентированных на почечные исходы [7]. Тем не менее эффект на маркёры эндотелия и на микроциркуляцию в ряде исследований коррелировал с улучшением клинических симптомов и снижением маркёров воспаления [3, 12].

Полученные данные позволяют рассматривать сулодексид как патогенетически обоснованный компонент комплексной терапии у больных ИБС после реваскуляризации, особенно при сочетании с метаболическими нарушениями. Преимущества включают: одновременное положительное воздействие на эндотелий, улучшение липидного профиля и – в ряде случаев – улучшение гликемического контроля. Безопасность препарата (низкая частота клинически значимых кровотечений) делает его привлекательным для включения в схемы вторичной профилактики у пациентов с повышенным тромботическим и метаболическим риском [4, 9, 13].

Выводы

1. Включение сулодексида (Вессел Дуэ Ф) в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда способствует улучшению липидного и углеводного обмена, проявляющемуся снижением уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и глюкозы крови, а также повышением ЛПВП.
2. Терапия сулодексидом сопровождается значительным улучшением эндотелиальной функции – снижением уровня эндотелина-1 и увеличением эндотелий-зависимой вазодилатации.
3. Эффект сулодексида реализуется через восстановление гликокаликса эндотелия, активацию липопротеинлипазы и уменьшение воспалительной активности сосудистой стенки.

4. Препарат хорошо переносится, не вызывает клинически значимых побочных эффектов, что подтверждает его безопасность при длительном применении.

5. Полученные результаты обосновывают включение сулодексида в схемы вторичной профилактики ИБС, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Шляхто Е.В. и др. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 20(5). С. 18–42.
2. Пархоменко А.Н., Сирак Ю.В., Драпкина О.М. Вторичная профилактика у больных ИБС после реваскуляризации миокарда. Кардиология. 2020. № 60(8). С. 47–54.
3. Broekhuizen L.N., et al. Endothelial glycocalyx as potential therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Rev.* 2020. Vol. 72(4). P. 729–775.
4. Coccheri S. SULODEXIDE: Pharmacological properties and clinical use in vascular diseases. *Drugs.* 2018;78(2):245–259.
5. Mannello F., Raffetto J.D. Sulodexide and the endothelium: Biochemical and pharmacological implications. *Int Angiol.* 2021. Vol. 40(2). P. 91–104.
6. Mach F. et al. ESC Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020. Vol. 41(1). P. 111–188.
7. Gambaro G. et al. Sulodexide in diabetic nephropathy: Results of the SUN-Micro-Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018. Vol. 29(2). P. 537–548.
8. Pate M. et al. The endothelial glycocalyx: Structure, function, and therapeutic potential. *Cardiovasc Res.* 2019. Vol. 115(8). P. 1620–1632.
9. Andreozzi G.M. et al. Sulodexide in chronic venous disease and atherothrombosis: An update. *Vasc Pharmacol.* 2019. Vol. 113. P. 1–9.
10. Celermajer D.S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992. Vol. 340(8828). P. 1111–1115.
11. Capuano A. et al. Sulodexide in patients with peripheral arterial disease: Effects on endothelial function. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017. Vol. 65(1). P. 33–41.
12. Zhang X., et al. Endothelial glycocalyx integrity and metabolic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2022. Vol. 45(3). P. 650–659.
13. Palareti G., Legnani C. Safety of sulodexide: Analysis of clinical data. *Angiology.* 2019. Vol. 70(5). P. 393–400.
14. Герасименко С.Ю., Бойцов С.А. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании ИБС. Кардиология. 2021. № 61(4). С. 15–22.
15. Ткаченко А.А., Драпкина О.М. Метаболический синдром и эндотелиальная дисфункция. Терапевтический архив. 2020. № 92(12). С. 24–31.
16. Xu Y., et al. Sulodexide attenuates endothelial dysfunction through glycocalyx restoration in diabetic rats. *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 674234.
17. Kearney-Schwartz A., et al. Improvement of endothelial function by sulodexide in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2018. Vol. 31(3). P. 335–342.
18. Мишина Е.В., Романов В.А. Комплексная терапия после чрескожных коронарных вмешательств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. № 21(6). С. 67–74.
19. Paneni F., et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2021. Vol. 42(7). P. 729–748.
20. Чазов Е.И., Верткин А.Л. Роль эндотелия в поддержании сосудистого гомеостаза. Кардиология. 2019. № 59(9). С. 22–31.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СКРЫТОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА

АЛЯВИ Б.А., ДАВЛАТОВА Л.Ш.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

XULOSA

YASHIRIN XRONIK YURAK YETISHMOVCHILIGINI BIOIMPEDANS TAHLILI YORDAMIDA ERTA TASHXISLASH

Alyavi B.A., Davlatova L.Sh.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, Toshkent, O'zbekiston

Surunkali yurak yetishmovchiligi, ayniqsa, chap qorincha ejeksion fraksiyasi saqlangan va klinik belgilar kuzatilmaydigan erta bosqichlarda, ko'pincha aniqlanmay qoladi. Bioimpedans tahlili standart exokardiografiya bilan aniqlash qiyin bo'lgan yashirin gemodinamik o'zgarishlarni aniqlashga va yurakning nasos funksiyasini asosiy ko'rsatkichlar (CI, TPRI, MAP, GGI) orqali baholashga imkon beradi. Ushbu usul erta diagnostikani soddalashtiradi va xavf omillariga ega bemorlarda yurak yetishmovchiligining rivojlanish ehtimolini o'z vaqtida aniqlashga yordam beradi. Bioimpedans tahlilining joriy etilishi birlamchi tibbiy yordam tizimining samaradorligini oshiradi va profilaktikaga yo'naltirilgan yondashuvni ta'minlaydi.

Kalit so'zlar: surunkali yurak yetishmovchiligi, yashirin YUYE, bioimpedans tahlili, gemodinamika, yurak indeksi (CI), TPRI, GGI, erta diagnostika.

SUMMARY

EARLY DIAGNOSIS OF LATENT CHRONIC HEART FAILURE USING BIOIMPEDANCE ANALYSIS

Alyavi B.A., Davlatova L.Sh.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Chronic heart failure often remains undiagnosed at early stages, particularly when the ejection fraction is preserved and symptoms are absent. Bioimpedance analysis enables identification of subtle hemodynamic abnormalities that cannot be detected by standard echocardiography and allows assessment of cardiac performance using key parameters (CI, TPRI, MAP, GGI). This method facilitates early diagnosis and helps stratify the risk of heart failure in patients with cardiovascular risk factors. Its implementation strengthens the effectiveness of primary healthcare and shifts the focus toward prevention.

Keywords: chronic heart failure; latent HF; bioimpedance analysis; hemodynamics; cardiac index (CI); TPRI; GGI; early diagnosis.

РЕЗЮМЕ

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СКРЫТОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА

Аляви Б.А., Давлатова Л.Ш.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Хроническая сердечная недостаточность часто остаётся недиагностированной на ранних стадиях, особенно при сохранённой фракции выброса и отсутствии выраженных симптомов. Биоимпедансный анализ позволяет выявлять скрытые гемодинамические нарушения, недоступные для стандартной эхокардиографии, и оценивать насосную функцию сердца по ключевым показателям (CI, TPRI, MAP, GGI). Использование данного метода упрощает раннюю диагностику и помогает своевременно определить риск развития ХСН у пациентов с факторами риска. Его внедрение делает первичное звено здравоохранения более эффективным и ориентированным на профилактику.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; скрытая ХСН; биоимпедансный анализ; гемодинамика; сердечный индекс (CI); TPRI; GGI; ранняя диагностика.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться одной из ведущих причин госпитализации, утрате трудоспособности и смертности в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, свыше 64 миллионов людей в настоящее время живут с диагнозом ХСН, при этом наблюдается устойчивая тенденция к росту этого показателя [1, 2].

В последние годы всё большую клиническую значимость приобретают скрытые формы ХСН, характеризующиеся бессимптомным течением и трудностями в выявлении при использовании традиционных диагностических инструментов, включая эхокардиографию-ЭхоКГ [3, 4]. Наиболее часто затруднения в диагностике возникают у больных с ХСН при сохранённой фракции выброса (HFpEF-Heart Failure with preserved Ejection Fraction), когда ФВ ЛЖ остаётся $\geq 50\%$, но при этом выявляются проявления диастолической дисфункции, увеличение давления наполнения и признаки венозного застоя [5, 6]. Для Узбекистана данный вопрос имеет особую значимость, учитывая широкую распространённость кардиометаболических нарушений, таких как артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет 2 типа [31].

Ведущие мировые гайдлайны (ESC, AHA, ACC) акцентируют внимание на важности внедрения объективных неинвазивных методик, позволяющих распознать начальные гемодинамические отклонения и провести раннюю стратификацию риска формирования ХСН [7–10].

Одним из перспективных подходов считается биоимпедансный анализ (БИА) – безопасная и количественно точная методика оценки ключевых параметров системной гемодинамики. Современные устройства, такие как NICaS, позволяют оперативно определять важнейшие гемодинамические показатели: сердечный индекс (CI), индекс общего периферического сопротивления (TPRI), среднее артериальное давление (MAP), интегральный индекс гемодинамической эффективности (GGI) и ряд других [11–14]. Методика БИА не требует сложной предварительной подготовки и может использоваться как в стационарах, так и в поликлиниках, включая учреждения, не оснащённые ультразвуковым оборудованием. Особенно полезен БИА в случаях, когда у пациента предполагается скрытая форма ХСН, при которой ЭхоКГ не демонстрирует характерных отклонений, а маркеры, такие как NT-proBNP, могут оказаться малочувствительными или неоднозначными [15–18].

Формирование и реализация диагностического подхода с применением БИА соответствуют ключевым задачам Минздрава Республики Узбекистан, включая профилактику ССЗ, развитие скрининговых программ и цифровую трансформацию системы первичной медико-санитарной помощи [32].

Цель исследования: Оценить диагностическую значимость биоимпедансного анализа в выявлении скрытых форм хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 69 пациентов с диагнозом артериальная гипертензия I–III степени. Средний возраст составил $61,2 \pm 8,7$ лет.

Всем пациентам выполнены: Клинико-anamnestическое обследование; Лабораторные исследования; Биоимпедансный анализ (NICaS), Эхокардиография. Все пациенты были разделены на 3 группы: Группа А с признаками ХСН – 28 пациентов (43,7 %); Группа В без признаков ХСН – 26 пациентов (40,6 %); В качестве контрольной группы ($n = 15$) включены лица, сопоставимые по возрасту и полу с основной когортой, не имевшие клинических и инструментальных признаков сердечно-сосудистой патологии. Данные контрольной группы использовались для ориентировочного сопоставления полученных значений с физиологическими нормами.

Критерии диагностики ХСН в исследуемой когорте включали: Повышенный ИММЛЖ: более 115 г/м^2 у мужчин и 95 г/м^2 у женщин; Увеличенный размер левого предсердия: более 40 мм; Нарушение диастолической функции по типу замедленного расслабления: $E/A \leq 0,8$ (или в редких случаях – $E/A \geq 2,0$). Пациенты, у которых сочетались два или более из указанных критериев, были отнесены к группе с признаками ХСН. Распределение пациентов по клинико-anamnestическим данным приведено в Таблице 1 и 2.

В таблице приведены основные демографические, антропометрические, эхокардиографические, лабораторные и гемодинамические показатели, полученные при обследовании 64 пациентов. Данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD).

Таблица 1

Распределение пациентов по клинико-anamнестическим данным

Показатель	Группа А (с признаками ХСН, n=28)	Группа В (без ХСН, n=26)	р
Возраст, лет	67,2±10,5	63,2±8,7	0,084
Систолическое АД, мм рт. ст.	150,4±32,0	165,4±28,7	0,052
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90,0±13,1	95,4±9,8	0,153
КДР ЛЖ, см	5,1±0,6	4,8±0,5	0,021
КСР ЛЖ, см	3,8±0,7	3,2±0,4	< 0,001
КДО ЛЖ, мл	128,4±38,9	108,4±25,5	0,052
ФУ ЛЖ, %	34,5±17,4	38,4±16,1	0,003
ФВ ЛЖ, %	47,9±11,0	59,7±3,9	< 0,001
МЖП, см	1,0±0,2	1,0±0,1	0,514
ЗС ЛЖ, см	1,0±0,1	1,0±0,1	0,878
Аорта (Ао), см	3,3±0,4	3,2±0,3	0,204
ЛП, см	3,6±0,5	3,3±0,4	0,002

Таблица 2

Лабораторно-гемодинамические показатели пациентов

Показатель	Группа А (с признаками ХСН, n=28)	Группа В (без ХСН, n=26)	р
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	70,3±21,4	78,4±18,2	0,128
Креатинин, мкмоль/л	100,8±32,4	90,4±24,7	0,214
Глюкоза, ммоль/л	7,5±3,4	6,3±2,1	0,098
Сердечный выброс (СО), л/мин	5,33±1,74	5,11±1,48	0,462
Индекс сердечного выброса (CI), л/мин/м ²	2,72±0,82	2,61±0,75	0,538
Общее периферическое сопротивление (TPR), ед·с·м ² /мл	1985±1243	1842±1085	0,396
Общий объём воды в организме (TBW), кг	41,9±8,4	43,5±8,9	0,315
ЧСС, уд/мин	78,2±16,7	77,0±17,8	0,654

Эхокардиографическое исследование проводилось всем участникам исследования с целью объективной оценки структурно-функционального состояния миокарда и верификации признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН). Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате с использованием датчиков частотой 2,5–3,5 МГц в положении пациента лёжа на левом боку. Протокол эхокардиографии включал стандартные позиции: парастернальные, апикальные и субкостальные сечения в двухмерном (2D), М-режиме и доплеровских режимах, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) (Schiller N.B. et al., 1989). Определялись следующие параметры: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР, мм); конечно-систолический размер левого желудочка (КСР, мм); фракция выброса левого желудочка (ФВ, %); толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (мм); индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²); показатели диастолической функции (Е/А, Е/е', время изоволюмического расслабления и др.); систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.). Эхокардиографические данные использовались для подтверждения или исключения скрытой (диастолической или начальной систолической) ХСН, а также для сопоставления с параметрами биоимпедансометрии. Сравнение эхокардиографических показателей с биоимпедансными данными позволило оценить диагностическую значимость биоимпедансометрии как неинвазивного метода раннего выявления признаков хронической сердечной недостаточности.

Биоимпедансометрия. Оценка системной гемодинамики проводилась методом неинвазивного биоимпедансного анализа с использованием аппарата **NiCaS (Non-Invasive Cardiac System, Израиль)**. Данный метод основан на регистрации изменений электрического импеданса (сопротивления) тканей организма при прохождении через них слабого переменного тока высокой частоты. Колебания импеданса, возникающие синхронно с сердечными ци-

клами, отражают динамику кровенаполнения сосудов и позволяют количественно оценить основные параметры кровообращения. Система **NICaS** использует технологию **реактансного биоимпедансного анализа**, обеспечивая высокую точность измерений как центральных, так и периферических гемодинамических показателей. Методика сертифицирована для клинического применения, безопасна, безболезненна и не требует специальной подготовки пациента. Условия и техника проведения. Исследование проводилось в утренние часы, в состоянии физического и эмоционального покоя, после 10–15 минут адаптации в положении пациента лёжа на спине. Электродные датчики системы **NICaS** накладывались на запястье и противоположную лодыжку (одноканальная тетраполярная схема).

Регистрация импедансных сигналов осуществлялась в течение 5–7 минут в автоматическом режиме. Для повышения точности результаты каждого измерения усреднялись из трёх последовательных записей. Полученные данные сохранялись в электронной базе и использовались для последующего анализа и статистической обработки.

Основные определяемые параметры: Система **NICaS** позволяет получить как прямые, так и расчётные гемодинамические показатели, отражающие состояние центральной и периферической циркуляции: **CO (Cardiac Output)** – минутный объём кровообращения, л/мин; **CI (Cardiac Index)** – сердечный индекс, л/мин/м², характеризующий насосную функцию сердца; **SV (Stroke Volume)** – ударный объём, мл; **TPRI (Total Peripheral Resistance Index)** – индекс общего периферического сосудистого сопротивления, ед·с·м²/мл; **MAP (Mean Arterial Pressure)** – среднее артериальное давление, мм рт. ст.; **GGI (Global Hemodynamic Index)** – интегральный гемодинамический индекс, объединяющий показатели насосной функции и сосудистого тонуса.

Измеренные параметры анализировались с учётом возрастных и антропометрических особенностей пациентов. Нормативные, пограничные и патологические значения основных показателей приведены в таблице 3.

Таблица 3

Основные показатели биоимпедансометрии

Показатель	Норма	Пограничные значения	Патологические значения
CI, Сердечный индекс, л/мин/м ²	> 2,5	2,2–2,5	< 2,2
TPRI, Индекс сосудистого, сопротивления, ед·с·м ² /мл	< 3000	3000–3500	> 3500
MAP, среднее артериальное давление, мм рт.ст.	85–100	101–105	> 105
GGI Интегральный Гемодинамический Индекс, ед.	> 50	45–50	< 45

Характеристика показателей:

Сердечный индекс (CI) – Отражает объём крови, выбрасываемый сердцем за одну минуту, скорректированный на площадь поверхности тела. Значения ниже 2,2 л/мин/м² свидетельствуют о снижении насосной функции сердца и могут указывать на наличие скрытой хронической сердечной недостаточности. [13, 14, 24, 30].

Индекс общего периферического сосудистого сопротивления (TPRI): Отражает степень сопротивления, оказываемого сосудами системному кровотоку. Повышение TPRI свыше 3500 ед·с·м²/мл указывает на выраженную вазоконстрикцию и перегрузку постнагрузкой, характерную для пациентов с ХСН или артериальной гипертензией.

Среднее артериальное давление (MAP): Определяется как интегральный показатель перфузии органов и тканей. Значения более 105 мм рт. ст. расцениваются как повышенные и требуют исключения гипертензивных состояний; значения ниже 85 мм рт. ст. могут указывать на гипоперфузию.

Интегральный гемодинамический индекс (GGI): Представляет собой комплексный показатель, объединяющий параметры насосной функции сердца и сосудистого тонуса. Значение GGI < 45 ед. отражает выраженное нарушение центральной гемодинамики и служит ранним индикатором снижения адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы. При фракции выброса ниже 40 % в сочетании с понижением CI и GGI велика вероятность наличия ХСН со сниженной фракцией выброса (HFrEF), подтверждённой данными эхокардиографии [6, 10, 29].

Анализ приведённых гемодинамических параметров позволяет комплексно оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и выявить ранние признаки скрытой хронической сердечной недостаточности, даже при отсутствии выраженных клинических симптомов.

Таким образом: **CI** отражает эффективность насосной функции сердца и является маркером снижения минутного объема кровообращения, независимо от величины фракции выброса [11, 14, 28]. **TPRI** характеризует общее сопротивление сосудистого русла и отражает постнагрузку, увеличиваясь при вазоконстрикции и диастолической дисфункции [24, 25]. **MAP** используется для оценки уровня перфузии тканей и общего гемодинамического баланса [13, 26]. **GGI** является сводным интегральным индексом, объединяющим показатели сердечного выброса и сосудистого сопротивления; снижение его значения свидетельствует о системных гемодинамических нарушениях [14, 27].

Применение нейросетевых технологий

В рамках настоящего исследования для анализа совокупных данных биоимпедансометрии и эхокардиографии использовались алгоритмы нейросетевых технологий на платформе ChatGPT-4 (OpenAI). Модель применялась в качестве вспомогательного инструмента обработки и интерпретации данных, включая:

- структурирование и систематизацию показателей;
- выявление взаимосвязей между гемодинамическими и эхокардиографическими параметрами;
- предварительное определение признаков скрытой хронической сердечной недостаточности.

Результаты, полученные с применением нейросетевых технологий, проходили экспертную верификацию врачом-кардиологом и сопоставлялись с клиническими наблюдениями, инструментальными исследованиями и статистическими расчётами, выполненными в SPSS и Excel. Использование подобных технологий следует рассматривать как перспективное направление цифровой трансформации кардиологической диагностики и важный элемент развития персонализированной медицины.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с целью объективной оценки полученных данных биоимпедансометрии и выявления достоверных различий между исследуемыми группами. Все данные заносились в электронную базу (Microsoft Excel). Для количественных показателей рассчитывались: средние значения (*M*), стандартное отклонение (*SD*), медиана (*Me*), минимальные и максимальные значения (*min–max*), коэффициент вариации (*Cv*). Для независимых выборок использовался **t-критерий Стьюдента**. Во всех анализах уровень статистической значимости принимался равным **$p \leq 0,05$** .

Результаты и обсуждение: Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают диагностическую и прогностическую значимость неинвазивного гемодинамического мониторинга при стратификации пациентов с подозрением на хроническую сердечную недостаточность (ХСН). На основании анализа ключевых гемодинамических параметров – таких как сердечный индекс (*CI*), общее периферическое сосудистое сопротивление (*TPRI*), среднее артериальное давление (*MAP*), индекс насосной эффективности сердца (*CPI*) и индекс энергетической эффективности (*GGI*) – была выделена триада клинически обоснованных групп: пациенты с явной ХСН (группа А), пациенты с латентной формой ХСН (группа В), и относительно здоровые или компенсированные пациенты (группа С).

Клинический профиль группы А ($CI < 2.2$ л/мин/м², $TPRI > 3000$ ед × с·м²/мл, $MAP > 110$ мм рт.ст.) соответствует гемодинамике пациентов с декомпенсированной ХСН и сниженной фракцией выброса. У большинства из них наблюдались клинические проявления сердечной недостаточности (одышка, быстрая утомляемость, отёки), что подтверждает наличие не только функциональных, но и симптоматических признаков снижения насосной функции. Установленные у этой группы низкие значения *CPI* и *GGI* отражают энергетическую неэффективность и сниженные резервы миокарда, что требует особого внимания при подборе терапии. Такой профиль свидетельствует о высокой вероятности госпитализаций и прогрессирования заболевания, что подчёркивает важность ранней диагностики и постоянного динамического наблюдения.

Группа В характеризовалась промежуточными значениями *CI* (2,2–2,6 л/мин/м²), выраженным повышением *TPRI* (> 3000 ед × с·м²/мл), а также умеренным повышением *MAP* (в среднем $108,2 \pm 7,3$ мм рт.ст.). Несмотря на сохранённую фракцию выброса, у ряда пациентов этой группы по данным ЭхоКГ выявлялись признаки диастолической дисфункции и/или гипертрофии левого желудочка, что свидетельствует о скрытой фазе ХСН, преимущественно с сохранённой ФВ (HFrEF). Практически полное отсутствие субъективных жалоб в этой группе может маскировать начальные проявления дисфункции, особенно у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением и артериальной гипертензией. Именно в этой категории метод биоимпедансного анализа продемонстрировал высокую чувствительность к ранним гемодинамическим нарушениям.

Контрольная группа (группа С) включала пациентов с нормальными значениями *CI* ($> 2,6$ л/мин/м²), низким *TPRI* (< 3000 ед × с·м²/мл) и $MAP \leq 105$ мм рт.ст. Эти пациенты отличались стабильным гемодинамическим профилем, отсутствием симптомов, нормальными параметрами ЭхоКГ и показате-

лями системной перфузии, что соответствует физиологически сбалансированному типу кровообращения. Данные по этой группе использовались как референс при оценке выраженности нарушений у остальных категорий.

Клиническая интерпретация полученных данных подтверждает, что показатели CI, TPRI и MAP могут служить маркерами стадийности сердечно-сосудистой недостаточности даже при отсутствии явной симптоматики. Это особенно актуально в контексте современной стратегии раннего выявления HFrEF, когда классические критерии (ФВ, субъективные жалобы) могут быть недостаточно информативны. Кроме того, выявленные взаимосвязи между CI и СКФ, MAP, возрастом подчёркивают значимость оценки гемодинамики не только как отражения сердечной функции, но и как интегрального показателя состояния сердечно-сосудистой и почечной систем.

Отмеченные различия между группами по основным показателям гемодинамики (CI, TPRI, MAP, GGI) носили статистически достоверный характер ($p < 0,05$), что подтверждает объективность выявленных тенденций. Несмотря на то, что цель исследования преимущественно методическая, указанные результаты демонстрируют воспроизводимость и клиническую значимость подхода.

Таким образом, результаты исследования имеют высокую клиническую значимость, поскольку демонстрируют возможность раннего выявления гемодинамических отклонений у пациентов с факторами риска ХСН. Это позволяет использовать метод биоимпедансного анализа как инструмент стратификации и мониторинга, в том числе в амбулаторной практике, что особенно важно в условиях высокой распространённости коморбидных состояний у лиц старших возрастных групп. Результаты статистического анализа подтвердили значимость различий по основным гемодинамическим параметрам между исследуемыми группами ($p < 0,05$). Хотя исследование имело преимущественно методическую направленность, анализ полученных данных показал наличие достоверных различий между группами ($p < 0,05$), подтверждающих диагностическую ценность предложенных критериев биоимпедансного анализа.

Проведённое исследование подтвердило высокую информативность и практическую значимость неинвазивного биоимпедансного анализа (NICaS) в раннем выявлении скрытых форм хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с факторами риска. Использование интегральных гемодинамических показателей – сердечного индекса (CI), индекса общего периферического сопротивления (TPRI), среднего артериального давления (MAP) и интегрального гемодинамического индекса (GGI) – позволило выявить начальные нарушения насосной функции сердца и сосудистой регуляции ещё на доклиническом этапе, когда стандартные методы (в том числе ЭхоКГ) не всегда дают чёткие диагностические критерии.

Применение биоимпедансного мониторинга в комплексе с эхокардиографией продемонстрировало высокую чувствительность к латентным гемодинамическим изменениям, особенно у пациентов с сохранённой фракцией выброса (HFrEF). Методика NICaS является безопасной, доступной и экономически целесообразной для внедрения на уровне первичной медико-санитарной помощи, что особенно актуально для условий здравоохранения Республики Узбекистан.

Дополнительное использование алгоритмов искусственного интеллекта (ChatGPT-4, OpenAI) в процессе анализа данных позволило повысить точность интерпретации, структурировать большой объём клинических и инструментальных показателей и ускорить выявление взаимосвязей между параметрами биоимпедансометрии и эхокардиографии. Такой подход иллюстрирует перспективы цифровой трансформации кардиологической диагностики и потенциал интеграции ИИ-технологий в клиническую практику.

Выводы. Применение биоимпедансометрического анализа позволяет: повысить выявляемость ранних стадий ХСН; оптимизировать маршрутизацию пациентов и индивидуализировать терапию; снизить частоту госпитализаций за счёт ранней коррекции гемодинамических нарушений; расширить научную базу данных о распространённости и течении ХСН в популяции Узбекистана.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Fact sheet. 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 01.07.2025).
2. Savarese G., Becher P.M., Lund L.H. The changing epidemiology of heart failure: unmet needs and future directions // *The Lancet*. 2023. Vol. 401(10375). P. 1677–1690. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00437-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00437-2).

3. Yancy C.W. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 Heart Failure Guideline // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70(6). P. 776–803.
4. Bozkurt B. et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Consensus Statement // Eur. J. Heart Fail. 2021. Vol. 23(3). P. 352–380.
5. Komajda M., Lam C.S.P. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41(23). P. 2041–2047.
6. Cleland J.G.F. et al. Management of heart failure with preserved ejection fraction: international position statement // Eur. J. Heart Fail. 2021. Vol. 23(10). P. 1576–1594.
7. McDonagh T.A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42(36). P. 3599–3726. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
8. Heidenreich P.A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure // Circulation. 2022. Vol. 145(18). P. e895–e1032.
9. Pieske B. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm // Eur. Heart J. 2019. Vol. 40(40). P. 3297–3317.
10. Lam C.S., Solomon S.D. The Middle Road in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol. 75(2). P. 175–178.
11. Yamamoto N. et al. Utility of Non-Invasive Cardiac System (NICaS) in evaluating hemodynamic parameters in heart failure patients // J. Clin. Monit. Comput. 2022. Vol. 36(5). P. 1203–1211.
12. Burkhoff D., Tyberg J.V. Hemodynamics of heart failure // Cardiol. Clin. 2014. Vol. 32(1). P. 1–17.
13. Bayés-Genís A., Lupón J. et al. Use of NT-proBNP in clinical practice // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37(30). P. 2530–2535.
14. Dokainish H. et al. Incremental value of BNP and tissue Doppler echocardiography in the diagnosis of diastolic heart failure // Am. J. Cardiol. 2011. Vol. 107(5). P. 757–761.
15. Ziaeeian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure // Nat. Rev. Cardiol. 2022. Vol. 19(5). P. 339–352. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00626-6>
16. Vaduganathan M. et al. Global burden of heart failure: implications for prevention and management // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol. 76(17). P. 1747–1760.
17. Ponikowski P. et al. Heart failure after myocardial infarction // Eur. J. Heart Fail. 2020. Vol. 22(9). P. 1641–1652.
18. Lang R.M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. 2015. Vol. 16(3). P. 233–271.
19. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39(33). P. 3021–3104.
20. Alberti K.G.M.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome // Circulation. 2009. Vol. 120(16). P. 1640–1645.
21. Seferovic P.M. et al. Heart failure and diabetes: understanding the bidirectional link and improving outcomes // Eur. J. Heart Fail. 2022. Vol. 24(1). P. 15–28. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ehfj.2361>
22. Zambolli F., Magri D., Malfatto G. et al. Reference values of impedance cardiography parameters in adults: results from the Italian multicenter study // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2021. Vol. 41(2). P. 163–172.
23. Ganiev T.Sh., Toshpulotov A.A. Роль биоимпедансного анализа в оценке гемодинамики при скрытых формах ХСН // Кардиология Узбекистана. 2023. № 2. С. 45–50.
24. Ganiev T.Sh., Khakimova M.R. Диагностика и мониторинг скрытой ХСН: значение биоимпедансного контроля // Журнал «Врач». 2023. № 3. С. 28–32.
25. Boltaeva G.Yu., Mirzaeva T.M. Биоимпеданс в диагностике скрытой ХСН у пациентов с метаболическим синдромом // Вестник терапии. 2023. № 1. С. 41–46.
26. Komarova T.V. и др. Стратификация риска при ХСН: возможности биоимпедансного анализа // Кардиология. 2022. № 10. С. 55–59.
27. Kvasha T.E., Kaznacheeva S.V. Изменения гемодинамики при ожирении: значение БИА // Клиническая медицина. 2021. № 4. С. 52–55.
28. Karimov Sh.Kh., Saidov Sh.T. Современное состояние и перспективы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Узбекистан // Кардиология Узбекистана. 2021. № 1. С. 4–9.
29. Инструкция по медицинскому применению системы NICaS. – Тель-Авив: Medasense, 2020. С. 24. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.medasense.com/nicas>

-
-
30. Инструкция по медицинскому применению системы NICaS. – Регистрационное удостоверение Минздрава РУз №001000 от 2019 г.
 31. Cowie M.R., Ponikowski P. The epidemiology of heart failure // In: Handbook of Heart Failure. – Springer, 2021. P. 21–39.
 32. Государственная программа развития здравоохранения Республики Узбекистан на 2022–2026 гг. – Постановление Кабинета Министров РУз № 806 от 18.12.2021 г. – [Официальный документ].

