

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 26.04.2018.Tib.64.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МАХКАМОВА НАРГИЗА УТКУРОВНА

**СУРУНКАЛИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР ЕТИШМОВЧИЛИК БИЛАН
АССОЦИРЛАНГАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ДАВОЛАШГА
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ЁНДАШУВ**

14.00.06 – Кардиология

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации

Contents of the abstract of doctoral dissertation

Махкамова Наргиза Уткуровна

Сурункали цереброваскуляр етишмовчилик билан ассоциирланган артериал гипертензиянинг клиник-патогенетик хусусиятлари ва даволашга дифференциал ёндашув 3

Махкамова Наргиза Уткуровна

Клинико-патогенетические особенности и дифференцированные подходы к лечению артериальной гипертензии, ассоциированной с хронической цереброваскулярной недостаточностью 27

Makhkamova Nargiza Utkurovna

Clinical pathogenetic features and the differentiated approaches to treatment of the arterial hypertension associated with chronic cerebrovascular insufficiency..... 52

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 55

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc 26.04.2018.Tib.64.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МАХКАМОВА НАРГИЗА УТКУРОВНА

**СУРУНКАЛИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР ЕТИШМОВЧИЛИК БИЛАН
АССОЦИРЛАНГАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИНГ КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ДАВОЛАШГА
ДИФФЕРЕНЦИАЛ ЁНДАШУВ**

14.00.06 – Кардиология

14.00.13 – Неврология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.DSc/Tib273 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг www.cardiocenter.uz ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталининг www.ziynet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Хамидуллаева Гулноз Абдусаттаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Гафуров Бахтиёр Гафурович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Мурадов Фахмиддин Хайриддинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Тулабаева Гавхар Миракбаровна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Сабиров Ибрагим Самижонович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етақчи ташкилот:

Россия соғлиқни сақлаш вазирлиги Н.И.Пирогов номидаги Россия миллий тадқиқот тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc 26.04.2018. Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__»_____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри Осиё кўчаси4-уй. Тел./факс: (99871) 237-38-16; e-mail: info.rsc_kardio@minzdrav.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100052, Ташкент шаҳри Осиё кўчаси4-уй. Тел./факс: (99871) 237-38-16.

Диссертация автореферати 2019 йил «__»_____ куни тарқатилди.

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

Р.Д.Курбанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгашраиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

Г.У.Муллабаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б.Шек

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc)аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Цереброваскуляар касалликлар бутун дунё тиббиёт соҳасининг долзарб муаммоларидан бири саналади. Бош мия инсульти ногиронликнинг асосий сабабларидан бўлиб, артериал гипертонияли беморларда унинг юзага келиши 4–5 баробар юқори. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти экспертлари башоратига кўра «жаҳонда ҳар йили 10 миллионга яқин инсулт ташхис қилинади ваулардан ҳар йили 4,7 млн дан ортиқ киши вафот этади, 10–20% киши иш фаолиятига қайтади, 8% игина мутахассислигини сақлаб қолади, 25%и ёрдамга муҳтож бўлади, 25–30% ида деменция ривожланади»¹. Қайд этиш керакки, инсултгача бўлган сурункали цереброваскуляар асоратлари (СЦВА) бўлган артериал гипертензия (АГ)ли «беморларни кўп омилли профилактика қилиш ва даволашнинг замонавий тизимини барпо этишгина цереброваскуляар ўлим ҳолатини 20% дан ортиқроқ камайтириш имконини беради»². Ҳозирги вақтда АГнинг энг оғир асоратларидан бўлган бош мия инсульти ва СЦВАларнинг ҳаётга хавф солиши тиббиёт тизимидаги долзарб муаммолардан бирига айланган.

Жаҳонда цереброваскуляар касалликларни эрта аниқлашда янгича ёндашувлар ва дифференциал даволаш услубларини қўллаш билан юқори натижаларга эришишга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан, артериал гипертония билан боғлиқ бўлган бош мия ўткир ва сурункали ишемияси, деменцияларнинг келиб чиқиш сабабларини аниқлаш, уларни эрта ташхислашда скрининг текширувини амалиётга татбиқ этиб, касалликни бошланғич давридан самарали оптимал даволаш тактикасини қўллаш, олинган натижалар асосида тавсияномалар ишлаб чиқиш, асоратлар ривожланишининг олдини олиш, инсонлар турмуш тарзи, ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади. Амалиётга диагностиканинг молекуляр-генетик технологияларини татбиқ этиш, ўз вақтида юқори хавф гуруҳларини аниқлаб, уларда АГнинг бош мия қон-томир касалликларининг индивидуал диагностикаси, даволаш ва профилактикаси самарадорлигини янада ошириш имкониятини беради.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш ва амалий тиббиётга юқори технологик услубларни жорий этиш бўйича кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017–2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясида «аҳолига тиббий ва ижтимоий хизматлар кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли касалланиш даражасини пасайтириш ва ҳаёт

¹World health statistics. World Health Organization, 2017.

²Basile A, Pantoni L, Pracucci G, et al. Age, Hypertension and Lacunar Stroke Are the Major Determinants of the Severity of Age-Related White Matter Changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. Cerebrovascular Diseases 2006;21:315-22.

давомийлигини узайтиришни таъминлаш»¹ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда кардиология ва неврология соҳаларини изчил ривожлантириш, юрак-қон томир касалликлари сабабли ўлим ҳолати ва ногиронликнинг олдини олиш чораларини ишлаб чиқиш ва уларни соғлиқни сақлашнинг барча бўғинларига татбиқ этиш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 12 июндаги ПҚ–3052-сон «Соғлиқни сақлаш тизими фаолиятини янада такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071 сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меърий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи.² Сурункали цереброваскуляр касалликлар билан бирга АГ патогенези, диагностикаси ва ўзига хос молекуляр-генетик хусусиятларини ҳамда даволаш тактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқот ишлари жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Centre for the Prevention of Stroke and Dementia (Лондон, Англия), ESO (European Stroke Organisation) (Швейцария), Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, University of Alabama at Birmingham (АҚШ), Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Research Division, Henry Ford Hospital, Detroit, MI (АҚШ), Cell and Molecular Biology Laboratory, Department of Cellular Biology & Pharmacology, Cardiovascular Genetics Unit, Cardiology Division, Department of Medicine, University of Utah School of Medicine (АҚШ), Пирогов номидаги Россия геронтология илмий-клиник маркази РИГТМ (Россия Федерацияси), Томск Тиббий генетика ИТИ (Россия Федерацияси), Витебск давлат тиббиёт университети (Белорусь Республикаси), Республика ихтисослаштирилган Кардиология илмий-амалий тиббиёт Маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

²Диссертация бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи куйидаги манбалар асосида шакллантирилган: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.who.int, www.stroke.ox.ac.uk, <http://www.eso-stroke.org>, www.medscape.com, www.consilium-medicum.com, www.ohri.ca/prograë_msclinical_epidemiology/, www.cardiosite.ru, <http://elib.vsmu.by/handle/123/11088>, www.medgenetics.ru.

Жаҳонда АГ да ЦВК патогенези, диагностикаси ва даволаш, шунингдек, генетик омилларни ўрганиш бўйича олиб борилган илмий изланишлар натижасида цереброваскуляр патология ривожланишида асосий хавф омилларидан АГ ва бўлмачалар фибрилляцияси, ўткир коронар синдромда тамаки чекиш, гиперлипидемия ва қандли диабетнинг муҳим аҳамият касб этиши аниқланган (Oxford Vascular Study); АГли беморларда юрак чап қоринчагипертрофияси (ЧҚГ) ва симптомсиз церебрал бузилишлар ўртасида ўзаро боғлиқликлар борлиги ва концентрик ЧҚГ беморда марказий асаб тизимининг клиник белгилари ривожлангунича шикастланиш мавжудлиги предиктори эканлиги аниқланган (K.Kohara, Japan); ультратовуш технологияларини қўллаган ҳолда липидлар даражаси, экстракраниал каротид атеросклероз ва уйқу артериялари «интим-медиа» комплекси қалинлиги ўртасида бевосита боғлиқлик (D.O'Leary et al.; J.Fine-Edelstein et al., 1994) ҳамда АГ цереброваскуляр асоратларининг молекуляр-генетик детерминанталари аниқланган (Cardiovascular Genetics Unit, Cardiology Division, Department of Medicine, University of Utah School of Medicine, USA; Human Genomics Laboratory, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University System, Baton Rouge, LA, USA).

Бугунги кундажаҳон миқёсида АГнинг аъзо асоратлари қон-томир хасталиклари келиб чиқишида иштирок этувчи генларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш, башоратлаш ва даволаш бўйича замонавий тавсиялар ишлаб чиқишга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда, жумладан, бош мия қон-томирлари касалликларини келтириб чиқарувчи генетик полиморфизмларни аниқлаш; АГли беморларда бош мия ишемияси ривожланишининг хавф стратификациясини аниқлаш; дифференцияланган профилактика ва фармакотерапия услубларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда АГ ва атеросклерознинг ҳам ўткир, ҳам сурункали асоратлари ривожланиши, диагностикаси ва даволаниши муаммосига бағишланган кўплаб илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда (Верещагин Н.В., 1997; Гусев Е.И., 2001; Stamler J. 1993; Skoog I., 2000). Бир неча ўн йил давом этган йирик Фремингем тадқиқоти натижалари шуни кўрсатдики, юқори АБ популяциян юрак-қон томир хавфига энг катта мустақил улуш қўшади ва АБ назорати инсулт хавфининг энг муваффақиятли стратегиясида марказий ўринни эгаллайди (W.Kannel et al., 1981). Ўз ичига 450000 нафар беморни олган 45 та проспектив тадқиқотнинг мета-таҳлилида аниқландики, диастолик АБ (ДАБ) нинг ҳар 10 мм сим.уст. га кўтарилишида инсулт ривожланиши хавфи 1,95 мартагача ортади (Prospective Studies Collaboration, 1995). Антигипертензив препаратларнинг турли синфлари ўрганилган энг кенг қўламли Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) тадқиқотида аниқланишича, дигидропиридин қаторидаги кальций антагонисти амлодипин АЎФ ингибитори лизиноприлга, диуретик хлорталидон ва альфа-адреноблокатор доксазозинга нисбатан инсулт

хавфини кўпроқ даражада камайтирган (The ALLHAT, 2002). Яна бир бошқа тадқиқотнинг мақсади иккита замонавий антигипертензив препарат – кальций антагонисти амлодипин ва ангиотензин рецепторлари блокатори валсартаннинг юрак-қон томир касалликлари билан хасталаниш ва улардан бўлган ўлим даражаси, иккиламчи охирги нуқталари – фатал ва нофатал инсульт муносабатида самарадорлигини таққослашдан иборат бўлган. Тадқиқот натижаларига асосланиб хулоса қилиш мумкинки, АГли беморларда АБнинг қатъиян эрта назоратига эришиш юрак-қон томир башорати яхшиланишининг муҳим омили бўлиб хизмат қилади. Тасдиқландики, инсультлар миокард инфарктларига нисбатан кўпроқ АБга боғлиқ асорат бўлиб ҳисобланади (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluatin (VALUE), 2004).

