

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ
ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШЕРМУХАМЕДОВА ФЕРУЗА КАБИЛДЖАНОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМИДА ЎТКИР
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР БУЗИЛИШ**

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии
(PhD) по медицинским наукам**

**Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy
(PhD) on medical sciences**

Шермухамедова Феруза Кабилджановна Метаболик синдромида ўткир цереброваскуляр бузилиш	3
Шермухамедова Феруза Кабилджановна Острые цереброваскулярные нарушения при метаболическом синдроме	23
Shermukhamedova Feruza Kabildjanovna Acute cerebrovascular disorders associated with the metabolic syndrome ...	43
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	47

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ
ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ШЕРМУХАМЕДОВА ФЕРУЗА КАБИЛДЖАНОВНА

**МЕТАБОЛИК СИНДРОМИДА ЎТКИР
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР БУЗИЛИШ**

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib350 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tipme.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Муратов Фахмиддин Хайриддинович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Мирджураев Элбек Миршавкатович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти хузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ соат__даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51-уй. Тел/факс: (99871) 268-17-44; e-mail: info@tipme.uz.)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси, 51-уй.

Диссертация автореферати 2019 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Х.А. Акилов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Н. Убайдуллаева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Б.Г. Гафуров

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа докторлик (PhD) диссертациясианнотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда цереброваскуляр касалликлар (инсулт) сони йилдан-йилга ортиб бормоқда ва жаҳон инсулт жамияти маълумотларига кўра «ўлим ва ногиронлик сабабларига кўра бугунги кунда инсулт етакчи ўринни эгаллайди. Ҳар 6 кишидан 1 таси ҳаёти давомида, ҳар йили эса 15 миллион аҳоли инсулт билан касалланади, улар орасидан 5,8 миллион ҳолатда ўлим ва 6,7 миллион кишида ногиронлик кузатилади. Инсулт ривожланишининг асосий омили метаболик синдром (МС) компонентлари бўлиб, улар инсулт ривожланишини бир неча баробарга оширади»¹. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертлари маълумотларига кўра МС учраш даражаси «бугунги кунда жаҳон ҳамжамияти ривожланган давлатлар XXI аср пандемияси билан тўқнаш келмоқда. Бу улар учун демографик фалокат сабаби бўлиши мумкин. МС таркалиши қандли диабетдан 2 баробар кўп булиб, ва яқин 25 йилда унинг тезлиги 50% га ошиши кутилмоқда»². Шу билан бирга, инсултнинг асоратлари ижтимоий аҳамиятга эга муаммо ҳисобланади.

Дунёда ишемик инсулт, хусусан метаболик синдром фонида кечувчи цереброваскуляр касалликларини ташхислаш ва даволашнинг янги ёндошувлари ва усулларини ишлаб чиқиш бўйича бир қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада беморларда касалликнинг оғир кечишининг асосий сабабларидан бири бўлган метаболик синдромни ташхислаш; ишемик инсулт (ИИ) билан оғирган беморларда метаболик бузилишларнинг назорати пасайиши ва бунинг натижасида оғир асоратларнинг эрта ривожланишини барвақт ташхислаш ва ногиронликка олиб келувчи сабаб сифатида унинг ўрнини баҳолаш; касалликнинг ривожланишида наслий мойилликнинг ўрни ва аҳамиятини аниқлаш, МС фонида ривожланган ўткир цереброваскуляр бузилишларнинг ривожланишини молекуляр-генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда эрта ташхислашни такомиллаштириш бўйича чора-тадбирларни ишлаб чиқиш, кейинги оғир асоратларни олдини олишга ва эрта реабилитациясига қаратилган даволаш тизимини яратиш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда ўткир цереброваскуляр касалликларни эрта диагностика қилиш ва даволаш борасида қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, метаболик бузилишлар билан бирга кечадиган ИИларни ўз вақтида аниқлаш ва тўғри ташхислаш, ушбу касаллик олиб келадиган оғир ногиронликни олдини олиш ва кайта тикланиш чора тадбирларини шакллантириш бўйича қатор тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...касалликларнинг олдини олиш ва

¹World stroke organization report «Facts and Figures about Stroke»2015. Aviable from URL: <https://www.world-stroke.org/component/content/article/16-forpatients/84-facts-and-figures-about-stroke>

² Ziramet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // Diabetic medicine. – 2003. – № 20 (9). – P. 693-702.

диагностика қилиш, замонавий технологияларни кенг жорий этиш, юқори малакали ва сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш»³ га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Шунга мувофиқ, инсултни ривожлантирувчи хавф омилларни эрта аниқлаш ва уларни қон томир етишмовчилиги патогенезидаги ролини белгилаш, кейинчалик аҳолига тиббий-ижтимоий ёрдам тўлақонлилигини ошириш, ўлим ва ногиронлик кўрсаткичини пасайтириш, хаёт сифатини ошириш тиббиётнинг долзарб йўналишларидан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли, 2018йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармонлари, 2017йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сонли Қарори, ҳамда мазкур соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий -ҳуқуқий ҳужжатлар билан белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Охирги ўн йилликда инсултни даволашда эришилган ютуқлар минглаб одамларни хаётини сақлаб қолди, лекин юқори даражадаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичи бош мияда қон айланишининг ўткир бузилиши орасида долзарб муаммолигича қолмоқда. Б.Г. Гафуров берган маълумотларга кўра (2016), Ўзбекистонда учрайдиган ишемик инсултлар миқдори 150:100000 тага етди, бутун республика бўйича 66000та инсулт қайд этилади. Кўп ривожланган мамлакатларда меҳнат қобилиятини йўқотиш бўйича инсулт 1-ўринда туради: 90% инсулт ўтқазган беморлар ҳаракат функцияси бузилиши ҳисобига турғун меҳнат қобилиятининг чегараланиши кузатилади, улар орасидан 10% и ногирон бўлиб қолади ва яқинлари ёрдамига муҳтож. Инсулт оғирлиги бемор, унинг яқинлари ва жамият учун доимий ташвишдир.

Охирги вақтларда метаболик синдром ривожланиш частотаси ошиб бормоқда. Метаболик синдром - гормонал ва метаболик бузилишларнинг ўзаро бирикмаси бўлиб, юрак-қон томир шунингдек цереброваскуляр касалликларнинг ривожланиш эҳтимоллигини оширувчи асосий хавф омилларидан бири ҳисобланади (Федин А.И. 2015). Цереброваскуляр касаллиги бўлган беморлар орасида МСнинг тарқалиши 43%га етди. МС нинг кўп компонентлари ўзи ўткир ва сурункали цереброваскуляр касалликлар

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони

ривожланишида хавф омили ҳисобланади, уларнинг биргаликда таъсир қилиши бу эҳтимолликни янада оширади (Hu G. et al., 2005, Cronin S., Kelly P.J., 2009).

Шундай қилиб ҳозирги кунда метаболик синдром фонида кечувчи цереброваскуляр бузилишларни ташҳислаш, даволаш ва профилактика қилишда ечилмаган саволлар кўплиги шубҳасиз. Ушбу касаллик ташҳиси ва даъвоси асосан ишемик инсультни бартараф қилишга қаратилган бўлиб, метаболик бузилишлар коррекцияси ва назорати этибордан четда қолмоқда. Ушбу коморбид ҳолатнинг комплекс ташҳислаш ва даво чора-тадбирлари ишлаб чиқилмаган. Метаболик синдром фонида кечувчи ишемик инсультнинг ривожланишида молекуляр-генетик омилларнинг аҳамияти аниқланмаган. Метаболик синдромда кечувчи ишемик инсультни эрта ташҳислаш муаммосини ечилиши рационал даволашнинг ўз вақтида тайинланиши, чуқур ногиронликни бартараф қилиш ва унинг реабилитациясини сифатини ошириш борасидаги вазифаларни ечишда долзарб муаммо ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясида илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Ўткир инсультларни замонавий даволаш ва диагностика принциплари» мавзуси доирасида бажарилди.

Тадқиқотнинг мақсади метаболик синдромда ривожланган ўткир цереброваскуляр бузилишда клиник-неврологиква молекуляр-генетик омилларнинг аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

метаболик синдромда ишемик инсультнинг клиник-неврологик кечиши хусусиятларини аниқлаш;

метаболик синдромда ишемик инсульт ўтказган беморларда клиник-биохимик ва гемодинамик бузилишларнинг хусусиятларини текшириш;

ишемик инсульт ривожланишида васкулоэндотелиал қон томир ўсиш фактори (VEGFA) ва плеотроп цитокин (TGFb-1) генининг полиморф аллел турларининг аҳамиятини аниқлаш;

метаболик синдромда ишемик инсультнинг нейрометаболик давода неврологик ўзгаришлар динамикасини баҳолаш;

метаболик синдроми билан оғриган беморларда ишемик инсультнинг салбий оқибатларининг асосий предикторларини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти ишемик инсульт билан касалланган 41 ёшдан 72 ёшгача бўлган 188та бемор бўлди, улар орасидан 105 тасида метаболик синдроми ривожланган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида неврологик статусни комплекс текшируви ва нейровизуализацион усул натижалари ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари клиник-неврологик, инструментал текширув усуллари ва натижаларни статистик ишлов бериш аналитик усуллари қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

метаболик синдромли ИИда ривожланган беморларда қондаги липид спектри кўрсаткичлари (ЗЮЛП ва ЗПЛП), антропометрик кўрсаткичлар (ТВИ,

БА) билан мутаносиб тарзда ўзгариши ва бу кўрсаткичларнинг меъёрдан оғиш даражаси беморларнинг оғирлик даражасини белгилаб бериши исботланган;

илк бор метаболик синдромида ва метаболик синдромсиз ИИ ривожланган беморларда VEGFA генининг rs2010963 ва *TGFβ-1* генининг rs1800471 генотиби полиморфизмининг G/G генотиби аллелларининг учраш частотаси аниқланган;

VEGFA гени (rs2010963) полиморф вариантларининг ассоциацияси бош мияда ишемик инсультнинг ривожланишидаги аҳамияти (AUC=0,60), C/C вариантли гомозигот генотип ИИ ривожланиш хавфини ошириши, G/G генотип ИИга нисбатан протектив маркер эканлиги исботланган;

гетерозигот генотипли rs2010963 VEGFA гени полиморфизми ассоциацияси брахиоцефал артерияларни оғир ва критик даражадаги стенози ва «ёввойи» генотип G/G ни полиморфизми rs1800471 гени *TGFβ-1* ҳимоявий аҳамияти юқорилиги аниқланган;

метаболик синдром билан оғирган беморларда ИИ нохуш оқибатларининг МС компонентлари билан ўзаро таъсири ва яққоллиги ҳамда давомийлигига боғлиқлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

метаболик синдроми билан ИИ ривожланишида клиник, нейровизуализацион, иммунофермент текширув усулларини қўллаш паталогик процессни ўз вақтида аниқлаш ва рационал терапия усулини қўллаш имконини беради;

метаболик синдромли ИИ ўтказилган беморларни олиб бориш ва уларнинг меҳнат қобилиятини тиклаш дастурларига ёндашувларни ишлаб чиқиш ва татбиқ этиш беморларда кейинги асоратларни камайтиришга, транзитор ишемик хуруж (ТИХ) ва церебрал ишемик инсульт каби бош мия қон томирлари касаллигининг қайта ривожланишига йўл қўймаслик имконини яратган;

метаболик синдромида ИИ ўтказган беморларга нейрометаболик воситаларни қўллаш даволаш босқичларида неврологик ва аъзолардаги функционал ўзгаришларни ва хаёт сифатини ошириш имконини таъминлайди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан туғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник-неврологик, инструментал ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги; олинган хулосаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти диссертациянинг асосий ҳолатлари, хулосалар МСдаги инсультларни эрта ташхислаш, клиник-неврологик хусусиятларнинг ўзига хослигини ўрганиш, шунингдек инсультларни комплекс даволаш ва диагностика қилиш имконини яхшилаш билан изоҳланади. Бундан ташқари, ИИ беморлар орасида rs1800471 (915G>C (Arg25Pro)) гени *TGFβ-1* ва rs2010963 (-634G>C) VEGFA гени полиморфизми ва аллеллар частотасини

ўрганиш касаллик кечиши прогнозини аниқлаш тактикасини танлаш имконини беради;

Тадқиқот натижалари ишлаб чиқилган диагностик муолажаларни тадбиқ этиш орқали МСда ривожланган ИИни эрта аниқлаш ва прогнозини оптималлаштириш имконини беради. Олинган тадқиқот натижалари МС фонида ИИ ривожланган беморларда патофизиологик даволаш усуллари аниқлаш ва қўллаш имконини беради. Тадқиқот натижалари МСда ривожланган цереброваскуляр касалликларни даволаш ва диагностикасига тавсия бериш, метаболик бузилишларни аниқ коррекция қилиш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Метаболик синдромда ИИ ўтказган беморларни даволаш чора –тадбирлари буйича олинган илмий натижалар асосида:

«Нейрометаболическая терапия ишемических инсультов при метаболическом синдроме» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 20 декабрдаги 8н-д/283-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома МСда ИИ билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигини яхшилаш ва хаёт сифатини ошириш имконини берган;

МСда ИИ билан хасталанган беморларни консерватив усул билан даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида олинган илмий натижалар Ўзбекистон Республикасининг даволаш-профилактика муассасаларига, хусусан Андижон тиббиёт институти ва Тошкент тиббиёт академияси клиникаларида амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 11 январдаги 8н-з/4-сонли маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши метаболик синдромда ишемик инсульт билан хасталанган беморларни реанимацион бўлимларда даволаш муддатларини қисқартириш ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари илмий амалий анжуманларда, жумладан, 2та халқаро ва 3та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 27 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та илмий мақола, шундан 4та республика ва 2та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва хажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шархи, тадқиқот материал ва методлари, тадқиқот натижалари, хулоса, амалий тавсия ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг хажми 120 бетни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, илмий изланиш мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, илмий изланиш натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Инсулт муаммосига замонавий ёндашув**» деб номланган биринчи бобида ИИ ва МСни адабиётлардаги манбаси ва таҳлили, учраш частотаси келтирилган. МСда цереброваскуляр бузилишлар ривожланиш хавф омиллари ва генетик аспекти, ИИларни комплекс ташхислаш ва даволаш усуллари ёритилган.

Диссертациянинг «**Метаболик синдромида ўткир цереброваскуляр бузилишда тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник, лаборатор, ультратовуш, нур текширувлари натижалари ёритилган.

Тадқиқот давомида олинган илмий натижалар асосида ТТА 1-клиникаси интенсив неврология ва терапия реанимация бўлимларида цереброваскуляр касаллик бўйича даволанган 279 та беморни текширув ва даволаш натижалари проспектив ўрганилган. Беморлар 40-85 ёшгача бўлган аёл ва эркак беморлар олинган бўлиб, улар 2-та гуруҳга бўлинган. Биринчи гуруҳни 188 та ишемик инсулт билан касалланган беморлар ташкил қилди (ўртача ёши $59,86 \pm 8.95$) (асосий гуруҳ). Улардан 105та бемор (ўртача ёш 58 (50;65) метаболик синдромида ишемик инсулт ривожланган бўлиб, МСнинг 3 ва ундан кўп компоненти мавжуд (1-кичик гуруҳ), 83та бемор (ўртача ёш 63 (55;70)) - МСни 1, 2 компоненти бор ёки МСсиз (2-кичик гуруҳ). Ишемик инсулт ташхиси 188 (100,0%) та беморни компьютер - томография текшируви орқали тасдиқланган. Назорат гуруҳига 91 та соғлом одамлар олинган. Инсулт оғирлик даражаси NIHSS, неврологик етишмовчилик даражаси Скандинавия ва кундалик фаоллигини Бартел шкалалари ёрдамида касалликни даволашнинг 1, 10, 35 суткасида текшириш орқали баҳоланган.