УДК: 615.036.6-796.035-616.12-008.46

THE EFFECTIVENESS OF AEROBIC EXERCISES IN THE DEVELOPMENT OF EXERCISE TOLERANCE AND IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AT THE REHABILITATION PERIOD

USMANKHODJAEVA A.A.¹ TULYAGANOVA D.K.^{1,2} NURITDINOVA S.K.^{1,2}

*Tashkent State Medical University;
SI «Republican specialized scientific and practical medical center for therapy and medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan*

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF AEROBIC EXERCISES IN THE DEVELOPMENT OF EXERCISE TOLERANCE AND IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AT THE REHABILITATION PERIOD

Usmankhodjaeva A.A.¹ Tulyaganova D.K.^{1,2} Nuritdinova S.K.^{1,2}

Tashkent State Medical University, SI «Republican specialized scientific and practical medical center for therapy and medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Chronic heart failure is associated with structural and functional disorders that burden the patients, their families and the health system. Physical rehabilitation exercises are known to improve functional capacity and health-related quality of life of this category of patients and reduce their hospital readmissions. A unified strict-standard program for the physical rehabilitation of cardiac patients is being updated in Uzbekistan.

A cohort of 150 male and female patients with ischemic chronic heart failure, aged 40 to 82 years (mean age 64,19±0,42 years) and with a disease duration of 8,7±3,56 years, was divided into three groups based on the intervention type and functional capacity values. The patients received only drug therapy (group 1), drug therapy+aerobic walking exercise (group 2), and drug therapy walking+lug muscle stimulation on MOTOMED VIVA 2 (group 3). After six months of physical rehabilitation, all patients under study were re-examined using the Six-Minute Walking test. In the group with CHF FC II and the one with CHF FC I, a significant increase in the SMW distance (by 18.17 % and 14.97 %, p<0,001, respectively) was registered, while in the group of CHF patients with FC III, this indicator was 23,28 % (p<0,001). At the same time, no complications of the rehabilitation course were registered.

The obtained results demonstrate a significant improvement in health-related quality of life in the patients under study.

Keywords: chronic heart failure, rehabilitation exercise, functional capacity, health-related quality of life.

XULOSA

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARNING HAYOT SIFATINI OSHIRISHDA VA JISMONIY YUKLAMAGA TOLERANTLIKNI RIVOJLANTIRISHDA AEROBIK MASHQLARNING REABILITATSIYA DAVRIDAGI SAMARADORLIGI

Usmanxo'jayeva A.A.¹, Tulaganova D.K.^{1,2}, Nuritdinova S.K.^{1,2}

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, «Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, Toshkent, O'zbekiston

Surunkali yurak yetishmovchiligi (SYe) bemorlar, ularning oila a'zolari va butun sog'liqni saqlash tizimi uchun katta yuk bo'lib hisoblanadigan tuzilish va funksional buzilishlar bilan kechadi. Jismoniy reabilitatsiya dasturlari ushbu toifadagi bemorlarda funksional imkoniyatni oshirishi, sog'liq bilan bog'liq hayot sifatini yaxshilashi hamda kasalxonaga qayta yotqizilish holatlarini kamaytirishi ilmiy jihatdan isbotlangan. Hozirgi vaqtda O'zbekiston Respublikasida yurak-qon tomir kasalliklariga chalingan bemorlar

uchun yagona standartlashtirilgan jismoniy reabilitatsiya dasturi yangilanmoqda.

Tadqiqotga 40 yoshdan 82 yoshgacha bo'lgan (o'rtacha yosh – $64,19 \pm 0,42$ yil), kasallik davomiyligi $8,7 \pm 3,56$ yilni tashkil etuvchi 150 nafar erkak va ayol bemorlar jalb etildi. Tadqiqot ishtirokchilari amalga oshirilgan intervensiya turi va funksional imkoniyatlar darajasiga ko'ra uch guruhga ajratildi:

1. faqat dori vositalari bilan davolanganlar;
2. dori vositalari + aerobik mashqlar (yurish);
3. dori vositalari + yurish + MOTOMED VIVA 2 apparatida oyoq mushaklarini elektrostimulyatsiya qilish.

6 oylik reabilitatsiya kursidan so'ng barcha bemorlarda olti daqiqalik yurish sinovi takroran o'tkazildi. SYe II FK va I FK guruhlarida sinov masofasi mos ravishda 18,17 % va 14,97 % ga ($p < 0,001$) oshgani aniqlandi, III FK guruhida esa bu ko'rsatkich 23,28 % ni tashkil etdi ($p < 0,001$). Reabilitatsiya jarayoni davomida asoratlari qayd etilmadi.

Olingan natijalar SYe bilan og'rigan bemorlarda kompleks jismoniy reabilitatsiya dasturidan so'ng funksional imkoniyat va sog'liq bilan bog'liq hayot sifatining sezilarli darajada yaxshilanganini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: surunkali yurak yetishmovchiligi, jismoniy reabilitatsiya, funksional imkoniyat, sog'liq bilan bog'liq hayot sifati.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЭРОБНЫХ УПРАЖНЕНИЙ В РАЗВИТИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И ПОВЫШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Усманходжаева А.А.¹, Туляганова Д.К.^{1,2}, Нуритдинова С.К.^{1,2}

Ташкентский государственный медицинский университет, ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается структурными и функциональными нарушениями, оказывающими значительное влияние на пациентов, их семьи и систему здравоохранения в целом. Доказано, что программы физической реабилитации способствуют повышению функциональной способности и улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, у данной категории больных, а также снижают частоту повторных госпитализаций. В Республике Узбекистан в настоящее время проводится обновление единой стандартизированной программы физической реабилитации кардиологических пациентов.

В исследование были включены 150 пациентов обоего пола с хронической сердечной недостаточностью в возрасте от 40 до 82 лет (средний возраст – $64,19 \pm 0,42$ года; средняя длительность заболевания – $8,7 \pm 3,56$ года). В зависимости от вида вмешательства и исходного уровня функциональных возможностей пациенты были распределены на три группы:

1. получавшие только медикаментозную терапию;
2. медикаментозную терапию в сочетании с аэробными упражнениями (ходьба);
3. медикаментозную терапию, ходьбу и электростимуляцию мышц нижних конечностей на аппарате MOTOMED VIVA 2.

По завершении 6-месячного курса реабилитации всем участникам был проведен повторный шестиминутный тест ходьбы. В группах пациентов с ХСН II ФК и ХСН I ФК зафиксировано достоверное увеличение дистанции теста – на 18,17 % и 14,97 % соответственно ($p < 0,001$), а в группе с ХСН III ФК – на 23,28 % ($p < 0,001$). Осложнений в ходе реабилитационного процесса не отмечено.

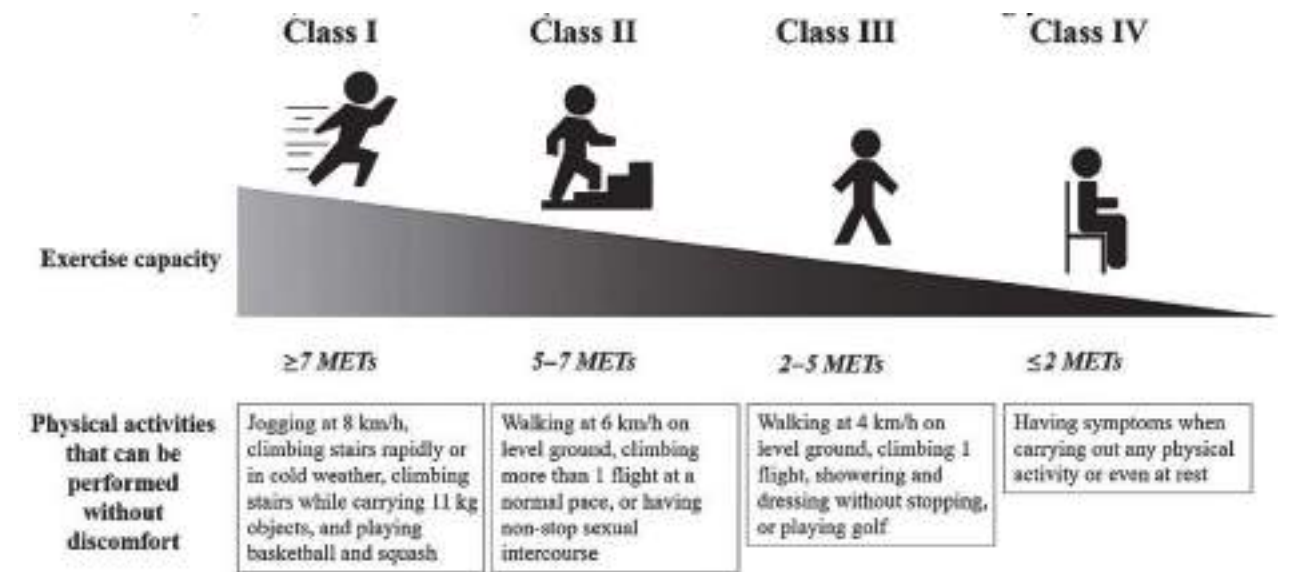
Полученные результаты свидетельствуют о значительном повышении функциональной способности и улучшении качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после прохождения комплексной программы физической реабилитации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, физическая реабилитация, функциональная способность, качество жизни, связанное со здоровьем

Introduction. Chronic heart failure (CHF) is known to be a complex clinical syndrome associated with structural and functional disorders that significantly burden the patients, their families and society [Roth GA, et al., 2015; James SL, et al., 2018]. The CHF patients suffer from pulmonary congestion and poor ventilatory efficiency [Verbrugge FH, et al., 2020]. The disease is accompanied by exercise intolerance, fatigue, and dyspnea, peripheral edema, elevated resting heart rate (HR) and reduced cardiac output deteriorate the health-related quality of life of CHF patients of all ages. It is worth mentioning that recently, people with cardiovascular disease were found to be more vulnerable to COVID-19-related heart

failure [Wu YC, et al., 2023]. A follow-up study conducted in Spain revealed that one year after hospital admission, 2 % of adults who survived from acute COVID-19 develop HF [Maestre-Muñiz MM, et al., 2021].

Functional capacity classification. The functional capacity (FC) of CHF patients was originally classified by the New York Heart Association (NYHA) in 1921 and was updated several times in the following years.



Note: from Wu YC, Chen CN. Physical Therapy for Adults with Heart Failure. Phys Ther Res. 2023; 26(1):1-9.

Usually, CHF patients under optimal medical therapy are asymptomatic or only mildly symptomatic [Sabbah HN, 2017]. However, even though rehabilitation programs following a cardiovascular event are a generally accepted recommendation in the clinical practice guidelines [Piepoli MF, et al., 2016], participation and adherence of cardiac patients are far below desired rates and vary broadly between hospitals and countries [Ruano-Ravina A, et al., 2016; González-Salvado V, 2019].

It is well known that physical rehabilitation exercises improve functional capacity and health-related quality of life (HRQoL) and reduce hospital readmissions [Shoemaker MJ, et al., 2020]. However, the unified strict-standard program for physical rehabilitation of CHF patients of various ages is being developed in Uzbekistan. Hence, the issue of studying the effectiveness of aerobic physical exercises considering the indicators of physical activity tolerance and indicators of HRQoL at the stage of rehabilitation of CHF patients, is relevant.

Study objective. The research was designed to evaluate the impact of aerobic exercise on exercise tolerance and HRQoL in the period of rehabilitation of CHF patients under study.

Material and methods. The study involved 150 patients with coronary heart disease with stable angina complicated with ischemic CHF: 91 (60,67 %) men and 59 (39,33 %) women, aged 40 to 82 years (mean age 64,19±0,42 years). All patients were thoroughly examined upon inclusion in the study and again after 6 months: the SMW (six-minute walk test), which assessed exercise tolerance. HRQoL was examined using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire [Rector TS, et al., 1987].

Verification of the diagnosis of coronary heart disease was based on the clinical manifestation of the disease, history, laboratory and instrumental data. Of all the patients, 99 (66 %) had FC II, and the remaining 51 (34 %) had FC III. Forty-one patients (27,3 %) had a history of myocardial infarction. The CHF patient's functional capacity (FC) was determined in accordance with the classification of the New York Heart Association (NYHA 2023) [NYHA Classification, 2023]. The duration of the disease was 8,7±3,56 years. There were 48 (32 %) patients with CHF with FC I, 61 (40,67 %) with FC II, and the remaining 41 (27,33 %) were patients with FC III. The examined patients received drug therapy on admission and for the next 6 months, including ACE inhibitors and/or ARA II antagonists, beta-blockers, antiplatelet agents, spironolactone and diuretics.

Depending on the intervention method, the patients were divided into three groups: group 1 or comparison group consisted of 50 patients (33,33 %) who received only drug treatment. Group 2 included 54 (36 %) patients who were prescribed drug treatment and a generally accepted set of physical exercises, i.e., morning exercises, and tailored walking as an aerobic exercise. The set was to last 30 minutes. Daily

30-minute tailored walking aimed at achieving the aerobic threshold (60–70 % of the maximum heart rate) was mandatory. The third group included 46 patients (30,67 %) who received drug therapy and the set of physical exercises, which included morning exercises, with a mandatory component of physical training on the MOTOMED VIVA 2 device that provides motor activity of the leg muscles. The initial level of difficulty was 5.3.1 in FC I, II and III, respectively. The exercises lasted 30 minutes and allowed to achievement the aerobic threshold (60–70 % of the maximum heart rate).

All patients underwent a 6-minute walking test. The CHF patients with FC III walked the shortest distance, which was only $168,90 \pm 2,47$ m, while the distance for the CHF FC II and FC I groups was longer by 38,5 % ($p < 0,001$) and 48,8 % ($p < 0,001$), respectively (see Table 1).

Table I

The clinical condition dynamics of chf patients according to the smw test

SMW (m)	Baseline (m, n=150)	6 mo later (m, n=150)	%	P
CHF FC I (n=48)	$438,16 \pm 1,35$	$503,83 \pm 4,77^{**}$	14,97	$p < 0,001$
CHF FC II (n=61)	$345,90 \pm 2,93$	$408,77 \pm 4,60^{**}$	18,17	$p < 0,001$
CHF FC III (n=41)	$168,90 \pm 2,47$	$208,22 \pm 3,26^{**}$	23,28	$p < 0,001$

Note: $p < 0,001$ – differences are significant when comparing the values before treatment.

After 6 months of physical rehabilitation, all CHF patients under study were re-examined with the SMW test. It was found that in the group with CHF FC II and the one with CHF FC I, there was a significant increase in the SMW distance (by 18,17 % and 14,97 %, $p < 0,001$, respectively), while in the group of CHF patients with FC III, this indicator was 23,28 % ($p < 0,001$). At the same time, no complications of the 6-month physical rehabilitation course were registered.

The HRQoL was assessed with the questionnaires of the Minnesota Questionnaire for Quality of Life in CHF Patients initially and 6 months after the treatment. The maximum number of points is 105, which corresponds to the worst HRQoL. The results of the initial data on the HRQoL showed that the total indicator of physical health in patients with CHF FC I was 24,54 points ($p < 0,001$), which showed a moderate decrease in the HRQoL of the examined CHF patients (see Table 2). In the group of CHF patients with FC II and III, it was 32,42 and 44,39 points, respectively, i.e., showing a significant deterioration in the HRQoL of the patients.

Table II

Dynamics of quality of life of patients depending on the functional condition of chf

Quality of life (points)	Baseline (n=150)	6 mo later (n=150)	%	P
CHF FC I (n=48)	$24,54 \pm 0,27$	$20,83 \pm 0,30^{**}$	-15,11	$p < 0,001$
CHF FC II (n=61)	$32,42 \pm 0,34$	$26,43 \pm 0,32^{**}$	-18,48	$p < 0,001$
CHF FC III (n=41)	$44,39 \pm 0,23$	$32,90 \pm 0,25^{**}$	-25,88	$p < 0,001$

Note: $p < 0,001$ – differences are significant compared to the indicators before treatment.

The analysis of HRQoL dynamics according to the Minnesota questionnaire after six months of treatment demonstrated some improvement (Table 3). The average number of points in the group with CHF FC I after 6 months was $20,83 \pm 0,30$ ($p < 0,001$); in the group with CHF FC II, there was a significant decrease of 18,48 % ($p < 0,001$), and in the third, it was $32,90 \pm 0,25$ ($p < 0,001$). Thus, the inclusion of the physical rehabilitation program in the treatment of CHF patients contributes to a significant improvement in HRQoL.

Table III

Dynamics of the clinical condition of chf patients according to the clinical assessment scale (cas), smw and hrqol after six months of treatment

CHF	Baseline (m, n=150)		6 mo later (m, n=150)	
	SMW (m)	HRQoL	SMW (m)	HRQoL
FC I (n=48)	$438,16 \pm 1,35$	$24,54 \pm 0,27$	$503,83 \pm 4,77^{**}$	$20,83 \pm 0,30^{**}$
FC II (n=61)	$345,90 \pm 2,93$	$32,42 \pm 0,34$	$408,77 \pm 4,60^{**}$	$26,43 \pm 0,32^{**}$
FC III (n=41)	$168,90 \pm 2,47$	$44,39 \pm 0,23$	$208,22 \pm 3,26^{**}$	$32,90 \pm 0,25^{**}$

Note: $p < 0,001$ – differences are significant when comparing the values before treatment.

In group 1 of the patients with CHF FC I, against the background of drug therapy, HRQoL and the total score on the SMW scale decreased by 35,4 %, 50 % ($p<0,001$), and in the 2nd patient group – by 37,63 % and 58 % ($p<0,001$), respectively. In CHF FC II in patients of the 1st group the values decreased by 23,88 %, 32,60 % ($p<0,001$), and in the 2nd group – by 29,73 %, 44,69 % ($p<0,001$), respectively: with FC III in patients in the first group by 18,86 %, 42,28 % and 36,68 % ($p<0,001$), in the second group by 18,43 %, 52,13 % and 42,18 % ($p<0,001$), respectively, compared to the baseline level. Improvement of the patients' HRQoL was accompanied by an increase in the patients' tolerance to physical activity with an increase in the 6-minute walk distance in patients with FC I, II and III of the 1st group by 18,04 %, 27,41 % and 49,16 % ($p<0,001$), respectively. In the 2nd group by 20,49 % ($p<0,001$), 32,15 % and 53,50 % ($p<0,001$), respectively, compared with the initial SMW indicators.

In the 2nd group, the total HRQoL index improved from the initial values in patients with FC I by 32,4 % and 50,7 % ($p<0,001$), in patients with FC II by 25 % and 42,6 % ($p<0,001$), and in patients with FC III by 23,8 % and 29,2 % ($p<0,001$), respectively. At the same time, the SMW distance increased in patients with FC I, II, and III of the 1st group by 13,1 %, 14,5 % and 16,6 % ($p<0,001$), in patients of the 2nd group by 16,3 %, 19,4 % and 23 % ($p<0,005$), respectively.

Discussion. The number one cause of death in low- and middle-income countries, including those in Central Asia, is now cardiovascular diseases (CVD) [WHO, World Health Statistics, 2009]. This situation results, among other causes, from insufficient preventive care, incomplete rehabilitation after discharge from the hospital, and a lack of education of patients [Aringazina A, et al., 2018]. However, there are a lot of contraindications to physical exercises for CHF patients that should be considered [Zhadan A.V., 2017]. Most of them are related to the threat of sudden cardiac death. Exercise-based cardiac rehabilitation programs have demonstrated effective mitigation of cardiac symptoms and HRQoL improvement. In addition, these programs significantly reduce re-hospitalisation rates, new severe cardiovascular events, and cardiovascular mortality [Anderson L, et al., 2016].

The issue of the nature and methodology of training, adequate methods of tailored physical activity, and its effectiveness depending on the different durations of training courses remains disputable. Currently, it is generally accepted that physical exercises increase tolerance to physical activity, improve the HRQoL and general health in CHF patients [Pelliccia A, et al., 2021]. Hence, physical training can be widely introduced into standard therapy as an auxiliary intervention in CHF patients, along with programs of education of patients and their relatives.

REFERENCES

1. Tulyaganova D.K., Yunusova N.SH. Otsenka effektivnosti reabilitatsionnykh programm i kachestvo zhizni bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu, «O'zbekiston Harbiy Tibbiyoti» ilmiy-amaliy zhurnali, 2024. №3, pp. 378–380.
2. Lorell B.H., Carabello B.A. Left ventricular hypertrophy: Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000. Vol. 102. p. 470–479. Doi: 10.1161/01.CIR.102.4.470.
3. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 117–171. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
4. Platt C., Houstis N., Rosenzweig A. Using exercise to measure and modify cardiac function. *Cell Metabolism*. 2015. Vol. 21(2). P. 227–236. Doi:10. 1016/j.cmet. 2015.01.014
5. Sattarova D., Usmanhodjaeva A. Impact of Post-Load Recovery on Quality of Life in Athletes with Visual Impairment, International Conference on Patient-Centered Approaches to Medical Intervention. Taylor & Francis Group, London, 2024.
6. Severino P., D'Amato A., Pucci M., et al. Ischemic Heart Disease and Heart Failure: Role of Coronary Ion Channels. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 30. Vol. 21(9). P. 3167. Doi: 10.3390/ijms21093167.
7. Sharpe N. Left ventricular remodeling: Pathophysiology and treatment. *Heart Fail. Monit*. 2003. Vol. 4. P. 55–61. PMID: 14724719.
8. Thomas H., Diamond J., Viecoy A., et al. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000–2016. The Path to Prevention and Control. *Global Heart*. 2018. Vol. 13(3). P. 143–163. <https://globalheartjournal.com/articles/443/files/submission/proof/443-1-879-1-10-20191226.pdf>.
9. Vargas JAL, Pereira-Rodriguez J.E., Perez-Vazques D.I., et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on the ischemic threshold in patients with high-risk ischemic heart disease. *European*

10. Westerhof N., Boer C., Lamberts R.R., Sipkema P. Cross-Talk Between Cardiac Muscle and Coronary Vasculature. *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. P. 1263–1308. Doi: 10.1152/physrev. 00029.2005.

УДК 616.12-008.331,1-085.2:616-073,75

СТРАТИФИКАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ БИОИМПЕДАНСНОЙ ФЕНОТИПИЗАЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ПОЛИПРАГМАЗИИ

ОЛИМЖОНОВ Д.Д., АЛЯВИ А.Л.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

POLIPRAGMAZIYANI MINIMALLASHTIRISH UCHUN GEMODINAMIKANING BIOIMPEDANS
FENOTIPLASHIGA ASOSLANGAN ANTIGIPERTENZIV TERAPIYANI STRATIFIKATSIYASI

Olimjonov D.D., Alyavi A.L.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,
Toshkent, O'zbekiston

Tadqiqot maqsadi. Bioimpedans asosidagi gemodinamik fenotiplashga tayangan maqsadli monoterapiyaning I–II bosqichdagi arterial gipertenziyalı bemorlarda arterial qon bosimi (AQB) nazoratiga erishishdagi samaradorligini baholash.

Materiallar va usullar. Nazorat qilinmayotgan arterial gipertenziyasi bo'lgan 120 nafar bemor ishtirokida istiqbolli, ochiq, randomizatsiya qilinmagan tadqiqot o'tkazildi. Bemorlar ikki gemodinamik fenotipga ajratildi: vazokonstriktor va hajmga bog'liq. Bioimpedans tahlili (NICaS) yordamida umumiy periferik tomir qarshiligi (TPR) hamda organizmning umumiy suv miqdori (TBW) baholandi. Fenotipga muvofiq ravishda mos monoterapiya tayinlandi: vazokonstriktor fenotip uchun amlodipin (5 mg/kun), hajmga bog'liq fenotip uchun indapamid (2,5 mg/kun).

Natijalar. Davolashning 10-kunida har ikkala guruhda TPR va TBW ko'rsatkichlarining sezilarli pasayishi ($p < 0,001$) va AQB normallasuvi kuzatildi. Maqsadli AQB darajasi ($< 140/90$ mm simob ustuni) vazokonstriktor fenotipli bemorlarning 88,5%ida va hajmga bog'liq fenotipli bemorlarning 91,7%ida qo'lga kiritildi; jami muvaffaqiyat 90%ni tashkil etdi.

Xulosa. Bioimpedans tahliliga tayangan shaxsiylashtirilgan antigipertenziv yondashuv AQBni nazorat qilishda samarali hisoblanadi. Ushbu usul polifarmatsiyani minimallashtirish, qisqa muddatda maqsadli AQB darajasiga erishish, bemorlarning davolanishga rioya qilishini oshirish va nojo'ya ta'sirlar xavfini kamaytirishga xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: gipertenziya, bioimpedans, gemodinamika, fenotiplash, vazokonstriksiya, monoterapiya, TPR, TBW, nazorat, polifarmatsiya.

SUMMARY

STRATIFICATION OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY BASED ON BIOIMPEDANCE PHENOTYPING
OF HEMODYNAMICS TO MINIMIZE POLYPRAGMASIA

Olimzhonov D.D., Alyavi A.L.

SI «Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Objective. To evaluate the effectiveness of targeted monotherapy based on bioimpedance phenotyping of hemodynamic profiles in achieving blood pressure control in patients with stage I–II hypertension.

Methods. A prospective, open-label, non-randomized study was conducted involving 120 patients with uncontrolled hypertension. Bioimpedance analysis (NICaS device) was used to assess total peripheral resistance (TPR) and total body water (TBW) to stratify patients into three hemodynamic phenotypes: vasoconstrictor, volume-dependent, and mixed.

Results. After 10 days of targeted monotherapy, significant reductions in both TPR and TBW were observed in the vasoconstrictor and volume-dependent phenotypes, respectively. The goal blood

pressure (< 140/90 mmHg) was achieved in 90 % of patients without adverse events.

Conclusions. Personalized monotherapy, guided by bioimpedance analysis, is an effective strategy for achieving rapid blood pressure control in hypertensive patients. This approach minimizes polypharmacy and enhances patient adherence to treatment.

Keywords: hypertension; bioimpedance; hemodynamics; phenotyping; vasoconstriction; monotherapy; TPR; TBW; control; polypharmacy

РЕЗЮМЕ

СТРАТИФИКАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ БИОИМПЕДАНСНОЙ ФЕНОТИПИЗАЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ПОЛИПРАГМАЗИИ

Олимжонов Д.Д., Аляви А.Л.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Оценить эффективность целевой монотерапии, основанной на биоимпедансном фенотипировании гемодинамических профилей, в достижении контроля артериального давления (АД) у пациентов с гипертонической болезнью I–II стадии.

Материалы и методы. Проведено проспективное, открытое, нерандомизированное исследование с участием 120 пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Пациенты были стратифицированы на два гемодинамических фенотипа: вазоконстрикторный и объёмзависимый. Биоимпедансный анализ (NICaS) использовался для оценки общего периферического сосудистого сопротивления (TPR) и общего содержания воды в организме (TBW). В зависимости от фенотипа, назначалась соответствующая монотерапия: амлодипин (5 мг/сут) для вазоконстрикторного фенотипа и индапамид (2,5 мг/сут) для объёмзависимого.

Результаты. Через 10 дней лечения в обеих группах наблюдалось значительное снижение показателей TPR и TBW ($p < 0,001$), а также нормализация артериального давления. Целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 88,5 % пациентов с вазоконстрикторным и 91,7 % с объёмзависимым фенотипом, что в совокупности составило 90 % успешных случаев.

Заключение. Персонализированный подход к антигипертензивной терапии на основе биоимпедансного анализа является эффективным методом для контроля артериального давления. Использование этого метода позволяет минимизировать полифармацию и достичь целевых уровней АД в краткие сроки, что повышает приверженность пациентов к лечению и снижает риск побочных эффектов.

Ключевые слова: гипертензия; биоимпеданс; гемодинамика; фенотипизация; вазоконстрикция; монотерапия; TPR; TBW; контроль; полипрагмазия.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения, определяя высокий уровень заболеваемости и смертности вследствие сердечно-сосудистых осложнений [1–3]. По данным ВОЗ, распространённость АГ среди взрослого населения превышает 30 %, при этом лишь около 40 % пациентов достигают целевых уровней артериального давления (АД) даже при длительной фармакотерапии [4, 5].

Несмотря на значительные успехи в разработке антигипертензивных средств, сохраняется тенденция к полифармации – назначению избыточного числа препаратов без чёткого патогенетического обоснования, что ведёт к росту частоты побочных эффектов, снижению приверженности лечению и экономической неэффективности [6, 7].

Одной из ключевых причин недостаточного контроля АД является отсутствие персонализированного подхода к выбору терапии с учётом индивидуальных гемодинамических механизмов гипертензии. Установлено, что гипертензия представляет собой не гомогенное заболевание, а совокупность различных фенотипов гемодинамической дисрегуляции, включающих вазоконстрикторный, объёмзависимый и смешанный типы [8–10]. Для объективной стратификации этих фенотипов особую значимость приобретает биоимпедансный анализ (БИА) – метод неинвазивного определения электрического сопротивления тканей, позволяющий количественно оценивать показатели системной гемодинамики, такие как общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, TPR) и общее содержание воды в организме (Total Body Water, TBW) [11–14].

Повышение TPR отражает преобладание артериолярного спазма и избыточного симпатического тонуса, тогда как увеличение TBW свидетельствует о задержке жидкости и преобладании объёмного механизма гипертензии [15]. Эти параметры обеспечивают фундаментальную основу для

гемодинамического фенотипирования АГ, что позволяет дифференцированно подходить к выбору антигипертензивной терапии.

В частности, у пациентов с вазоконстрикторным типом гемодинамики патофизиологически обосновано применение антагонистов кальция или ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, направленных на снижение сосудистого тонуса, тогда как при объёмзависимом типе более эффективными являются диуретики, уменьшающие внутрисосудистый объём циркулирующей жидкости [16–18].

Тем не менее, в реальной клинической практике эти подходы нередко игнорируются, что приводит к нецелесообразному комбинированию препаратов уже на начальном этапе терапии [19]. Это усиливает медикаментозную нагрузку и увеличивает риск лекарственных взаимодействий, особенно у пациентов пожилого возраста и с коморбидной патологией [20, 21]. Современные клинические рекомендации (ESC/ESH, 2018; AHA/ACC, 2020) допускают индивидуализацию стартовой терапии, однако не предлагают инструментальных критериев для выбора препарата первого ряда [22, 23]. В этой связи использование БИА как метода персонализированной стратификации антигипертензивной терапии представляется перспективным направлением клинической кардиологии [24–26].

Научная новизна и гипотеза исследования. Предполагается, что использование биоимпедансного фенотипирования для индивидуального подбора антигипертензивной монотерапии позволит достичь целевых уровней АД в кратчайшие сроки, снизив необходимость комбинированного лечения и риск полифармации.

Цель исследования. Оценить эффективность целевой монотерапии, основанной на биоимпедансном фенотипировании гемодинамических профилей, в достижении контроля АД у пациентов с гипертонической болезнью I–II стадии в течение 10-дневного периода наблюдения.

