



Azərbaycan
Kardiologiya
Cəmiyyəti

AZƏRBAYCAN KARDİOLOGİYA JURNALI

(Elmi- praktik jurnal)

AZERBAIJAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

(Scientific- practical journal)

N2(24)2023



Bakı - 2023

Təsisçi: Azərbaycan Kardiologiya Cəmiyyəti
Editor: Azerbaijan Society of Cardiology

Azərbaycan Kardiologiya Jurnalı
(Elmi- praktik jurnal)
Azerbaijan Journal of Cardiology
(Scientific- practical journal)

Ünvan: Bakı şəhəri, AZ1010 28/15, Azadlıq prosp.
Tel/fax: +994124408270; E-mail: akc@akc.az
Address: Az 1010, 28/15, Avenue Azadliq, Baku,
tel/fax:+994124408270; e-mail: akc@akc.az

Hazır diapozitivlərində
"Təfəkkür" Universiteti mətbəsinə
çap olunmuşdur.
Ünvan: Bakı şəh., Təbriz küç. 19.

ISSN
Azərbaycan Respublikası Ədliyyə Nazirliyində
qeydiyyatata alınmışdır.
Qeydiyyat nömrəsi N1109-Q 26-2665
Registered under Ministry of Law of Republic of Azerbaijan
N1109-Q26-2665

Redaksiya Heyəti:

Isax Mustafayev
Elman Ələkbərov
Firdovsi İbrahimov
Üzeyir Rəhimov
Sona Qəhrəmanova
Yasmin Rüstəмова
Qalib İmanov
Azər Məlikov
Rəhimə Qabulova
Elnur İsayev
Fuad Səmədov
Təranə Ağayeva
Sara Bayramzadə
Şəfa Şahbazova

Redaksiya Şurası:

Oktay Ergene (Türkiyə)
Yuriy Belenkov (Rusiya)
Murat Tuzcu (ABŞ)
Çetin Erol (Türkiyə)
Vyaçeslav Mareyev (Rusiya)
Mahmut Şahin (Türkiyə)
Lale Tokgözoğlu (Türkiyə)
Yevgeniy Şlyaxto (Rusiya)
Mehman Məmmədov (Rusiya)
Israel Karlsten (Germany)
Firat Duru (Switzerland)
Fransiz Johnson (India)
Muhammed Habib (Palestine)
Cengizhan Türkoglu (Türkiyə)
Emir Barış Ökçün (Türkiyə)
Zeki Öngen (Türkiyə)
Cengiz Çeliker (Türkiyə)
Steven M. Markovitz (ABŞ)
Kennet Stein (ABŞ)
Christopher Liu (ABŞ)
Amet Çelebi (Türkiyə)
Serap Erdine (Türkiyə)
Bilgehan Karadağ (Türkiyə)

Baş Redaktor: Tofiq Cahangirov
Editor-in-chief: Tofiq Cahangirov

Redaktorlar:

1. Tofiq Cahangirov
2. Fərid Əliyev

Deputy Editors:

1. Tofiq Jahangirov
2. Farid Aliyev

Məsul katib: Rövşən Ələkbərov
Executive Secretary: Rovshan Alekperov

Jurnal ildə 2 dəfə nəşr edilir.
Publish twice a year

Local Associated Editors:

Isax Mustafayev
Elman Ələkbərov
Firdovsi İbrahimov
Üzeyir Rəhimov
Sona Qəhrəmanova
Yasmin Rüstəмова
Qalib İmanov
Azər Məlikov
Rəhimə Qabulova
Elnur İsayev
Fuad Səmədov
Təranə Ağayeva
Sara Bayramzadə
Şəfa Şahbazova

International Editorial Board

Oktay Ergene (Turkey)
Yuriy Belenkov (Russia)
Murat Tuzchu (USA)
Chetin Erol (Turkey)
Vyacheslav Mareev (Russia)
Mahmut Shahin (Turkey)
Lale Tokozoghlu (Turkey)
Yevgheniy Shlyakhto (Russia)
Mehman Mammadov (Russia)
Israel Carlsten (Germany)
Firat Duru (Switzerland)
Fransiz Johnson (India)
Muhammed Habib (Palestine)
Chenghizhan Turkoghlu (Turkey)
Emir Barish Okchun (Turkey)
Zeki Ongen (Turkey)
Chengiz Cheliker (Turkey)
Steven M. Markovitz (USA)
Kenneth Stein (USA)
Christopher Liu (USA)
Amet Chelebi (Turkey)
Serap Erdine (Turkey)

MÜNDƏRİCAT /CONTENTS

Ədəbiyyat icmalı/Literature review

Dapaliflozin in the management of heart failure Dapaqliflozinin xroniki ürək çatışmazlığında tətbiqi Г.И.Бахвалова, А.Б.Бахвалов	4
Nativ damarlarda dərman örtüklü balonların istifadəsi Drug-Coated Ballons in Native Coronary Artery Disease Ş.S. Şahbazova	16
Metabolik sindromun tərkib hissəsi kimi qeyri-alkoqol mənşəli qaraciyərin piylənmə xəstəliyi Fatty liver disease of non alcoholic origin as a component of metabolic syndrome Z.İmanov, A.Hacıyev	29

Original məqalələr/Original articles

Azərbaycanlılarda integrin və fibrinogen genlərinin genetik polimorfizmlərinin daşınması ilə arterial hipertenzionun kliniki aspektlərinin əlaqəsi Relationship of clinical Aspects of arterial hypertension with carriage of genetic polymorphisms of integrin and fibrinogen genes in azerbaijanians V.B.Nəzirova	42
Aorta koronar şuntlama əməliyyatı olunmuş xəstələrin COVID-19 pandemiyası dövründə klinik xüsusiyyətlərinin təhlili Analysis of the Clinical Outcomes during the COVID-19 pandemic in Coronary Artery Bypass Grafting Patients O.G. Musayev, R. Daşdamirov, F.N İbrahimov, K.K. Musayev, Ş. S.Şahbazova, E.Qardaşova, B. Abbaszade, N. Kazimzade	58
Ürəyin işemik xəstəliyi zamanı böyrəklərin funksiyasının proqnostik dəyərləndirilməsi imkanları Possibilities of prognostic assessment of renal function in patients with ischemic heart disease F.Ş. İbrahimov; K.Q. Hüseynova; M.Ə.Əzimova; Ş. Nəsirova Q.Y. Qaraməmmədli	67

Kliniki müşahidələr/Case Reports

Full recovered sudden cardiac arrest as a result of tachycardia induced CMP related to myocarditis in a patient with Marfan syndrome. Marfan sindromlu xəstədə miokarditə bağlı taxikardiyanın induklədiyi kardiomiopatiya səbəbindən yaranmış tam bərpa olunan ürək dayanması Nərgiz Müştəqzadə, Oqtay Musayev	74
--	----

ƏDƏBİYYAT İCMALI

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Дапаглифлозин в лечении хронической сердечной недостаточности

Г.И.Бахшалиева¹, А.Б.Бахшалиев¹**Abstract**

Currently, it is well established that a reciprocal relationship exists between cardiovascular diseases (CVD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). On one hand, CVD remains the predominant cause of mortality among individuals with T2DM, thereby fostering the progression of glycemic dysregulation. Conversely, T2DM serves as a predisposing factor for the development of chronic heart failure (CHF). Contemporary therapeutic approaches for CHF encompass not only conventional cardioprotective agents but also pharmacotherapeutic interventions capable of modulating glycemic indices and associated risk factors. The aim of this study was to review scientific articles dedicated to clinical research on the cardioprotective efficacy of dapagliflozin in the treatment of CHF in T2DM patients. However, considering the lack of sufficient information regarding the efficacy and safety of dapagliflozin, more thorough and prolonged clinical trials of the drug are warranted in both T2DM and CHF patients with low left ventricular ejection fraction.

Key words: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, dapagliflozin.

Xülasə:

Məlumdur ki, ürək-damar xəstəlikləri ilə 2-ci tip şəkərli diabet arasında ikitərəfli əlaqə mövcuddur. Bu xəstəliklər bir-biri üçün əhəmiyyətli risk faktorunu rolunu oynayır. Hal-hazırda xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsində ənənəvi kardiotonik preparatları ilə yanaşı qlikemiya səviyyəsinə

və risk faktorlarına təsir edən preparatlardan da istifadə olunur.

Təqdim olunan məqalənin əsas məqsədi dapaqliflozinin 2-ci tip şəkərli diabetli xəstələrdə təsadüf olunan xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsinə həsr olunmuş elmi məqalələrin analizindən ibarətdir.

Problemin bir mənalı həll olunmamasını nəzərə alaraq preparatın uzun müddətli işlədilməsi şərti ilə daha geniş və dərin tədqiqatlara böyük ehtiyac var.

Açar sözlər: xroniki ürək çatışmazlığı, 2-ci tip şəkərli diabet, dapaqliflozin.

На сегодняшний день известно, что между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным

Yazışma üçün əlaqə:Г.И.Бахшалиева¹,А.Б.Бахшалиев¹

1.Азербайджанский

Медицинский Университет

Кафедра семейной

медицины

диабетом 2 типа (СД2) существует двусторонняя взаимообуславливающая связь: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]; с другой стороны, сахарный диабет (СД) способствует развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, по данным Фрамингемского исследования, среди лиц 45-74 лет при наличии СД риск ХСН увеличивается в 2 раза для мужчин и в 5 раз для женщин, причем вероятность развития ХСН у пациентов с СД остается повышенной даже при исключении из анализа лиц с ревматической болезнью и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также с учетом влияния таких факторов, как возраст, артериальная гипертензия (АГ), масса тела и содержание холестерина в крови [2]. Результаты популяционных исследований дают основание расценивать СД как независимый фактор риска ХСН [3]. У пациентов, госпитализированных в связи с ХСН, частота выявления СД, по данным различных авторов, варьирует в пределах от 24% до 57% [4], что значительно превосходит распространенность СД в популяции, а у каждого третьего пациента без диагностических критериев СД обнаруживаются признаки нарушения толерантности к глюкозе или гипергликемия натощак [4]. Таким образом, с одной стороны, СД является фактором риска ХСН, а с другой стороны, при ХСН создаются условия для прогрессирования нарушений углеводного обмена и формирования СД.

Ухудшение прогноза больных с ХСН на фоне СД выявлено в исследовании Varela-Roman A, et al. [5], которые,

наблюдая за больными, госпитализированными в связи с ХСН, на протяжении 12 лет, отметили, что выживаемость пациентов с СД была достоверно хуже, чем пациентов без СД, вне зависимости от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Анализ результатов исследования CHARM подтвердил негативное влияние СД на прогноз больных с ХСН и показал, что у пациентов с СД и низкой ФВ ЛЖ риск первой госпитализации и риск смерти выше, чем у пациентов с СД и сохраненной ФВ ЛЖ.

ХСН, в свою очередь, ухудшает прогноз больных СД и является ведущей причиной их смерти. Так, в исследовании Bertoni AG, et al. [6] было показано, что смертность пожилых больных СД при отсутствии и наличии ХСН отличается в 9,5 раз, составляя, соответственно, 3,7 и 32,7 на 100 человеко-лет. Известно, патофизиологической основой ХСН у пациентов с СД является диабетическая кардиомиопатия - специфическая дисфункция миокарда, не связанная с возрастом, ИБС, АГ и повреждением клапанов сердца. Механизмы диабетической кардиомиопатии разнообразны. Гипергликемия и повышение содержания свободных жирных кислот в крови приводят к накоплению в миокарде конечных продуктов гликирования и липидов, обладающих цитотоксическим действием. Инсулинорезистентность обуславливает сдвиг метаболизма миокарда в сторону окисления свободных жирных кислот. Их накопление в цитозоле кардиомиоцитов, а также гипергликемия стимулируют образование активных форм кислорода. Вследствие метаболических нарушений и оксидативного стресса происходит деструкция клеточных мембран,

развивается дисбаланс ионов кальция, формируются хроническое неинтенсивное воспаление и микроваскулярная дисфункция, прогрессирует атеросклероз. Эти изменения в совокупности с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы становятся причиной апоптоза кардиомиоцитов, гипертрофии, ишемии и фиброза миокарда, вследствие чего развиваются диастолическая, а затем систолическая дисфункция, происходит формирование и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) [7].

Целью данной работы явился обзор научных статей, посвящённых клиническим исследованиям по изучению кардиопротективной эффективности препарата дапаглифлозина в лечении ХСН у больных СД2, в которых приведены сведения о механизмах действия препарата, а также доказательства его эффективности в лечении и способности улучшения прогноза у пациентов с ХСН без СД с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

На сегодняшний день проведено несколько крупных исследований по изучению влияния разных классов препаратов на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2. Всё большее внимание специалистов привлекают классы сердечно-сосудистых препаратов (ССП), которые могут влиять как на уровень гликемии, так и на факторы риска ССЗ [8].

В настоящее время для успешного и эффективного лечения ХСН наряду с традиционными кардиопротективными средствами, такими, как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, селективные β -блокаторы, сердечные гликозиды, диуретики и др., всё чаще и активнее используются

препараты, у которых в ходе проведённых клинических испытаний и исследований наряду с основным действующим эффектом был выявлен кардиопротективный эффект. Одним из таких средств является дапаглифлозин-ингибитор SGLT2- натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа [9], который, как и все другие глифлозины, исторически появился в качестве сахароснижающих препаратов, и первые данные о высокой эффективности в отношении предотвращения сердечно-сосудистых событий и улучшения течения СН были получены у пациентов с СД2. Преимущество данного класса препаратов обусловлено как их влиянием на уровень гликемии, так и дополнительным влиянием на уровень артериального давления и вес пациентов. За счет ингибирования повышенной реабсорбции глюкозы в почках ингибиторы SGLT2 снижают уровень глюкозы в крови [10].

В 2015 году S.E. Inzucchi [11] и соавт. предположили, что механизмы, обеспечивающие преимущества ингибиторов SGLT2, могут быть более многочисленными, включая изменения периферического сопротивления сосудов, потребление кислорода миокардом, влияние на оксидативный стресс, а также на симпатическую нервную систему, функцию желудочков сердца и ремоделирование миокарда. Все эти предположения нуждаются в дальнейшем изучении и подтверждении [12].

О дапаглифлозине, или «Forxiga»-брендовое название препарата, созданного и выпускаемого международной биофармацевтической компанией AstraZeneca, - известно с 2014 года, когда он впервые был одобрен Управлением по контролю за

продуктами и лекарствами США (FDA) и стал применяться при комплексном лечении сахарного диабета II типа наряду с диетой, физическими упражнениями, отказом от курения и другими методами, снижающими уровень глюкозы.

В настоящее время в странах Евросоюза дапаглифлозин применяется по следующим основным показаниям:

- сахарный диабет II типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии и комбинированной терапии;
- хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности;
- хроническое заболевание почек с почечной недостаточностью.

Особенно интересным из перечисленного нам представляется кардиопротективное действие препарата в комплексной терапии ХСН.

Дапаглифлозин - мощный, селективный и обратимый ингибитор натрий-глюкозного контранспортера 2-го типа (SGLT2). SGLT2 является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Ингибирование SGLT2 дапаглифлозином вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению почками глюкозы и усилению осмотического диуреза, потере калорий. В результате действия препарата снижается уровень глюкозы натощак и

после приёма пищи, а также концентрация гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приёма первой дозы (5-10 мг), сохраняясь в течение последующих 24 часов и продолжаясь на протяжении всей терапии. Причём количество глюкозы, выводимой почками под действием дапаглифлозина, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Механизм действия дапаглифлозина – инсулиннезависимый, т.е. действие дапаглифлозина не зависит от секреции эндогенного инсулина и функции β -клеток. Поэтому он одинаково эффективен у пациентов с разной длительностью СД2. Дапаглифлозин не повышает риск развития гипогликемий, а также оказывает благоприятное влияние на несколько важных факторов риска ССЗ: снижает артериальное давление, уменьшает массу тела (включая уменьшение висцеральной жировой ткани), уменьшает окружность талии и обладает низким риском развития гипогликемии (Rosenstock J. et al., 2012; Jabbour S.A. et al., 2014; Bolinder J. et al., 2014). Клиническая эффективность и безопасность дапаглифлозина были изучены и в других рандомизированных многолетних исследованиях. Препарат изучался как в монотерапии, так и в комбинации с другими ССП (List J.F. et al., 2009; Bailey C.J. et al., 2010; Nauck M.A. et al., 2011; Rosenstock J. et al., 2012; Lambers Heerspink H.J. et al.). Результаты исследований, проведенных в 2015 и 2016 годах М.А. Weber с соавт., продемонстрировали клинически значимые снижения артериального давления у пациентов с СД2

с недостаточно контролируемой гипертензией.

Было выявлено улучшение показателей работы сердца на фоне приёма препарата больными недостаточно контролируемым СД2, страдающими одновременно сердечно-сосудистой патологией, а также снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Было также отмечено, что препарат улучшает функцию почек у больных с почечной недостаточностью. В отдельных исследованиях было установлено, что дапаглифлозин у больных с фракцией выброса < 40% улучшает сократительную способность миокарда [16].

В ходе клинических исследований DELIVER и DAPA-HF (D169CC00001), проведённых компанией, дапаглифлозин назначался больным либо в качестве монотерапии, либо в качестве дополнительного лечения инсулином или другими пероральными гипогликемическими препаратами. В исследовании принимали участие пациенты с ХСН II-IV функционального класса по NYHA с фракцией выброса > 40%. Были выявлены другие эффекты дапаглифлозина, в частности, кардиопротективный, и в июне 2023 года внесены изменения в перечень показаний к применению препарата, а именно: «Симптоматическая хроническая сердечная недостаточность у взрослых пациентов».

Выраженный эффект дапаглифлозина на СН был продемонстрирован в исследованиях CANVAS и DECLARE-TIMI 58, куда включались пациенты не только с установленными ССЗ, но и с факторами риска. Ингибиторы SGLT2 показали свою эффективность как в предотвращении развития, так

и в лечении СН. При этом снижение частоты госпитализаций наблюдалось уже на ранних этапах после включения пациентов в исследования, что позволяет говорить о влиянии на СН различных, не только сахароснижающих, механизмов действия ингибиторов SGLT2 [13]. Считается, что к несакхароснижающим механизмам, улучшающим течение СН, можно отнести диуретический эффект, уменьшение фиброза, изменение трансмембранного транспорта протонов (H⁺), ионов натрия (Na⁺) и кальция (Ca²⁺), снижение симпатической активности [14]. В целом на сегодняшний день известно о реализации этих механизмов в сосудистые и гемодинамические, почечные, сердечные и метаболические эффекты дапаглифлозина и других ингибиторов SGLT2 [15].

Таким образом, можно говорить о широком профиле влияния дапаглифлозина на СН как при наличии СД2, так и без него [16] и применении дапаглифлозина у людей, не страдающих СД2 [17], что исключает сомнения при принятии решения о назначении дапаглифлозина пациентам с ХСН без СД2.

Следует особо отметить способность глифлозинов влиять на пред- и постнагрузку. Считается, что уменьшение преднагрузки обусловлено натрийуретическим и диуретическим эффектом, вызванным натрийурезом с последующим осмотическим диурезом при ингибировании SGLT2 в проксимальных канальцах почек [18]. Снижение постнагрузки обеспечивается ранее установленным в исследованиях с дапаглифлозином и другими ингибиторами SGLT2 снижением артериального давления (АД), жесткости стенок артерий, периферического

сопротивления и улучшением функции эндотелия, что, в свою очередь, может способствовать уменьшению ремоделирования сердца и сосудов [21]. Хорошо известно о способности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), относящихся к одним из базовых препаратов в лечении СН, вызывать дилатацию выносящей артериолы. В исследованиях большинство пациентов с СН принимали те или иные блокаторы ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, одновременное применение этих препаратов с дапаглифлозином может способствовать совместному влиянию на давление в клубочках [13]. В свою очередь, выявлена способность дапаглифлозина уменьшать интерстициальную жидкость наряду с повышением гематокрита и лучшей доставкой кислорода к тканям. Было показано, что дапаглифлозин уменьшает содержание натрия в тканях [19]. Потенциальные механизмы действия и эффекты дапаглифлозина и других ингибиторов SGLT2 могут быть сведены к следующему [20] (Хасанов Н.Р.): Сосудистые, гемодинамические и метаболические эффекты; уменьшение артериального давления; уменьшение жёсткости артериальных сосудов; улучшение эндотелиальной функции; уменьшение интерстициального объема по сравнению с интраваскулярным объемом; уменьшение преднагрузки и постнагрузки; увеличение гематокрита; уменьшение активации симпатической нервной системы; потеря веса; уменьшение общего и висцерального ожирения; увеличение захвата мышцами свободных жирных кислот; повышение чувствительности

к инсулину; снижение уровня мочевой кислоты; уменьшение стеатоза печени и гепатоцеллюлярного повреждения; кардиальные и почечные эффекты; уменьшение гипертрофии миокарда и фиброза; обратное ремоделирование сердца; улучшение энергетики миокарда; уменьшение кардиального и ренального оксидативного стресса; ингибирование Na^+/H^+ обменника; уменьшение накопления эпикардального жира; уменьшение активности ренин-ангиотензиновой системы; уменьшение внутриклубочкового давления; увеличение натрийуреза, глюкозурии и урикозурии; уменьшение альбуминурии; сохранение функции почек; увеличение эритропоэтина [20]. Важным аспектом является способность дапаглифлозина у пациентов с СД2 и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) снижать массу миокарда ЛЖ одновременно со снижением систолического АД, массы тела, инсулинорезистентности, висцеральной и подкожной жировой ткани и уровня С-реактивного белка [22]. Возможность снижать уровень воспаления и фиброза относится к весьма существенным эффектам дапаглифлозина и др. ингибиторов SGLT2. Развитие фиброза миокарда приводит к нарушению его структуры и ускоряет развитие СН [23]. Исследования на экспериментальной модели показали способность дапаглифлозина уменьшать фиброзные изменения миокарда путём подавления синтеза коллагена в результате повышения активности макрофагов и ингибирования дифференцировки миофибробластов [24]. Вместе с тем, эпикардальное и периваскулярное отложение жировой ткани способствуют ухудшению функции миокарда и

развитию СН [25]. В исследовании Sato T, et al. (2018) было установлено, что дапаглифлозин уменьшает объем эпикардальной жировой ткани [13]. Дапаглифлозин может оказывать положительное влияние на функцию фибробластов и объём эпикардальной жировой ткани, улучшая структуру и функцию миокарда, замедляя развитие СН [13]. Было также установлено, что у пациентов с СН наблюдается увеличение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и нарушение его внутриклеточного обмена, что ведёт к ухудшению систолической и диастолической функции миокарда и ранней постдеполяризации кардиомиоцитов, провоцирующей развитие нарушений ритма [26].

Таким образом, дапаглифлозин оказывает множественное действие на патогенетические механизмы СН.

В 2019 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по оценке влияния дапаглифлозина на частоту ухудшения течения СН или сердечнососудистой смерти у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) DAPA-HF [16].

В исследование не включались пациенты, уже получающие ингибиторы SGLT2 или с непереносимостью SGLT2, текущей декомпенсацией СН, систолическим АД < 95 мм рт.ст., сахарным диабетом 1 типа, перенесённым в течение последних 12 недель инсультом или транзиторной ишемической атакой, инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, коронарной реваскуляризацией. Целью исследования было оценить эффективность дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут. по сравнению с плацебо

в дополнение к стандартному лечению. Изучались сердечно-сосудистая смерть или ухудшение течения СН (госпитализация или срочное посещение врача в связи с необходимостью внутривенного введения лекарственных препаратов по поводу СН). При анализе безопасности учитывались нежелательные явления, связанные с прекращением лечения, а также наступление гипогликемии или диабетического кетоацидоза, переломы костей, ампутации и некоторые другие явления [16].

Исследование проводилось в 20 странах на различных континентах, были включены представители разных рас. У трети пациентов была проведена ресинхронизирующая терапия или установлены кардиовертеры-дефибрилляторы.

В исследовании DAPA-HF было продемонстрировано значимое улучшение прогноза пациентов с ХСН II, III или IV функционального класса (ФК) и ФВЛЖ $\leq 40\%$ при лечении дапаглифлозином [16]. Такие события, как ухудшение ХСН, определяемое как госпитализация или внеплановое амбулаторное лечение ХСН, или сердечно-сосудистая смерть развивались существенно реже в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо (16,3% и 21,2% соответственно). Относительный риск наступления сердечно-сосудистой смерти, или ухудшения течения СН, или экстренного обращения к врачу при приёме дапаглифлозина снижается на 26%. Ухудшение течения СН наблюдалось у 10% пациентов в группе дапаглифлозина и у 13,7% — в группе плацебо. Смерть от сердечно-сосудистых причин была зафиксирована у 9,6% пациентов, получавших

дапаглифлозин, и у 11,5% пациентов, получавших плацебо. Относительный риск наступления смерти при приёме дапаглифлозина у пациентов с СН с низкой ФВЛЖ был на 17% ниже, чем при приёме плацебо. Серьёзные нежелательные явления встречались у 2,7% пациентов в группе плацебо и у 1,6% пациентов в группе дапаглифлозина. Выраженная гипогликемия и диабетический кетоацидоз были редки и встречались только у пациентов с СД2. Влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистую смерть было одинаковым во всех подгруппах пациентов — моложе и старше 65 лет, у мужчин и женщин, среди представителей разных рас и регионов, с разным индексом массы тела и функцией почек. Преимущество дапаглифлозина наблюдалось у пациентов с различным происхождением СН с низкой ФВЛЖ и, что представляется очень важным, у пациентов как с наличием, так и отсутствием СД2 [27].

В исследовании GLORIA, проведённом в Российской Федерации, у пациентов, принимавших дапаглифлозин, было выявлено значительное снижение массы тела: разность данного показателя составила 3,0 кг. Приём дапаглифлозина сопровождался достоверным снижением величин систолического и диастолического АД (разницы между исходным и конечным показателями составила 6,5 и 4,5 мм рт.ст. соответственно), а также приводил к повышению сократимости, регрессу гипертрофии и улучшению диастолической функции миокарда, снижению жёсткости сосудистой стенки [28].

В других клинических исследованиях (тест НОМА, homeostasis model

assessment) отмечалось улучшение функции β -клеток поджелудочной железы, а также было выявлено, что дапаглифлозин не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину, не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию.