Асосий гуруҳдаги беморларни ёш бўйича тақсимланиши куйидаги жадвалда келтирилган (1-жадвал). МСли беморлар орасида энг кўп зарарланадиган ёш – 45-59 ёш (45,7%) ва 60-74 ёш (44,8%) ни ташкил қилди. МСсиз кичик гуруҳдаги беморлар орасида касалланишни юқори даражага қайд этилиши 60-74 ёшли (48,2%) беморлар орасида кузатилди, 45-59 ёшли беморлар эса 34,9%ни ташкил қилди ($X^2=1,16$ $p=0,28$). Таъкидлаб ўтиш жоизки, иккала гуруҳда ҳам 45 ёшдан кичик бўлган беморлани фақат эркаклар ташкил қилди.

Асосий гурухни жинси ва ёш бўйича тақсимланиши

Ёш гурухлари	МСли беморлар						МСсиз беморлар					
	Эркак		Аёл		Жами		Эркак		Аёл		Жами	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
45≥	3	6,98		0	3	2,86	2	3,7		0	2	2,41
45-59	18	41,9	30	48,4	48	45,7	20	37	9	31	29	34,9
60-74	19	44,2	28	45,2	47	44,8	27	50	13	44,8	40	48,2
75≤	3	6,98	4	6,45	7	6,67	5	9,26	7	24,1	12	14,5
Жами	43	100	62	100	105	100	54	100	29	100	83	100

МСли 45-59 ёш гурухини иккала кичик гурухида ҳам аёллар улуши қуйидагини ташкил қилди $76,9\% \pm 6,7\%$. Худди шу ёш гурухидаги эркак беморлар гурухи билан таққослаганда натижалар статистик жихатдан аҳамиятли эканлиги аниқланди ($X^2 = 7,16$ $p=0,001$). Бу гурухда МСли аёлларни учраш даражаси қуйидагича $OR=3.7$ ($95\% CI=1.4-9.9$) МСсиз гурухга қараганда юқори эканлиги кузатилди. 60-74 ёш гурухини кичик гурухларга тақсимланишини таҳлил қилинганда қарама-қарши кўриниш аниқланди. Ушбу гурухда МС ривожланиш хавфи иккала жинс орасида бир хил нисбатда эканлиги аниқланди, МС ривожланмаслиги қуйидагига тенг бўлди $OR=3.02$.

Шунингдек, кичик гурухлар орасида жинсий белгиси бўйича статистик жихатдан аҳамиятли бўлган фарқ аниқланди ($X^2 = 10,8$, $p=0,001$). МСли гурухдаги беморлар орасида аёл жинсидаги беморлар устунлик қилди (59%), МСсиз гурухда эса эркак жинсидаги беморлар устунлик қилди (65%). Антропометрик кўрсаткичлар(абдоминал семириш ва БА кўрсаткичлари)ва метаболик бузилишларни ифодаловчи лаборатор таҳлиллар(липид спектри холати (ХЛ, ЗПЛП, ТГ), қанд миқдори, фибриноген) бўйича ҳам кичик гурухлар орасида статистик жихатдан аҳамиятли бўлган фарқ аниқланди.

Диссертациянинг «**Метаболик синдромдаги ишемик инсультларнинг клиник-гемодинамик ва биокимёвий хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида клиник, лаборатор, ультратовуш, нур ташхиси текширув методларидан фойдаланилганлиги ёритилган.

Ўткир цереброваскуляр бузилиши бор беморларнинг барчаси касалхонага касалликнинг ўта ўткир даврида олиб келинган. Касалликнинг даслабки 6 соатида фақат 15та бемор стационарга мурожаат қилган бўлиб, ўткир цереброваскуляр бузилиш кузатилган беморларнинг жами сонини 7,57%ни ташкил қилади. Касалликнинг биринчи клиник симптомлари пайдо бўлган вақтдан дастлабки 24 соат мобайнида беморларнинг 48,71% касалхонага ташриф буюрган, қолган 43,28% касаллик бошланишидан бир кундан кейин кечроқ ташриф буюрган.

Анамнестик маълумотлар ва ўтказилган клиник-инструментал ва лаборатор текширувлар натижаларини таҳлил қилинганда ишемик инсультнинг қуйидаги патогенетик типларини учраши ташхисланди: атеротромботик - 77та

беморда (40,96%), кардиоэмболик типлари - 64та беморда (34,04%), лакунар - 47та беморда (25%) (2-жадвал).

2-жадвал

Беморларда ишемик инсультларни подтиплари бўйича тақсимланиши.

Инсульт типлари	МС		МСсиз		Жами	
	абс	%	Абс	%	абс	%
АТИ	53	50,48	24	28,92	77	40,96
КЭИ	33	31,43	31	37,35	64	34,04
ЛИ	19	18,10	28	33,73	47	25,00

Таъкидлаб ўтиш жоизки, МСли гурухда атеротромботик инсультларни учраш миқдори МСсиз гурухга нисбатан юқори эканлиги кузатилди ва мос равишда қуйидаги кўрсаткичларни кўрсатди 50,48 % ва 28,92% ($p=0.003$). МСли беморларда атеросклеротик жараёни кескин даражада ривожланганлиги бош мия қон томирларини дуплекс текширувида ўз тасдиғини топди, яъни МСли беморларни 100%да, МСсиз беморларни эса 80%да атеросклеротик пиллакчалар аниқланди. Кардиоэмболик инсульт МС ва МС сиз гурухларда деярли бир хил даражада учради – 33% ва 31% ҳолатларда мос равишда ($p=0.01$). Бу беморларнинг ҳаммасида бўлмачалар хилпилловчи аритмияси ва блокадалар топилди. ЛИни учраш сони МСсиз гурухдаги беморларда аҳамиятли даражада кўп аниқланди. Инсультнинг бу патогенетик типи МСсиз беморлар гурухининг 33,73%да, МСли беморларни эса 18,10%да аниқланди ($p=0.2$). Беморларнинг ҳаммаси артериал гипертония билан хаста.

Ишемик инсультнинг оғирлиги ва неврологик етишмовчиликни даражаларининг ўзаро таққослама таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, метаболик синдром фонида ривожланган ишемик инсульт оғир ва қўпол неврологик бузилишлар билан кечиши аниқланди. Беморларда хуш бузилиш даражалари Глазго кома шкаласи орқали баҳолаш шуни исботладикки хушнинг аниқ бўлиши ва атроф муҳитга адекват рақциясини сақлаб қолган беморлар 149та (79,2%) ни ташкил қилди. Хар-хил даражада ифодаланган хуш бузилишлари 39та (20,74%) беморда кузатилди, улар орасидан 19та (48,71%) беморда қарахтлик-хуш бузилишининг енгил даражаси аниқланди. 13та (33,3%) беморда эса сопор ҳолати, хушнинг тўлиқ бузилиши ёки кома ҳолати эса 7та (17,9%) беморда кузатилди.

Беморларда касаллик оғирлик даражаси NIHSS ва неврологик етишмовчиликни Скадинавия шкаласи орқали баҳолаганда ўткир церебрал бузилиши бор беморларни қуйидаги гурухларга ажратиш имконини берди: ўта оғир ҳолатдаги беморлар, оғир ҳолатдаги беморлар, ва ўрта оғирлик даражадаги беморлар каби.

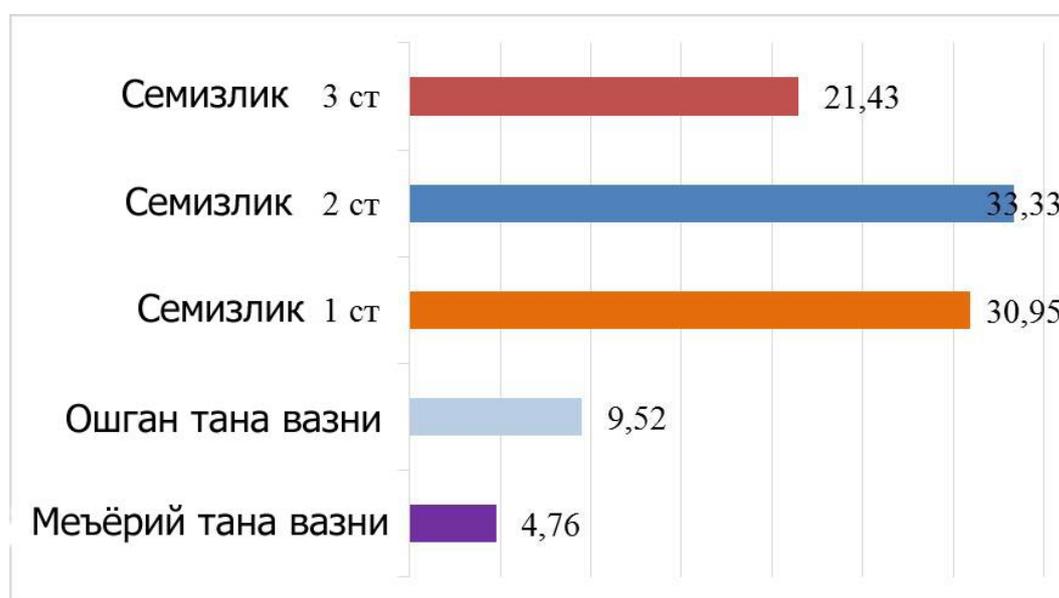
NIHSS шкаласи бўйича ўртача кўрсаткичлар кичик гурухларда ишончли даражада фарқ қилди (3-жадвал). Бу шу билан исботландики, МСли 90% беморлар орасида оғир (60%) ва ўта оғир (36,9%) ҳолатдаги беморлар бўлган бўлса, МСсиз гурухдаги беморлар орасидан 34,9% ўрта оғир ҳолатда, 60,2% оғир ва фақатгина 4,8% ўта оғир ҳолатдалиги аниқланди.

Беморларни оғирлик даражасини NIHSS шкаласи бўйича натижаларини тақсимланиши

NIHSS бўйича баллар	МС		МСсиз		Жами	
	абс	%	абс	%	абс	%
9-18 б	4	3,8	29	34,9	33	17,6
19-28 б	63	60,0	50	60,2	113	60,1
29-38 б	38	36,2	4	4,8	42	22,3

Скандинавия шкаласи бўйича кескин неврологик етишмовчилик МСли беморларни 41%да учради. МСсиз беморлар гуруҳида бу кўрсаткич 9,64%га тенг бўлди ($p=0.007$). Ўртача неврологик етишмовчилик 56% ва 62,5% беморларда мос равишда аниқланди ($p=0.4$). Енгил ривожланган неврологик етишмовчилик МСсиз беморларни 27,71%да, МСли беморларни эса фақат 2,86%да аниқланди ($p=0.0007$).

Кундалик ҳаёт тарзининг фаоллигини Бартел индекси бўйича баҳолаш натижаларига қараб беморлар 4 гуруҳга бўлинди. Кундалик ҳаёт фаолиятидаги қарамлик МСли беморларда 38,1% ва МСсизда 6,02%ни ташкил қилди. Яққол қарамлик мос равишда 59% ва 65% беморларда учради. Ўртача даражадаги қарамлик 3та (2,86%) ва 15та (18,07%) беморда аниқланди.



1-расм. ИИ оғирлигининг ТВИ (семизлик) даражаси билан беморларни тақсимланиши

Антропометрик ва клиничко-неврологик кўрсаткичларни таққослама тахлили ўтказилганда шу нарса аниқландики, ТВИ ва БА ўлчами бемор оғирлик даражаси билан ўзаро мусбат корреляцион боғланишга эга ($r=0,63$; $p<0,001$ БАга ва $r=0,53$ $p<0,001$ ТВИга). МСфонида ИИ ривожланган беморларда семизликнинг ҳам бирга учраши ушбу касаллик кечишини сезилари даражада оғирлаштирди. Таъкидлаш жоизки, ўта оғир ҳолатдаги инсулт ривожланган

беморларни 54,7%да семизликнинг II ва III даражаси, 30% беморда эса I даражаси, ва фақатгина 13,7% ТВИ 30дан паст эканлиги аниқланди (1-расм).

Дислипидемияни ифодаланганлик даражасини баҳолаш учун МСнинг чегаравий ҳолатидаги кўрсаткичларини қўлладик (4-жадвал). Метаболик синдромли кичик гуруҳлардаги беморларнинг 1/3 қисмида қондаги липид спектри кўрсаткичлари референт чегарадан юқори бўлди (ЗПЛП), худди шу гуруҳдаги беморларнинг барчасида (100%) триглицеридлар даражаси чегаравий белгидан юқори бўлди.

4-жадвал

Липид спектри кўрсаткичларини қондаги миқдориға қараб гуруҳларда тақсимланиши

Қондаги липид спектри кўрсаткичи		МСли		МСсиз		Жами	
		абс	%	абс	%	абс	%
ЗЮЛП кўрсаткичи	<1 мм/л	75	71,4	15	18,1	90	47,9
	>1 мм/л	30	28,6	68	81,9	98	52,1
ЗПЛП кўрсаткичи	>3 мм/л	86	81,9	45	54,2	131	69,7
	<3 мм/л	19	18,1	38	45,8	57	30,3
ТГ кўрсаткичи	>1,7 мм/л	105	100,0	39	47,0	144	76,6
	>1,7 мм/л	0	0,0	44	53,0	44	23,4
УХ кўрсаткичи	>5 мм/л	8	7,6	36	43,4	44	23,4
	5-6,4 мм/л	55	52,4	42	50,6	97	51,6
	6,4-7,8 мм/л	42	40,0	5	6,0	47	25,0

МСсиз гуруҳда шундай кўрсаткич липид спектрини кўп параметрлари бўйича беморларнинг ½ қисмида чегаравий ҳолатдан юқорилиги аниқланди. Кўрсаткичларни сезиларли оғиши фақат ЗЮЛП даражасида аниқланган бўлиб, у 81,9% беморларда аниқланди. Қондаги холестерин миқдорини баҳолашда бу кўрсаткич 3 босқичга бўлиб олинди.

Иккала кичик гуруҳлардаги беморларда ҳам холестерин миқдорининг энгил ошиши устунлик қилди, МСли беморларда у 52,4% ва МСсиз беморларда эса 50,6%ни ташкил қилди. Холестерин миқдорининг ўртача миқдорда ошиши МСли беморларни 40%да, МСсиз беморларни эса 6% да аниқланди. Нормал даражадаги холестерин асосан МСсиз беморлар гуруҳида аниқланган бўлиб, 43,4%ни ташкил қилди, МСли беморлар гуруҳида бу кўрсаткич 7,6%га тенг бўлди. Холестериннинг юқори даражаси >7.8 моль/л ҳеч бир беморда аниқланмади.

Липид спектрида фарқ бўлишига қарамасдан, инсулт оғирлик даражасини патогенезида ЗЮЛП ва ЗПЛП хал қилувчи рол ўйнайди. Уларни нормал ҳолатга келтириш АТИ ривожланишини олдини олади лекин КЭ инсулт ривожланишини тўхтата олмайди.

МСли беморларнинг ҳаммасида гипергликемия ҳолати аниқланди ва 98,10% беморда нахорги қондаги қанд миқдори 7,1 ммоль/л дан юқори кўрсаткични ташкил қилди, бу қанд алмашинувининг оғир даражада бузилиши

борлигидан гувоҳлик беради. МСсиз беморлар гуруҳида гипергликемия ҳолати фақат 11та (13,25%) беморда аниқланди, улардан 5та(6,02%) қондаги қанд миқдори 7,1 ммоль/лдан юқори эканлиги кузатилди. Беморларнинг кўп қисмини анамнезида қандли диабет 5-10 йилдан ошиқ эканлиги аниқланди, бу шу беморларда оғир қон томир асоратлари, яъни ретинопатия, нефропатия, нейропатия ва оғир бош мия қон айланишини бузилишига олиб келувчи микроангиопатия ривожланиш эҳтимоллигини оширади. Шунингдек, касалликни оғирлик даражаси билан қондаги қанд миқдори ўртасида ўзаро боғлиқлик борлиги аниқланди ($r = 0.54$; $p > 0.001$) ва бу гуруҳлар орасида ўртача кўрсаткичларни ишончли даражада фарқли эканлигини ифодалаб берди: ИИ ўрта оғирликда кечишида ўртача кўрсаткичлар 7,1 (6;8,3), $p < 0,001$, ва ўта оғир даражадаги ИИ гуруҳида 10,35 (8,5;15,7), $p < 0,001$, оғир даражадаги беморлар гуруҳида ишончли фарқ топилмади. (9 (6,05;10,9), $p = 0,902$) (5-жадвал).