Материалы и методы. Проведено проспективное, открытое, одноцентровое, нерандомизированное исследование, направленное на оценку эффективности целевой антигипертензивной монотерапии, назначаемой на основании биоимпедансного гемодинамического фенотипирования. Исследование осуществлялось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации (г. Ташкент, Узбекистан) в течение 2024 года.

Характеристика выборки: В исследование включены 120 пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией I–II стадии по классификации ВОЗ (2020). Возраст пациентов варьировал от 35 до 65 лет (средний возраст $54,2 \pm 9,1$ года); мужчин – 42 %, женщин – 58 %. Все пациенты имели стабильное течение заболевания, без выраженной сопутствующей кардиальной, почечной или эндокринной патологии.

Критерии включения

- Диагноз гипертонической болезни I–II стадии, подтверждённый клинически.
- Офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. при включении.
- Отсутствие приёма более двух антигипертензивных препаратов в течение последних 30 дней.
- Подписанное информированное согласие на участие.

Критерии исключения

- Вторичная артериальная гипертензия (реноваскулярная, эндокринная, лекарственная).
- Сердечная недостаточность IIБ–III стадии по NYHA.
- Хроническая болезнь почек ≥ 3 стадии (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).
- Острые воспалительные и эндокринные заболевания.
- Приём системных глюкокортикостероидов или диуретиков в течение 2 недель до включения.

Методы исследования Биоимпедансный анализ гемодинамического фенотипирования проводилось с использованием аппарата NICA-S (NI Medical, Израиль), работающего по принципу реографического биоимпедансного мониторинга с интегральной оценкой параметров периферической циркуляции.

Основными оцениваемыми показателями являлись:

- Total Peripheral Resistance (TPR, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$) – интегральный показатель сосудистого сопротивления.
- Total Body Water (TBW, % от массы тела) – общий объём воды в организме, отражающий гидратационный статус.

Измерения проводились в положении лёжа после 10-минутного отдыха, при температуре помещения 22–24°C, в утренние часы (8:00–10:00). Для повышения точности использовались одноразовые электродные пары, устанавливаемые на дистальные отделы конечностей.

Фенотипическая стратификация. На основании полученных данных пациенты были стратифицированы на три гемодинамических фенотипа:

1. Вазоконстрикторный фенотип ($n=52$): $TPR > 1500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ при $TBW < 50 \%$.
2. Объёмзависимый фенотип ($n=48$): $TBW > 50 \%$ при $TPR < 1500 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$.
3. Смешанный фенотип ($n=20$): сочетание повышения TPR и TBW .

Пациенты третьей группы не включались в оценку эффективности, чтобы исключить перекрёстное влияние механизмов. В соответствии с фенотипом гемодинамики применялись следующие режимы целевой монотерапии:

- Вазоконстрикторный фенотип: антагонист кальция – амлодипин в дозе 5 мг 1 раз в сутки.
- Объёмзависимый фенотип: тиазидоподобный диуретик – индапамид в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность терапии составляла 10 дней. Пациенты соблюдали стандартный гипонатриевый рацион и режим физической активности, исключающий значительные колебания водно-солевого баланса. Контроль эффективности проводился по динамике следующих показателей: Систолическое и диастолическое офисное АД (среднее из трёх измерений), показатели TPR и TBW по данным биоимпедансного анализа, достижение целевого уровня АД ($< 140/90 \text{ мм рт. ст.}$), частота нежелательных явлений.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета IBM SPSS Statistics 25.0. Для проверки нормальности распределения применялся тест Шапиро–Уилка. Сравнение количественных данных до и после лечения проводилось по парному критерию Стьюдента (t -test). Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Все измерения проводились в одинаковых условиях одним оператором, что исключало межисследовательскую вариабельность. Контроль качества биоимпедансных измерений осуществлялся через встроенные алгоритмы NICaS, обеспечивающие автоматическую калибровку импедансных каналов.

Результаты В исследование вошли 120 пациентов, из которых 100 соответствовали критериям включения в анализ эффективности (52 пациента – вазоконстрикторный фенотип; 48 пациентов – объёмзависимый фенотип). Ещё 20 пациентов со смешанным гемодинамическим профилем были исключены из основного анализа.

Средний возраст составил $54,2 \pm 9,1$ года, доля мужчин – 42 %, женщин – 58 %. Исходный уровень офисного систолического АД (САД) варьировал от 150 до 180 мм рт. ст. (в среднем $163 \pm 11 \text{ мм рт. ст.}$), диастолического (ДАД) – от 90 до 105 мм рт. ст. (в среднем $97 \pm 7 \text{ мм рт. ст.}$). Преобладал вазоконстрикторный фенотип – 43,3 % ($n=52$), объёмзависимый – 40,0 % ($n=48$), смешанный – 16,7 % ($n=20$). Такое распределение отражает высокую частоту периферического сосудистого типа гипертензии в популяции больных среднего возраста.

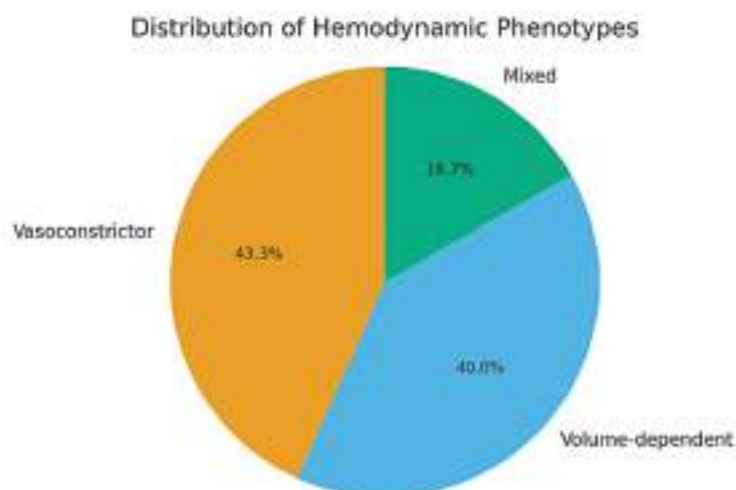


Рис. 1. Распределение пациентов по фенотипам.

Динамика гемодинамических параметров. Через 10 дней целевой монотерапии в обеих группах отмечено достоверное улучшение Вазоконстрикторный фенотип (амлодипин 5 мг/сут):

- TPR снизился с 1840 ± 215 до $1050 \pm 145 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ($\Delta = -790$; $p < 0,001$).
- САД снизилось с 163 ± 11 до $132 \pm 8 \text{ мм рт. ст.}$ ($p < 0,001$).
- ДАД снизилось с 98 ± 7 до $83 \pm 6 \text{ мм рт. ст.}$ ($p < 0,001$).

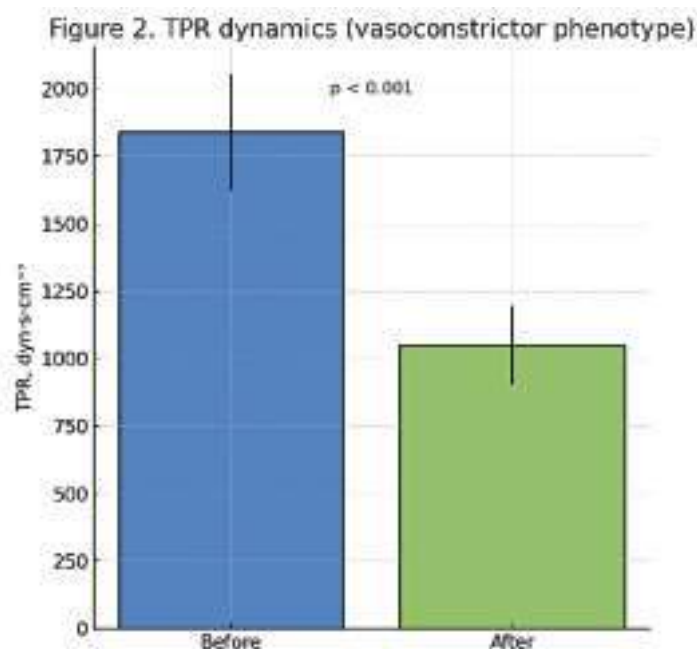


Рис. 2. Динамика TPR у пациентов с вазоконстрикторным фенотипом

Объёмзависимый фенотип (индапамид 2,5 мг/сут):

- TBW уменьшилось с $54,1 \pm 1,3$ % до $50,8 \pm 1,1$ % ($\Delta = -3,3$; $p < 0,001$).
- САД снизилось с 165 ± 10 до 130 ± 7 мм рт. ст. ($p < 0,001$).
- ДАД снизилось с 97 ± 6 до 82 ± 5 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

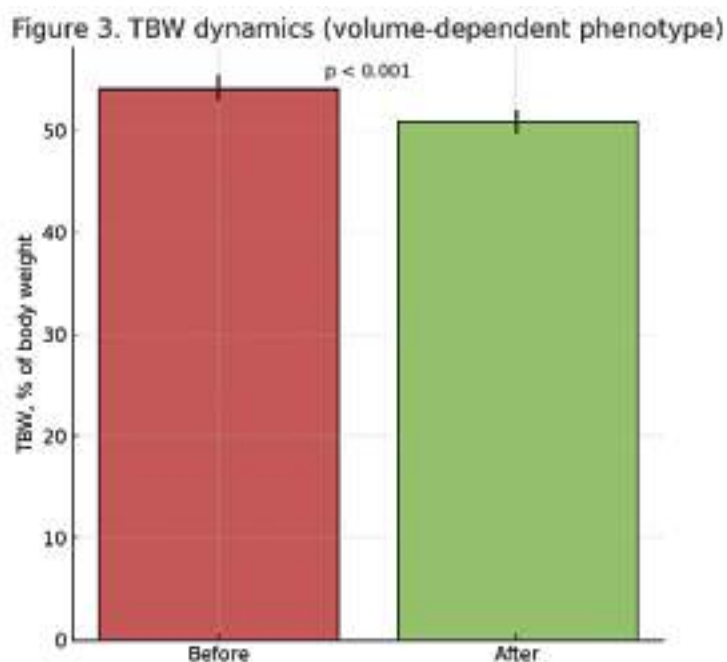


Рис. 3. Динамика TBW у пациентов с объёмзависимым фенотипом.

Целевые уровни АД ($<140/90$ мм рт. ст.) достигнуты у 46 (88,5 %) пациентов вазоконстрикторного фенотипа и у 44 (91,7 %) объёмзависимого, что в совокупности составило 90 % контроля АД.

Нежелательных явлений (головокружение, ортостатическая гипотензия, электролитные нарушения) не зарегистрировано.

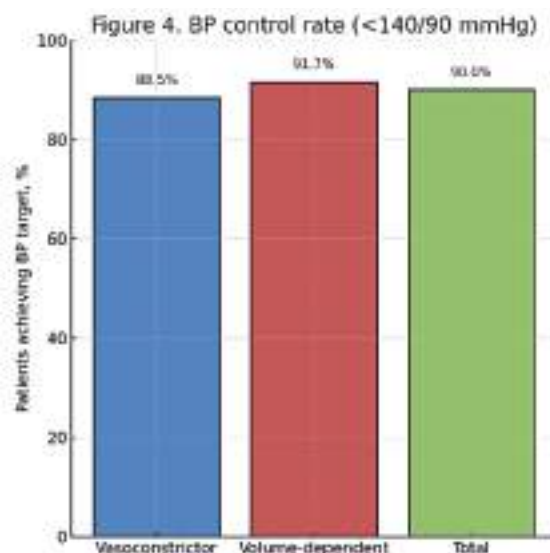


Рис. 4. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД.

Таблица 1

Динамика основных показателей гемодинамики и артериального давления ($M \pm SD$)

Показатель	Фенотип	До лечения	После лечения	Δ (изменение)	p-значение
TPR (дин·с·см ⁻⁵)	Вазоконстрикторный	1840±215	1050±145	-790	< 0,001
TBW (%)	Объёмзависимый	54,1±1,3	50,8±1,1	-3,3	< 0,001
САД (мм рт. ст.)	Вазоконстрикторный	163±11	132±8	-31	< 0,001
ДАД (мм рт. ст.)	Вазоконстрикторный	98±7	83±6	-15	< 0,001
САД (мм рт. ст.)	Объёмзависимый	165±10	130±7	-35	< 0,001
ДАД (мм рт. ст.)	Объёмзависимый	97±6	82±5	-15	< 0,001

Обсуждение Результаты настоящего исследования демонстрируют высокую клиническую эффективность целевой антигипертензивной монотерапии, назначаемой на основании гемодинамического фенотипирования, выполненного с использованием биоимпедансного анализа. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что патофизиологически обоснованный выбор препарата первого ряда, ориентированный на ведущий механизм повышения артериального давления, обеспечивает быстрый контроль гемодинамических параметров и минимизирует необходимость полифармации.

Физиологические и патогенетические аспекты Согласно современным представлениям, артериальная гипертензия представляет собой полиэтиологическое и гетерогенное состояние, обусловленное сложным взаимодействием сосудистых, почечных и нейрогуморальных факторов [1–3]. Доминирование одного из патогенетических звеньев формирует определённый гемодинамический фенотип – вазоконстрикторный, объёмзависимый или смешанный [4, 5].

Вазоконстрикторный фенотип характеризуется повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС, TPR), возникающим вследствие гиперактивности симпатoadренальной системы и эндотелиальной дисфункции. Избыточный кальциевый ток через потенциалзависимые каналы гладкомышечных клеток сосудов способствует вазоконстрикции и ремоделированию артериол [6, 7].

Объёмзависимый фенотип, напротив, связан с нарушением экскреции натрия и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к увеличению общего содержания воды в организме (TBW), росту преднагрузки и объёма циркулирующей крови [8, 9]. Таким образом, два эти механизма патогенетически различны и требуют дифференцированного терапевтического подхода.

Интерпретация клинических результатов. Наше исследование показало, что у пациентов с вазоконстрикторным фенотипом применение антагониста кальция амлодипина в течение 10 дней привело к значимому снижению TPR (-790 дин·с·см⁻⁵; $p < 0,001$) и нормализации артериального давления у 88,5 % больных.

Этот эффект объясняется способностью антагонистов кальция вызывать релаксацию гладкомышечных клеток сосудов посредством блокады кальциевых каналов L-типа, снижением тонуса артериол и уменьшением постнагрузки на левый желудочек [10–12]. Кроме того, амлодипин обладает пролонгированным действием и метаболической нейтральностью, что повышает его безопасность при длительном применении [13].

В группе объёмзависимого фенотипа диуретическая монотерапия индапамидом обеспечила снижение TBW с 54,1 % до 50,8 % от массы тела ($p < 0,001$) и достижение целевого уровня АД у 91,7 % пациентов. Это согласуется с известным механизмом действия тиазидоподобных диуретиков, способствующих увеличению экскреции натрия и воды, снижению объёма плазмы и уменьшению сердечного выброса [14, 15]. Сравнительный анализ показал, что при персонифицированном подборе терапии общая эффективность монотерапии составила 90 %, что значительно превосходит типичные показатели стандартных эмпирических схем лечения (30–40 %) [16–18].

Практическое значение и перспективы исследования. Результаты данного исследования демонстрируют, что применение биоимпедансного анализа для стратификации пациентов с артериальной гипертензией по гемодинамическим фенотипам позволяет достоверно повысить эффективность стартовой антигипертензивной терапии. Использование параметров TPR и TBW в качестве объективных критериев патофизиологической типизации обеспечивает возможность назначения целевой монотерапии, направленной на коррекцию преобладающего механизма нарушения системной гемодинамики.

Такой подход способствует снижению фармакологической нагрузки, сокращению времени до достижения целевых уровней АД и улучшению общей переносимости лечения. Кроме того, фенотипическая дифференциация может служить дополнительным инструментом при планировании дальнейшего терапевтического маршрута и мониторинге эффективности лечения, обеспечивая количественную оценку гемодинамических изменений на фоне терапии.

Перспективы дальнейших исследований связаны с расширением длительности наблюдения, включением смешанных фенотипов и сравнением эффективности БИА-ориентированной стратегии с традиционными алгоритмами комбинированного лечения. Представляется целесообразным проведение многоцентровых рандомизированных исследований, направленных на верификацию полученных результатов и уточнение критериев длительного контроля гемодинамических показателей.

Выводы

1. Применение биоимпедансного анализа для стратификации пациентов с артериальной гипертензией на основе оценки общего периферического сосудистого сопротивления (TPR) и общего содержания воды в организме (TBW) позволяет эффективно индивидуализировать терапевтический подход.
2. Целевая монотерапия на основе гемодинамического фенотипирования, проведённого с использованием БИА, позволяет достигать контроля артериального давления у 90 % пациентов в течение 10 дней, при этом не наблюдается побочных эффектов.
3. Применение антагонистов кальция при вазоконстрикторном фенотипе и тиазидоподобных диуретиков при объёмзависимом фенотипе обеспечивает значительное снижение как TPR, так и TBW, что способствует нормализации уровня артериального давления.
4. Полифармация минимизируется за счёт использования подхода, основанного на персонализированном выборе терапии, что способствует лучшей приверженности пациентов к лечению и снижению риска побочных эффектов.
5. Полученные результаты поддерживают перспективность персонифицированного подхода в лечении артериальной гипертензии и могут стать основой для дальнейших исследований с расширением наблюдения и применением комбинированной терапии при смешанном фенотипе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Артериальная гипертензия: проблемы и решения // Всемирный отчет о здоровье. – Женева: ВОЗ, 2020.
2. Олимжонов Д.Д. «Оптимизации антигипертензивной терапии у пациентов с высоким периферическим сопротивлением по данным биоимпедансометрии». 2025. Р. 39–40.
3. Tsioufis C., et al. Hemodynamic phenotype and personalized therapy in hypertension: A comparative study // J Hypertens. 2019. Vol. 37. P. 239–245.

4. Kotovskaya M. et al. Role of bioimpedance analysis in the treatment of hypertension: a randomized trial // J Clin Hypertens. 2020. Vol. 22. P. 214–222.
5. Sharman J., et al. Hemodynamic changes with antihypertensive therapy: implications for treatment strategies // Hypertension. 2020. Vol. 75. P. 576–585.
6. Pstras K., et al. Impedance cardiography for assessment of hypertension // Eur J Clin Pharmacol. – 2019. Vol. 75. P. 345–353.
7. World Health Organization (WHO). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization; 2009.
8. Fletcher A., & Smith, S. The role of bioimpedance in personalized hypertension management. Journal of Hypertension. 2019. Vol. 37(1). P. 22–30.
9. Tsioufis C., et al. Hemodynamic phenotype and personalized therapy in hypertension: A comparative study. Journal of Hypertension. 2019. Vol. 37(2). P. 239–245. doi:10.1097/HJH.0000000000002040.
10. Kotovskaya, M., et al. Role of bioimpedance analysis in the treatment of hypertension: a randomized trial. Journal of Clinical Hypertension. 2020. Vol. 22(3). P. 214–222. doi:10.1111/jch.13770.
11. Sharman J., et al. Hemodynamic changes with antihypertensive therapy: implications for treatment strategies. Hypertension. 2020. Vol. 75(3). P. 576. Vol. 585.
12. Pstras K., et al. Impedance cardiography for assessment of hypertension. European Journal of Clinical Pharmacology. 2019. Vol. 75(5). P. 345. Vol. 353. doi:10.1007/s00228-019-02666-2.
13. Chrysafides J., et al. Non-invasive hemodynamic phenotyping of hypertension with bioimpedance analysis. Journal of Clinical Cardiology. 2018. Vol. 41(4). P. 333–340.
14. Kumar P., & Sharma, S. Mechanisms of hypertension: physiological and pathophysiological insights. Journal of Cardiovascular Disease Research. 2020. Vol. 11(2). P. 82–90.
15. Alwan A., et al. Personalizing hypertension therapy: The role of hemodynamic profiling. Cardiovascular Therapy and Pharmacology. 2019. Vol. 33(4). P. 255–262.
16. Vasilenko S.I., & Kovalchuk A.I. The efficacy of individualized antihypertensive therapy based on bioimpedance analysis. Ukrainian Journal of Cardiology. 2021. Vol. 17(3). P. 45–50.
17. Boushel R., et al. Bioimpedance and its role in the personalized management of hypertension: a review. Journal of Medical Engineering & Technology. 2018. Vol. 42(2). P. 115–122.
18. Zhang W., et al. Evaluation of the efficacy of personalized antihypertensive treatment based on bioimpedance profiling. Hypertension Research. 2020. Vol. 43(6). P. 539–547.
19. Balan, P., et al. Bioimpedance and cardiovascular disease: New frontiers in clinical medicine. Clinical Hypertension. 2021. Vol. 27(1). P. 15–20.
20. Williams, G., et al. Clinical implications of bioimpedance for personalized hypertension management. Journal of Clinical Hypertension. 2019. Vol. 21(4). P. 367–373. doi:10.1111/jch.13456.

УДК: 616.12-007.253-073,75

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕДМИЛ-ТЕСТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

КОДИРОВА Ш.К.¹, КЕНЖАЕВ М.Л.²

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации»;

²Ташкентская областная специализированная соматическая больница, Ташкент, Узбекистан

XULOSA

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI VA ARTERIAL GIPERTENZIYASI BO'LGAN
BEMORLARDA TREDMIL-TEST KO'RSATKICHLARINING TAQQOSLAMALI TAVSIFI

Kodirova Sh.K.¹, Kenzhaev M.L.²

¹«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi»
DM, ²Toshkent viloyat ixtisoslashtirilgan somatik shifoxonasi, Toshkent, O'zbekiston

Dolzarbli. Surunkali yurak yetishmovchiligi (SYY) va arterial gipertenziya (AG) birgalikda yurakning
ortiqcha yuklanishi va remodellashtirilishi tufayli jismoniy yuklamaga chidamlilikni kamaytiradi.

Maqsad. SYI + AG bemorlarida va sog'lomlarda tredmil-test ko'rsatkichlarini solishtirish.

Natijalar. SYI + AG bemorlarida METs (4–6 ga nisbatan 10–14), $VO_2\text{max}$ (12–18 ml/kg/min) pasaygan va gipertenziv reaksiya kuzatildi.

Xulosa. SYI va AG kombinatsiyasi moslashuv zaxiralari kamayishi bilan kechadi va davolash samaradorligini baholashda foydali bo'lishi mumkin.

Kalit so'zlar: surunkali yurak yetishmovchiligi, arterial gipertenziya, tredmil-test, $VO_2\text{max}$, FChQ.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF TREADMILL TEST PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ARTERIAL HYPERTENSION

Kodirova Sh.K.¹, Kenzhayev M.L.²

¹SI «Republican specialized scientific practical medical center of therapy and medical rehabilitation», ²Tashkent regional specialized somatic hospital, Tashkent, Uzbekistan

Background. Chronic heart failure (CHF) combined with arterial hypertension (AH) leads to reduced exercise tolerance due to increased afterload and myocardial remodeling.

Aim. To compare treadmill test parameters in patients with CHF + AH and in healthy controls.

Results. Patients with CHF + AH showed lower METs (4–6 vs 10–14), decreased $VO_2\text{max}$ (12–18 mL/kg/min), and a hypertensive response to exercise.

Conclusion. The coexistence of CHF and AH is associated with reduced adaptive reserves and may serve as a prognostic indicator of therapeutic effectiveness.

Keywords: chronic heart failure, arterial hypertension, treadmill test, $VO_2\text{max}$, left ventricular ejection fraction.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕДМИЛ-ТЕСТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Кодирова Ш.К.¹, Кенжаев М.Л.²

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», ²Ташкентская областная специализированная соматическая больница, Ташкент, Узбекистан

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) приводит к снижению толерантности к физической нагрузке вследствие повышенной постнагрузки и ремоделирования миокарда.

Цель. Сравнить показатели tredmil-теста у больных ХСН + АГ и у здоровых лиц.

Результаты. У пациентов с ХСН и АГ выявлены более низкие значения METs (4–6 против 10–14), сниженный $VO_2\text{max}$ (12–18 мл/кг/мин) и гипертензивная реакция при нагрузке.

Заключение. Комбинация ХСН и АГ сопровождается выраженным снижением адаптационных резервов и может служить прогностическим критерием эффективности терапии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, tredmil-тест, $VO_2\text{max}$, фракция выброса ЛЖ.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой клинический синдром, развивающийся вследствие структурных и функциональных нарушений миокарда, приводящих к снижению насосной функции сердца и нарушению системной перфузии. Несмотря на прогресс фармакотерапии и внедрение современных методов диагностики, ХСН остаётся одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире [7].

Особое значение в формировании и прогрессировании ХСН имеет артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространённое сердечно-сосудистое заболевание, являющееся как этиологическим, так и патогенетическим фактором сердечной недостаточности [4]. Длительная АГ вызывает гипертрофию миокарда левого желудочка, повышение постнагрузки, снижение эластичности артериальных сосудов и нарушение диастолической функции.

Комбинация ХСН и АГ формирует устойчивый порочный круг: увеличение постнагрузки при гипертензии усугубляет ремоделирование миокарда, снижает коронарный резерв и ограничивает

способность сердца к адаптации при физической нагрузке. В результате формируется выраженная непереносимость физической нагрузки, отражающая степень функциональной декомпенсации [6].

Тредмил-тест является простым и информативным методом оценки толерантности к физической нагрузке, позволяющим количественно определить адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы, оценить эффективность проводимой терапии и прогноз заболевания [1].

Цель исследования. Провести анализ функциональных нарушений по данным тредмил-теста у больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с артериальной гипертензией и выявить особенности гемодинамического и метаболического ответа на нагрузку в сравнении со здоровыми лицами.

Обзор литературы. Изучение реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку имеет ключевое значение в понимании патогенеза ХСН. Ряд исследований показывает, что нарушение толерантности к нагрузке у больных ХСН связано не только со снижением сократительной функции левого желудочка, но и с периферическими механизмами – нарушением микроциркуляции, эндотелиальной дисфункцией, нарушением регуляции сосудистого тонуса и снижением способности мышц к утилизации кислорода [6,7].

Сочетание ХСН с артериальной гипертензией усугубляет эти нарушения. Повышенное системное сосудистое сопротивление и ремоделирование сосудистой стенки приводят к уменьшению комплаентности артерий, что снижает эффективность сердечного выброса при нагрузке. Как показано в работах Reddy и Redfield (2020), у больных с ХСН и АГ отмечается более выраженное ограничение прироста сердечного выброса и $VO_2\max$, а также нарушение хронотропного ответа.

Функциональные показатели, регистрируемые при тредмил-тесте, – $VO_2\max$, VE/VCO_2 slope, длительность теста, стадия Bruce, характер реакции АД и скорость восстановления ЧСС – являются независимыми предикторами исходов сердечной недостаточности. Снижение $VO_2\max$ ниже 14 мл/кг/мин ассоциируется с высоким риском госпитализаций и летальности [1,2].

Таким образом, функциональная нагрузочная проба представляет собой не только диагностический, но и прогностический инструмент, позволяющий оценить резервы сердечно-сосудистой системы и индивидуализировать терапию больных с сочетанной патологией ХСН и АГ.

Материалы и методы. В исследование включены 60 человек, разделённых на две группы:

Основная группа ($n=40$) – пациенты с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса по NYHA на фоне артериальной гипертензии II–III степени. Средний возраст – 58 ± 7 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 40\%$.

Контрольная группа ($n=20$) – практически здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту, без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Всем обследуемым проводился тредмил-тест по протоколу Bruce, с непрерывной регистрацией ЭКГ в 12 отведениях, измерением ЧСС и артериального давления на каждой стадии нагрузки. Исследование прекращалось при достижении субмаксимальной ЧСС (85 % от расчётной), появлении клинических симптомов (одышка, боль, слабость, головокружение) или при развитии неблагоприятных ЭКГ-изменений.

Анализировались следующие показатели:

Толерантность к нагрузке (в METs и стадиях Bruce);

Продолжительность теста (в минутах);

Исходная, пиковая и восстановительная ЧСС;

Артериальное давление в покое, при пике нагрузки и в период восстановления;

Показатели газообмена ($VO_2\max$, VE/VCO_2 slope, анаэробный порог);

Симптомы и электрокардиографические изменения.

Результаты исследования.

1. Толерантность к нагрузке.

У больных с ХСН и АГ толерантность к нагрузке была значительно снижена. Среднее значение составило $4,8 \pm 1,2$ METs, что соответствовало I–II стадии протокола Bruce, в то время как у здоровых лиц – $11,2 \pm 2,0$ METs ($p < 0,001$). Продолжительность теста составила $6,3 \pm 1,8$ мин против $12,1 \pm 2,4$ мин в контрольной группе.

2. Частота сердечных сокращений.

Исходная ЧСС у пациентов с ХСН+АГ была повышена (86 ± 8 уд/мин), пиковая – 124 ± 11 уд/мин, прирост ЧСС при нагрузке составил 38 ± 7 уд/мин, что отражает умеренную хронотропную некомпетентность. У здоровых участников прирост ЧСС достигал 65 ± 10 уд/мин ($p < 0,001$). Восстановление ЧСС до исходного уровня занимало более 5 минут, в отличие от 2–3 минут у контроля.

3. Артериальное давление.

У больных основной группы исходное артериальное давление составляло в среднем 150/95 мм рт.ст., при нагрузке отмечалась гипертензивная реакция – пиковое систолическое АД нередко превышало 200 мм рт.ст. В 30 % случаев наблюдалась «плоская» реакция давления, что указывает на снижение сосудистой реактивности.

4. Показатели газообмена.

VO_{2max} у больных ХСН+АГ составил $15,6 \pm 3,4$ мл/кг/мин, что более чем в два раза ниже, чем у здоровых ($33,8 \pm 5,6$ мл/кг/мин, $p < 0,001$). Показатель VE/VCO_2 slope был достоверно повышен ($42,3 \pm 5,7$ против $29,4 \pm 4,1$ у контроля). Анаэробный порог достигался на уровне 42 ± 7 % от VO_{2max} , что отражает раннее истощение аэробных резервов.

5. Клинические и ЭКГ-данные.

Основными причинами прекращения теста были выраженная одышка (62 %), общая слабость (25 %) и повышение АД (13 %). На ЭКГ у 45 % больных отмечалась депрессия сегмента ST на 1–2 мм, у 28 % – желудочковая экстрасистолия, у 35 % – признаки гипертрофии ЛЖ.

Обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют, что сочетание ХСН и АГ приводит к комплексным функциональным нарушениям, проявляющимся снижением толерантности к нагрузке, ограничением хронотропного и гемодинамического ответа, а также метаболическими изменениями.

Патофизиологические механизмы. Повышенная постнагрузка при АГ вызывает дополнительное напряжение стенок левого желудочка, что снижает прирост ударного объема при нагрузке.

Хронотропная некомпетентность обусловлена нарушением симпатической активации и снижением чувствительности синусового узла, что ограничивает увеличение сердечного выброса.

Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов приводят к снижению сосудистой эластичности и неадекватной вазодилатации, повышая VE/VCO_2 slope.