Ҳаётнинг ўртасида пайдо бўлган АГ кекса ёшда когнитив бузилишлар ва деменция предиктори ҳисобланишини исботлаган бир қатор клиник ва эпидемиологик тадқиқотлар мавжуд (Edmin G.A., Rothwell P.M., Salimi-Khorshidi G. et al., 2016; Ninomiya T., Ohara T., Hirakawa Y. et al., 2011). Шу билан бирга антигипертензив терапия (АГТ)нинг когнитив фаолиятга таъсири тўғрисидаги маълумотлар етарли эмас ва улар қарама-қаршилиқларга эга. АГТнинг когнитив функцияга таъсири тўғрисидаги 12 та тадқиқотнинг мета-таҳлили кўрсатишича, АБнинг пасайиши когнитив бузилишлар 9% га камайишига олиб келади (Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A. et al., 2013). Бошқа тадқиқотда кўрсатилганки, 4 йил давомида АБни назорат қилиш бош мия оқ моддаси шикастланиши ва когнитив бузилишлар кўринишидаги асоратларнинг камайишига ёрдам берган (Godin O., Tzourio C., Maillard P. et al., 2013). «Охирги нуқта»ларни рўйхатга олиш йўли билан АГга қарши курашиш дастури самарадорлигини баҳолаш бўйича ўтказилган ишларда кўрсатилганки, текширилаётган туманда умумий ўлимнинг ўртача йиллик кўрсаткичи ҳар 1000 нафар аҳолига 4,4 нафар, солиштириш туманида эса 7,5 нафарни ташкил қилди. Тадқиқот натижаларига кўра тажриба туманидаги миокард инфаркти ва мия инсультдан содир бўлган деярли барча ўлим ҳоллари таклиф қилинган даволаш ва АБни назорат қилишни рад этган беморлар гуруҳига тўғри келган. Муаллифлар томонидан 3 йил ичида мунтазам даволанганлар орасида бирорта ҳам миокард инфаркти ва мия инсульт ҳолати қайд этилмаган (Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Максимова М.Ю., 2004).

Ўзбекистонда охирги вақтда олимлар томонидан АГ, хавф омиллари (ХО) тарқалганлиги ва уларнинг ўлим даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш (Курбанов Р.Д., Мамутов Р.Ш., 2003), АГ, ЮИКнинг молекуляр-генетик (Шек А.Б., Хамидуллаева Г.А., 2009), АГ терапиясининг фармакогенетик жиҳатларига бағишланган кўп сонли тадқиқотлар ўтказилмоқда. Олиб борилган илмий изланишлар асосида ACE гени ID полиморфизми ва АПОЕ гени ε4 аллели билан қон томир девори тузилма ўзгаришлари ва атеросклероз ривожланиши ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг «Кардиоцеребрал патолог» ва «Артериал гипертензия» лабораториялари илмий-тадқиқот ишларига мувофиқ АДСС 13.2 амалий гранти доирасида «Баъзи генлар полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда артериал гипертониянинг цереброваскуляр асоратлари дифференциал терапияси ва профилактикасини ишлаб чиқиш» амалий лойиҳаларига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади артериал гипертония билан асоциирланган сурункали цереброваскуляр етишмовчиликнинг клиник-патогенетик ва молекуляр-генетик хусусиятларини аниқлаш, уларнинг фармакотерапиясига дифференциал ёндашувларни такомиллаштириш йўллариини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

дисциркулятор энцефалопатия ривожланиши бўлган АГли беморларда клиник-анамнестик ва нейрокогнитив тавсифномалар, шунингдек, хавф омиллари тузилмасини таҳлил қилиш;

артериал босим суткалик динамикаси хусусиятларининг дисциркулятор энцефалопатия клиник кечиши билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

дисциркулятор энцефалопатиянинг босқичига кўра марказий гемодинамика хусусиятлари ва уйқу артериялари тузилишидаги ўзгаришларни аниқлаш;

дисциркулятор энцефалопатияли артериал гипертонияси бор беморларда АЎФ, АПОЕ, NO – синтазагенлари тарқалганлик даражаси ва полиморфизмларининг ўзаро боғлиқликларини аниқлаш;

артериал гипертонияли беморларда сурункали цереброваскуляр касалликлар терапиясини оптималлаштириш имкониятларини аниқлаш;

цереброваскуляр етишмовчилик ривожланган артериал гипертонияли беморларни ташхислаш ва даволаш борасида тавсияларни ишлаб чиқиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида I–III даражали АГли (ESC/ESH, 2013) бош мия сурункали ишемияси бор 218 нафар беморлар танлаб олинган. Назорат гуруҳини ўзбек миллатига мансуб 59 нафар соғлом шахслар ташкил этган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб анамнез, физикал маълумотлар, углеводлар ва липидлар алмашинуви кўрсаткичлари, марказий гемодинамика кўрсаткичлари, қон томир девори (уйқу артерияси) тузилма кўрсаткичлари, беморлар ва соғлом шахсларнинг қон зардобиди ДНК генотиплаш, психологик ва нейрокогнитив ҳолатни ўрганувчи Спилбергер–Ханин, Цунга сўровномалари ва MMSE шкаласи натижалари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник, биокимёвий, инструментал, молекуляр-генетик, нейропсихологик, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор артериал гипертензияли беморларда цереброваскуляр касалликларнинг ривожланиш омили сифатида қон-босим суткалик профилининг кўрсаткичларидан «нон-диппер», «найт-пиккер» ва пульсли АБ юқори бўлиши ва АГ давомийлиги аниқланган;

Артериал гипертензияли беморларда нишон аъзоларнинг шикастланиш даражаси (диастолик дисфункция, ҳажмли қон оқими, артериялар қаттиқлиги индексининг ўзгаришлари, бир ва икки томонлама атеросклеротик бляшкалар) ва сурункали цереброваскуляр ишемия ҳамда когнитив бузилишлар ўртасидаги боғлиқлик асосланган;

илк бор ACE гени I/D полиморфизми D-аллели ва DD генотиби, АПОЕ гени $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизми $\epsilon 4$ -аллели, eNOS гени 4a/4b полиморфизми 4a-аллели ва 4a/4a генотиби ўзбек миллатига мансуб АГли беморларда цереброваскуляр касалликлар ривожланишида шикастловчи омиллар эканлиги аниқланган;

АГли беморлардаги цереброваскуляр ишемия босқичини ҳисобга олган ҳолда антигипертензив воситаларнинг вазоактив ва нейропротектив хусусиятларга эга воситаларнинг беморларда когнитив ўзгаришларни даволашдаги ижобий роли аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Артериал гипертензияли беморларда цереброваскуляр касалликлар ривожланишини эрта аниқлаш ва ўз вақтида профилактика қилиш мақсадида артериал босимни суткалик мониторинг, магистрал қон томирларнинг ультратовуш текшируви, ДНКни генотиплаш ўтказиш зарурлиги кўрсатилган;

цереброваскуляр касалликлари бор АГли беморларда шахсий ва реактив хавотирлик, депрессия кўринишида руҳий-эмоционал ҳолат ўзгаришлари мавжуд бўлиши мумкин. Шу муносабат билан артериал гипертонияли беморларни текшириш режасига нейрпсихологик синамаларни киритиш билан касалликни эрта босқичида аниқлаш имконияти яратилган;

цереброваскуляр етишмовчилик намоён бўлган артериал гипертонияли беморларга мақсад қилинган АБ даражасига эришиш ва АБнинг суткалик профилини нормаллаштириш учун аъзопротектив хусусиятларга эга комбинацияли антигипертензив терапияни нейропротектив препаратлар билан биргаликда тайинлаш касалликнинг жадаллашуви ва ўткир асоратларнинг олдини олишда муҳим аҳамият касб этиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган услубларнинг аниқлиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник-биокимёвий, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, АГли беморларнинг суткалик АБ профили, қон томирлар ремоделланиши ва психопатологик ҳамда когнитив статусини аниқлаш билан бирга комплекс текшириш цереброваскуляр етишмовчиликнинг тараққий этишини башорат қилишга имкон берди.Кўрсатилган патология кечишининг оғирлигини башоратлаш мақсадида артериал босимни суткалик мониторинг (АБСМ), нейрпсихологик статусни текшириш, шунингдек, беморларни АСЕ, АПОЕ ва NO- синтаза генларининг нохуш генотиплари ва аллеллари ташилишига генотиплашни ўз вақтида ўтказиш мақсадга мувофиқлиги изоҳланган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, қон томирлар ремоделланиши валипидлар алмашинувида иштирок этадиган генлар полиморфизминини аниқлаш, индивидуал дифференциал антигипертензив ва нейрометаболик терапияни биргаликда қўллаб оптималлаштириш,асоратлар (деменция, мия инсульти) жадаллашинининг олдини олишга ҳисса қўшган ва сурункали цереброваскуляр асоратлари бўлган артериал гипертония билан касалланган ҳар бир бемор учун мавжуд хавф омиллари ҳамда генетик полиморфизмлар хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда индивидуал равишда самарали гипотензив терапия турини танлаш учун мўлжалланган дастурий маҳсулот яратилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали цереброваскуляр етишмовчилик билан ассоциирланган артериал гипертензиянинг клиник-патогенетик ва генетик хусусиятлари, дифференциал даволаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича олиб борилган илмий натижалар асосида:

«Артериал гипертониянинг цереброваскуляр асоратлари диагностикаси ва терапиясини оптималлаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 июлдаги 8н-з/132-сон хулосаси).Мазкур услубий тавсияномада ишлаб чиқилган маълумотларнинг амалда жорий этилиши миянинг сурункали ишемияси бўлган АГли беморларда базис терапиянинг антиагрегант ва гиполипидемик препаратлар билан биргаликда қўлланилиши ижобий самарасини кўрсатган.

«Сурункали цереброваскуляр асоратлари бор артериал гипертонияли беморларда нейропротекциянинг инсулт ва когнитив бузилишлар профилактикасидаги роли» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 июлдаги 8н-з/132-сон хулосаси). Мазкур услубий тавсияномада ишлаб чиқилган маълумотларнинг амалда жорий этилиши миянинг сурункали ишемияси бўлган АГли беморларда базис терапия билан биргаликда комбинирланган нейропротекция қўлланилиши бош мия ишемиясига ижобий таъсир кўрсатиб, цереброваскуляр хавфни максимал даражада пасайтиришга эришилган.

Артериал гипертензияда сурункали цереброваскуляр етишмовчиликнинг клиник-патогенетик хусусиятлари, генетик омилларнинг касаллик юзага келиши ва ривожланишидаги диагностик аҳамияти ва фармакотерапияни

оптималлаштириш бўйича олинган тадқиқот натижаларининг тегишли қисмлари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент ва Жиззах вилоятлари кардиология диспансерлари амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 июлдаги 8н-з/132-сон хулосаси). Илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши АГнинг цереброваскуляр асоратларини эрта ташхислаш, касаллик кечишини ўз вақтида клиник баҳолаш, даволашга самарали ёндашиш, ҳаёт сифатини яхшилаш ва бош мия инсулти ҳамда деменция ривожланиши натижасида келиб чиқадиган ногиронлик даражасини камайтириш, госпитализация ва реабилитация учун кетадиган маблағларни қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 23 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 16 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 60 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий наشرларда 20 та мақола, жумладан, 18 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши кириш, 5та боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Сурункали цереброваскуляр етишмовчилиги билан шартланган артериал гипертензиянинг клиник-патогенетик хусусиятлари ва даволашга дифференциал ёндашув**» деб номланган биринчи бобида диссертация мавзусига оид регионар ва халқаро илмий тадқиқотларнинг батафсил таҳлили ўтказилган. Адабиётлар мунозараси 6 та кичик бобдан иборат бўлиб, уларда артериал гипертониянинг цереброваскуляр асоратлари ривожланиши патогенетик механизмлари бўйича маълумотлар, диагностика ва терапия услублари келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали цереброваскуляр етишмовчилик билан ассоциирланган артериал гипертензияли беморлар тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва услублари баён қилинган, тадқиқотга киритилган ЦВК

бўлган АГли беморларда қўлланилган услублар тавсифномаси, шунингдек, олинган натижаларни баҳолашда фойдаланилган статистик услублар тақдим этилган. Илмий иш 2003–2014 йилларда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази базасида бажарилган.

Дисциркулятор энцефалопатия (ДЭ) белгилари бўлган I–III даражали артериал гипертензияли (ЕКЖ/ЕГЖ, 2013; БРКИЖ, 2003) (Г.А.Максудов, Е.В.Шмидт, Е.И.Гусев, Н.В.Верещагин, Н.Н.Яхно) жами 218 нафар бемор текширувдан ўтказилди. Беморларнинг ўртача ёши $54,4 \pm 9,2$, ўртача касаллик давомийлиги $10,5 \pm 7,3$ йилни ташкил қилди. Назорат гуруҳини иккала жинсга мансуб ёш бўйича таққослама бўлган 59 нафар соғлом шахс ташкил қилди. Тадқиқотдан истисно қилиш мезонлари куйидагилардан иборат бўлди: симптоматик артериал гипертензия, III–IV ФС зўриқиш стенокардияси, II–III босқичдаги сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ); юрак ритми бузилишлари мавжуд беморлар; ўткир коронар синдром; анамнезда миянинг ўткир бузилишлари ва инфарктдан кейинги кардиосклероз, қандли диабет, моддалар алмашинувининг оғир бузилишлари, буйрак ва жигар етишмовчилиги, шунингдек, оғир ёндош касалликларнинг мавжудлиги.