Несмотря на столь важные положительные действия дапаглифлозина, он обладает рядом побочных эффектов, среди которых - обезвоживание организма, кетоацидоз, дрожжевые грибковые поражения половых органов у женщин и мужчин, бактериальный некротический фасциит промежности и др. Кроме того, улучшая функцию почек, препарат тем не менее противопоказан больным на диализе. Всё перечисленное несколько ограничивает применение дапаглифлозина, а там, где он применяется, рекомендуется тщательный мониторинг состояния объёма циркулирующей крови (ОЦК) и концентрации электролитов (физикальный осмотр, измерение АД, лабораторные анализы, включая гематокрит) на фоне сопутствующих состояний, которые могут привести к снижению ОЦК. Тем не менее результаты выполненных исследований дают основание полагать, что более активное применение ингибиторов SGLT2 в повседневной клинической практике позволит увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных с СД2 и ХСН [29], а результаты исследования DAPA-HF открывают новые возможности лечения пациентов с СН. Терапия дапаглифлозином, в дополнение к общепринятому рекомендованному лечению СН у пациентов с низкой ФВЛЖ, позволяет добиться

значительного преимущества, в первую очередь, в снижении частоты развития декомпенсации СН, летальных исходов по сердечно-сосудистым причинам и от всех причин [20] (Хасанов Н.Р. Эффекты применения ингибитора SGLT2 дапаглифлозина у пациентов с СН с низкой фракцией выброса ЛЖ). Позитивное влияние дапаглифлозина на прогноз пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ дало основание рассматривать препарат в качестве основных средств лечения данной категории больных [30]. Однако, по данным проведенных клинических исследований, опыт применения дапаглифлозина у пациентов с ХСН I-II функционального класса по классификации NYHA ограничен, и в ходе исследования DELIVER препарат не применялся у пациентов с ХСН III-IV функционального класса. Кроме того, неизвестно, безопасен и эффективен ли препарат в возрастной категории меньше 18 лет и у детей. Вместе с тем, следует учитывать, что в исследование DAPA-HF не включались пациенты с текущей декомпенсацией СН, гипотонией, значительным повышением уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и билирубина плазмы крови, перенесённым в течение последних 12 недель атеротромботическим событием в церебральном или коронарном бассейнах, реваскуляризацией коронарных артерий. В отношении данной категории пациентов в настоящий момент отсутствует достаточная информация об эффективности и безопасности дапаглифлозина. Поэтому, учитывая всё вышеизложенное, а также принимая во внимание многочисленные побочные действия дапаглифлозина, на наш взгляд, препарат нуждается в

дальнейшем, более тщательном и длительном клиническом исследовании как у больных СД2, так и у больных ХСН с низкой ФВЛЖ.

Литература

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A., Di Angelantonio E., Gao P., Sarwar N., Whincup P.H., Mukamal K.J., Gillum R.F. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364 (9): 829-41, glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364 (9): 829-41.
2. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP, et al. Role diabetes in congestive heart failure: Framingham study. *AmHYPERLINK* "https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#" *J Cardiol.* 1974;34(1):29-34. *https:HYPERLINK* "https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7"//*HYPERLINK* "https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7"doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7*HYPERLINK* "https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7".
3. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res.* 2019;124(1):121-41. *https://doi.org/10.1161/CIRCRESA.A.118.311371*
4. Matsue Y, Suzuki M, Nakamura R, et al. Prevalence and prognostic implications of prediabetic state in patients with heart failure. *Circ J.* 2011;75:2833-9. *https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-0754.*
5. Varela-Roman A, Shamagian LG, Caballero EB, et al. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year

- study. *Eur J Heart Failure*. 2005;7:859-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.017>.
6. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>.
 7. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624-38. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117311586>.
 8. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108-14. doi:10.2337/dc16-0330.
 9. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:5. doi:10.1186/s12933-017-0654-z.
 10. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺ /H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018;61(3):722-6. doi:10.1007/s00125-017-4509-7.
 11. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes* 2018; *Obes Metab*. 20:479-87. doi:10.1111/dom.13126.
 12. Ott C, Jumar A, Striepe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:26. doi:10.1186/s12933-017-0510-1.
 13. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61:2108-17. doi:10.1007/s00125-018-4670-7.
 14. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue lowgrade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*. 2018;44:457-64. doi:10.1016/j.diabet.2018.09.005.
 15. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The Position Paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020; Jul 2. doi:10.1002/ejhf.1954.
 16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;21:1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
 17. Seman L, Macha S, Nehmiz G, et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;2(2):152-61. doi:10.1002/cpdd.16.
 18. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2:939-40. doi:10.1001/jamacardio.2017.1891.
 19. Karg MV, Bosch A, Kannenkeril D, et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a

- randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:5. doi:10.1186/s12933-017-0654-z.
20. Khasanov N.R. Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(8):4049. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4049>.
 21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
 22. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020;00:1-12, Jun 24;ehaa419. doi:10.1093/eurheartj/ehaa419.
 23. Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK. Cardiac remodeling and failure from molecules to man (part II). *Cardiovasc Pathol.* 2006;14:49-60. doi:10.1016/j.carpath.2005.01.005.
 24. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:298-310. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
 25. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev.* 2017;22:889-902. doi:10.1007/s10741-017-9644-1.
 26. Bers DM. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:107-27. doi:10.1146/annurevphysiol-020911-153308.
 27. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90:207-58. doi:10.1152/physrev.00015.2009.
 28. Chilton R, Tikkanen L, Cannon C.P. Et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180-93. <https://doi.org/10.1111/dom.12572>.
 29. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation.* 2020;141(2):90-9.
 30. Perepech N.B., Mikhailova I.E. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. [HYPERLINK "https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#"](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#) Russian Journal of Cardiology [HYPERLINK "https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#"](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#). [HYPERLINK "https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#"](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4534#) 2021;26(2S):4534. (In Russ.): <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4534> [HYPERLINK "https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4534"](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4534) 2021-4534. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11): <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 18 sentyabr 2023-ci il. **Qəbul edilib:** 21 sentyabr 2023-ci il. **Elektron nəşr** 22 sentyabr 2023-ci il.

Nativ damarlarda dərman örtüklü balonların istifadəsi

Ş. Şahbazova¹

Abstract

The advent of drug-eluting stent (DES) technology for the treatment of coronary artery disease (CAD) has significantly reduced the problem of in-stent restenosis caused by neointimal hyperplasia. Some of the limitations of DES include treatment of small vessel disease, issues related to the duration of dual antiplatelet therapy (DAPT), and treatment failure leading to restenosis and late or very late stent thrombosis, especially in complex lesions subsets such as bifurcation lesions. In this light, drug-coated balloons (DCBs) represent an innovation with a high potential impact on the treatment of patients with CAD.

Key words: drug coated balloons, native vessels, DCB types

Xülasə

Ürəyin işemik xəstəliyinin müalicəsi üçün dərmanlı stent (DS) texnologiyasının yaranması neointimal hiperplaziyanın səbəb olduğu stent içi restenoz problemini əhəmiyyətli dərəcədə azaltmışdır. Buna baxmayaraq dərmanlı stentlərin də qeyd oluna bəzi məhdudiyyətləri vardır. Kiçik diametrlı damarlara müdaxilə imkanı məhduddur, ikili antitrombotik müalicənin müddəti ilə bağlı problemlər yarana bilər,

restenoz, erkən və gec tromboz riski mövcuddur. Bifurkasion darlıqlarda ikiqat metal mənfəz yaranması halları DS-in istifadə imkanlarını məhdudlaşdırır. Bu nöqteyi nəzərdə dərman örtüklü balonlar ÜİX olan xəstələrin müalicəsində yüksək potensial təsirli yeniliyi təmsil edir.

Açar sözlər: dərman örtüklü balonlar, nativ damarlar, DÖB növləri

In this review, I want discuss the potential role of DCBs in the management of different subsets of native CAD, and I will review the literature on this interesting topic and increasing field of application.

1. Bifurcation Lesions Bifurcation lesions represent a constant challenge in the Cath Lab. Several technologies such as dedicated bifurcation stents were attempted in this subset of lesions, with contrasting results. The potential

Yazışma üçün əlaqə:

Ş. Şahbazova¹

1. Mərkəzi Klinik Xəstəxana

Email: shafashahbazova@yahoo.com

advantages on the use of a DCB in bifurcations are:

1. Homogeneous administration of the drug, whereas the DES only delivers the drug in the proximity of the struts
2. Delivery of high concentrations of drug into the vessel wall at the moment of injury
3. Respecting the original anatomy of the carina of the bifurcation
4. Avoidance of crushing of polymers and uncontrolled drug release (in case of two DES)
5. Potential decrease in DAPT with potentially reduced risk of very late thrombosis due to the absence of polymers

The first study that aimed at assessing the potential role of DCB for bifurcation lesions was the PEPCAD V registry, a prospective, multicenter single-arm trial that enrolled 28 patients with coronary bifurcation lesions treated with sequential first-generation DCB (SeQuent Please, B. Braun, Germany) inflation in both branches followed by bare-metal stent (BMS) implantation in the main branch (MB) alone (four patients received bailout stenting of SB). Nine-month angiographic follow-up showed a rate of binary restenosis of 3.8% and 7.7% in the MB and side branch (SB), respectively. Late lumen loss (LLL) was 0.38 ± 0.46 mm in the MB and 0.21 ± 0.48 mm in the SB. Three patients had SB restenosis, of which only one underwent TLR. There were also two episodes of ST. This study proved the feasibility of DCB use in the SB of complex bifurcation coronary lesions; however the limited population enrolled, the lack of a control group, and the inadequate lesion preparation before DCB use were its major drawbacks.

Later, the DEBIUT study randomized 120 patients to three different strategies: 40 patients received a dilatation of both branches with DCB (Dior I generation,

Eurocor, Germany) followed by BMS implantation in the MB, 37 patients received a predilatation of both branches with a semicompliant balloon followed by BMS implantation in the MB, and 40 patients received a predilatation of both branches with a semicompliant balloon followed by paclitaxel-eluting stent implantation. At 6-month angiographic follow-up, LLL was not significantly different in the BMS and DCB + BMS groups (0.49 vs. 0.41, $p = \text{NS}$), while DES treatment was associated with a superior angiographic outcome (LLL 0.19 mm, $p = 0.001$ vs. both the other treatment allocations). Twelve-month clinical follow-up showed a similar rate of MACE (20%, 29.7%, and 17.5%, respectively; $p = 0.40$ for all comparisons); however the study was not powered enough to detect a clinical difference among treatments. The results of the DEBIUT study that tested a BMS + DCB strategy for SB treatment showed that this association does not warrant any advantage over a DES strategy, with a lower angiographic performance.

The BABILON trial was a multicenter study that randomized patients with bifurcation lesions, to MB and SB through sequential dilation with the SeQuent Please DCB (56 patients), or DES implantation in the MB and provisional SB stenting with T-stent technique (56 patients) after predilatation of both branches. Dual antiplatelet treatment was prescribed for 3 and 12 months, respectively. This study enrolled patients with complex bifurcation lesions, with type 1,1,1 Medina lesions being 57.4% overall. The final kissing balloon inflation rate was 15.7% in the DCB and 35.7% in the DES group ($p = 0.019$). SB bailout stenting was, respectively, 7.8% vs. 8.9% ($p = 1$). The primary endpoint, in-segment LLL at 9-month angiographic follow-up, adjudicated in 86 patients, was 0.31 ± 0.48 and 0.16 ± 0.38 , respectively ($p = 0.15$). Side branch

LLL was, respectively, 0.04 ± 0.76 and 0.03 ± 0.51 ($p = 0.98$). After the 24-month clinical follow-up, the two strategies were found safe, with no casualties registered. On the other hand, the co-primary endpoint, the rate of 24-month MACE, and the secondary endpoint of TLR were higher in the DCB group (17.3% vs. 7.1% ($p = 0.105$) and 15.4% vs. 3.6% ($p = 0.045$)). Interestingly, MB restenosis was significantly higher in the DCB group (13.5% vs. 1.8%; $p = 0.027$), but SB restenosis was similar in the two treatments (5.8% vs. 3.6%, $p = 0.67$). The main information that can be summarized from this study is that the DCB tested was inferior to DES when used in medium- to large-caliber MB vessels, with a high safety and efficacy profile when used in the SB, where LLL and TLR were low and similar to the other strategy tested.

The BIOLUX-I study was a prospective, single-arm multicenter study which investigated the efficacy of the Pantera Lux (Biotronik AG, Switzerland) DCB for SB treatment only. The 35 patients enrolled received direct SB treatment with DCB, followed by MB-DES implantation. Nine-month angiographic and intravascular ultrasound follow-up showed a SB LLL of 0.10 ± 0.43 mm (primary endpoint) with no cases of binary restenosis. Twelve-month clinical follow-up showed a total rate of MACE of 5.9%, with a rate of TLR of 2.9% and no stent thrombosis.

Recently, the DEBSIDE study analyzed the treatment of 50 patients treated with DES in the MB (Nile PAX) and DCB on the SB (Danubio DCB, Mynvasis, France). The 6-month angiographic follow-up showed a SB LLL of -0.04 ± 0.33 , with a MLD of 1.55 ± 0.35 mm. At the clinical follow-up of 12 months, the incidence of TLR in the MB and SB was 10% and 2%, respectively.

Another study named SARPEDON assessed the role of DCB for SB ostium

treatment after DES implantation in the MB followed by kissing balloon inflation. Angiographic follow-up showed a LLL of MV and SB of 0.21 ± 0.35 mm and 0.09 ± 0.21 mm respectively, with a restenosis rate of 4.0% and 6.0% (interestingly, in all cases SB restenosis involved the ostium). One-year clinical follow-up showed a rate of MACE of 19%, including three TVR and two deaths.

The Italian Interventional Cardiology Society (SICI-GISE) position paper gives an indication of Class IIb level of evidence C for the use of DCB plus BMS implantation in the MB. Moreover, DCB dilatation in both branches is suggested as safe and effective, recommending the TAP technique (T stenting plus small protrusion) in case of SB stenting. The German consensus group recommends the use of DCB alone after predilatation of both branches and final satisfactory result. In case of need for stent implantation (e.g., for residual major dissection after predilatation), the association of DCB plus BMS is indicated as a valid alternative to traditional DES implantation in the MB

2. Small Vessel Disease

In the PICCOLETO randomized clinical trial, patients with stable or unstable angina undergoing PCI of small coronary vessels (2.75 mm or less) were randomized to Dior DCB (28 patients) or Taxus DES (Boston Scientific, USA) (29 patients). The primary study endpoint was percent diameter stenosis at 6-month angiographic follow-up (non-inferiority), and secondary endpoints were angiographic binary restenosis and occurrence of major adverse cardiac events (MACE: death, Q-wave myocardial infarction, TLR) at 9-month clinical follow-up. The two groups were not dissimilar regarding clinical and angiographic characteristics. Study was interrupted after enrolment of two-thirds of patients due to a

clear superiority of the DES group. The primary endpoint was not met, because the PCB group showed a worse primary endpoint-higher percent diameter stenosis (43.6% vs. 24.3%, $p = 0.029$); angiographic restenosis was higher as well (32.1 vs. 10.3%, $p = 0.043$), whereas MACE were 35.7% in the PCB group and 13.8% in the DES group ($p = 0.054$). In this study, the Dior PCB failed to show a supposed equivalence to Taxus DES regarding angiographic endpoints during PCI of small coronary arteries. It was assumed that the lack of efficacy of the device used (which has since been retrieved from the market for reduced efficacy, and later replaced by its second generation) rather than a class-effect in native coronary vessels. Moreover, we understood clearly how the predilatation of the lesion was crucial before DCB-PCI.

In the SCAAR registry, which was an Internet-based registry from April 2009 to September 2011, 1129 patients were treated with paclitaxel-eluting balloons in Sweden. Mean follow-up was 328 ± 210 days. Nine hundred and nineteen patients were treated with a balloon using a contrast agent as a drug carrier (SeQuent Please, B. Braun, Germany) and 217 with a balloon without a drug carrier (Elutax first generation, Aachen Resonance, Germany). The indications were predominantly de novo (45.4%) or in-stent restenotic (51.8%) lesions. The overall incidence of restenosis at 6 months was 3.4% with the DCB using a contrast agent as carrier, compared with 12.5% with the DCB without a carrier (risk ratio: 0.42; 95% confidence interval [CI] [0.26–0.68]). After adjusting for indications, lesion types, and procedural factors, the risk ratio was 0.39; 95% CI (0.24–0.65). This observational study from a large real-world population shows a major difference between two paclitaxel-eluting balloons.

The findings suggest that there are no class effects for drug-eluting balloons and factors other than the drug may be important for the clinical effect.

There is a number of registries showing low event rates with DCB-only angioplasty in small vessel disease. The Paclitaxel-Eluting PTCA-Balloon Catheter to Treat Small Vessel (PEPCAD I) study (82 patients with 2.25–2.80 mm vessel diameter treated with SeQuent Please, PACCO CATH technology) showed a MACE rate (composite of death, MI, target lesion revascularization [TLR], lesion/stent thrombosis) of 6.1% and a TLR rate of only 4.9% at 3-year follow-up.

Real-world data from all-comer registries show consistent efficacy and safety of DCB when used for the treatment of native vessel disease. Zeymer et al. in a real-world prospective registry of 479 patients with small vessel disease (≥ 2.0 mm, ≤ 2.75 mm) treated with DCB angioplasty (SeQuent Please) showed a TLR rate of only 3.6% at 9-month follow-up. There were no cardiac deaths or other safety issues.

In the SeQuent Please worldwide all-comer registry, the DCB-only group (390 patients) showed low event rates, including MIs 0.7%, cardiac death 1.0%, TVR 1.0%, and TLR 1.0% at 9-month follow-up.

Ho et al. reported a TLR of 4% at 9 months in a real-world registry of 320 Southeast Asian patients treated with SeQuent Please DCB (76% de novo disease, 54% small vessels, and 76% presented with acute coronary syndromes [ACS]).

The single-arm, prospective multicenter Valentines II trial (103 patients, treated with second-generation DIOR® DCB) showed a TLR rate of 2.9%, a TVR of 6.9% (including TLR), 1.0% MI, and 0.0% cardiac death at 7.5 months.

The Leipzig Prospective Drug-Eluting Balloon-Registry reported 76 patients

treated with a DCB-only (SeQuent Please) for native coronary artery disease with no occurrence of TLR at 2 years. The incidence of MI was 3.9% with nine deaths (all-causes) during follow-up.

A few years ago, data from a randomized clinical study became available. The BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) trial which was a prospective, multicenter trial that randomized 182 patients with lesions located in small vessels (reference diameter 2.8 mm or less) to treatment with paclitaxel DCB (I.Pact Falcon) Invatec-Medtronic, USA) (n = 90) or Taxus implantation (n = 92). The primary end-point hypothesized was the non-inferiority in terms of angiographic in-stent (in-balloon) late lumen loss considering a difference of 0.25 mm. Secondary endpoints were angiographic restenosis, TLR, MACE, death, myocardial infarction, and target vessel revascularization, at 6 months. Baseline characteristics were well matched, except for a smaller vessel size in the DCB group (2.15 ± 0.27 mm vs. 2.25 ± 0.24 mm; $p = 0.003$). Interestingly, the majority (89%) of lesions involved vessels with a diameter of <2.5 mm. Bailout

stenting was required in 20% of the lesions in the DCB group. The primary endpoint of LLL resulted significantly lower with DCB compared with Taxus (0.08 ± 0.38 mm vs. 0.29 ± 0.44 mm); therefore the non-inferiority was met moreover, with a demonstrated superiority of the DCB over the DES arm. At 6 months, DCB and DES were associated with similar rates of angiographic restenosis (8.9% vs. 14.1%; $p = 0.25$), target lesion revascularization (4.4% vs. 7.6%; $p = 0.37$), and MACE (7.8% vs. 13.2%; $p = 0.77$). The authors of the study concluded that treatment of small vessel disease with a paclitaxel DCB was associated with less angiographic late loss and similar rates of restenosis and revascularization compared to a PES. Even more interesting, the extended follow-up suggested that the treatment of small vessels with DCB had an improved efficacy compared with PES treatment at 3-year follow-up in support of the 1-year observation: a statistically significant benefit with regard to MACE at 3 years with DCB when compared with PES was shown (Fig 1).

Product name	Manufacturer	Coating	Studies
Coroflex DEBlue*	B. Braun Melssungen AG (Berlin, Germany)	Iopromide	IVUS Study [30], Clever et al. [22]
Dior I	Eurocor (Bonn, Germany)	Dimethyl Sulfate	PICCOLETO [48], Spanish DIOR Registry [47]***, DEBIUT Registry [59], DEBIUT Trial [62]
Dior II	Eurocor (Bonn, Germany)	Shellac	Sgueglia et al. [61]***, Valentines II Trial [10], Spanish DIOR Registry [47]***, DEB-AMI [50], DEAR [77], DEB-AMI "Fourth arm" [72]
Elutax II	Aachen Resonance GmbH (Aachen, Germany)	None	Liistro et al.[31], BELLO [49]
Genie**	Acrostak Corporation (Geneva, Switzerland)	None	LOCAL TAX [21]

IN.PACT Falcon	Medtronic-Invatec (Frauenfeld, Switzerland)	Urea	Sgueglia et al. [61]***, PEGASUS [26], Basavarajaiah et al. [68], Costopoulos et al. [69]***, Basavarajaiah et al.2 [70], IN-PACT CORO [23], Kleber et al. [52]***, Schultz et al. [63]***
Moxy	Lutonix Inc. (Maple Grove, Minnesota, USA)	Polysorbate	De Novo Pilot Study [32]
Pantera Lux	Biotronik AG (Buelach, Switzerland, Germany)	Butyryl-tri-hexyl citrate	PAPPA[71], Costopoulos et al. [69]***, DELUX Registry [46], Sgueglia et al. [61]***, BIOLUX-I [65]
SeQuent Please	B. Braun AG Melssungen (Berlin, Germany)	Iopromide	PERFECT [24], PEPCAD CTO [67], INDICOR [33], OCTOPUS [28], Zurakowski et al.[27], Shin et al. [54], PEPCAD I [37], SeQuent Please World Wide Registry [39], Sgueglia et al. [61]***, Calè et al. [40], SeQuent Please Small Vessel 'PCB only' Registry [35], Kleber et al. [63]***, The Leipzig Registry [42], PEPCAD V [60], Schultz et al. [63]***, BABILON [64], PEPCAD.BIF [58], PEPCAD IV DM [76], Mahmood Zuhdi et al.[44], Sinaga et al. [43], Ong et al. [45], Her et al. [53], Benezet et al. [41], Hee Hwa et al. [73]
* Hybrid system consisting of a Coroflex BMS mounted onto a SeQuent Please DEB ** Catheter based system with a distal an proximal occlusive segment, allowing for delivery of liquid drug at the central segment *** Studies using more than one type of DEB			

Fig 1 Paclitaxel-coated balloons available in the European market

Between 2012 and 2015, all patients treated with Elutax SV DCB (Aachen Resonance, Germany) at nine Italian centers were enrolled in a retrospective registry. Primary outcome was the occurrence of target lesion revascularization (TLR) at the longest available follow-up. Secondary endpoints were procedural success and the occurrence of device-oriented adverse cardiovascular events including cardiac death, target vessel myocardial infarction, stroke, and TLR. A minimum 6-month clinical follow-up was required to enter the study. The study enrolled 544 consecutive patients treated for 583 coronary lesions,

53% having ISR and 47% native vessel disease. Procedural success was high and occurred in 97.5% of the entire population. At the longest available clinical follow-up, with an of average 13.3 ± 7.4 months, 5.9% of the patients suffered a TLR and 7.1% a device-oriented adverse cardiovascular event. A subanalysis of the data comparing patients treated for ISR and patients treated for de novo lesions showed a consistent and significant difference in the TLR rate which occurred in 9% of the ISR vs. 2.6% of the native vessels ($p = 0.006$); device-oriented adverse cardiovascular events (DOCE) were significantly higher in the ISR group as well (11 vs. 2.6%; $p = 0.001$),

whereas no significant statistical difference was observed in terms of cardiac death, TV-MI, and stroke. This registry on the performance of a new-generation DCB showed an adequate profile in terms of safety and efficacy at mid-term clinical follow-up. This real-world, all-comer registry also showed, as other studies with different devices had previously shown, how the use of DCB in native vessels is safe and more effective than in the ISR setting.

Another piece in the puzzle derives from the recently just-published post hoc analysis of the SCAAR registry. Authors analyzed all DCB or new-generation DES used for the treatment of de novo coronary lesions between 2009 and 2016, for a total of 1197 DCB and 6458 DES implanted. TLR and definite target lesion thrombosis (TLT) were evaluated as co-primary study endpoints, with a median follow-up of 901 days. DCB patients were older, with higher cardiovascular risk profile. Bailout stenting after DCB was performed in 8% of the

cases/lesions, according to the suggested indications from Consensus Documents. The cumulative rate of TLR and TLT was 7.0% vs. 4.9% and 0.2% vs. 0.8% for DCB and DES, respectively. Before adjustment, DCB was associated with a higher risk of TLR [hazard ratio (HR) 1.44; 95% confidence interval (CI) 1.07 – 1.94] and a nonsignificantly lower risk of TLT (HR 0.30; 95% CI 0.07 – 1.24), which was modified after the use of a propensity-matched model. The final population consisted of 1197 DCB- and 1197 DES-treated patients, and treatment with DCB was associated with a similar risk for TLR (adjusted HR 1.05; 95% CI 0.72 – 1.53) but a significantly lower risk for TLT (adjusted HR 0.18; 95% CI 0.04 – 0.82) compared to DES (Fig 2). The study concluded that the treatment with DCB for native vessels was safe and effective, at least as with current generation DES. Therefore, in selected cases, DCB appears as a good alternative to DES (Table 1).

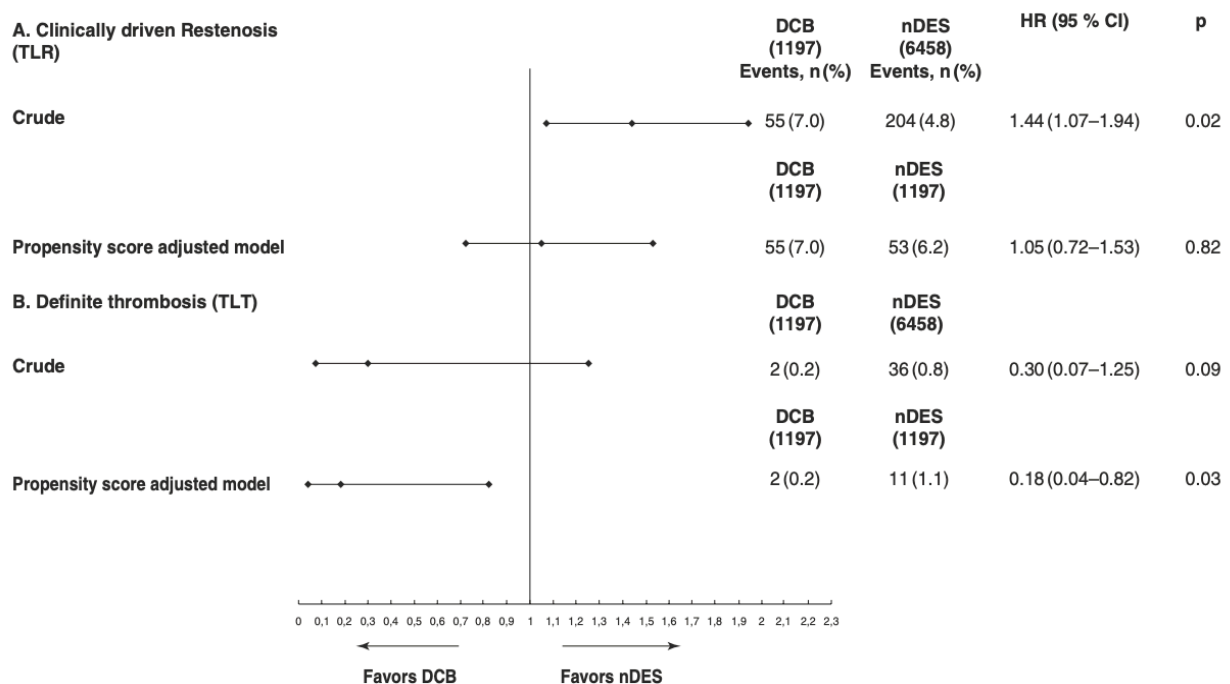


Fig2. Effect of DCB vs. DES, from Venetsanos et al.