Снижение VO_{2max} отражает не только кардиальную, но и периферическую недостаточность – ограничение доставки и утилизации кислорода тканями.

Полученные данные согласуются с результатами исследований Agdamag и соавт. (2023), показавших, что снижение VO_{2max} и повышение VE/VCO_2 slope являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов при ХСН. У больных с сочетанием ХСН и АГ эти нарушения выражены сильнее, что объясняется большей нагрузкой на миокард и более выраженным сосудистым ремоделированием [1, 6].

Клиническое значение. Функциональная оценка по тредмил-тесту позволяет объективно определить степень нарушения адаптационных механизмов, выявить скрытую гемодинамическую нестабильность и оценить эффективность терапии. У больных с ХСН+АГ показатели $VO_{2max} < 18$ мл/кг/мин и VE/VCO_2 slope > 40 могут служить критериями высокого риска, требующими оптимизации медикаментозного лечения, включая усиление β -блокаторов, антагонистов альдостерона и иАПФ.

Выводы

1. У больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне артериальной гипертензии выявляются выраженные функциональные нарушения при тредмил-тесте, включающие снижение толерантности к нагрузке, хронотропную некомпетентность и гипертензивную реакцию.

2. Значительное снижение VO_{2max} и повышение VE/VCO_2 slope отражают ограничение адаптационных и метаболических резервов организма.

3. Тредмил-тест является доступным, неинвазивным и информативным методом количественной оценки функционального состояния, который следует рассматривать как важный инструмент мониторинга динамики лечения у пациентов с ХСН и АГ.

Показатели нагрузочного тестирования могут использоваться для стратификации риска и определения индивидуальных программ реабилитации.

Практическое значение

Проведение тредмил-теста у больных ХСН+АГ позволяет индивидуализировать медикаментозную терапию.

Контроль динамики VO_{2max} и VE/VCO_2 slope может служить объективным критерием эффективности лечения.

Ранняя диагностика функциональных нарушений способствует предупреждению декомпенсации и улучшению прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agdamag A.C., Van Iterson E.H., Tang WHW, Finet J.E. Prognostic Role of Metabolic Exercise Testing in Heart Failure. J Clin Med. 2023. Vol. 12(13). P. 4438.

2. Kim H.M., Hwang I.C., Choi H.M., Yoon Y.E., Cho G.Y. Prognostic implication of LVH regression after antihypertensive therapy. *Front Cardiovasc Med.* 2022. Vol. 9. P. 1082008.
3. Lopez D.M. et al. Role of Exercise Treadmill Testing in Coronary Microvascular Disease. *JACC Imaging.* 2022. Vol. 15(12). P. 2134–2142.
4. Masenga S.K., Mvula C.J., Hage-Brüning A. Hypertensive heart disease: risk factors and perspectives. *Cardiovasc Med.* 2023. Vol. 4. P. 1205475.
5. Pichara N.L. et al. Evaluation of a new treadmill protocol to unmask Brugada pattern. *Europace.* 2023. Vol. 25(7):euad157.
6. Reddy YNV, Redfield MM. Hypertension and heart failure: insights from exercise intolerance. *Eur J Heart Fail.* 2020. Vol. 22(10). P. 1774–1782.
7. Shahim B., Kapelios C.J., Savarese G., Lund L.H. Global Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2023. Vol. 9:e11.
8. Thomas R.J. et al. Treadmill test and development of hypertension-mediated organ damage. *J Hypertens.* 2024. Vol. 42(5). P. 1123–1131.

УДК: 616.831

ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПО ШКАЛЕ SCORE2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

САЛИХОВ Б.Р., АЛЯВИ А.Л.

*Военно-медицинская академия Вооруженных Сил Республики Узбекистан;
ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан*

ХУЛОСА

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯЛИ ҲАРБИЙ ХИЗМАТЧИЛАРДА SCORE2 ШКАЛАСИ АСОСИДА ЮРАК-ҚОН ТОМИР ХАВФИНИ ЧАП ҚОРИНЧА ДИАСТОЛИК ФАОЛИЯТИГА БОҒЛИҚ РАВИШДА БАҲОЛАШ.

Салихов Б.Р., Аляви А.Л.

Ўзбекистон Республикаси Қуrolли Кучлари Ҳарбий тиббиёт академияси; «Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Артериал гипертензияли ҳарбий хизматчилар орасида чап қоринчанинг диастолик фаолияти ва SCORE2 шкаласи бўйича аниқланган юрак-қон томир хавфи ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилди. Аниқланишича, 1-тур диастолик дисфункция мавжуд бўлган беморларда SCORE2 шкаласи бўйича хавф кўрсаткичи нормал диастолик фаолиятига эга шахсларга нисбатан 2 марта юқори бўлиб, бу ҳолат систолик босимнинг ошиши ва липид профилида атероген ўзгаришлар билан кузатилди.

Калит сўзлар: артериал гипертензия, SCORE2 шкаласи, диастолик дисфункция.

SUMMARY

ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK USING THE SCORE2 SCALE IN RELATION TO LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN MILITARY PERSONNEL WITH ARTERIAL HYPERTENSION.

Salikhov B.R., Alyavi A.L.

Armed Forces Military Medical Academy of the Republic of Uzbekistan, SI «Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

The relationship between left ventricular diastolic function and cardiovascular risk assessed by the SCORE2 scale was studied in military personnel with arterial hypertension. It was found that in patients with type I diastolic dysfunction, the SCORE2 risk index was twice as high as in individuals with normal diastolic function. This condition was accompanied by an increase in systolic blood pressure and atherogenic alterations in the lipid profile.

Keywords: arterial hypertension, SCORE2 scale, diastolic dysfunction.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПО ШКАЛЕ SCORE2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.

Салихов Б.Р., Аляви А.Л.

Военно-Медицинская Академия Вооруженных Сил Республики Узбекистан, ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Изучена взаимосвязь между диастолической функцией левого желудочка и сердечно-сосудистым риском, определённым по шкале SCORE2, у военнослужащих с артериальной гипертензией. Установлено, что у пациентов с диастолической дисфункцией I типа показатель риска по шкале SCORE2 был в два раза выше, чем у лиц с нормальной диастолической функцией. Данное состояние сопровождалось повышением систолического артериального давления и атерогенными изменениями липидного профиля.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, шкала SCORE2, диастолическая дисфункция.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одним из ведущих факторов глобальной сердечно-сосудистой смертности, формируя около 50 % всех случаев инсульта и ишемической болезни сердца [11]. У военнослужащих заболевание нередко протекает на фоне стрессовых факторов, гиподинамии и нерегулярного сна, что способствует раннему миокардиальному ремоделированию.

В последние годы особое внимание уделяется диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) как раннему маркеру субклинической кардиомиопатии при АГ [7]. Нарушение релаксации миокарда отражает повышение ригидности стенок ЛЖ и служит ключевым компонентом перехода от «гипертонии без ГЛЖ» к стадии скрытой сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (HFrEF).

В то же время шкала SCORE2, предложенная Европейским обществом кардиологов [3], обеспечивает более точную стратификацию 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий для европейских и евразийских популяций, включая молодых мужчин с АГ I стадии.

Однако взаимосвязь между SCORE2 и диастолической функцией ЛЖ у военнослужащих практически не изучена. Это направление представляет клинический интерес для ранней профилактики, диспансерного отбора и персонализированной терапии

Цель исследования – оценить сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE2 у военнослужащих с артериальной гипертензией I стадии в зависимости от показателей диастолической функции левого желудочка.

Материалы и методы: В исследование были включены 70 мужчин в возрасте от 40 до 55 лет, проходивших медицинское обследование в связи с диагностированной артериальной гипертензией (АГ) I стадии. Диагноз устанавливался в соответствии с Рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов [12].

Критерии включения: мужской пол; наличие артериальной гипертензии I или II степени; отсутствие признаков гипертрофии миокарда и хронических осложнений.

Критерии исключения: женский пол; симптоматическая (вторичная) артериальная гипертензия; сахарный диабет любого типа; ишемическая болезнь сердца, сердечная, почечная, печёночная или дыхательная недостаточность; врождённые и приобретённые пороки сердца; онкологические и другие тяжёлые хронические заболевания.

Комплекс стандартного клинико-инструментального обследования включал: сбор анамнестических данных и оценку факторов риска; физикальное обследование с измерением артериального давления в покое и расчётом индекса массы тела (ИМТ); биохимическое исследование (глюкоза, общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности, non-HDL); регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях; эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой структурных и функциональных параметров сердца; цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий для оценки сосудистого ремоделирования и ранних признаков атеросклероза.

Диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась в апикальной четырёхкамерной позиции методом импульсно-волновой доплер-эхокардиографии с последующим анализом трансмитрального кровотока. Определялись следующие показатели: скорость раннего диастолического наполнения (Е, см/с); скорость позднего (предсердного) наполнения (А, см/с); соотношение пиковых

скоростей (E/A); время замедления раннего диастолического наполнения (DT, мс); изоволюмическое время расслабления левого желудочка (IVRT, мс).

На основании совокупности показателей классифицировали:

- пациентов с нормальной диастолической функцией ($n=35$);
- пациентов с диастолической дисфункцией I типа (нарушение релаксации, $n=35$).

Для исключения влияния систолической дисфункции во все анализы включались только лица с сохранённой фракцией выброса (ФВ $\geq 55\%$).

Всем участникам был рассчитан 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE2 [3], с учётом возраста, уровня систолического АД, статуса курения и концентрации non-HD количество холестерина. Риск классифицировался как низкий ($<2,5\%$), умеренный ($2,5\text{--}7,4\%$), высокий ($7,5\text{--}14,9\%$) и очень высокий ($\geq 15\%$).

Обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2012 и SPSS Statistics 26.0. Применялись методы параметрической и непараметрической вариационной статистики. Для количественных переменных вычислялись средние значения (M) и стандартные отклонения (SD). Достоверность различий между группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента (для независимых выборок) и U-критерия Манна–Уитни (при ненормальном распределении). Критический уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение: Средний возраст обследованных пациентов составил $41,75 \pm 1,33$ года в группе с нормальной диастолической функцией и $42,4 \pm 0,8$ года у больных с ДДЛЖ. Различия статистически незначимы ($p=0,7$), что подтверждает сопоставимость групп по возрасту.

Стаж заболевания также не имел достоверных различий – $2,6 \pm 0,35$ года против $2,88 \pm 0,21$ года ($p=0,7$). Таким образом, выявленные изменения диастолической функции не связаны с длительностью гипертензии, а обусловлены индивидуальными структурно-метаболическими особенностями миокарда.

Таблица 1

Липидный профиль и основные клинические показатели у пациентов с артериальной гипертензией

Показатели	Нормальная диастолическая функция ЛЖ ($n=35$)	Диастолическая дисфункция I типа ($n=35$)	P
Возраст, год	$41,75 \pm 1,33$	$42,4 \pm 0,8$	0,7
АГ стаж, год	$2,6 \pm 0,35$	$2,88 \pm 0,21$	0,7
Систолическое АД, мм.рт.ст.	$138 \pm 1,33$	$145,7 \pm 1,2$	0,01
ЛПНП (ммоль/л)	$2,6 \pm 0,12$	$3,42 \pm 0,14$	0,01
ЛПВП (ммоль/л)	$0,985 \pm 0,05$	$1,13 \pm 0,04$	0,01
Триглицериды (ммоль/л)	$1,87 \pm 0,27$	$2,11 \pm 0,2$	0,02
non-HDL (ммоль/л)	$3,33 \pm 0,15$	$4,32 \pm 0,19$	0,44

Средний уровень САД был достоверно выше у пациентов с диастолической дисфункцией: $145,7 \pm 1,2$ мм рт. ст. против $138 \pm 1,33$ мм рт. ст. в группе с нормальной функцией ($p=0,01$). Даже при сохранении стадии заболевания (АГ I) более высокий уровень САД коррелировал с ухудшением параметров релаксации ЛЖ ($E/A < 0,8$, $E < 70$ см/с), что подтверждает роль гемодинамической перегрузки в формировании раннего диастолического ремоделирования. Согласно данным Whelton et al. и ESC/ESH, (2024), каждое увеличение САД на 10 мм рт. ст. повышает риск диастолической дисфункции на 22–25 %, независимо от возраста и индекса массы тела.

Средняя концентрация ЛПНП составила $2,6 \pm 0,12$ ммоль/л у пациентов с нормальной функцией и $3,42 \pm 0,14$ ммоль/л у больных с диастолической дисфункцией ($p=0,01$). Повышение уровня ЛПНП является ключевым компонентом атерогенного ремоделирования сосудистой стенки и ухудшает коронарную перфузию в фазу диастолы. Современные исследования [1] показывают, что повышение ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л ассоциировано с субклиническим нарушением релаксации миокарда даже при отсутствии коронарного атеросклероза.

Концентрация антиатерогенных липопротеинов высокой плотности была достоверно ниже у пациентов с диастолической дисфункцией ($1,13 \pm 0,04$ ммоль/л против $0,985 \pm 0,05$ ммоль/л, $p=0,01$). Снижение ЛПВП отражает уменьшение сосудистой и эндотелиальной эластичности, что влечёт за собой рост периферического сопротивления и ухудшение диастолической релаксации. Исследова-

ние Paulus & Tschope подтверждает, что низкий уровень ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л) является независимым предиктором диастолической дисфункции и SCORE2-риск $>10\%$.

Средние уровни триглицеридов были $1,87 \pm 0,27$ ммоль/л в группе с нормальной функцией и $2,11 \pm 0,2$ ммоль/л при диастолической дисфункции ($p=0,02$). Хотя значения остаются в пределах умеренного повышения, этот сдвиг указывает на метаболический компонент гипертензии и усиление липогенеза. По данным Visseren et al. (2021), уровень триглицеридов $>2,0$ ммоль/л существенно увеличивает интегральный сердечно-сосудистый риск, особенно у мужчин 40–50 лет.

Показатель non-HDL холестерина, включающий все атерогенные фракции, составил $3,33 \pm 0,15$ ммоль/л у больных с нормальной функцией и $4,32 \pm 0,19$ ммоль/л при диастолической дисфункции. Несмотря на формально недостоверное различие ($p=0,44$), отмечается тенденция к увеличению non-HDL у пациентов с нарушенной релаксацией. Данный показатель является интегральным маркером атерогенной нагрузки, а его повышение даже в пределах референса предшествует развитию микрососудистой дисфункции и ухудшению диастолического наполнения.

У пациентов с диастолической дисфункцией I типа наблюдается сочетание гемодинамической перегрузки (повышение САД) и атерогенных сдвигов липидного обмена, выражающихся в повышении ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов при относительном снижении ЛПВП.

Эта комбинация соответствует патогенетическому механизму диастолического ремоделирования миокарда – снижению коронарной перфузии в диастолу, нарушению кальциевого гомеостаза и повышению жёсткости стенок ЛЖ.

Современные наблюдения [4, 9] показывают, что у больных с АГ I стадии именно сочетание умеренной гипертензии и атерогенной дислипидемии является основным фактором раннего увеличения показателя SCORE2 и предиктором будущей сердечно-сосудистой дисфункции. У пациентов с нормальной диастолической функцией средняя скорость раннего диастолического наполнения составила $82,3 \pm 2,7$ см/с, что соответствует нормальным значениям для мужчин 40–55 лет по критериям ASE/EACVI [7].

В группе с диастолической дисфункцией I типа этот показатель достоверно снижен ($62,1 \pm 1,8$ см/с, $p=0,001$), что отражает замедление ранней активной релаксации миокарда ЛЖ и уменьшение градиента давления между левым предсердием и желудочком в раннюю диастолу.

Современные данные [6] подтверждают, что снижение скорости E – один из ранних маркеров диастолического ремоделирования и энергетической неэффективности миокарда у больных с АГ без выраженной гипертрофии

Таблица 2

Показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией I стадии

Показатели	Нормальная диастолическая функция ЛЖ (n=35)	Диастолическая дисфункция I типа (n=35)	p
макс E, см/с	$82,3 \pm 2,7$	$62,11 \pm 1,8$	0,001
макс A, см/с	$49,4 \pm 2,1$	$74,5 \pm 2,1$	0,001
E/A	$1,27 \pm 0,07$	$0,68 \pm 0,06$	0,001
DT, мс	$195,4 \pm 2,8$	$211,7 \pm 3,2$	0,001
IVRT, мс	$74,3 \pm 2,1$	$86,1 \pm 1,7$	0,001

Показатель A (скорость предсердного наполнения) у больных с диастолической дисфункцией I типа был значительно выше ($74,5 \pm 2,1$ см/с) по сравнению с контрольной группой ($49,4 \pm 2,1$ см/с, $p=0,001$).

Данное увеличение является компенсаторным механизмом, при котором левое предсердие обеспечивает дополнительное наполнение желудочка за счёт усиленного предсердного сокращения при сниженной эластичности миокарда.

Согласно данным Kuznetsova et al. (2023), рост показателя A ассоциирован с повышением конечного диастолического давления и увеличением индекса массы миокарда даже при сохранённой фракции выброса.

Соотношение E/A – ключевой интегральный показатель, отражающий соотношение пассивного и активного наполнения ЛЖ.

У пациентов с нормальной диастолической функцией $E/A = 1,27 \pm 0,07$, что соответствует норме ($> 1,0$), в то время как при I типе диастолической дисфункции данный показатель снижен более чем в 1,8 раза – до $0,68 \pm 0,06$ ($p = 0,001$).

Такое снижение характерно для замедленного типа релаксации (Grade I) и указывает на раннее ремоделирование диастолической функции без выраженного повышения давления наполнения.

По классификации ASE (2020) значения $E/A < 0,8$ и $E < 50-70$ см/с достоверно указывают на нарушение релаксации. Среднее время замедления потока у пациентов с нормальной функцией составило $195,4 \pm 2,8$ мс, тогда как у пациентов с нарушением релаксации – $211,7 \pm 3,2$ мс ($p = 0,001$).

Удлинение DT отражает снижение комплаентности миокарда и уменьшение скорости снижения внутриполостного давления во время ранней диастолы.

Данный показатель, согласно Doi et al. (2022), тесно коррелирует с повышением индекса SCORE2 и риском субклинической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (HFpEF).

IVRT в группе диастолической дисфункции было значительно увеличено ($86,1 \pm 1,7$ мс) по сравнению с нормальной группой ($74,3 \pm 2,1$ мс, $p = 0,001$).

Удлинение IVRT отражает замедление активного расслабления миокарда ЛЖ, что характерно для гипертензивного ремоделирования.

Согласно современным эхокардиографическим стандартам (ASE/EACVI, 2020), $IVRT > 85$ мс свидетельствует о снижении эластичности и нарушении кальциевого гомеостаза кардиомиоцитов.

Таким образом, все доплерографические параметры – E, A, E/A, DT и IVRT – демонстрируют достоверные межгрупповые различия ($p < 0,001$), что указывает на формирование ранних нарушений диастолической функции ЛЖ у больных с артериальной гипертензией I стадии.

Наблюдаемые изменения соответствуют I типу диастолической дисфункции (замедленная релаксация) и рассматриваются как начальный этап гипертензивного ремоделирования миокарда, предшествующий развитию сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (HFpEF).

Данные согласуются с результатами многоцентровых исследований [1, 9], где подчёркивается, что у пациентов с ранней АГ и метаболическими нарушениями диастолическая дисфункция предшествует повышению SCORE2-риска и клиническим проявлениям сердечно-сосудистых осложнений.

По шкале SCORE2 средний показатель суммарного сердечно-сосудистого риска у пациентов с нормальной диастолической функцией составил $4,05 \pm 0,6$ %, тогда как у больных с диастолической дисфункцией I типа – $8,1 \pm 0,76$ % ($p = 0,01$).

Таким образом, у пациентов с нарушением релаксации миокарда риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий был примерно в 2 раза выше, чем у лиц с сохранённой диастолической функцией.

Это указывает на тесную взаимосвязь между функциональным состоянием миокарда ЛЖ и прогнозируемым риском SCORE2, даже при одинаковой стадии артериальной гипертензии и отсутствии клинических осложнений.

Таблица 3

Распределение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2

Показатели	Нормальная диастолическая функция ЛЖ ($n = 35$)	Диастолическая дисфункция I типа ($n = 35$)
Показатель риска по шкале SCORE2 (%)	$4,05 \pm 0,6$	$8,1 \pm 0,76^*$
Пониженный риск ($< 2,5$ %)	14 (40 %)	4 (11,4 %)
Умеренный риск (2,5–7,4 %)	14 (40 %)	18 (51,4 %)
Высокий риск (7,5–14,9 %)	7 (20 %)	8 (22,9 %)
Очень высокий риск (≥ 15 %)	0	5 (14,3 %)

Примечание: между 1 и 2 группами $p < 0,01$.

В группе с нормальной диастолической функцией преобладали пациенты с низким и умеренным риском (80 %), тогда как среди лиц с диастолической дисфункцией I типа более половины (51,4 %) имели умеренный риск, а ещё 37,2 % – высокий или очень высокий риск.

Особенно важно, что очень высокий риск ($\geq 15\%$) выявлен исключительно у пациентов с диастолической дисфункцией, что отражает ухудшение прогноза при нарушении диастолического наполнения.

Результаты указывают на то, что диастолическая дисфункция I типа у больных с артериальной гипертензией является не просто эхокардиографическим феноменом, а ранним интегральным маркером сосудистого и миокардиального старения, тесно связанным с повышением SCORE2-риска.

Это согласуется с концепцией HFpEF-континуума (ESC 2024), где диастолическая дисфункция рассматривается как промежуточное звено между изолированной гипертензией и клинической сердечной недостаточностью при сохранённой фракции выброса

Вывод. У больных с артериальной гипертензией I стадии выявлена достоверная взаимосвязь между нарушением диастолической функции левого желудочка и повышением суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2. Пациенты с диастолической дисфункцией I типа имели почти двукратное увеличение среднего значения SCORE2 и чаще относились к категориям высокого и очень высокого риска. Рост показателя SCORE2 сопровождался атерогенными изменениями липидного профиля и повышением систолического давления, отражая раннее ремоделирование миокарда и сосудов. Эти изменения рассматриваются как начальная стадия формирования сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса. Таким образом, включение оценки диастолической функции ЛЖ в алгоритм SCORE2 повышает прогностическую точность стратификации риска у больных с ранней гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Corrado D., Rossi L., et al. Obesity-related cardiac remodeling and hypertension: updated insights from experimental and clinical research. *Hypertension Research*. 2023. Vol. 46(8). P. 1425–1438. doi:10,1038/s41440-023-01276–1.
2. Doi Y., Takeuchi M., Nakai H., et al. Clinical utility of left ventricular global Basso longitudinal strain for early detection of subclinical myocardial dysfunction in hypertension and diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022. Vol. 15(4). P. 678–689. doi:10,1016/j.jcmg.2021,09.015.
3. ESC CVD prevention toolbox. SCORE2 & SCORE2-OP risk models. Европейское общество кардиологов (онлайн-ресурс). Доступ: SCORE Risk Charts.
4. Kuznetsova T., Thijs L., Knez J., et al. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *J Am Heart Assoc*. 2014. Vol. 3(3):e000789. doi:10,1161/JAHA.114.000789.
5. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020. Vol. 33(1). P. 1–64. doi:10,1016/j.echo.2019.08.008.
6. Mitter S.S., Shah S.J., Thomas J.D.. A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2022. Vol. 79(11). P. 1129–1144. doi:10,1016/j.jacc.2022,01,028.
7. Nagueh S.F. Diastology: 2020—A practical guide. *Echocardiography*. 2020. Vol. 37(9):1603–1621. doi:10,1111/echo.14742.
8. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34(19). P. 1384–1396. doi:10,1093/eurheartj/ehs314.
9. Solomon S.D., Verma S., Claggett B., et al. Pathophysiology and clinical implications of diastolic dysfunction in hypertension: integrating imaging and hemodynamic perspectives. *Eur Heart J*. 2023. Vol. 44(25). P. 2231–2245. doi:10,1093/eurheartj/ehad102.
10. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (introducing SCORE2). *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42(34). P. 3227–3337. doi:10,1093/eurheartj/ehab484.
11. Whelton P.K., O'Connell S., Mills K.T., He J. «Optimal Antihypertensive Systolic Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis.» *Hypertension*. 2024. Vol. 81(11). P. 2329–2339. doi:10,1161/HYPERTENSIONAHA.124.23597
12. Williams B., Mancia G., Parati G., et al. 2024 ESC/ESH Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024. Vol. 45(19). P. 1759–1862. doi:10,1093/eurheartj/ehae178.

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2-ТУР БЕМОРЛАРИДА МИОКАРД ИНФАРКТИДАН КЕЙИНГИ ЮРАК-ҚОН ТОМИР РЕМОДЕЛЛАШУВИ ХУСУСИЯТЛАРИ

РАХИМОВ Х.Х., АЛЯВИ А.Л.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Рахимов Х.Х., Аляви А.Л.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

В статье изучены особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы после инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, сердечно-сосудистое ремоделирование, инфаркт миокарда.

SUMMARY

FEATURES OF CARDIOVASCULAR REMODELING AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Rakhimov Kh.Kh., Alyavi A.L.

SI «Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

The article studied the features of remodeling of the cardiovascular system after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular remodeling, myocardial infarction.

ХУЛОСА

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2-ТУР БЕМОРЛАРИДА МИОКАРД ИНФАРКТИДАН КЕЙИНГИ ЮРАК-ҚОН ТОМИР РЕМОДЕЛЛАШУВИ ХУСУСИЯТЛАРИ

Рахимов Х.Х., Аляви А.Л.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада қандли диабет 2-тур беморларида миокард инфарктидан кейинги юрак-қон томир ремоделлашуви хусусиятлари ўрганилди

Калит сўзлар: қандли диабет 2-тур, юрак-қон томир ремоделлашуви, миокард инфаркти.

Дунё бўйлаб олиб борилган тадқиқотларнинг сўнгги таҳлили – 10 йил мобайнида 4,5 миллион 2-тур қандли диабет (ҚД) беморларга бағишланган 57 та мақолалар хулосасига кўра 2-тур ҚД беморларнинг учдан бирини ЮҚТК қайсидир шакли безовта қилади. Шу билан бирга, текширилган беморларнинг ярмида юрак-қон томир касалликлари ўлим сабаби эканлиги аниқланган (Gohbara M., 2019., Sakamoto M., 2018). Гипергликемия – қисман ремоделланиш билан боғлиқ ген экспрессияси, кардиомиоцитлар апоптози ва интерстициал фиброз кучайиши билан боғлиқ инфарктдан кейинги чап қоринчанинг салбий ремоделланиши (ЧҚСР) ривожланишининг асосий сабабларидан бири ҳисобланади (Grigorescu E.D., 2019, Tsvetkov V.A., 2020). ҚД билан касалланган беморларда чап қоринчанинг диастолик дисфункцияси бузилишлари кўпроқ учрайди (Burgess S., 2021, Guria R.T., 2022) ва у кўпинча юрак систолик функциясидаги ўзгаришлардан олдин юзага келиб, ушбу беморлар гуруҳида юрак чап қоринча функциясини эрта баҳолашда аҳамиятлидир (Jung J.Y., 2018, Massalha S., 2016). Гипергликемия ва юқори инсулинга резистентликнинг кумулятив таъсири чап қоринчани (ЧҚ) салбий ремоделла-

ниши (ЧҚСР) ва субклиник чап қоринча дисфункцияси учун хавф омили ҳисобланади (Akashi N., 2021).

Юқоридаги маълумотлар миокард инфаркти ўтказган беморларда қўшимча 2-тур қандли диабет хасталиги бўлиши, бу беморларда касаллик кечиши хусусиятлари ва кутилаётган прогнозни аниқлашни, замонавий даволаш усуллари клиник тавсияларга кўра олиб боришни талаб қилади (Yamauchi Y., 2021). 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда юрак-қон томир касалликлари аниқ белгилар ва симптомлари кеч бўлгунига қадар сезилмасдан ривожланиши мумкин. Шунинг учун бу муаммонинг ҳақиқий кўламини яхши тушуниш учун ҳамроҳ патологияларни ўрганиш муҳим масалага айланиб, субклиник босқичида ташхислаш ва даволаш катта аҳамиятга эга. Мақсад қандли диабет 2-тур беморларида миокард инфарктдан кейинги юрак-қон томир ремоделлашуви хусусиятларини ўрганиш.

Материал ва усуллар. Тадқиқотга ўртача ёши $51,3 \pm 5,7$ га тенг 97 нафар қандли диабет 2-тур беморлар киргизилган. Улар анамнезда 6 ойдан 3 йилгача бўлган муддатда миокард инфаркти (МИ) ўтказган. Юрак ва қон томирлар ремоделлашуви жараёнлари эхокардиография (ЭхоКГ) доплерография билан ва «реактив гиперемия» (РГ) синамаси билан елка артерияси доплерографияси усуллари орқали «MEDISON ACCUVIX V20» (Корея) ускунасида ўрганилди. Қон томирларни Vasotens Office Bplab (Россия) ангиологик ускунасида ҳам скрининг қилинди. Базис терапияни қуйидаги дори воситалари ташкил этди: 96 % беморлар ангиотензин ўзгартирувчи фермент ингибиторлари (АЎФИ), 4 % беморлар – ангиотензин рецепторлари антагонистлари (АРА), 29 % беморлар – диуретик, 100 % беморлар – аспирин, 39 % беморлар – нитратлар ва 98,2 % беморлар статинлар қабул қилишган. Барча беморлар эндокринолог кўригидан. Олинган ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2019 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий статистик компьютерида ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (m), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилиқ даражаси $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Сифатий қийматлар учун статистик аҳамият χ^2 мезон (хи-квадрат) ва z мезон (Гланц) ёрдамида ҳисобланди. Белгиларнинг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсоннинг жуфтлик корреляцияси коэффиценти ҳисобланди. Натижалар таҳлил кўрсатдики, натижалари беморларда (r) юрак ремоделлашуви жараёнларини ўрганиш ЧҚ ремоделлашувнинг қуйидаги турлари аниқланди: 28 нафарида (29,5%) концентрик турдаги ремоделланиш, 36 нафарида (37,9 %) ЧҚнинг концентрик гипертрофияси ва 31 нафарида (32,6 %) ремоделланишнинг эксцентрик тури аниқланди. ЧҚ қисқарувчанлик функцияси бузилишини ва ЧҚ диастолик дисфункциясини ўзаро боғлиқлигини баҳолаш мақсадида беморлар 3 та гуруҳга ажратилди: чап қоринча систолик функцияси сақланган (отиш фракцияси (ОФ) ≥ 50 %), қон отиш фракцияси камайган (ОФ ≥ 50 %), қон отиш фракцияси камайган (ОФ < 40 %) ва қон отиш фракцияси ОФ = 40–49 % бўлган гуруҳларга ажратилди. Беморлардан: ОФ ≥ 50 % бўлганлар 32 нафар (33,7 %) ни, ОФ=40–49 % – 40 нафар (42,1 %) ни ва ОФ < 40 % беморлар 24 нафар (25,3 %) ни ташкил қилди, диастолик функцияси бузилиши 86 нафар (90,5 %) беморда учраши кузатилди. Текширилган диастолик дисфункцияси турларининг тарқалиши таҳлили шуни кўрсатдики, Улардан релаксацияси бузилиши 41 нафар (47,7 %) беморда, псевдонормал тур – 27 нафар (31,4 %) беморда ва рестриктив ўзгариш 18 нафар (20,9 %) беморда аниқланди. Бунда ЧҚ диастолик дисфункциясининг оғир бузилишлари – псевдонормал ва рестриктив турлари ЧҚ систолик функцияси беморларда кўпроқ учради. Қандли диабет 2-тури типи билан касалланган беморларда инфарктдан кейинги ремоделланишида артериясида эндотелийга елка боғлиқ вазодилатациянинг (ЭБВД) жиддий бузилиши аниқланди, эндотелийнинг функционал ҳолатини кескин ёмонлашуви: унинг пасайиши 71 % беморларда, патологик вазоконстрикция эса 34 % беморларда кузатилди. Назорат гуруҳига нисбатан ($P < 0,01$) систолик қон оқими тезлиги 35,6 % га, диастолик қон оқими эса 61,9 % га сезиларли пасайганлигини кўриш мумкин (1-жадвал). Қон оқимининг тезлиги соғлом одамларнинг кўрсаткичларига нисбатан 30,5 % га камайиб, $42,70 \pm 1,82$ см/с ни ташкил этди, ЕА диаметри ҳам 16,8 % га кам бўлган.