Оилавий анамнезни баҳолаш беморни БЖСТнинг «Оилавий анамнез» стандарт сўровномаси ёрдамида суҳбат асосида ўтказилди. I-даражали авлод қариндошлари (ота-она, қондош ака-укалар ва опа-сингиллар, фарзандлар)да миокард инфаркти ёки инсультдан ўлим ҳоллари, ўтказилган мия қон айланиши бузилишлари ёки миокард инфаркти мавжудлиги, артериал гипертензия борлиги қайд этилди. Беморда 2 ва ундан кўп шикастланган қариндошларнинг мавжудлигида оилавий анамнез оғирлашган деб ҳисобланди.

Барча беморларда АБнинг офис ўлчаниши ўтказилган бўлиб, бунда бемор ўтирган ҳолда Коротков услуби бўйича 3 маротаба АБ ўлчамларининг ўртачаси ҳисоблаб чиқарилди. Шартланган клиник ҳолатлар орасидан ЮИКнинг мавжудлиги, қўшимча антиангинал ва антиишемик терапия талаб этилмайдиган I–II ФС зўриқиш стенокардияси, аввал анамнезда ТИА мавжудлиги истисно қилинмади. Антропометрик кўрсаткичлар (бўй ва вазн) ўлчанди, улар асосида тана вазни индекси ҳисоблаб чиқарилди. Барча беморларда ўз ичига липид спектри, қондаги глюкоза, қоннинг ивиш тизими кўрсаткичлари, АБни суткалик мониторинг, эхокардиография, уйқу артерияларининг экстракраниал қисмини дуплекс сканерлашни киритган тадқиқотнинг лаборатор ва инструментал услублари ўтказилди.

Молекуляр-генетик текширув учун илмий ишда 190 нафар ЦВК бўлган АГли беморнинг ДНК намуналари қўлланилди. Назорат гуруҳини беморлар билан ёш бўйича таққослама бўлган ва АГ бўйича оғирлашган ирсиятга эга бўлмаган 59 нафар шахс ташкил қилди. ПЦР –ПДРФ ёрдамида ACE (I/D), АПОЕ ($\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$), эндотелиал NO синтаза (4a) генлари полиморфизмлари аниқланди.

Барча 218 нафар бемор антигипертензив препаратлар билан ўтказилган 12 ҳафталик терапияда кузатилди, беморлар терапиянинг 3 та гуруҳига

ажратилди. Биринчи гуруҳ лерканидипин билан периндоприл комбинацияси (n=91), иккинчи гуруҳ валсартан билан индапамид комбинацияси (n=92), учинчи гуруҳ (n=35) комбинацияли антигипертензив терапия фониди кўшимча вазоактив ва нейротроп (винпоцетин билан цитиколин) терапиясини қабул қилдилар. Юқорида кўрсатилган препаратлардан ташқари барча беморлар антиагрегант (ацетилсалицил кислотаси) ва гиполипидемик терапия (аторвастатин) олди. Динамикада қайта текширув баённома бўйича 12 ҳафтадан кейин ўтказилди.

Рақамли маълумотларнинг тақсимланиши b нормал қонуниятига мувофиқлиги баҳоланди. Танланган арифметик X; танланган стандарт чекланиш – SD аниқланди. Натижалар $M \pm SD$ кўринишида тақдим этилди. Корреляцион таҳлил Спирман услуби бўйича ўтказилди. Таққосланаётган мустақил ва боғлиқ бўлган танловларнинг ўртача қийматлари ўртасидаги фарқларни баҳолаш бир омилли «ANOVA» таҳлили бўйича ўтказилди. Сифат белгилари ўртасидаги фарқларнинг ишончилигини таҳлил қилиш учун χ^2 мезонидан фойдаланилди, бунда 2x2 ўлчамли жадваллар учун ва бирорта белгининг қиймати <5 бўлганда Фишернинг аниқ мезони қўлланилди. Харди–Веинберг мувозанатидан чекланиш ва иккита гуруҳ ўртасида аллеллар тақсимланишидаги фарқ 1-даражали эркинлик (df) бўлган χ^2 синамаси ёрдамида баҳоланди. «Ҳодиса-назорат» гуруҳлари ўртасида генотиплар тақсимланишидаги фарқ 2-даражали эркинлик (2df) бўлган χ^2 синамаси ёрдамида баҳоланди. ДЭли аллеллар ва генотиплар ўртасидаги шартланиш 95% ли ишончли интервал билан «OddsRatios» (ORs) нисбатлар фарқини қўллаган ҳолда текширилди. Эндотелиал статуснинг мослашган ORsни дихотомик боғлиқ вариация сифатида баҳолаш тартибида кўпайтирилган логик регрессия модели қўлланилди. Барча қўлланилган таҳлиллар учун ишончли даража сифатида $p < 0,05$ белгиланди. Олинган натижаларнинг статистик ишлови Microsoft Office Excel –2007 ва «Statistica Soft 6,0» дастури ёрдамида бажарилди. Ҳисоблашлар онлайн дастурлар ёрдамида: <http://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html>; нисбий хавфни (OR) баҳолаш мақсадида http://genexpr.ru/calculator_or.php сайтида Россия Федерацияси «Генетика давлат ИТИ» давлат илмий маркази томонидан барпо этилган «Ҳолат-назорат» тадқиқотларида статистиканинг ишлови учун калькулятор онлайн дастури қўлланилди.

Диссертациянинг «**Артериал гипертонияли беморларда сурункали цереброваскуляр касалликларнинг ўзига хос клиник-патогенетик хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида АГли беморларда бош мия шикастланиш хавф омиллари ва клиник кўринишларининг ўзига хос хусусиятлари ёритилган. Таҳлил қилиш учун барча текширилган 218 нафар бемор дисциркулятор энцефалопатия босқичи бўйича 3 та гуруҳга ажратилди: I босқичдаги ДЭ – 58 нафар бемор, II босқичдаги ДЭ – 89 нафар бемор ва III босқичдаги ДЭ – 71 нафар бемор. Беморларнинг ўртача ёши $54,4 \pm 9,2$, касалликнинг ўртача давомийлиги $10,5 \pm 7,3$ йилни ташкил қилди. Хавф омилларининг учраши тезланишини таҳлил қилганда жинс, ёш каби

Ўзгартириб бўлмайдиган хавф омиллари аниқланди: текширилган шахсларнинг 44% ини ≥ 55 ёшдаги эркаклар ва 45% ини ≥ 65 ёшдаги аёллар ташкил қилди. Текширилган гуруҳда 99 нафар (45,4%) бемор оғирлашган оилавий анамнезга эга бўлмаган ва 119 нафар (54,6%) беморда оғирлашган оилавий анамнез бўлган. Текширилаётган беморлар популяциясида ўзгартириб бўладиган хавф омилларидан максимал тезланиш билан III босқичдаги ДЭ гуруҳида тамаки чекиш 24,8%, ортикча тана вазни 39,9% ни ташкил қилган. Охириги пайтда юрак-қон томир касалликлари ривожланишида овқатланиш омилига катта аҳамият берилмоқда, текширилаётган беморларнинг 59,2%и тавсия этилган парҳезга риоя қилмади, 81,2% беморда психоэмоционал зўриқишлар қайд этилди. Муҳимхавф омилларидан бири – гиперхолестеринемия 64,7% шахсда аниқланди. Анамнезда ЮИК ва ТИА каби шартланган патологиялар жами 43,6% ва 28,2% беморда кузатилди. Анамнезда ЮИК ва ТИА мавжудлиги бўйича ишончли юқори кўрсаткичлар III босқичдаги ДЭ беморларида қайд этилди.

Ёш бўйича хавф омилларининг тарқалганлигини таҳлил қилишда аниқландики, тамаки чекиш, алкогольни суиистеъмол қилиш, оғирлашган ирсият ёшроқ –31–44 ёшдаги беморларда, психоэмоционал зўриқишлар эса каттароқ –45–59 ёшдаги беморларда ишончли равишда кўпроқ кузатилди. Шартланган ҳолатлар – анамнезда ЮИК ва ТИА мавжудлиги ёш катта бўлган сари ортган ва 60–74 ёшдаги беморлар гуруҳида энг юқори бўлди.

Умумий популяцияда беморларни АГ даражалари бўйича тақсимлаш шуни кўрсатдики, 1- ва 2-даражали АГ 37,2% беморда бир хилда кўп учраган, 3-даражали АГ эса 25,7% беморда аниқланган ($\chi^2=8,60$; $p=0,01$). АГ даражасининг ўзига хос хусусиятлари таҳлил қилинганда ДЭ босқичи ортиши билан бирга АГнинг юқори даражалари учрашининг тезланиши ошиши аниқланди. I ва III босқичдаги ДЭ да 3-даражали АГ I босқичдаги ДЭ дагидан кўпроқ кузатилган ($\chi^2=14,0$; $p<0,0001$). Брахиоцефал артерияларнинг гемодинамик аҳамиятга эгаторайишлари аниқланган беморлар тадқиқотга киритилмади. Улар қон-томир жарроҳлиги бўлимларига жарроҳлик аралашув масаласини ҳал қилиш учун юборилди. Уйқу артерияларини дуплекс сканнерлаш ва оқимларни рангли доплер карталаш услуги билан текширилганда, умумий уйқу артерияси бифуркация соҳасида 218 нафар бемордан 110 нафари (50,5%)да, асосан, гомоген, ўртача эхоген, локаллашган атеросклеротик бляшкалар аниқланди. Ушбу беморлар орасида 47 нафари (21,5%)да БЦАнинг бир томонида, 63 нафари (29%)да иккала томонида АСБ аниқланди. ИМК қиймати соғлом шахслар ва АГли беморларда ёшига пропорционал равишда ортди.

ЭхоКГ маълумотларига кўра ДЭ оғирлиги ортиши билан диастолик дисфункция Е/А нинг ортиши аниқланди ($p=0,003$).

Клиник кўрсаткичларнинг ДЭ босқичлари бўйича қиёсий таҳлилибаъзи бир кўрсаткичлар: АГ давомийлиги, САБ, ДАБ ишончли равишда ортиши ва ЮЗЛП ХС даражасининг пасайишини кўрсатди. Липид спектрини текшириш натижалари таҳлилида ЦВК бор 64,7% беморда дислипидемия аниқланди.