2023

Table 1 Clinical trials of DCB use in small vessel disease

Study	Design	Patients (n)	Primary endpoint (F-Up; months)	TLR, (%; F-Up; months)	Bailout stent rate (%)
PEPCAD I (single-center, single-arm study)	SeQuent Please	118	LLL 0.18 mm in DCB only, 0.73 in DCB + BMS (6)	4.9 in DCB only, 27.1 in DCB + BMS (12)	28
PICCOLETO (randomized single-center study)	Dior I versus Taxus	57	Diameter stenosis 43.6% versus 24.3% (6). Non-inferiority not met	32.1 versus 10.3 (9)	36
Spanish DIOR registry	Dior I/II	103	LLL 0.34 mm (6)	3(12)	7
BELLO (randomized, multicenter trial)	In.Pact Falcon versus Taxus	182	LLL 0.09 versus 0.30 mm (6). Superiority of DCB met	4.4 versus 7.7 (6)	20

3. ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Another potentially interesting application of DCB could be the management of a

selected population of patients suffering acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). First results of the DEB-AMI (drug-eluting balloon in acute STEMI) trial

Design	Patients (n)	Primary endpoint (F-Up; months)	TLR, (%; F-Up; months)
SeQuent Please	118	LLL 0.18 mm in DCB only, 0.73 in DCB + BMS (6)	4.9 in DCB only, 27.1 in DCB + BMS (12)
Dior I versus Taxus	57	Diameter stenosis 43.6% versus 24.3% (6). Non-inferiority not met	32.1 versus 10.3 (9)
Dior I/II	103	LLL 0.34 mm (6)	3(12)
In.Pact Falcon versus Taxus	182	LLL 0.09 versus 0.30 mm (6). Superiority of DCB met	4.4 versus 7.7 (6)

showed that DCB followed by BMS implantation failed to show angiographic superiority versus a strategy of BMS only, and angiographic results of DES were superior to both BMS and DCB.

Later, the non-randomized fourth arm of the DEB-AMI trial was published. This additional study aimed to compare a DCB-only strategy with the three other treatments evaluated in the aforementioned study. This arm yielded an angiographic

outcome comparable to BMS alone and DCB followed by BMS. Therefore, the authors considered a DCB-only strategy to be a potential treatment alternative during primary PCI in patients with contraindications to DES. This study was done with the first generation of the Dior balloon that had already shown to be ineffective in delivering a proper dose of paclitaxel to the vessel wall.

Although the aforementioned trials could not prove that DCB only was equivalent to DES, the ongoing prospective, single-center randomized REVELATION trial study will shed light on this thematic. This study will randomize 120 patients to DCB or DES, and primary endpoint will be lesion assessment with fractional flow reserve after 9 months during angiographic follow-up, with a cutoff of 0.90 (non-inferiority attested at 0.85) decided by the investigators to determine the potential equivalence of the 2 strategies. All patients will be followed up clinically for 5 years. In view of delayed healing and endothelial dysfunction induced by DES and the

concept that local drug delivery to the culprit plaque at the moment of highest inflammation, DCB seems still to be an attractive treatment opportunity in STEMI patients. However, currently available data do not suggest their routine use in this setting. An interesting setting could be the management of STEMI caused by ISR, after proper lesion preparation with either manual thrombus aspiration or predilatation (Figs. 3, 4, 5 and 6.). In this setting, avoiding the implantation of a further stent when this strategy has just failed seems particularly appealing.

Fig. 3,4 Patient with infero-posterior STEMI, cause by late stent thrombosis, Thrombus aspiration, aiming to remove the vast majority of thrombus

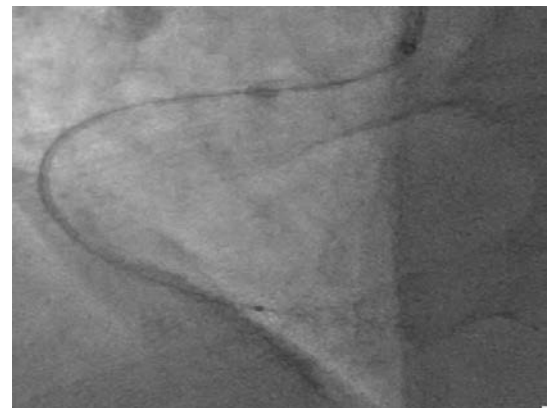


Fig. 5,6 Angiographic shot showing the in-stent restenosis, the probable cause for the late thrombotic occlusion of the vessel, Final result after the use of a 3.0/20 DCB, aiming at delivering paclitaxel at lesion site, in order to prevent further neointimal proliferation and thrombotic complications



4. Do We Need Stents After DCB in Native Coronary Vessels?

Among the limitations reported for DCB use for de novo lesions is the rather high proportion of “bailout stenting,” usually caused by suboptimal angiographic results, such as dissection or impaired distal flow. However, all the studies analyzed have shown a very variable rate of stent use after DCB, ranging from 30% during the initial experiences to less than 10% in the current series. As already stated, we would like to underline how physicians should maintain the rate of stent implantation after DCB below 10%, in order to get the maximum from this technology. Type A and B, not flow-limiting dissections, should not be treated with stenting and should be checked after 5–10 min in order to assess a possible worsening of the dissection or vessel recoil. If this event does not occur, this type of lesions should be left untreated, as we have previously shown.

In a prospective observational study whose aim was to investigate the outcome of a consecutive series of patients with native CAD treated with second-generation DCB and residual coronary dissection at two Italian centers where the clinical conditions were evaluated at 1 and 9 months, and angiographic follow-up was undertaken at 6 months, we observed the sealing of most of dissections without significant neointimal hyperplasia, with an angiographic outcome similar to the one of DCB left without dissection.

5. Recent Scientific Evidence on the Role of DCB for Native Vessel Disease

Recently, the BASKET-SMALL 2 trial was presented at the European Society of Cardiology (ESC) Conference in Munich (August 2018) and contemporarily published in The Lancet Journal. The scope of this trial was to assess the possible

advantages of DCB in terms of: (1) favourable vascular remodeling, (2) avoidance of prosthesis implantation and (3) the option of shortening the duration of dual anti-platelet therapy in small vessel disease management. The BASKET SMALL 2 was a multicentre, open-label, randomized non-inferiority trial which enrolled 758 patients with de novo coronary lesions (diameter up to 3 mm). Patients were randomly allocated (1:1) to Sequent Please DCB or DES (25% Taxus and 75% Xience, Abbott Vascular, USA), after successful predilatation. The primary hypothesis of the trial was to demonstrate the non-inferiority of DCB (382) versus DES (376) in terms of MACE (cardiac death, non-fatal myocardial infarction and TVR) at 12 months. Non-inferiority of DCB versus DES was shown because the 95% CI of the absolute difference in MACE in the per-protocol population was below the predefined margin (–3.83 to 3.93%, $p = 0.0217$). After 12 months, the proportions of MACE were similar in both groups of the full-analysis population (7.5% for DCB vs. 7.3% for DES; HR 0.97 [95% CI 0.58–1.64], $p = 0.9180$). The other clinical endpoints (cardiac death, TVR and MI) were not dissimilar in the two populations. The study authors concluded that in small vessel disease, a current generation, effective DCB was non-inferior to the current generation (at least, in 75% of the cases in this study!) DES in terms of hard clinical endpoints. There are some limitations for this study, including the absence of core lab for basal lesion assessment, the short follow-up and the high experience of the operators who participated in the study, which means that these results cannot be generalized to other less expert operators. Finally, these results were obtained with just one type of DCB and to this day we do not have data to suggest that a similar

result can be extended to other devices. However, the results of the BASTEK SMALL II study are an important tool to assess the role of DCB for native coronary vessel treatment, and this should be considered a ground-breaking study in this field.

References

1. Cortese B, Bertolotti A. Paclitaxel coated balloons for coronary artery interventions: a comprehensive review of preclinical and clinical data. *Int J Cardiol.* 2012;161(1):4–12.
2. Belkacemi A, Agostoni P, Voskuil M, Stella PR. Coronary bifurcation lesions treated with the drug-eluting balloon: a preliminary insight from the DEBIUT study. *EuroIntervention.* 2011;7:K66–9.
3. Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, et al. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(7):1138–46.
4. Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(6):451–6.
5. Mínguez L, Ramón J, Asensio N, Manuel J, Vecino D, Javier L, et al. A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results. *EuroIntervention.* 2014;10(1):50–7.
6. Waksman R, Serra A, Loh JP, et al. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the valentines II trial. *EuroIntervention.* 2013;9(5):613–9.
7. Worthley S, Hendriks R, Worthley M, et al. Paclitaxel-eluting balloon and everolimus-eluting stent for provisional stenting of coronary bifurcations: 12-month results of the multicenter BIOLUX-I study. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(7):413–7.
8. Berland J, Lefèvre T, Brenot P, Fajadet J. DANUBIO—a new drug-eluting balloon for the treatment of side branches in bifurcation lesions: six-month angiographic follow-up results of the DEBSIDE trial. *EuroIntervention.* 2015;11(8):868–76.
9. Jim M-H, Lee M K-y, Fung R C-y, et al. Six month angiographic result of supplementary paclitaxel-eluting balloon deployment to treat side branch ostium narrowing (SARPEDON). *Int J Cardiol.* 2015;187:594–7.
10. Cortese B, Berti S, Biondi-Zoccai G, et al. Drug-coated balloon treatment of coronary artery disease: a position paper of the Italian Society of Interventional Cardiology. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(3):427–35.
11. Kleber FX, Mathey DG, Rittger H, et al. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention.* 2011;7:K125–8.
12. Picard F, Doucet S, Asgar AW. Contemporary use of drug-coated balloons in coronary artery disease: where are we now? *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(4):259–72.
13. Cortese B. The PICCOLETO study and beyond. *EuroIntervention.* 2011;7:K53–6.
14. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, et al. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR

- registry. *EuroIntervention*. 2012;8(4):444–9.
15. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months? *EuroIntervention*. 2013;9(5):620–8.
 16. Zeymer U, Waliszewski M, Spiecker M, et al. Prospective 'real world' registry for the use of the 'PCB only' strategy in small vessel de novo lesions. *Heart*. 2013;100(4):311–6.
 17. Cortese B, Fetiveau R, Carrera A, et al. TCT-417 treatment of coronary artery disease with a new-generation drug-coated balloon: preliminary results from the Italian Elutax SV registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;15(66):B169–70.
 18. Teo LYL, Khurana R, Jafary FH, Ooi YW. Clinical efficacy and safety of sequent please paclitaxel-eluting balloon in a real-world multi-center registry of south-east Asian patients. *Am J Cardiol*. 2013;111(7):28B.
 19. Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Adam J, et al. The Leipzig prospective drug-eluting balloon- registry—outcome of 484 consecutive patients treated for coronary in-stent restenosis and De novo lesions using paclitaxel-coated balloons. *Circ J*. 2016;80(2):379–86.
 20. Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (balloon elution and late loss optimization) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2473–80.
 21. Latib A, Ruparelia N, Menozzi A, et al. 3-year follow-up of the balloon elution and late loss optimization study (BELLO). *J Am Coll Cardiol Interv*. 2015;8(8):1132–4.
 22. Richelsen RKB, Overvad TF, Jensen SE. Drug-eluting balloons in the treatment of coronary De novo lesions: a comprehensive review. *Cardiol Ther*. 2016;5(2):133–60.
 23. Cortese B, D'Ascenzo F, Fetiveau R, et al. Treatment of coronary artery disease with a new- generation drug-coated balloon: final results of the Italian Elutax SV rEgistry-DCB-RISE. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(5):247–52.
 24. Giannini F, Naim C, Costopoulos C, et al. Drug-coated balloons in interventional cardiology. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(10):1379–91.
 25. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, et al. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2327–37.
 26. Nijhoff F, Agostoni P, Belkacemi A, et al. Primary percutaneous coronary intervention by drug-eluting balloon angioplasty: the nonrandomized fourth arm of the DEB-AMI (drug- eluting balloon in ST-segment elevation myocardial infarction) trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(S1):S34–44.
 27. Vos NS, van der Schaaf RJ, Amoroso G, et al. REVascularization with paclitaxEL-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting in acute myocardial infarction—A randomized controlled trial: rationale and design of the REVELATION trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(7):1213–21.
 28. Gao L, Chen Y-D. Application of drug-coated balloon in coronary artery intervention: challenges and opportunities. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(11):906–13.
 29. Waksman R, Pakala R. Drug-eluting balloon: the comeback kid? *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(4):352–8.

30. Calé R , Sousa PJ, Pereira E, et al. One-year clinical outcomes of percutaneous treatment with drug-eluting balloons: results from a multicenter registry. *Rev Port Cardiol.* 2013;32(5):361–9.
31. Maier LS, Maack C, Ritter O, Böhm M. Hotline update of clinical trials and registries pre- sented at the German Cardiac Society meeting 2008. (PEPCAD, LokalTax, INH, German ablation registry, German device registry, DES.DE registry, DHR, reality, SWEETHEART registry, ADMA, GERSHWIN). *Clin Res Cardiol.* 2008;97(6):356–63.
32. Xiu PY, Meier P. What are the barriers to the use of drug-eluting balloons? *Interv Cardiol.* 2014;6(1):9.
33. Cortese B, Silva Orrego P, Agostoni P, et al. Effect of drug-coated balloons in native coronary artery disease left with a dissection. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2015;8(15):2003–9.
34. Wickramarachchi U, Eccleshall S. Drug-coated balloon-only angioplasty for native coronary disease instead of stents. *Interv Cardiol Rev.* 2016;11(2):110–5.
35. Raban V, Ahmed F, Ohlow MA, et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;6736(18):31719–7.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rol malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Mərkəzi Klinik Xəstəxana, Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 14 oktyabr 2023-ci il. **Qəbul edilib:** 15 oktyabr 2023-ci il. **Elektron nəşr** 22 oktyabr 2023-ci il.

ƏDƏBİYYAT İCMALI

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Metabolik sindromun tərkib hissəsi kimi qeyri-alkoqol mənşəli qaraciyər piylənmə xəstəliyi

Z.İmanov¹, A.Hacıyev¹

Xülasə: Qeyri-alkoqol mənşəli qaraciyər piylənmə xəstəliyi, müasir məlumatlara görə, dünyada ən çox görülən qaraciyər xəstəliyidir. Qeyri-alkoqol mənşəli qaraciyər piylənmə xəstəliyinin inkişafı və formalaşması, son məlumatlara görə, qaraciyər lobullarını təşkil edən hüceyrə elementlərində lipidlərin yığılması ilə əlaqədardır. Təqdim olunan icmalda qeyri-alkoqol mənşəli qaraciyər piylənmə xəstəliyi ilə ürək-damar xəstəlikləri arasındakı əlaqənin müxtəlif aspektlərinə diqqət yetirilir, çünki bu şərtlər arasında sıx patogenetik əlaqənin olması nəzərdə tutulur. Qeyri-alkoqol mənşəli qaraciyər piylənmə xəstəliyi ilə ürək-damar patologiyasının sürətli formalaşması ilə birbaşa əlaqəli metabolik sindrom arasında sıx əlaqəyə dair dəlillər mövcuddur. Bu patogenetik əlaqənin səbəbləri hazırda intensiv şəkildə öyrənilməyə davam edir. İcmalda bu mövzuya həsr olunmuş toplanmış biliklər təqdim olunur.

Açar sözlər: Qeyri-alkoqol mənşəli qaraciyər piylənmə xəstəliyi, metabolik sindrom, ürək-damar xəstəlikləri

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease, according to current data, is the most common liver disease worldwide. The development and formation of non-alcoholic fatty liver disease, in the light of recent data, is due to the accumulation of lipids in the cellular elements that make up the liver lobules. This review focuses on various aspects of the relationship between nonalcoholic fatty

liver disease and cardiovascular disease, as a close pathogenetic relationship between these conditions has been suggested. There is evidence of a close relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome, directly associated with the rapid formation of cardiovascular pathology. The reasons for this pathogenetic relationship continue to be intensively studied at present. This review presents the accumulated knowledge devoted to this topic.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, cardiovascular diseases

Metabolik sindromun tərkib hissəsi kimi qeyri-alkoqol mənşəli qaraciyər piylənmə xəstəliyi

Yazışma üçün əlaqə:

Z.İmanov¹, A.Hacıyev¹

1. C. Abdullayev adına Elmi-Tədqiqat kardiologiya institutu, Bakı

Metabolik sindrom (MS) son onilliklərdə bütün ölkələrdə geniş yayılmışdır. MS-də əsas hədəf orqanlara ürək-damar sistemi, pankreas və qaraciyər daxildir, qaraciyər tərəfindən isə əsas təzahür geyri-alkoqol mənşəli qaraciyər piylənmə xəstəliyidir (GAMQPX)[1]. GAMQPX, zəhərli qaraciyər zədələnməsinin ekzogen faktorları (məsələn, spirt və ya digər zəhərli təsirlər) olmadıqda metabolik mənşəli xroniki qaraciyər xəstəliyidir. GAMQPX-nin inkişafı və formalaşması, son məlumatlar işığında, qaraciyər lobullarını təşkil edən hüceyrə elementlərində lipidlərin yığılması ilə əlaqədardır ki, bu da morfoloji cəhətdən qaraciyərin zədələnməsinin müxtəlif mərhələləri – steatoz, steatohepatit, fibroz, siroz və ya adenokarsinoma ilə təsdiqlənir [2].

Çoxsaylı tədqiqatların nəticələrinə görə, MS, GAMQPX və ürək-damar sistemləri (ÜDS) arasında patogenetik əlaqənin olması güman edilir[3]. Məlumdur ki, GAMQPX, bir qayda olaraq, bir sıra MS-nun komponentlərini əhatə edən "dəyişdirilmiş" metabolik mühitdə mövcuddur. Bir tərəfdən, MS GAMQPX-in inkişafına və irəliləməsinə meyillidir, digər tərəfdən GAMQPX-nin olması MS-nun inkişafının prekursorudur [3]. 15.000-dən çox insan daxil edilmiş Çində aparılmış kohort tədqiqatın nəticələrinə görə GAMQPX-in əmələ gəlmə riski MS komponentlərinin sayının artması ilə getdikcə artır [4]. GAMQPX ilə xəstələrin təxminən 90%-nin MS diaqnostik meyarlarından ən azı biri rast gəlir və GAMQPX ilə xəstələrin təxminən 33%-nin MS diaqnozu meyarlarına tam cavab verdiyi göstərilmişdir [3].

GAMQPX diaqnozu təsdiqi üçün qızıl standart qaraciyər biopsiyasıdır, lakin bir sıra çatışmazlıqlar (invaziv müdaxilə, yüksək qiymət və xəstələr üçün narahatlıq) səbəbindən bu metod geniş yayılmamışdır. Bunu nəzərə alaraq, klinik praktikada

ultrasəs diaqnostikası və qaraciyərin kompyuter tomografiya müayinəsi, həmçinin bəzi testlər (qaraciyər fermentləri) və ya qaraciyər zədələnməsinin biomarkerləri daxil olmaqla GAMQPX-ni aşkar etmək üçün qeyri-invaziv görüntülmə üsullarından istifadə olunur.

GAMQPX və MS arasındakı sıx əlaqə səbəbindən bu yaxınlarda bu xəstəliyin "metabolik disfunksiya ilə əlaqəli qaraciyər piylənmə xəstəliyi" (MDƏQPX) adlandırılması təklif edildi. MDƏQPX diaqnozu ilk növbədə qaraciyər steatozunun mövcudluğuna, həmçinin üç əlavə meyardan birinə (artıq çəki/piylənmə, şəkərli diabet tip 2 (ŞD-2) və ya metabolik pozğunluqların əlamətlərinə təsdiqlənir[4], [5]. Bəzi tədqiqatlar göstərdi ki, bu yenilik ürək-damar xəstəlikləri (ÜDX) inkişaf riskini artırmasında və vaxtında düzəldildikdə klinik effektivliyi artıran daha çox insanın müəyyənləşdirilməsinə kömək edəcəkdir [6], [7].

Beləliklə, MDƏQPX tez-tez MS komponentlərindən biri kimi tapıla bilər[8], o da ÜDX-in inkişafına təsir edən əhəmiyyətli amillərdən biridir [9].

GAMQPX-nin yayılması

GAMQPX müasir məlumatlara görə, dünyada ən çox görülən qaraciyər xəstəliyidir. Ədəbi məlumatlara görə, Qərbi ölkələrinin sakinlərində GAMQPX-nin yayılması 20-30%, Asiya ölkələrində isə bir qədər azdır – 5-18%, bununla yanaşı yaşla birlikdə xəstələnmə tezliyi artır [10]. Beləliklə, GAMQPX ABŞ-da yetkin əhəlinin təxminən 25%-ində, eləcə də Yaponiyanın yetkin əhəlisinin 1/3-də (təxminən 20 milyon nəfər) diaqnoz qoyulur [11]. Son 25 ildə (1989–cü ildən 2015-ci ilə qədər) planetin müxtəlif bölgələrində GAMQPX yayılmasının global araşdırılmasına yönəlmiş və 8,5 milyondan çox insanı əhatə edən geniş miqyaslı bir araşdırmaya görə, GAMQPX-nin ən yüksək yayılması Cənubi Amerika və

Orta Şərqdə, ən aşağı isə Afrikada qeydə alınıb [12]. Rusiya Federasiyasında DIREGI (2007–ci il nəşri) əhali araşdırması aparıldı, nəticədə GAMQPX-nin yayılması 27,0%, DIREG II tədqiqatının nəticələrinə görə (2014-cü il nəşri) – 37,1% [13].

Xəstələrin qaraciyər zədələnmə dərəcəsinə görə paylanmasına həsr olunmuş məlumatların təhlili – 80,3%–də steatoz, 16,8%–də steatohepatit, xəstələrin 2,9%–də isə xəstəliyin sirotik mərhələsi aşkar edilmişdir. Çox vaxt GAMQPX 50-59 yaş (31,1%), 40-49 yaş (23,6%) və 60-69 yaş (18,1%) yaş qruplarında aşkar edilir [14].

GAMQPX ilə ürək-damar xəstəlikləri arasındakı əlaqə

Qeyd etmək lazımdır ki, uzun müddət GAMQPX-in xoşxassəli bir xəstəlik olduğu üçün bir klinik əhəmiyyəti olmadığı düşünülürdü. Bununla birlikdə, bu vəziyyətin sonradan MS və ÜDX ilə sıx əlaqəsi onun daha da öyrənilməsinə marağı yüksək dərəcədə artırdı. Bu günə qədər bu əlaqənin əsasını təşkil edən ehtimal olunan mexanizmlər öyrənilməyə davam edir.

Son illərdə bu xəstəliklər arasında əlaqənin mövcudluğunun kifayət qədər sübut bazasının olmasını göstərən məlumatlar toplanmışdır. Beləliklə, postmenopozal dövrdə GAMQPX olan qadınlarda MS-nin digər əlamətlərinin mövcudluğundan asılı olmayaraq, xüsusilə artıq bədən çəkisi olmadan (kohort tədqiqatına görə), arterial sərtliliyin artdığı göstərilmişdir [15]. GAMQPX olduqda orta dərəcədə artan bədən çəkisi olan xəstələrdə ÜDX riskinin artıq bədən çəkisi olan, lakin GAMQPXdiaqnozu qoyulmayan şəxslərlə müqayisədə artdığı da xüsusi qeyd edilmişdir [16].

Nəticələr, GAMQPX olmadığı təqdirdə yalnız artıq bədən çəkisinin (klassik risk faktoru) mövcudluğundan daha çox ÜDX-nin formalaşmasında xüsusilə əhəmiyyətli rol oynayan GAMQPX-nin olması fərziyyəsinə

səbəb oldu. Bu patogenetik əlaqənin səbəbləri hazırda intensiv şəkildə öyrənilməyə davam edir. Beləliklə, müasir baxışlar işığında GAMQPX-də qaraciyərdə artıq ektopik yağın əmələ gəlməsi məlumdur, əsasən epikardial yağın əmələ gəlməsi səbəbindən, qeyd edildiyi kimi, birbaşa ÜDX əmələ gəlməsi riskinin artması ilə əlaqələndirilir [2], [9]. Bəzi müəlliflər GAMQPX ilə ÜDX arasındakı əlaqənin yaranmasının patogenetik mexanizminin qaraciyərdə yağ toxumasının yığılması, ardından hiperglisemiya, dislipidemiya və xroniki iltihabın inkişafı olduğunu irəli sürdülər [17]. Bu fərziyyə, qaraciyərin yağ toxuması ilə steatoz şəraitində istehsal olunan adipokinlərin (adiponektin, leptin, rezistin, şiş nekroz faktoru alfa (TNF), interleykin-6) ÜDX-nin formalaşmasında fəal iştirak etməsinə əsaslanırdı [13], [14], [18].

2005-ci ildə ŞD–2 olan xəstələrdə aparılan ilk perspektivli tədqiqatlardan birində GAMQPX-nin müstəqil olaraq ÜDX inkişaf riskinin artması, yeni ölümcül olmayan miokard infarktı, koronar revaskularizasiyaya ehtiyac, işemik tutmalar və ürək-damar səbəbindən ölümün ümumi artması ilə əlaqəli olduğu göstərilmişdir [19]. Daha sonra, 2007-ci ildə, eyni tədqiqatçılar daha uzun bir müşahidənin nəticələrini təhlil edərək toplanan məlumatların miqdarını artırdılar [20].

GAMQPX xəstələrinin klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir ürəyin işemik xəstəliyi (ÜİX) variantının inkişaf riskinin əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olduğu göstərilmişdir. Beləliklə, planlaşdırılmış koronar angioqrafiyadan keçən 576 xəstəni əhatə edən perspektivli bir mərkəzli tədqiqatın nəticələrinə görə, GAMQPX-nin yayılmasının koronar arteriyaların diametrinin 5%-dən az azalması ilə ÜİX olan xəstələrdə 65,2% və 75% dən çox ən azı bir koronar damarda 75% dən çox stenoz olan ÜİX olan

xəstələrdə qeyd edilib ki [21], bu GAMQPX varlığının koronar damarların vəziyyətinin pisləşməsinə birbaşa mənfi təsirini göstərdi. Toplanmış məlumatlara görə, müasir konsepsiyalar işığında GAMQPXÜDX ilə, xüsusən də koronar arteriyaların zədələnməsi ilə kifayət qədər sıx bağlıdır, baxmayaraq ki, səbəb-nəticə əlaqəsi hələ qurulmamışdır [22]. Çox güman ki, GAMQPX-nin ÜDX inkişaf riskini artırdığı bir neçə mexanizm var ki, bunlara ilk növbədə dislipidemiya, sistemli iltihab, insulina müqavimət, oksidləşdirici stres, endotelial disfunksiya və qeyri-sabit aterosklerotik düyünlərin əmələ gəlməsi daxildir [3].

İnsanlarda yağ toxumasının çökmə qabiliyyətinin çox fərqli ola biləcəyi məlumdur: ektopik yağ təbəqəsi dərialtı və visseral yağ toxumalarını (xüsusi ayrılan fenotip) yığmaq və saxlamaq qabiliyyəti az olan insanlarda asanlıqla böyüyə bilər. Bu mövqelərdən, orta və ya aşağı bədən çəkisi olan, lakin GAMQPX olan xəstələrdə ÜDX-nin meydana gəlməsi və inkişaf riskinin artması aydın olur [23].