5-жадвал

Веноз қондаги қанд миқдори билан касаллик оғирлик даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик

NIHSS бўйича балл	Қондаги қанд миқдори [Me (LQ; UQ)]	P
9-18 б	7,1 (6;8,3)	<0,001
19-28 б	9 (6,05;10,9)	0,902
29-38 б	10,35 (8,5;15,7)	<0,001

Кичик гуруҳлардаги дуплекс сканирлаш натижалари бир-биридан фарқ қилди (6-жадвал). Гуруҳлараро таҳлил қилинганда томирларнинг тўлиқ окклюзияси МСли беморларнинг 11тасида (18,03%), МСсиз беморларнинг эса 3тасида (6,25%) аниқланди. Шунингдек, томирларни 60%гача стенози МСли беморларда 23та (37,70%) кузатилди. Қон томирлар бушлиғи нормал ҳолати МСсиз гуруҳда устунлик қилди ва 18та(37,5%) ни ташкил қилди, МСли гуруҳда бу 3та (4,92%) ни ташкил қилди. Дуплекс сканер текшируви ўтказилган беморларнинг орасида 40та (36,70%) беморда 60%дан кам қон томир стенози устунлик қилган бўлса, тўлиқ қон томир окклюзияси 14та (12,84%) беморда аниқланди.

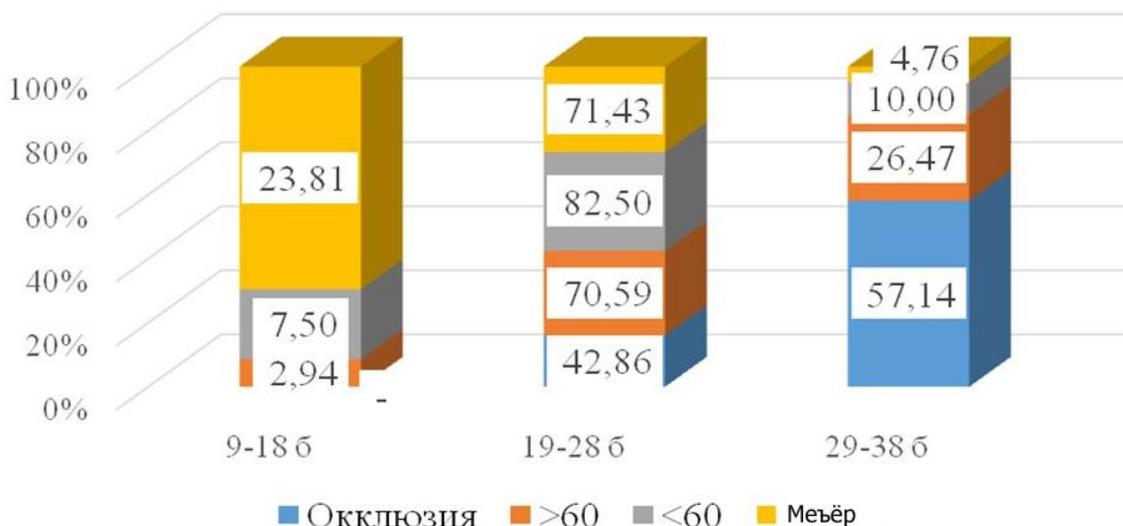
6-жадвал

Гуруҳларда қон томирларни дуплекс сканирлаш текшируви натижаларини таққослаш

Натижалар	МС		МСсиз		Жами		P
	абс	%	абс	%	абс	%	
Окклюзия	11	18,03	3	6,25	14	12,84	P<0.01
>60	23	37,70	11	22,92	34	31,19	
<60	24	39,34	16	33,33	40	36,70	
Норма	3	4,92	18	37,50	21	19,27	
Жами	61	100	48	100	109	100	

Дуплекс сканерлаш ва NIHSS шкаласи натижаларини тахлилида инсультнинг ўта оғир даражадаги беморлар орасида томирларнинг тўлиқ окклюзияси 57,14% да аниқланди. Томир бўшлиғи ахамиятли стенози (60% юқори) бўлган 26,47% беморларда ўта оғир даражаси, 2,94% беморда ўртача оғирликда кузатилди. Худди шу гуруҳда ахамиятсиз стенози (60%дан кам) 10% беморда ташхисланди касаллик ўтаоғир даражада кечуви 7,5% ўртача оғирликда кечиши аниқланди. Ўтаоғир даражаси 4,76% томир бўшлиғининг нормал ҳолати аниқланди (2-расм).

Метаболик синдромили 61та беморларни 26та (42,62%)да брахиоцефал артерияси патологик деформацияси аниқланди, шулардан кинг-кинг 57,69%, S-симон қийшайиш 23,08% кузатилди. МСсиз 31та (64,8%) беморда паталогик деформация аниқланиб, шулардан S-симон қийшайиш 65,63%. аниқланди

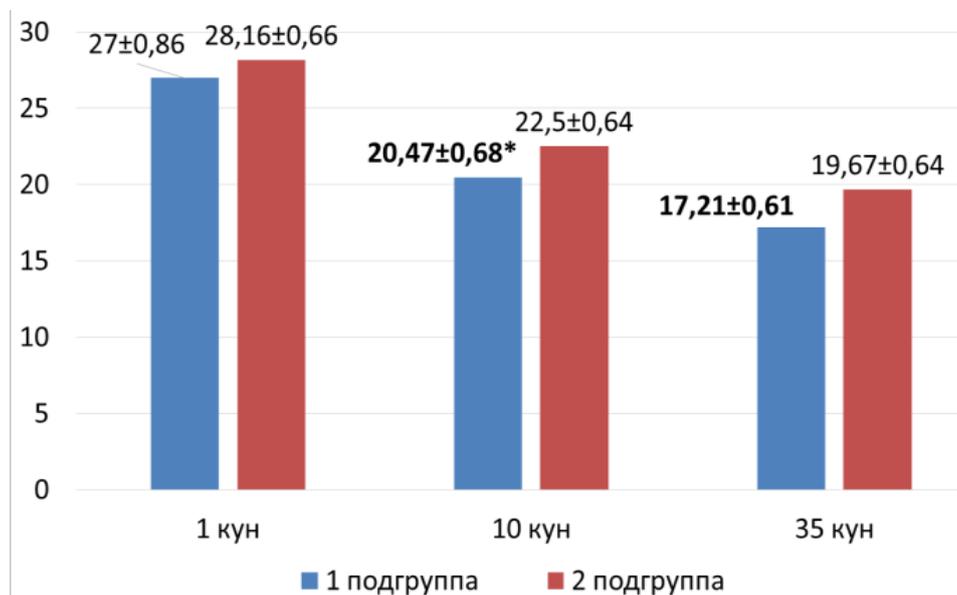


2-расм. БЦАнинг дуплекс сканер натижалари ИИ оғирлик даражаси кесимида таққослаш.

Ишемик инсультли беморларни динамикада текшириш ва ҳолатини объективлаштириш мақсадида цитофлавин препарати билан олиб борилган комплекс терапия ва базис препаратлар билан олиб борилган терапия эффективлигини таққослаш учун беморлардаги неврологик белгиларни NIHSS ва Скандинавия шкалалари бўйича баҳолаш олиб борилди.

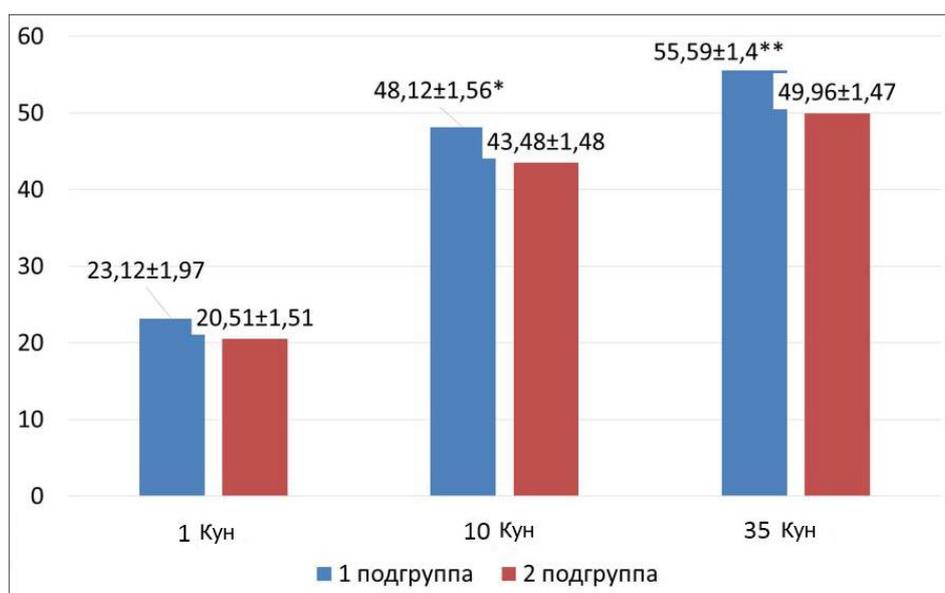
3-расмда кўриниб турганидек касалликнинг дастлабки 10 кунда динамикада ижобий натижа олинди, инсульт оғирлик даражаси бўйича беморлар ҳолатини яхшиланиши цитофлавин препарати билан ва базис препарат билан даволаш олиб борилган гуруҳларда ишончли даражада фарқ аниқланди ($p < 0,05$). Цитофлавин препарати қўлланган гуруҳда касалликнинг 35-кунда NIHSS шкаласи бўйича йиғилган клиник балл $17,21 \pm 0,61$ гача камайди, базис препарат қўлланган гуруҳда эса $19,67 \pm 0,64$ баллгача камайди, бу иккала ҳолат ҳам неврологик етишмовчиликни камайганлигини ва касалликни ижобий прогнози ҳақида гувоҳлик беради. Лекин, цитофлавин ва базис препарат билан даволаш эффективлигини клиник текширилганда NIHSS шкаласи бўйича касалликнинг 10 ва 35-кунда неврологик етишмовчиликни тикланишида статистик жихатдан ахамиятли бўлган ижобий фарқ аниқланди

($p < 0,05$). Таққосланган гуруҳларда фақатгина неврологик етишмовчиликни NIHSS шкаласи бўйича регрессини аниқлабгина қолмасдан, балки цитофлавин фонида беморларда неврологик функцияларни тикланиш темпини ҳам ошганлиги аниқланди.



3-расм. Беморлар оғирлик даражасини динамикада NIHSS шкаласи бўйича баҳолаш.

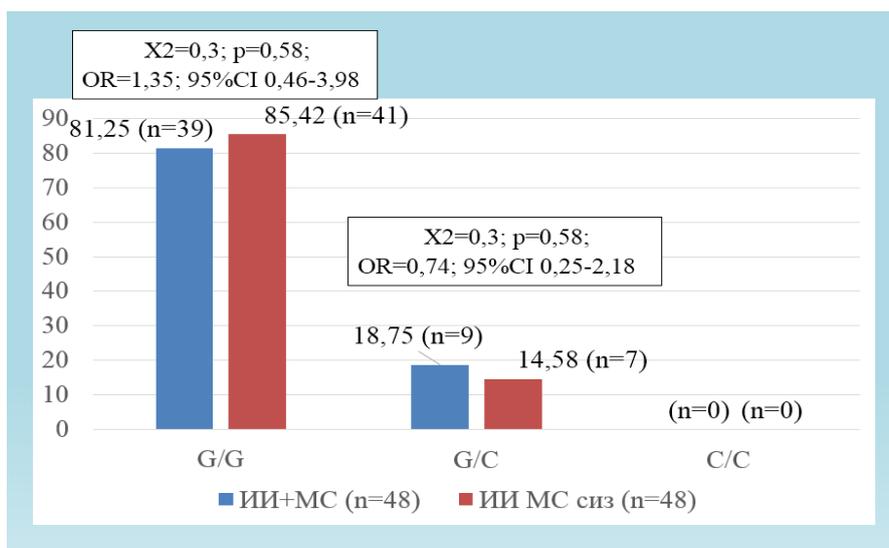
4-расмда кўриниб турганидек, беморларни функционал имконияти Бартел индекси орқали баҳоланганда иккала гуруҳда ҳам ўрта даражада ифодаланган дезадаптация ҳолатига мос келди. Даволаш жараёнидаги функционал ҳолатни тахлитл шуни кўрсатдики, Цитофлавин қабул қилган ИИ беморларда 10-кунда ҳам, 35- кунда ҳам ўз ўзига хизмат кўрсатиш имконияти кескин даражада ошганлигини кўрсатди. Дафолаш жараёнида Бартел индекси кўрсаткичи 1 кичик гуруҳда статистик жихатдан ошди, бунда бузилган функцияларни қайта тикланиши Цитофлавин қўлланганда янада юқори даражада кузатилди ($p < 0,01$).



4 - расм. Беморлар оғирлик даражасини динамикада Бартел шкаласи бўйича баҳолаш.

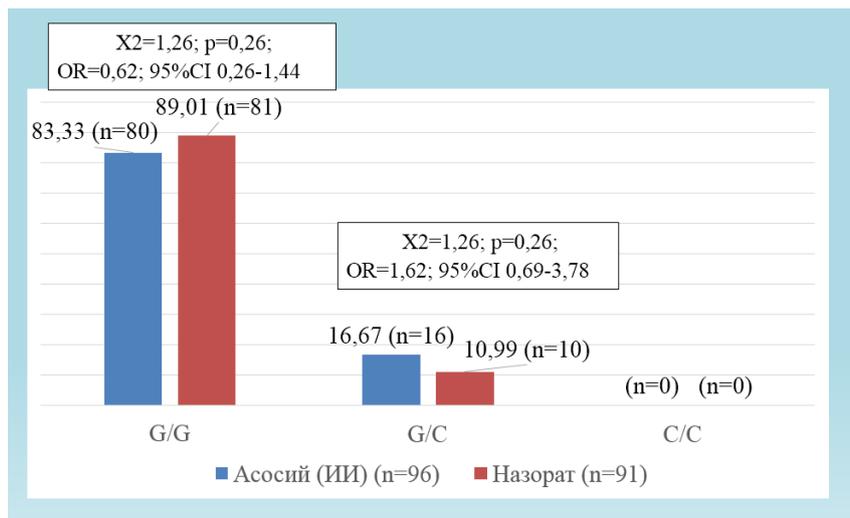
Диссертациянинг «Ўткир цереброваскуляр касаллик ривожланишида VEGFA ва TGFβ-1 гени полиморф аллел вариантлари ахамиятини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида TGFβ-1 гени rs1800471 (915G>C (Arg25Pro)) аллели полиморфизмини популяцияда ва ИИ ривожланган беморларда тарқалиш частотаси ўрганилганлик натижалари келтирилган. Популяциядан саралаб олинганда мутант аллел «С» асосий гуруҳда назорат гуруҳдагига нисбатан кўп учради (8,33% ва 5,49%) мос равишда, частота «ёввойи» аллел «G» эса назорат гуруҳида кўпроқ учради (91,67% - асосий гуруҳ; 94,51% – назорат гуруҳ), лекин иккала гуруҳда ҳам кўрсаткичлар фарқи статистик жихатдан ахамиятли эканлиги аниқланмади ($\chi^2=1,16$; $p=0,28$; OR=0,64; 95% CI 0,28-1,45). Бизнинг текширувимиздан олинган маълумотлар «С» аллели ва TGFβ-1 гени rs1800471 полиморфизми ва метаболлик синдромда ИИ ривожланиши ўртасида ҳеч қандай ассоциация йўқлигини кўрсатди. Иккала ўрганилган кичик гуруҳлардаги ИИ беморларда «С» вариантли аллел популяциядаги назорат гуруҳига нисбатан кўп учради.