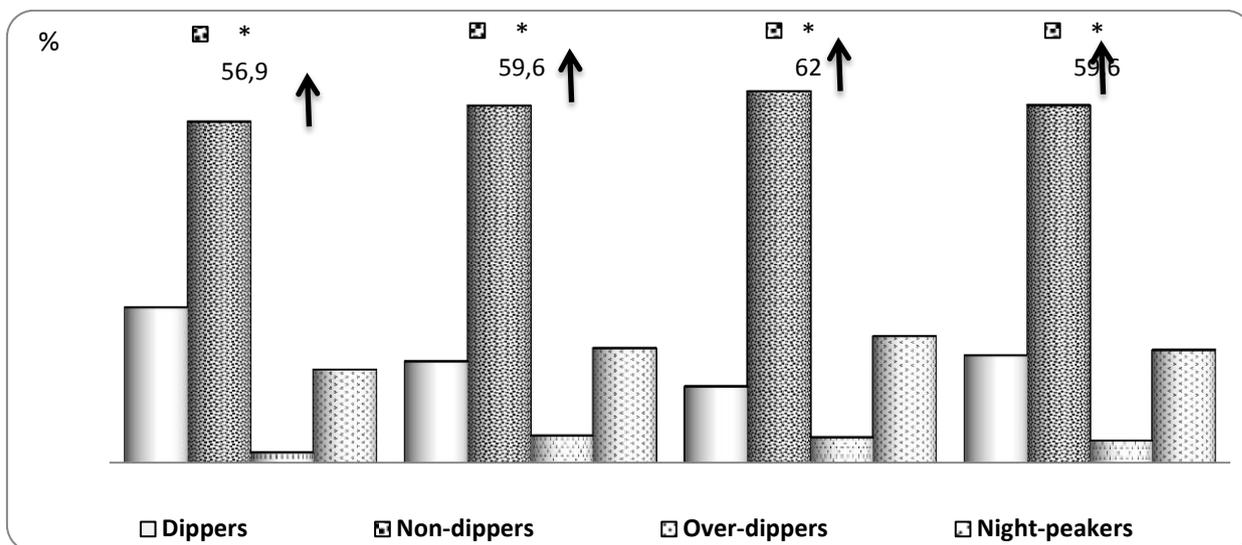
Артериялар қаттиқлиги даражасининг ДЭ босқичлари бўйича фарқлари кузатилмади. Икки томонлама АСБ ишончли равишда кўпроқ III босқичдаги ДЭ гуруҳида қайд этилди (38,0% ДЭ I даги 17,0% га қарши; $p=0,03$). Уйқу артерияларидаги ИМК қалинлиги барча беморларда меъерий қийматлардан юқори бўлмади. ДЭ босқичлари ўртасида қиёсий жиҳатдан ДЭ босқичи ортиши билан ИМК қийматининг ортиш тенденцияси аниқланди. АБСМ маълумотларига кўра ДЭ оғирлиги ортган сари «офис»даги АБ каби ўртача суткалик САБ ва ДАБ қийматлари ҳам ортган. АБСПнинг статистик аҳамиятга эга фарқлари ДЭнинг I ва III босқичлари ўртасида кузатилди. ДЭнинг юқори градацияларида САБнинг ортиш тенденцияси кузатилди. АБСМнинг абсолют қийматларидан (САБ, ДАБнинг ўртача суткалик қийматлари, кундузги ва тунги максимал ва минимал қийматлар) ташқари ЦВК бор АГли беморлар учун юқори АБ вақти ва майдони индексларининг ҳисоблаб чиқарилган кўрсаткичлари, вариабеллик кўрсаткичлари, АБнинг тунги пасайиши индекси, пульс босими диагностик жиҳатдан муҳим аҳамиятга эга.

Ушбу кўрсаткичларнинг аҳамияти шундан иборатки, улар нафақат касаллик кечишининг оғирлигини тавсифлайди, балки асоратлар ривожланиш хавфини башоратлаш имконини ҳам беради. Ҳозирги пайтга келиб кўп сонли тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдики, ўткир қон-томир асоратларининг максимал хавфи эрталабки соатлар (7.00 дан 9.00 гача)га тўғри келади. Эрталабки 6.00 дан 12.00 гача АБнинг кескин кўтарилиши, қон-томир тонусининг ортиши кузатилади, улар нейрогуморал ўзгаришлар (симпатоадренал ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизимларининг физиологик фаоллашуви, симпатик фаолликнинг ортиши ва парасимпатик фаолликнинг пасайиши)га мувофиқ келади. Олиб борилган ушбу тадқиқот натижаларига кўра САБнинг эрталабки кўтарилиш тезлиги ДЭ III бўлган беморларда ($25,2 \pm 17,5$ ммсим. уст./соат) ДЭ I бўлган беморларга ($16,9 \pm 8,5$ мм сим. уст./соат; $p=0,01$) нисбатан ишончли равишда юқори эканлиги қайд этилди. ДЭ III гуруҳидаги беморларда ($21,7 \pm 17,0$ мм сим. уст./соат) ДЭ I беморларига ($14,8 \pm 8,6$ мм сим. уст./соат, $p=0,01$) нисбатан ДАБ эрталабки кўтарилиши тезлигининг юқорироқ қиймати тенденцияси кузатилди.

АГ асоратлари ривожланиш хавфини баҳолашда АБнинг тунги пасайиш даражаси кўрсаткичи ҳам муҳим мустақил аҳамиятга эга, чунки АБ суткалик бузилиши нишон аъзолар шикастланиши мавжудлиги кўрсаткичи ҳисобланади. АБ тунги пасайиш даражасининг миқдорий кўрсаткичлари деярли фарқларга эга бўлмади. АБ тунги пасайиш даражасининг таҳлили ДЭ I бошланғич босқичида ДЭ III босқичига нисбатан «диппер»лар устунлиги ва «найт-пиккер» беморлар сонининг ортиб боришини кўрсатди. ЦВК бор беморлар орасида «диппер»лар (39–17,9%), «найт-пиккер»лар (41–18,8%) ва «овер-диппер»лар (8–3,7%)га нисбатан «нон-диппер»лар кўпроқ кузатилди (130–59,6%; НШ 7,79; 95% ИИ 4,0–15,1; $p=0,0001$). ДЭ даражаси бўйича ушбу кўрсаткич таҳлил қилинганда барча гуруҳларда «нон-диппер»лар

кўпроқ учраши аниқланди: ДЭ 1 (56,9%; $\chi^2=51,0$; $p<0,0001$), ДЭ 2 (59,6%; $\chi^2=81,4$; $p<0,0001$) ва ДЭ 3 (62,0%; $\chi^2=84,3$; $p<0,0001$).

Ушбу беморлар орасида 47 нафари (21,5%)да БЦАнинг бир томонида, 63 нафари (29%)да эса икки томонида АСБ аниқланди. ИМК абсолют катталиги соғлом шахслар ва АГли беморларда ёшига пропорционал равишда ортди. Икки томонлама АСБ ДЭ III гуруҳида ишончли равишда кўпроқ қайд этилди (38,0% ДЭ I даги 17,0% га қарши; $p=0,03$).



1-расм. ДЭ босқичлари бўйича АБ тунги пасайиш даражасининг ўзига хос хусусиятлари.

ЭхоКГ маълумотларига кўра ДЭ оғирлиги ортиши билан диастолик дисфункция Е/А нинг ортиши ҳам аниқланди ($p=0,003$).

АБСМ маълумотларига кўра ДЭ оғирлиги ортган сари «офис»даги АБ каби ўртача суткалик САБ ва ДАБ қийматлари ҳам ортган. Бизнинг натижаларга кўра САБ нинг эрталабки кўтарилиши тезлиги ДЭ III бўлган беморларда ($25,2\pm 17,5$ ммсим. уст./соат) ДЭ I бўлган беморларга ($16,9\pm 8,5$ мм сим. уст./соат; $p=0,01$) нисбатан ишончли равишда юқори эканлиги қайд этилди. ДЭ III гуруҳидаги беморларда ($21,7\pm 17,0$ мм сим. уст./соат) ДЭ I беморларига ($14,8\pm 8,6$ мм сим. уст./соат, $p=0,01$) нисбатан ДАБ эрталабки кўтарилиши тезлигининг юқори рақамли қийматига тенденцияси кузатилди.

Шундай қилиб, АГ қон-томир мия етишмовчилиги ривожланиши ва тараққий этишининг асосий омилларидан бири ҳисобланади. АБСМни ўтказиш АБнинг бир қатор кўрсаткичлари тўғрисида қўшимча маълумот олиш, касаллик кечишини башоратлаш имконини беради.

Сурункали цереброваскуляр касалликлари бор беморлар учун нафақат систолик АБнинг юқори даражаси, балки АБ суткалик профили бузилиши: АБ вариабеллигининг ортиши, АБ тунги пасайиши ёки кўтарилишининг етарли эмаслиги, САБнинг эрталабки кўтарилиши тезлиги ва пульс артериал босими ҳам муҳим прогностик аҳамиятга эга. Уйку артериялари атеросклеротик шикастланишининг ифодаланганлиги ва қондаги холестерин миқдори артериал гипертонияда цереброваскуляр асоратлар оғирлиги

даражаси предиктори ҳисобланади. Гипертония касаллиги бор беморларда II ва III босқич дисциркулятор энцефалопатия ривожланиши қон оқимининг чизиқли тезлиги пасайиши, периферик қаршиликнинг ортиши ва вазоспазмга мойиллик ҳамда артериялар қаттиқлигининг ортиши билан намоён бўлди.

Беморлар клиник текшируви дисциркулятор энцефалопатия турли босқичларининг белгиларини аниқлаш ва диагностикасига йўналтирилди. Беморлардан сўраб-суриштирилгандан кейин (шикоятлар, анамнез) неврологик статусни текширишнинг клиник услуби қўлланилди. Беморларнинг объектив кўруви уларда, асосан, паришонхотирлик неврологик симптоматикаси устунлиги, кучли ўчоқли симптомларнинг йўқлигини кўрсатди. СЦВК босқичи ортиши билан ДЭ II ва III босқичларида ўчоқли ўзгаришлар: гиперрефлексия кўринишида пирамида синдроми, гипорефлексиялар ва рефлексларнинг асимметрияси умуман 33,0%, псевдобуляр синдром 7,8% ҳолатда, амиостатик (экстрапирамида) синдром эса 8,3% беморда аниқланди. 40,4% текширилганларда бармоқ-бурун, товонтизза синамаларини бажаришда қийналиш кўринишидагидискоординатор (вестибулоатактик) бузилишлар, Ромберг ҳолатида мувозанат бузилиши аниқланди. Гиперестезия кўринишидаги сезувчанликнинг бузилиши 2,9%, сезувчанликнинг асимметрияси 8,57% беморда қайд этилди. Шунини айтиш лозимки, неврологик синдромлар III босқичдаги ДЭли беморлар орасида ишончли равишда кўпроқ учради.

Магнит-резонанс томография натижалари ДЭ босқичининг ортиши билан ишемия миқдори ва ўлчамларининг ишончли даражада ортишини кўрсатди. Жадвалдан кўриниб турганидек, I босқичдаги ДЭли беморларда клиник симптомларнинг йўқлигига қарамай, асосан, субкортикал соҳада ишемия ўчоқлари аниқланди. Тадқиқотдан олинган маълумотларга кўра текширилганларнинг 100%ида турли даражада ифодаланган хавотирланиш синдроми ташхисланди. Реактив хавотирлик (РХ) умуман гуруҳ бўйича қуйидагиларни ташкил қилди: 3 нафар (1,4%) беморда паст даражада, 105 нафар (48,2%) беморда ўртамиёна даражада, 110 нафар (50,5%) беморда ифодаланган даражада. Бунда паст даражадаги шахсий хавотирлик (ШХ), 3 нафар (3,7%), ўртамиёна даражада – 55 нафар (25,2%) ва ифодаланган хавотирлилик 160 нафар (73,4%) беморда ташхисланди.

Артериал гипертония даражасига кўра психопатологик бузилишлар боғлиқлигини таҳлил қилганда АГнинг 2- ва 3-даражаларида энг юқори реактив хавотирлик аниқланди, шахсий хавотирлик эса ҳатто АГнинг 1- ва 2-даражаларида ҳам қайд этилди. 3-даражали АГда ҳам шахсий, ҳам реактив хавотирлик бир хил даражада яққол ифодаланганлиги кузатилди (60,7% ва 50,0%). АБнинг тунги пасайиш даражасига кўра психоэмоционал ҳолат хусусиятлари билан боғлиқлигини таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, «нон-диппер»лар, «овер-диппер»лар ва «найт-пиккер»ларорасида ифодаланган хавотирлик учраши ишончли равишда кўпроқ кузатилди ($\chi^2=68,56$; $df=2$; $p=0,000$). «Диппер» беморлар орасида енгил ва ўртамиёна даражадаги хавотирликка эга бўлганлар кўпчиликини ташкил қилди. Цунг шкаласи

бўйича депрессия барча текширилган беморларнинг 25,2%ида аниқланди. Депрессия, асосан, енгил ифодаланган даражада бўлган. АГ давомийлиги бўйича депрессиянинг мавжудлигини таҳлил қилишда касалланиш стажи катталашган сари депрессиянинг тезланиши ортиши қайд этилди. Энг юқори тезланиш касаллик давомийлиги 10 йилдан кўп бўлган беморларда кузатилди ($\chi^2=13,27$; $df=2$; $p=0,001$).