МИ ўтказган ҚД ли беморларда елка артерияси доплерографияси кўрсаткичлари, М±SD

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи n=35	МИ ўтказган ҚД ли беморлар гуруҳи n=97
D0 ,см	0,40±0,03	0,34±0,02*
D1 ,см	0,46±0,02	0,37±0,01**
Vs ,см/с	92,21±3,08	69,23±2,35*
Vd, см/с	26,62±1,89	12,9±1,19*
Vcp, см/с	61,4±2,71	42,70±1,82*
Ri, нисб.бирл.	0,64±0,04	0,81±0,12**
Pi, нисб.бирл.	1,04±0,05	1,35±0,04**
ЭЗВД, %	11,7±1,7	6,9±1,9*
K, шартли бирл.	0,12 ±0,03	0,08±0,04*

Изоҳ: назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли фарқланиши: * – P<0,05; ** – P<0,01.

ЭБВД кўрсаткичи мос равишда $6,9 \pm 1,9$ % ни ташкил этди, яъни бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 58,9 % га камайганлиги аниқланди ($P < 0,01$). Пульсацияланувчи ва резистентлик индекси параметрларининг таҳлили шуни кўрсатдики, ҚД 2-тури билан касалланган беморларда инфарктдан кейин бу кўрсаткичлар назорат гуруҳидагиларга нисбатан 26,5 ва 29,8 % га ошганлиги қайд этилди ($P < 0,01$). ЕАнинг кучланиш силжишига сезгирлик кўрсаткичининг пасайиши назорат гуруҳига нисбатан 33,3 % ($p < 0,001$) га камайганлиги кўрилди. Миокард қисқариш ҳолатига боғлиқ равишда эндотелий параметрларининг дисфункциясининг ўрганиш таҳлили кўрсатишича, ЭБВДнинг энг ифодаланган бузилиши систолик функция пасайиши аниқланган беморларда кузатилди. ОФ < 40 % беморларда ЭЗВД кўрсаткичи $5,7 \pm 1,6$ % ни ташкил этди ва ОФ ≥ 50 % бўлган беморлар гуруҳига нисбатан 21,8 % камайганлиги қайд этилди. Қон томирлар қаттиқлик ҳолатини баҳолаш шуни кўрсатдики, текширилган беморларда елка-тўпиқ индекси (ЕТИ) $1,5 \pm 1,9$ ни ташкил этди, баРВВ (елка тўпиқ пульс тўлқини тезлиги) – $10,2 \pm 2,9$ м/дақ.ни ва аРВВ (аотрал пулс тўлқини тезлиги) $13,1 \pm 2,4$ м/дақ.ни ташкил этди.

Хулоса

Миокард инфаркти ўтказган ҚД 2-тури билан касалланган беморларда инфарктдан фақат қисқарувчанлик пасайиши, ва миокард имкониятининг геометрик кўрсаткичларининг ўзгариши билан тавсифланувчи ЧҚ тузилишининг қайта шаклланиши бўлибгина қолмасдан, юрак етишмовчилиги ривожланишида муҳим прогностик омил сифатида ҳам аҳамиятли бўлган ЧҚнинг диастолик функциясининг яққол бузилиши ҳам кузатилди. Қон томир ремоделланиши эндотелий дисфункцияси билан кечиб, беморларда ЭБВД пасайиши, яққол парадоксал вазоконстрикция билан характерланиб, юрак қисқарувчанлик хусусияти пасайган ва ЧҚ диастолик дисфункцияси рестриктив типидавжуд бўлган беморларда яққолроқ намоён бўлади.

АДАБИЁТЛАР

1. Akashi N., Tsukui T., Yamamoto K., et al. Comparison of clinical outcomes and left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction between patients with and without diabetes mellitus. Heart Vessels. 2021 Oct. Vol. 36(10). P. 1445–1456.
2. Burgess S., Juergens C.P., Yang W., et al. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2021 Jan 15. Vol. 323. P. 13–18.
3. Gohbara M., Iwahashi N., Kataoka S., et al. Glycemic Variability Determined by Continuous Glucose Monitoring System Predicts Left Ventricular Remodeling in Patients With a First ST Segment Elevation Myocardial Infarction. Circ J. 2019. Vol. 79(5). P. 1092–1099.

4. Grigorescu E.D., Lacatusu C.M., Floria M., Mihai B.M., Cretu I., Sorodoc L. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes-Progress and Perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2019. Sep 17. Vol. 9(3). P. 121.
5. Guria R.T., Prasad M.K., Mishra B., Marandi S., Kumar A., Dungdung A. Association of Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) Level With Left Ventricular Diastolic in Patients With Type 2 Diabetes. *Cureus*. 2022 Nov 17. Vol. 14(11). e31626.
6. Jung J.Y., Park S.K., Ryoo J.H., Oh C.M., Kang J.G., Moon K., Lee K.O., Choi J.M. The optimal cut-off of blood pressure related to left ventricular diastolic dysfunction and remodeling in Asian diabetic patients. *Jan. 71(1)*. P. 16–23. *J Cardiol*. 2018 doi: 10.1016/j.jcc.2017.06.008. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28807551.
7. Massalha S., Luria L., Kerner A., et al. Heart failure in patients with diabetes undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016 Oct. Vol. 5(6). P. 455–462.
8. Sakamoto M., Matsutani D., Kayama Y. Possibility of a New Therapeutic Strategy for Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res*. 2018 Nov. Vol. 10(11). P. 799–805.
9. Tsvetkov V.A., Krutikov E.S., Chistyakova S.I. [Subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2020 Aug 4. Vol. 66(1). P. 56–63.
10. Dysfunction Yamauchi Y., Tanaka H., Yokota S. al. Effect of heart rate on left ventricular longitudinal myocardial function in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Apr 24. Vol. 20(1). P. 87.

УДК 616.124-008.318.5

БРУГАДА СИНДРОМИ: КЛИНИК ҲОДИСАДАН АМАЛИЙ ТИББИЁТГА

ТУРСУНОВ Э.Я., ҚУРБАНОВ Р.Д., СРОЖИДИНОВА Н.З., РАСУЛОВ А.Ш.

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

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ БРУГАДА: ОТ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ К ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Турсунов Э.Я., Курбанов Р.Д., Срожидинова Н.З., Расулов А.Ш.

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

Синдром Бругада (БС) – это наследственная кардиальная каналопатия, связанная с мутацией гена SCN5A и являющаяся одной из основных причин внезапной сердечной смерти (ВСС). Клинически БС проявляется синкопальными состояниями, агональным дыханием во сне, фибрилляцией желудочков или внезапной остановкой сердца. Основным диагностическим признаком считается куполообразный подъем сегмента ST в отведениях V1–V3 (тип 1 паттерн Бругада). Эти изменения могут наблюдаться спонтанно или провоцироваться блокаторами натриевых каналов. К факторам высокого риска относят перенесённую остановку сердца, синкопе, документированную фибрилляцию желудочков и спонтанный тип 1 ЭКГ-паттерн. Наиболее эффективным методом лечения у пациентов с высоким риском является имплантация кардиовертера-дефибриллятора. Дополнительные меры включают терапию хинидином, катетерную абляцию аритмогенных субстратов, а также избегание проаритмогенных препаратов и лихорадки. В данной статье подробно изложен клинический подход к ведению пациента с БС в соответствии с современными рекомендациями.

Ключевые слова: синдром Бругада, желудочковая тахикардия, внезапная сердечная смерть, профилактика.

SUMMARY

BRUGADA SYNDROME: FROM CLINICAL CASE TO PRACTICAL MEDICINE

Tursunov E.Ya., Kurbanov R.D., Srozhidinova N.Z., Rasulov A.Sh.

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

Brugada syndrome is an inherited cardiac channelopathy associated with mutations in the SCN5A gene and represents one of the major causes of sudden cardiac death. Clinically, БС manifests with syncope,

nocturnal agonal respiration, ventricular fibrillation, or sudden cardiac arrest. The main diagnostic feature is a coved-type ST-segment elevation in leads V1–V3 (type 1 Brugada pattern). This abnormality may occur spontaneously or be induced by sodium channel blockers. High-risk indicators include a history of cardiac arrest, syncope, documented ventricular fibrillation, and a spontaneous type 1 ECG pattern. The most effective treatment strategy for high-risk patients is implantation of an implantable cardioverter-defibrillator. Additional approaches include quinidine therapy, catheter ablation of arrhythmogenic substrates, and avoidance of proarrhythmic drugs and fever. This article presents a detailed discussion of clinical guideline-based management strategies for a patient with documented Brugada syndrome.

Keywords: Brugada syndrome, ventricular tachycardia, sudden cardiac death, prevention.

ХУЛОСА

БРУГАДА СИНДРОМИ: КЛИНИК ҲОДИСАДАН АМАЛИЙ ТИББИЁТГА

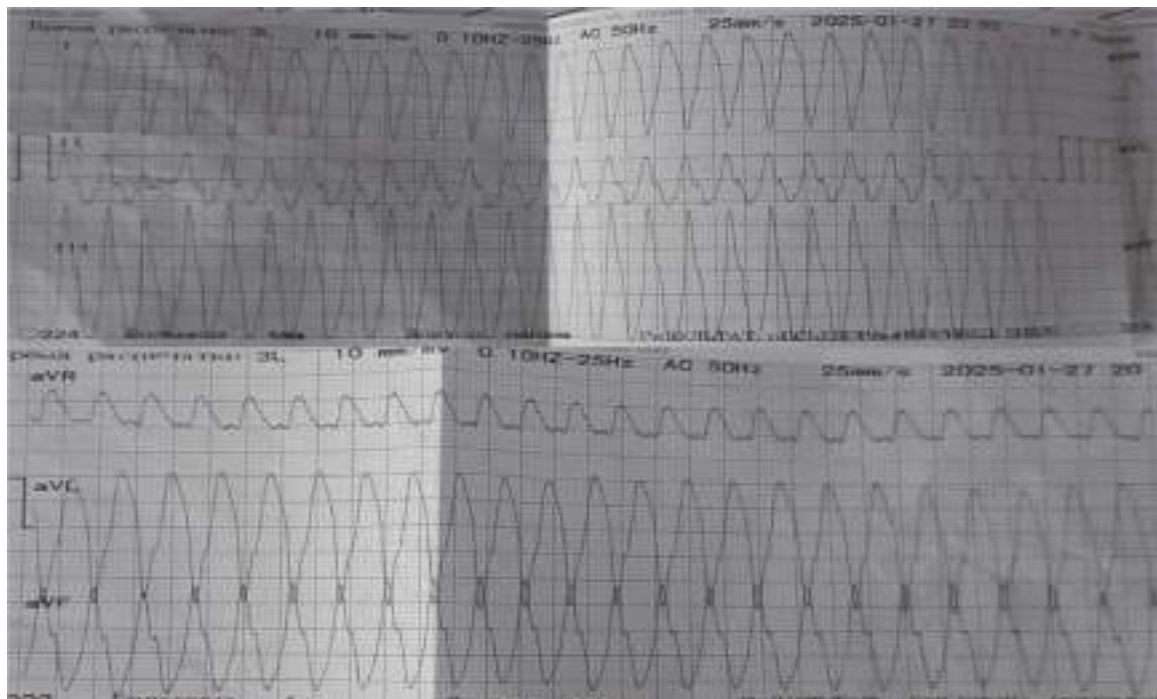
Турсунов Э.Я., Қурбанов Р.Д., Срожидинова Н.З., Расулов А.Ш.

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

Бругада синдроми (БС) – ирсий юрак каналопатияси бўлиб, SCN5A гени мутацияси билан боғлиқ ва тўсатдан юрак ўлими (ТЮЎ)нинг муҳим сабабларидан бири саналади. Клиник жиҳатдан БС синкопе, ухлаш пайтида агонал нафас олиш, қоринча фибрилляцияси ёки тўсатдан юрак тўхташи билан намоён бўлади. Асосий ташхисий белги V1–V3 қўйилмаларда ST сегментининг «куполсимон» кўтарилиши (1-тур Бругада паттерни) ҳисобланади. Бу ўзгариш спонтан ҳолда ёки натрий канал блокаторлари билан чақирилиши мумкин. Юқори хавф кўрсаткичлари – юрак тўхташи, синкопе, қайд этилган қоринча фибрилляцияси ва спонтан 1-тур ЭКГ паттерни ҳисобланади. Даволашнинг энг самарали усули – юқори хавфли беморларда имплантация қилинадиган кардиовертер-дефибриллятор ўрнатишдир. Қўшимча чоралар сифатида хинидин терапияси, аритмоген субстратларни катетер абляцияси ҳамда хавфли дорилар ва иситмадан сақланиш тавсия этилади. Ушбу мақолада БС қайд этилган бемор ҳақида клиник тавсиялар бўйича ёндашув атрофлича баён этилган.

Калит сўзлар: бругада синдроми, қоринчалар тахикардияси, тўсатдан юрак ўлими, профилактика.

Бругада синдроми (БС) – ирсий ион каналопатия касалликлари гуруҳига кириб, асосан SCN5A гени мутацияси билан боғлиқ ва ҳаёт учун хавфли қоринчалар аритмиялари ҳамда тўсатдан юрак ўлимининг (ТЮЎ) муҳим сабабларидан бири ҳисобланади [1]. Синдром ёш эркекларда кўпроқ учрайди ва Жануби-Шарқий Осиё мамлакатларида эпидемиологик аҳамияти юқори. Гарчи Ўзбекистонда ушбу патология учраш частотаси ҳақида аниқ маълумотлар мавжуд бўлмаса-да, аммо шифокорлар амалиётида ушбу патология ЭКГ белгилари тез-тез қайд этиб турилади.

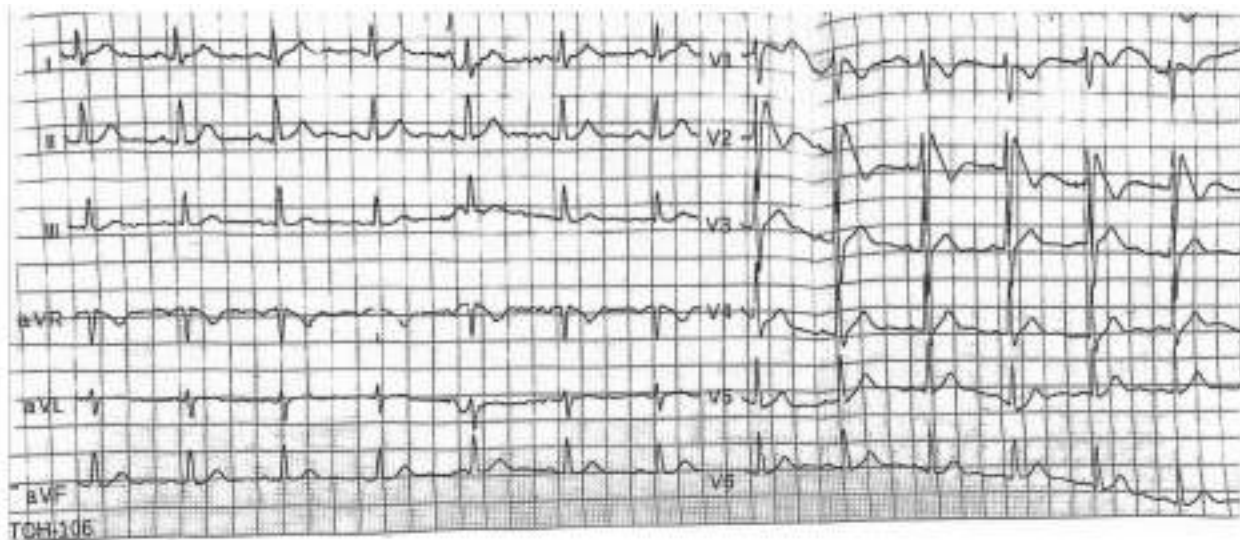


1-расм. Беморда қайд этилган қоринчалар тахикардияси.

Бемор Т. Н. 31 ёш, эркак, кўчада оила аъзолари билан сайр қилиб юрганда тўсатдан кузатилган кучли юрак уриб кетиш ҳисси, кучли ҳолсизлик, қўрқув ва хавотирлик, бош айланиши кузатилган ва тезда ТТЁга мурожаат қилган. Чақирувдан сўнг 10 минут давомида ТТЁ (тез тиббий ёрдам) бригадаси етиб келган ва беморда шошилиш 1-ёрдам кўрсатилган, ТТЁ бригадаси томонидан текширувларда ҳаётий зарур кўрсаткичлари қуйидагича эканлиги қайд этилган: қон босими ўлчанганда 70/40 мм.с.м.уст., юрак қисқариши сони 223 зарба/мин, нафас олиш сони 22–24 та/мин. ЭКГ текширувида беморда юрак қисқаришлари сони 223 та бўлган қоринчалар тахикардияси қайд этилган (1-расм). Бемор ТТЁ машинасига олинаётганда ҳушидан кетиш кузатилган ва шу пайт ўпка юрак реанимацияси бошланган ва ташқи дефибриллятор ёрдамида 150 кджоул билан синус ритми тикланган ва шундан сўнг бемор ўзига келган. ТТЁ орқали бемор Самарқанд шошилиш тез ёрдам илмий-амалий марказига олиб борилган ва 10 кун давомида тиббий текширувлардан ўтказилган ва даволанган. Сўнгра чуқурлаштирилган текширувлар учун ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий марказига юборилган. Анамнестик маълумотларга кўра, бемор шу пайтгача ўзини ҳаста деб ҳисобламайди, юрак-қон томир касалликлари режали текширувларда аниқланмаган, яқин қариндошларида 50 ёшгача ТЮЎ қайд этилмаган. Тиббий текширувлар давомида беморда Бругада синдроми ташхиси қўйилган (ЭКГда қайд этилган белги бўйича 2-расм). Ўтказилган тиббий текширувлардан эхокардиография, бўйин томирлари ультратовуш текшируви, кўкрак қафаси рентгенографияси текширувида патологик ўзгаришлар қайд этилмаган.

Беморнинг шифохонадаги 1-кунида лаборатор текширувлардан умумий қон, сийдик таҳлили, биохимия анализлар (мочевина, креатинин, умумий биллирубин, Алат, Асат, қонда умумий оксил миқдори) амалга оширилган.

Патологик ўзгаришсиз. Қонда калий миқдори текширувида 3,4 ммол/л (норма 3,5–5,1 ммол/л), кальций 1,2 ммол/л (норма 1,05–1,30 ммол/л), Магний 0,8 ммол/л (норма 0,65–1,05 ммол/л) эканлиги қайд этилган. Шунингдек, беморда ихтисослаштирилган марказда 128 гендан иборат (Ажилент) генетик панел текширувида бругада синдромига тегишли генетик текширув амалга оширилганда патологик генетик мутациялар қайд этилмади. Холтер мониторинг текширувида беморда бутун кузатув давомида Бругада синдроми 1-тип ЭКГ белгилари ва тунда синус ритми дисфункцияси кўринишида синус ритми миграцияси эпизодлари кузатилган. Мақсадли кучайтирилган ЭКГ текширувида натижалар қуйидагича кўриниш олиб, филтрланган QRS давомийлиги (fQRSd) 124 мс (нормада < 114 мс), 40 мкм дан паст амплитудали сигнал давомийлиги (LAS40) 42 мс (нормада < 38 мс), охириги 40 мс илдиз ўртача квадрат кучланиши (RMS40) 16 μ V (нормада > 20 μ V) эканлиги қайд этилиб, қоринчалар кечки потенциали мусбат натижа кузатилган. Бемор молиявий имкониятлари сабабли программалаштирилган электростимуляция ўтказиш имкони бўлмади.



2-расм. Динамикада қоринчалар тахикардияси тиклангандан кейинги шифохонада олинган ЭКГ намунаси.

Бругада синдроми нима? БС ирсий бирламчи юрак elektrik касалликлари (каналопатиялар) гуруҳига кириб, асосан натрий каналлари функциясидаги мутациялар сабабли электрокардиографияда ўнг тармоқларида (V1-3) ST сегментининг кўтарилиши ва псевдо-блокада каби ўзгаришлар

ҳамда клиник жиҳатдан полиморф қоринча тахикардия ёки фибрилляцияси туфайли синкопе ёки тўсатдан юрак ўлими (ТЮЎ) билан намоён бўлади [2]. Касаллик клиник жиҳатдан ёш бўлса-да, (1992 йил 1 марта ака-ука Бругада томонидан тиббиётга олиб кирилган), аммо сўнгги йилларда олиб борилган изланишлар натижасида ушбу патология ҳақида жуда кўп ишланмалар тақдим этилмоқда. Касаллик генетик тарзда аутосом-доминант синдром сифатида, тўлиқ бўлмаган пенетрантлик билан наслдан-наслга ўтади. БС умумий ТЮЎ ҳолатларининг 4 %ни, шунингдек, юрак структур касаллиги бўлмаган беморларда кузатиладиган тўсатдан ўлимларнинг 20 %ни ташкил қилади, шунингдек, 40 ёшдан кичик шахсларда ўлимнинг етакчи сабаби сифатида қайд этилган [2, 3]. Оилавий анамнез беморларнинг тахминан 20–30 % да учрайди. БСнинг умумий аҳоли орасида аниқ учраш частотасини баҳолаш қийин, аммо тарқалиши тахминан 1-тип ЭКГ кўринишида бўлган БС ҳар 2000 кишига 1 ҳолат деб кўрсатилади [1–4]. Ушбу патология устида Ўзбекистонда эпидемиологик тадқиқотлар ўтказилмаганлиги боис, касалликнинг учраш частотаси ҳақида аниқ фикр билдириш имконсиз.

Патогенетик жиҳатдан БС асосида ўнг қоринча чиқувчи трактида ион каналларидаги генетик мутацияси оқибатида ион оқимидаги дисбаланс сабабли миокард реполяризация ва деполяризация жараёнидаги патологик ўзгаришлар муҳим роль ўйнайди [4].

Касалликнинг клиник белгилари:

Синкопе ва аритмия каби ҳодисалар касалликнинг илк клиник белгилари сифатида намоён бўлади. Синкопе ҳолати БС мавжуд беморларнинг 30 % қисмида қайд этилиб, тўсатдан юрак тўхташи ёки ТЮЎ ҳодисалари кўринишида намоён бўлади. Аритмиялар эса якка қоринчалар экстрасистолиясидан тортиб, бўлмачалар фибрилляцияси ва мураккаб қоринчалар тахикардияси/фибрилляцияси кўринишида намоён бўлади. Синкопе ҳолатининг асосида ҳаёт учун хавфли аритмиялар содир бўлиши ётади. Касаллик 2/3 қисм беморларда ҳеч қандай симптомларсиз кечади. 10–20 % ҳолларда бўлмачалар аритмиялари кўринишидаги эпизодлар қайд этилади [4, 5]. ТЮЎ одатда 30–50 ёшда (ўртаса 41 ёш) кўп учрайди. Ҳодиса асосан дам олиш вақтида, яъни *pervus vagus* активлиги пайтида содир бўлиб, эркакларда юзага келиши аёлларга нисбатан 9 маротаба юқори. Шунингдек, қоринчалар фибрилляциясини юзага келтиришда иситма, алкоголь истеъмоли, дори воситалари ва кўп миқдорда овқатланишни асосий триггер омил сифатида келтириш мумкин [6]. Тунги агонал нафас олиш эпизодлари тунги ҳаёт учун хавфли қоринчалар аритмиялари сабабли кузатилиши мумкин. Юқоридаги беморда асосий клиник белги сифатида 1-марта содир бўлган қоринчалар тахикардияси ва шу сабабли юзага келган синкопе ҳодисаси кузатилган.

Диагностика ва касаллик хавф омилларини баҳолаш. Европа Кардиология Жамияти (ЕКЖ) таърифига кўра, БС ташхиси қўйилиши учун беморларда 2 хил кўрсаткичлар диагнозни шакллантиришда муҳим роль ўйнайди. 1-ҳолат бу ЭКГда типик БС ЭКГ белгилари намоён бўлиши, яъни камида V1–V2 кўкрак тармоқларида (электродлар 2, 3 ёки 4-қовурға орасида жойлаштирилган ҳолатда) ST-сегмент кўтарилиши ≥ 2 мм бўлиши шарт. Бу ҳолат спонтан равишда ёки 1А синф (ажмалин ёки прокаинамид) ёки 1с синф (этагизин ёки пропанорм) натрий-канал блокаторлари қўлланилганда чақирилиши мумкин [7]. БС 1-тур ЭКГ кўриниши иситма ёки юклама тестлари билан ҳам пайдо бўлиши мумкин. БС ЭКГ белгилари текширувда 65 % ҳолларда асимптоматик беморларда қайд этилмай, юкламали тестлар ёки дори воситалари орқали келтириб чиқариш мумкин. Шу боис узоқ муддатли юрак мониторинги ташхис жараёни учун катта аҳамиятга эга. Агар БС ЭКГ намунаси ҳаёт учун хавфли аритмиялар ёки тўсатдан юракдан ўлим (ТЮЎ)сиз намоён бўлса, бу ҳолат Бругада фенокопияси деб аталади [4]. Шунингдек БСни яна ЭКГ бўйича 2-типи фарқланиб, ЭКГда V1–3 тармоқлар эгар кўринишида ST сегментининг камида 0,5 мм (одатда V2 тармоқда ≥ 2 мм) кўтарилиши ва камида битта ўнг кўкрак тармоқларида (V1–V3) кузатилиши диагнозни аниқ тасдиқлаш учун яна қўшимча текширувлар талаб этилади (дорилар билан провокацион тест орқали 1-тип ЭКГ қайд этилиши). Стандарт тармоқларда олинган ЭКГда баъзан БС белгилари аниқланмаса 1-навбатда V1 ва V2 тармоқлар 2 қовурғалараро соҳага қўйилиб, V3 ва V5 тармоқлар эса стандарт V1 ва V2 тармоқлар ўрнига силжитилиб ЭКГ олиш тавсия этилади [4, 6, 7]. Бу ҳолатда олинган, ЭКГ текшируви БС ЭКГ белгиларини янада яққолроқ намоён бўлишига имкон беради. Клиник жиҳатдан ёш беморда содир бўлган аниқ сабабсиз синкоре, нотурғун қоринчалар тахикардияси, шунингдек, яқин қариндошларида кузатилган тўсатдан ўлим ва БСни ташхиси қўйилганлиги каби ҳолатлар БСга шубҳа уйғотиши ва касалликни тасдиқлаш ёки инкор этиш учун текширувлар ўтказиш талаб этилади [8].

Бругада синдромида дорилар орқали провокацион синовлар. Қўпгина ҳолларда БСда ЭКГда ҳар доим ҳам типик касалликка хос ўзгаришлар кузатилмай, яширин ҳолатда намоён бўлиб,

ЭКГ тармоқларини ўзгартириш ва натрий канал блокаторлари орқали яққол ЭКГ тасвирини келтириб чиқариш мумкин. Ҳозирги кунда ушбу синамалар учун бир неча препаратлар қўлланилади [9].

1-жадвал

Бругада синдромини ташхислашда провокацион тестлар орқали қўлланилувчи дори воситалар

Препарат	Дозалаш режими (в/и)	Қўп қўлланилиш ҳудуди	Хусусиятлари
Ажмалин	1 мг/кг (5 минут ичида)	Европа	Энг сезгир ва кенг қўлланиладиган тест; тез ва ишончли.
Флекаинид	2 мг/кг (20 мин давомида, макс. 150 мг)	Европа, Осиё	Баъзи ҳолларда ажмалиндан камроқ сезгир.
Прокаиnamид	10 мг/кг (10 минут ичида, макс. 1 г)	АҚШ	Тест натижалари камроқ ишончли.
Пилсикаинид	1 мг/кг (10 мин, макс. 60 мг)	Япония	Японияда кенг қўлланилади.

Синама бемор стационарда, реанимацион воситалари тайёр ҳолда ўтказилади. Тест давомида 12-қаналли ЭКГ ва ҳаётий кўрсаткичлар узлуксиз назорат қилинади. Дори вена ичига аста-секин юборилиб, ЭКГ тармоқларида Бругада I типга хос намуна кузатилганда синама мусбат деб баҳоланади. Синама ўтказилаётганда қоринча тахикардиялари пайдо бўлиши мумкинлигини унутмаслик зарур. Шу боисдан тест фақат ихтисослаштирилган марказларда, реанимацион тайёргарлик билан амалга оширилади. Дори воситаларидан Ажмалин энг кўп ишлатиладиган ва ишончли тест ҳисобланса, флекаинид, прокаиnamид ва пилсикаинид айрим мамлакатларда қўлланилади (1-жадвал) [10]. Бизнинг амалиётда кузатувдаги беморда БС яққол I тип ЭКГ белгилари мавжудлиги сабабли синама ўтказишга эҳтиёж йўқ. Шуни ҳам такидлаш лозимки, Ўзбекистонда юқорида келтирилган дори воситалари мавжуд эмаслиги сабабли синама ўтказиш ҳозирча имконсиз.