Қизиқарли томони шундаки, назорат гуруҳи билан таққослаганда «С» аллели частотаси метаболлик синдром фонида ривожланган ИИ ли беморлар гуруҳида юқори нисбатда эканлиги аниқланди (А кичик гуруҳ) (5,49% – назорат; 9,38% – кичик гуруҳ А; $\chi^2=1,49$; $p=0,22$; OR=0,56; 95% CI 0,22-1,43). МСсиз ИИ ривожланган беморлар гуруҳида (Б кичик гуруҳ) «С» аллел А гуруҳдагига нисбатан кам учради (Б кичик гуруҳ – 7,29%; А кичик гуруҳ – 9,38%; $\chi^2=0,27$; $p=0,6$; OR=1,32; 95% CI 0,47-3,69) ва Б гуруҳдаги ушбу кўрсаткичларга қарамасдан улар назорат гуруҳига нисбатан статистик жихатдан ахамиятли фарқ қилмади (7,29% ва 5,49%; $\chi^2=0,35$; $p=0,552$; OR=0,74; 95% CI 0,27-2,01). Полиморф аллел учраш частотасини ўрганишимиздаги маълумотлар шуни кўрсатдики, TGFβ-1 гени rs1800471 полиморфизми «С» аллелини ташувчанлик беморларда МС бор ёки йўқлигига қарамасдан ИИ ривожланиш хавфига ҳеч қандай таъсир қилмаслиги аниқланди (5-расм).



5-расм. TGFβ-1 гениниг rs1800471 генотипининг полиморфизмининг ИИ+МС ва ИИ МС сиз беморларда учраш частотаси

TGFβ-1 гени rs1800471 полиморфизми генотипик вариантлари тақсимланишини таҳлил қилиш популяцион гуруҳдаги ИИсиз шахсларда «ёввойи» аллелни гомозигота генотипини устунлик қилишини аниқлади (89,01%). G/G генотипи частотаси асосий гуруҳдаги беморларда, шунингдек, А ва Б кичик гуруҳларда бир-бирига яқин бўлган кўрсаткичларда эканлиги топилди; бунда ҳеч бир беморлар гуруҳида назорат гуруҳидаги кўрсаткичга нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ бўлмади (назорат – 89,01%; асосий гуруҳ – 83,33%; $\chi^2=1,26$; $p=0,26$; OR=0,62; 95% CI 0,26-1,44; А кичик гуруҳ – 81,25%; $\chi^2=1,6$; $p=0,21$; OR=0,53; 95%CI 0,2-1,42; Б кичик гуруҳ – 85,42%; $\chi^2=0,38$; $p=0,54$; OR=0,72; 95%CI 0,26-2,04) (6-расм).

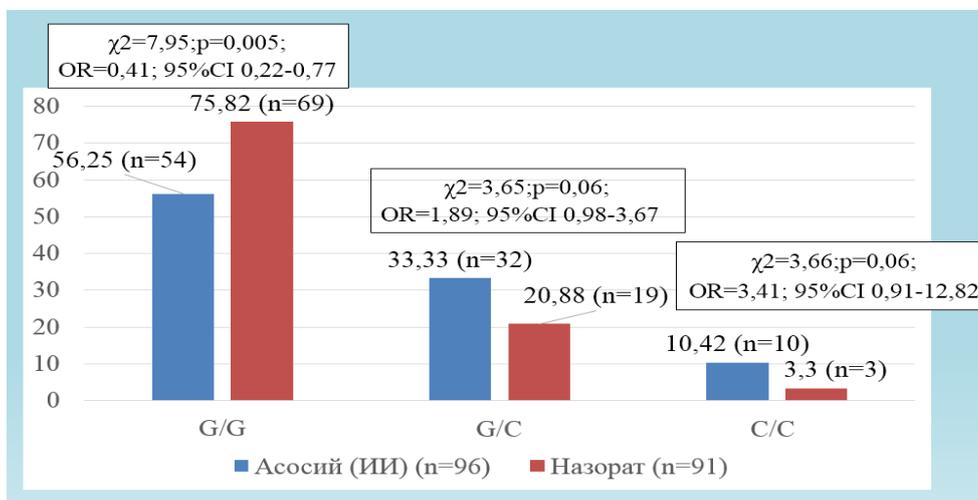


6-расм. TGFβ-1 гениниг rs1800471 генотипининг полиморфизмининг асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда учраш частотаси.

VEGFA гени rs2010963 полиморфизми аллелларини тарқалиш частотаси ўрганилганда ИИли беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳида таққослаганда «С» мутант аллели назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда статистик жиҳатдан кўп учради (асосий гуруҳдаги беморлар – 27,1%; назорат – 13,7%; $\chi^2=10,18$; $p=0,001$; OR=0,43; 95% CI 0,25-0,73). «G» ёввойи аллели эса назорат гуруҳида тегишли равишда юқори чиқди (назорат – 86,3%; асосий гуруҳдаги беморлар – 72,9%; $\chi^2=10,18$; $p=0,001$; OR=0,43; 95%CI 0,25-0,73) (6-расм). Олинган маълумотлар VEGFA гени rs2010963 полиморфизми «С» аллели ташувчанлиги ва ИИ ривожланиши ўртасида ассоциация борлигини тахмин қилиш имконини беради. Ёввойи аллель «G» гени ЦВК ривожланишида мойиллиги йўқ бўлиб, у текширувларимизда протектив характерга эга.

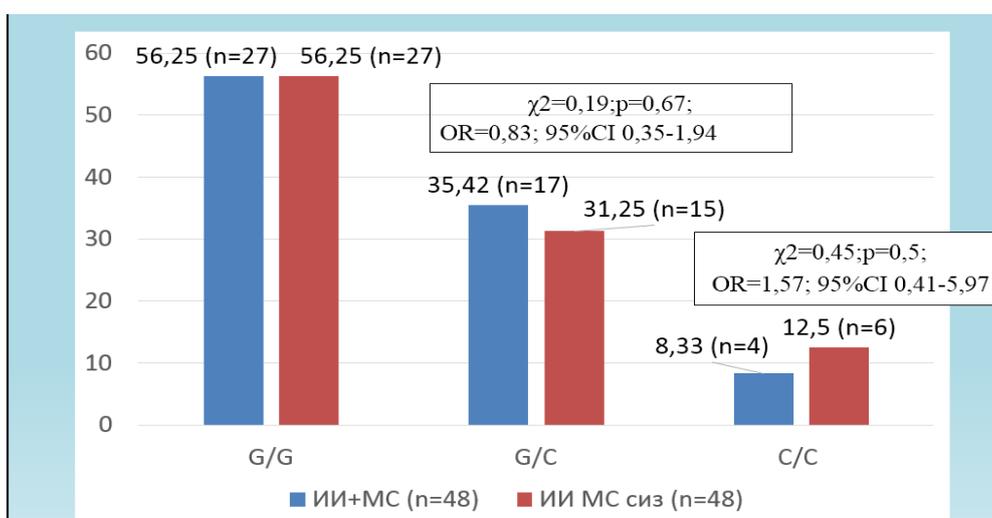
Иккала ўрганилган ИИли гуруҳларда «С» вариантли аллели популяцион назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада кўп учради. Бунда, «С» аллелни учраш частотаси метаболик синдромсиз ИИ ривожланган беморлар гуруҳида ҳам (Б кичик гуруҳ), (Б кичик гуруҳ – 28,13%; назорат – 13,74%; $\chi^2=8,56$; $p=0,003$; OR=0,41; 95%CI 0,22-0,75), ва МС фонида ИИ ривожланган беморлар гуруҳида ҳам юқори нисбатда эканлиги аниқланди (А кичик гуруҳ), (кичик гуруҳ А – 26,04%; назорат – 13,74%; $\chi^2=6,45$; $p=0,01$; OR=0,45; 95% CI 0,24-0,84). «С» аллелни учраш частотасини солиштирма таҳлили иккала ўрганилган гуруҳларда аҳамиятли бўлган фарқни ифодаламади (А кичик гуруҳ – 26,04%; Б

кичик гурух – 28,13%; $\chi^2=0,11$; $p=0,75$; $OR=0,9$; 95%CI 0,48-1,7). Олинган маълумотлар «С» аллелини ташувчанлик ИИ ривожланиш эхтимолини ошириши хақида гувоҳлик беради, лекин А ва Б гурухлар орасида ахамиятли катта фарқнинг йўқлиги ЦВК ривожланишида ген полиморфизмини метаболик синдром билан боғлиқ эмаслигини кўрсатди.



7-расм. VEGFA гениниг rs2010963 генотипининг полиморфизмининг асосий ва назорат гурухидаги беморларда учраш частотаси

VEGFA гени rs2010963 полиморфизми генотипик вариантларини тарқалиши тақлил қилинганда популяцион назорат гурухидаги шахсларда «ёввойи» аллел бўйича гомозигота генотипни устунлиги аниқланди (75,82%). G/G генотип частотаси асосий гурухдаги беморларда, шунингдек А ва Б кичик гурухдаги беморларда деярли бир хил бўлди ва назорат гурухидан ишончли даражада фарқ қилди (назорат- 75,82%; асосий гурух - 56,25%; $\chi^2=7,95$; $p=0,005$; $OR=0,41$; 95% CI 0,22-0,77; А кичик гурух - 56,25%; $\chi^2=5,64$; $p=0,02$; $OR=0,41$; 95% CI 0,19-0,86; Б кичик гурух – 56,25%; $\chi^2=5,64$; $p=0,02$; $OR=0,41$; 95% CI 0,19-0,86) (7-расм). Олинган маълумотлар «ёввойи» аллел бўйича гомозигота генотипни ИИга нисбатан протектив таъсир кўрсатишидан гувоҳлик беради.



8-расм. VEGFA гениниг rs2010963 генотипининг полиморфизмининг ИИ+МС ва ИИ МС сиз беморларда учраш частотаси .

Гетерозигота генотипни энг кам учраш частотаси назорат гурухида қайд этилди (20,88%). Асосий гурухдаги ИИ беморлар гурухида G/C генотипини учраш частотаси назорат гурухидагига нисбатан етарли даражада юқори бўлмади (33,33% ва 20,88%; $\chi^2=3,65$; $p=0,06$; OR=1,89; 95%CI 0,98-3,67). Кичик гурухлардаги ИИли беморларда ҳам гетерозиготали генотип популяцион назорат гурухидагига нисбатан кўп учради (А кичик гурух-35,42%; $\chi^2=3,46$; $p=0,06$; OR=2,08; 95% CI 0,95-4,52; Б кичик гурух – 31,25%; $\chi^2=1,83$; $p=0,18$; OR=1,72; 95% CI 0,78-3,8). G/C генотипини учраши метаболик синдром фонидagi цереброваскуляар касалликни ривожланиш хавфини 1,7 марта, метаболик синдромсиз ривожланувчи ЦВК эса 2,1 мартага оширишига қарамасдан, гетерозигота генотипни учраш частотасини фарқи назорат гурухи ва ўрганилган гурухларда ахамиятсиз бўлиб аниқланди (8-расм). Шуниндек, гетерозигота генотипни ўрганилган кичик гурухларда ўзаро таққослаш орқали ахамиятли фарқини аниқлаш имкони бўлмади (А кичик гурух – 35,42%; Б кичик гурух - 31,25%; $\chi^2=0,19$; $p=0,67$; OR=0,83; 95%CI 0,35-1,94), ва бу ўрганилган полиморфизмни МСда ИИ ривожланиши билан ассоциация боғлиқлигини тасдиқламайди. Умуман олганда, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, *VEGFA* гени rs2010963 полиморфизми гетерозигот генотипи метаболик синдром билан ассоциацияланмаган бўлиб, ИИ ривожланишида алоҳида ахамият касб этади.

VEGFA гени rs2010963 полиморфизми гомозигот генотипли С/С мутант аллели популяцион назорат гурухда 3,3% ҳолатда учраган бўлса, ИИли асосий гурухдаги беморларда-10,42% ҳолатда учради ($\chi^2=3,66$; $p=0,06$; OR=3,41; 95%CI 0,91-12,82). Тадқиқот шуни кўрсатадики, ўзгарган аллел бўйича гомозигот генотипини ташувчанлик цереброваскуляар касаллик ривожланишини ишончли даражада оширмайди. Шуни аниқладикки, метаболик синдром фонидa ривожланган ИИли беморлар гурухида С/С генотипини учраш частотаси МСсиз гурухга нисбатан паст эканлиги имконидa (А кичик гурух – 8,33%; Б кичик гурух – 12,50%; $\chi^2=0,45$; $p=0,5$; OR=1,57; 95% CI 0,41-5,97). Бунда А кичик гурухдаги гомозигот генотипни частотаси назорат гурухи билан унчалик фарқ қилмади (А кичик гурух – 8,33%; назорат – 3,3%; $\chi^2=1,67$; $p=0,2$; OR=2,67; 95% CI 0,57-12,44), лекин бу кўрсаткичлар Б кичик гурухидаги натижа билан ахамиятли даражада фарқ қилди (Б кичик гурух-12,50%; назорат-3,3%; $\chi^2=4,4$; $p=0,04$; OR=4,19; 95% CI 1-17,58). Кўрсаткичлар шуни исботлайдики, С/С генотипини ташувчанлик МСсиз ИИ ривожланиш хавфини 4,2 мартага оширади, лекин кичик гурухлар орасида ушбу маркерни учраш частотаси бўйича фарқни ахамиятли катта эмаслиги уни МС билан ассоциацияланишини тасдиқламайди.

Шундай қилиб, олинган маълумотлар *VEGFA* гени rs2010963 полиморфизми ишемик инсультлар ривожланиши билан ассоциацияланиши ҳақида гувоҳлик бериши мумкин. Бунда ассоциация алоқа ҳам гетерозигот ҳам гомозигота генотип билан кўшилиб келиши мумкин. Лекин ИИ ривожланиш патогенезида ушбу генетик маркер ва МС ўртасида ўзаро боғлиқлик борлигини аниқлаш имкони бўлмади.

ХУЛОСА

1. МС ривожланган ишемик инсультлар клиник манзараси ва оғирлик даражаси МСсиз вужудга келган инсультларга нисбатан оғирроқ ҳамда ўчоқлик неврологик симптомларини секин тикланиши билан характерланади. Атеротромбатик инсульт подтип МСда (50%), айнан шу тип МСсиз ривожланган (28.9%) кўпроқ учрайди.

2. МСда инсультлар учун клиник-биохимик ўзгаришлар асосан липид алмашинуви тизимида шаклланади, триглицеридлар миқдорини(85%) ошиши ва ЗЮЛП (84%) пасайиши билан намоён бўлади. Гемодинамик бузилишлар МС даги ИИ уйқу артерияларининг атеросклеротик зарарланиши (95%) МСсиз (61%)га нисбатан устунлик қилади. Шунингдек унинг намоён бўлиш даражаси тана вазни ($r=-0,35$; $p<0,001$) ва бел айланаси ($r=-0,43$; $p<0,001$) индекси билан ишончлилик корреляцион боғланишдир.

3. VEGFA генининг rs2010963 генотипининг полиморфизми ишемик инсульт ривожланиш патогенезида мустақил ўринга эга. Ушбу ген ЦВБ ларнинг генетик предиктори сифатида каралиши мумкин. TGFβ-1 генининг rs1800471 генотипининг полиморфизмида эса ишемик инсультнинг патогенезида иштроқ этиши тулик намоён бўлмайди.

4. VEGFA генининг rs2010963 ва TGFβ-1 генининг rs1800471 генотипи полиморфизмининг G/G генотипи ИИ нинг оғир даражада кечишини чекловчи омилдир. VEGFA генининг rs2010963 гетерозигота шакли G/C ИИнинг клиник оғир кечишига олиб келади ва МСда ИИ ривожланиш хавфини оширади.

5. МС даги ИИларни даволашда нейрометаболик терапиянинг самарадорлиги нафақат инсульт муаммоларига, балки мавжуд МС клиник белгиларини ҳам даволашга йўналтирилган бўлиши талаб қилинади. Бу шароитда таркибида бир неча препаратлар бўлган цитофлавинни қўллаш қайта тикланиш даражасини кескин тезлаштиради.

6. МС даги ишемик инсультларнинг нохуш оқибатларининг асосий предикторлари тана вазни индекси, бел айланаси (семизлик даражаси), липид спектори бузилиши даражаси, қондаги глюкоза миқдори билан тўғридан тўғри боғлиқдир.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ШЕРМУХАМЕДОВА ФЕРУЗА КАБИЛДЖАНОВНА

**ОСТРЫЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

14.00.13 – Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема докторской (PhD) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.3.PhD/Tib 350.