Когнитив бузилишлар 67,0% беморда қайд этилди, бунда улардан 57,3%ида деменциядан олдинги бузилишлар, 7,8%ида енгил даражада ифодаланган деменция, 1,8%ида ўртамиёна деменция аниқланди. АГ даражаси бўйича когнитив фаолиятнинг бузилишлари ифодаланганлигини таҳлил қилиш АГнинг 2- ва 3-даражаларида яққолроқ ифодаланган бузилишлар мавжудлиги, 1-даражали АГда эса 50,6% беморда бузилишлар қайд этилмаганлигини кўрсатди. III босқичдаги ДЭда 16,9% беморда енгил даражада ифодаланган ва 4,2% беморда ўртамиёна даражада ифодаланган деменция аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

ДЭ босқичлари бўйича когнитив фаолият бузилишлари (MMSE шкаласи)

ДЭ босқичлари бўйича когнитив фаолият бузилишлари (MMSE шкаласи)	Бузилишлар йўқ		Деменциядан олдинги бузилишлар, n/%		Енгил деменция		Ўртамиёна Деменция, n/%		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ДЭ 1	35	60,3	22	37,9	1	1,7			$\chi^2=45,67$; $df=2$; $p=0,000$
ДЭ 2	23	25,8	61	68,5	4	4,5	1	1,1	$\chi^2=137,03$; $df=3$; $p=0,000$
ДЭ 3	14	19,7	42	59,2	12	16,9	3	4,2	$\chi^2=64,06$; $df=3$; $p=0,000$
Жами	72	33,0	125	57,3	17	7,8	4	1,8	

ЦВК ривожланиши ва когнитив фаолият бузилишида АБ суткалик профилидан ташқари АБнинг тунги пасайиш даражаси ҳам муҳим роль ўйнайди. Хусусан, юқорида кўрсатилганидек, ЦВК бор АГли беморларнинг кўпчилигини «нон-диппер»лар ташкил қилди. Когнитив фаолият ҳолатини MMSE шкаласи бўйича таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, тунги вақтда САБ етарли даражада пасаймаган беморларда «нон-диппер»лар, «найт-пиккер»ларда когнитив бузилишлар яққолроқ ифодаланди.

Нон-дипперларнинг 102 нафариди (78,5%) деменциядан олдинги бузилишлар, 13 нафариди (10%) енгил ва 4 нафариди (3,1%) ўрта миёна деменция аниқланди. Диппер беморларда ифодаланган бузилишлар кузатилмади.

Олиб борилган ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, мия қон айланишининг сурункали етишмовчилиги интеллектуал-мнестик бузилишлар билан бирга ҳам кузатилади. Хавфли томони шундаки, патологиянинг ушбу белгилари кўпчилиги ДЭ I–II чегарасида яширинча кечади ва врач беморларга эрта ёрдам кўрсатиш имкониятига эга эмас. Шунинг учун СЦВК бор АГли беморлар учун когнитив бузилишларнинг прогностик ноҳушлигини ҳисобга олган ҳолда ҳар бир АГли беморда, айниқса, СЦВК кўринишидаги асоратлар мавжуд бўлса, албатта, нейропсихологик текширувлар ўтказиш зарур.

Диссертациянинг «**Артериал гипертонияда цереброваскуляр патологиянинг номзод генлар полиморф маркерлари тақсимланиш хусусиятлари**» деб номланган ўртинчи бобида РААТ генлари: ACE, eNOs, шунингдек, АПОЕ гени полиморфизмларини ҳисобга олган ҳолда АГда цереброваскуляр етишмовчиликнинг ўзига хос хусусиятлари ёритилган.

ACE гени ID полиморф маркерининг ДЭ ривожланиши ва кечиши билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш мақсадида 91 нафар бемор ва 60 нафар соғлом шахс генотипланди. Текширилган ЦВК бор АГли беморлар орасида ACE гени ID генотиби (65,9%) бўлган шахсларнинг II (18,7%) ва DD (15,4%) генотибли шахсларга нисбатан ишончли равишда устунлиги аниқланди (НШ 3,75; 95% ИИ 2,03–6,92; $p < 0,0001$). Генотиплар ташувчилари орасида АГ ва ДЭ даражаси бўйича тақсимланишни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, II ташувчилари орасида АГ3 га (11,8%; $\chi^2 = 16,9$; $p < 0,0001$) нисбатан АГ1 (47,1%) ва АГ2 (41,2%) кўпроқ учради. ID ташувчиларининг ярмидан кўпроғида АГ3 қайд этилди (55,0%; $\chi^2 = 19,1$; $p < 0,0001$). Бу эса АГ1 (23,3%) ва АГ2 (21,7%) га нисбатан анча юқори. DD генотипини ташувчилар орасида АГ1 ли беморлар кузатилмади, бироқ АГ2 ли беморлар бироз кўпроқ эканлиги қайд этилди (64,3%; $\chi^2 = 1,29$; $p = 0,26$).

ACE гени генотиплари бўйича брахицефал қон томирларнинг ультратовуш доплерографияси натижаларини ўрганиш ID ва DD генотипларини ташувчиларда II генотипини ташувчиларга нисбатан уйқу артериялари интим-медиа комплекслари қалинлигининг ишончли ортишини кўрсатди ($p < 0,0001$). АСБ мавжудлиги бўйича қиёсий таҳлилга кўра ACE гени DD генотиби ташувчилари гуруҳида ҳам бир томонлама (57,1% 17,7% (II

генотип) ва 18,3% (ID генотип)га қарши; $\chi^2=9,81$; $p=0,007$), ҳам икки томонлама АСБ мавжудлиги (71,4% 29,4% (II генотип) ва 27,7% (ID генотип) га қарши; $\chi^2=10,3$; $p=0,006$) устун бўлган.

БЦА доплерографияси УТТ кўрсаткичларининг АСЕ гени аллеллари бўйича таҳлили D аллель ташувчилари гуруҳида интим-медиа индекси қалинлигининг ортишини кўрсатди ($p=0,07$). АСЕ гени D аллели ташувчиларида, шунингдек, чап томонда S/D қон оқими тезлиги нисбатининг камайиши ва ўнг ҳамда чап томонда Rіпериферик қаршилик индексининг пасайиши қайд этилди. Қаттиқлик индекси D аллелини ташувчиларда ишончли бўлмаса-да, юқори эканлиги аниқланди. D аллели ташувчиларида I аллель ташувчиларига нисбатан ҳам бир томонлама (21,6% 14,9% га қарши; $\chi^2=0,93$; $p=0,33$), ҳам икки томонлама АСБ мавжудлиги (29,6% 22,3%га қарши; $\chi^2=0,881$; $p=0,35$) бироз кўпроқ даражада қайд этилди.

ID ва DD генотипли беморлар гуруҳида II генотипли гуруҳга нисбатан ТГ ва ЖПЗЛП (жуда паст зичликли липопротеид)ларнинг ишончли даражада юқори қийматлари кузатилди (мос ҳолда $p=0,03$ вар=0,04).

Мухим кўрсаткичлардан бири АБнинг тунги пасайиш даражаси ҳисобланади, чунки АБнинг етарли даражада пасаймаслиги (<10%) цереброваскуляр асоратлар сонининг ортишига олиб келади. ЦВК бор АГли беморлар орасида «dippers» (13–14,3%), «over-dippers» (6–6,6%) ва «night-reakers» (12–13,2%)га нисбатан статистик аҳамиятга эга равишда «non-dippers» кўпроқ учраган (60–65,9%; НШ 3,75; 95% ИИ 2,03–6,92; $p<0,0001$). Ушбу кўрсаткич генотиплар бўйича таҳлил қилинганда барча гуруҳларда «non-dippers» устунлиги аниқланди: II (58,8%; $\chi^2=17,2$; $p<0,0001$), ID (66,7%; $\chi^2=75,2$; $p<0,0001$) и DD (71,4%; $\chi^2=21,7$; $p<0,0001$).

АГда цереброваскуляр касалликлар ривожланишига АСЕ гени I/D аллеллари билан боғлиқ тарзда таъсир кўрсатувчи мустақил омилларни аниқлаш учун кўпайтирилган логик регрессия модели қўлланилди. Унинг натижаларига кўра АГда цереброваскуляр касалликлар ривожланишининг мустақил предикторлари аниқланди. I аллель ташилиши ўртача кундузги САБ, ИМК қалинлиги, қон томирнинг резистив индекси (RI), қоринчалараро тўсиқ қалинлиги, ЧҚ орқа девори қалинлиги каби омиллар билан тесқари корреляцияга эга. D аллел ташилиши САБ, ТГ, ЖПЗЛП ХС каби АГнинг аъзо асоратлари ривожланиши, юрак-қон томир тизими ремоделланиши омиллари билан тўғри корреляцияга эга.

АРОЕ гени $\varepsilon 2/\varepsilon 3/\varepsilon 4$ полиморф маркерининг АГли беморларда ДЭ ривожланиши ва кечиши билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш мақсадида 45 нафар ДЭ бор АГли бемор ва 59 нафар соғлом шахс генотипланди. АРОЕ гени $\varepsilon 3/\varepsilon 3$ гомозигота полиморфизми тўпланиши ҳам соғлом шахслар популяцияси орасида (78,0%; НШ 12,5; 95% ИИ 5,24–29,9; $p<0,0001$), ҳам ЦВК бор АГли беморлар орасида ишончли равишда устунлиги аниқланди (75,9%; ОШ 9,88; 95%ДИ 5,77–16,9; $p<0,0001$). $\varepsilon 3$ аллели ДЭли беморлар орасида ҳам (87,3%), назорат гуруҳида (87,3%) ҳамбир хилда қайд этилди, $\varepsilon 4$

аллели ишончли бўлмаса-да, назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ ДЭ бор беморлар орасида кузатилди (5,9%).

Уйқу артерияси УТ-доплерографиясининг АРОЕ гени $\epsilon 4$ полиморфизми $\epsilon 2/\epsilon 3$ генотиплари бўйича таҳлил қилинганда ДЭ бор беморларда $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотипи ташилиши уйқу артериялари интим-медиа комплекси қалинлигининг ишончли равишда катталашганлиги ($p < 0,0001$), икки томонлама қон оқими чизиқли тезликнинг пасайиши, артериялар қаттиқлиги индексининг ортиши билан шартланади ($p < 0,0001$). Бундан ташқари $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотипи ташувчиларининг 52%ида $\epsilon 2/\epsilon 3$ ва $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипларга нисбатан икки томонлама БЦАда АСБ мавжудлиги аниқланди ($\chi^2 = 8,47$; $p = 0,01$). АРОЕ гени $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ аллелларини ташувчиларда каротид артерияларда АСБнинг мавжудлиги/йўқлиги хусусиятларини таҳлил қилинганда ҳам бир томонлама ($\chi^2 = 9,86$; $p = 0,007$), ҳам икки томонлама ($\chi^2 = 22,7$; $p < 0,0001$) АСБ ишончли равишда кўпроқ $\epsilon 4$ аллелини ташувчиларда аниқланди. ЭхоКГ кўрсаткичлари аллелли таҳлили $\epsilon 4$ аллель ташувчиларида ЧҚГ ифодаланганлиги ва ЧҚДД тарқалганлигини кўрсатди ($p < 0,0001$).

АРОЕ гени полиформизми $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ турли генотиплари ташувчилари орасида ТГ даражаси бўйича ишончли фарқ аниқланди ($p = 0,05$), $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипини ташувчилар гуруҳида ҳам ЖПЗЛП ХС ишончли равишда юқори эканлиги кузатилди ($p = 0,03$). АРОЕ гени $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизмининг хисобга олганда ўрганилаётган беморлар гуруҳларининг АБСМ кўрсаткичлари бўйича аллелли таҳлилда ПАБ (пульсли артериал босим) даражаси бўйича беморлар гуруҳларида ишончли фарқлар аниқланди, $\epsilon 4$ аллелини ташувчиларда кундузги ва тунги вақтда энг юқори ПАБ қайд қилинди: мос ҳолда $62,8 \pm 10,5$ мм сим. уст. ва $51,1 \pm 7,9$ мм сим. уст. ($p < 0,0001$).

e-NOS гени 4 аb полиморф маркерининг АГли беморларда ДЭ ривожланиши ва кечиши билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш мақсадида 75 нафар ДЭ бор АГли бемор ва 59 нафар соғлом шахс генотипланди. СЦВК бор АГли беморларнинг генотипланиши натижалари бўйича e-NOS гени 4a/4b полиморф маркери генотипларининг тақсимланиши қуйидагича бўлди: 4a/4a генотип 19 нафар (25,3%), 4a/4b генотип 12 нафар (16,0%), 4b/4b генотип 44 нафар (58,7%) беморда аниқланди ($\chi^2 = 117,89$; $p < 0,0001$).