Bundan əlavə, açıqlanmışdır ki, sistem iltihab prosesinin səviyyəsi, hansı ki xoşagəlməz nəticələrin vasitəçisi və biomarkeri kimi böyük rol oynayır, həmçinin GAMQPX olan pasientlərdə yüksəlir [24]. Beləliklə, qan plazmasında C-reaktiv zülalın daha yüksək səviyyədə olması ilə GAMQPX olan xəstələrdə ÜDX meydana gəlməsinin ən yüksək riski qeyd edilmişdir [25].

Yüksək ÜDX riski olan GAMQPX əsaslandırmasında rol oynayan növbəti əhəmiyyətli amil, alınan məlumatlara görə, endotelial disfunksiyadır [26], [27]. Artıq GAMQPX-nin ilk mərhələlərində artımın aşkar edildiyi göstərilmişdir endotelin prekursor hüceyrələrinin artımının aşkar edildiyi göstərilmişdir ki, bu GAMQPX-nin şiddəti artdıqca artır. Müəlliflər bu hüceyrələrin sayının artmasının bədən endotelin

zədələnməsinə reaksiyası nəticəsində baş verdiyini, lakin bu kompensasiya mexanizminin kifayət qədər tez tükənməsi ilə endotelin sistematik zədələnməsinin daha da inkişaf etdiyini göstərirlər [28].

Bir sıra tədqiqatlarda göstərildiyi kimi GAMQPX xəstələrində ÜDX inkişaf riski [29-31], subklinik aterosklerozun mövcudluğunu əks etdirən bir əlamət olan ümumi karotid arteriyaların intima-media kompleksinin qalınlığının artması ilə əlaqələndirilə bilər [32], [33], [45]. Beləliklə, GAMQPX digər ənənəvi kardiometabolik risk faktorlarının mövcudluğundan asılı olmayaraq birbaşa intima-media kompleksinin qalınlığının artması ilə əlaqələndirilir. GAMQPX-də qaraciyərdə histoloji dəyişikliklərin dərəcəsi ilə karotid arteriyalarda aterosklerotik dəyişikliklərin təzahürləri arasında güclü korrelyasiya əlaqəsi də qeyd edilmişdir ki, bu da aterosklerozun inkişafında qaraciyər toxumasında dəyişikliklərin rolunu təsdiqləyir [35].

Steatohepatozlu xəstələrdə sol mədəciyin disfunksiyasının inkişafına kömək edən miokardda paralel steatoz aşkar edildiyi barədə məlumatlar xüsusi diqqətə layiqdir [36]. Maraqlıdır ki, xəstələrdə GAMQPX-nin olması, digər ağırlaşdırıcı amillərin-piylənmə, arterial hipertenziya (AH), ŞD-2 varlığından asılı olmayaraq, sol mədəciyin diastolik funksiyasının pozulması ilə müstəqil şəkildə əlaqələndirilir [37]. Bunu dəstəkləmək üçün, 7.000-dən çox insanın daxil olduğu 2 kohort tədqiqatında, GAMQPX xəstələrində və qan plazmasında transaminazların səviyyəsinin yüksəlməsində ürək çatışmazlığı riskinin əhəmiyyətli dərəcədə artdığı inandırıcı şəkildə göstərilmişdir [38], [39].

GAMQPX və ÜDX-nin yaranması arasındakı əlaqədə şübhəsiz əhəmiyyət genetik meyldir. Bu baxımdan, GAMQPX olan gənc xəstələrdə göstərildiyi kimi

PNPLA3 GG genotipi (3 fosfolipazatərkibində olan patatinə bənzər bir domen) ilə karotid arteriyalardakı aterosklerotik dəyişikliklərin arasında yüksək bir əlaqə olduğunu göstərən məlumatlar diqqətəlayiqdir [40]. Bu genetik dəyişikliklər arteriya divardakı lipid toplanmasının şərtləndirə bilər, trombositlərin yapışmasını artıran ICAM-1 molekularının sərbəst buraxılmasına səbəb ola bilər [41].

GAMQPX-in digər orqan və sistemlərə təsiri GAMQPX olan xəstələrdə qlükoza və lipid səviyyəsindən asılı olmayaraq qan plazmasında normal insulin dəyərləri olan GAMQPX olmayan insanlarla müqayisədə yüksək dərəcədə insulin müqavimətinin olduğu vurğulanmalıdır [42].

Xəstələrdə GAMQPX varlığının insulin müqavimətinin artmasının əhəmiyyətli bir xəbərçisi olduğuna dair sübutlar var, lipid mübadiləsinə təsiri – trigliseridlərin və aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin istehsalının artması ilə gedən dislipidemiyanın göstəricisidir [43]. GAMQPX ilə, məlum olduğu kimi, geniş bir müsbət təsire malik olan adiponektinin istehsalında azalma var – adiponektinin antifibrotik, antiaterogen, antiiltahab təsiri var.. Digər tərəfdən, leptin istehsalında paralel bir artım var ki, bu əksinə birbaşa əks təsir göstərir. Bu baxımdan, steatotohepatozdan steatohepatitə keçişə səbəb olur ki, bu zaman uyğun olaraq ÜDX riski artır [44].

Aorta qapağındakı sklerotik dəyişikliklər (exokardiografik tədqiqatın nəticələrinə görə) və GAMQPX arasında dəqiq əlaqənin olmasını qeyd etmək lazımdır [45].

Kompyuter tomoqrafiyasının nəticələri ilə təyin olunan koronar arteriyaların kalsifikasiyasının olmasının GAMQPX-də tez-tez inkişafı da diqqət çəkir [46]. Bəzi müəlliflər GAMQPX-nin tac arteriya kalsifikasiyasının inkişafı üçün müstəqil risk faktoru rolunu xüsusi vurğulayırlar [46].

GAMQPX ilə müxtəlif ürək-damar xəstəlikləri arasındakı əlaqənin sübut bazası

Qeyd etmək lazımdır ki, kəskin koronar sindromun inkişafında GAMQPX-nin rolu barədə məlumatlar bir qədər məhduddur və bəzən mübahisəlidir.

2022-ci ildə Almaniyada müayinə olunan xəstələri qruplaşdırmaq üçün beynəlxalq xəstəliklər təsnifatından istifadə edərək məlumat bazasının kohort tədqiqatı aparıldı, bu məlumatlara görə GAMQPX ilə ŞD-2 xəstələrində miokard infarktının (Mİ) inkişaf tezliyi arasında əhəmiyyətli bir əlaqə tapılmadı [48]. Bunun mümkün bir izahı son nöqtələrin seçilməsində və GAMQPX diaqnozu metodlarında fərq ola bilər.

Bununla birlikdə, GAMQPX, koronar angiografiya üçün klinik göstəriciləri olan xəstələrdə kəskin koronar sindrom (KKS) inkişaf tezliyi ilə müstəqil olaraq əlaqələndirilsə də, mövcudluğunun ürək-damar ölümlərinin, ölümcül olmayan Mİ'nin və ya KKS-lu xəstələrdə revaskulizasiya ehtiyacının artmadığı göstərilmişdir. Ancaq qeyd etmək lazımdır ki, müayinə olunan xəstələrin sayı azdır və göstərilən araşdırmada aşağı müşahidə müddəti olmuşdur (87 ± 22 həftə) [49].

Bəzi yeni mənbələr, qaraciyər steatozunun müstəqil olaraq ÜİX-nin şübhəsi olan xəstələrdə ÜD hadisələrinin kafi nəticələri ilə asossasiya olunur [50], [51]. Beləliklə, ÜİX-nə şübhə olan xəstələrdə Qaraciyər stetozunun eynizamnalı dəyərləndirməsi artmış ÜD hadisələrinin riskini müəyənləşdirməyə kömək edir [51], [52].

Zahirən sağlam yapon kişi və qadınlarının iştirak etdiyi prospektivli bir müşahidə kohort tədqiqatı, GAMQPX-nin qeyri-stabil stenokardiya, kəskin Mİ, lal kəskin Mİ, işemik insult və beyin qanaması da daxil olmaqla ürək-damar hadisələrinin proqnozlaşdırıcısı olduğunu (adi ürək-damar

risk faktorlarından asılı olmayaraq) göstərib [53]. Üstəlik, MESA [54] və EİSNER [55] kohort tədqiqatı GAMQPX-nin asemptomatik ÜDX olmayan xəstələrdə mənfi hadisələrlə əlaqəli olduğunu göstərdi. Bununla birlikdə, genişlənməmiş kompyuter tomografiyanı istifadə edərək uzunlmasına bir tədqiqat, sonrakı ürək-damar hadisələrinin inkişafı üçün müstəqil bir risk faktoru olaraq qaraciyər steatozunu aşkar etməmişdir [56]. Liu və başqaları nə qaraciyər steatozunun varlığının, nə də şiddətinin qaraciyər, xərçəng və ya ürək-damar xəstəlikləri ilə əlaqəli hadisələri qısa müddətdə proqnozlaşdırma bilmədiyini aşkar edərkən, nəzarət olunan zəifləmə parametri ilə keçici elastografiya ilə kəmiyyət olaraq təyin etdi [57]. Bununla birlikdə, bu araşdırmanın kohortu heterojen idi, buna görə nəticələr ehtiyatla şərh edilməlidir.

Goneim və başqaları GAMQPX-nin ənənəvi risk faktorlarından asılı olmayaraq Mİ ilə əlaqəli olduğunu bildirdilər. GAMQPX olan gənclər, yaşlı xəstələrlə müqayisədə Mİ nisbi riski əhəmiyyətli bir böyümə yaşadıcox idi [58]. Bənzər nəticələr Almaniyada aparılan ilkin tibbi yardım üçün müraciət edən xəstələrin populyasiyon kohortunun araşdırmasında edilmişdir [59].

Allen və başqaları aşkar etdilər ki, estrogenlərin təsiri altında ÜDX-nin inkişafından qorunmaq üçün qadın cinsinin üstünlüyü GAMQPX olan insanlarda itirilir, bunun nəticəsində GAMQPX olan qadınlarda ÜDX daha gənc yaşda inkişaf edir [60]. Alexander və başqaları tərəfindən aparılan bir araşdırmada GAMQPX diaqnozlaşdırıcı Mİ-ya insult inkişaf riski ilə əlaqəli olmadığı bildirildi (ÜDX riskinin müəyyən edilmiş faktorlarının düzəlişindən sonra) [61]. Bu fərqlər qismən düzəlişdəki xüsusi dəyişikliklərlə əlaqələndirilir [62].

Görüntüləmə texnikalarına əlavə olaraq, sadə klinik, antropometrik və laboratoriya məlumatlarına əsaslanan bir neçə qeyri-

invaziv surroqat göstərici GAMQPX-ni aşkar etmək üçün təsdiqləyici markerlərə çevrilmişdir. Olubamvo və başqaları ilk dəfə yağlı qaraciyər indeksi (YQİ) ilə Finlandiyada kəskin Mİ hadisəsi riski arasındakı perspektivli əlaqəni araşdırdılar. YQİ-nin ÜDX-insidentini görə proqnozu biləcəyini məlumat verdilər, eyni zamanda ÜDX üçün YPI-nin proqnostik əhəmiyyəti metabolik faktorlarla qarşılıqlı əlaqədən asılıdır [64]. Ancaq Asiyada aparılan bir neçə araşdırmada başqa nəticələr çıxarıldı. Kim və başqaları tərəfindən aparılan sonrakı bir araşdırma, sol mədəciyinin daha yüksək disfunksiyası və ÜDX mənfi nəticələrlə əlaqəni göstərmişdilər [65]. Sonradan Cənubi Koreyada aparılan bəzi tədqiqatlar YQİ-nin sağlam insanlar, gənc yetkinlər [67] və yeni başlayan ŞD-2 xəstələri [68] arasında Mİ üçün proqnozlaşdırıcı dəyərini təsdiqlədi. Qaraciyər fibrozunun qiymətləndirilməsi üçün səkkiz ball tərəzini (NFS və FIB-4 daxil olmaqla) istifadə edərək, dəridən keçirilən əməliyyətdən (DKƏ) sonra sabit KKS olan xəstələr arasında aparılan bir araşdırmada, daha yüksək ilkin qaraciyər fibrozunun ürək-damar hadisələri riski ilə əhəmiyyətli dərəcədə əlaqəli olduğu göstərilmişdir [69]. Baratta və başqaları GAMQPX xəstələrinin ürək-damar hadisələri, o cümlədən ürək-damar hadisələrinə məhləgəlmə riskinin iki dəfədən çox, qaraciyər fibrozu olanların isə dörd dəfə artdığı qeyd edilmişdir [70]. Həqiqi xəstələr qrupunda, FIB-4x2.67 skorunun ürək-damar hadisələrinin müstəqil bir proqnozlaşdırıcısı olduğu qeyd edilib (müəyyən edilmiş ürək-damar risk faktorlarına və GAMQPX mərhələsinə əlavə olaraq) [71]. Ancaq maraqlıdır ki, Mİ-nin yeganə son nöqtə kimi göstərildiyi digər iki tədqiqat fərqli nəticələr əldə etdi. Sinn və başqaları GAMQPX-nin müəyyən edilmiş risk faktorlarından asılı olmayaraq Mİ-nin

artan tezliyi ilə əlaqəli olduğunu nümayiş etdirdi, lakin bu asossiasiya QAMQPX inkişaf etmiş və yaxud olmaması ilə əlaqəli deyil (NFS göstərdiyi) [72]. Başqa bir araşdırmada, artan FIB-4 balının nə ümumi populyasiyada, nə də xroniki qaraciyər xəstəliyi olan xəstələrdə, MI-nın tezliyi ilə əlaqəli olmadığı aşkar edildi [73].

MDƏQPX termini, yuxarıda qeyd edildiyi kimi, metabolik disfunksiyarı daha yaxşı əks etdirdiyindən bu yaxınlarda GAMQPX-yə alternativ olaraq təklif edilmişdir. Perspektivli kohort tədqiqat bazasında mülkiyyət tibbi nöqteyi-nəzərdən 15,7 il müşahidədən sonra göstərdi ki, MDƏQPX müstəqil olaraq ÜDX proqnozlaşdırır (yaşı, cinsi və bədən kütlə indeksidüzəlişlərindən sonra), lakin düzəlişlərdən sonra statistik əhəmiyyətini itirmişdir [74]. MDƏQPX diaqnostikasıdan istifadə edərək digər ikitərəfli tədqiqatlar çərçivəsində anoloji nəticələr alınmışdır [75], [76].

Çoxsaylı tədqiqatlar GAMQPX-nin dərindən keçirilən əməliyyat aparılmış xəstələrdə koronar stenozun şiddəti və mürəkkəbliyi ilə əlaqəli olduğunu göstərdi.

Öztürk və başqaları tərəfindən aparılan tədqiqat GAMQPX-nin MI xəstələrində sabit kəskin koronar sindrom olan xəstələrə nisbətən daha çox olduğunu göstərdi. Bundan əlavə, bu araşdırmada Gensini şkala ilə qiymətləndirilən kəskin koronar sindrom şiddəti ilə hepatosteatoz dərəcəsi arasında əhəmiyyətli bir əlaqə tapıldı [77]. Montemezzo və başqaları çarpaz bölmə təhlili ultrasəs ilə ölçülən GAMQPX şiddətinin, KKS xəstələri arasında angioqrafiyada koronar arteriya obstruksiyasının şiddəti ilə sıx əlaqəli olduğunu göstərdi [78]. Bənzər nəticələr, kəskin xəstəliyi olan 325 yaşlı xəstəni əhatə edən bir araşdırmada əldə edilmişdir. Aorta-koronar şuntlama və ya DKƏ-yə məruz qalan xəstələrin nisbəti GAMQPX qrupunda GAMQPX olmayan qrupa nisbətən daha

yüksək idi (34%-ə qarşı 16%, $p < 0,001$) ki, bu GAMQPX ilə koronar arteriya stenozunun şiddəti arasındakı əlaqəni göstərir [79].

Bundan əlavə, GAMQPX olan KKS ilə xəstələrdə tez-tez çox damarlı və mürəkkəb koronar xəstəliklər olur. Boddi və başqaları STEMI üçün qəbul edilən ŞD-2 olmayan xəstələrdə GAMQPX-nin çox yüksək yayılması aşkar edilmişdir. GAMQPX-nin şiddətinin pisləşməsi ürək-damar hadisələri ilə əlaqəli çox damarlı ÜDX inkişaf riskinin üç qat artması ilə əlaqələndirildi və belə ətrafı və yaşı düzəldildikdən sonra bu assosiasiya əhəmiyyətli olaraq qaldı [80]. Emre və başqaları tərəfindən STEMI üçün ilkin DKƏ keçirmiş ŞD-2 xəstələri arasında bir araşdırma apardılar və çox damarlı koronar xəstəliyin yüngül və ağır GAMQPX qrupunda (FLD skoru ilə < 3) daha çox rast gəldiyini aşkar etdilər (72% vs 51%, $p = 0.003$). Bundan əlavə, miokard perfuziyasının pozulması orta və ağır GAMQPX olan pasientlərdə əhəmiyyətli dərəcədə tez tez rast gəldi [81]. Əvvəlki tədqiqatlar, GAMQPX olan KKS xəstələrinin, GAMQPX olmayanlara nisbətən SYNTAX şkalası ilə qiymətləndirilən koronar arteriya zədələnmələrinin daha çox olduğunu və ultrasəs ilə ölçülən mərhələnin bir ölçülü analizdə SYNTAX şkalası ilə əhəmiyyətli dərəcədə əlaqəli olduğunu göstərdi [82]. Bundan əlavə, əlavə çoxölçülü logistika təhlili GAMQPX-nin mövcudluğunun Syntax supraorta skoru ilə əlaqəli müstəqil bir amil olduğunu göstərdi [82]. SYNTAX qiymətləndirməsi üçün oxşar nəticələr STEMI [83] olan 360 xəstənin iştirakı ilə keçirilən tədqiqatda alınıb.

Beləliklə, ədəbiyyat məlumatları GAMQPX-nin mövcudluğunun ÜDX riskinin əhəmiyyətli dərəcədə artmasında müstəqil bir amil olduğunu göstərir. Yuxarıda göstərilənlərin işığında, GAMQPX aşkar edilərsə, ürək-damar sisteminin hər hansı

bir xəstəliyini aşkar etmək üçün müayinə aparmaq məsləhətdir. Eyni zamanda, ÜDX diaqnozu qoyulmuş xəstələr, kardiovaskulyar patologiyanın gedişatını əhəmiyyətli dərəcədə ağırlaşdırır bilən GAMQPX aşkar etmək üçün qaraciyər tərəfindən daha da müayinə olunmalıdır və buna görə təsvir olunan "çarpaz" yanaşma GAMQPX diaqnozu və müalicəsi üçün müasir beynəlxalq tövsiyələrə daxil edilmişdir [84].

İstinadlar

1. Byrne C.D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc.*, 2013, Vol. 72, P. 412–419.
2. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol.*, 2013, Vol. 61, P. 1388–1395.
3. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):948–963.
4. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014.e1.
6. Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(10):2138–2147.e10.
7. Niriella MA, Ediriweera DS, Kasturiratne A, et al. Outcomes of NAFLD and MAFLD: results from a community-based, prospective cohort study. *PLoS One.* 2021;16(2):e0245762.
8. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.*, 2005, Vol. 143, P. 722–728.
9. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.*, 2007, Vol. 13, P. 1579–1584.
10. Masarone M. Nonalcoholic fatty liver: epidemiology and natural history / M. Masarone, A. Federico, L. Abenavoli et al. // *Rev Recent Clin Trials.*, 2014, Vol. 9, P. 126–133.
11. Kanwar P, Kowdley KV. The metabolic syndrome and its influence on nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):225–43.
12. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:16.
13. Abenavoli L., Milic N., Di Renzo L. et al. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.*, 2016, Vol. 22, P. 7006–7016.
14. Abenavoli L., Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Recent Clin Trials.*, 2014, Vol. 9, P. 134–140.
15. Li X., Shi H., Wang Z. et al. Arterial stiffness is increased in nondiabetic, nonhypertensive postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hypertens.* 2017, Vol. 35 (6), P. 1226–1234.
16. Yoshitaka H., Hamaguchi M., Kojima T. et al. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular

disease. A post hoc analysis of a cohort study. *Medicine*, 2017, Vol. 96, P. 18.

17. Stefan N., Kantartzis K., Häring H.U. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev.*, 2008, Vol. 29, P. 939–960.

18. Ruscica M., Baragetti A., Catapano A.L. et al. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: gaps and open questions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2016, Vol. S0939-4753 (16), P. 30350–30357.

19. Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2005;54(12):3541–6.

20. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2119–21.

21. Rijzewijk, L.J. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus / L.J. Rijzewijk, R.W. van der Meer, J.W. Smit [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52. – p. 1793–1799. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.062.

22. Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis associated with increased risk of cardiovascular events in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2324-2331.e4.

23. Taylor R., Holman R.R. Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. *Clin Sci (Lond)*, 2015, Vol. 128, P. 405–410.

24. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A.L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. *World J Gastroenterology*, 2014, Vol. 20, P. 13306–13324.

25. Kim J., Lee D.Y., Park S.E. et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and systemic inflammation. *PLoS One*, 2017, Vol. 12 (7), P. e0180118.

26. Federico A., Dallio M., Masarone M. et al. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 2016, Vol. 20, P. 4731–4741.

27. Persico M., Masarone M., Damato A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans. *BMC Gastroenterol.*, 2017, Vol. 17, P. 35.

28. Gutiérrez-Grobo Y., Gavilanes-Espinar J.G., Masso-Rojas F.A. et al. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. The role of endothelial progenitor cells. *Ann. Hepatol.*, 2013, Vol. 12, P. 908–914.

29. Kim H.C., Kim D.J., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2009, Vol. 204, P. 521–525.

30. Ramilli S., Pretolani S., Muscari A. et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.*, 2009, Vol. 15, P. 4770–4774.

31. Mohammadi A., Sedani H.H., Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vasc Health Risk Manag.*, 2011, Vol. 7, P. 661–665.

32. Cobble M., Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med.*, 2010, Vol. 122, P. 10–18.

33. Homma S., Hirose N., Ishida H. et al. Carotid plaque and intima-media thickness

assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*, 2001, Vol. 32, P. 830–835.

34. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 2007, Vol. 115, P. 459–467.

35. Targher G., Bertolini L., Padovani R. et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*, 2006, Vol. 29, P. 1325–1330.

36. Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Smit J.W. et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, Vol. 52, P. 1793–1799.

37. Goland S., Shimon S., Zornitzki T. et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol.*, 2006, Vol. 40, P. 949–955.

38. Dhingra R., Gona P., Wang T.J. et al. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2010, Vol. 30, P. 1855–1860.

39. Wannamethee S.G., Whincup P.H., Sattar N. γ -glutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2012, Vol. 32, P. 830–835.

40. Petta S., Valenti L., Marchesini G. et al. A. PNPLA3 GG genotype and carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, P. e74089.

41. Paré G., Ridker P.M., Rose L. et al. Genome-wide association analysis of soluble ICAM-1 concentration reveals novel associations at the NFKB1, PNPLA3,

RELA and SH2B3 loci. *PLoS Genet.*, 2011, Vol. 7, P. e1001374.

42. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. et al. Insulin resistance in nondiabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005, Vol. 48, P. 634–642.

43. Hashizume H., Sato K., Yamazaki Y. et al. A prospective study of long-term outcomes in female patients with nonalcoholic steatohepatitis using age- and body mass index-matched cohorts. *Acta Med Okayama*, 2013, Vol. 67, P. 45–53.

44. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A.L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. *World J Gastroenterology*, 2014, Vol. 20, P. 13306–13324.

45. Bonapace S., Valbusa F., Bertolini L. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, P. e88371.

46. Hamirani Y.S, Pandey S., Rivera J.J. et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review. *Atherosclerosis*, 2008, Vol. 201, P. 1–7.

47. Santos R.D., Nasir K., Orakzai R. et al. Relation of uric acid levels to presence of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in men free of symptomatic myocardial ischemia with versus without the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2007, Vol. 99, P. 42–45.

48. Labenz C, Kostev K, Alqahtani SA, Galle PR, Schattenberg JM. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on metabolic comorbidities in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022;130(3):172–7.

49. Wong VW, Wong GL, Yip GW, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011;60(12):1721–1727.

50. Meyersohn NM, Mayrhofer T, Corey KE, et al. Association of hepatic steatosis with major adverse cardiovascular events, independent of coronary artery disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(7):1480-1488.e14.
51. Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, et al. Incremental prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease over coronary computed tomography angiography findings in patients with suspected coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(18):2059–2066.
52. Ichikawa K, Miyoshi T, Osawa K, et al. Prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease for predicting cardiovascular events in patients with diabetes mellitus with suspected coronary artery disease: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):8.
53. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.*, 2007, Vol. 13, P. 1579–1584.
54. Zeb I, Li D, Budoff MJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiac events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1965–1966.
55. Lin A, Wong ND, Razipour A, et al. Metabolic syndrome, fatty liver, and artificial intelligence-based epicardial adipose tissue measures predict long-term risk of cardiac events: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):27.
56. Pickhardt PJ, Hahn L, Muñoz del Rio A, Park SH, Reeder SB, Said A. Natural history of hepatic steatosis: observed outcomes for subsequent liver and cardiovascular complications. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(4):752–758.
57. Liu K, Wong VW, Lau K, et al. Prognostic value of controlled attenuation parameter by transient elastography. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1812–23.
58. Ghoneim S, Dhorepatil A, Shah AR, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and the risk of myocardial infarction: A population-based national study. *World J Hepatol.* 2020;12(7):378–388.
59. Labenz C, Kostev K, Alqahtani SA, Galle PR, Schattenberg JM. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on metabolic comorbidities in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022;130(3):172–7.
60. Allen AM, Therneau TM, Mara KC, et al. Women with nonalcoholic fatty liver disease lose protection against cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(11):1764–71.
61. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. *BMJ.* 2019;367:l5367.
62. Wong VW, Wong GL, Yip GW, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2011;60(12):1721–1727.
64. Olubamwo OO, Virtanen JK, Voutilainen A, Kauhanen J, Pihlajamäki J, Tuomainen TP. Association of fatty liver index with the risk of incident cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(9):1047–54.
65. Kim J., Lee D.Y., Park S.E. et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and systemic inflammation. *PLoS One*, 2017, Vol. 12 (7), P. e0180118.
66. Lee CH, Han KD, Kim DH, Kwak MS. The repeatedly elevated fatty liver index is associated with increased mortality: a

population-based cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:638615.

67. Chung GE, Cho EJ, Yoo JJ, et al. Young adults with nonalcoholic fatty liver disease, defined using the fatty liver index, can be at increased risk of myocardial infarction or stroke. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(3):465–72.

68. Park J, Kim G, Kim BS, et al. The associations of hepatic steatosis and fibrosis using fatty liver index and BARD score with cardiovascular outcomes and mortality in patients with new-onset type 2 diabetes: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):53.

69. Liu HH, Cao YX, Jin JL, et al. Liver fibrosis scoring systems as novel tools for predicting cardiovascular outcomes in patients following elective percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e018869.

70. Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis associated with increased risk of cardiovascular events in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2324–2331.e4.

71. Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, et al. Fibrosis-4 index can independently predict major adverse cardiovascular events in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(3):453–61.

72. Sinn DH, Kang D, Chang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the incidence of myocardial infarction: A cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):833–839.