Диссертация выполнена в Ташкентском медицинском академии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tipmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научные руководитель: **Муратов Фахмиддин Хайриддинович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Мирджураев Элбек Миршавкатович**
доктор медицинских наук, профессор
Джурабекова Азиза Тохировна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ час на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел/факс: (+99871) 268-17-44; e-mail: info@tipme.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована за № ...) (Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Паркентская, дом 51. Тел/факс: (+99871) 268-17-44).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 год.

(Протокол рассылки № __ от _____ 2019 года)

Х.А. Акилов
председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук,
профессор

Н.Н. Убайдуллаева
ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, доцент

Б.Г. Гафуров
председатель научного семинара при Научном
совете по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире частота цереброваскулярной патологии (инсульта) возрастает с каждым годом. По информации всемирной организации инсульта «инсульт является значимой причиной смерти и инвалидности на сегодняшний день. Каждый 6 человек на протяжении жизни страдает от инсульта. Ежегодно инсульт поражает 15 миллионов человек по всему миру, 5,8 миллионов из них погибают и еще 6,7 миллионов остаются инвалидами. Основными факторами развития инсульта является компоненты метаболического синдрома (МС), и его наличие значительно увеличивает риск развития инсульта»¹. В оценке распространённости МС экспертами ВОЗ говорится что «на сегодняшний день мир сталкивается с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность СД, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%»². Вместе с тем, последствия инсульта являются не только медицинской, но и социальной проблемой.

В настоящее время в мире проводятся ряд целевых научных исследований по разработке новых подходов и методов диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний, в частности ишемического инсульта на фоне МС. В том числе по выявлению МС как одного из основных причин тяжелого течения заболевания у больных; ранней диагностики развития тяжелых осложнений, вследствие снижения контроля метаболических нарушений у больных с ИИ и оценка их роли в возникновении инвалидности; определение места и значимости наследственной предрасположенности в развитии заболевания. Разработка мер по оптимизации методов ранней диагностики, формирования системы лечения, направленной на предупреждение тяжелых осложнений и ранней реабилитации с учетом молекулярно-генетических факторов развития цереброваскулярных нарушений на фоне МС, остается приоритетным направлением научных исследований.

В нашей стране ведутся ряд исследований направленных на раннюю диагностику и лечения острых цереброваскулярных заболеваний. В частности, осуществляется комплекс мер по своевременной диагностике, предотвращению тяжелых осложнений и реабилитации ИИ, протекающих на фоне метаболических нарушений. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан, в 2017–2021 годы обозначены задачи по «повышению качества и удобства оказания медицинских и медико-социальных услуг для населения, формированию здорового образа жизни населения»³. В связи с этим, раннее выявление

¹World stroke organization report «Facts and Figures about Stroke»2015. Available from URL: <https://www.world-stroke.org/component/content/article/16-forpatients/84-facts-and-figures-about-stroke>

²Ziramet P., Shaw J., Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view // Diabetic medicine. – 2003. – № 20 (9). – P. 693-702.

³. Указ Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 г.

факторов риска инсульта и определение их роли в патогенезе сосудисто-мозговой недостаточности дает дальнейшее развитие и совершенствование системы медико-социальной помощи населению для обеспечения его полноценной жизнедеятельности, снижение показателей смертности и инвалидизации больных, повышение качества жизни являются актуальными направлениями медицины.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 г. и №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г., Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3494 «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 25 января 2018 г. и № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г., а также в других нормативно-правовых актах, связанные с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Благодаря достижениям в лечении инсульта в последние десятилетия удалось сохранить жизни тысячам людей, но значительный уровень инвалидизации, а также высокая смертность не снижают актуальности проблемы острых нарушений мозгового кровообращения. По данным Б.Г. Гафурова (2016), количество ишемических инсультов (ИИ) в Узбекистане на 100 тыс. населения превышает 150, а всего по республике фиксируется около 66 тыс. инсультов. В большинстве развитых стран инсульт занимает 1-е место среди причин стойкой утраты трудоспособности: 90% больных, перенесших инсульт, имеют ограниченную трудоспособность в связи с сохраняющимися нарушениями двигательных функций, 10% из них становятся тяжелыми инвалидами и нуждаются в посторонней помощи. Инсульт и его последствия тяжелым бременем ложатся на пациентов, их семьи и общество в целом.

В последнее время особое внимание специалистов привлекает метаболический синдром (МС) - сочетание тесно взаимосвязанных гормональных и метаболических нарушений, увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ЦВЗ (Федин А.И., 2015). Распространенность МС среди пациентов с цереброваскулярными заболеваниями достигает 43%. Большинство компонентов МС сами по себе являются факторами риска развития острых и хронических ЦВЗ, а их суммарное воздействие увеличивает эту вероятность во много раз (Albers G.W. 2014).

На сегодняшний день несомненно многие вопросы диагностики, лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний на фоне МС остаются

открытыми. Следует отметить, что вопросы диагностики и лечения данной патологии в основном касаются самого инсульта, тогда как оценка и коррекция метаболических нарушений остаются в стороне и, кроме того, комплексная оценка и терапевтические подходы данного коморбидного состояния не до конца разработаны. Также остаётся нерешенными вопросы молекулярно - генетических факторов в развитии ИИ на фоне МС. Таким образом, решение вопросов ранней диагностики ИИ на фоне метаболического синдрома, своевременное назначение рациональной терапии, повышение качества реабилитации и уменьшение инвалидности остаются актуальными по сей день.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнялась в рамках плана научно-исследовательской работы Ташкентской медицинской академии «Современная диагностика и принципы терапии острых мозговых инсультов».

Цель исследования: определить роль клинико-неврологических и молекулярно-генетических факторов в развитии острых цереброваскулярных нарушений, развившихся на фоне метаболического синдрома.

Задачи исследования:

изучить клинико-неврологические особенности ишемического инсульта у пациентов с метаболическим синдромом;

выявить клинико-биохимические и гемодинамические нарушения у больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома;

определить значимость полиморфных аллельных вариантов гена васкулоэндотелиального фактора роста сосудов (VEGFA) и плеiotропного цитокина (TGF β -1) в развитии ишемического инсульта;

оценить динамику неврологических расстройств на фоне нейрометаболической терапии у больных с ишемическим инсультом на фоне метаболического синдрома;

определить основные предикторы неблагоприятного прогноза инсульта у больных с метаболическим синдромом.

Объектом исследования были 188 больных с ишемическим инсультом в возрасте от 41 года до 72 лет, из них 105 с метаболическим синдромом.

Предмет исследования: комплексная оценка клинико – неврологической симптоматики, нейровизуализационных, гемодинамических и биохимических показателей, молекулярно – генетические исследования.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы клинические данные, неврологические шкалы, биохимические и гемодинамические исследования, иммуноферментный анализ и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана взаимосвязь показателей липидного спектра (липопротеиды высокой и низкой плотности - ЛПВП и ЛПНП) и антропометрических параметров (индекс массы тела - ИМТ и окружность талии – ОТ) при ИИ с МС, которые определяют степень тяжести заболевания;

впервые изучена частота аллелей и генотипов полиморфизмов rs1800471 гена TGF β -1 и rs2010963 гена VEGFA у больных с ИИ на фоне метаболического синдрома и без МС;

доказана значимая ассоциация полиморфных вариантов гена VEGFA (rs2010963) с развитием острых нарушений мозгового кровообращения (AUC=0,60). Показано, что вариантный гомозиготный генотип С/С увеличивает риск развития ИИ, тогда как генотип G/G является протективным маркером в отношении развития ИИ;

выявлена ассоциация гетерозиготного генотипа полиморфизма rs2010963 гена VEGFA с тяжелым и критическим стенозом брахиоцефальных артерий, повышающим риск ИИ при метаболическом синдроме и протективная значимость «дикого» генотипа G/G полиморфизма rs1800471 гена TGF β -1;

установлена зависимость неблагоприятного исхода заболевания от взаимовлияния компонентов МС, их выраженности, а также длительности течения МС. ИИ протекает тяжелее и ведет к неблагоприятному исходу у больных с длительным анамнезом МС и с выраженными его компонентами.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

полученные результаты клинических, нейровизуализационных, иммуноферментных методов исследования способствуют своевременной диагностики и применения рациональной терапии патологического процесса;

разработка и внедрение тактики ведения и реабилитации больных с ИИ на фоне метаболического синдрома способствует уменьшению последующих осложнений и предотвращения повторного развития острых цереброваскулярных катастроф;

включение на этапах комплексной терапии препаратов нейрометаболического действия обеспечивает улучшение функциональных неврологических расстройств и изменений во внутренних органах, а также качество жизни пациентов;

Достоверность результатов исследования корректность методов использованных научных подходов и способов, а так же проведенного исследования, достаточное количество пациентов, обоснованность статических, клинико-неврологических и инструментальных методов исследования, а также сопоставимость результатов исследований с отечественными и зарубежными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования основана на том, что полученные результаты диссертационной работы, выявленные клинико – неврологические особенности ишемического инсульта на фоне МС способствуют ранней и своевременной диагностики, а также оптимизации комплексной терапии больных с инсультом. Кроме того определение частоты аллелей и генотипов полиморфизмов гена TGF β -1 и VEGFA у больных с инсультом позволит прогнозировать течение заболевания.

Практическая значимость работы определяется тем, что разработанные диагностические процедуры позволят в ранние сроки прогнозировать развитие ИИ на фоне МС. Полученные данные могут быть использованы при

определении патогенетических подходов к лечению больных с ишемическими инсультами, развившимися на фоне метаболического синдрома. Результаты исследования могут лечь в основу рекомендаций как по диагностике, так и по лечению больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне МС путем адресной коррекции метаболических нарушений.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по оптимизации лечения больных с ИИ при МС:

утверждены методические рекомендации на тему «Нейрометаболическая терапия ишемических инсультов при метаболическом синдроме» (Заключение №8 н-д/283 от 20.12.2018г. Министерства здравоохранения Республики Узбекистан). Результаты исследования способствовали оптимизации лечения больных с ИИ на фоне МС;

С целью улучшения результатов консервативного лечения больных с ИИ на фоне МС полученные научные результаты были внедрены в лечебный процесс клиник Ташкентской медицинской академии и Андижанского медицинского института.(Заключение №8 н-з/4 от 11.01.2019г. Министерства здравоохранения Республики Узбекистан). Внедрение результаты исследования позволило сократить время пребывания больных с ИИ на фоне МС в реанимационных отделениях и снизить показатель смертности среди этих больных

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 2-х международных и 3-х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 27 научных работы, в том числе 6 статей, из них 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах и сборниках, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистана для публикации основных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации – 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано его соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан; освещены научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, степень их внедрения в практическое здравоохранение, даются сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современный взгляд на проблему инсульта**» (обзор литературы) проведен анализ источников, посвященных

структуре ишемических инсультов и метаболического синдрома, представлены сведения о частоте их встречаемости. Освещены факторы риска и генетические аспекты развития цереброваскулярных нарушений, методы комплексной диагностики и лечения больных с ИИ на фоне МС.

Во второй главе диссертации «**Характеристика материала и методов исследования**» описаны методы клинических, лабораторных, ультразвуковых, лучевых исследований.

Работа выполнена на базе отделений интенсивной неврологии и реанимации Ташкентской медицинской академии. В исследование были включены 279 лиц мужского и женского пола в возрасте 40-85 лет, которых разделили на 2 группы. 1-ю группу (основную) составили 188 больных с ишемическим инсультом в возрасте от 41 года до 87 лет (медиана возраста - 62 (55;68) года). У 105 (медиана возраста - 58 (50;65) лет) из них ИИ развился на фоне метаболического синдрома с наличием 3-х и более его компонентов (1-я подгруппа), 83 больных (медиана возраста составила 63 (55;70) года) - с ИИ на фоне относительно благополучного соматического статуса с наличием 1-2-х компонентов МС и при их отсутствии (2-я подгруппа). Диагноз ишемического инсульта был подтверждён результатами компьютерно-томографического исследования у всех 188 (100,0%) больных. В контрольную группу включены 91 практически здоровых лиц. Тяжесть состояния и выраженность неврологического дефицита оценивалась с помощью шкал NIHSS, Бартеля и Скандинавской в 1-е, 10-е и 35-е сутки заболевания.

Распределение лиц основной группы в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 1. Как видно из таблицы, наиболее поражаемый возраст среди больных с МС – 45-59 (45,7%) и 60-74 года (44,8%). Среди пациентов без метаболического синдрома пик заболеваемости приходится на возрастную группу 60-74 года (48,2%), больные в возрасте 45-59 составили 34,9% ($\chi^2=1,16$; $p=0,28$). Следует отметить, что в обеих подгруппах в возрасте 45 лет были только мужчины.

Таблица 1

Распределение больных основной группы по полу и возрасту

Возрастные группы	Больные с МС						Больные без МС					
	муж.		жен.		всего		муж.		жен.		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
45≥	3	6,98			3	2,86	2	3,7			2	2,41
45-59	18	41,9	30	48,4	48	45,7	20	37	9	31	29	34,9
60-74	19	44,2	28	45,2	47	44,8	27	50	13	44,8	40	48,2
75≤	3	6,98	4	6,45	7	6,67	5	9,26	7	24,1	12	14,5
Всего	43	100	62	100	105	100	54	100	29	100	83	100

Доля женщин с МС в возрасте 45-59 лет в обеих подгруппах составила $76,9 \pm 6,7\%$. При сопоставлении с больными мужского пола в данной возрастной группе результаты оказались статистически значимыми ($\chi^2=7,16$ $p=0,001$).

Шанс встретить женщину с МС в данной возрастной группе выше, чем в группе без МС - OR=3.7 (95% CI=1.4-9.9). При анализе распределения больных в возрасте 60-74 лет в подгруппах наблюдалась противоположная картина. В этом возрасте риск развития МС среди лиц обоего пола был почти одинаковым, однако шанс отсутствия МС был выше - OR=3.02.

По половому признаку среди больных двух подгрупп также выявлено статистически значимое различие ($X^2=10,8$, $p=0,001$). Среди больных с МС преобладали лица женского пола (59%), а в группе без МС чаще встречались лица мужского пола (65%). Между подгруппами обнаружены также статистически значимые различия по антропометрическим показателям (признаки абдоминального ожирения и уровень АД) и по лабораторным тестам, характеризующим метаболические нарушения (состояние липидного - общий холестерин - ОХС, ЛПНП, триглицериды - ТГ), углеводного (глюкоза) обмена, состояние свёртывающей системы (фибриноген).

В третьей главе диссертации **«Клинико-гемодинамические и биохимические особенности ишемических инсультов на фоне метаболического синдрома»** описаны клинические, лабораторные, ультразвуковые и лучевые методы исследования.

Все пациенты с острыми цереброваскулярными нарушениями поступили в клинику в острейшем периоде заболевания. При этом в течение первых 6 часов заболевания были госпитализированы лишь 15 больных, или 7,57% от общего числа лиц с острыми церебральными нарушениями. В течение первых 24 часов с момента развития первых клинических симптомов заболевания в клинику поступили 48,71% заболевших, остальные 43,28% были доставлены спустя сутки и позднее от начала заболевания.

На основании анамнестических данных и результатов клинического инструментально-лабораторного обследования нами были выделены следующие подтипы ишемического инсульта: атеротромботический подтип инсульта (АТИ) диагностирован у 77 (40,96%), кардиоэмболический (КЭИ) – у 64 (34,04%), лакунарный (ЛИ) – у 47 (25%) обследованных (таблица 2).

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от подтипа ИИ

Подтип инсульта	Больные с МС		Больные без МС		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АТИ	53	50,48	24	28,92	77	40,96
КЭИ	33	31,43	31	37,35	64	34,04
ЛИ	19	18,10	28	33,73	47	25,00

Как видно из представленной таблицы доля атеротромботических инсультов среди больных с МС была значительно выше, чем среди больных без МС, составив соответственно 50,48 и 28,92% ($p=0,003$). Это говорит о большей выраженности атеросклеротического процесса у больных на фоне МС, что нашло своё подтверждение при дуплексном сканировании сосудов головного мозга, где атеросклеротические бляшки были выявлены у 100% больных с МС

и только у 80% больных без МС. КЭИ среди больных с МС и без него встречался с одинаковой частотой: соответственно у 33 и 31 ($p=0,2$). У всех этих больных была обнаружена мерцательная аритмия предсердий и блокады. Количество ЛИ оказалось значительно больше в группе больных без МС. Этот патогенетический подтип инсульта был диагностирован у 33,73% больных без МС и у 18,10% – с МС ($p>0,01$). Все эти больные страдали артериальной гипертонией.