2-жадвал

Бругада синдромини ташхислашда Шанхай балл тизими (2016) [11]

Категория	Диагностик мезонлар	Балл
ЭКГ топилмалари	Спонтан I тип Бругада шакли (V1–V2, 2–4 қовурға оралиғида)	3,5
	Иситма билан чақирилган I тип ЭКГ шакли	3
	Натрий канал блокатори тестидан кейин I тип ЭКГ шакли	2
	II ёки III тип шакл юқори қавурғада электрод жойлашувида I тип ЭКГ кўринишига ўтса	2
Клиник тарих	II ёки III тип ЭКГ шакли (ўзгаришсиз)	0,5
	Ҳужжатлашган фибрилляция (ҚФ) ёки полиморф ҚТ	3
	Тунги агонал нафас	2
	Аритмоген синкопега шубҳа	2
	Номаълум этиологияли синкопе	1
	Аниқ этиологик сабабларсиз 30 ёшгача кузатилган бўлмача фибрилляцияси/титраши	0,5
Оила тарихи	Биринчи даражали қариндошда аниқ Бругада синдроми	2
	Биринчи даражали қариндошда тўсатдан юрак ўлими (<45 ёш, Бругадага шубҳа)	1
	SCN5A генда патоген мутация	0,5
Электрофизиологик таҳлил	Электрофизиологик текширувдада Қоринчалар Фибрилляцияси/ полиморф қоринчалар тахикардияси чақирилиши	2
Диагноз мезонлари: ≥ 3,5 балл → Аниқ/Эҳтимолий Бругада синдроми 2–3 балл → Эҳтимолий Бругада синдроми < 2 балл → Бругада синдроми эҳтимоли паст		

Ҳозирги кунда БСни ташхислашда халқаро экспертлар томонидан Шанхай балли шкаласи тавсия этилган. Унга кўра баллар кўрсаткичи йиғиндиси орқали ташхис шакллантирилади.

Шанхай шкаласи бўйича беморнинг бал кўрсаткичлари 6,5 балл (I тип Бругада шакли ва ҳужжатлаштирилган қоринчалар тахикардияси) бўлганлиги беморда Бругада синдромини тасдиқлайди.

Шуни алоҳида таъкидлаш зарурки, БС бўлган беморларда ТЮЎ юзага келиш эҳтимоллигини оширувчи бир неча хавф омиллар мавжуд.

3-жадвал

Тўсатдан юрак ўлими хавфини башорат қилиш компонентлари ва манбалари [4, 6, 9]

Хавф омиллар	Аритмия хавфига таъсири
Тўсатдан юрак тўхташи	Хавфни оширади
Аритмияга гумон қилинган синкопе	Хавфни оширади
Бругада синдроми ЭКГ намунаси	Хавфни оширади
Ёш > 60 ёш	Хавфни пасайтиради, лекин тасдиқ талаб қилади
Эркак жинси	Хавфни оширади
Программалаштирилган қоринча стимуляцияси-да ҚФ/ҚТ чақирилиши	Хавфни оширади, лекин маълумотлар зиддиятли
Синус тугуни дисфункцияси	Хавфни оширади, лекин тасдиқ талаб қилади
Фрагментланган QRS	Хавфни оширади, лекин тасдиқ талаб қилади
Эрта реполяризация	Хавфни оширади, лекин тасдиқ талаб қилади
Қуйи қаватларда I тур намунаси	Хавфни оширади, лекин тасдиқ талаб қилади
Қоринчалар кечки потенциали	Хавфни оширади, лекин тасдиқ талаб қилади

Бизнинг кузатувда бўлган беморларда юқоридаги хавф омилларидан ТЮТ, аритмоген синкопе, Бругада ЭКГ белгиси, эркак жинси, тунги синус ритми дисфункцияси ва қоринчалар кечки потенциалнинг 3 та кўрсаткичидан 2 тасининг қайд этилиши беморда такрорий аритмия юзага келиш эҳтимоллиги жуда юқори даражада эканлигини кўрсатади.

4-жадвал

Бругада синдромида Сиера хавф шкаласи [12]

Кўрсаткичлар	Балл
Спонтан I тур Бругада ЭКГ	1
Оилавий тарихда тўсатдан юрак ўлими (<35 ёш)	1
Электрофизиологик таҳлилда қоринча аритмия чақирилиши	1
Синкопе (аритмияга гумон қилинган)	1
Синус тугуни дисфункцияси	1
Талқин 0–1 балл → Паст хавф, 2–3 балл → Ўрта хавф, ≥4 балл → Юқори хавф (ИКД тавсия этилади)	

Сиера шкаласи БС ташхиси қўйилган беморларда ТЮЎ юзага келиш хавфини баҳоловчи шкала бўлиб, биз кузатаётган беморда 3га тенг ва ТЮЎ юзага келиш хавфи юқори ҳисобланади (4-жадвал).

Ҳозирги кунда БСга олиб келиши мумкин бўлган 500 дан ортиқ генетик мутациялар ҳақида маълумотлар келтириб ўтилган. Беморларда генетик мутациялар асосан SCN5A гени мутациялари қўп учраши қайд этилади. Бу ген мутацияси натижасида натрий 1,5 каналлари альфа суббирлигидаги оксил шаклланишидаги патология сабабли ўнг қоринча чиқувчи трактидаги натрий каллаларининг кеч активацияси ва эрта инактивация жараёнининг бузилиши сабабли ҳаракат потенциали қисқа вақтда содир бўлишига олиб келади. Гарчи ушбу ген касаллик юзага келишида асосий омил деб ҳисобланс-да, аммо умумий касалликларнинг 20 % қисмидагина ушбу ген мутацияси аниқланади. Шунингдек Бругада синдромида KCNH2, CACNA1C, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN10A, CACNB2B, CACNA2D1, HEY2, HCN4, PKP2, KCNAB2, KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNJ8, ABCC9, TRPM4, FGF12, GPD1L, SLMAP, SEMA3A, RANGRF, GPD1-L каби генлар ҳам касаллик ривожланишида муҳим аҳамиятга эга. Аммо ушбу генлар 2 % дан 10 % гача ушбу касаллик қайд этилган контингентда аниқланиши генетик текширувларнинг ушбу патологияда диагностик аҳамиятлигини бир оз камайтиради. Биз кузатган беморда ҳам генетик текширув натижалари манфий эканлигини шу билан асослаш мумкин [13].

Бругада синдромида даволашда ёндашувлар, консерватив чоралар. БС ташхиси қўйилган барча беморларга консерватив чоралар тавсия этилиб, ТЮЎ юзага келишини профилактикасидан иборат. Профилактик чора сифатида Бругадага хос ЭКГ ўзгаришларини чақириши мумкин бўлган

дори воситаларидан воз кечиш ва иситма кузатилганда шошилиш равишда ҳароратни туширишга қаратилган даво чораларини бошлаш муҳим аҳамиятга эга. Симптомсиз, дорилар таъсирида юзага келган БС ҳолатларида профилактик кузатув чоралари одатда етарли ҳисобланади. Ҳозирги кунда Бругада синдроми аниқланган беморлар учун интернетда махсус сайт (<https://www.brugadadrugs.org/>) яратилган бўлиб, бемор ва шифокорлар учун зарур бўлган маълумотлар келтириб ўтилган [14]. Шунингдек, бемор учун берилиши мумкин бўлган турли тилларда огоҳлантирув хати бўлиб, ушбу хат орқали бемор бошқа шифокорларга йўналтирилганда, дорилар орқали БС юзага келишини олдини олишга қаратилган. Ушбу рўйхатдан Бругада ЭКГ ўзгаришларини чақириши мумкин бўлган замонавий дорилар: антиаритмиклар, айниқса, натрий канал блокаторлари, психотроп, анестетик ва анальгетик воситалар келтирилган. Шунингдек, БС бўлган беморларга спиртли ичимликлар, айрим аллергияга қарши дорилар ҳамда наркотик моддалар (каннабис, кокаин) ҳам хавфли эканлиги тушунтирилиши зарур.

Тана ҳарорати кўтарилиши БС фенотипини намоён қилиши ва жиддий аритмоген асоратларга олиб келиши мумкин. Айниқса, педиатрия ёшидаги беморларда бу ҳолат хавфлидир. Шу боис иситма пайдо бўлиши билан тезкор унга қарши даво бошлаш тавсия этилади.

Қўшимча огоҳлантирувчи омиллар қаторига ортиқча спирт истеъмоли ва модда алмашинув бузилишларини ўз вақтида тузатиш киради. Спиртли ичимликлар БС беморларида синкопал ҳолатларни чақириши мумкин, шу билан бирга, гипокалиемия, гиперкалиемия ёки метаболик ацидоз каби бузилишлар ҳам Бругада ЭКГ ўзгаришларини юзага чиқариши мумкин.

Фармакологик ёндашув. Хинидин препарати БСни медикаментоз йўл билан даволашда самарали ҳисобланади. Хинидин кўп қиррали антиаритмик хусусиятларга эга: у Ia синф агенти сифатида ҳаракат потенциалнинг 0-фазасини узайтиради, шу билан бирга, калий ионларини ва I_{CaL} ион каналини тормозлайди. БСда унинг асосий антиаритмик таъсири – I_{to} каналларини тормозлаш ва эфферент рефрактерлик даврини узайтириш ҳисобланади. Бироқ препаратнинг нохуш таъсирлари жиддий ва дозага боғлиқ бўлиб, диарея, тромбоцитопения, анемия, аутоиммун реакциялар, неврологик бузилишлар ва проаритмия ҳолатлари кузатилиши мумкин [15]. Шунингдек, кўплаб мамлакатларда препаратнинг йўқлиги унинг қўлланилишини чеклайди.

5-жадвал

Бругада синдромида аритмия чақириши мумкин бўлган потенциал антиаритмик дори воситалари [14]

Генератик номи	Савдо номи® (бошқа)	Клиник қўлланилиши / Синф	Манбалар	Тавсия синфи
Ажмалин	Gilurytmal®	Антиаритмик (1A синф, Na-блокатор)	Brugada 1997; Rolf 2003; Wolpert 2005; Bébarová 2005	I (ишончли далил)
Аллапинин	Allapinine®, Glialin®, Lappaconite Hydrobromide®	Антиаритмик (1C синф, Na-блокатор)	Sokolov 2014; Khisamutdinova 2007	IIb (зиддиятли)
Этацизин	Ethacizine®, Etacizin®, Etmozin®	Антиаритмик (1C синф, Na-блокатор)	Makarov 2011; Bolotina 1992	IIb (зиддиятли)
Флекаинид	Tambocor®	Антиаритмик (1C синф, Na-блокатор)	Krishnan 1998; Brugada 2000; Gasparini 2003; Merigalli 2006; Stokoe 2007	I (ишончли далил)
Пилсикаинид	Sunrhythm®	Антиаритмик (1C синф, Na-блокатор)	Takenaka 1999; Fujiki 1999; Takagi 2002; Kimura 2004	I (ишончли далил)
Прокаинамид	Procan®, Pronestyl®	Антиаритмик (1A синф, Na-блокатор)	Miyazaki 1996; Brugada 1997; Joshi 2007; Villemaire 1992	I (ишончли далил)
Пропафенон	Rythmol®	Антиаритмик (1C синф, Na-блокатор)	Matana 2000; Akdemir 2002; Hasdemir 2006; Shan 2008; Stark 1996	IIa (камроқ ишончли)

Клиник тадқиқотлар (масалан, QUIDAM тадқиқоти) гидрохинидин самарадорлигини плацебо билан таққослаганда юқори даражада тасдиқлай олмаган бўлса-да, аммо имплантация қилинадиган кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) шоклари тез-тез содир бўладиган беморларда ёки электр бўронларида муҳим ёрдамчи даво ҳисобланади. Шу билан бирга, бир қатор беморларда препаратни нохуш таъсирлари сабабли даво тўхтатилишига ҳам тўғри келади. Кам дозадаги қўлланилиши (200–600 мг/кун) КВД самарадорлигини ошириши мумкин [16].

БС билан боғлиқ электр бўронларида изопротеренол вена ичига қўлланилиши тавсия этилади, чунки унинг антиаритмик таъсири I CaL каналлари орқали амалга ошади. Шунингдек, фосфодиэстераза III ингибиторлари (милринон, силостазол) ҳам қўлланилиши мумкин.

БС тасдиқланган ва юрак тўхташи сабабли реанимация қилинган беморларга иккинчи профилактика сифатида ИҚД ўрнатилиши шарт. Бирламчи профилактикада ИҚД ўрнатиш тўғрисидаги қарор хавф ва асбобга боғлиқ асоратлар хавфини ҳисобга олган ҳолда қабул қилинади.

БС бўлиб, кардиоген синкопе кузатилган беморларда аритмоген асоратлар йиллик хавфи 1,4 % дан ортиқ бўлиб, бу энг юқори хавф гуруҳидир. Бироқ ИҚД билан боғлиқ асоратлар (асоссиш шоклар, электрод ишдан чиқиши, инфекция ва психоген таъсирлар) 3–4,5 % атрофида бўлиши мумкин. Спонтан 1-тип ЭКГ бўлган, аммо симптомсиз беморларга асосан динамикада кузатув тавсия этилади.

БСда радиотўлқинли абляция методи. БС бўлган ва оптимал доривор давога қарамасдан жиддий аритмоген асоратлар кузатилаётган ёки дориларга резистентлик бўлган беморларда радиочастотали абляция ёрдамчи усул сифатида қўлланилади. Эпикардиял ва эндокардиял ёндашув биргаликда қўлланилиб, патологик ўчоқлар йўқ қилинади. Кўпгина тадқиқотларда абляциядан сўнг ЭКГ белгиларининг нормал ҳолатга келиши (жумладан, ажмалин провокациясида ҳам) юқори самара билан қайд этилган. Бироқ ҳозирча абляция асосан ИҚД ўрнатилишига қарамай, ҚТ эпизодлари кўп марта содир бўлаётган беморларда қўлланилади. Симptomсиз беморларда унинг қўлланилиши етарли даражада асосланмаган. Бизнинг амалиётда қайд этилган бемор учун БС иккиламчи профилактикаси учун ИҚД ўрнатиш тавсия этилади [17]. Аммо беморда молиявий имкониятлари чекланганлиги сабабли беморла ИҚД амалиёти вақтинча ўрнатилмади. Шунингдек хинидин препарати Ўзбекистонда қайд этилмаганлиги сабабли ушбу препаратни ҳам қабул қилиш бемор учун имконсиз. Беморда ТЮЎ профилактикаси учун потенциал аритмия келтириб чиқариши мумкин бўлган дори воситалари рўйхати берилган ва тегишли тавсиялар берилган.

Бругада синдроми бўйича қариндошларни текшириш. БС аксарият ҳолларда касаллик аутосом-доминант тарзда наслдан-наслга ўтади, бироқ турлича пенетрантликка эга. Шу боис, бемор аниқланганидан сўнг унинг қариндошларини текшириш касалликни эрта аниқлаш, хавф стратификацияси ва ТЮЎнинг олдини олишда муҳим аҳамиятга эга. Биринчи навбатда 1-даражали қариндошлар (ота-она, ака-ука, опа-сингил, фарзандлар)да текширув олиб борилиб, уларда ЭКГ ва анамнестик маълумотлар орқали спонтан 1-тип Бругада ЭКГ ҳодисаси мавжуд ёки йўқлиги ТЮЎ кузатилган ёки йўқлиги баҳоланади. Иккинчи даражали қариндошлар текширувларга жалб этилиши – агар оилада номаълум сабабли ТЮЎ ҳолатлари ёки касалликка кучли шубҳа бўлса, кўриб чиқиши мумкин [17, 18].

БСга хос 2 ёки 3-тип ЭКГ қайд этилган ҳолатда дорилар орқари провокацион синамалар ўтказилиши тавсия этилади. Агар беморда патоген мутация аниқланса, генетик скрининг барча биринчи даражали қариндошлар учун мажбурий. Генетик текширув уларда ҳам мусбат бўлган ҳолатда мутация ташувчиларида ЭКГ ва ТЮЎ хавфини баҳолаш тавсия этилади. Агар пробандда мутация топилмаса, қариндошларда рутин генетик текшириш тавсия этилмайди. Симptomли қариндошлар (синкопе, ҳужжатланган ҚТ/ҚФ) ва диагноз қўйилган ЭКГ ҳолатида ТЮЎ юқори хавф бўлганда ИҚД ўрнатиш кўриб чиқилади. Ассимptomатик ташувчилар (мутация ёки дори орқали чақирилган 1-тип ЭКГ) ҳолатларида йиллик ёки 2 йилда бир ЭКГ назорати, ҳаёт тарзи ҳаёт бўйича тавсиялар (иситма, спиртли ичимлик, тақиқланган дорилардан сақланиш) тушунтирилади. Оила аъзоларини скрининг қилиш орқали яширин ҳолатларни эрта аниқлаш мумкин. ТЮЎ хавфи юқори шахсларда ИҚД ўрнатилиши ТЮЎнинг олдини олишга, асоссиш ортиқча интервенцияларни олдини олиш имкониятини беради. Генетик маслаҳат ва авлодларга хавфни баҳолашда муҳим. Бизнинг кузатувимиздаги беморнинг 1-даражали қариндошларида олинган ЭКГ таҳлилларида 1-тип БСга хос ўзгаришлар йўқлиги тасдиқланди.

Муҳокама. Гарчи БС аҳоли орасида ҳар 2000 беморга 1 та нисбатда учраса-да, аммо клиник жихатдан пароксизмал қоринчалар тахикардия кузатилган ва тахикардия эпизодлари дефибриллятор орқали тикланган беморлар амалиётда кам учрайди. Ушбу касалликнинг симptomли кўринишининг кам қайд этилиши, кўп ҳолларда илк ва ягона клиник белги ТЮЎ кўринишида намоён бўлиши, шунингдек, шифокорлар орасида ушбу патология ҳақида тиббий билим ва кўникмаларнинг камлиги сабабли ушбу ҳолат баъзида тушунмовчиликка сабаб бўлади. Гарчи ноёб касалликлар тоифасига кирсада, аммо ташхислаш амалиётида асосан ЭКГ орқали диагнозни тасдиқлаш мумкинлиги касалликни диагностик ёндашувини осонлаштиради. Шунингдек, ЭКГ бўйича 2 ва 3-тип БС га шубҳа бўлган беморларда провокацион тестлар касаллик диагностикасида ҳал қилувчи аҳамиятга эга [7, 10]. Аммо провокация тестида қўлланилувчи дори воситаларининг Ўзбекистон ҳудудида

қайд этилмаганлиги диагноз жараёнини мураккаблаштиради. БСда генетик тестлар ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлмай, асосан ҳар 3 беморнинг биттасидагина информатив аҳамиятлидир. Шу сабабли текширувнинг молиявий аҳамиятлилигидан келиб чиққан ҳолда, ТЮЎ кузатилган, аммо касалликнинг аниқ ташхисотида анамнестик ва патологоанатомик аутопсик маълумотлар етарли бўлмаган ҳолда, ёки ТЮЎ қурбонларининг яқин қариндошларида БСга шубҳа, ёки ТЮЎ юзага келиш хавфи юқори бўлган беморларда ўтказиш тавсия этилади [13, 17, 18]. Симптомли БС мавжуд беморларда КВД ўрнатиш тавсия этилиб, беморда кузатилиши мумкин бўлган ҚТ ва ТЮЎ олди олинади. Баъзи ҳолатларда ИКД шоклари кўпайганда ёки ИКД ўрнатилмаган беморларда хинидин препаратини 200-600 мг/сут дозада буюриш тавсия этилади [16, 17]. Шуни алоҳида таъкидлаш зарур, БС ташхиси қўйилган беморларда бета блокаторлар ҚА олдини олишда самарали бўлмаганлиги сабабли буюрилмайди [17, 18].

Хулоса: БС аҳоли қатламида нисбатан кам учрайди, аммо унинг клиник аҳамияти жуда катта бўлиб, қоринчалар тахикардияси орқали ТЮЎ ривожланиш эҳтимоли юқори ҳисобланади. БСга шубҳа қилинган ҳолларда биринчи навбатда стандарт ЭКГ ёки БС учун модификацияланган ЭКГ протоколлари асосида текширув ўтказиш мақсадга мувофиқдир. Шу билан бирга, аниқ ташхис қўйишда Шанхай шкаласидан фойдаланиш тавсия этилади.

Ташхис тасдиқланган беморларда ТЮЎ хавфини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга бўлиб, ушбу баҳолаш натижалари асосида профилактик чора-тадбирлар ишлаб чиқилади. Айниқса, аритмоген синкопе ёки турғун қоринчалар тахикардияси ҳолатлари қайд этилган беморларда ТЮЎ профилактикаси мақсадида ИКД ўрнатиш юқори тавсия этилади.

Бундан ташқари, БС ташхиси қўйилган беморларнинг яқин қариндошларини скрининг текширувидан ўтказиш зарур ҳисобланади. Бу усул синдромнинг эрта аниқланишига ва унинг оқибатида юзага келиши мумкин бўлган тўсатдан юрак ўлими ҳолатларини камайтиришга хизмат қилади.

АДАБИЁТЛАР

1. Brugada P., & Brugada, J. (1992). Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(6). P. 1391–1396. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90253](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90253)
2. Priori S.G., Blomström-Lundqvist, C., Mazzanti, A., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, 36(41), 2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>
3. Antzelevitch, C., Brugada, P., Borggrefe, M., et al. (2005). Brugada syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation*, 111(5). P. 659–670
4. Krahn A.D., Behr E.R., Hamilton R., Probst V., Laksman Z., Han H.C. Brugada syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2022. Vol. 8(1). P. 54. doi:10.1038/s41572-022-00396-6
5. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E., Sarquella-Brugada G., Brugada R. Present status of Brugada syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018. Vol. 72(9). P. 1046–1059. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.037
6. Darar C., Mohammed E-A, Mohammed B., El Ouafi N., Zakaria B. Risk stratification of sudden cardiac death in Brugada syndrome: an updated review of literature. *Egypt Heart J*. 2022. Vol. 74(1). P. 65. doi:10.1186/s43044-022-00306-5
7. Vohra J, Rajagopalan S; CSANZ Genetics Council Writing Group. Update on the diagnosis and management of Brugada syndrome. *Heart Lung Circ*. 2015. Vol. 24(12). P. 1141–1148. doi:10.1016/j.hlc.2015.07.008.
8. Gaita F., Cerrato N., Giustetto C., Garberoglio L., Calò L. Brugada syndrome: identification of subjects at risk and therapy. *Europace*. 2009. Vol. 11(4). P. 507–513. doi:10.1093/europace/eup053
9. Mizusawa Y., Wilde AAM. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012. Vol. 5(3). P. 606–616. doi:10.1161/CIRCEP.111.964577
10. Behr E.R., Winkel B.G., Ensam B., et. all. The diagnostic role of pharmacological provocation testing in cardiac electrophysiology: a clinical consensus statement of the EAPCI of the ESC, the AEPC, PACES, APHRS and LAHRS. *Europace*. 2025 Mar 28. Vol. 27(4):euaf 067. doi: 10.1093/europace/euaf067. PMID: 40165484; PMCID: PMC12018878.
11. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts & gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 2016. Vol. 13(10):e 295-e324. doi:10.1016/j.hrthm.2016.05.024.

-
12. Sieira J., Conte G., Ciconte G., Chierchia G.B., Casado-Arroyo R., et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2017 May 14. Vol. 38(22). P. 1756–1763. doi:10.1093/eurheartj/ehx119. PMID: 28379344.
 13. Watanabe H., Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. *J Hum Genet.* 2016. Vol. 61(1). P. 57–60. doi:10.1038/jhg.2015.97
 14. <https://www.brugadadrugs.org>
 15. Belhassen B., Glick A., Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation.* 2004. Vol. 110(13). P. 1731–1737. doi:10.1161/01.CIR.0000143159.30585.90
 16. Andorin A, Gourraud J-B, Mansourati J, Fouchard S, et al. The QUIDAM study: Hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm.* 2017 Aug. Vol. 14(8). P. 1147–1154. doi:10.1016/j.hrthm.2017.04.019
 17. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022. Vol. 43(40). P. 3997–4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262
 18. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation.* 2018. Vol. 138(13):e272-e391. doi:10.1161/CIR.0000000000000549

УДК:616.1/8:613.2:612,015-085

РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПИТАНИЮ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА БИОМАРКЕРОВ МЕТАБОЛОМА В ПРАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

ИСМАИЛОВА Ж.А., АЛИМБЕТОВА Г.Е.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический центр терапии
и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

**ICHKI A'ZOLAR KASALLIKLARI AMALIYOTIDA METABOLIZM BIOMARKERLARINI TAHLIL QILISH
ASOSIDA SHAXSIYLASHTIRILGAN OVQATLANISH BO'YICHA TAVSIYALAR ISHLAB CHIQISH**

Ismailova J.A., Alimbetova G.E.

**«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,
Toshkent, O'zbekiston**

Tadqiqotning maqsadi yurak-qon tomir kasalliklari (YUQTK), qandli diabet 2-turi (QD2), YUQTK+QD2 kombinatsiyasi bo'lgan bemorlar va sog'lom odamlarda metabolik profildagi farqlarni aniqlash va asosiy biomarkerlarga asoslangan shaxsiylashtirilgan parhez tavsiyalarini ishlab chiqishdan iborat. Tadqiqotda 4 ta guruhning har birida 50 nafardan 200 kishi ishtirok etdi. Qon va siydik metabolitlari tahlil qilinib, kasalliklar bilan bog'liq ahamiyatli markerlar aniqlandi va ular asosida makronutrientlar, vitaminlar va mikroelementlar modifikatsiyalangan parhezlar tavsiya etildi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, shaxsiylashtirilgan yondashuv lipid profili, glikemik nazorat va yallig'lanish ko'rsatkichlarini 3 oylik parhezdan so'ng yaxshilashi mumkin.

Kalit so'zlar: metabolizm, 2-tur qandli diabet, yurak-qon tomir kasalliklari, shaxsiylashtirilgan nutritiv tavsiyalar, biomarkerlar, metabolik buzilishlar, lipid profili.

SUMMARY

**DEVELOPMENT OF PERSONALIZED NUTRITIONAL RECOMMENDATIONS BASED ON
METABOLOME BIOMARKER ANALYSIS IN THE PRACTICE OF INTERNAL ORGAN DISEASES**

Ismailova J.A., Alimbetova G.E.

**SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical
Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan**

The aim of the study was to identify differences in the metabolic profile of patients with cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus (T2DM), a combination of CVD + T2DM, and healthy individuals, and to develop personalized dietary recommendations based on key biomarkers. The study involved 200 people, 50 in each of the four groups. Blood and urine metabolites were analyzed, significant markers associated with diseases were identified, and based on them, diets with modifications of macronutrients, vitamins, and micronutrients were proposed. The results show that a personalized approach can improve lipid profile, glycemic control, and inflammation indicators after just three months of dieting.

Keywords: metabolomics, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, personalized nutritional recommendations, biomarkers, metabolic disorders, lipid profile.

РЕЗЮМЕ

**РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ПИТАНИЮ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА
БИОМАРКЕРОВ МЕТАБОЛОМА В ПРАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

Исмаилова Ж.А., Алимбетова Г.Е.

**ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии
и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан**

Целью исследования было выявление отличий в метаболическом профиле у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), с сочетанием ССЗ + СД2 и у здоровых людей, и разработка персонализированных диетических рекомендаций, основанных на ключевых биомаркерах. В исследовании участвовали 200 человек, по 50 в каждой из 4 групп. Проанализированы метаболиты крови и мочи, выявлены значимые маркеры, ассоциированные с заболеваниями, и на их основании предложены диеты с модификациями макронутриентов, витаминов и микроэлементов. Результаты показывают, что персонализированный подход может улучшить показатели липидного профиля, гликемического контроля и воспаления уже через 3 месяца диеты.

Ключевые слова: метаболомика, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, персонализированные нутритивные рекомендации, биомаркеры, метаболические нарушения, липидный профиль.

Актуальность. Современная клиническая практика всё чаще обращается к персонализированным подходам в лечении и профилактике хронических заболеваний. Особенно это актуально в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, которые остаются основными причинами смертности и снижения качества жизни во всём мире [1, 3, 12]. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, стандартные подходы не всегда обеспечивают должную эффективность, что обусловлено индивидуальными различиями в метаболизме, генетике, микробиоте и образе жизни пациентов [8, 14]. Метаболомика – быстро развивающаяся область постгеномных технологий – позволяет глубже понять молекулярные процессы, происходящие в организме. Анализ низкомолекулярных метаболитов может выявить ранние признаки нарушений обмена веществ, которые ещё не проявляются клинически, и служить основой для точной нутритивной интервенции [2, 10]. Метаболомный профиль отражает как наследственные, так и приобретённые изменения метаболизма, зависящие от образа жизни, питания, микробиоты и приёма лекарственных средств. Это делает метаболомику уникальным инструментом для оценки физиологического и патологического состояния организма в режиме реального времени. Особую актуальность метаболомика приобретает при изучении метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1, 5]. Эти патологии характеризуются общими механизмами – нарушением углеводного и липидного обмена, хроническим воспалением, окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией [9, 15]. При этом течение и ответ на терапию у разных пациентов могут существенно различаться, что делает персонализацию вмешательств особенно значимой [6, 13]. Метаболомика позволяет выявлять биомаркеры, специфичные для ранних стадий ИР и СД2, задолго до появления клинических симптомов или стандартных лабораторных отклонений. Анализ их концентрации в биологических жидкостях (кровь, моча, слюна) позволяет более точно диагностировать метаболические нарушения, прогнозировать риск развития осложнений и оценивать эффективность проводимой терапии, включая диетологические и медикаментозные вмешательства [4, 11]. Современные методы, такие как изотопно-меченая жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (CIL LC-MS), значительно расширяют возможности метаболомного анализа. Они позволяют обнаруживать широкий спектр метаболитов, включая те, которые ранее не удавалось количественно охарактеризовать, и повышают чувствительность и воспроизводимость измерений [7, 12].

Цель исследования. Основной целью данной работы является исследование метаболических различий между четырьмя группами: пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), с их сочетанием (ССЗ+СД2), а также здоровыми людьми. Второй ключевой задачей является определение биомаркеров, которые могут выступать в роли мишеней для коррекции питания, с последующим формированием персонализированных нутритивных рекомендаций, направленных на улучшение обмена веществ, снижение воспаления и восстановление метаболического баланса.

Материалы и методы. В исследование были включены 200 участников в возрасте от 40 до 65 лет. Все участники были разделены на четыре равные группы (по 50 человек каждая):

Группа ССЗ – пациенты с диагностированной ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией;

Группа СД2 – пациенты с подтверждённым диагнозом сахарного диабета 2-го типа;

Группа ССЗ + СД2 – лица с сочетанием сердечно-сосудистой патологии и диабета;

Контрольная группа – условно здоровые добровольцы без хронических заболеваний, ведущие сбалансированный образ жизни, не курящие.

Средний возраст всех участников составил $52,6 \pm 6,3$ года. Распределение по полу было сопоставимым между группами. Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 65 лет; подтверждённый диагноз (для групп ССЗ и/или СД2), а также отсутствие хронической патологии и факторов риска (для контрольной группы).

Методы исследования включали: сбор клинических данных: индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление, гликемические показатели; биохимический анализ крови и мочи; определение биомаркеров: липидного профиля (LDL, HDL, триглициды), углеводного обмена (HbA1c, глюкоза натощак), воспаления (С-реактивный белок); анализ плазмы с использованием методов метабомики: концентрации короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), аминокислот разветвлённой цепи (BCAA – валин, лейцин, изолейцин), лактата, цитрата, фенольных соединений и других метаболитов; оценка микроэлементного статуса: магний, цинк, хром и др. После первоначального анализа метаболизма всем пациентам предлагалась персонализированная диета на 3 месяца, с учётом их биомаркеров. Изучали изменения в макронутриентной структуре (соотношение белков/жиров/углеводов, а также предлагали введение функциональных пищевых компонентов (пребиотики, пищевые волокна, омега-3, полифенолы и др.). Проводили контроль микроэлементов (магний, цинк, хром и др.). Биомаркеры измеряли в начале и после 3-месячной диеты. Также отслеживали массу тела, ИМТ, артериальное давление. Проводился статистический анализ ANOVA для межгрупповых сравнений, парные тесты для изменений до/после, корреляция (Пирсона и Спирмена) между изменениями метаболитов и клиническими параметрами.