73. Loosen S, Luedde M, Demir M, Luedde T, Kostev K, Roderburg C. An elevated FIB-4 score is not associated with cardiovascular events: a longitudinal analysis from 137 842 patients with and without chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(6):717–23.

74. Moon JH, Kim W, Koo BK, Cho NH. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts long-term mortality and cardiovascular disease. *Gut Liver*. 2022;16(3):433–42.

75. Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2138–2147.e10.

76. Niriella MA, Ediriweera DS, Kasturiratne A, et al. Outcomes of NAFLD and MAFLD: results from a community-based, prospective cohort study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245762.

77. Öztürk H, Gümrükçüoğlu HA, Yaman M, et al. Hepatosteatos and carotid intima-media thickness in patients with myocardial infarction. *J Med Ultrason* (2001). 2016;43(1):77–82.

78. Montemezzo M, AlTurki A, Stahlschmidt F, Olandoski M, Rodrigo Tafarel J, Precoma DB. Nonalcoholic Fatty liver disease and coronary artery disease: big brothers in patients with acute coronary syndrome. *Sci World J*. 2020;2020:8489238.

79. Xia W, Yang N, Li Y. Analysis of risk factors for adverse cardiovascular events in elderly patients with acute myocardial infarction and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Med Sci Monit*. 2020;26:e922913.

80. Boddi M, Tarquini R, Chiostrì M, et al. Nonalcoholic fatty liver in nondiabetic patients with acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(5):429–38.

81. Emre A, Terzi S, Celiker E, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on myocardial perfusion in nondiabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015;116(12):1810–1814.

82. Ağaç MT, Korkmaz L, Cavusoglu G, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease complexity in patients with acute coronary syndrome: a pilot study. *Angiology*. 2013;64(8):604–608.

83. Keskin M, Hayiroğlu Mİ, Uzun AO, Güvenç TS, Şahin S, Kozan Ö. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2017;120(10):1720–1726.

84. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 2016, Vol. 64 (6), P. 1388–1402.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rol malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. C. Abdullayev adına Elmi-Tədqiqat kardiologiya institutu, Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 14 oktyabr 2023-ci il. **Qəbul edilib:** 15 oktyabr 2023-ci il. **Elektron nəşr** 22 oktyabr 2023-ci

ORIJINAL MƏQALƏ

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Azərbaycanlılarda inteqrin və fibrinogen genlərinin genetik polimorfizmlərinin daşınması ilə arterial hipertenziyanın kliniki aspektlərinin əlaqəsi

V.B. Nəzirova¹

Hipertenziya insan genomunun mutasiyaları ilə əlaqəli ən sosial əhəmiyyətli patologiyalardan biridir. Bu xəstəlik ilə əlaqəli genlərin identifikasiyası hipertenziv fenotiplərin təsnifat mexanizmini təmin edəcək və ürəyin işemik xəstəliyi, miokard infarktı və insult kimi ağırlaşmaların riski altında olan ayrı-ayrı xəstələr və ailələr üçün diaqnostik meyarlar yaratmağa imkan verəcək. Kardiogenetika sahəsində irəliləyişlər kardiometabolik pozğunluqların inkişafına cavabdeh olan gen-namizədləri müəyyən etməyə imkan verir.

Yüksək qan təzyiqi bütün dünyada aparıcı irsi ürək-damar xəstəliyinin (ÜDX) risk amilidir. Damar fenotiplərinin adətən davranış risk amilləri, məsələn, siqaret çəkmə, oturaq həyat tərzı və yanlış qidalanma ilə əlaqəli olmasına baxmayaraq, onlar, həmçinin, genetik fondla da əlaqəlidir. 2019-cu ildə bütün dünya üzrə ÜDX xəstələrinin sayı 523 mln. nəfər təşkil etmiş, bu xəstəliklərdən ölənlərin sayı isə, 18.6 mln-a çatmışdır [1-4]. Ürək-damar xəstəlikləri xroniki qeyri-infeksion xəstəliklərdir həm dünyanın əksər

ölkələrində həm də Azərbaycanda ölüm və və əlillik hallarının ən əsas səbəblərindən biridir [5-6]. Azərbaycanda ürəyin işemik xəstəlik (ÜİX) səbəbi ilə ölüm sayı 33.319-a və ya ümumi ölüm sayının 42,39%-ə çatmışdır [6]. 2015-2016-cı illərdə Azərbaycanda keçirilmiş, Bakı, Gəncə, Şəki, Lənkəran şəhərlərindən 4 mərkəzin iştirak etdiyi çoxmərkəzli kohorta tədqiqatı zamanı əldə olunmuş məlumatlara görə, regiondan və cinsdən asılı olaraq, yüksək ÜDX riski 20%-dən 60%-dək təşkil etmişdir. Belə ki, hər dördüncü kişidə və hər üçüncü qadında yüksək ÜDX riski mövcud olmuşdur [6].

Populyasiya tədqiqatları və qardaş və bacılarının iştirakı ilə aparılan tədqiqatlar əsasında hesablanmışdır ki, ÜİX-ə qarşı həssaslıq hallarının 40-60%-i genetik amillərə aid etmək olar [7]. Müəyyən olunmuşdur ki, GPIIb/IIIa kodlaşdıran genlərin, daha dəqiq desək, ITGA2 və ITGB3 genlərinin polimorfizmləri, trombotik

Yazışma üçün əlaqə:V.B. Nəzirova¹

1. Xüsusi Müalicə Sağlamlıq Kompleksi

xəstəliklər riski ilə əlaqəlidir. ITGA2 genində C807 mutasiyasının erkən miokard infarktı, emboliya, tromboz riski ilə əlaqəsi müəyyən edilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, ITGA2 daşıyıcısının T alleli kəskin koronar sindromlu pasiyentlərin 72.1%-ə xasdır və trombositlərin aqreqasiyasının qəfil sürətlənməsi ilə birgə mövcud olur, habelə, trombositlərin ADF-ə qarşı həssaslığını və kollageni artırır [7].

Fibrinogen GPIIb/IIIa trombosit reseptorunun əsas liqandıdır və, ÜİX-dən əziyyət çəkən pasiyentlərdə əlaqədar olaraq, IIIa qlikoproteinini (GPIIIa-inteqrin beta-3) kodlaşdıran ITGB3 geninin polimorfizmi (17q21.32 xromosomunda yerləşir) analiz edilmişdir. GPIIIa kodlaşdıran ITGB3 geninin PIA1/PIA2 (HPA1-a/HPA-1b) polimorfizmi beta-3 subvahidinin dəyişmiş konformasiyası və fibrinogenin yüksək bağlanması ilə əlaqəlidir [8].

Tədqiqatın məqsədi - Azərbaycanda inteqrin (ITGA2, ITGB3) və fibrinogen (FBG) genlərinin genetik polimorfizmlərinin daşıyıcılığından asılı olaraq, arterial hipertenzialı, ÜİX və 2-ci tip şəkərli diabetli pasiyentlərdə klinik-genetik aspektlərin qiymətləndirilməsi.

Material və metodları. Ümumilikdə 100 pasiyent müayinə edilmiş, onların 76-da AH olmuş, 24 isə, patologiyasız (nəzarət qrupu) olmuşdur. Tədqiqata daxiləlmə kriteriyaları: pasiyentlərin 20 - 77 yaş arası qrupundan olması, hər iki cinsdən olan pasiyentlərin iştirak etməsi. Xaricedilmə kriteriyaları: pasiyentlərin 20 yaşdan kiçik və 77 yaşdan böyük olması, hamiləlik, anadangəlmə ürək qüsuru olan xəstələr, anadangəlmə və qazanılma qan xəstəlikləri, onkoloji və kimiyaterapiya alan xəstələr, psixi pozuntular. ÜİX və şəkərli diabetin (ŞD2) mövcud olub-olmadığından asılı olaraq, əsas qrup 3 klinik yarımqrupa bölünmüşdür: I yarımqrupa AH-sı olan 29

pasiyent, II yarımqrupa AH-sı və ÜİX-i olan 23 pasiyent, III yarımqrupa isə, AH + ÜİX + ŞD2 olan 24 pasiyent daxil edilmişdir.

Pasiyentlərin müayinəsinə anamnezin toplanması, antropometrik göstəricilər, instrumental, laboratoriya və genetik müayinələr daxil edilmişdir. Pasiyentlərin müayinəsi zamanı Beynəlxalq hipertoniya cəmiyyətinin 2018-ci il üzrə praktiki tövsiyələrinə rəhbər tutulmuşdur [9]. Transtorokal Exokardioqrafiya və Doppleroqrafiya – standart üsulla «Acuson Juniper» stasionar ultrasəs aparatı ilə həyata keçirilmişdir. Lipid Spektrinin göstəricilərinin təyini zərfdabda Roche Cobas C 111 (İsveçrə), fotometrik metodu (TQ > 400mg/dL olduğu halda, birbaşa HDL və LDL səviyyəsi üçün) və SD lipidcare cihazı enzimatik solid faza texnologiyası (ÜXS, TQ, YSLP, hesablanmış ASLP (Friedewald düsturu ilə)) ilə müəyyən edilmişdir. ÜİX qrupunda olan xəstələrə ÜİX diaqnozu erqometriya, komputer tomoqrafiya (Agatston skore), koronar angioqrafiya (KAQ) və/və ya KT-angioqrafiya kimi müayinələrin əsasında qoyulub və cavabları göstərilmişdir. B3 və A2 inteqrin genləri, habelə, fibrinogen massARRAY (Agena Bioscience GmbH, Almaniya) metodu ilə müəyyən edilmişdir. Tədqiqat işi dizayna görə – analitik; üsuluna görə – klinik; həcminə görə – seçmə; növünə görə – elmi; materialına görə – prospektiv; müddətinə görə – eninə; yerinə görə – klinik təsbit edilmişdir [10]. Tədqiqatın zamanı alınmış kəmiyyət və keyfiyyət göstəriciləri variasiya, diskriminant, dispersiya üsullarının tətbiqi ilə IBM Statistics SPSS-26 proqramında aparılmışdır [10]. Kəmiyyət göstəricilər orta ($M \pm m$) və orta struktur (Me, Q1, Q3, min, max) göstəricilərlə ifadə olunmuş, sıraların müqayisəsi üçün həm parametrik (t-Student-Bonferroni) həm də qeyri-parametrik (U-Mann-Whitney, H-Kruskal-

Wallis) meyarlarından istifadə olunmuşdur [IBM SPSS Statistics]. Keyfiyyət göstəriciləri pay miqdarı (%) ilə ifadə edilmiş, müqayisəsi üçün Pirsonun χ^2 -meyarından (Chi-square Pearson) istifadə edilmiş, həmçinin alınmış statistik nəticənin dəqiqləşdirilməsi üçün qrupların sayından asılı olaraq U-Mann-Whitney və ya H-Kruskal-Wallis meyarlarından istifadə edilmişdir. Dispersiya analizi (ANOVA testi) öyrənilən faktorun nəticəyə təsirini qiymətləndirmək məqsədilə F-Fişer (F-Fisher) meyarı ilə aparılmış, həmçinin faktorun qradasiyalarının sayı nəzərə alınaraq, qeyri-parametrik üsullarla dəqiqləşdirilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri. Gender, yaş və BKİ göstəricilərdə qruplar arasındakı əhəmiyyətli fərq aşkar olunmayıb.

Əsas və nəzarət qrupları arasında lipid spektrinin bütün göstəricilərinə statistik əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilmədi. Tədqiqata daxil edilən 3 yarım qrup arasında da lipid parametrlərinin orta dəyərlərinin müqayisəsində əhəmiyyətli fərq aşkar edilmədi. Təsviri statistikaya görə, ASLP və ÜXS göstəricisi seçməni ən yaxşı şəkildə xarakterizə edir. ANOVA dispersiya təhlilinə əsasən, əsas və nəzarət qruplarının SAT, DAT və NT-nin orta qiymətləri əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmişdir. Nəticədə, SAT, DAT və NT dəyərləri əsas qrupun xəstələrində hemodinamik parametrlərin orta qiymətlərinin bərabərliyinə təsir etdi. Üç tədqiqat yarımqrupları arasında SAT, DAT və NT-nin orta qiymətlərinin müqayisəsi fərqlərin əhəmiyyətini ortaya qoydu, yəni, SAT, DAT və NT göstəriciləri hipertoniya, hipertoniya + ürəyin işemik xəstəliyi və hipertoniya + ürəyin işemik xəstəliyi + ŞD2 olan xəstələrdə orta dəyərlərin bərabərliyinə təsir göstərmişdir; başqa sözlə, orta dəyərlərdəki fərqlərin əhəmiyyəti SAT, DAT və NT göstəricilərinin dəyərlərindən asılı idi.

AH olan xəstələrdə PLCRa diapazonu, AH+ÜİX olan xəstələrdə HGB, PLCRa diapazonu, AH+ÜİX+ŞD olan xəstələrdə HGB, PLT və PLCRa diapazonu tədqiqat nümunəsini ən yaxşı səciyyələndirmişdir. Klinik qrupların və nəzarət qrupunun xəstələrində ÜDS və QT-nin orta dəyərlərinin müqayisəsi heç bir əhəmiyyətli fərq aşkar etmədi, yəni, bu göstəricilər hipertenzialı xəstələrdə orta dəyərlərin bərabərliyinə təsir etməmişdir.

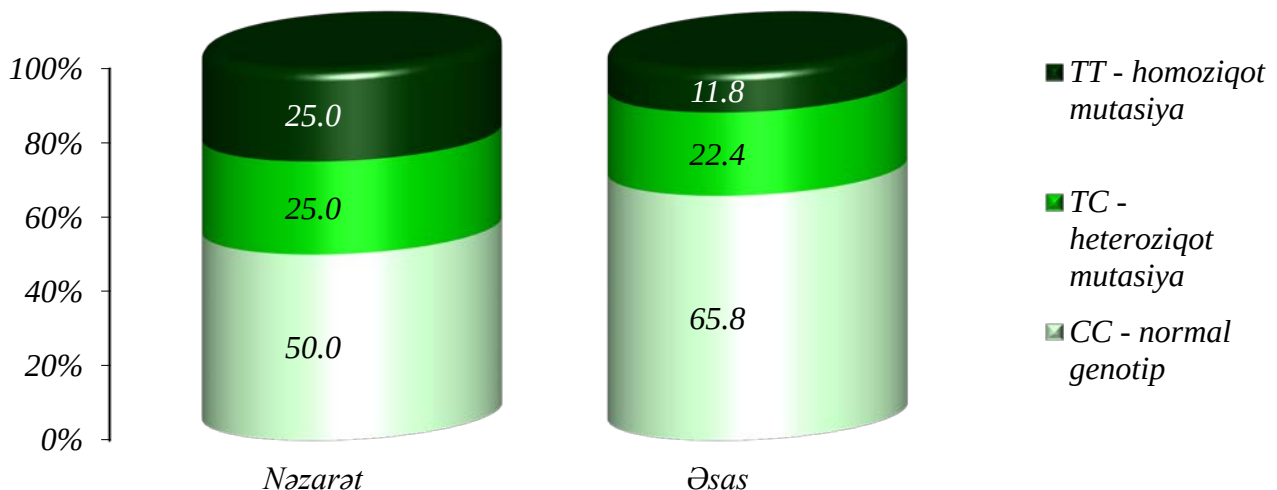
Əsas qrupda olan pasiyentlərdə nəzarət qrupu ilə müqayisədə sol mədəciyin atma fraksiyasında (LVEF, $PF=0,011$) əhəmiyyətli dərəcədə azalma müşahidə edilmişdir; sol mədəciyin son sistolik ölçüsünün əhəmiyyətli dərəcədə artması (LVEDD, $PF=0,037$), transmitral qan axınının gec dolması (A, $PF=0,011$), transmitral qan axınının erkən qan axınının dolmasının maksimal sürətlərinin nisbəti və erkən diastolada mitral qapaq fibrosusunun hərəkəti (E/e' , $PF=0,002$), əsas qrup xəstələrində nəzarət qrupu ilə müqayisədə erkən diastolda mitral qapaq lifli halqasının (e') hərəkətinin miqyası əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır ($PF=0,003$). AH olan pasiyentlərdə SM kütləsi, SM mass indeksi, A, E, E/e' nisbəti, EDV və ESV göstəricilərinin diapazonu tədqiqat nümunəsini ən yaxşı şəkildə xarakterizə etdi.

Tədqiqat prosesində müayinə olunmuş pasiyentlərdə BKİ-nin AT ilə müsbət korrelyasiya müəyyən olunub. Ümumi seçimdə BKİ SAT ilə ($r=0,090$, $p=0,64$) və DAT ilə ($r=0,149$, $p=0,40$) korrelyasiya edib. AH ilə pasiyentlərdə (I yarımqrup) BKİ SAT və DAT birbaşa zəif əlaqə ilə korrelyasiya edib: müvafiq olaraq $r=0,153$ və $r=0,226$ ($p=0,37$); həmçinin AH+ÜİX ilə pasiyentlərdə (II yarımqrup) $r=0,144$ və $r=0,346$ ($p=0,41$) və AH+ÜİX+ŞD-2 ilə pasiyentlərdə (III yarımqrup) - müvafiq olaraq $r=0,255$ və $r=0,250$ ($p=0,40$).

Nəzarət qrupunda göstəricilər arasında əlaqə mötədil, müvafiq olaraq $r=0,403$ və $r=0,445$ ($p=0,23$) olub.

Sitozin nukleotidinin (C) timinlə əvəz edilməsi ilə əlaqəli olan ITGA2 geninin polimorfizminin müəyyən edilməsi nəticələri (T), AH-dən əziyyət çəkən 76 pasiyentdə göstərmişdir ki, C/C normal homoziqot

genotipi 50 pasiyentdə (65,8%), T/C heteroziqot mutant genotipi 17 pasiyentdə (22,4%), T/T mutant homoziqot genotipi isə, 9 pasiyentdə (11,8%) yayılmışdır, nəzarət qrupunda yayılma dərəcəsi, müvafiq olaraq 12 (50,0%), 6 (25,0%) və 6 (25,0%) pasiyentdə təşkil etmişdir (qrafik 1).



Qrafik 1. AH-dən əziyyət çəkən pasiyentlərdə ($n=76$) və nəzarət qrupunda ($n=24$) ITGA2 geni polimorfizminin variantlarının yayılma dərəcəsi

T/C polimorfizmin heteroziqot formasının tezliyi xeyli, 10,4% az olmuş ($\chi^2=6,764$, $p=0,01$), AH-dən əziyyət çəkən pasiyentlər qrupunda rast gəlinmişdir. AH-dən əziyyət çəkən pasiyentlərdə, nəzarət qrupu ilə müqayisədə, ITGA2 geninin polimorfizminin T/T mutant homoziqot variantına xeyli, 52,8% az rast gəlinmişdir ($\chi^2=16,008$, $p<0,001$).

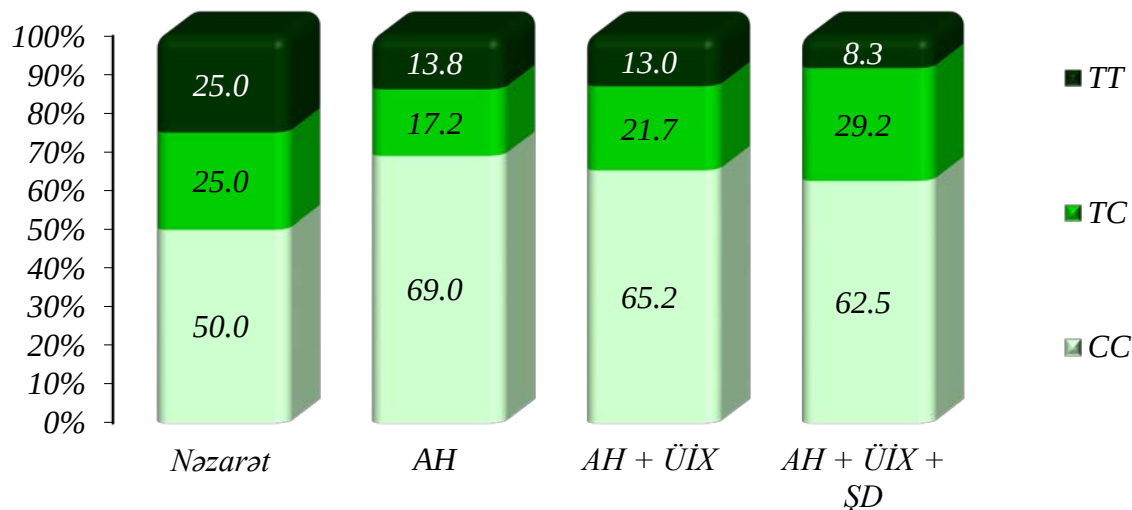
ITGA2 integrin geninin C/C normal homoziqot genotipinin yayılma dərəcəsi üzrə şans nisbətinin statistik analizi (OR) göstərmişdir ki, nəzarət qrupu ilə müqayisədə, AH-dən əziyyət çəkən pasiyentlər qrupunda bu genotip daşıyıcılarına rast gəlmə ehtimalı 1,9 dəfə çoxdur (OR=1,923, 95%CI 0,759-4,874), lakin fərq statistik baxımdan əhəmiyyətli olmamışdır ($p>0,05$). Nəzarət qrupu ilə

müqayisədə, AH-dən əziyyət çəkən pasiyentlər arasında T/C mutant heteroziqot genotipinin yayılma ehtimalı OR=0,864 (95%CI 0,297-2,520, $p>0,05$) təşkil etmişdir, yəni AH-dən əziyyət çəkən pasiyentlər arasında heteroziqot formasına rast gəlmə ehtimalı cüzi olmuşdur. Nəzarət qrupu ilə müqayisədə, ITGA2 integrin geninin T/T mutant homoziqot genotipinin yayılma ehtimalı xeyli az olmuşdur (OR=0,403, 95%CI 0,127-1,281, $p>0,05$).

ITGA2 integrin geni polimorfizminin analizi bütün tədqiqat qruplarında C/C normal homoziqot genotipinin üstünlük təşkil etdiyini təsdiqləmişdir. I qrupda C/C normal homoziqot genotipi 20 pasiyentdə (69,0%), II qrupda - 15 pasiyentdə (65,2%), III qrupda isə, 15 pasiyentdə (62,5%) müəyyən edilmişdir. T/C mutant heteroziqot

genotipinin yayılma dərəcəsi aşağıdakı kimi olmuşdur: I qrupda – 5 pasiyent (17,2%), II qrupda – 5 pasiyent (21,7%), III qrupda – 7 pasiyent (29,2%). T/T mutant homoziqot

genotipinin yayılma dərəcəsi aşağıdakı kimi olmuşdur: I qrupda – 4 pasiyent (13,8%), II qrupda – 3 pasiyent (13,0%), III qrupda – 2 pasiyent (8,3%) (qrafik 2).

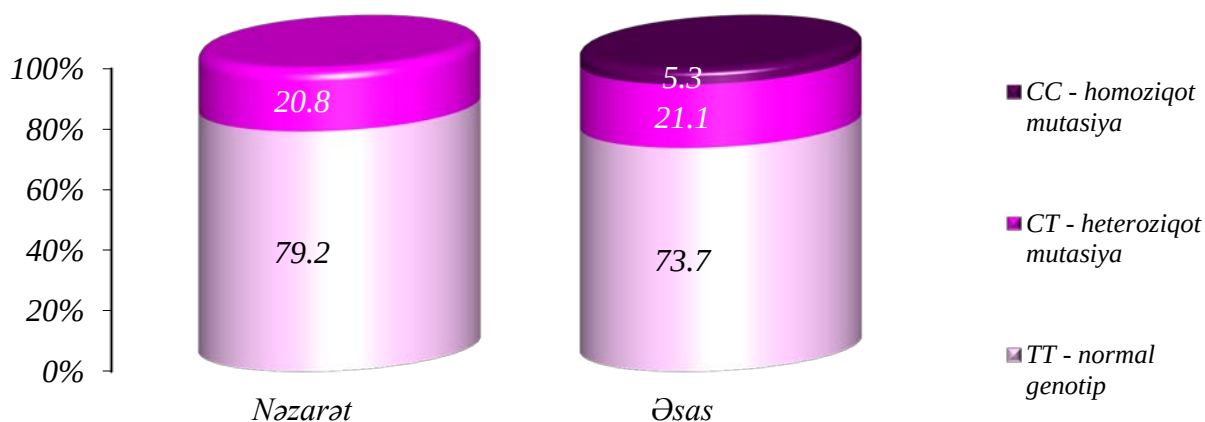


Qrafik 2. Tədqiqat qruplarından olan pasiyentlərdə ITGA2 integrin geninin genotiplərinin bölüşdürülməsi

Klinik qruplar və nəzarət qrupu arasında ITGA2 gen mutasiyaları olan və olmayan xəstələrin sayında əhəmiyyətli fərq aşkar edilmədi.

ITGB3 geninin polimorfizmi timinin (T) sitozinlə (C) əvəz edilməsi ilə əlaqədardır. Genotipləşdirmə məlumatlarına görə, ITGB3 integrin geninin T/T homoziqot

normal genotipi AH-dən əziyyət çəkən 76 pasiyentdən 56-da (73,7%), C/T mutant heteroziqot genotipi – 16-da (21,0%), C/C mutant homoziqot genotipi – 4-də (5,3%) müəyyən olunmuşdur. Nəzarət qrupunda T/T normal homoziqot genotipinin və C/T heteroziqot genotipinin yayılma dərəcəsi, müvafiq olaraq, 19 (79,2%) və 5 (20,8%) pasiyent təşkil etmişdir (qrafik 3).

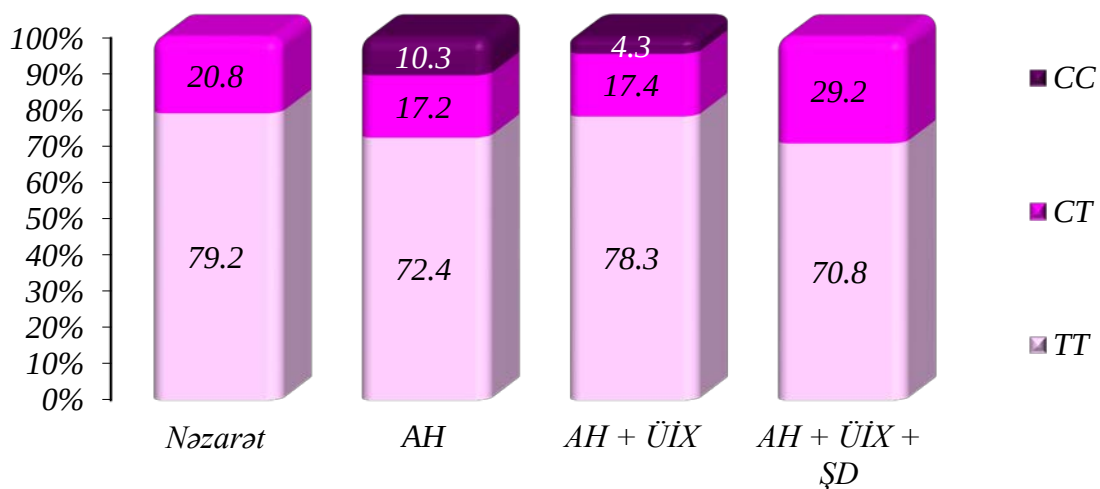


Qrafik 3. AH-dən əziyyət çəkən pasiyentlərdə və nəzarət qrupunda ITGB3 geni polimorfizminin variantlarının yayılma dərəcəsi

ITGB3 integrin geninin T/T normal homoziot genotipinin yayılma dərəcəsi üzrə şans nisbətinin statistik analizi (OR) göstərmişdir ki, nəzarət qrupu ilə müqayisədə, AH-dən əziyyət çəkən pasiyentlər qrupunda bu genotip daşıyıcılarına rast gəlmə ehtimalı 0,7 dəfə azdır (OR=0,737, 95%CI 0,243-2,235), lakin fərq statistik baxımdan əhəmiyyətli olmamışdır ($p>0,05$). Nəzarət qrupu ilə müqayisədə, AH-dən əziyyət çəkən

pasiyentlər arasında C/T mutant heteroziot genotipinin yayılma ehtimalı OR=1,013 (95%CI 0,328-3,134, $p>0,05$) təşkil etmişdir, yəni AH-dən əziyyət çəkən pasiyentlər arasında heteroziot formasına rast gəlmə ehtimalı 1.0 dəfə yüksək olmuşdur.