Сравнительный анализ тяжести ишемического инсульта и степени неврологического дефицита показало, что ИИ на фоне МС протекал с более грубыми неврологическими нарушениями. Оценка степени нарушения сознания больных по шкале Глазго показало, что в ясном сознании и с адекватными реакциями на окружающее поступили 149 (79,2%) больных. Нарушение сознания различной степени выраженности отмечалось у 39 (20,74%), из них у 19 (48,71%) из них определялось оглушение: нарушение сознания при сохранности ограниченного словесного контакта на фоне повышения порога восприятия внешних раздражителей и снижения собственной активности. У 13 (33,3%) больных имело место нарушение сознания с сохранностью координированных реакций и открывания глаз на раздражители при возможности эпизодического кратковременного элементарного словесного контакта, т.е. сопор. Состояние комы, или полного выключения сознания наблюдалось у 7 (17,9%) больных с нарушениями сознания.

Оценка тяжести больных и степени неврологического дефицита у больных согласно шкале NIHSS пациентов с ОЦН позволило подразделить обследованных на группу крайне тяжелых больных, тяжелых больных и больных с умеренной тяжестью заболевания.

Средние показатели по NIHSS в подгруппах достоверно различались (таблица 3). Так, более 90% больных с МС были в тяжелом и крайне тяжелом состоянии: соответственно 60 и 36,2% тогда как в группе без МС 34,9% больных по данной шкале набрали баллы, соответствующие умеренно тяжелому состоянию, 60,2% тяжелому и только 4,8% - крайне тяжелому состоянию.

Таблица 3

Распределение больных по степени тяжести по шкале NIHSS

Баллы по NIHSS	С МС		БезМС		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
9-18 б	4	3,8	29	34,9	33	17,6
19-28 б	63	60,0	50	60,2	113	60,1
29-38 б	38	36,2	4	4,8	42	22,3

По данным балльной оценки неврологического дефицита по Скандинавской шкале выраженный неврологический дефицит имело место у 41% больных с МС. Этот показатель в группе без МС равнялся 9,64% ($p=0,0007$). Умеренный неврологический дефицит отмечался у 56% с МС и у

62,5% без МС ($p=0,4$). Легкий дефицит отмечался у 27,71% больных без МС, а в группе с МС только 2,86% имели легкий неврологический дефицит ($p=0,0007$).

По результатам проведенной оценки повседневной активности по индексу Бартеля больные были разделены на 4 группы. Полную зависимость от окружающих в повседневной жизни испытывали 38,1% больных с МС и 6,02% без МС. Выраженная зависимость имела соответственно у 59 и 65% обследованных, умеренная – у 3 (2,86%) и 15 (18,07%). Среди больных без МС у 9 (10,84%) больных была только легкая зависимость.

При сравнительном анализе антропометрических и клиничко-неврологических показателей было обнаружено, что ИМТ и ОТ имели положительную корреляционную взаимосвязь со степенью тяжести больного ($r=0,63$; $p<0,001$ с ОТ и $r=0,53$ $p<0,001$ с ИМТ). Наличие ожирения у больных с ИИ на фоне МС значительно отягощало течение данного заболевания (рисунок 1). Стоит отметить, что у 54,7% больных с крайне тяжелым инсультом имелось ожирение 2 и 3 степени, у 30% ожирение 1 степени, и только у 13,7% ИМТ было ниже 30.

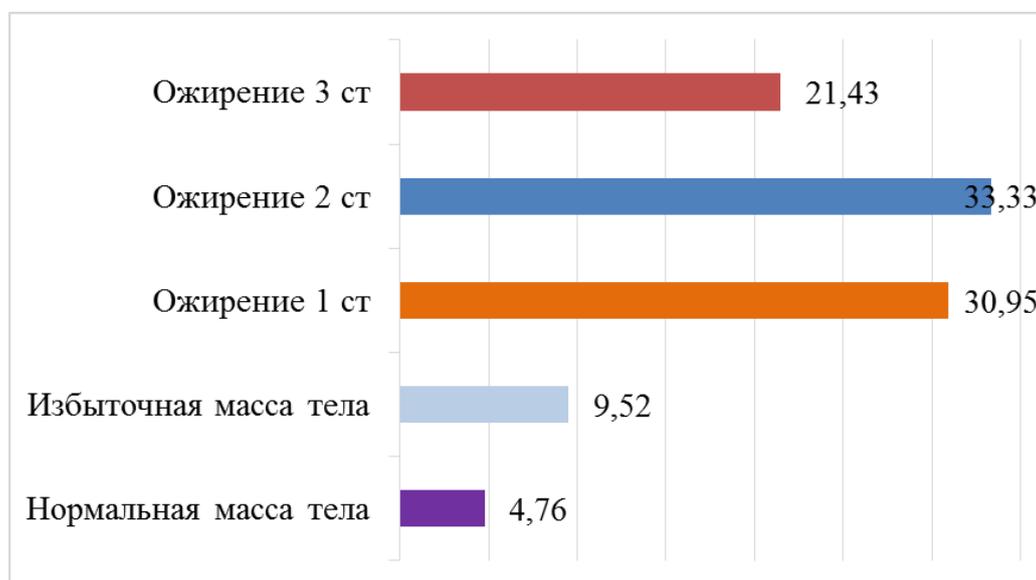


Рисунок 1. Распределение больных по степени ожирения среди больных в крайне тяжелом состоянии.

Для оценки выраженности дислипидемии мы использовали пограничные уровни, на основании которых больных относили к лицам с МС (таблица 4). При наличии МС все показатели липидного спектра крови превышали референтные границы (ЛПНП) более чем у 1/3 больных, а уровень триглицеридов был выше пограничного значения у всех больных (100%). В подгруппе без МС многие параметры липидного спектра превышали нормы более чем у половины пациентов. У 81,9% больных значительное отклонение зарегистрировано в уровне ЛПВП. Определение содержания холестерина крови позволило выделить 3 степени изменения этого показателя. В обеих подгруппах преобладали больные с незначительным увеличением уровня холестерина: 52,4% с МС и 50,6% без МС. Среднее увеличение уровня холестерина отмечалось соответственно у 40 и 6% обследованных. Нормальный уровень в основном встречался у пациентов без МС (43,4%), среди больных с МС только

у 7,6% этот показатель был ниже пограничных значений. Высокий уровень холестерина более 7,8 моль/л не зафиксирован ни у одного больного.

Таблица 4

Показатели липидного спектра крови в зависимости от референтного уровня в крови

Показатели липидного спектра крови		Больные с МС		Больные без МС		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЛПВП, мм/л	<1	75	71,4	15	18,1	90	47,9
	>1	30	28,6	68	81,9	98	52,1
ЛПНП, мм/л	>3	86	81,9	45	54,2	131	69,7
	<3	19	18,1	38	45,8	57	30,3
ТГ, мм/л	>1,7	105	100,0	39	47,0	144	76,6
	>1,7	-	-	44	53,0	44	23,4
ОХ, мм/л	>5	8	7,6	36	43,4	44	23,4
	5-6,4	55	52,4	42	50,6	97	51,6
	6,4-7,8	42	40,0	5	6,0	47	25,0

У всех больных с МС была обнаружена гипергликемия, у 98,10% из них уровень глюкозы в крови натощак превышал 7,1 ммоль/л, что свидетельствует о тяжелом нарушении обмена глюкозы. Среди пациентов без МС гипергликемия определена только у 11(13,25%), из них у 5 (6,02%) уровень глюкозы был выше 7,1 ммоль/л. Многие больные страдали сахарным диабетом более 5 лет, что говорит о высоком риске развития у них таких тяжелых сосудистых осложнений, как ретинопатия, нефропатия, нейропатия, а также микроангиопатия. Также была выявлена прямая взаимосвязь тяжести состояния больных с уровнем глюкозы в крови ($r=0.54$; $p>0,001$), что выразилось в достоверном различии средних показателей в следующих группах: средние показатели в группе с умеренно тяжелым течением ИИ составили 7,1 (6;8,3) ($p<0,001$), в группе с крайне тяжелым течением – 10,35 (8,5;15,7) ($p<0,001$). В группе с тяжёлым течением достоверных различий не обнаружено (9 (6,05;10,9), $p=0,902$) (таблица 5).

Таблица 5

Взаимосвязь тяжести состояния с уровнем глюкозы в венозной крови

Балл по NIHSS	Глюкоза в крови [Me (LQ; UQ)]	P
9-18	7,1 (6;8,3)	<0,001
19-28	9 (6,05;10,9)	0,902
29-38	10,35 (8,5;15,7)	<0,001

Среди больных, которым проводилось дуплексное сканирование, стеноз сосудов менее 60% зарегистрирован у 40 (36,70), полная окклюзия сосудов определена у 14 (12,84%) (таблица 6). Как видно из таблицы результаты дуплексного сканирования в подгруппах больных достоверно различались.

Внутригрупповой анализ показал, что полная окклюзия сосудов имела место у 11 (18,03%) больных с МС и только у 3 (6,25%) больных без МС. Среди пациентов со стенозом более 60% лиц с МС было 23 (37,70%). Нормальный просвет сосудов встречался у 18 (37,5%) больных без МС и у 3 (4,92%) – с МС.

Таблица 6

Результаты дуплексного сканирования сосудов в подгруппах

Результат	Больные с МС		Больные без МС		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Окклюзия	11	18,03	3	6,25	14	12,84
>60	23	37,70	11	22,92	34	31,19
<60	24	39,34	16	33,33	40	36,70
Норма	3	4,92	18	37,50	21	19,27
Всего	61	100	48	100	109	100

При анализе результатов оценки по шкале NIHSS в сравнении с результатами ДС выявлено что у 57,14% больных на фоне МС с полной окклюзией сосудов наблюдалось крайне тяжелое течение инсульта. Среди больных с гемодинамически значимым стенозом (более 60%) у 26,47% больных с МС имело место крайне тяжелое течение, тогда как всего у 2,94% умеренной тяжести. При гемодинамически незначимом стенозе у 10% больных наблюдалось крайне тяжелое и 7,5% умеренно тяжелое течение. В группе больных без патологического стеноза сосудов 4,76% имели крайне тяжелое течение заболевания (рисунка 2).

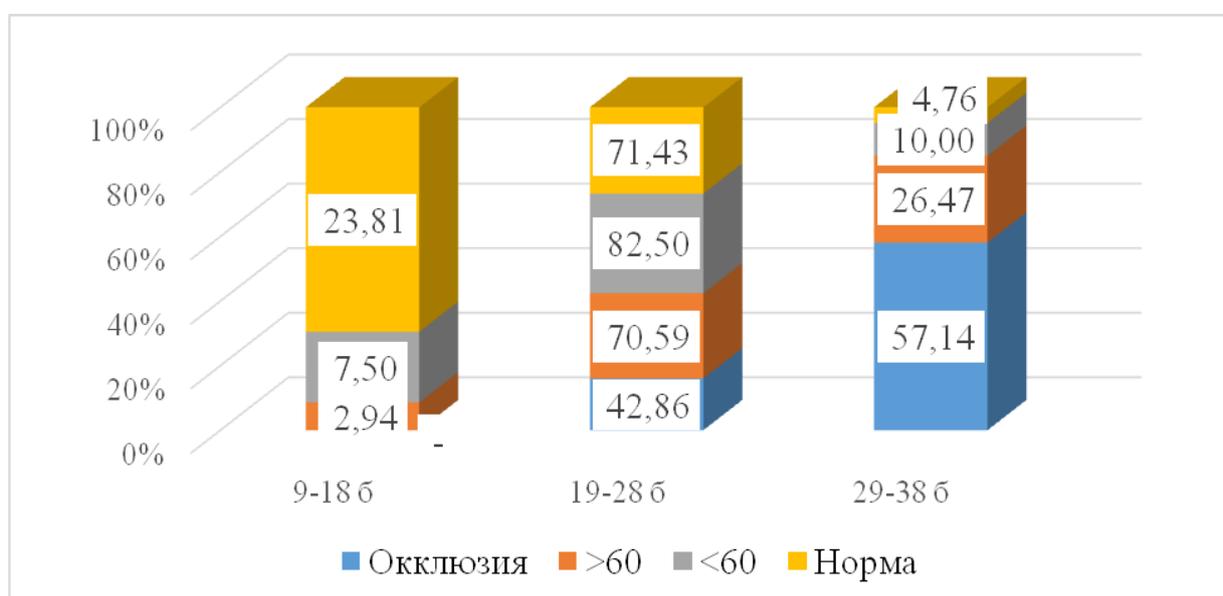


Рисунок 2. Сравнение результатов дуплексного сканирование со степенью тяжести ИИ.

У менее чем половины (n=26; 42,62%) обследованных с МС (n=61) выявлена патологическая деформация брахиоцефальных каротидных и позвоночных сосудов, в структуре которых превалирует деформация сосудов по типу кинг-кинга (57,69%) и S-образный изгиб (23,08%). А среди обследованных больных без МС (n=48) у 64,8% (n=31) выявлена

патологическая деформация сосудов, в структуре которых превалирует деформация сосудов по типу S-образный изгиб (65,63%).

Для объективизации состояния и динамического наблюдения за больными с ишемическими инсультами, а также сравнения эффективности терапии с включением цитофлавина и базисными препаратами проведена оценка тяжести неврологического дефицита при помощи шкалы NIHSS и оценка уровня повседневной активности оценивалось по индекс Бартеля.

Как видно из рисунка 3, уже в первые 10 дней заболевания у всех больных, леченных как цитофлавином, так и базисными препаратами, наблюдалась положительная динамика ($p < 0,05$), о чем свидетельствовало уменьшение тяжести состояния. У пациентов, в схему лечения которых был включен цитофлавин, к 35-му дню заболевания суммарный клинический балл по шкале NIHSS уменьшился до $17,21 \pm 0,61$, а при применении базисных препаратов – до $19,67 \pm 0,64$, что и в том, и в другом случае свидетельствует об уменьшении неврологического дефицита и благоприятном прогнозе заболевания. Однако при оценке клинической эффективности лечения цитофлавином и базисными препаратами согласно шкале NIHSS к 10-му и 35-му дню заболевания была зарегистрирована статистически значимая ($p < 0,05$) разница в восстановлении неврологического дефицита у больных, леченных цитофлавином, по сравнению с пациентами, получавшими базисное лечение. Статистическое сравнение регресса неврологического дефицита выявило не только достоверную разницу между объемом неврологического дефицита по шкале NIHSS, но и опережение темпа восстановления нарушенных функций у больных на фоне лечения цитофлавином.

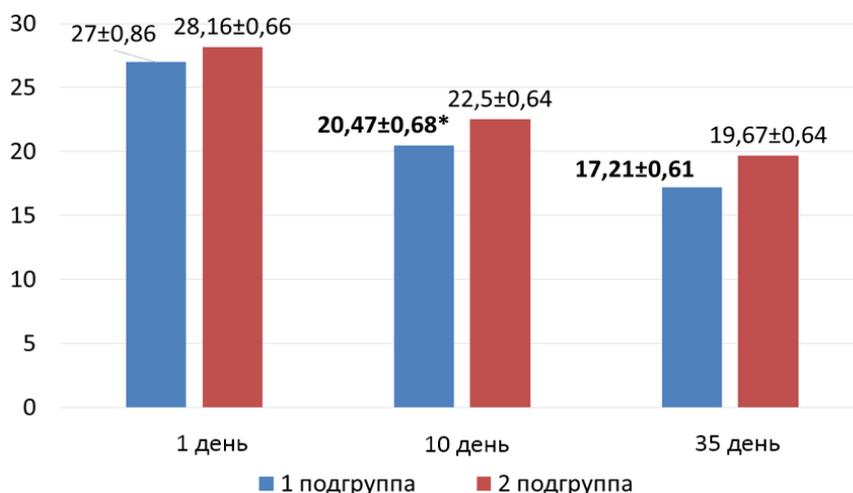


Рисунок 3. Тяжесть состояния больных по шкале NIHSS в динамике на 1-й день, 10-й день и 35-й день лечения.