Результаты. Анализ исходных данных показал, что группы пациентов с СД2 и особенно с сочетанием ССЗ+СД2 характеризовались более выраженными нарушениями метаболического статуса по сравнению с контрольной группой. Как видно из таблицы 1, средние значения ИМТ, HbA1c и уровня LDL-холестерина были значительно выше у пациентов с хроническими заболеваниями. Контрольная группа, напротив, демонстрировала стабильные показатели в пределах нормы. Особенно примечательно, что группа ССЗ+СД2 демонстрировала максимальные отклонения практически по всем параметрам: повышенный ИМТ ($31,8 \pm 4,0$), высокий уровень гликированного гемоглобина ($8,9 \pm 1,3$ %) и уровень LDL-холестерина (170 ± 35 мг/дл). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$), что подтверждает достоверность межгрупповых различий.

Таблица 1

Основные демографические и клинические характеристики (исходно)

Параметр	ССЗ (n=50)	СД2 (n=50)	ССЗ+СД2 (n=50)	Контроль (n=50)	p-значение между группами
Возраст, года (среднее $\pm$ SD)	$55,2 \pm 6,1$	$53,5 \pm 5,8$	$56,3 \pm 6,4$	$52,1 \pm 5,5$	0,08
Пол (М/Ж)	30/20	28/22	32/18	25/25	0,43
ИМТ, кг/м ²	$28,1 \pm 3,5$	$30,4 \pm 4,2$	$31,8 \pm 4,0$	$24,5 \pm 2,9$	<0,001
Артериальное давление, сист/диаст (мм Hg)	$145/90 \pm 15/10$	$135/85 \pm 12/9$	$150/95 \pm 16/11$	$120/80 \pm 10/7$	<0,001
HbA1c, %	$5,8 \pm 0,6$	$8,5 \pm 1,2$	$8,9 \pm 1,3$	$5,4 \pm 0,4$	<0,001
LDL-холестерин, мг/дл	160 ± 30	140 ± 25	170 ± 35	110 ± 20	<0,001

Анализ биомаркеров метаболизма выявил чёткие различия в концентрации как эндогенных, так и микробиом-зависимых метаболитов между группами (см. табл. 2). Аминокислоты разветвлённой цепи (BCAA) – валин, лейцин и изолейцин – были значительно повышены у пациентов с СД2 и особенно у тех, кто имел сочетанную патологию (ССЗ+СД2). Эти аминокислоты тесно связаны с инсулинорезистентностью и нарушением метаболизма глюкозы, что объясняет их рост при диабете. Лактат также был повышен у больных СД2, отражая тенденцию к анаэробному метаболизму и снижению митохондриальной активности. Цитрат, напротив, был снижен, что может указывать на угнетение цикла Кребса – ключевого звена клеточного энергетического обмена. Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), особенно бутират и пропионат, показали обратную динамику: их концентрации были значительно ниже у пациентов с метаболическими нарушениями. Поскольку SCFAs являются важными метаболитами микробиоты и играют противовоспалительную роль, их снижение может свидетельствовать об истощении микробиомного резерва и ухудшении кишечного барьера. С-реактивный белок (СРБ) был повышен во всех группах с патологией, особенно в группе ССЗ+СД2, что подтверждает наличие системного воспалительного процесса. Все различия были

статистически значимыми ($p < 0,001$), что подчёркивает диагностическую ценность указанных биомаркеров.

Таблица 2

Отличия в уровнях ключевых метаболитов у начала исследования

Метаболит	ССЗ ($n=50$)	СД2 ($n=50$)	ССЗ+СД2 ($n=50$)	Контроль ($n=50$)	p значение между группами
Валин ($\mu\text{mol/L}$)	320 ± 40	380 ± 50	420 ± 60	280 ± 30	$< 0,001$
Лейцин	180 ± 25	230 ± 30	260 ± 35	150 ± 20	$< 0,001$
Изолейцин	130 ± 20	170 ± 25	190 ± 28	110 ± 15	$< 0,001$
Лактат	$1,8 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,3$	$< 0,001$
Цитрат	120 ± 30	100 ± 25	90 ± 20	150 ± 35	$< 0,001$
Общая концентрация SCFAs (ацетат+пропионат+бутират), ммоль/L	$0,8 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,15$	$0,5 \pm 0,12$	$1,2 \pm 0,3$	$< 0,001$
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	$4,5 \pm 1,8$	$5,0 \pm 2,0$	$6,2 \pm 2,4$	$1,5 \pm 0,8$	$< 0,001$

Через 3 месяца применения персонализированной диеты, ориентированной на коррекцию выявленных нарушений, во всех группах были зафиксированы положительные сдвиги (см. Таблицу 3). Особенно отчётливые изменения наблюдались в группе пациентов с сочетанными патологиями (ССЗ+СД2). Уровень LDL-холестерина снизился в среднем на 18,7 %, что указывает на улучшение липидного обмена. HbA1c снизился на 1,5 %, что является клинически значимым улучшением гликемического контроля. Уровень СРБ также уменьшился на 2,5 мг/л, указывая на снижение системного воспаления. Концентрации SCFAs достоверно увеличились, что, вероятно, связано с усилением роста полезных микробиомных бактерий в ответ на увеличение пищевых волокон. Параллельно снижался ИМТ, в среднем на 1,8 кг/м², без дополнительных вмешательств (например, медикаментов или физнагрузки), что подчёркивает эффективность самой диеты. Было выявлено значимое положительное корреляционное взаимодействие между снижением BCAА и улучшением HbA1c ($r=0.65$, $p < 0,001$), что подтверждает роль этих аминокислот в патогенезе нарушений углеводного обмена.

Таблица 3

Изменения клинических и метаболических показателей через 3 месяца персонализированной диеты

Показатель	ССЗ ($n=50$)	СД2 ($n=50$)	ССЗ+СД2 ($n=50$)
Изменение LDL-холестерина, %	$-15,2 \pm 5,0^*$	$-10,5 \pm 4,8^*$	$-18,7 \pm 6,0^*$
Изменение HbA1c (в %), абсолютное	$-0,4 \pm 0,2$	$-1,2 \pm 0,4^*$	$-1,5 \pm 0,5^*$
Изменение СРБ, мг/л	$-1,8 \pm 0,7^*$	$-2,0 \pm 0,9^*$	$-2,5 \pm 1,0^*$
Изменение общей концентрации SCFAs	$+0,4 \pm 0,1^*$	$+0,5 \pm 0,15^*$	$+0,6 \pm 0,2^*$
Изменение ИМТ, кг/м ²	$-1,2 \pm 0,8^*$	$-1,5 \pm 1,0^*$	$-1,8 \pm 1,2^*$

* – $p < 0,05$ при сравнении «до / после» в каждой группе.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования подтверждают ключевую гипотезу: персонализированный подход к питанию, основанный на данных метаболомного анализа, способен приводить к достоверному улучшению метаболических и воспалительных показателей у пациентов с хроническими заболеваниями внутренних органов. Особенно выраженные положительные эффекты были зафиксированы в группе с сочетанной патологией – ССЗ и СД2, где изначально отмечались наиболее значительные метаболические сдвиги. Одним из наиболее важных наблюдений стало устойчивое снижение уровня разветвлённых аминокислот (BCAA). Как известно, повышение концентраций валина, лейцина и изолейцина тесно связано с инсулинорезистентностью, нарушением работы митохондрий и хроническим воспалением. Их снижение, параллельно с уменьшением HbA1c и СРБ, говорит о нормализации ключевых метаболических процессов, в частности – углеводного обмена и регуляции энергии. Дополнительно стоит отметить рост SCFAs у всех пациентов

после 3 месяцев нутритивной коррекции. Поскольку короткоцепочечные жирные кислоты являются важными метаболитами бактериальной ферментации пищевых волокон в толстой кишке, их увеличение служит косвенным показателем восстановления микробиоты. Это может свидетельствовать о постепенном переходе от проатерогенного и провоспалительного микробиома к более устойчивому и метаболически активному. С-реактивный белок, как чувствительный маркер системного воспаления, также отреагировал на изменение рациона – его уровень достоверно снизился, особенно в группе ССЗ+СД2. Это подчёркивает противовоспалительный потенциал правильно подобранной диеты с высоким содержанием клетчатки, омега-3 жирных кислот и полифенольных соединений. Ключевым моментом является то, что все изменения достигались исключительно за счёт питания, без применения медикаментов или добавления физических нагрузок, что говорит о высокой терапевтической ценности нутритивного вмешательства как самостоятельного инструмента.

Необходимо признать, что работа имеет ряд ограничений. Во-первых, относительно короткий срок наблюдения – всего 3 месяца – не позволяет судить о долгосрочных эффектах. Во-вторых, отсутствие контроля за соблюдением диеты в домашних условиях может быть источником вариабельности данных. Также стоит отметить, что контрольная группа не получала диетического вмешательства, поэтому динамика у здоровых лиц не оценивалась. Несмотря на это, полученные результаты дают веские основания считать, что метаболомика может стать надёжной основой для создания персонализированных рекомендаций по питанию, особенно у пациентов с нарушениями обмена веществ.

Персонализированные рекомендации по питанию. Исходя из полученных данных, можно сформулировать следующие рекомендации для каждой группы:

Группа	Основные проблемы по метаболиту	Рекомендуемые изменения питания
ССЗ	Повышенный LDL, умеренный воспалительный фон	Уменьшить насыщенные и транс-жиры; увеличить потребление омега-3, растительных масел, антиоксидантов (витамины Е, С), клетчатки; добавить умеренные порции бобовых и орехов
СД2 тип	Высокие ВСАА, глюкоза, HbA1c, сниженные SCFAs	Уменьшить простые углеводы; увеличить сложные углеводы с низким ГИ; увеличить потребление клетчатки, пребиотиков; ограничить избыточный белок животного происхождения
ССЗ+СД2 типа	Комбинация факторов: гиперлипидемия, гипергликемия, воспаление	Комбинированный подход: низкий ГИ, уменьшение насыщенных жиров, увеличение омега-3 и клетчатки; возможно, распределение приёмов пищи; учёт микроэлементов (магний, хром)
контроль	Поддержание гомеостаза	Сбалансированная диета: разнообразие, умеренность; профилактические дозы омега-3 и антиоксидантов; поддержание здорового веса и активности

Такая дифференцированная стратегия позволяет учитывать индивидуальные особенности обмена веществ и может служить моделью для более точной профилактики и терапии метаболических нарушений.

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало, что анализ биомаркеров метаболизма способен выявить скрытые патофизиологические процессы, лежащие в основе хронических заболеваний, и стать фундаментом для персонализированной диетотерапии. Разработанные рекомендации, основанные на конкретных биохимических нарушениях, привели к достоверным улучшениям ключевых клинических параметров – липидного профиля, гликемического контроля, уровня системного воспаления и состава микробиоты. Таким образом, метаболомно-ориентированное питание может стать эффективным инструментом в арсенале доказательной медицины, особенно в управлении такими широко распространёнными заболеваниями, как ССЗ и СД2. Для внедрения подобного подхода в широкую клиническую практику необходима мультидисциплинарная команда – врачи, нутрициологи, лабораторные специалисты – а также дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения и расширенными выборками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Сухаревой О.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией. 12-й выпуск. – М.; 2025.

-
2. Клиническое руководство по диагностике и лечению сахарного диабета 2 типа принято Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждено Приказом МЗ КР №542 от 11.05.2023 г.
 3. Урясьев О.М., Моргунова З.А., Горбунова Д.Ю., Щербакова О.Н., Пыко А.А. Современные аспекты лечения и профилактика сахарного диабета 2-го типа у пациентов с метаболическим синдромом // Казанский медицинский журнал. 2020. Т. 101, № 1. С. 49–55. https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/7033/ru_RU.
 4. Alon L., Corica B., Raparelli V., Cangemi R., Basili S., Proietti M., Romiti G.F. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022. Vol. 29(6). P. 938–946. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab212>.
 5. Castillo-Leon E., Connelly M.A., Konomi J.V., Caltharp S., Cleeton R., Vos M.B. Increased atherogenic lipoprotein profile in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Pediatr Obes* 2020. Vol. 15(9):e12648. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12648>.
 6. Dahabiyeh L.A., Malkawi A.K., Wang X., Colak D., Mujamammi A.H., Sabi E.M. et al. (2020). Dexamethasone-Induced Perturbations in Tissue Metabolomics Revealed by Chemical Isotope Labeling LC-MS analysis. *Metabolites* 10:42. doi: 10.3390/metabo10020042
 7. De Vincentis A., Tavaglione F., Spagnuolo R., Pujia R., Tuccinardi D., Masciana` G., Picardi A., Antonelli Incalzi R., Valenti L., Romeo S., Vespasiani-Gentilucci U. Metabolic and genetic determinants for progression to severe liver disease in subjects with obesity from the UK Biobank. *Int J Obes* 2022. Vol. 46(3). P. 486–493. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01015-w>.
 8. Jacob M., Gu X., Luo X., Al-Mousa H., Arnaout R., Al-Saud B. et al. (2019a). Metabolomics Distinguishes DOCK8 Deficiency from Atopic Dermatitis: Towards a Biomarker Discovery. *Metabolites* 9, 274. doi: 10.3390/metabo9110274
 9. Karami S., Poustchi H., Sarmadi N., Radmard A.R., Ali Yari F., Pakdel A., Shabani P. Association of anti-oxidative capacity of HDL with subclinical atherosclerosis in subjects with and without non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetol Metab Syndrome* 2021;13(1):121. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00741-5>
 10. Li R., Kong D., Ye Z., Zong G., Hu K., Xu W., Fang P., Zhang L., Zhou Y., Zhang K., Xue Y. Correlation of multiple lipid and lipoprotein ratios with nonalcoholic fatty liver disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetic mellitus: a retrospective study. *Front Endocrinol* 2023. Vol. 14. P. 1127134. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1127134>.
 11. Longo M., Meroni M., Paolini E., Erconi V., Carli F., Fortunato F., Ronchi D., Piciotti R., Sabatini S., Macchi C., Alisi A., Miele L., Soardo G., Comi G.P., Valenti L., Ruscica M., Fracanzani A.L., Gastaldelli A., Dongiovanni P. TM6SF2/PNPLA3/MBOAT7 loss-of-function genetic variants impact on NAFLD development and progression both in patients and in in vitro models. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2022. Vol. 13(3). P. 759–788. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.11.007>.
 12. Masaki K., Takaki S., Hyogo H., Kobayashi T., Fukuhara T., Naeshiro N., Honda Y., Nakahara T., Ohno A., Miyaki D., Murakami E., Nagaoki Y., Kawaoka T., Tsuge M., Hiraga N., Hiramatsu A., Imamura M., Kawakami Y., Aikata H., Ochi H., Takahashi S., Arihiro K., Chayama K. Utility of controlled attenuation parameter measurement for M. Hoekstra and M. Van Eck Atherosclerosis Plus 53 (2023) 33–41 40 assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatol Res* 2013. Vol. 43(11). P. 1182–1189. <https://doi.org/10.1111/hepr.12094>.
 13. Ong KL, Cochran BJ, Manandhar B, Thomas S, Rye KA. HDL maturation and remodelling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2022. Vol. 1867(4). 159119. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159119>.
 14. Zhang Y, Hu X, Chang J, Chen J, Han X, Zhang T, Shen J, Shang N, Han J, Wang H, Kang W, Meng F. The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol* 2021. Vol. 21(1). P. 395. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01974-4>.
 15. Zheng Y., Ma J., Smith J.D., Hu F.B. Metabolomics and risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: beyond traditional risk factors // *Circulation Research*. 2024. Vol. 134(2). P. 155–172. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.319872

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

ХАМРАБАЕВА Ф.И., МАДУМАРОВА А.А.

*Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

URSO-DEZOKSIKOLE KISLOTASINING PLEIOTROPIK TA'SIRLARI INSULIN QARSHILIGI BO'LGAN METABOLIK JIHATDAN BOG'LIQ JIGARDA YOG' TO'PLANISHI BILAN KASALLANGAN BEMORLARNI DAVOLASH

Hamrabayeva F.I., Madumarova A.A.

Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, Toshkent, O'zbekiston

Maqsad. Urso-dezoksikole kislotasining (UDXK) steatoz darajasi, uglevod va lipid almashinuvi ko'rsatkichlari, shuningdek, 2-turi qandli diabet (QD) bilan notalik jigari yog' kasalligi (NAJFK) tufayli og'ir bemorlarda tana og'irligiga ta'sirini o'rganishdir.

Materiallar va uslublar. Perspektiv kobaltli taqqoslovchi tadqiqot 36 QD va NAJFK bilan bemorni o'z ichiga oldi. Bemorlar 15 mg/kg/kun UDXKni 6 oy davomida oldilar va shuningdek, ovqatlanish va jismoniy mashqlar yordamida yashash tarzini o'zgartirish bo'yicha tavsiyalarga rioya qildilar. Tadqiqot natijalarini taqqoslash uchun tadqiqotga kiritish kriteriyalariga mos keluvchi nazorat guruhi tuzildi. Statistika tahlili miqdoriy ko'rsatkichlarning normal taqsimotini baholash va o'rtacha qiymatlar va standart og'ishlarni aniqlashni o'z ichiga oldi. Statistik qayta ishlash Statistica 10 dasturida amalga oshirildi.

Natijalar. Tadqiqot natijalariga ko'ra, yog'li gepatozning ifoda darajasidagi o'zgarishlarda ijobiy dinamikani ta'kidladi. Tadqiqot davomida UDXKni qabul qilayotgan guruhda alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza darajasining statistik jihatdan ahamiyatga ega kamayishi erishildi. Bizning tadqiqotimiz natijalari shuni ko'rsatdiki, UDXKni kompleks qandshiruvchi terapiyaga qo'shish uglevod almashinuvi ko'rsatkichlarini qo'shimcha ravishda yaxshilaydi. Tadqiqot davomida olingan ko'rsatkichlar UDXKning vaznni kamaytirishdagi ijobiy ta'sirini namoyish etadi. Eng katta natija bel hajmini kamaytirishda erishildi, bu NAJBP, QD va yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishi va progressini kamaytirishda ijobiy prognoz ko'rsatkichi hisoblanadi. Lipid profili bo'yicha ijobiy o'zgarishlar kuzatildi.

Xulosa. O'tkazilgan tadqiqot UDXK preparatining jigar steatozining darajasini kamaytirish, uglevod ko'rsatkichlariga ijobiy ta'sirini ko'rsatdi. Uglevodli, lipid almashinu, tanadagi massani SDi bo'lgan bemorlarda NAJBP bilan birgalikda. taqsimotning xarakteriga qarab chetga chiqish yoki median va kvartilalarning aniqlanishi, Student bo'yicha ishonchlilik koeffitsiyenti, Wilkoksonga ko'ra belgilangan

Kalit so'zlar: 2-turdagi qandli diabeti, noalkogolgi yog'li jigar kasalligi, noalkogolgi steatohepatit, ursodezoksihole kislotasi, steatometrik, semirib ketish, aterogeneza.

SUMMARY

PLEIOTROPIC EFFECTS OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE WITH INSULIN RESISTANCE

Khamrabayeva F.I., Madumarova A.A.

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

Aim. To investigate the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on the degree of steatosis, indicators of carbohydrate, lipid metabolism, body weight in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. A prospective cohort comparative study included 36 patients with DM and NAFLD. Patients received UDCA at a dose of 15 mg/kg/day for 6 months, and also followed the recommendations for lifestyle changes through diet and exercise. To compare the results obtained during the study, a control group of patients was recruited that met the criteria for inclusion in the study. The statistical analysis included an assessment of the normality of the distribution of quantitative indicators, followed by the determination of the mean values and standard deviation or medians and quartiles, depending on the nature of the distribution, the reliability coefficient was determined by the Student, by Wilcoxon. Statistical processing was carried out in the Statistica 10 program.

Results. According to the results of the study, a positive trend was noted in the change in the severity of fatty hepatosis. During the study, a statistically significant decrease in the level of ALT, AST was

achieved in the group receiving UDCA. The results of our study showed that the inclusion of UDCA in complex hypoglycemic therapy provides an additional improvement in carbohydrate metabolism. The obtained indicators in the course of the study demonstrate the positive effect of UDCA on weight loss. The greatest result was achieved in reducing waist, which is a positive prognostic factor in reducing the development and progression of NAFLD, diabetes and cardiovascular diseases. Positive changes were observed in relation to the lipid profile.

Conclusion. The study demonstrated the positive effect of the drug UDCA on reducing the degree of liver steatosis, on carbohydrate, lipid metabolism, body weight in patients with DM in combination with NAFLD.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, ursodeoxycholic acid, steatometry, obesity, Atherogenicity.

РЕЗЮМЕ

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Хамрабаева Ф.И., Мадумарова А.А.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Цель. Исследовать влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на степень стеатоза, показатели углеводного, липидного обмена, массы тела у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Проспективное когортное сравнительное исследование включало 36 пациентов с СД и НАЖБП. Пациенты получали УДХК в дозе 15 мг/кг/сут в течение 6 мес, а также соблюдали рекомендации по изменению образа жизни с помощью диеты и физических упражнений. Для сравнения результатов, полученных в ходе исследования, набрана контрольная группа пациентов, соответствующая критериям включения в исследование. Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения количественных показателей с последующим определением средних значений и стандартного отклонения или медиан и квартилей в зависимости от характера распределения, определен коэффициент достоверности по Стьюденту, по Вилкоксоу. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 10.

Результаты. По результатам исследования отмечена положительная динамика в изменении выраженности жирового гепатоза. В ходе

исследования достигнуто статистически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в группе,

принимающей УДХК. Результаты нашего исследования показали, включение УДХК в комплексную сахароснижающую терапию дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена. Полученные показатели в ходе исследования демонстрируют положительное влияние УДХК на снижение массы тела. Наибольший результат достигнут в снижении объема талии, что является положительным прогностическим фактором в снижении развития и прогрессирования НАЖБП, СД и сердечно-сосудистых

заболеваний. Положительные изменения наблюдались в отношении липидного профиля.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало положительный эффект препарата УДХК на уменьшение

степени стеатоза печени, на показатели углеводного, липидного обмена, массу тела у пациентов с СД в сочетании с НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота, стеатометрия, ожирение, атерогенность.

Введение. Одно из самых распространенных заболеваний в мире – сахарный диабет (СД), а неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитых странах. В клинической практике сочетание СД 2-го типа (СД 2) и НАЖБП встречается у 60–80 % пациентов [1]. СД 2 и НАЖБП у пациента увеличивают риск смерти от заболевания печени в 22 раза по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [2]. НАЖБП у пациентов с СД 2 связана с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (основной причиной смерти пациентов с СД 2) [2]. Для постановки диагноза НАЖБП используется большое количество клиничко-лабораторных и инстру-

ментальных методов исследования. Диагноз неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) имеет принципиальное клиническое значение из-за связи данной формы НАБЖП с формированием и прогрессированием фиброза печени. Основным методом диагностики НАСГ остается биопсия печени, она служит эталонным стандартом [3]. В настоящее время предпочтение отдается методам неинвазивной диагностики. Длительное время основным нерешенным вопросом неинвазивной диагностики являлось отсутствие возможности оценить степень стеатоза печени, поэтому появление в клинической практике метода, позволяющего определять не только наличие, но и степень стеатоза, представляет интерес [4]. Стеатометрия как новый метод получения и оценки ультразвукового изображения все шире входит в повседневную клиническую практику. По данным M. Lupşor-Platon и соавт., наибольшая диагностическая ценность данного метода применима при степени стеатоза 2 и 3 [5]. Современное лечение НАБЖП включает в себя нехирургические и хирургические методики, при этом эффективность терапевтических подходов остается предметом дискуссий и объясняет активное их изучение. Основными задачами лечения пациентов с НАБЖП являются: уменьшение выраженности стеатоза и НАСГ, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночной недостаточности, а также снижение кардиометаболического риска [6]. Важным фактором в лечении НАБЖП служит коморбидность, поэтому оптимальный препарат должен обладать плейотропным действием. Известно, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами. Монотерапия УДХК в дозе 12–15 мг/кг в день на протяжении 2 лет показывает снижение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) по сравнению с плацебо, а комбинированная схема лечения с витамином Е приводит к снижению гистологической активности [7]. Применение УДХК в более высоких дозах 28–35 мг/кг в день на протяжении года ассоциировано со снижением и нормализацией АЛТ, сывороточных маркеров фиброза, улучшением гликемии и снижением инсулинорезистентности при сравнении с плацебо [8]. УДХК также обладает собственным гиполипидемическим эффектом, снижая уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [9]. В метаанализах A. Sanchez-Garcia и соавт. (2018 г.) и L. Simental-Mendia и соавт. (2019 г.) показано влияние УДХК на еще один кардиометаболический фактор риска и в то же время один из факторов патогенеза НАБЖП – параметры гликемии [9, 10]. Все это делает УДХК многообещающей молекулой в лечении НАБЖП. На фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Оптимальным препаратом УДХК является референтный для Евросоюза, США и СНГ препарат Урсосан (Чехия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки.

Материалы и методы. С целью оценки влияния УДХК на показатели углеводного и липидного обмена проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет;
- СД (с длительностью течения не менее 5 лет);
- НАСГ, подтвержденный повышенным уровнем ферментов печени (АЛТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ, γ -глутамилтранспептидазы – ГГТП), индексом жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index – FLI), индексом стеатоза печени (Hepatic Steatosis Index – HSI) и ультразвуковым исследованием печени.

Критерии исключения:

- вирусный, аутоиммунный, холестатический гепатит;
- злоупотребление алкоголем (вопросник CAGE);
- использование препаратов с гепатотоксическим потенциалом;
- СД 1-го типа;
- парентеральное питание;
- голодание;
- тяжелые соматические и психические заболевания.

На первом скрининге у пациентов оценены антропометрические показатели (рост, масса тела, расчет индекса массы тела – ИМТ, объем талии – ОТ, объем бедер – ОБ), проведены лабораторные исследования (глюкоза, гликированный гемоглобин – HbA_{1c}, билирубин общий, билирубин прямой, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, ГГТП, ОХС, ЛПНП, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП, триглицериды – ТГ).

Рассчитаны FLI (на основании ОТ, ИМТ, уровня ТГ, ГГТП), HSI (на основании пола, АЛТ, АСТ, ИМТ, наличия СД 2). Оценка степени стеатоза печени проведена на экспертном ультразвуковом аппарате Samsung RS85A, данные оценены с помощью программы КУЗ™ (TAI, TSI дБ/см/МГц), и

сделан расчет B-mode Hamaguchi Score System. Для проведения исследования использовался контекстный датчик CA1-7A.

Пациент находился в горизонтальном положении на спине. Через межреберный промежуток определялся срез ткани печени. Включалась программа КУЗ™. Область интереса устанавливалась на глубину 2 см от капсулы печени до 8 см глубины, свободная от сосудов. Измерения проводили при задержке дыхания, однако не на глубоком вдохе. Вычисляли коэффициент затухания ультразвуковой волны и коэффициент поглощения луча в паренхиме печени.

По результатам первого скрининга в исследование включены 35 пациентов (основная группа), средний возраст которых составлял 58,34 года, лиц мужского пола – 17, __ женского – 18. У всех пациентов индекс FLI – более 60, что подтверждало наличие стеатоза печени. HSI оказался более 36, что указывало на наличие НАЖБП. По данным технологии КУЗ, доля пациентов в основной группе с количественными значениями стеатоза S2 – 2,9 % (1 пациент), S3 – 97,1 % (34 пациента). Пациентов с стеатозом печени S1 и S0 не отмечено. Большая часть пациентов в ходе исследования находилась на таблетированной сахароснижающей терапии. В числе коморбидных заболеваний и патологических состояний у пациентов отмечались: дислипидемия – у 32 пациентов, ожирение – у 24, избыточная масса тела зарегистрирована у 9. Ожирение 1-й степени зафиксировано у 19 пациентов, ожирение 2-й степени – у 4, ожирение 3-й степени – у 1 больного. У 8 пациентов из группы исследования в анамнезе отмечены ССЗ и их осложнения (острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения). Пациенты с зарегистрированной дислипидемией применяли гиполипидемические лекарственные препараты, а именно ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А. В качестве лечения НАСГ пациентам назначена УДХК. в дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела на срок 6 мес, а также проведена беседа по коррекции образа жизни, а именно увеличение аэробных физических нагрузок (не менее 30 мин в день) и изменение режима питания (ограничение потребления легкоусвояемых углеводов, жиров животного происхождения, увеличение потребления продуктов, обогащенных клетчаткой).

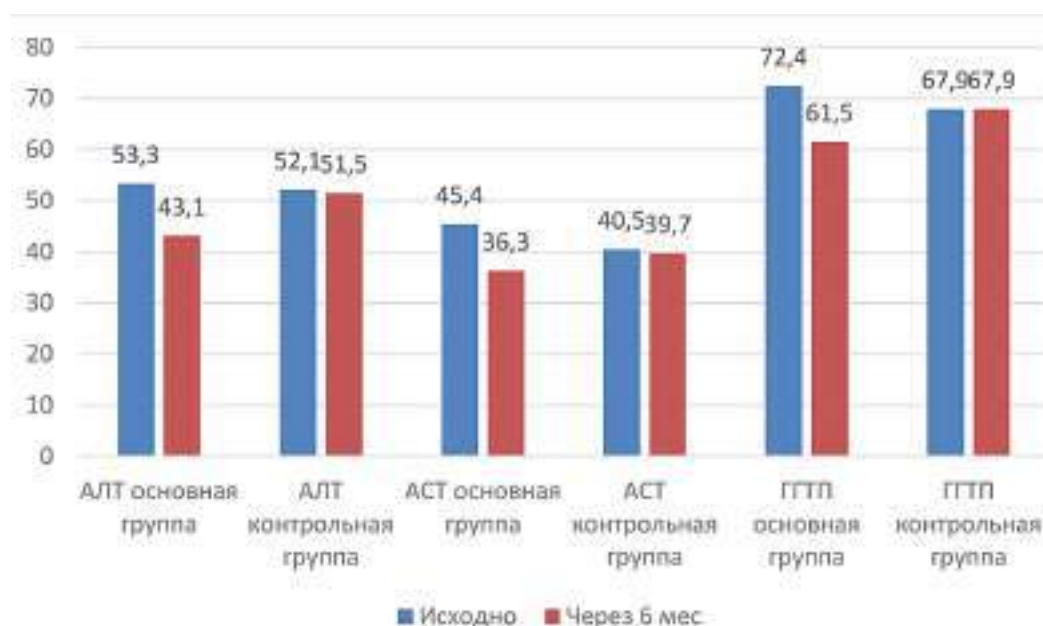


Рис. 1. Динамика АЛТ, АСТ, ГГТП.