Müayinədən keçmiş pasiyentlərdə ITGB3 geninin polimorfizminin müəyyən edilməsi nəticəsində bütün tədqiqat qruplarında T/T normal homoziot genotipinə rast gəlmə tezliyi nümayiş etdirilmişdir (qrafik 4).



Qrafik 4. Tədqiqat qruplarından olan pasiyentlərdə ITGB3 geninin genotiplərinin bölüşdürülməsi (%)

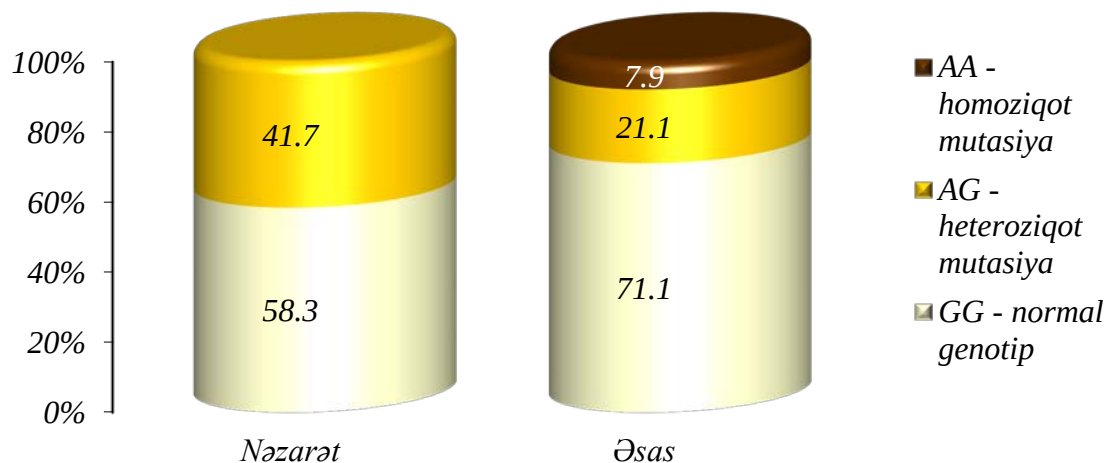
II qrupla müqayisədə, I qrupda ITGB3 integrin geninin T/T normal homoziot genotipinə rast gəlmə ehtimalı 1,0 dəfə aşağı (OR=0,990, 95%CI 0,233-2,202, $p>0,05$), III qrupla müqayisədə isə, bu ehtimal 1,1 dəfə yüksək olmuşdur (OR=1,081, 95%CI 0,326-3,586, $p>0,05$). II qrupla müqayisədə, I qrupda C/T mutant heteroziot genotipinə rast gəlmə ehtimalı xeyli çox olmuşdur (OR=0,990, 95%CI 0,233-4,202, $p>0,05$), III qrupla müqayisədə də eyni nəticələr əldə olunmuşdur (OR=0,506, 95%CI 0,137-1,866, $p>0,05$). III qrup pasiyentləri ilə müqayisədə, II qrup pasiyentləri arasında C/T heteroziot genotipi daşıyıcılığı ehtimalı 1.5 dəfə çox olmuşdur (OR=1,482, 95%CI 0,394-5,579,

$p>0,05$). II qrupla müqayisədə, I qrup pasiyentlər arasında C/C mutant homoziot genotipinə rast gəlmə ehtimalı 2.5 dəfə yüksək olmuşdur (OR=2,538, 95%CI 0,246-26,178, $p>0,05$).

FGB fibrinogen geninin polimorfizmi qüanin (G) nukleotidinin adeninlə (A) əvəz edilməsi ilə əlaqəlidir. FGB fibrinogen geninin polimorfizminin müəyyən edilməsi göstərmişdir ki, ümumi pasiyent seçimində G/G normal homoziot genotipinin yayılması 54 pasiyentdə (71,1%), G/A heteroziot genotipinin yayılması – 16 pasiyentdə (21,0%), A/A mutant homoziot genotipinin yayılması isə, 6 pasiyentdə (7,9%) eyniləşdirilmişdir. Nəzarət qrupunda G/G və G/A genotiplərinin yayılma dərəcəsi,

müvafiq olaraq, 14 (58,3%) və 10 (41,7%)

pasiyent təşkil etmişdir (qrafik 5).

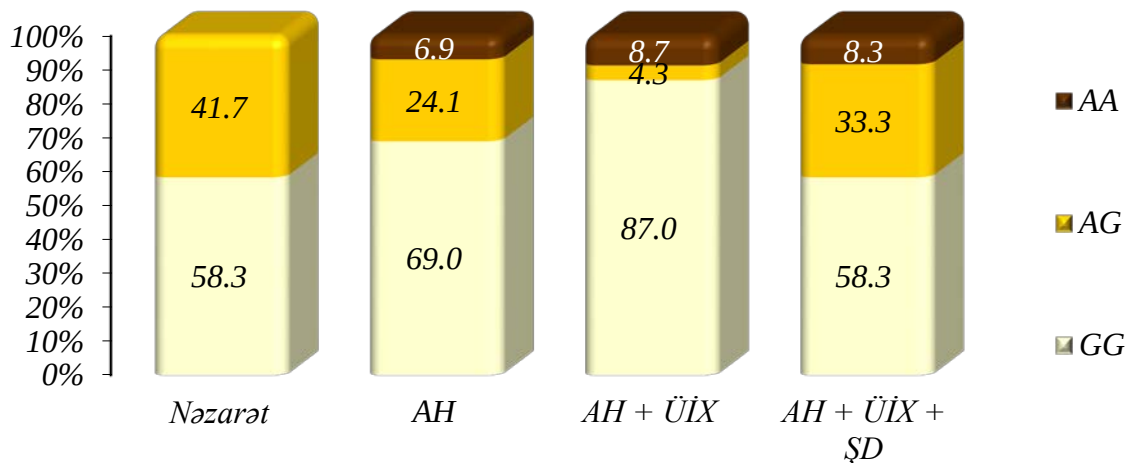


Qrafik 5. Ümumi pasiyent və nəzarət qrupu seçimində FGB geni polimorfizmlərinin variantlarının yayılma dərəcəsi

FGB fibrinogen geni polimorfizminin analizi bütün tədqiqat qruplarında G/G homoziqot genotipinin üstünlük təşkil etdiyini təsdiqləmişdir. I qrupda 20 (69,0%) pasiyent G/G homoziqot genotipi daşıyıcısı, 7 (24,1%) pasiyent – G/A mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcısı, 2 (6,9%) pasiyent isə, A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcısı olmuşdur. II və III qruplarda, müvafiq olaraq, 20 (87,0%) və 14 (58,3%) pasiyent G/G normal homoziqot genotipinin daşıyıcısı, 1 (4,3%) və 8 (33,3%) pasiyent G/A heteroziqot genotipinin daşıyıcısı, 2 (8,7%) və 2 (8,3%) pasiyent isə, A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcısı olmuşdur. Nəzarət qrupunda G/G homoziqot genotipinin və G/A mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılığı, müvafiq olaraq, 14 (58,3%) və 10 (41,7%) pasiyentdə eyniləşdirilmişdir. Bu qrupda A/A mutant

homoziqot genotipinin daşıyıcıları müəyyən edilməmişdir (qrafik 6).

Nəzarət qrupu ilə müqayisədə, I, III pasiyentlərində G/A mutant heteroziqot genotipinin paylanması əhəmiyyətli fərq nümayiş etdirməmişdir ($p > 0,05$). II qrup və nəzarət qrupu pasiyentlərində G/A heteroziqot genotipinin tezliyinin paylanmasında fərq statistik əhəmiyyət kəsb etmişdir ($\chi^2 = 7,161$, $F = 0,004$, $p < 0,05$). Klinik qruplar arasında G/A genotipi tezliyinin müqayisəli analizi göstərmişdir ki, I və II qruplar arasında ($\chi^2 = 2,489$, $F = 0,063$, $p > 0,05$), habelə, I və III qruplar arasında ($\chi^2 = 0,188$, $F = 0,547$, $p > 0,05$) əhəmiyyətli fərq müəyyən olunmamışdır. III qrupla müqayisədə, II qrup pasiyentlərində G/A heteroziqot genotipinin yayılma dərəcəsi 87,1% az olmuşdur ($\chi^2 = 4,639$, $F = 0,023$, $p < 0,05$).



Qrafik 6. Müayinə edilmiş pasiyentlərdə FGB fibrinogen geni genotiplərinin tezliyi (%)

Əsas və nəzarət qruplarının xəstələrində tədqiq olunan genlərin kiçik allellərinin rast gəlməsinin müqayisəli təhlilində əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilmədi.

Azərbaycan populyasiyasında AH ilə pasiyentlər arasında ITGA2 geninin T/T mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında, ITGB3 normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və FGB fibrinogen geninin G/G normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında BÇİ yüksək olmuşdur.

ITGA2 geninin homoziqot mutant genotipinin və ITGB3 geninin heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında yüksək trombosit aqreqasiyası tendensiyası, ITGA2, ITGB3 və FGB genlərinin mutant homoziqot genotiplərinin daşıyıcılarında isə, zəif keçən iltihab prosesi tendensiyası mövcud olmuşdur.

ITGA2 geninin C/T heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında, ITGB3 geninin T/T homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və FGB geninin A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında yüksək nəbz təzyiqi müşahidə edilmişdir.

Ən uzun QT müddəti tədqiq olunmuş genlərin heteroziqot genotiplərinin daşıyıcılarında müşahidə olunmuşdur. Belə ki, ITGA2 geninin C/T heteroziqot

genotipinin daşıyıcılarında, ITGB3 geninin C/T heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında və FGB geninin G/A heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında QT müddəti daha yüksək olmuşdur. Azərbaycanlılarda ITGA2, ITGB3 genlərinin və FGB geninin polimorfizmlərinin QT müddəti ilə əlaqəsinin analizi nəticəsində, uzun QT müddəti AH zamanı ITGA2 geninin C/T heteroziqot genotipi ilə, AH+ÜİX zamanı ITGB3 geninin T/T homoziqot genotipi ilə və AH+ÜİX+ŞD2 zamanı FGB geninin G/A heteroziqot genotipi ilə, habelə, AH+ÜİX və AH+ÜİX+ŞD2 zamanı FGB geninin A/A mutant homoziqot genotipi ilə əlaqəli olmuşdur.

Ümumilikdə, müayinə edilmiş 100 pasiyentdən 60-da sol mədəciyin hipertrofiyası əlamətləri müəyyən edilmişdir, onlardan 54 pasiyent AH-dən əziyyət çəkən ümumi seçim pasiyentləri, 6-sı isə, nəzarət qrupundan olmuşdur. Biz ITGA2, ITGB3 və FGB genlərinin polimorfizmlərinin ümumi seçimdə sol mədəciyin hipertrofiyası ilə əlaqəsini analiz etdik (cədvəl 1). Əsas qrup nəzarət qrupu ilə müqayisə edilərkən, ITGA2 geninin C/C homoziqot genotipinin daşıyıcılarında ($p=0,019$) və T/T mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında ($p=0,004$), habelə, ITGB3 geninin T/T

homoziqot genotipinin daşıyıcılarında ($p<0,001$) və FGB geninin G/G homoziqot genotipinin daşıyıcılarında ($p<0,001$) sol mədəciyin hipertrofiyası ilə pasiyentlərin sayında əhəmiyyətli fərq qeydə alınmışdır. AH+ÜİX ilə pasiyentlərdə və AH+ÜİX+ŞD2 ilə pasiyentlərdə C/C homoziqot genotipinin daşıyıcılığı zamanı ITGA2 geni sol mədəciyin hipertrofiyası ilə statistik baxımdan əhəmiyyətli dərəcədə əlaqədə olmuşdur. AH+ÜİX və AH+ÜİX+ŞD2 ilə

pasiyentlərdə ITGA2 geninin T/T mutant homoziqot genotipi ilə sol mədəciyin hipertrofiyası arasında statistik baxımdan etibarlı əlaqə müşahidə edilmişdir. Müqayisəli analiz zamanı 3 klinik qrupun hamısının pasiyentlərində FGB geninin G/G homoziqot genotipi və ITGB3 geninin T/T homoziqot genotipinin nəzarət göstəricisi ilə müqayisədə statistik baxımdan əhəmiyyətli əlaqəsi müəyyən edilmişdir (cədvəl 1).

Cədvəl 1. Əsas qrupdan olan ITGA2, ITGB3 və FGB genlərinin polimorfizmləri ilə pasiyentlərdə sol mədəciyin hipertrofiyası əlamətlərinə rast gəlmə tezliyi

Gen, genotip	Qruplar	Sol mədəciyin hipertrofiyası əlamətləri ilə pasiyentlərin sayı		χ2	P
		n	%		
ITGA2					
C/C	Əsas (n=50) Nəzarət (n=12)	35 4	70,0 33,3	5,576	0,019*
C/T	Əsas (n=17) Nəzarət (n=6)	12 2	70,6 33,3	2,584	0,108
T/T	Əsas (n=9) Nəzarət (n=6)	7 0	77,8 0	8,750	0,004*
ITGB3					
T/T	Əsas (n=56) Nəzarət (n=19)	43 5	76,8 26,3	15,684	<0,001*
C/T	Əsas (n=16) Nəzarət (n=5)	9 1	56,2 20,0	2,007	0,157
C/C	Əsas (n=4)	2	20,0	-	-
FGB					
G/G	Əsas (n=54) Nəzarət (n=14)	42 3	77,8 15,8	15,771	<0,001*
A/G	Əsas (n=16) Nəzarət (n=10)	7 3	42,7 60,0	0,492	0,484
A/A	Əsas (n=6)	5	83,3	-	-

Qeyd: p – qruplar arasında göstəricilərin fərqlərinin statistik əhəmiyyəti

Əsas qrupun pasiyentlərində sol mədəciyin son sistolik diametrindəyərləri (LVESD) ITGA2 geninin C/C genotipinin daşıyıcıları olan pasiyentlərdə ($t=0,50$, $p=0,616$), ITGB3 geninin T/T genotipinin daşıyıcıları olan pasiyentlərdə ($t=0,55$, $p=0,582$) və FGB geninin G/A genotipinin daşıyıcıları olan

pasiyentlərdə ($t=0,78$, $p=0,445$) yüksək olmuşdur, lakin nəzarət göstəricisi ilə əhəmiyyətli fərq mövcud olmamışdır. Sol mədəciyin son diastolik diametrinin (LVEDD) böyüməsi əsas qrupun pasiyentlərində, xüsusilə də, ITGA2 geninin C/T genotipinin daşıyıcıları olan

pasiyentlərdə ($t=0,11$, $p=0,912$), ITGB3 geninin T/T genotipinin daşıyıcıları olan pasiyentlərdə ($t=1,22$, $p=0,227$) FGB geninin G/G genotipinin daşıyıcıları olan pasiyentlərdə ($t=0,61$, $p=0,547$) qeydə alınmışdır. Sol M arxa divarının qalınlığının (LVPWT)daha kəskin şəkildə artması ITGA2 geninin T/T mutant genotipinin daşıyıcılarında ($t=1,65$, $p=0,125$), ITGB3 geninin T/T genotipinin daşıyıcılarında ($t=2,43$, $p=0,018$) FGB geninin G/G genotipinin daşıyıcılarında ($t=0,97$, $p=0,333$) qeydə alınmışdır. Nəzarət qrupu ilə fərq yalnız LVPWT göstəricisi ilə bağlı müəyyən edilmişdir.

I yarımqrupda, yəni AH-lı pasiyentlər qrupunda LVESD və LVEDD nisbətən yuxarı dəyərləri, müvafiq olaraq, ITGA2 geninin C/T genotipinin daşıyıcılarında, ITGB3 geninin T/T normal genotipinin daşıyıcılarında, FGB geninin G/G genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. Mədəciklərarası çəpər qalınlığı (İVSd) daha çox orta hesabla ITGA2 geninin C/T genotipinin daşıyıcılarının 11,9%-də ($t=0,49$, $p=0,628$), ITGB3 geninin T/T genotipinin daşıyıcılarının 11,9%-də ($t=1,0$, $p=0,322$) və FGB geninin A/A mutant genotipinin daşıyıcılarının 12,2%-də müəyyən edilmişdir.

II yarımqrupda, yəni AH və ÜİX-lı pasiyentlər arasında nisbətən yuxarı LVESD dəyərləri ITGA2 geninin C/T heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında, LVEDD dəyərləri isə T/T homoziqot mutant genotipinin daşıyıcılarında, ITGB3 geninin müvafiq olaraq T/T normal genotipinin daşıyıcılarında, FGB geninin G/G normal genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. Eyni qrupda ITGA2 geninin C/C normal genotipinin daşıyıcılarında da sol mədəciyin son diastolik diametrinin dəyərləri nəzarət göstəricisindən xeyli fərqli olmuşdur ($p=0,008$). II yarımqrup pasiyentləri

arasında sadəcə 1 pasiyent G/A heteroziqot genotipinin daşıyıcısı olmuş və onun IVSd və LVPWT dəyərləri, müvafiq olaraq, 10,0% və 9,0% təşkil etmişdir.

III yarımqrupda, nisbətən artmış LVESD və LVEDD dəyərləri, müvafiq olaraq, ITGA2 geninin C/C normal genotipinin daşıyıcılarında; müvafiq olaraq, ITGB3 geninin T/T normal genotipinin daşıyıcılarında; FGB geninin nisbətən artmış LVESD dəyəri G/A heteroziqot genotipinin, LVEDD dəyəri isə A/A homoziqot mütant genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. IVSd yüksək dəyərləri ITGA2 geninin T/T mutant genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. Bu da nəzarət göstəricisindən 22,3% çox olmuş və statistik baxımdan əhəmiyyətli xarakter daşımışdır ($p=0,043$). ITGB3 geninin C/T genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. Bu da nəzarət göstəricisindən 13,3% çox olmuşdur, lakin fərq statistik baxımdan əhəmiyyətli olmamışdır ($p=0,417$). FGB geninin nisbətən artmış LVESD dəyəri G/G normal genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. LVPWT nisbətən yüksək dəyəri ITGA2 geninin T/T mutant genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Bu da, nəzarət qrupu ilə müqayisədə, 21,7% çox olmuş və statistik baxımdan əhəmiyyətli xarakter daşımışdır ($p=0,004$). ITGB3 geninin genotiplərin daşıyıcılarında fərq müəyyən edilməmişdir. LVPWT nisbətən yüksək dəyəri FGB geninin G/G normal genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Bu da, nəzarət qrupu ilə müqayisədə, 9,2% çox olmuş və yenə də statistik baxımdan əhəmiyyətli xarakter daşımamışdır ($p=0,087$).

Bildiyimiz kimi, sol mədəciyin (SM) diastolik funksiyası transmitral axınla (E və A dalğası) xarakterizə olunur. Sol mədəcikdə gedən patoloji prosesin dərinliyindən asılı

olaraq disfunksiyanın müxtəlif təzahürləri meydana çıxır.

Nəzarət qrupu ilə müqayisədə, SM-in erkən diastolik pikinin sürətinin aşağı olması (E) əsas qrupdan olan pasiyentlər arasında ITGA2 geninin T/T mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında ($t=0,45$, $p=0,661$), ITGB3 geninin C/C mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında, habelə, C/T heteroziqot genotipli pasiyentlərdə ($t=1,29$, $p=0,214$) müəyyən edilmişdir. Əsas qrup pasiyentlərində, nəzarət qrupu ilə müqayisədə, qulaqcıqların sistolasına mədəciklərin dolğunluğunun (A) orta dəyəri ITGA2 geninin C/T heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında ($t=0,64$, $p=0,528$) və ITGB3 geninin C/T heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında ($t=1,04$, $p=0,311$) yüksək olmuşdur. Sol M erkən sistolik dolğunluğunun və sistolaya axının nisbəti (E/A), habelə, e'-medial göstəricisi və E/e' nisbəti əsas qrupun pasiyentlərində orta hesabla aşağı olmuşdur, lakin statistik baxımdan əhəmiyyətli fərq qeydə alınmamışdır.

Sol mədəciyin erkən diastolik pikinin sürətinin nisbətən aşağı olması (E) üç klinik qrupun hamısında ITGA2 geninin C/C mutant heteroziqot genotipin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Bu zaman nəzarət qrupu ilə əhəmiyyətli fərq qeydə alınmamışdır. Qulaqcıqların sistolasına mədəciklərin dolğunluq göstəricisi (A) I qrup pasiyentləri arasında T/T mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında nisbətən aşağı olmuş, II qrup pasiyentlərində A dəyəri bütün genotip daşıyıcılarında fərqlənməmişdir, III qrupda aşağı göstərici T/T mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında, yüksək göstərici isə, C/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. Erkən E/A göstəricisinin yüksək və aşağı dəyərləri I qrup pasiyentləri arasında, müvafiq olaraq, C/C normal homoziqot genotipinin

daşıyıcılarında və C/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında; II klinik qrupda, müvafiq olaraq, T/T mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və C/T heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında; III qrupda isə, müvafiq olaraq, T/T mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və C/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. e'-medial göstəricisi I qrup pasiyentləri arasında T/T homoziqot mutant genotipinin daşıyıcılarında nisbətə yüksək, II qrupda – T/T homoziqot genotipinin daşıyıcılarında yüksək C/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında isə, aşağı olmuşdur. III qrupda aşağı e'-medial göstəricisi dəyəri T/T mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. Bu da nəzarət qrupunun göstəricisindən xeyli fərqli olmuşdur ($t=3,04$, $p=0,029$). E/e' göstəricisinin dəyəri I qrup pasiyentləri arasında T/T homoziqot mutant genotipinin daşıyıcılarında nisbətə yüksək, C/T heteroziqot mutant genotipinin daşıyıcılarında aşağı; II qrupda, müvafiq olaraq, C/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında və C/C normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. III qrupda E/e' göstəricisinin nisbətə yüksək dəyəri T/T homoziqot mutant genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Bu da, nəzarət göstəricisi ilə müqayisədə, xeyli yüksək göstərici olmuşdur ($t=2,93$, $p=0,032$).

Sol mədəciyin erkən diastolik pikinin nisbətən aşağı sürəti (E) II və III klinik qruplarında ITGB3 geninin C/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir, I qrupda isə, E göstəricisinin aşağı sürəti C/C mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. Bununla belə, nəzarət göstəricisi ilə əhəmiyyətli fərq qeydə alınmamışdır. Qulaqcıqların sistolasına mədəciklərin dolğunluq göstəricisi (A) I qrup

pasiyentləri arasında C/C heteroziqot mutant genotipinin daşıyıcılarında nisbətən aşağı olmuş, II qrup pasiyentlərində A dəyəri bütün genotip daşıyıcılarında fərqlənməmişdir, III qrupda aşağı göstərici T/T normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında, yüksək göstərici isə, C/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. E/A göstəricisinin yüksək və aşağı dəyərləri I qrup pasiyentləri arasında, müvafiq olaraq, T/T normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və C/C mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında; II klinik qrupda, müvafiq olaraq, T/T normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və C/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında; III qrupda isə, müvafiq olaraq, T/T normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və C/T heteroziqot mutant genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. e'-medial göstəricisi I qrup pasiyentləri arasında T/T normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında nisbətə yüksək, II qrupda – T/T normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında yüksək C/T mutant heteroziqot daşıyıcılarında isə, aşağı olmuşdur. III qrupda e'-medial göstəricisinin aşağı dəyəri T/T normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. E/e' göstəricisinin dəyəri I qrup pasiyentləri arasında T/T homoziqot genotipinin daşıyıcılarında nisbətə yüksək, C/C mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında aşağı; II qrupda, müvafiq olaraq, T/T homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və C/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. III qrupda E/e' göstəricisinin nisbətən yüksək dəyəri T/T normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir.

Sol mədəciyin erkən diastolik pikinin (E) nisbətən aşağı sürəti I qrupda FGB fibrinogen geninin G/G normal homoziqot

genotipinin daşıyıcılarında, II qrupda A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında, III klinik qrupunda isə, G/A mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Bu zaman nəzarət qrupu ilə əhəmiyyətli fərq qeydə alınmamışdır. Qulaqcıqların sistolasına mədəciklərin dolğunluq göstəricisi (A) I və II qrup pasiyentləri arasında A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında nisbətən aşağı olmuş, III qrup pasiyentlərində aşağı dəyər G/A mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında, yüksək göstərici isə, A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. E/A nisbətinin yüksək və aşağı dəyərləri I qrup pasiyentləri arasında, müvafiq olaraq, A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və G/G normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında; II klinik qrupda, müvafiq olaraq, G/G normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında; III qrupda isə, müvafiq olaraq, G/G normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. E-medial göstəricisi I qrup pasiyentləri arasında G/A daşıyıcılarında nisbətə yüksək, II qrupda – G/G normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında yüksək, A/A mutant homoziqot daşıyıcılarında isə, aşağı olmuşdur. III qrupda e'-medial göstəricisinin aşağı dəyəri G/G normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. E/e' göstəricisinin dəyəri I qrup pasiyentləri arasında G/G normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında nisbətə yüksək, A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında aşağı; II qrupda, müvafiq olaraq, A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında və G/G normal homoziqot genotipinin daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. III qrupda E/e' göstəricisinin

nisbətən yüksək dəyəri A/A mutant homoziqot genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir.

Əsas qrup pasiyentlərində atım fraksiyasının (AF) nisbətən aşağı dəyəri ITGA2 geninin T/T mutant genotipinin daşıyıcılarında ($59,8 \pm 6,33\%$), ITGB3 geninin T/T genotipinin daşıyıcılarında ($62,5 \pm 3,75\%$) və FGB geninin G/A genotipinin daşıyıcılarında ($59,37 \pm 7,89\%$) müşahidə edilmişdir. Nəzarət qrupu ilə statistik baxımdan əhəmiyyətli fərq müəyyən edilməmişdir. AF qiymətləndirilərkən müəyyən edilmişdir ki, 76 pasiyentdən 12-də (15,8%) aşağı dəyərlər qeydə alınmış (40-55%), 2-də (2,6%) AF 35%, 1-də (1,3%) isə, 25% təşkil etmişdir.