Как видно из рисунка 4, функциональные возможности больных обеих групп, оцениваемые по индексу Бартеля, соответствовали дезадаптации средней степени выраженности. Анализ функционального исхода лечения показал, что как на 10-е сутки, так и на 35-е сутки ИИ у больных, принимавших цитофлавин, наблюдался более выраженный прирост возможностей самообслуживания. На фоне лечения величина индекса Бартеля статистически

значимо увеличивался у больных 1-й подгруппы, при этом восстановление нарушенных функций более значимо ($p < 0,01$) наступало на фоне терапии с использованием цитофлавина.

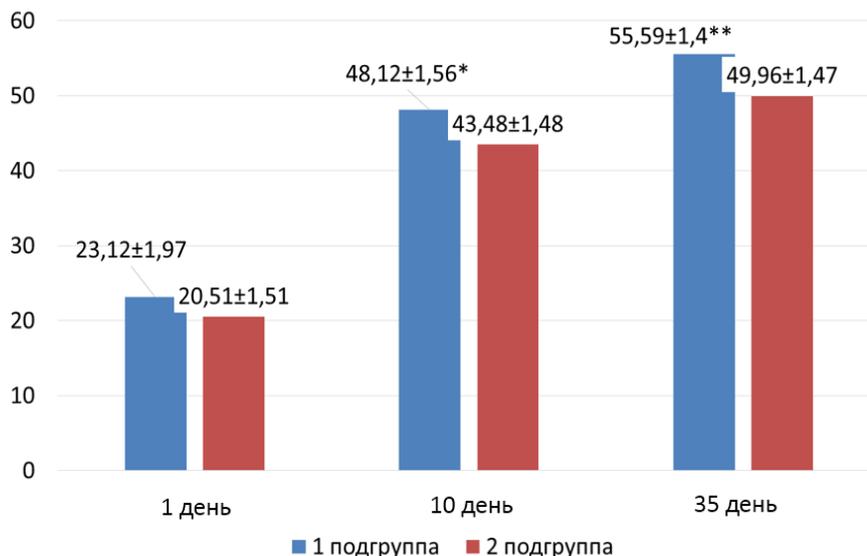


Рисунок 4. Тяжесть состояния больных по шкале Бартеля в динамике на 1-й день, 10-й день и 35-й день

В четвертой главе диссертации «**Оценка значимости полиморфных аллельных вариантов гена VEGFA и TGFβ-1 в развитии цереброваскулярных нарушений**» описана частота распределения аллелей полиморфизма rs1800471 (915G>C (Arg25Pro)) гена TGFβ-1 у больных с ИИ. Как показали полученные результаты, мутантный аллель С в основной группе встречался чаще, чем в контрольной – соответственно в 8,33 и 5,49% случаев. Частота «дикого» аллеля G в основной группе зарегистрирована в 91,67% случаев, в контрольной - в 94,51%, однако разница оказалась статистически незначимой ($\chi^2=1,16$; $p=0,28$; OR=0,64; 95% CI 0,28-1,45). Полученные нами данные указывают на отсутствие ассоциации между аллелем С полиморфизма rs1800471 гена TGFβ-1 и развитием ИИ при метаболическом синдроме.

У больных с ИИ обеих подгрупп вариантный аллель С встречался чаще, чем в контрольной группе. Интересно отметить, что частота аллеля С была выше в подгруппе больных с ИИ на фоне метаболического синдрома (1-я подгруппа) (5,49% - контроль; 9,38% - 1-я подгруппа; $\chi^2=1,49$; $p=0,22$; OR=0,56; 95% CI 0,22-1,43). В подгруппе больных с ИИ без метаболического синдрома (2-я подгруппа) аллель С встречался реже, чем в 1-й подгруппе (2-я подгруппа – 7,29%; 1-я подгруппа - 9,38%; $\chi^2=0,27$; $p=0,6$; OR=1,32; 95% CI 0,47-3,69). Однако, несмотря на то, что данный показатель во 2-й подгруппе превышал контрольное значение, разница была статистически не достоверной (7,29 и 5,49%; $\chi^2=0,35$; $p=0,552$; OR=0,74; 95% CI 0,27-2,01). Полученные нами данные о частоте встречаемости изучаемого полиморфного аллеля в выборках больных указывают на то, что носительство аллеля С полиморфизма rs1800471 гена TGFβ-1 не влияет на риск развития ИИ независимо от наличия или отсутствия МС (рисунок 5).

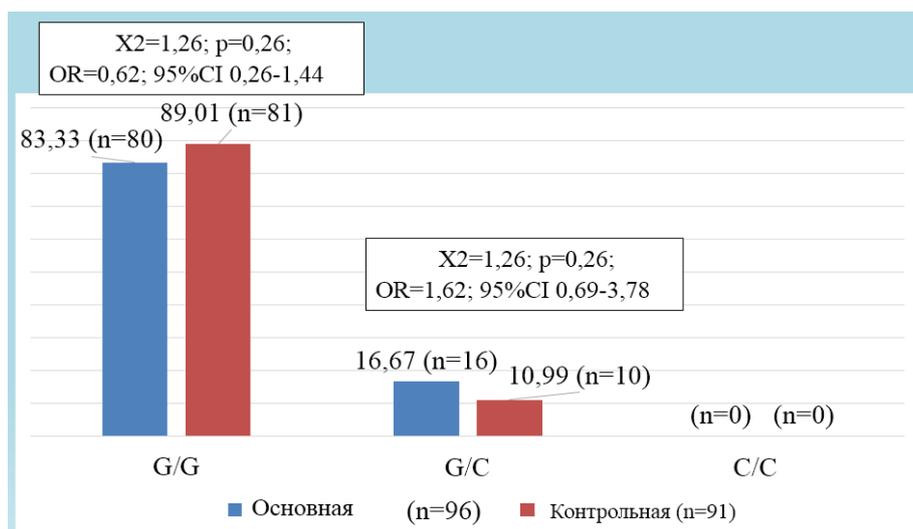


Рисунок 5. Частота встречаемости полиморфизма генотипа rs1800471 гена TGFβ-1 у больных основной и контрольной группы.

При анализе распределения генотипических вариантов полиморфизма rs1800471 гена TGFβ-1 выявлено преобладание гомозиготного генотипа по «дикому» аллелю в популяционной группе лиц без ИИ (89,01%). Частота генотипа G/G у пациентов основной группы, а также 1-й и 2-й подгрупп находилась в пределах близких друг к другу значений; при этом ни в одной группе больных разница показателя с контролем не имела статистической достоверности (контроль – 89,01%; основная группа – 83,33%; $\chi^2=1,26$; $p=0,26$; OR=0,62; 95%CI 0,26-1,44; 1-я подгруппа – 81,25%; $\chi^2=1,6$; $p=0,21$; OR=0,53; 95%CI 0,2-1,42; 2-я подгруппа – 85,42%; $\chi^2=0,38$; $p=0,54$; OR=0,72; 95%CI 0,26-2,04) (рисунок 6).

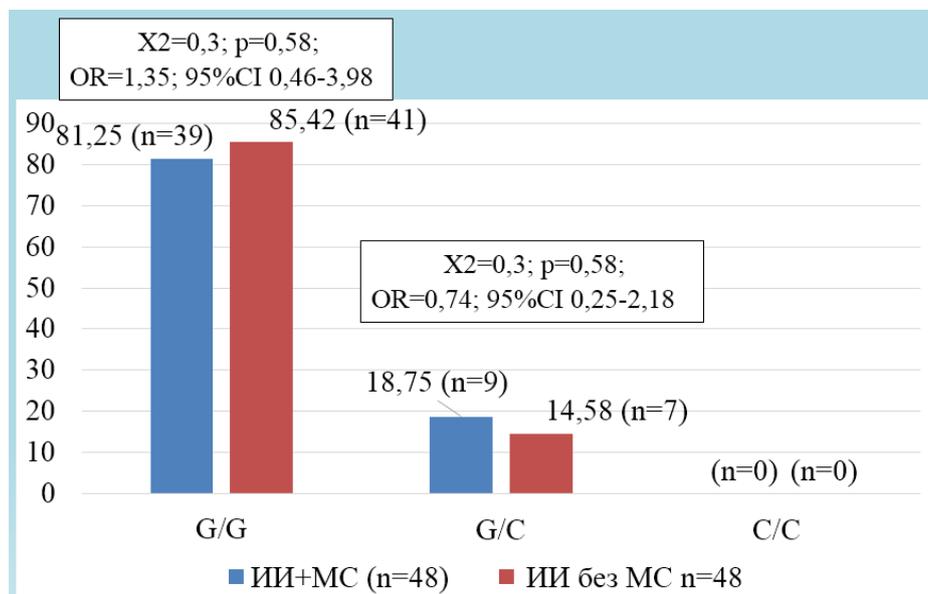


Рисунок 6. Частота встречаемости полиморфизма генотипа rs1800471 гена TGFβ-1 в группах ИИ с МС и ИИ без МС.

Определение частоты распределения аллелей полиморфизма **rs2010963** гена **VEGFA** у больных с ИИ и лиц контрольной группы показало, что

мутантный аллель С в основной группе встречался статистически значимо чаще, чем в контроле (основная группа – 27,1%; контроль – 13,7%; $\chi^2=10,18$; $p=0,001$; OR=0,43; 95%CI 0,25-0,73). Соответственно частота дикого аллеля G в контрольной группе была достоверно выше (контроль – 86,3%; основная группа – 72,9%; $\chi^2=10,18$; $p=0,001$; OR=0,43; 95%CI 0,25-0,73) (рисунок 7). Полученные данные позволяют предположить существование ассоциации между носительством аллеля С полиморфизма rs2010963 гена VEGFA и развитием ИИ. При этом дикий аллель G в нашем исследовании связан с отсутствием предрасположенности к развитию цереброваскулярной патологии и, по-видимому, имеет протективный характер.

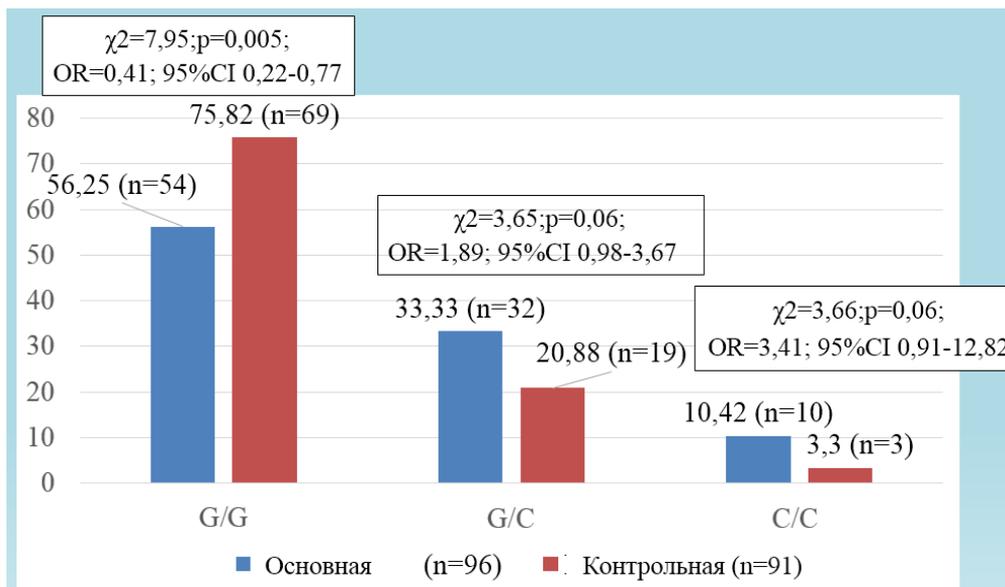


Рисунок 7. Частота встречаемости полиморфизма генотипа rs2010963 гена VEGFA у больных основной и контрольной группы.

У пациентов с ИИ обеих подгрупп вариантный аллель С встречался достоверно чаще, чем в группе популяционного контроля. При этом частота аллеля С была достоверно выше как в подгруппе больных с ИИ без МС (2-я подгруппа – 28,13%; контроль – 13,74%; $\chi^2=8,56$; $p=0,003$; OR=0,41; 95% CI 0,22-0,75), так и в подгруппе больных с ИИ на фоне МС (1-я подгруппа – 26,04%; контроль – 13,74%; $\chi^2=6,45$; $p=0,01$; OR=0,45; 95% CI 0,24-0,84). При сравнительном анализе частоты встречаемости аллеля С у пациентов двух подгрупп достоверных различий не выявлено (1-я подгруппа – 26,04%; 2-я подгруппа – 28,13%; $\chi^2=0,11$; $p=0,75$; OR=0,9; 95% CI 0,48-1,7). Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство аллеля С повышает риск развития ИИ, однако отсутствие достоверной разницы между 1-й и 2-й подгруппами может указывать на то, что полиморфизм не связан с участием МС в развитии цереброваскулярных нарушений.

При анализе распределения генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA обнаружено преобладание гомозиготного генотипа по «дикому» аллелю в группе лиц популяционного контроля (75,82%). Частота генотипа G/G у больных основной группы, а также 1-й и 2-й подгруппах была сопоставимой и достоверно отличалась от контроля (контроль – 75,82%;

основная группа - 56,25%; $\chi^2=7,95$; $p=0,005$; $OR=0,41$; 95% CI 0,22-0,77; 1-я подгруппа - 56,25%; $\chi^2=5,64$; $p=0,02$; $OR=0,41$; 95% CI 0,19-0,86; 2-я подгруппа - 56,25%; $\chi^2=5,64$; $p=0,02$; $OR=0,41$; 95% CI 0,19-0,86) (рисунок 7). Полученные данные могут свидетельствовать о протективном действии гомозиготного по «дикому» аллелю генотипа в отношении развития ИИ.

Наименьшая частота гетерозиготного генотипа зарегистрирована в контрольной группе (20,88%). Частота генотипа G/Cy больных с ИИ основной группы недостоверно превышала контроль (33,33 и 20,88%; $\chi^2=3,65$; $p=0,06$; $OR=1,89$; 95% CI 0,98-3,67). В подгруппах больных с ИИ гетерозиготный генотип также встречался чаще, чем в группе популяционного контроля (1-я подгруппа – 35,42%; $\chi^2=3,46$; $p=0,06$; $OR=2,08$; 95% CI 0,95-4,52; 2-я подгруппа – 31,25%; $\chi^2=1,83$; $p=0,18$; $OR=1,72$; 95% CI 0,78-3,8). Несмотря на то, что наличие генотипа G/C увеличивает риск развития цереброваскулярных нарушений на фоне МС в 2,1 раза, а без МС – в 1,7 раза, разница в частоте встречаемости гетерозиготного генотипа с контролем во всех изучаемых выборках оказалась недостоверной (рисунок 8). Также нам не удалось выявить значимой разницы частоты гетерозиготного генотипа при сравнении изучаемых подгрупп (1-я подгруппа – 35,42%; 2-я подгруппа - 31,25%; $\chi^2=0,19$; $p=0,67$; $OR=0,83$; 95% CI 0,35-1,94), что не подтверждает ассоциативную связь изучаемого полиморфизма с ИИ, развивающимся на фоне МС. В целом полученные нами данные указывают на то, что гетерозиготный генотип полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* вносит определенный вклад в развитие ИИ, но не ассоциирован с метаболическим синдромом (рисунок 8).