АБСП маълумотларига кўра САБ ва ДАБнинг кундузги ва тунги вақтларда ортиши eNOS гени полиморфизмларининг барча гуруҳларида аниқланди. АБ вариабеллиги ҳам барча гуруҳларда меёрий қийматлардан юқори эканлиги қайд этилди. САБнинг тунги пасайиши даражаси бўйича ишончли фарқлар кузатилган бўлиб, у eNOS гени 4a/4a ташилишида энг паст бўлди ($p = 0,02$). Шунингдек, ПАБ натижалари бўйича сутканинг ҳам кундузги, ҳам тунги вақтида ишончли фарқлар аниқланди ва у 4a/4a генотип ташувчиларида энг юқори бўлди ($p < 0,0001$). 4a/4a ва 4a/4b ташувчилари гуруҳларида САБ ва ДАБ эрталабки кўтарилишининг юқори тезлиги кузатилди.

Уйқу артериялари УТ-доплерография натижалари таҳлили генотипларнинг барча гуруҳларида ИМК қалинлашганлигини аниқлади,

бунда чап ва ўнг томондан S/D қон оқими тезлиги нисбатининг бироз ортиши ва 4a/4a ташувчилар гуруҳида камайиши қайд этилди.

eNOS гени генотиплари 4a/4a, 4a/4b ташувчилар гуруҳида ўнг ва чапдан R1 периферик қаршилик индексининг ишончли пасайиши, қаттиқлик индексининг ортиши кузатилди ($p=0,02$; $p=0,02$).

Кўпайтирилган логик регрессия модели натижаларига кўра eNO синтаза гени 4a/b аллеллари билан ўзаро боғлиқликдаги АГда цереброваскуляр касалликлар ривожланишининг мустақил предикторлари аниқланди. 4a аллели ташилиши САБ, кундузги САБ вариабеллиги, тунги САБ зўриқмаси индекси, УХ, ПЗЛП ХС даражалари каби АГнинг аъзо асоратлари билан тўғри корреляцияга ва диастолик дисфункция билан тескари корреляцияга эга. 4b аллель ўртача тунги САБ, САБ вариабеллиги каби кўрсаткичлар билан, шунингдек, MMSE шкаласи кўрсаткичи билан салбий корреляция қилади, ДАБнинг тунги пасайиш даражаси, диастолик дисфункция, соат чизиш синамаси билан ижобий корреляция аниқланди.

Диссертациянинг «**Артериал гипертонияли беморларда сурункали цереброваскуляр касалликлар фармакотерапияси**» деб номланган бешинчи бобида ДЭ бор АГли беморларда комбинацияли антигипертензив терапия (АГТ)нинг турли схемалари самарадорлигини баҳолаш натижалари ёритилган.

Самарадорликни таққослаш учун 3 та терапия гуруҳи шакллантирилди: 1-гуруҳ ($n=91$): лерканидипин ва периндоприл; 2-гуруҳ ($n=92$): вальсакор ва индапамид; 3-гуруҳ ($n=35$): 17 нафар бемор периндоприл ва лерканидипин винпоцетин ва цитиколин билан; 18 нафар бемор вальсартан ва индапамид винпоцетин ва цитиколин билан.

Даволаш жараёнида барча учта терапия гуруҳида ДЭ босқичидан қатъи назар, САБ ва ДАБнинг мақсад қилинган қийматларига эришилди. 1-терапия гуруҳида ўртача АБ кўрсаткичи дианмикаси II ва III босқичдаги ДЭ бор беморларда $\Delta - 15,4\%$, 2-гуруҳда $-\Delta - 13,8\%$ ни ташкил қилди. Пульс АБ (ПАБ) кўрсаткичи барча гуруҳларда, айниқса, I босқичдаги ДЭли беморларнинг 1-гуруҳида ($45,8 \pm 6,6$ мм сим.уст. $\Delta - 28,0\%$) ва 2-гуруҳида ($43,4 \pm 0,2$ ммсим.уст. $\Delta - 32,2\%$) мақсад қилинган қийматларга эришилган ҳолда ишончли равишда пасайди.

Биринчи ва иккинчи терапия гуруҳларида терапиянинг аъзопротектив таъсири нейропротектив терапия билан бирга қўлланилишидан қатъи назар, қоринчалараро тўсиқ қалинлиги, ЧҚММ (чап қоринча миокард массаси), ЧҚММИ (чап қоринча миокард массаси индекси)нинг ишончли камайиши билан намоён бўлди.

Терапия гуруҳлари бўйича вазопротектив самаранинг қиёсий таҳлили ҳам қон оқими чизиқли тезлиги систолик-диастолик нисбати (S/D) кўрсаткичлари, R1 қаршилик коэффициенти бўйича ДЭ босқичидан қатъи назар, 3 та гуруҳда ишончли ижобий динамикани кўрсатди. Қайд этиш лозимки, қон томир девори қаттиқлиги β каби кўрсаткичнинг ижобий динамикаси 3-гуруҳда базис АГТ фонида вазоактив препарат винпоцетин ва

периндоприл билан лерканидипин фониди ($p=0,03$) ва вальсартан билан индапамид фониди ($p=0,07$) нейрометаболик препарат цитиколин қўлланилганда кузатилди.

Айтиш жоизки, терапиянинг аъзопротектив таъсири руҳий-эмоционал ва когнитив фаолиятни текшириш натижаларида ҳам намоён бўлди. Спилбергер–Ханин сўровномаси бўйича синама натижалари бўйича дианмикада хавотирлик бўлмаган беморларнинг пайдо бўлиши ва энгил ҳамда ўрта миёна даражадаги хавотирлиги бор беморлар сонининг ортиши ҳисобига руҳий-эмоционал ҳолатнинг ишончли яхшиланиши барча гуруҳларда кузатилди, бироқ гуруҳлараро натижаларнинг қиёсий таҳлилида 3-терапия гуруҳида ифодаланган хавотирлик регресси ишончли даражада юқори эканлиги қайд этилди ($\chi^2=27,40$; $p=0,03$).

MMSE шкаласи таҳлили натижалари ҳам барча терапия гуруҳларида ижобий динамикани кўрсатди, лекин ишончли натижаларга АГТ фониди нейропротектив воситалар қўлланилган 3-гуруҳда ифодаланган бузилишлар регресси – энгил ва ўрта миёна деменция ҳамда деменциядан олдинги бузилишларнинг нормага – когнитив фаолият бузилишлари бўлмаган ҳолатга ўтиш ҳисобига эришилди ($\chi^2=4,82$; $p=0,03$).



ХУЛОСА

1. Артериал гипертензияли беморларда цереброваскуляр касалликлар ривожланишида ёш, оғирлашган оилавий анамнез, дислипидемия, артериал гипертензия даражаси ва давомийлиги каби маълум бўлган хавф омиллари билан бир қаторда артериал босимнинг суткалик профили бузилиши ҳам муҳим роль ўйнайди. АБ вариабеллигининг ортиши, АБ тунги пасайиши ёки тунги кўтарилишининг етарли даражада эмаслиги, САБнинг эрталабки кўтарилиш тезлиги ва пульс артериал босими ЦВК (II–III босқичдаги ДЭ, ТИА эпизодлари билан бирга) ривожланиши ва тараққий этишининг хавф омиллари ҳисобланади.
2. ДЭ босқичидан қатъи назар, АБнинг тунги пасайиши етарли бўлмаган «нон-диппер» гипертониклар учраши устунлиги аниқланди. Шу билан бирга «нон-диппер» ҳамда тунги гипертензияли «найт-пиккер» беморлар гуруҳида яққол ифодаланган шахсий хавотирлик (≥ 45 балл), сурункали мия ишемияси ривожланиши ва MMSE шкаласи бўйича когнитив бузилишларнинг эрта кўшилиши билан ишончли шартланиш аниқланди. «нон-диппер»лар ҳам деменциядан олдинги бузилишлар (MMSE бўйича 24–27 балл), ҳам енгил (20–23 балл) ва ўртамиёна деменция (11–19 балл) ривожланиши билан ишончли равишда шартланган.
3. АГли беморларда дисциркулятор энцефалопатия ривожланиши умумий уйқу артериясининг таранглик-эластик хусусиятлари камайиши, қон оқими чизиқли тезлиги пасайиши, периферик қаршилик ва артериялар локал қаттиқлигининг ортиши, бош мия магистрал қон томирларида икки томонлама АСБ учраш тезланишининг ортиши билан боғлиқ. «нон-диппер» ва «найт-пиккер» беморларда уйқу артериясининг β локал қаттиқлик индекси ва ИМК қалинлашуви билан ишончли шартланиш аниқланди.
4. МРТ услубида нейровизуализация натижаларига кўра бош мия тўқимаси шикастланиши ишончли равишда катта бўлган ишемиянинг субкортикал ва перивентрикуляр ўчоқлари III босқичдаги дисциркулятор энцефалопатияси бор АГли беморларда I ва II босқичларга нисбатан кўпроқ қайд этилди.
5. ДЭ босқичи ортган сари юрак ремоделланиши яққолроқ ифодаланиши аниқланди ва III босқичдаги ДЭ бўлган АГли беморларда I ва II босқичларга нисбатанишончли аҳамиятга эга ЧҚ гипертрофияси ҳамда ЧҚ диастолик дисфункцияси қайд этилди ($\chi^2=11,3; p=0,0001$). ЧҚДД бор беморлар ЧҚДД бўлмаган АГли беморлар гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқори АБ, дислипидемиянинг ифодаланганлиги, ИМК қалинлашуви, уйқу артериясида бир ёки икки томонлама атеросклеротик бляшка мавжудлиги билан тавсифланади, уларда деменциядан олдинги ҳолатлар ($\chi^2=36,87; p=0,0001$) ва енгил деменция ($\chi^2=3,84; p=0,05$) ишончли равишда кўпроқ аниқланди. Ўртамиёна деменция фақат ЧҚДД бор АГли беморлар гуруҳида қайд этилди.
6. Молекуляр-генетик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, АЎФ гени I/D полиморфизми D-аллели, ID ва DD генотиплари шикастловчи бўлиб, юқори даражадаги АГ, дислипидемия, юрак ва қон томирлар ремоделланиши, АБнинг

суткалик профили бузилишлари билан шартланади. Бунда D-аллелнинг ташилиши АБ даражаси, АБ вариабеллиги ва зўриқма индекси, ИМК қалинлиги ва артерия локал қаттиқлиги индекси, атерогенлик коэффиценти, коринчаларо тўсиқ ва ЧҚ орқа девори қалинлиги билан ижобий корреляцияга эга бўлди.

7. ЦВК бор АГли беморларда АПОЕ гени $\epsilon 4$ -аллели ташилиши, диастолик АБ, бош мия магистрал қон томирларда чизикли тезлик пасайиши, қон томир деворлари қаттиқлигининг ортиши, уйқу артерияларида атеросклероз мавжудлиги ва депрессия ўртасида ижобий корреляция мавжудлиги аниқланди.

8. Эндотелиал NO-синтазагени 4a/4b полиморфизми 4a-аллели ва 4a/4a генотиби ташилиши қон томир патологияси ва цереброваскуляр етишмовчилик асосида ётган АБнинг суткалик профили бузилишлари, ЧҚДД ифодаланганлиги, артериялар локал қаттиқлиги ва уйқу артерияларида атеросклеротик бляшкалар мавжудлиги билан ишончли шартланган. Шунингдек, 4b аллел тўпланиши ДЭ ривожланишини секинлаштирувчи омил бўлиб, MMSE ва соат чизиш тести қиймати билан ижобий корреляцияга эга.