ÜİX ilə birlikdə və ÜİX-ə ŞD2 əlavə edildikdə, AH ilə pasiyentlərdə aşağı AF səviyyəsi qeydə alınmışdır, özü də, daha çox heteroziqot və mutant homoziqot genotiplərinin daşıyıcılarında. AF qiymətləndirməsi göstərmişdir ki, dəyərlərin aşağı olan 15 pasiyentdən 7-də AH ÜİX ilə, 8-də isə, AH+ÜİX+ŞD2 ilə ağırlaşmışdır.

Əldə edilmiş nəticələr belə hesab etməyə imkan verir ki, ITGA2, ITGB3 və FGB genlərinin polimorfizmi, AH ilə pasiyentlərdə (AH-ə ÜİX və ŞD2 əlavə edildikdə) Sol M disfunksiyasına və ürək çatışmazlığı riskinə səbəb olur. AH-dən əziyyət çəkən ITGA2 geninin T/T mutant heteroziqot genotipinin daşıyıcısı, ITGB3 geninin T/T homoziqot genotipinin daşıyıcısı və FGB geninin G/A heteroziqot genotipinin daşıyıcısı olan pasiyentlərdə IVSd riski daha yüksək ola bilər. ITGA2, ITGB3 və FGB genlərinin polimorfizminin bu genotipləri AH ilə pasiyentlərdə ÜİX inkişafı ilə bağlı risk amilləridir.

AH və ÜİX ilə yanaşı olduğu halda, ITGA2 geninin C/T genotipinin daşıyıcılarında yüksək ÜXS səviyyəsi müəyyən edilmişdir. AH+ÜİX+ŞD2 olan pasiyentlər qrupunda

yüksək ÜXSITGA2 geninin C/C genotipinin daşıyıcılığı zamanı müəyyən edilmişdir. Nisbətən yüksək TQ miqdarı gedişatı AH-lı pasiyentlər qrupunda C/T genotipinin daşıyıcılığı ilə; AH+ÜİX zamanı isə, C/C genotipinin və C/T genotipinin daşıyıcılığı ilə əlaqəli olmuşdur. AH+ÜİX+ŞD2 ilə pasiyentlərdə yüksək TQ miqdarı genin C/C genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Ağırlaşmamış AH zamanı yüksək ÇASLP miqdarı AH+ÜİX və AH+ÜİX+ŞD2 qrupunda ITGA2 geninin C/T daşıyıcılarında qeydə alınmışdır. ÇASLP-in maksimal aşağı səviyyəsi AH+ÜİX ilə pasiyentlərdə T/T allelinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Buda nəzarət göstəricisindən 48,6% aşağı olmuşdur ($t=0,65$, $p=0,537$). Gedişatı ağırlaşmamış və AH+ÜİX ilə pasiyentlər arasında yüksək ASLP səviyyəsi, müvafiq olaraq, C/T heteroziqot genotipinin daşıyıcılarında, AH+ÜİX+ŞD2 ilə pasiyentlər qrupunda – C/C genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. AH və AH+ÜİX+ŞD2 ilə pasiyentlər qrupunda aşağı YSLP səviyyəsi minor T/T allelinin daşıyıcılarında, AH+ÜİX ilə pasiyentlər qrupunda isə, C/T genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Həm gedişatı ağırlaşmamış, həm də gedişatı ağırlaşmış AH-dən əziyyət çəkən müayinə edilmiş pasiyentlər arasında ITGA2 geninin genotiplərinin daşıyıcılığının yüksək aterogenlik indeksi ilə əlaqəsi ITGA2 geninin C/T genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir.

ITGB3 geninin polimorfizmi zamanı ağırlaşmamış AH ilə pasiyentlərdə yüksək ÜXS C/C genotipinin daşıyıcılarında, gedişatı ağırlaşmış AH ilə pasiyentlərdə isə, C/T genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Yüksək TQ miqdarı ağırlaşmamış AH ilə pasiyentlər qrupunda minor T/T allelinin daşıyıcılığı ilə, AH+ÜİX ilə pasiyentlər qrupunda isə, ITGB3 geninin C/T genotipinin daşıyıcılığı ilə əlaqəli

olmuşdur. AH+ÜİX+ŞD2 ilə pasiyentlərdə yüksək TQ miqdarı genin T/T genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. AH və AH+ÜİX+ŞD2 ilə pasiyentlərdə yüksək ÇASLP miqdarı T/T allelinin daşıyıcılığı zamanı, AH+ÜİX ilə pasiyentlərdə isə, C/T genotipinin daşıyıcılığı zamanı qeydə alınmışdır. AH və AH+ÜİX ilə pasiyentlər arasında yüksək ASLP səviyyəsi C/T genotipinin daşıyıcılarında, AH+ÜİX+ŞD2 ilə pasiyentlər arasında isə, C/C allelinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. AH və AH+ÜİX+ŞD2 ilə pasiyentlər qrupunda aşağı YSLP səviyyəsi T/T homoziqot genotipinin daşıyıcılarında, AH+ÜİX ilə pasiyentlər qrupunda isə, C/T genotipinin daşıyıcılarında müəyyən edilmişdir. Yüksək aterogenlik indeksi AH və AH+ÜİX+ŞD2 ilə pasiyentlərdə T/T alleli, AH+ÜİX ilə pasiyentlər qrupunda isə, C/T genotipi ilə əlaqəli olmuşdur.

Yüksək ÜXS, TQ, ASLP miqdarı və aterogenlik indeksi dəyəri gedişatı ağırlaşmamış AH zamanı FGB geninin G/G genotipi ilə pasiyentlərdə qeydə alınmışdır. Nisbətən yüksək ÇASLP dəyəri və aşağı YSLP göstəricisi A/A genotipli pasiyentlərdə qeydə alınmışdır.

I yarımqrupda ITGA2 geninin C/T genotipinin daşıyıcılarında nisbətən yüksək TQ miqdarı; T/T daşıyıcılarında aşağı YSLP qeydə alınmışdır. ITGB3 geninin C/C genotipinin daşıyıcılarında yüksək ÜXS, C/T genotipinin daşıyıcılarında yüksək ASLP; T/T allelinin daşıyıcılığında yüksək TQ, yüksək ÇASLP, aşağı YSLP, Yüksək aterogenlik indeksi

II yarımqrupda ITGA2 geninin C/T genotipinin daşıyıcılarında yüksək ÜXS, yüksək TQ, ÇASLP, aşağı YSLP səviyyəsi; C/C genotipinin daşıyıcılarında yüksək TQ; yüksək ASLP miqdarı; T/T allelinin daşıyıcılarında ÇASLP-in maksimal aşağı səviyyəsi müəyyən edilmişdir. ITGB3 geninin C/T genotipinin daşıyıcılarında

yüksək ÜXS, yüksək TQ, yüksək ÇASLP, yüksək ASLP; aşağı YSLP, yüksək aterogenlik indeksi

III yarımqrupda ITGA2 geninin C/C genotipinin daşıyıcılığı zamanı yüksək ÜXS, TQ, ÇASLP; T/T daşıyıcılarında aşağı YSLP müəyyən edilmişdir. ITGB3 geninin C/T genotipinin daşıyıcılarında yüksək ÜXS; T/T allelinin daşıyıcılığında yüksək TQ, yüksək ÇASLP, aşağı YSLP, yüksək aterogenlik indeksi.

Yekun.

1) AH-dən əziyyət çəkən azərbaycanlılarda ITGA2 inteqrin geninin yayılma dərəcəsi aşağıdakı kimi olmuşdur: C/C genotipi – 65,8%, T/C heteroziqot genotipi – 22,4%, T/T homoziqot genotipi – 11,8%. ITGB3 geninin yayılma dərəcəsi aşağıdakı kimi olmuşdur: T/T normal genotipi – 73,7%; C/T heteroziqot genotipi – 21,0%, C/C homoziqot genotipi – 5,3%. FGB geninin yayılma dərəcəsi aşağıdakı kimi olmuşdur: G/G normal genotipi – 71,1%, G/A heteroziqot genotipi – 21,0%, A/A homoziqot genotipi – 7,9%.

2) AH+ÜİX+ŞDT2 ilə şəxslərdə dislipidemiya ITGA2 geninin C/T heteroziqot genotipi, ITGB3 inteqrin geninin T/T normal homoziqot genotipi və FGB fibrinogen geninin G/G normal homoziqot genotipi ilə əlaqəli olmuşdur.

3) Əsas qrup pasiyentlərində QTc müddətinin daha uzun olması FGB fibrinogen geninin A/A homoziqot genotip daşıyıcılarında qeydə alınmışdır, statistik baxımdan etibarlı xarakter daşımışdır ($p=0.020$).

4) Arterial hipertenzialı və arterial hipertenziya, ürəyin işemik xəstəliyi və 2-ci tip şəkərli diabet qrup pasiyentlərində SM-in hipertrofiya əlaməti ITGA2 geninin mutant genotipi ilə əlaqəli olmuşdur və AH qrupunda isə FGB geninin mutant daşıyıcılarında qeydə alınmışdır ($p=0.048$). Əsas qrup pasiyentlərdə sol mədəcikin

diastolik disfunksiyası İTGB3 geninin mutant C/T heteroziqot genotip($p=0,016$) daşıyıcılığı ilə əlaqəli olmuşdur.

Ədəbiyyat

1. Virani, S.S. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association / S.S.Virani, A.Alonso, H.J.Aparicio [et al.] // Circulation, - 2021. 143(8), - p. e254-e743.
2. Ab Khan, M. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study / M.Ab Khan, M.J.Hashim, H.Mustafa [et al.] // Cureus, 2020. 12, - p. e9349.
3. World Health Organization. Fact sheets. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021. 11 June, 2021.
4. Roth, G.A. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study /G.A.Roth, G.A.Mensah, C.O.Johnson [et al.] // Journal of the American College of Cardiology, - 2020. 76(25), - p. 2982-3021.
5. Мамедов, М.Н., Деев, А.Д., Мехдиев, С.Х. Приоритеты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты многоцентрового международного когортного исследования AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I) //Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний, - 2018. 6(18), - с. 4-14.
6. Мехдиев, С.Х., Мустафаев, И., Мамедов, М. Особенности гликемического статуса и факторы риска у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в азербайджанской популяции// - Российский кардиологический журнал, - 2019. 6, - с. 85-91.
7. Veljkovic, N. Genetic Markers for Coronary Artery Disease / N.Veljkovic,

B.Zaric, I.Djuric [et al.] // Medicina, - 2018. 54(3), - p.- 36.

8. Butnariu, L.I. Etiologic Puzzle of Coronary Artery Disease: How Important Is Genetic Component? / L.I.Butnariu, L.Florea, M.C.Badescu [et al.] // Life, - 2022. 12(6), - p. 865.
9. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B.Williams, G.Mancia, W.Spiering [et al.] // Eur Heart J., - 2018. 39(33), - p. 3021-3104.
10. Qafarov I.A. Biostatistika. Bakı: Təbib, 2022, 240 s. ISBN: 978-9952-37-813-9

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Xüsusi Müalicə Sağlamlıq Kompleksi

Göndərilib: 14 oktyabr 2023-ci il. **Qəbul edilib:** 15 oktyabr 2023-ci il. **Elektron nəşr** 22 oktyabr 2023-ci il.

ORIJINAL MƏQALƏ

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Analysis of the Clinical Outcomes during the COVID-19 pandemic in Coronary Artery Bypass Grafting Patients

O.Musayev¹, R.Dashadamirov², F.Ibrahimov¹, K.Musayev³, S. Shahbazova¹, E. Gardashova¹, B. Abbaszade², N.Kazimzade², N. Mushtagzadeh³

Abstract The COVID-19 pandemic poses serious challenges in managing coronary artery bypass grafting (CABG) patients. Understanding COVID-19's impact on CABG outcomes is vital. We studied 510 CABG patients, 172 COVID-19 positive and 338 COVID-19 negative. COVID-19 negative patients had higher mortality primarily from cardiac causes, while COVID-19 positive patients showed higher COVID-19-related deaths. This study demonstrates significantly higher mortality rates among COVID-19 negative patients, primarily attributed to cardiac causes (54.8%), while COVID-19 positive patients exhibited a higher incidence of COVID-19-related deaths (100%, $p<0.001$). Additionally, COVID-19 infection was associated with an increased need for repeat revascularization (5.2%, $p=0.029$) and a higher rate of hospitalization (25%, $p<0.001$). These findings emphasize the importance of comprehensive patient management, infection control measures, and resource allocation to optimize outcomes in CABG patients during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, Coronary artery bypass grafting, Repeat revascularization, Hospitalization

Xülasə

COVID-19 pandemiyası aorta koronar şuntlama əməliyyatı (CABG) xəstələrinin idarə edilməsində ciddi problemlər yaradır. COVID-19 infeksiyasının daha əvvəl CABG olmuş xəstələrin klinik gedişinə təsirini göstərən tədqiqatlar çox azdır. Bu tədqiqatda 510 CABG xəstəsi (172 COVID-19 müsbət və 338 COVID-19 mənfi)

araşdırıldı. Bu tədqiqat COVID-19 neqativ xəstələr arasında, ilk növbədə, ürək-damar xəstəlikləri ilə bağlı ölüm hallarının əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olduğunu (54.8%), COVID-19 pozitiv xəstələrdə isə COVID-19 infeksiyasına bağlı ölüm hallarının (100%, $p<0.001$) daha yüksək olduğunu göstərdi. Bundan əlavə, COVID-19 infeksiyası təkrar revaskulyarizasiya (5.2%, $p=0.029$) və xəstəxana yatışlarının (25%, $p<0.001$) artması ilə əlaqəli izləndi. Bu nəticələr COVID-19 pandemiyası zamanı CABG xəstələrinin profilaktikasını və klinik nəticələrini optimallaşdırmaq üçün hərtərəfli xəstə idarəetməsinin, infeksiyaya nəzarət tədbirlərinin vacibliyini bir daha göstərir.

Yazışma üçün əlaqə:

O.Musayev¹, R.Dashadamirov²,
F.Ibrahimov¹, K.Musayev³, S.
Shahbazova¹

1. Central Clinic Hospital,
Cardiology Department, 2.
Scientific Research Institute of
Cardiology, 3. Central Clinic
Hospital

Açar sözlər: COVID-19, aorta koronar şuntlama, təkrari revaskulyarizasiya, hospitalizasiya

Introduction:

The global healthcare landscape has been profoundly reshaped by the emergence of the COVID-19 pandemic. This unprecedented crisis has necessitated a paradigm shift in medical practice across various specialties, including cardiovascular care. Among the challenges posed by the pandemic, the management of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) has encountered unique complexities.

The COVID-19 virus, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has demonstrated a propensity for severe respiratory illness and systemic complications [1]. While the primary impact of this virus is centered on the respiratory system, emerging evidence highlights its extensive influence on other crucial organs like the heart, brain, liver, and kidneys [1,2,3,4]. As a result, its impact on patients with pre-existing cardiovascular conditions, particularly those undergoing CABG, demands careful scrutiny. The confluence of CABG, a critical surgical intervention for coronary artery disease, and COVID-19, a multi-faceted viral infection, raises crucial questions about patient outcomes and necessitates an in-depth evaluation.

Among these organs, the heart has garnered particular attention due to the intricate ways in which SARS-CoV-2 can inflict damage. Beyond its role as a respiratory virus, SARS-CoV-2 has shown a proclivity for affecting the cardiovascular system [5]. It can disrupt the normal function of the heart by damaging the coronary arteries, potentially leading to microvascular dysfunction, thereby increasing susceptibility to acute myocardial

infarction. The virus also provokes an inflammatory response, characterized by an upsurge in pro-inflammatory cytokines, which not only triggers myocarditis but also fosters cardiac fibrosis [6]. Furthermore, the virus's impact extends to the heart's electrical conduction system, rendering it more susceptible to cardiac arrhythmias [7]. This intricate interplay between COVID-19 and the cardiovascular system is compounded by factors such as advancing age and the presence of other health conditions, including type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. The convergence of these factors amplifies the potential for adverse outcomes, including an increased risk of mortality. While the clinical effects of COVID-19 on respiratory function have been widely documented, its implications on cardiovascular health have been a subject of growing concern. Understanding the interplay between COVID-19 infection and the clinical outcomes of CABG patients is paramount in order to tailor patient management strategies, optimize care delivery, and adapt medical practice in response to the unique challenges posed by the pandemic.

Materials and Methods: This retrospective study aimed to comprehensively evaluate the impact of COVID-19 infection on the clinical outcomes of patients who had undergone coronary artery bypass grafting (CABG) two years before the COVID-19 pandemic.

The study population comprised a cohort of 510 CABG patients, further categorized into two groups: COVID-19 positive (n=172) and COVID-19 negative (n=338). Patient data were obtained from medical records and electronic databases.

Demographic characteristics including age, sex, and smoking status were collected for each patient. Comorbidities, such as hypertension (HT), diabetes mellitus (DM),

hyperlipidemia (HLP), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic kidney disease (CKD), peripheral artery disease (PAD), and previous myocardial infarction (MI), were meticulously recorded.

Clinical outcomes were evaluated through various parameters. Repeat revascularization rates were determined to assess the need for further interventions. Hospitalization rates were recorded to analyze the impact of COVID-19 infection on health services utilization. Incidence of stroke, along with causes of mortality, was documented.

Comparative analysis was conducted to ascertain differences between the COVID-19 positive and negative groups. Categorical variables were compared using chi-square tests, with p-values calculated. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The analysis of baseline and demographic characteristics (Table 1) revealed several pertinent findings. A statistically nonsignificant difference was observed in the proportion of male patients between the COVID positive and COVID negative groups (73.8% vs. 78.8%, $p = 0.164$). Patients aged over 65 years constituted 30.2% of the COVID positive group and 33.5% of the COVID negative group ($p = 0.426$). Notably, hypertension prevalence was higher among COVID positive patients (80.2%) compared to COVID negative patients (72.8%, $p = 0.065$). Diabetes mellitus (DM) was more prevalent in the COVID positive group (50.6%) compared to the COVID negative group (40.8%, $p = 0.036$). Smoking rates were notably higher among COVID positive patients (26.7%) compared to COVID negative patients (36.1%, $p = 0.034$). Other parameters, including hyperlipidemia (HLP), family history, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic kidney

disease (CKD), peripheral artery disease (PAD), and previous myocardial infarction (MI), did not exhibit statistically significant differences between the groups.

Regarding the ECG characteristics (Table 2), notable differences were observed between COVID positive and COVID negative patients. Sinus rhythm was the predominant ECG pattern in both groups, with 100.0% of COVID positive patients and 98.8% of COVID negative patients exhibiting this rhythm ($p = 0.152$). Left Bundle Branch Block (LBBB) was present in 4.7% of COVID positive patients and 1.5% of COVID negative patients, showing statistical significance ($p = 0.032$). T-wave inversion was also significantly higher in COVID positive patients (0.6%) compared to COVID negative patients (3.6%, $p = 0.044$). No significant differences were found in the occurrence of atrial fibrillation, right bundle branch block (RBBB), abnormal Q-wave, ST-segment elevation, ST-segment depression, premature ventricular contractions (PVC), and premature atrial contractions (PAC) between the two groups.

In terms of clinical outcomes (Table 3), noteworthy differences emerged between COVID positive and COVID negative patients. A higher proportion of COVID positive patients required repeat revascularization (5.2%) compared to COVID negative patients (1.8%, $p = 0.029$). Hospitalization rates were significantly elevated in the COVID positive group (25.0%) compared to no hospitalizations in the COVID negative group ($p < 0.001$). Stroke incidence did not significantly differ between the two groups ($p = 0.819$). Mortality due to all causes was observed in 6.4% of COVID positive patients and 9.1% of COVID negative patients ($p = 0.281$). Notably, mortality due to cardiac causes was absent in COVID positive patients,

while it constituted a significant proportion (54.8%) in the COVID negative group. Conversely, COVID-19-related deaths were exclusive to the COVID positive group

(100.0%, $p < 0.001$). Other causes of mortality exhibited no significant differences between the groups.

Baseline demographic characteristics					
Parameter	COVID (+) n=172		COVID (-) n=338		p-value
	Number	Percentage (%)	Number	Percentage (%)	
Sex (male)	127	73,8	268	78,8	0,164
Age (>65)	52	30,2	114	33,5	0,426
HTN	138	80,2	246	72,8	0,065
DM	87	50,6	138	40,8	0,036
HLP	25	14,5	50	14,8	0,938
Smoking status	46	26,7	122	36,1	0,034
Family history	30	17,4	51	15,1	0,492
COPD	6	3,5	11	3,1	0,889
CKD	11	6,4	22	6,5	0,961
PAD	9	5,2	25	7,4	0,354
Previous MI	24	14,0	52	15,4	0,668

Table 1. Baseline and demographic characteristics

Note: HTN – Hypertension DM - Diabetes mellitus, HLP – Hyperlipidemia, COPD - Chronic obstructive pulmonary disease, CKD - Chronic kidney disease, PAD - Peripheral arterial disease.

Electrocardiographic findings					
ECG characteristic	COVID (+) n=172		COVID (-) n=338		p-value
	Number	Percentage (%)	Number	Percentage (%)	
Sinus rhythm	172	100,0	334	98,8	0,152
Atrial fibrillation	0	0,0	4	1,2	0,152
LBBB	8	4,7	5	1,5	0,032
RBBB	0	0,0	2	0,6	0,312
Abnormal Q-wave	18	10,5	34	10,1	0,886
ST-segment elevation	22	12,8	62	18,3	0,110
ST-segment	1,0	0,6	10	3,0	0,081

depression					
T-wave inversion	1,0	0,6	12	3,6	0,044
PVC	2,0	1,2	5	1,5	0,771
PAC	0	0,0	3,0	0,9	0,215

Table 2. ECG findings

Note: LBBB- Left bundle branch block, RBBB – Right bundle branch block, PVC – Premature ventricular contraction, PAC – Premature atrial contraction

Revascularization,hospitalization and death					
Parameter	COVID (+) n=172		COVID (-) n=338		p-value
	Number	Percentage (%)	Number	Percentage (%)	
Control CAG	9	5,2	7	2,1	0,053
Repeat Revasc.	9	5,2	6	1,8	0,029
Hospitalization	43	25,0	0	0,0	
Stroke	4	2,3	9	2,7	0,819
Death - all cause	11	6,4	31	9,1	0,281
Cardiac cause	0	0,0	17	54,8	
COVID cause	11	100,0	0	0,0	
Other causes	0	0,0	14	45,2	0,67

Table 3. Clinical outcomes and death statistics

Discussion: The present study explores into the intricate interplay between COVID-19 infection and the clinical outcomes of patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG). The COVID-19 pandemic has imposed novel challenges on the healthcare system, and understanding its impact on CABG patients is crucial for informed decision-making and optimized care.

The study's findings reveal a multifaceted relationship between COVID-19 infection and CABG outcomes. Notably, COVID-19-negative patients demonstrated a higher mortality rate, with the majority of deaths attributed to cardiac causes [7]. This observation underscores the persistent significance of cardiovascular health in this

population, even in the absence of COVID-19 infection. The elevated mortality rate among COVID-19-negative patients might be linked to various factors, including the severity of pre-existing cardiovascular conditions, delayed medical interventions during the pandemic, or changes in healthcare-seeking behavior [12]. In contrast to earlier research (Gupta et al., 2022), our study presents a more nuanced perspective on the mortality patterns among COVID-19-positive and negative CABG patients. The current literature generally agrees that COVID-19 infection can exacerbate cardiovascular complications (Liu et al., 2020). Our findings provide additional evidence for this relationship.

Conversely, COVID-19-positive patients exhibited a distinct mortality pattern, primarily attributed to COVID-19 infection itself [2]. This is consistent with existing literature highlighting the virus's propensity to induce severe respiratory distress and systemic complications, often leading to fatal outcomes [5]. The presence of COVID-19 substantially altered the clinical trajectory of CABG patients, emphasizing the need for vigilant monitoring, timely intervention, and a comprehensive understanding of the synergistic effects of cardiovascular disease and viral infection. Furthermore, the study elucidated a notable trend in the need for repeat revascularization among COVID-19-positive patients [2]. This finding suggests a potential link between COVID-19 infection and an increased propensity for recurrent cardiovascular events, necessitating further exploration into the underlying mechanisms. The association between COVID-19 infection and repeat revascularization could be attributed to inflammatory responses, hypercoagulability, or the virus's direct impact on vascular health [4,8,9,10]. These possibilities warrant dedicated investigation to guide tailored therapeutic strategies and mitigate the risk of adverse cardiovascular events in this population.

The disparity in hospitalization rates between COVID-19-positive and negative patients is a significant observation [2,11,12]. COVID-19-positive patients exhibited a substantially higher rate of hospitalization, reflecting the severe impact of the virus on overall health and the healthcare system's capacity to manage COVID-19-related complications [4,6]. This underscores the importance of prioritizing infection control measures and deploying resources efficiently to manage the healthcare needs of CABG patients,

especially in the context of a viral pandemic.

This study provides valuable insights into the complex interplay between COVID-19 infection and clinical outcomes in patients who have undergone CABG. The distinct mortality patterns and heightened need for repeat revascularization among COVID-19-positive patients underscore the intricate relationship between cardiovascular health and viral infection [13,17,20]. These findings emphasize the critical importance of tailored patient management, infection control protocols, and collaborative efforts among cardiovascular and infectious disease specialists. As the global healthcare community continues to navigate the evolving landscape of the COVID-19 pandemic, these insights will play a pivotal role in optimizing care delivery and enhancing patient outcomes for CABG patients.

Conclusion: Our statistical analysis substantiates the pronounced impact of COVID-19 on post-CABG patients, as reflected in significantly higher mortality rates, increased need for repeat revascularization, and elevated hospitalization rates among COVID-19 positive individuals. These findings underscore the necessity for an integrated approach that held cardiovascular care with infection control, creating optimal strategies for managing CABG patients in the evolving landscape of the pandemic.