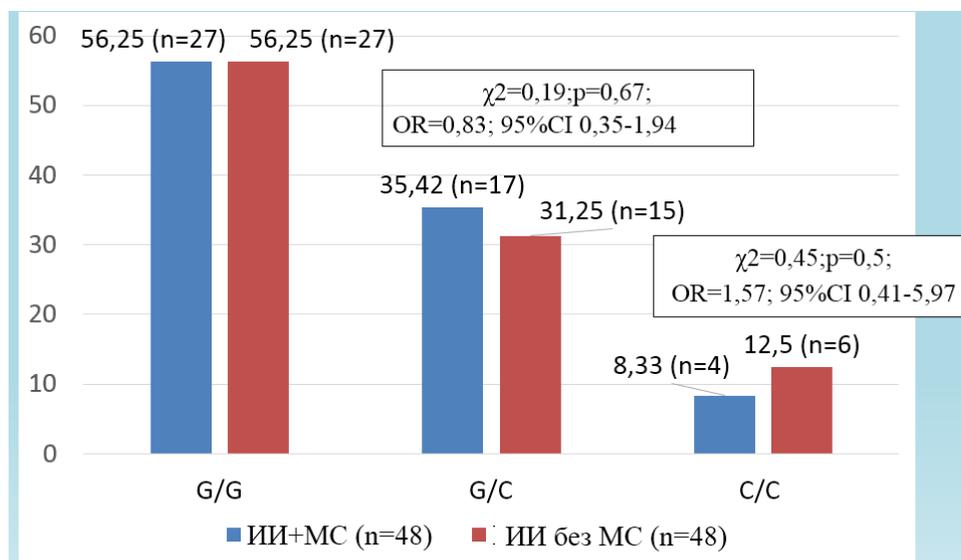


Рисунок 8. Частота встречаемости полиморфизма генотипа rs2010963 гена *VEGFA* у больных ИИ с МС и без.

Гомозиготный по мутантному аллелю генотип C/C полиморфизма rs2010963 гена *VEGFA* в выборке популяционного контроля встречался в 3,3% случаев, тогда как среди больных с ИИ основной группы – у 10,42% ($\chi^2=3,66$; $p=0,06$; $OR=3,41$; 95% CI 0,91-12,82). Исследование показало, что носительство гомозиготного по измененному аллелю генотипа недостоверно увеличивает

риск развития цереброваскулярных нарушений в 3,4 раза. Было отмечено, что в подгруппе больных с ИИ на фоне МС частота генотипа С/С была ниже, чем у пациентов без МС (1-я подгруппа – 8,33%; 2-я подгруппа – 12,50%; $\chi^2=0,45$; $p=0,5$; OR=1,57; 95% CI 0,41-5,97). При этом частота гомозиготного генотипа в подгруппе А не имела достоверной разницы с контролем (1-я подгруппа – 8,33%; контроль – 3,3%; $\chi^2=1,67$; $p=0,2$; OR=2,67; 95% CI 0,57-12,44), тогда как разница данного показателя с контролем во 2-й подгруппе была достоверной (2-я подгруппа – 12,50%; контроль – 3,3%; $\chi^2=4,4$; $p=0,04$; OR=4,19; 95% CI 1-17,58). Показатель отношения шансов говорит об увеличении риска развития ИИ без МС при носительстве генотипа С/С в 4,2 раза, однако отсутствие достоверной разницы в частоте встречаемости данного маркера между подгруппами больных ($\chi^2=0,45$; $p=0,5$; OR=1,57; 95% CI 0,41-5,97) не подтверждает его ассоциации с МС.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об ассоциации полиморфизма rs2010963 гена VEGFA с развитием цереброваскулярных нарушений. При этом ассоциативная связь прослеживается в отношении как гетерозиготного, так и гомозиготного генотипа. Однако нам не удалось выявить зависимости между данным генетическим маркером и метаболическим синдромом в патогенезе ИИ.

ВЫВОДЫ

1. Ишемический инсульт на фоне метаболического синдрома протекает по атеротромботическому подтипу чаще, чем в отсутствие МС (соответственно в 50,5 и в 28,9% случаев). ИИ при метаболическом синдроме имеет более тяжелое течение и характеризуется более медленным восстановлением утраченных функций, чем ишемический инсульт в отсутствие метаболического синдрома.

2. Нарушение липидного обмена у больных с ИИ на фоне МС выражается преимущественно в увеличении уровня триглицеридов и снижении содержания ЛПВП. Значительное отклонение только уровня ЛПВП отмечается у 81,9% больных. Показатели липидного обмена имеют прямую связь с ИМТ и ОТ.

3. Гемодинамические исследования показали, что у подавляющего большинства больных с ИИ на фоне МС регистрируется атеросклеротическое поражение сонных артерий (у 95% больных с ИИ при МС и у 61% – с ИИ без МС), выраженность которого тесно связана с индексом массы тела и окружностью талии.

4. Полиморфизм rs2010963 гена VEGFA является значимым самостоятельным молекулярно-генетическим маркером повышенного риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (AUC=0,60). При этом генотип С/С увеличивает риск развития ИИ без метаболического синдрома в 4,2 раза ($\chi^2=4,4$; $p=0,04$; OR=4,19; 95% CI 1-17,58). Гомозиготный по «диному» аллелю генотип G/G является протективным маркером в отношении развития ИИ ($\chi^2=7,95$; $p=0,005$; OR=0,41; 95%CI 0,22-0,77). Полиморфизм rs1800471 гена

TGFβ-1 не ассоциирован с ИИ и не вносит самостоятельный вклад в увеличение риска развития цереброваскулярных нарушений (AUC=0,53).

5. Выявлена ассоциация гетерозиготного генотипа G/C полиморфизма rs2010963 гена VEGFA с тяжелым и критическим стенозом брахиоцефальных артерий, повышающим риск ИИ при метаболическом синдроме почти в 9 раз (OR=8,94).

6. Включение в схему комплексной терапии препарата цитофлавина приводит к статистически значимому улучшению неврологических симптомов у больных с ИИ на фоне МС.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE
OF DOCTOR OF SCIENCES 27.06.2017.Tib.31.01 at
TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE
MEDICAL EDUCATION**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

SHERMUKHAMEDOVA FERUZA KABILDJONOVNA

**ACUTE CEREBROVASCULAR DISORDERS ASSOCIATED WITH
THE METABOLIC SYNDROME**

14.00. 13 - Neurology

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The theme of doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2017.3.PhD/Tib 350.

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tipme.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Muratov Fakhmiddin Khayriddinovich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Mirdjuraev Elbek Mirshavkatovich**
Doctor of Medicine, Professor

Djurabekova Aziza Takhirovna
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Tashkent medical pediatric institute**

The defense of the doctoral dissertation will be held on «___» _____ 2019, at _____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./fax: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered under No.____). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent. Tel./fax: (+99871) 268-17-44.

The abstract of the dissertation was distributed on «_____» _____ 2019.

(Registry record No. _____ dated «_____» _____ 2019)

Kh.A. Akilov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

N.N. Ubaydullaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Associate Professor

B.G. Gafurov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the thesis of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the research is to determine the role of clinical and neurological and molecular genetic factors in the development of acute cerebrovascular disorders associated with the metabolic syndrome.

To achieve this goal, the following research objectives are identified:

to study the clinical and neurological course of ischemic stroke in patient with metabolic syndrome;

to study the features of clinical, biochemical and hemodynamic disorders in patients with ischemic stroke in the metabolic syndrome;

to determine the significance of polymorphic allelic variants of the vascular endothelial growth factor (VEGFA) and transforming growth factor (TGF β -1) in the development of ischemic stroke;

to assess the dynamics of neurological disorders in ischemic stroke with metabolic syndrome in the neurometabolic therapy;

to study the main predictors of poor prognosis of ischemic stroke in patients with metabolic syndrome.

The object of the research were 188 patients with ischemic stroke with and without metabolic syndrome, aged from 41 to 72. Among these, 105 patients have developed metabolic syndrome.

The scientific novelty of the research is as follows:

relationship between lipid profile parameters (HDL and LDL) and anthropometric parameters (body mass index and waist circumference) were identified . The degree of deviation of these indicators from the refrains in most patients determines the severity of the disease;

for the first time, data on the frequency of alleles and genotypes of the rs1800471 polymorphisms of the gene (TGF β -1) and rs 2010963 of the gene (VEGFA) were studied among patients with ischemic stroke with metabolic syndrome;

significant association of polymorphic variants of the VEGFA gene (rs2010963) with the development of acute cerebral circulatory disorders (AUC=0.60) has been proved. It has been shown that homozygous variant C/C genotype increases the risk of stroke development the G/G genotype is a protective marker for the development of stroke;

association of heterozygous genotype of the gene polymorphism rs2010963 VEGFA with severe and critical stenosis brachiocephalic artery were proved, increasing the risk of stroke in metabolic syndrome and the protective significance of the wild type G/G genotype of the rs1800471 TGF β -1 gene for the development of severe and critical stenosis of the brachiocephalic arteries in the presence of metabolic syndrome;

in patients with ischemic stroke associated with metabolic syndrome, an adverse outcome of the disease depends on the interaction of metabolic syndrome components, their severity and duration ischemic stroke is more severe and leads to an unfavorable outcome in patients with a long history of metabolic syndrome and its components pronouncement;

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study on the optimization of treatment of ischemic strokes MS:

Approved guidelines on «Neurometabolic therapy of ischemic strokes in metabolic syndrome» (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №8 n-d/283 dated December 20th, 2018). The results of the study contributed to the optimization of the treatment of patients with ischemic strokes on the background of MS.

In order to improve the results of conservative treatment of patients with is on the background of MS, obtaining scientific results were introduced into the treatment process of the clinics of the Tashkent Medical Academy and Andijan Medical Institute (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №8 n-g/4 dated February 11th, 2019). The implementation of the research results allowed to reduce the time of stay of patients with is on the background of MS in the intensive care units and reduce the mortality rate among these patients.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 27 scientific works were published. Of these 6 articles were published in the scientific journals recommended by the supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 4 articles in republican and 2 article in foreign journals.

The structure and scope of the dissertation. The structure of the thesis consists of introduction, review of literature, materials and methods of research, the results of research, conclusion, practical recommendations, list of references. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К. Метаболик синдром жараёнида ривожланган ишемик инсульт клиникаси ва кечув хусусиятлари // Неврология. – Ташкент, 2011. – №3 (51). – С.19-21. (14.00.00; №4).

2. Muratov F.H., Shermuhamedova F.K., Akbarkhodjaeva Z.A. Role of fibrate in treatment of dyslipidemia at ischemic stroke against metabolic syndrome // Неврология. –Ташкент, 2012. – №3-4 (55-56). – С.101-102.(14.00.00; №4)

3. Асадуллаев М.М., Саидвалиев Ф.С., Шермухамедова Ф.К., Ризванов Ж.К., Вахобова Н.М. Оценка мультимодального действия цитофлавина при остром мозговом инсульте, развившемся на фоне метаболического синдрома // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – Москва, 2012. – Т. 112, №10. – С.24-27.(14.00.00; №50)

4. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К. Метаболик синдромида цереброваскуляр асоратлар патогенезига замонавий қарашлар // Неврология. – Ташкент, 2015. – №4(64). – С. 29-31 (14.00.00; №4)

5. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К. Мультимодальное действие цитофлавина при остром мозговом инсульте, развившимся на фоне метаболического синдрома // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – Москва, 2016. – Т. 116, №12. – С.44-47.(14.00.00; №50)

6. Туйчибаева Н.М., Шермухамедова Ф.К., Эшонкулова Н.Я. Ўтқир бош мия қон томир патологиялари ривожланишида коллатерал қон билан таъминланиши // Неврология. – Ташкент, 2017. – №3 (71). – С. 32-34 (14.00.00; №4)

II бўлим (II часть; II part)

7. Асадуллаев М.М., Шермухамедова Ф.К. Клиника, диагностика, течение ишемических инсультов при сахарном диабете и эффективность кокарнита в комплексной терапии // Вестник Академии медико-технических наук. – РАМН, 2009.– №2(3). – С.48-50.

8. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К. Роль фибрата в лечении дислипидемии при ишемическом инсульте на фоне метаболического синдрома // Врач-аспирант. – Воронеж, 2012. – №2.3(51). – С. 513-518.

9. Shermuhamedova F.K., Akbarkhodjaeva Z.A. Efficiency of the preparation lipideks in correctionof hiperlipidemia at pasienst with metabolic syndrome // Materials of the second scientific-practical conference II part. – Tashkent, 2013. – С.141-145.

10. Shermuhamedova F.K. Hemodynamic features of ischemic stroke developed in metabolic syndrome // III илмий-амалий анжуман материаллари (16 апрель 2014 й.). – Тошкент, 2014.–С.297.

11. Shermuhamedova F.K., Akbarhodgaeva Z. Condition of Cognitive Functions in Acute Stroke against Metabolic Syndrome // 15th World Congress of Neurosurgery (September 8-13,2013). –Seoul (Korea), 2013. –С.230.
12. Toshev J., Musaeva U., Shermuhamedova F.K. Hipercholesterolemia as a risk factor for initial manifestations cerebral circulatori insufficiency // 83rd EAS CONGRESS (March 22-25, 2015). – Glasgow (UK), 2015. –P. 644.
13. Toshev J., Ibodullaev Z., Shermuhamedova F. Acute decompensation of 'old' lesion in the structure o recurrent ischemic stroke // EAN 2015 abstract book. European Journal of Neurology.– Berlin (Germany), 2015. –484-428, P.774,F4016.
14. Shermuhamedova F.K., Aripova Z. Condition of lipid spectrum of blood serum at ischemic stroke against the metabolic syndrome // 9th ACNS 2012. - Pg.211.
15. Асадуллаев М.М., Саидвалиев Ф.С., Оллаберганова Г.У., Шермухамедова Ф.К. Эпидемиологические, социальные и медицинские аспекты проблемы инсульта в Республике Узбекистан // Материалы Республиканской конференции. – Ташкент, 2008. –С.64-65.
16. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К. Клиника, диагностика, течение ишемических инсультов при сахарном диабете // Материалы 4-го съезда неврологов Узбекистана //Неврология. – Ташкент, 2008. – №3-4 (39-40). – С. 241. (14.00.00; №4)
17. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К. Состояние регионарного кровотока при острых мозговых инсультах, развившихся на фоне метаболического синдрома // Республиканская научно-практическая конференция. – Андижан, 2009.–С.142-143.
18. Асадуллаев М.М., Шермухамедова Ф.К. Особенности клиники и течения диабетических ишемических инсультов // Современные вопросы реабилитации в медицине: Международная конференция. – Ташкент, 2007. –С.50.
19. Шермухамедова Ф.К., Муратов Ф.Х. Особенности гемодинамических нарушений при метаболическом синдроме // Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность – Ташкент, 2010. –С.71-73.
20. Асадуллаев М.М., Муратов Ф.Х., Усманов Б.М. Состояние когнитивных функций при острых мозговых инсультах, развившихся на фоне метаболического синдрома // Неврология. – Ташкент, 2011. – №4(52). –С.85. (14.00.00; №4)
21. Шермухамедова Ф.К., Усманов Б.М. Состояние липидного спектра сыворотки крови при ишемическом инсульте на фоне метаболического синдрома // Неврология. – Ташкент, 2011. – №4(52). –С.113-114. (14.00.00; №4)
22. Рахимбоева Г.С., Фармонова Д.М., Шермухамедова Ф.К. Анализ ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Неврология. – Ташкент, 2014. – №2(58). – С. 72. (14.00.00; №4)
23. Ibodullaev Z., Shermuhamedova F., Toshev J. Clinical and epidemiological characteristics of stroce // Неврология. –Ташкент, 2015. – №2(62).–С. 72. (14.00.00; №4)
24. Eshankulova N., Rakhimbaeva G., Tuychibaeva N., Shermuhamedova F. Angiogenesis in carotid atherosclerotic lesions is associated with timing of ischemic

neurological events // Неврология. – Ташкент, 2016. – №3(67). – С. 68. (14.00.00; №4)

25. Шермухамедова Ф.К. Состояние церебральной гемодинамики при цереброваскулярном нарушении на фоне метаболического синдрома // Неврология. – Ташкент, 2017. – №4 (72). – С. 75. (14.00.00; №4)

26. Муратов Ф.Х., Бобоев К.Т., Шермухамедова Ф.К. Оценка значимости полиморфных аллельных вариантов генов VEGFA и TGFb-1 в развитии цереброваскулярных нарушений // Неврология. – Ташкент, 2018. №4. – С.83. (14.00.00; №4)

27. Шермухамедова Ф.К., Хакимова С.А. Клинико-биохимические особенности при ишемическом инсульте на фоне метаболического синдрома // Неврология. – Ташкент, 2018. №4. – С. 79. (14.00.00; №4)

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (январь 2019 йил).

Босишга рухсат этилди: 26 апрель 2019 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,2. Адади: 100. Буюртма: №70.

Ўзбекистон
Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.