9. Комбинацияли АГТ периндоприл+лерканидипин ва валсартан+индапамиднинг қўлланилиши ДЭнинг барча босқичларида ҳам юқори антигипертензив самарадорликни кўрсатди. Периндоприл ва лерканидипин комбинациясида валсартан+индапамидга нисбатан тунги САБ ва ДАБ индекси, ПАБ ишончли даражада пасайишига эришилиб, уйқу артерияси таранглик-эластик хусусиятларининг ишончли яхшиланиши кузатилди.

10. Нейропротектор цитиколин ва вазоактив препарат винпоцетин комбинацияси иккиталик АГТ асосида, ДЭнинг босқичларига боғлиқ бўлмаган ҳолда АБ суткалик профилининг самарали яхшиланиши, нейрпсихологик ($\chi^2=7,40$; $p=0,03$) ва когнитив функциянинг ($\chi^2=13,7$; $p=0,001$) нормаллашувига ёрдам беради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.26.04.2018. Тiв.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

МАХКАМОВА НАРГИЗА УТКУРОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.00.06 – Кардиология

14.00.13 - Неврология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРА (DSc)
МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.1.DSc/Tib273.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Кардиологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу www.cardiocenter.uz и на Информационно-образовательном портале по адресу www.ziyonet.uz.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc 26.04.2018. Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии. (Адрес: 100052, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул Осиё, 4. Тел/факс (99871) 237–38–16, e-mail: info.rsc_kardio@minzdrav.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (зарегистрирована за № __). Адрес: 100052, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул Осиё, 4. Тел/факс (99871) 237–38–16.

Научные консультанты:

Хамидуллаева Гулноз Абдусаттаровна,
доктор медицинских наук, профессор

Гафуров Бахтиёр Гафурович,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мурадов Фахмиддин Хайридинович,
доктор медицинских наук, профессор

Тулабаева Гавхар Миракбаровна,
доктор медицинских наук, доцент

Сабиров Ибрагим Самижонович,
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Минздрава России**

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки №__ от «__» _____ 2019 года).

Р.Д. Курбанов,
председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д. м. н., академик

Г.У. Муллабаева,
ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, д. м. н.,

А.Б. Шек,
председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д. м. н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Цереброваскулярные заболевания являются одной из актуальных проблем медицины во всем мире. Мозговой инсульт – одна из основных причин инвалидности, которая возникает в 4-5 раз чаще у больных с артериальной гипертонией. По прогнозам экспертов ВОЗ, «ежегодно в мире диагностируется около 10 миллионов случаев инсульта, из которых 4,7 млн. Человек умирают, 10–20% больных возвращаются к трудовой деятельности и лишь 8% сохраняют специальность, 25% нуждаются в помощи, у 25–30% развивается деменция»¹. Отмечено, что «только многофакторная профилактика хронических цереброваскулярных осложнений (ХЦВО) при АГ и создание современной системы лечения больных позволяют снизить смертность цереброваскулярной смерти на 20%»². На сегодняшний день мозговой инсульт и ХЦВО, которые являются самыми тяжелыми осложнениями АГ из-за угрозы жизни, стали одной из актуальных проблем здравоохранения.

Во всем мире для достижения высоких результатов при применении новых подходов к раннему выявлению и методов дифференциального лечения цереброваскулярных заболеваний проводится ряд исследований. В частности, выявление причин, связанных с тяжелыми осложнениями артериальной гипертонии, таких как острая и хроническая ишемия мозга, деменция, применение эффективной оптимальной тактики лечения в начале заболевания, используя на практике скрининговые обследования для ранней диагностики, разработка рекомендаций на основании полученных результатов, предупреждение развития осложнений, усовершенствование мероприятий по улучшению образа и качества жизни людей приобретают особое значение. Внедрение молекулярно-генетических технологий диагностики дает возможность своевременно выявлять больных с высоким риском, проводить индивидуальную диагностику сосудистых заболеваний головного мозга при АГ, повысить эффективность лечения и профилактики.

В нашей стране осуществляются широкомасштабные мероприятия по оказанию населению качественной специализированной медицинской помощи и внедрению в практическую медицину высокотехнологичных методов. В Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017–2021 годы определены такие задачи, как «повышение доступности и качества оказания населению медицинских и социально-медицинских услуг, обеспечение снижения заболеваемости и увеличение продолжительности жизни населения»³. В связи с этим важны прогрессивное развитие кардиологического и неврологического секторов,

¹World health statistics. World Health Organization. 2017

²Basile A, Pantoni L, Pracucci G, et al. Age, Hypertension, and Lacunar Stroke Are the Major Determinants of the Severity of Age-Related White Matter Changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Cerebrovascular Diseases* 2006;21:315-22.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини яна даривожлантириш буйича Харакатлар стратегияси тўғрисидаги ПФ-4947-сон Фармони.

разработка мер по предупреждению смерти и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний и их реализация в системе первичного звена здравоохранения и на других уровнях.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017–2021 годы», Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-3052 от 12 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему усовершенствованию деятельности системы здравоохранения», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵. Научно-исследовательские работы по изучению патогенеза, диагностики и молекулярно-генетических особенностей совершенствования тактики лечения АГ с хроническими цереброваскулярными заболеваниями проводятся в ведущих международных научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Centre for the Prevention of Stroke and Dementia (Лондон, Англия), ESO (European Stroke Organisation) (Швейцария), Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, University of Alabama at Birmingham (США), Department of Internal Medicine, Hypertension and Vascular Research Division, Henry Ford Hospital, Detroit, MI (США), Cell and Molecular Biology Laboratory, Department of Cellular Biology & Pharmacology, Cardiovascular Genetics Unit, Cardiology Division, Department of Medicine, University of Utah School of Medicine (США), Российском геронтологическом научно-клиническом центре РНИМУ им. Пирогова Минздрава России, Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (Российская Федерация), Томском НИИ медицинской генетики (Российская Федерация), Витебском государственном медицинском университете (ВГМУ, Республика Беларусь).

Получен следующий ряд результатов по изучению патогенеза, диагностике и лечению, а также генетических факторов ЦВЗ при АГ: установлено, что основные факторы риска имеют различное значение в развитии цереброваскулярной патологии и острого коронарного синдрома: в первом случае ведущую роль играют АГ и фибрилляция предсердий, во втором – курение, гиперлипидемия и сахарный диабет (Oxford Vascular Study); выявлена взаимосвязь ГЛЖ и асимптомных церебральных нарушений

у больных АГ и что concentрическая ГЛЖ является предиктором наличия у пациента доклинического поражения центральной нервной системы (К. Kohara, Japan); с помощью ультразвуковых технологий зарегистрирована прямая ассоциация между уровнем липидов, экстракраниальным каротидным атеросклерозом и толщиной комплекса «интима–медиа» сонных артерий (D.O'Leary et al., J. Fine-Edelstein et al., 1994); определены молекулярно-генетические детерминанты цереброваскулярных осложнений АГ, (Cardiovascular Genetics Unit, Cardiology Division, Department of Medicine, University of Utah School of Medicine, USA.; Human Genomics Laboratory, Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University System, Baton Rouge, LA, USA).

На сегодняшний день на мировом уровне разработаны современные рекомендации по диагностике и лечению органических осложнений АГ; доказано, что своевременная антигипертензивная терапия снижает риск осложнений АГ, смертности от инфаркта миокарда и инсульта, развития хронической сердечной недостаточности; показана взаимосвязь между генетическими полиморфизмами и фармакологическим ответом.

Степень изученности проблемы. К настоящему времени проведено множество научных исследований по проблеме развития, диагностики и лечения как острых, так и хронических цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии и атеросклероза (Верецагин Н.В., 1997, Гусев Е.И., 2001, Stamler J. 1993, Skoog I., 2000). Результаты крупнейшего Фремингемского исследования, продолжавшегося несколько десятилетий, показали, что повышенное АД вносит наибольший самостоятельный вклад в популяционный сердечно-сосудистый риск и что контроль АД занимает центральное место в самой успешной стратегии риска инсульта (Kannel et al., 1981). Метаанализ 45 проспективных исследований, включивших 450000 больных, обнаружил, что при повышении диастолического АД (ДАД) на каждые 10 мм рт. ст. риск развития инсульта возрастает в 1,95 раза (Prospective Studies Collaboration, 1995). Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) – самое масштабное изучение различных классов антигипертензивных препаратов, в котором было установлено, что антагонист кальция дигидропиридинового ряда амлодипин снижал риск инсульта в большей степени, чем ингибитор АПФ лизиноприл, диуретик хлорталидон и альфа-адреноблокатор доксазозин (The ALLHAT, 2002). Целью другого испытания явилось сравнение эффективности двух современных АГП – антагониста кальция амлодипина и блокатора ангиотензиновых рецепторов валсартана – в отношении сердечной заболеваемости и летальности, одной из вторичных конечных точек – фатальный и нефатальный инсульт. В результате проспективного наблюдения (4,2 года) частота главного комбинированного исхода исследования не различалась в двух группах сравнения. По результатам исследования был сделан вывод, что у больных АГ достижение жесткого раннего контроля АД служит важнейшим фактором улучшения сердечно-

сосудистого прогноза. Было подтверждено, что инсульты являются более АД-зависимым осложнением АГ, чем инфаркты миокарда Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE, 2004).

Имеется ряд клинических и эпидемиологических исследований, доказавших, что АГ, возникшая в середине жизни, является предиктором когнитивных нарушений и деменций в пожилом возрасте (Edmin G.A., Rothwell P.M., Salimi-Khorshidi G., et al., 2016, Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y., et al., 2011). Вместе с этим данных о влиянии антигипертензивной терапии (АГТ) на когнитивную деятельность недостаточно, и они противоречивы. По данным метаанализа 12 исследований о влиянии АГТ на когнитивную функцию снижение АД способствует уменьшению риска когнитивных нарушений на 9% (Levi Marpillat N., Macguin-Mavier I, Tropeano Al., et al., 2013). В другом исследовании показано, что контроль АД в течение 4 лет способствует снижению осложнений в виде поражения белого вещества головного мозга и прогрессирования когнитивных нарушений (Godin O., Tzourio C., Maillard P., et al., 2013). В работах по оценке эффективности программы борьбы с артериальной гипертензией путем регистрации «конечных точек» установлено, что среднегодовой показатель общей смертности в обследуемом районе составил 4,4 на 1000 населения в год, а в районе сравнения 7,5. По результатам исследования выявлено, что почти все случаи смертности от инфаркта миокарда и мозгового инсульта в опытном районе приходились на группу больных, отказавшихся от предложенного лечения и контроля АД. Среди лечившихся регулярно за 3 года не было зарегистрировано ни одного случая инфаркта миокарда и мозгового инсульта (Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Максимова М.Ю., 2004).

В последнее время в Узбекистане учеными проводятся многочисленные исследования по изучению распространенности АГ, факторов риска (ФР) и их связи со смертностью (Курбанов Р.Д., Мамутов Р.Ш., 2003), по молекулярно-генетическим аспектам АГ, ИБС (Шек А.Б., Хамидуллаева Г.А., 2009), по фармакогенетическим аспектам терапии АГ выявлена ассоциация ID полиморфизма гена ACE и $\epsilon 4$ аллеля гена АПОЕ с развитием структурных изменений сосудистой стенки и атеросклероза.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательских работ лаборатории Кардиocereбральной патологии и артериальной гипертензии Республиканского специализированного центра кардиологии по проектам ГНТП РУз АТСС 13.2 «Разработка дифференцированной терапии и профилактики цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии с учетом полиморфизма некоторых генов».

Целью исследования является определение клиничко-патогенетических и молекулярно-генетических особенностей хронической цереброваскулярной недостаточности, ассоциированной с артериальной

гипертонией, и разработка дифференцированных подходов к их фармакотерапии.