References:

1. Farsky PS, Feriani D, Valente BBP, Andrade MAG, Amato VL, Carvalho L, Ibanes AS, Godoy LF, Arnoni RT, Abboud CS. Coronary Artery Bypass Surgery in Patients With COVID-19: What Have We Learned? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021

- Jan;14(1):e007455. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007455. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33302701.
2. Aryan Ayati, Kaveh Hosseini, Alireza Hadizadeh, et al. Surgical coronary revascularization in patients with COVID-19; complications and outcomes: A retrospective cohort study. *Health Science Reports*. 2022; 10.1002/hsr2.751
 3. Dallan LAO, F Lisboa LA, Dallan LRP, Jatene FB. Impact of COVID-19 on coronary artery surgery: Hard lessons learned. *J Card Surg*. 2021 Sep;36(9):3294-3295. doi: 10.1111/jocs.15769. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34216055; PMCID: PMC8446953.
 4. GuptaAK, LeslieA, HewittJN, KovoovrJG, OvendenCD, EdwardsS, ChanJCY, WorthingtonMG. Cardiac surgery on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2022 May;92(5):1007-1014. doi: 10.1111/ans.17667. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35373439; PMCID: PMC9111466.
 5. ArasJúniorR, DurãesA, RoeverL, MacedoC, ArasMG, NascimentoL, Improta-CariaAC, DeSousaRAL, MansuetoGN. The Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021 Jul 9;67Suppl 1(Suppl 1):163-167. doi: 10.1590/1806-9282.67.Suppl1.20201063. PMID: 34259776.
 6. Ruzzenenti G, Maloberti A, Giani V, Biolcati M, Leidi F, Monticelli M, Grasso E, Cartella I, Palazzini M, Garatti L, Ughi N, Rossetti C, Epis OM, Giannattasio C; Covid-19 Niguarda Working Group. Covid and Cardiovascular Diseases: Direct and Indirect Damages and Future Perspective. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Sep;28(5):439-445. doi: 10.1007/s40292-021-00464-8. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34173942; PMCID: PMC8233573.
 7. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello TS, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1):4-11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32719447; PMCID: PMC7384729.
 8. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32293910.
 9. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1504-1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32317203; PMCID: PMC7165109.
 10. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 May;17(5):259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. PMID: 32139904; PMCID: PMC7095524.
 11. Kiss P, Carcel C, Hockham C, Peters SAE. The impact of the COVID-19 pandemic on the care and management of patients with acute cardiovascular disease: a systematic review. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Jan 25;7(1):18-27. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa084. PMID: 33151274; PMCID: PMC7665454.
 12. Bae S, Kim SR, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Impact of cardiovascular

- disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021 Mar;107(5):373-380. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317901. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33334865; PMCID: PMC7747496.
13. Xiang G, Xie L, Chen Z, Hao S, Fu C, Wu Q, Liu X, Li S. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Mar;10(3):2723-2735. doi: 10.21037/apm-20-1278. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33549005.
14. Liao CT, Chang WT, Yu WL, Toh HS. Management of acute cardiovascular events in patients with COVID-19. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Dec 30;21(4):577-581. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.140. PMID: 33388002.
15. Alqahtani MS, Abbas M, Alsabaani A, Alqarni A, Almohiy HM, Alsawqae E, Alshahrani R, Alshahrani S. The Potential Impact of COVID-19 Virus on the Heart and the Circulatory System. *Infect Drug Resist*. 2022 Mar 22;15:1175-1189. doi: 10.2147/IDR.S351318. PMID: 35345472; PMCID: PMC8957310.
16. Magadum A, Kishore R. Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection. *Cells*. 2020 Nov 19;9(11):2508. doi: 10.3390/cells9112508. PMID: 33228225; PMCID: PMC7699571.
17. Dou Q, Wei X, Zhou K, Yang S, Jia P. Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. *Trends Endocrinol Metab*. 2020 Dec;31(12):893-904. doi: 10.1016/j.tem.2020.10.001. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33172748; PMCID: PMC7566786.
18. Kurz DJ, Eberli FR. Cardiovascular aspects of COVID-19. *Swiss Med Wkly*. 2020 Dec 31;150:w20417. doi: 10.4414/sm.w.2020.20417. PMID: 33382450.
19. Weckbach LT, Curta A, Bieber S, Kraechan A, Brado J, Hellmuth JC, Muenchhoff M, Scherer C, Schroeder I, Irlbeck M, Maurus S, Ricke J, Klingel K, Käb S, Orban M, Massberg S, Hausleiter J, Grabmaier U. Myocardial Inflammation and Dysfunction in COVID-19-Associated Myocardial Injury. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;14(1):e012220. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011713. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33463366.
20. Karbalai Saleh S, Oraii A, Soleimani A, Hadadi A, Shajari Z, Montazeri M, Moradi H, Talebpour M, Sadat Naseri A, Balali P, Akhbari M, Ashraf H. The association between cardiac injury and outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2020 Nov;15(8):1415-1424. doi: 10.1007/s11739-020-02466-1. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32772283; PMCID: PMC7415198.

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tenqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə

əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.**Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.**

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC,

Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Central Clinic Hospital, Cardiology Department, Baku, 2. Scientific Research Institute of Cardiology, Baku, 3. Central Clinic Hospital, Cardiovascular Surgery Department, Baku

Göndərilib: 14 oktyabr 2023-ci il. **Qəbul edilib:** 15 oktyabr 2023-ci il. **Elektron nəşr** 22 oktyabr 2023-ci

ORIJINAL MƏQALƏ

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Ürəyin işemik xəstəliyi zamanı böyrəklərin funksiyasının proqnostik dəyərləndirilməsi imkanları.

F.Ş.İbrahimov¹; K.Q.Hüseynova¹; M.Ə.Əzimova¹; Ş.Nəsirova¹, Q.Y. Qaraməmmədli¹

Abstract

In patients with acute form of ischemic heart disease (IHD) and concomitant chronic kidney disease (CKD) the level of high-sensitive I-troponin is above 99 percentiles, but in patients with dynamic changes less than 20% this marker can be considered a predictor of renal dysfunction. Dynamic changes that are more than 20% of baseline values in patients with CKD and acute form of IHD are considered the predictors of this disease.

Thus, the level of high-sensitive I-troponin is considered a marker of damage of various origins cardiomyocytes and can also increase in CKD, but only dynamics make it possible to correctly assess its changes.

Key words: ischemic heart disease, kidney disease, acute coronary insufficiency, contrast nephropathy, cardiac biomarkers.

Xülasə

ÜİX -nin kəskin və yanaşı xroniki böyrək xəstəliyi olan xəstələrdə yüksək həssaslıqlı troponin İ-nin səviyyəsi 99 persentildən yuxarı, lakin dinamik dəyişikliyi 20 %-dən çox olmayan xəstələrdə bu marker böyrək funksiyasının pozulmasının prediktoru hesab oluna bilər. Dinamik dəyişikliyin əvvəlki səviyyədən 20% çox olması xronik

böyrək xəstəliyi və ürəyin işemik xəstəliyinin kəskin formasının prediktoru hesab edilir. Beləliklə, yüksək həssaslıqlı troponin İ-nin səviyyəsi kardiomyositlərin müxtəlif səbəblərdən zədələnməsi markeri olub, o cümlədən xroniki böyrək xəstələrində də yüksələ bilər ki, yalnız dinamik dəyişikliklər onu düzgün dəyərləndirilməsinə imkan verir.

Açar sözlər: ürəyin işemik xəstəliyi, kəskin koronar çatmazlıq, böyrək xəstəliyi, kontrast nefropatiyası, kardial biomarkerlər.

Tədqiqatın məqsədi: ürəyin işemik xəstəliyinin kəskin, yaxud xroniki kəskinləşmə dövrlərində böyrək funksiyasının pozulmasının xəstəliyin gedişinə təsiri, diaqnostika və müalicəyə tövədiyi çətinliklər tədqiq edilmişdir.

Yazışma üçün əlaqə:

F.Ş.İbrahimov¹; K.Q.Hüseynova¹;
M.Ə.Əzimova¹; Ş.Nəsirova¹, Q.Y.
Qaraməmmədli¹

1. Akad.C.M.Abdullayev adına Elmi-
Tədqiqat Kardiologiya İnstitutu, Bakı,
Azərbaycan

Problemin aktuallığı: Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının 2014-cü ildə verdiyi məlumatlara görə bütün dünya ölkələri üzrə baş vermiş 56 milyon ölüm hadisəsindən 17,5 milyonu, yəni 46 %-i ürək-damar xəstəliklərinin payına düşür.

Ürək-damar xəstəlikləri arasında isə ölüm səbəbinə görə 1-ci yeri ürəyin işemik xəstəliyindən olan ölüm təşkil edir.

Ona görə də ürək-damar xəstəlikləri və ÜİX-in müxtəlif formaları və xəstəliyin müxtəlif komorbid halları zamanı xəstəliyin daha da ağır, mürəkkəb gedişi bir daha ÜİX və komorbid halların xəstəliyin gedişi, klinik və paraklinik göstəricilərə təsiri, müalicə taktikasının optimal variantlarının araşdırılması və tədqiqi kardiologiyanın ən mühüm problemi olaraq qaldığından bu istiqamətdə tədqiqatların aparılması dövrün tələbi kimi qalmaqdadır.

AKTJON registrinin nəticələrinə görə böyrəklərin xronik xəstəliyi ST elevasiyasız miokard infarktında 31% pasientlərdə, ST elevasiyalı miokard infarktında 43% hallarda müşahidə edilmişdir.

Xroniki böyrək xəstəliyi kəskin koronar sindromlu xəstələrdə xoşagəlməz proqnostik nəticələrin sərbəst prediktoru kimi meydana çıxır. Təsadüf deyil ki, kreatinin qanda səviyyəsi proqnostik GRACE şakalasına daxil edilmişdir.

Digər renal prediktor formula əsasında hesablanmış yumaqcıq filtrasiyasının sürəti, kreatinin klirensi hesab edilə bilər.

Böyrəklərin kəskin zədələnməsi, kontrast nefropatiya qısa və uzun müddətli proqnostik xoşagəlməz halla assosiasiya olunur.

Böyrəklərin funksional qiymətləndirilməsində yumaqcıq filtrasiyasının sürətinin formula (Kokroft-Gold, SKD-EPI) əsasında hesablanmasına xüsusi yer verilir. Xroniki böyrək xəstəliyi olan xəstələrdə miokardınışemiyasının klinik əlamətləri olmayan pasientlərdə troponin

səviyyəsinin yüksək olması 5% hallarda müşahidə edilir. Atipik forma kəskin koronar sindrom çox vaxt xronik böyrək xəstəliyi olan pasientlərdə rast gəlinir [55, 56].

Baxmayaraq ki, troponin artması səbəbi böyrək xəstəliyində məlum deyil, əsas səbəb kimi troponinin böyrək klirensinin azalması hesab edilir. Digər bir səbəb kimi xroniki böyrək xəstəliyi olanlarda miositlərin daimi sürətdə zədələnməsi ola bilər. Beləki, ağır xroniki ürək çatmazlığı, sol mədəcikin hipertrofiyası, subendokardial işemiya, yaxud simptomuz mikroinfarktlar [57, 58] olan 733 hemodializdə olan pasientin iştirak etdiyi prospektiv tədqiqatda troponinin səviyyəsi 0,1 ng/ml-dən yuxarı olan xəstələrdə 2 illik ölüm halları 47% çox olmuşdur. Ona görə də terminal mərhələli böyrək çatmazlığı olan xəstələrin stratifikasiyasında troponin T istifadə edilməsi tövsiyə edirlər.

Material və metodlar: tədqiqatda ET Kardiologiya İnstitutunun ARİT və ürəyin işemik xəstəlikləri şöbəsində daxil olmuş 64 pasientin meta və prospektiv tədqiqi aparılmış və arxiv materialları da araşdırılmışdır. İlk növbədə yanaşı böyrək xəstəliyi olan xəstələr, ÜİX-nin müxtəlif formaları və onların hospitalizasiyasına səbəb olan kəskinləşmələr zamanı xəstəliyin klinik gedişi, komorbid halların rastgəlmə tezliyi, klinik və laborator göstəricilərin dinamikası izlənmişdir. Müalicənin optimal variantlarının seçilməsi yolları araşdırılmışdır.

Böyrəklərin funksional vəziyyətinin qiymətləndirilməsi üçün yumaqcıq filtrasiyasının sürəti Kokroft-Gold formulu ilə qiymətləndirilmişdir.

Böyrəklərin klirens funksiyasının qiymətləndirilməsi üçün qanda kreatinin, qalıq azot, sidik cövhərinin səviyyəsi öyrənilmişdir.

Həmçinin xəstələrdə proteinuriyanın səviyyəsi və kəskinləşmələr zamanı

laborator göstəricilər, böyrək filtrasiyası və proteinuriyanın dinamikası, qanda troponinin dinamik olaraq ÜİX-də necə dəyişməsi, xroniki böyrək xəstələrində böyrəyin funksional vəziyyəti və troponinin səviyyəsi müqayisəli araşdırılmışdır.

Troponin səviyyəsinin yanaşı böyrək xəstəliyi olanlarda dinamikası, xəstəliyin gedişi və müalicənin qiymətləndirilməsində nə kimi rol oynaya bilməsi, böyrək xəstəliyi ilə komorbid hallarda pronostik qiymətləndirmədə əhəmiyyəti bir daha tədqiq edilmişdir.

Yanaşı böyrək problemi olan ÜİX-də diaqnozun çətinləşməsinə səbəb olan sol mədəciyin hipertrofiyası, EKQ-də olan qeyri-spesifik dəyişikliklər: elektrolit, maye retensiyası və həxmlə yüklənmənin, mübadilə pozğunluqlarının EKQ-də yaratdığı diaqnostik çətinliklər və onların differensial diaqnostikasında rol oynaya biləcək mühüm göstəricilər müasir müayinə və müalicə üsulları səviyyəsində öyrənilməsinə bir daha cəhd edilmişdir. Bütün xəstələrdə böyrəyin funksiyası, ÜİX ilə komorbid hallarda ExoKQ, elektrokardiografik göstəricilər, qanda troponin səviyyəsi və onun dinamikası, xüsusən yüksək həssaslıqlı troponinin

müxtəlif klinik situasiyalarda qiymətləndirilməsi və diaqnostik əhəmiyyəti öyrənilmişdir.

Yüksək həssaslıqlı troponinlərin böyrək funksiyası zəifləmiş xəstələrdə necə dəyişməsi xüsusi tədqiqat obyekti olmuşdur. Tədqiqata 64 xəstə cəlb edilmişdir. Onlardan 21 qadın, 43-ü kişi olmaqla 42-76 yaş həddi arasında olmuşlar. Müayinəyə cəlb olunan xəstələrdən 28-i yanaşı böyrək funksiyası zəifləmiş xəstələr olmuşdur.

64 xəstədən 20-sində ürək çatmazlığı, 18-də arterial hipertenziya, 16 xəstədə yanaşı II tip şəkərli diabet olmuşdur. Şəkərli diabetli xəstələrin 8-də diabet nefropatiyası və böyrək çatmamazlığının müxtəlif mərhələləri (I-III mərhələ) olmuşdur.

23 xəstədə müxtəlif ritm pozğunluqları: 8-də səyirici aritmiya, 10-da ekstrasistolik aritmiya, 5 xəstədə isə keçiricilik pozğunluğu əlaməti olmuşdur. Böyrək funksiyasının pozulması olan xəstələrin 10-da I mərhələ, 9-da II mərhələ, 6-da III mərhələ, 3 halda isə IV mərhələ böyrək çatmazlığı olmuşdur.

Bu xəstələrdən 13-də müxtəlif vaxtlarda angiografik müayinə və perkutan mübadilə, 6-da isə aorta-tac damar şuntlama əməliyyatı icra olunmuşdur.

Cədvəl 1. Xəstələrin yaş və cinsə görə bölünməsi

Ümumi xəstə sayı	n=64
Kişi	43 (67,2%)
Qadın	21 (32,8%)

*Yaş – 42-67 yaş

Cədvəl 2 Sol mədəciyin ExoKQ göstəriciləri ilkin və stasionar müalicənin sonunda

Daxil olarkən	SDÖ (sm)	5,49±0,12
	SSÖ (sm)	4,16±0,13
	SQ (sm)	3,82±0,069
	AF (%)	24,2±2,3
Evə yazılarkən	SDÖ (sm)	5,14±0,12
	SSÖ (sm)	3,8±0,13
	SQ (sm)	3,76±0,068
	AF (%)	26,1±1,4

Cədvəl 3 EKQ-də dinamikanın göstəriciləri

n=64		
EKQ – evə yazılarkən dəyişikliklər	Dinamika yoxdur	14(21,9%)
	Müsbət dinamika	44 (68,7%)
	Mənfi dinamika	6 (9,4%)

Kokroft -Gold formulu (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):

$$\text{Yumaqciq filtrasiya sürəti} = \frac{88 \times (140 - \text{yaş}) \times \text{bədən çəkisi}}{72 \times \text{qanda kreatinin}}$$

*Yaş ilə, bədən çəkisi kq, qanda kreatinin mq/dl ilə ifadə edilir.

Qadınlarda nəticə 0,85-ə vurulur. Yaşlı insanlar üçün normal bədən səthi 1,73 kq/m².

Biz müayinə olunan xəstələri 3 qrupa böldük:

I – ÜİX kəskin forması və böyrək xəstəliyi olmayan xəstələr (28 nəfər)

II – ÜİX kəskin forması və böyrək xəstəliyi olan xəstələr (16 xəstə)

III – müxtəlif ürək-damar xəstəliklərinin kəskinləşməsi ilə hospitalizasiya edilən pasientlər (20 xəstə)

I qrup xəstələri isə 2 yarımqrupa böldük:

a) Angioqrafik müayinə olunaraq perkutan yaxud cərrahi müdaxilə olunmuşlar;

b) Angioqrafik müayinə olunmayan xəstələr

Cədvəl 4

I qrup xəstələrdə	a qrup	b qrup
Yumaqciq filtrasiyası sürəti (ml/dəq)	9,0±6,9	82±3,4
Qanda kreatinin səviyyəsi (mq/dl)	1,2±0,03	1,3±0,04
Sidikdə albuminuriya (mq)	30<	30>

Cədvəl 5

II qrup xəstələrdə (16 xəstə) ÜİX kəskin forması və böyrək xəstəliyi olan xəstələr	
Yumaqciq filtrasiyası sürəti (ml/dəq)	65±8,7
Qanda kreatinin səviyyəsi (mq/dl)	1,6±0,6
Sidikdə albuminuriya (mq)	30>

Cədvəl 6

III qrup xəstələrdə (20 xəstə) Müxtəlif ürək-damar xəstəliklərinin kəskinləşməsi ilə hospitalizasiya edilən pasientlər	
Yumaqciq filtrasiyası sürəti	85±7,2

(ml/dəq)	
Qanda kreatinin səviyyəsi (mq/dl)	1,3±0,18
Sidikdə albuminuriya (mq)	30>

Bütün xəstələrdə yüksək həssaslıqlı troponin I-in səviyyəsini dinamik izlədik. Bizim laboratoriyada 99 persentil (yuxarı normal nəticə) kişilərdə 19 pg/ml, qadınlarda isə 11,6 pg/ml-dir.

Bütün dünyada olan müxtəlif test sistemlərində göstəricilər testlərdən asılı

olaraq müxtəlif olur (cədvəl 7). Biz isə bütün dünyada qəbul edildiyi kimi pq/ml-lə göstərilmiş nəticələri nq/l-ə çevirdik.

Nəticələri qiymətləndirərkən Avropa kardioloji cəmiyyətinin Hs-cTn-in ölçülməsi alqoritminə riayət etməyə çalışdıq.

Cədvəl 7

İstehsalçılar	Yüksək həssaslıqlı Troponin nq/l	
	Deteksiya dərəcəsi nq/l	99 prosentil nq/l
Hs-cTnI		
ABBOTT ARCHITECT	1,2	Q : 16 K : 34
BECKMANN ACCESS	2,1	Q : 9 K : 11
LSI PATHFAST	1,0	Q: 9 K: 11
ORTHO-CLINICAL DIAGNOSTICS VITROS	1,0	Q: 16 K: 19
SINGULEX ERENN MTP	0,1	Q: 15 K: 27
SIEMENS VESTA	0,8	Q: 33 K: 55
Hs-cTnT		
ROCHE E601	2,0	Q: 14 K: 22

Cədvəl 8 Troponin səviyyəsi nq/l

I qrup xəstələr	n=28	99 persentildən 50% yuxarı dinamik artma-azalma
II qrup xəstələr	n=16	99 persentildən 50%-dən çox artma və azalma
III qrup xəstələr	n=20	99 persentildən yuxarı, lakin dinamika müşahidə edilmir

II qrup, yəni böyrək çatmazlığı olan xəstələrdə troponin ilkin dinamik artmışdır, lakin evə yazılarkən troponin səviyyəsi normaldan yuxarı olaraq (10 xəstə)

qalmışdır. Dinamik olaraq troponin sonrakı dəyişikliyi normadan 20% yuxarı olaraq qalması yanaşı böyrək xəstəliyi ilə əlaqədar olmuşdur.

III qrup xəstələrdə daxil olarkən 99 persentildən yuxarı olsa da yüksək həssaslıqlı troponin-I artma, ya azalması <20% -dən olmuşdur ki, bu da miokardın kəskin və a xronik qeyri-işemik zədələnməsi ilə əlaqədardır.

Beləliklə, istər yanaşı ürəyin işemik xəstəliyi olan, istərsə də olmayan xroniki böyrək xəstəliyində yüksək həssaslıqlı troponin I-nin səviyyəsi dinamik dəyişikliklərdən asılı olaraq hər iki halda miositlərin zədələnməsi markeri kimi özünü manifestə edə bilər.

Ədəbiyyat:

1. ESC 2023 Guidelines for the management of acute coronary syndromes
2. Тропонин I при различных видах кардиохирургических вмешательств у больных с ишемической болезнью сердца. /VII-Ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева 20.05.2013;
3. Повышенный уровень сердечного тропонина I определенного высокочувствительным методом: клиническое значение за пределами оценки тяжести и прогноза острых и хронических заболеваний. / кардиоваскулярная терапия и профилактика том 20 №5 (2021);
4. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD)./Kidney int/2012 vol 3 issue 1;
5. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et.al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care // Eur. Heart J. 2012:33(18) 2252-2257;
6. Newby L.K., Jesse R.L., Babb J.D. et al. ACCF 2012 Expert Consensus Document on Practical Clinical Considerations in the Interpretation of Troponin Elevations: A Report of the

American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // J Am Coll Cardiol. 2012 Dec, 60 (23) 2427–2463;

7. Вовченко А.Н., Гиляров М.Ю.,А. .. Причины повышения уровня тропонина, не связанное с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью // кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2012; 5/3; 18-25
8. Беляков Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности / Изд 10-е Москва, Гэотар-Медиа 2016

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC,

Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Akad.C.M.Abdullayev adına Elmi-Tədqiqat Kardiologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 14 oktyabr 2023-ci il. **Qəbul edilib:** 15 oktyabr 2023-ci il. **Elektron nəşr** 22 oktyabr 2023-ci il.

KLİNİKİ MÜŞAHİDƏLƏR

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Full recovered sudden cardiac arrest as a result of tachycardia induced CMP related to myocarditis in a patient with Marfan syndrome.

N. Müştaqzadə¹

Description –A 22-year-old male with Marfan syndrome presented with dyspnea and palpitations. He has been following by cardiologist for 4-5 years. During the last examination, the patient had supraventricular tachycardia and was referred to a specific center. In admission, the patient had a decrease in the ejection fraction and was hospitalized due to symptoms of heart failure.

Learning outcomes – Atrial arrhythmias also occur with increased frequency in patients with Marfan's syndrome. Atrial arrhythmias do not carry the same risk of sudden death as ventricular arrhythmias but are still clinically significant.

Patient presentation - A 22-year-old boy, 194 cm tall, weighting 94 kg, with Marfan syndrome, came to our clinic with complaints of palpitations, dyspnea, quick fatigue (NYHA Class II). Two days before hospitalization, progressive mitral valve insufficiency and one or two non-sustained VT episodes and frequent episodes of atrial tachycardia were revealed on 24 Hour Holter monitoring. When patient has applied to our clinic 2: 1 atrial tachycardia was recorded (pulse 152) on ECG. In ECHO

LVEF was 40-45% (global hypokinesia), pear-shaped aortic root dilatation (annulus 32mm, sinus valsalva 43mm, sinotubular junction 36mm), moderate mitral regurgitation, mild tricuspid regurgitation, left ventricular and atrial enlargement (LV 58/38, LA 44mm), SPAP 40 mmHg was recorded. On physical examination, blood pressure was 90/70 mmHg (left arm), 100/70 (right arm), heart rate - 140 bpm. The thorax is the pectus excavatum. On auscultation, heart sounds are weakened, systolic murmur grade 4/6 is heard at the apical point of hearing, breathing sounds are clear.

The most common type of arrhythmia in patients with Marfan syndrome are premature atrial or ventricular beats. This was not related to aortic root dilatation, left atrial dilatation, LV dilatation or function. It was presumed that deficiency of fibrillin-1 in

Yazışma üçün əlaqə:

N. Müştaqzadə¹

1. Mərkəzi Klinik Xəstəxana. Bakı, Azərbaycan

patients with MFS, which causes microfibril abnormality in the matrix of the myocardium, affects conduction of impulses.

Initial work up -The patient was hospitalized with a diagnosis of atrial tachycardia and heart failure. During the first hour of hospitalization, sudden cardiac arrest occurred and ventricular fibrillation was seen on monitor. CPR were initiated immediately in accordance with the recommendations, cardioversion was performed (with 220J), and in a short time (5 minutes) the patient's vital signs and sinus rhythm were restored. Bedside Echocardiography showed more reduced ejection fraction (LVEF 30%) after CPR. Cordaron infusion was started at ICU. Laboratory parameters were Hemoglobin 14.4 g/dl, WBC 8.93, Troponin I- 0.014 ng/ml, Potassium 4.2 mmol/l, Calcium 9.4 mg/dl, creatinine 1.1 mg/dl, CRP 1.71 mg/l. Vital signs were A/T 100/70mmHg, HR 120bpm. Medical treatment, Spironolactone 25mg, Cordarone tab 200mg, Ramipril 2.5mg, Metoprolol 12.5mg, Enoxaparin 0.6ml were started. After 7 days, the patient was discharged home hemodynamically stable and without any neurological problems.

The first choice for arrhythmia treatment in a patient with Marfan's syndrome are Metoprolol. Beta-blockers, a group of drugs used to decrease blood pressure and heart rate, have been recommended by guidelines as the first line medical treatment of Marfan syndrome. And also

Diagnosis and management - Once the patient's condition stabilized, an MRI of the heart was performed to identify myocardial disease that could cause heart failure and arrhythmias. LVEF was recorded 31% on MRI, EDV 195 ml, ESV 134 ml. Initially, left ventricular damage is more similar to ARVD, with severe diastolic dysfunction.

Myocarditis-related tachycardia and tachycardia-induced cardiomyopathy were thought to be present and followed by medical treatment.

Follow up - At the follow-up examination after 6 months, the ECG is sinus rhythm, there are no specific changes. The patient has no complaints (NYHA Class I). On repeated MRI, the systolic function of the left ventricle is completely normal, LVEF 55%, EDV 159ml, ESV 69ml, the left ventricular damage is more reminiscent of myocarditis. ECHO showed normalization of the ejection fraction (LVEF 55% asynchronous movement), reduction of left atrium size (LA 36mm), decreased SPAP - 35mmHg, mild MR, mild TR. Treatment is Ramipril 2.5 mg, Metoprolol 25 mg, Spironolactone 25 mg.

Conclusions -Mild but significant myocardial dysfunction and arrhythmias are more common in patients with Marfan syndrome than in other patients. Therefore, we recommend monitoring myocardial function and arrhythmias in all patients with Marfan syndrome. Patients with left ventricular enlargement, decreased function, palpitations and additional cardiovascular risk factors are at higher risk populations, so we recommend more frequent follow-up examinations, such as a routine 12-lead ECG, cardiac ultrasound, 24-hour ambulatory ECG, and if necessary CMRI.

Published guidelines on the cardiovascular management of patient's with Marfan disease have been based on case reports rather than randomized controlled trials.

References:

1. Myocardial disease and ventricular arrhythmia in Marfan syndrome: a prospective study
Laura Muiño-Mosquera, Hans De Wilde, Daniel Devos, Danilo Babin, Luc Jordaens,

Anthony Demolder, Katya De Groote,
Daniel De Wolf, Julie De Backer
Orphanet J Rare Dis. 2020; 15: 300.
Published online 2020 Oct 23. doi:
10.1186/s13023-020-01581-8

Əlavə məlumatlar.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şifahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AKC, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. Mərkəzi Klinik Xəstəxana, Bakı, Azərbaycan

Göndərilib: 14 oktyabr 2023-ci il. **Qəbul edilib:** 15 oktyabr 2023-ci il. **Elektron nəşr** 22 oktyabr 2023-ci il.