*Здесь и далее в табл. 1, на рис. 2: статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$).

Повторный скрининг антропометрических, лабораторных и инструментальных данных проведен через 6 мес. Для сравнения результатов, полученных в ходе исследования, набрана контрольная группа пациентов, соответствующая критериям включения в исследование. У пациентов оценены антропометрические показатели (рост, масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ), проведены лабораторные исследования (глюкоза, HbA1c, билирубин общий, билирубин прямой, АЛТ, АСТ, креатинин, мочеви́на, ГГТП, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), рассчитаны FLI и HSI. Оценка степени стеатоза печени проведена на экспертном ультразвуковом аппарате Samsung RS85A, данные оценены с помощью программы

КУЗ™ (TAI, TSI дБ/см/МГц), и сделан расчет B-mode Hamaguchi Score System. В контрольную группу включены 20 пациентов. Средний возраст больных составил 58,1 года. Лиц мужского пола в исследовании – 10, лиц женского пола – 10. Все пациенты имели FLI более 60, что подтверждало наличие стеатоза печени, HSI – более 36, что указывало на наличие НАЖБП. При количественном определении стеатоза, по данным технологии КУЗ, в контрольной группе все пациенты (20 человек) имели степень S3. Большая часть пациентов в ходе исследования находилась на таблетированной сахароснижающей терапии.

В числе коморбидных заболеваний и патологических состояний у пациентов зарегистрированы: дислипидемия – у 17, ожирение – у 14, избыточная масса тела – у 5. Ожирение 1-й степени зафиксировано у 7 пациентов, ожирение 2-й степени – у 4, ожирение 3-й степени – у 3. Пациенты зарегистрированной дислипидемией применяли гиполипидемические лекарственные препараты группы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А. В качестве лечения НАСГ пациентам рекомендовано изменение образа жизни, а именно проведена беседа по коррекции питания (ограничение потребления легкоусвояемых углеводов, жиров животного происхождения, обогащение рациона продуктами, содержащими клетчатку) и увеличению ежедневной физической активности (аэробные физические нагрузки не менее 30 мин в день). Повторный скрининг антропометрических, лабораторных и инструментальных данных проведен через 6 мес. Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения количественных показателей последующим определением средних значений и стандартного отклонения или медиан и квартилей в зависимости от характера распределения, рассчитан коэффициент достоверности по Стьюденту, по Вилкоксоу. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 10.

Результаты. По результатам исследования положительная динамика на фоне проведенной терапии наблюдалась в снижении степени воспаления в печени и уменьшении выраженности стеатоза. В основной группе динамика изменений показателей стеатоза печени по программе КУЗ: уменьшение степени стеатоза TSI (с 102,3 до 100,16 дБ/см/МГц; $p < 0,05$), уменьшение B-mode Hamaguchi Score System (с 4,71 до 4,09; $p < 0,05$). Также в основной группе положительный результат зарегистрирован в снижении степени стеатоза TAI (с 0,88 до 0,85 дБ/см/МГц). Изменение ферментов печени в основной группе: снижение АЛТ (с 53,5 до 43,17 Ед/л; $p < 0,05$), снижение АСТ (с 45,47 до 36,37 Ед/л; $p < 0,05$), снижение ГГТП (с 72,43 до 61,57). В контрольной группе отмечено менее выраженное снижение показателей степени стеатоза TSI (с 102,51 до 102,42 дБ/см/МГц). При оценке B-mode Hamaguchi Score System в контрольной группе зафиксировано снижение показателя (с 4,40 до 3,80). При анализе показателя TAI в контрольной группе зарегистрировано повышение (с 0,86 до 0,87 дБ/см/МГц). Как видно из данных, представленных на рис. 1, в контрольной группе отмечалась достоверно минимально положительная динамика изменений ферментов печени: снижение АЛТ (с 52,17 до 51,56 Ед/л), снижение АСТ (с 40,52 до 39,75 Ед/л), снижение ГГТП (с 67,95 до 67,90). Как видно из данных, представленных в табл. 1, результаты количественной ультразвуковой стеатометрии в основной группе показывают уменьшение числа пациентов со стеатозом S3 с 97,1 до 82,9 % через 6 мес наблюдения. У 2 (5,7 %) пациентов через 6 мес зарегистрирован стеатоз S1, а у 4 (11,4 %) пациентов через 6 мес – стеатоз S2 ($p < 0,05$).

В контрольной группе только у 1 пациента через 6 мес изменилась степень выраженности стеатоза (с S3 на S2). ОХС в основной группе через 6 мес снижен в среднем на 0,62 ммоль/л, ЛПНП – на 0,45 ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень ТГ снизился на 0,37 ммоль/л, отмечался рост ЛПВП с 1,19 до 1,22 ммоль/л. В контрольной группе ОХС снижен на 0,17 ммоль/л. В отличие от группы, получавшей лечение УДХК, в группе контроля отмечено снижение ЛПВП на 0,02 ммоль/л.

Таблица 1

Распределение пациентов с учетом степени выраженности стеатоза печени (S1–S3) согласно данным количественной ультразвуковой стеатометрии

Степень выраженности стеатоза	Стеатоз печени S1	Стеатоз печени S2	Стеатоз печени S3
Основная группа исходно	0 %	2,9 % (1 пациент)	97,1 % (34 пациента)
Основная группа через 6 мес	5,7 % (2 пациента)	11,4 % (4 пациента)	82,9 % (29 пациентов)
Контрольная группа исходно	0 %	0 %	100 % (20 пациентов)
Контрольная группа через 6 мес	0 %	5 % (1 пациент)	95 % (19 пациентов)



Рис. 2. Динамика липидного (ХС, ЛПНП, ТГ, ЛПВП) и углеводного обмена (HbA1c, глюкоза крови).

Положительные результаты достигнуты в улучшении углеводного обмена у пациентов. Наблюдалось снижение уровня HbA1c с 7,46 до 7,03 %, уменьшение гликемии с 7,4 до 6,78 ммоль/л в основной группе ($p \leq 0,05$). В контрольной группе получено снижение уровня глюкозы крови (с 10,06 до 9,23 ммоль/л), снижение уровня HbA1c (с 8,93 до 8,76 %) (рис. 2). Многие пациенты в основной группе через 6 мес достигли положительных результатов в снижении массы тела. В среднем масса тела пациентов снизилась с 89 до 82,46 кг, ИМТ уменьшился с 31,43 до 29,51, ОТ – со 119,51 до 110 см, ОБ – со 120,03 до 111,09 см. В контрольной группе отмечалось снижение массы тела (с 96,25 до 95,85 кг), ОТ (с 119,7 до 119,45 см). ОБ за время исследования не изменился.

Обсуждение. По результатам исследования отмечена положительная динамика в изменении выраженности жирового гепатоза. В основной группе показатель TSI снижен на 2,1 %, B-mode Hamaguchi Score System – на 14 % ($p < 0,05$). В контрольной группе снижение B-mode Hamaguchi Score System оказалось равнозначно группе исследования и составило 14 %. Результаты показателей TAI и TSI контрольной группы оказались неоднозначны: по одному из значений (TSI) зарегистрировано снижение на 0,09 %, а по другому значению

(TAI) отмечено повышение на 1,16 %. Однако если посмотреть результаты количественной

ультразвуковой стеатометрии исходно и через 6 мес, в основной группе отмечается уменьшение числа пациентов со стеатозом S3 на 14,2 % (с 97,1 до 82,9 %; $p < 0,05$), увеличение числа пациентов со стеатозом S2 на 8,5 % (с 2,9 до 11,4 %; $p < 0,05$) и появление пациентов со стеатозом S1 (5,7 %). Результаты 6-месячного исследования демонстрируют преимущества группы, принимающей УДХК, над группой контроля в уменьшении числа пациентов с продвинутыми стадиями стеатоза. В ходе исследования достигнуто статистически значимое снижение уровня АЛТ, АСТ в группе, принимающей УДХК. В среднем снижение АЛТ составило 18,8 %, АСТ – 20,02 % ($p < 0,05$). В контрольной группе снижение АЛТ за период наблюдения составило 1,17 %, а АСТ – 0,07 %, что, очевидно, демонстрирует положительное влияние УДХК на лечение коморбидных пациентов с НАЖБП и СД 2. Положительные изменения наблюдались в отношении липидного профиля. За время исследования уровень ОХС снизился на 10,4 %, ЛПНП – на 13,6 %. В контрольной группе также отмечено изменение липидограммы: ОХС снизился так же, как и в группе наблюдения, на 10,4 %, ЛПНП нормализовались не так значительно, как в группе, получавшей лечение УДХК: показатель снизился на 2,4 %. Уровень ТГ уменьшился на 15,4 % в основной группе, в контрольной – на 6,6 %. Уровень ЛПВП за период наблюдения в основной группе вырос на 2,4 %, тогда как в группе контроля уменьшился на 1,6 %, что является плохим прогностическим признаком в развитии ССЗ. Положительные изменения в углеводном обмене зафиксированы в целом ряде исследований на фоне приема УДХК в различных дозах продолжительностью от 6 нед до 2 лет. В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2018 г. [10], продемонстрировано значимое снижение уровня глюкозы крови натощак после терапии УДХК (ОМУ -3,30 мг/дл, 95 % доверительный интервал – ДИ -6,36– -0,24, $p = 0,034$; I² = 28,95 %), концентрации HbA1c (ОМУ -0,41 мг/дл, 95 % ДИ -0,81– -0,01, $p = 0,042$; I² = 0 %) и инсулина в плазме (ОМУ - 1,50 мг/дл, 95 % ДИ - 2,81– -0,19, $p = 0,025$;

I2=67,90 %), что свидетельствует о положительном влиянии на углеводный обмен. Японские ученые продемонстрировали в своем исследовании влияние УДХК на секрецию глюкагоноподобного пептида 1, стимулирующего секрецию и синтез инсулина β -клетками поджелудочной железы [11]. Это исследование показало снижение уровня

HbA1c после добавления УДХК к ситаглиптину [от $7,1 \pm 1,1$ до $6,6 \pm 0,9$ % (от 54,1 до 48,6 ммоль/моль); $p=0,04$]. Результаты нашего исследования показали, что включение УДХК в комплексную сахароснижающую терапию дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена. У пациентов, принимающих УДХК, наблюдалось снижение уровня HbA1c на 6 %, уровня глюкозы – на 8,4 %, тогда как в контрольной группе уровень HbA1c снижен на 1,9 %, глюкозы – на 7,8 %. Таким образом, включение УДХК в комплексную сахароснижающую терапию дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена, в частности снижение HbA1c на 0,4 ммоль, что является значимым клиническим результатом.

У больных отмечена положительная динамика в снижении массы тела, а также уменьшении ОТ и ОБ. Снижение массы тела в период наблюдения составило 7,4 % в группе, принимающей УДХК. В контрольной группе отмечалось снижение массы тела на 0,45 %, ОТ уменьшился на 8 % в основной группе, на 0,21 % в контрольной группе.

ОБ уменьшился на 7,7 % в основной группе и не изменился в контрольной группе. Наибольший результат достигнут в снижении ОТ, что является положительным прогностическим фактором в снижении развития и прогрессирования НАЖБП, СД 2 и ССЗ. Полученные показатели в ходе исследования демонстрируют положительное влияние УДХК на снижение массы тела.

Несомненно, положительный эффект обусловлен действием УДХК., оказывающим прямое гепатопротекторное действие и уменьшающим гепатотоксичность гидрофобных солей желчи. Как уже упоминалось выше, молекула обладает метаболическим и плейотропным действием, оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных, более гидрофобных и потенциально токсичных соединений, а также воздействует на фарнезиловые рецепторы, оказывая антифибротическое действие. УДХК уменьшает выраженность стеатоза печени, выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу; ингибирует апоптоз, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Bcl-1 и Bcl-2/Bax [12]. Помимо этого желчные кислоты (ЖК) действуют как метаболически активные сигнальные молекулы, контролирующие печеночный липогенез *de novo*, экспорт липопротеидов очень низкой плотности, участвуют в регуляции глюконеогенеза в печени, синтеза гликогена и чувствительности к инсулину [9, 13]. Гипогликемический эффект УДХК возможен за счет стимуляции TGR5 ЖК, которая приводит к усилению секреции глюкагоноподобного пептида 1 энтерохромодулинами клетками тонкого кишечника, она в свою очередь стимулирует глюкозозависимое выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы. Активация TGR5 адипоцитов бурой жировой ткани и миоцитов скелетной мускулатуры увеличивает расход энергии и потребление кислорода, тем самым способствуя снижению инсулинорезистентности [14]. FXR-опосредованное действие ЖК приводит к усилению продукции гликогена и уменьшению липогенеза в печени, тем самым способствуя уменьшению продукции глюкозы гепатоцитами и повышению чувствительности к инсулину [15–17].

Заключение. Таким образом, на основании данных, полученных в ходе исследования, несмотря на небольшое число больных, можно сделать вывод, что включение УДХК в комплексную терапию пациентов с СД 2 в сочетании с НАЖБП помимо уменьшения степени стеатоза печени положительно влияет на показатели липидного обмена, массу тела, дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена в составе комплексной сахароснижающей терапии.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза

ДИ – доверительный интервал

ЖК – желчные кислоты

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ОБ – объем бедер

ОТ – объем талии
ОХС – общий холестерин
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
FLI (Fatty Liver Index) – индекс жировой дистрофии печени
HbA1c – гликированный гемоглобин
HSI (Hepatic Steatosis Index) – индекс стеатоза печени

ЛИТЕРАТУРА

1. Lazo M., Solga S., Horska A., et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. P. 2156–2163. DOI:10.2337/dc10-0856
2. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev*. 2010. Vol. 11. P. 430–445. DOI:10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x
3. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022. Vol. 94(2). P. 216–253 [Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022. Vol. 94(2). P. 216–253 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660,2022,02.201363
4. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015. Vol. 12(113). P. 57–64 [Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis: myth or reality? *Doctor.ru. Gastroenterology*. 2015. Vol. 12(113). P. 57–64 (in Russian)].
5. Lupșor-Platon M., Ștefănescu H., Mureșan D., et al. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound method. *Med Ultrason*. 2014. Vol. 16(3). P. 236–245. DOI:10.11152/mu.2013.2066.163.1mlp
6. Кащенко В.А., Мицинская А.И., Соколов А.Ю., и др. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: возможности терапевтического лечения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020. Vol. 3. P. 20–29 [Kaschenko V.A., Mitsinskaya A.I., Sokolov A.Y., et al. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: therapeutic options. *Siberian Medical Review*. 2020. Vol. 3. P. 20–29 (in Russian)]. DOI:10.20333/2500136–2020-3–20-29
7. Mahfood Haddad T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., Alla V.M. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. Vol. 11(Suppl. 1). S209-16. DOI:10.1016/j.dsx.2016.12.033
8. Ratzliff V., de Ledinghen V., Oberti F., et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011. Vol. 54(5). P. 1011–1019. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
9. Simental-Mendia L.E., Simental-Mendia M., Sanchez-Garcia A., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019. Vol. 18(1). P. 88. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4
10. Sanchez-Garcia A., Sahebkar A., Simental-Mendia M., SimentalMendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018. Vol. 135. P. 144–149. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
11. Shima K.R., Ota T., Kato K., et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagonlike peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018. Vol. 6(1):e000469. DOI:10.1136/bmjdr-2017-000469
12. Wu P., Zhao J., Guo Y., et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020. Vol. 529(3). P. 834–838. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.05.128
13. Trauner M., Claudel T., Fickert P., et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis*. 2010. Vol. 28(1). P. 220–224. DOI:10.1159/000282091

14. Драпкина О.М., Фомичева Е.И. Мембранный рецептор желчных кислот TGR5 – новая мишень в изучении метаболических воспалительных и опухолевых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Vol. 12(3). P. 344–350 [Drapkina OM, Fomicheva EI. Membrane bile acid receptor TGR5-A new target in the study of metabolic, inflammatory and neoplastic diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016. Vol. 12(3). P. 344–350 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446–2016–12-3-344-350
15. Zhang Y., Lee F.Y., Barrera G. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006. Vol. 103(4). P. 1006–1011. DOI:10.1073/pnas.0506982103
16. Duran-Sandoval D., Cariou B., Percevault F., et al. The farnesoid receptor X modulates carbohydrate metabolism in the liver during the transition from fasting to resuming nutrition. J Biol Chem. 2005. Vol. 280. P. 29971–9. DOI:10.1074/jbc.M501931200
17. Ma K., Saha P.K., Chan L., Moore D.D. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. J Clin Invest. 2006. Vol. 116. P. 1102–9. DOI:10.1172/JCI25604

УДК 616.34-85-071-085

ДИАГНОСТИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

МАКСУДОВА Л.И.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

АМБУЛАТОРИЯ ШАРОИТИДА БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ИРРИТАБИЙ ИЧАК СИНДРОМИ ТАШХИСОТИ ВА ТИББИЙ ЁРДАМИ

Максудова Л.И.

Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Тадқиқотнинг мақсади ирритабий ичак синдроми хавф омилларини, клиник ва лаборатор ташхисотини, даво масалаларни батафсил ёритишдан иборат. Кузатув остида 62 нафар бемор бўлган. Натижалар ирритабий ичак синдроми кўп омилли, ошқозон-ичак ва астеноневратик ўзгаришлар билан намоён бўлишини кўрсатди. Ичак микробиомининг бузилиши шартли-патоген микробларнинг ортиқча ўсиши билан (стафилококклар 16 %, клебсиеллалар 13 %, протейлар 10 %, *Candida zambuyug'lar* 37 %) тавсифланади. Даволаш усулига қараб беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1-интестибактериофаг (20), 2-интестибактериофаг ва синбиотиклар олганлар (42). Тўғри овқатланиш ва интестибактериофаг, синбиотиклар асосланган комбинацияланган даволанишдан фойдаланиш энг самарали ҳисобланди.

Қалит сўзлар: ирритабий ичак синдроми, ичак микробиомаси, ошқозон-ичак тизими, шартли-патоген микроблар, бактериофаглар, синбиотиклар.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN OUTPATIENT SETTINGS

Maksudova L.I.

Tashkent state medical university, Tashkent, Uzbekistan

The purpose of our study was to identify risk factors, clinical and laboratory diagnosis, treatment of irritable bowel syndrome. 62 patients were under observation. Irritable bowel syndrome is a multifactorial disease, manifested by gastrointestinal and astheno-neurotic disorders. An important factor determining its course was the change in the intestinal microbiome, which was characterised which by excessive growth of opportunistic pathogens (*Staphylococcus* 16 %, *klebsiella* 13 %, *proteus* 10 %, *Candida fungi* 37 %). Patients we examined, depending on the treatment method they were divided into 2 groups: 1-receiving instesti-bacteriophage (20), 2-intesti-bacteriophage and synbiotics (42 patients). The use of combined treatment based on proper nutrition, instesti-bacteriophage and synbiotics is the most effective.

Keywords: irritable bowel syndrome, intestinal microbiome, the gastrointestinal tract bacteriophage, synbiotics.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Максудова Л.И.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Изучить факторы риска, клинико-лабораторную диагностику и лечения больных с синдромом раздражённого кишечника. В исследование включены 62 пациентов. Результаты показали, что синдром раздражённого кишечника является многофакторным заболеванием, проявляющийся желудочно-кишечными и астено-невротическими расстройствами. Изменение микробиоты кишечника характеризовалась избыточным ростом условно-патогенных микробов (стафилококки 16 %, клебсиеллы 13 %, протей 10 %, грибы рода кандиды у 37 % больных). Обследованные нами больные в зависимости от метода лечения были распределены на 2 группы: 1 – получавшие интести-бактериофаг (20), 2 группа-интести-бактериофаг и синбиотики (42). Применение комбинированного метода лечения с включением интести-бактериофага и синбиотиков на основе правильного питания является наиболее эффективным.

Ключевые слова: синдром раздражённого кишечника, дисбиоз кишечника, желудочно-кишечный тракт, микробиота кишечника, условно-патогенные микробы, бактериофаги, синбиотики.

Введение. На сегодняшний день проблема полноценной диагностики и лечения синдрома раздражённого кишечника (СРК) остаётся объектом постоянного внимания терапевтов, инфекционистов, врачей общей практики. К числу важных факторов, определяющих течение этой патологии, относится изменение микробиоты кишечника (МК) [9, 13]. Манифестация избыточного бактериального роста условно-патогенных микробов (УПМ), нарушение уровня бифидо- и лактобактерий приводят к снижению механизмов местного иммунологического контроля [3, 6]. Высокий уровень заболеваемости СРК, сложность патогенеза и тяжесть последствий обуславливают необходимость разработки мероприятий по его ранней диагностике, восстановления функциональной способности органов пищеварения, прогнозированию последствий, а также внедрения результатов исследования в практическую медицину [5, 14]. Актуальность данной проблемы диктует необходимость поиска эффективных, безопасных методов лечения [11, 12]. В последнее время отмечается положительный сдвиг в изучении развития СРК. Однако ряд вопросов остаются до конца не решёнными, что обуславливает отсутствие надёжных методов терапии.

Цель исследования. Изучить факторы риска развития, раннее её выявления, особенности клинического течения, разработать алгоритм обследования и коррекции лечения синдрома раздражённого кишечника.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 62 больных в возрасте от 18 до 40 лет с СРК, у которых преобладал синдром диареи.

Для выяснения СРК был проведен детальный анализ анамнеза обследованных методом анкетирования. Чтобы подтвердить диагноз проводили тщательное клиническое и лабораторное исследование больных. В первую очередь нами было определено необходимость исключения острых кишечных инфекций, имитирующие СРК. С этой целью исключали типичные кишечные инфекции, сопровождающихся желудочно-кишечными симптомами с помощью посева испражнений. При бактериологическом исследовании фекалий на кишечную группу патогенная флора не выявлена.

При необходимости исключали органические заболевания кишечника с помощью современных методов исследования. Проведённый тест на *Helicobacter pylori* (дыхательный уреазный тест, серологическое исследование крови на антитела *H. Pylori*), показали отрицательный результат у всех больных. Показатели гормонов щитовидной железы, сахара крови у пациентов были в пределах нормы.

Объем клинико-лабораторного обследования больных с СРК включало общеклинические методы (анализ крови, мочи, копрология). Дисбиоз толстой кишки диагностирован методом бактериологического исследования кала по Р.В. Эпштейна-Литвака и Ф.Л. Вильшанской.

Обследованные нами больные в зависимости от метода лечения были распределены на 2 группы: 1 – получавшие интести-бактериофаг (20 больных), 2-интести-бактериофаг и синбиотики (42 больных). Сравнимые группы были стандартизированы по полу, возрасту. Интести-бактериофаг использовали внутрь 3 раза в день за 0,5–1 час до приёма пищи в течение 7–10 дней. Доза на один приём составлял 30–40 мл. Синбиотик иммуно, синбиотик форте, бифиформ назначали по 1 капсуле 2 раза в сутки во время еды в течение 7–10 дней. Клиническая эффективность препаратов оценивалась по улучшению общего состояния, срокам нормализации стула, показателям бактериологического и копрологического исследования.

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики по Стьюденту на персональном компьютере IBM PC /AT с использованием пакета прикладных программ статистики.

Результаты и их обсуждения. Исследования показали, что причинами возникновения развития СРК у больных являются:

- перенесённые острые кишечные инфекции у 14 (22 %) больных;
- нарушение пищевого поведения (жирная пища, газообразующие напитки кока-кола, фанты, обильная еда, еда всухомятку) у 46 (74 %) больных. Предрасполагающими факторами считалось лактазная недостаточность у 18 (29 %), пищевая аллергия (повышенная чувствительность к белку коровьего молока, глютену) у 16 (26 %) пациентов;
- часто болеющие больные с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (67 %) и органов дыхания (доминирующее место принадлежало изменениям со стороны носоглотки – 37 %);
- периодически необоснованное использование антибиотиков у 21 (34 %), частое применение нестероидных противовоспалительных препаратов у 8 (13 %) пациентов. В последние десятилетия доказано, что антибиотики приводят к нарушениям состава МК. При этом возникают частые рецидивы, длительное и волнообразное течение заболеваний ЖКТ [1, 4].
- нарушение нервно-психического статуса (стресс, депрессия, тревога) определялась у 32 (52 %) пациентов. Результаты исследования ряда авторов также свидетельствуют о том, что нервно-психические факторы в семье (ссоры), на учёбе (экзамены), работе влияют на развитие и прогрессирование функциональных расстройств ЖКТ [2, 8].
- нарушение пищеварения было связано с лямблиозом у 11 (18 %), глистными инвазиями у 9 (14 %). Сохранение неустойчивого стула при лямблиозе и глистных инвазиях может свидетельствовать о развитии СРК;
- генетическая предрасположенность: риск СРК в 2–3 раза был выше, родственники которых страдали желудочно-кишечными заболеваниями у 26 (42 %);

Изучение развития СРК показало, что длительность функциональных нарушений продолжалась от 8 недель до 6 и более месяцев. Больные отмечали рецидивирующие боли в животе ноющего характера у 56 (90 %), которые часто появлялись сразу после еды, стихали после дефекации и отхождения газов. Отрыжка, тошнота отмечалась у 15 (24 %), вздутие живота у 46 (74 %) больных. Императивные позывы у 18 (29 %) больных сопровождалось усиленным натуживанием при дефекациях. Диарея имела место в 59 (95 %) случаях, появлялась в основном первую половину дня, отсутствовала по ночам. Стул был кашицеобразным у 26 (42 %), жидким у 36 (58 %), примесь слизи в кале было у 19 (31 %) пациентов. Больные также жаловались на головные боли 18 (29 %), длительное утомление 44 (71 %), слабость 54 (87 %), раздражительность 38 (61 %) (табл. 1).

При анализе количественного и качественного состава МК обнаружено снижение содержания бифидо- и лактобактерий. Дисбиотические сдвиги сопровождалось избыточным бактериальным ростом УПМ (стафилококки 16 %, клебсиеллы 13 %, протей 10 %, грибы рода кандиды 37 %) (таблица 2). Это говорит о том, что ДК является одним из основных патогенетических звеньев СРК.

Результаты копрограммы больных показали стеатерею (избыточное количества жира), амило-рею (большое количества крахмальных зёрен), креаторею (высокое содержание непереваренных мышечных и соединительнотканых волокон) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика основных клинических симптомов у больных в зависимости от метода лечения (Абс/%)

Клинические симптомы	До лечения (n=62)	После лечения	
		1 группа (n=20)	2 группа (n=42)
Боли в животе	56 (90 %)	6 (30 %)*	–*
Метеоризм	46 (74 %)	8 (40 %)*	4 (9 %)*
Диарея			–*
Частота стула:	59 (95 %)	7 (35 %)*	–*
– 2–3 раза	24 (39 %)	9 (45 %)*	2 (5 %)
– более 3 раз в сутки	38 (61 %)	3 (15 %)*	–*
Императивные позывы с усиленным натуживанием при дефекаций	18 (29 %)	2 (10 %)	
Снижение аппетита	29 (47 %)	4 (20 %)*	–*
Изменение в копрограмме:			
– слизь	19 (31 %)	3 (15 %)*	–*
– стеатерея	15 (24 %)	6 (30 %)*	2 (5 %)*
– амило-рею	18 (29 %)	5 (25 %)*	2 (5 %)*
– креаторею	21 (34 %)	5 (20 %)*	2 (5 %)*

Примечание: * P<0,05 достоверность различий показателей по сравнению с данными при поступлении и между сравниваемыми группами.

В общем анализе крови определялась железодефицитная анемия у 8 (13 %) больных.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей после лечения показала эффективность метода комплексной терапии с включением рационального питания, интести-бактериофага и синбиотиков. В этой группе больных значительно раньше (в первые трое суток) отмечалась улучшение общего состояния, исчезли боли в животе, уменьшалась выраженность метеоризма. Нормализация стула к концу первой недели наблюдалась у 38 (90 %), тогда как в 1 группе у 11 (55 %) пациентов ($p < 0,05$) (таблица 1).

Микробиологическое исследования показали, что во 2 группе больных отмечалась значительно раньше положительный эффект. Тенденция к нормализации кишечной флоры выражалось в увеличении числа лакто и бифидобактерий в 36 (86 %), а в 1 группе такие изменения были лишь в 10 (50 %) случаях ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

Характер дисбиоза кишечника у обследованных до и после лечения (Абс / %)

Изменение микрофлоры (КОЕ/г)	До лечения (n=62)	После лечение	
		1 группа (n=20)	2 группа (n=42)
Снижение бифидобактерий менее 10^9	42 (68 %)	23(55 %)*	3 (7 %)*
Снижение лактобактерии менее 10^7	51 (82 %)	16 (39 %)*	4 (9 %)*
Кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью более 10^7	16 (26 %)	8 (40 %)*	2 (5 %)*
Лактозонегативная кишечная палочка более 10^4	14 (22 %)	4 (20 %)*	—*
Гемолизирующая кишечная палочка более 10^4	7 (11 %)	2 (10 %)*	—*
Избыточный рост УПМ:		—	
Золотистый стафилококк	10 (16 %)	—	—
Клебсиелла	8 (13 %)	—	—
Протей	6 (10 %)	—	—
Грибы рода кандида более 10^4	23 (37 %)	10 (24 %)*	3 (7 %)*

Примечание: * $P < 0,05$ достоверность различий показателей по сравнению с данными при поступлении и между сравниваемыми группами.

Таким образом, анализ результатов исследования дают возможность применение следующего алгоритма лечения СРК в амбулаторно-поликлинических условиях:

- диетотерапия: многоразовое в малом объеме (дробный приём пищи 5–6 раз в день), легкоусвояемая, богатая калориями и витаминами пища (каши, картофельное пюре и др.). В рационе питания увеличивают содержание продуктов, богатых живыми бактериальными культурами (кефиры и натуральные йогурты). Повышают потребление растительной клетчатки, пектина, растительных и животных белков. Исключаются продукты, вызывающие чрезмерное газообразование (молочные продукты, овощи, капуста, виноград, кондитерские изделия, животных жиры, шоколад, бобовые, черный хлеб, газированные напитки);

- спазмолитики: метеоспазмил, тримебутин, децител, спазмомен и др.;

- необходимо нормализация психологического микроклимата в семье, на учёбе и работе, достаточный ночной сон (7–8 часов). При необходимости рекомендуется антидепрессанты (ципрамил, амитриптилин, пароксетин, флувоксамин);

- оральная регидратация (регидрон био, гидровит, цитроглюкосолан, оралит, гастролит), назначение препаратов цинка;

- с целью обеспечение элиминаций УПМ и восстановление МК необходимо назначить поливалентные бактериофаги (интестиобактериофаг и секстофаг). Положительными сторонами бактериофагов считаются их хорошая переносимость и безопасность;

- назначение ферментов (панкреатин, креон, панзинорм и др.) курсом от 2 до 4 недель, при необходимости курсы повторяют. Препараты позволяют скорректировать нарушенные функции переваривания и всасывания ЖКТ [7, 10];