Задачи исследования:

провести анализ клинико-анамнестических и нейрокогнитивных характеристик, а также структуры факторов риска у больных АГ с развитием дисциркуляторной энцефалопатии;

определить взаимосвязь особенностей суточной динамики артериального давления с клиническим течением дисциркуляторной энцефалопатии;

выявить особенности центральной гемодинамики и структурные изменения сонных артерий в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии;

определить частоту встречаемости и взаимосвязь полиморфизмов генов АПФ, АПОЕ, NO-синтазы у больных артериальной гипертонией с дисциркуляторной энцефалопатией;

установить возможности оптимизации терапии хронических цереброваскулярных заболеваний у больных артериальной гипертонией;

разработать рекомендации по диагностике и лечению больных артериальной гипертонией с развитием цереброваскулярной недостаточности.

Объектом исследования явились 218 больных обоего пола с АГ I–III степени (ESC/ESH, 2013) и хронической ишемией мозга, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии. Группу контроля составили 59 здоровых лиц узбекской национальности обоего пола.

Предметом исследования явились анамнез, физикальные данные, показатели углеводного и липидного обмена, параметры центральной гемодинамики, структурные показатели сосудистой стенки (сонная артерия), сыворотка крови, ДНК больных и здоровых лиц, результаты тестов по опроснику Спилберга–Ханина, Цунга и шкале MMSE.

Методы исследования: В исследовании были использованы клинические, биохимические, инструментальные, молекулярно-генетические, нейропсихологические методы исследования и статистический анализ.

Научная новизна исследования. Выявлены особенности суточного профиля АД, способствующие развитию и прогрессированию цереброваскулярной недостаточности при АГ: развитию цереброваскулярных заболеваний в большей степени подвергаются больные АГ «нон-дипперы», «найт-пиккеры» и пациенты с повышенным пульсовым АД;

у больных АГ установлена ассоциация достоверно выраженного поражения органов мишеней (диастолическая дисфункция, изменения объемного кровотока, индекса жесткости артерий, одно- и двусторонние атеросклеротические бляшки сонных артерий) с развитием хронической цереброваскулярной недостаточности и когнитивных нарушений;

впервые выявлено, что D-аллель и DD генотип I/D полиморфизма гена АПФ, $\epsilon 4$ -аллель $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена АПОЕ, 4a-аллель и 4a/4a генотип 4a/4b полиморфизма гена eNOS являются повреждающими в отношении развития цереброваскулярных заболеваний у больных АГ узбекской национальности;

достигнуты в краткие сроки эффективные результаты в лечении с применением антигипертензивных препаратов в сочетании с вазоактивными и нейропротективными средствами когнитивных изменений в зависимости от стадии и клинко-патогенетических особенностей хронических цереброваскулярных заболеваний у больных АГ.

Практические результаты исследования

для раннего выявления и своевременной профилактики прогрессирования цереброваскулярных заболеваний больным с артериальной гипертонией необходимо проведение суточного мониторирования артериального давления, ультразвуковое исследование магистральных сосудов;

у больных АГ с ранними проявлениями цереброваскулярных заболеваний могут быть изменения в психоэмоциональной сфере в виде личностной и реактивной тревожности, депрессии. В связи с этим в комплекс исследования больных артериальной гипертонией необходимо включить проведение нейропсихологического тестирования;

обосновано назначение больным артериальной гипертонией с проявлениями цереброваскулярной недостаточности комбинированной антигипертензивной терапии с органопротективными свойствами для достижения целевого АД и нормализации суточного профиля АД в сочетании с нейропротективными препаратами.

Достоверность полученных результатов обосновывается конкретным подходом к исследованию методик, адекватных поставленным целям и задачам исследования, достаточностью количества больных, включенных в исследование, а также использованием современных статистических методов для обработки и анализа полученных расчетов данных клинко-биохимических, инструментальных, молекулярно-генетических исследований, сопоставлением собственных результатов с результатами международных и отечественных исследований, обоснованностью полученных результатов и заключений принципами доказательной медицины и подтверждением их уполномоченными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что комплексное обследование пациентов АГ с определением суточного профиля АД, ремоделирования сосудов и исследование психопатологического и когнитивного статуса позволяют прогнозировать прогрессирование цереброваскулярной недостаточности. Для прогнозирования тяжести течения указанной патологии представляется целесообразным своевременно проводить СМАД, исследование нейропсихологического статуса, а также

генотипирование больных на носительство неблагоприятных генотипов и аллелей генов АПФ, АПОЕ и NO-синтазы.

Практическая значимость исследования заключается в том, что определение полиморфизмов генов, участвующих в ремоделировании сосудов и липидном обмене, способствует индивидуальной дифференцированной антигипертензивной и нейрометаболической терапии, разработан программный продукт, предназначенный для выбора эффективного типа гипотензивной терапии индивидуально для каждого больного, страдающего артериальной гипертензией с хроническими цереброваскулярными осложнениями, с учетом имеющихся факторов риска, а также особенностей генетических полиморфизмов.

Внедрение результатов исследования. По результатам научных исследований, проведенных по изучению клиничко-патогенетических и генетических особенностей артериальной гипертензии, ассоциированной хронической цереброваскулярной недостаточностью и разработке методов дифференциальной терапии:

утверждена методическая рекомендация на тему «Оптимизация диагностики и терапии цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-3/132 от 18 июля 2019 года). Внедрение научных результатов показало положительный эффект применения базисной антигипертензивной терапии в сочетании с антиагрегантным и гиполипидемическими препаратами у больных АГ с хронической ишемией мозга;

утверждена методическая рекомендация на тему «Роль нейропротекции в профилактике инсульта и когнитивных нарушений у больных АГ с хронической цереброваскулярной недостаточностью» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-3/132 от 18 июля 2019 года). Внедрение научных результатов показало положительный эффект применения комбинированной нейропротекции на фоне базисной антигипертензивной терапии, оказывая положительный эффект на ишемию головного мозга, позволила достичь максимального снижения цереброваскулярного риска у больных АГ с хронической ишемией мозга.

Полученные научные результаты по исследованию клиничко-патогенетических особенностей хронической цереброваскулярной недостаточности при АГ, диагностического значения генетических факторов в возникновении и развитии заболевания, а также по оптимизации фармакотерапии внедрены в соответствующие отрасли здравоохранения, в том числе в практику кардиологических диспансеров Ташкентской и Джизакской областей (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-3/132 от 18 июля 2019 года). Внедрение научных результатов в практику способствовало ранней диагностике цереброваскулярных осложнений АГ, своевременной оценке клинического течения заболевания, эффективному подходу к лечению и улучшению

качества жизни, снижению инвалидности, возникающей в результате мозгового инсульта и развития деменции, экономии средств на госпитализацию и реабилитацию больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 16 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 60 научных работ, в том числе 20 журнальных статей, из них 2 в международных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 190 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Клинико-патогенетические особенности и дифференцированные подходы к лечению артериальной гипертензии, ассоциированной с хронической цереброваскулярной недостаточностью»** проведен подробный анализ регионарных и международных научных исследований по теме диссертации. Глава литературного обзора состоит из 6 подглав, в которых приведены данные по патогенетическим механизмам развития цереброваскулярных осложнений артериальной гипертонии, методы диагностики и терапии.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методы исследования»** описаны материалы и методы исследования, содержится характеристика включенных в исследование больных АГ с ЦВЗ и использованных методик, а также статистических методов, с помощью которых проводилась оценка полученных результатов. Работа выполнена на базе Республиканского специализированного центра кардиологии с 2003 по 2014 годы.

Всего обследовано 218 больных артериальной гипертензией I–III степени (ЕОК/ЕОГ 2013, ВНОК 2003) с наличием признаков дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) (Г.А Максудов, Е.В Шмидт, Е.И Гусев, Н.В Верещагин, Н.Н. Яхно). Средний возраст больных составил

54,4±9,2 года, средняя длительность заболевания 10,5±7,3 года. Группу контроля составили 59 здоровых лиц обоего пола, сопоставимых по возрасту с больными ЭГ. Критериями исключения из исследования были симптоматическая артериальная гипертензия; стенокардия напряжения ФК III-IV, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III стадии; больные с нарушениями ритма сердца; острый коронарный синдром; наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и постинфарктного кардиосклероза, сахарного диабета, тяжелых обменных нарушений, почечной и печеночной недостаточности, а также тяжелых сопутствующих заболеваний.

Оценка семейного анамнеза проводилась на основе опроса больного с помощью стандартного опросника ВОЗ «Семейный анамнез». Регистрировали наличие у родственников 1-й степени родства (родители, родные братья и сестры, дети) наличие смерти от инфаркта миокарда или инсульта, перенесенные НМК или инфаркты миокарда, наличие артериальной гипертонии. Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного 2 или более пораженных родственников.

Всем больным проводилось офисное измерение АД в положении сидя больного с подсчетом средней из трёхкратного измерения АД по методу Короткова. Среди ассоциированных клинических состояний допускалось наличие ИБС, стенокардии напряжения I–II ФК, не требующей дополнительной антиангинальной и антиишемической терапии, больные ЭГ, перенесшие в анамнезе ТИА в прошлом. Измерялись антропометрические показатели (рост и вес), на основе которых высчитывался индекс массы тела. Всем больным проводили лабораторные и инструментальные методы исследования, включающие определение липидного спектра, глюкозы крови, свертывающей системы крови, суточного мониторирования АД, эхокардиографию, дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий.

Для молекулярно-генетического исследования в работе использованы образцы ДНК 190 больных АГ с ЦВЗ. Контрольную группу составили 59 человек по возрасту с больными и не имеющие отягощенной наследственности по АГ. С помощью ПЦР–ПДРФ определены полиморфизмы генов ACE (I/D), АПОЕ ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), эндотелиальной NO-синтазы (4ab).

Все 218 больных наблюдались на 12-недельной терапии антигипертензивными препаратами, которые разделились на 3 группы терапии. Первая группа получала комбинацию лерканидипин с периндоприлом (n=91), вторая группа – валсартан с индапамидом (n=92), третья группа (n=35) на фоне комбинированной антигипертензивной терапии дополнительно получала вазоактивную и нейротропную терапию (винпоцетин с цитиколином). Кроме указанных выше препаратов все больные принимали антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота) и гиполипидемическую терапию (аторвастатин). Повторное обследование в

динамике по протоколу проводилось через 12 недель. Статистическая обработка полученных результатов проводилась по стандартным программам из пакета с использованием Microsoft Office Excel 2007 и Statistica v6.0 Stat Soft, USA.

Оценивалось соответствие числовых данных нормальному закону распределения. Определяли выборочное среднее арифметическое \bar{X} ; выборочное стандартное отклонение – SD. Результаты представлены $M \pm SD$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмана. Оценка различий между сравниваемыми средними значениями независимых и зависимых выборок проводилась по однофакторному анализу «ANOVA». Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий χ^2 , при этом для таблиц размерностью 2x2 и значениях какого-либо признака <5 использовался точный критерий Фишера. Отклонение от равновесия Харди–Вейнберга и разница в распределении аллелей между двумя группами оценивались χ^2 тестом с 1-й степенью свободы (df). Разница в распределении генотипов между группами «случай–контроль» оценивалась с использованием χ^2 -теста с 2 степенями свободы (2df). Ассоциация между аллелями и генотипами с ДЭ тестировалась с использованием разницы отношений «Odds Ratios» (ORs) с 95%-ным доверительным интервалом. Для оценки приспособленных ORs эндотелиального статуса как дихотомически зависимой вариации использовалась модель множественной логической регрессии. Достоверный уровень для всех использованных анализов устанавливался как $p=0.05$.

В третьей главе диссертации «Клинико-патогенетические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний у больных с артериальной гипертонией» освещены особенности факторов риска и клинические проявления поражения головного мозга больных АГ. Для анализа всех 218 обследованных больных разделили по стадиям дисциркуляторной энцефалопатии на 3 группы: с ДЭ I стадии – 58 больных, с ДЭ II стадии – 89 больных и с ДЭ III стадии – 71 больной. Средний возраст составил $54,4 \pm 9,2$ года, средняя длительность заболевания составила $10,5 \pm 7,3$ года. Анализируя частоту встречаемости факторов риска, выявили среди обследованных немодифицируемые факторы риска, такие как пол, возраст: так, 44 % обследованных составили лица мужского пола в возрасте ≥ 55 лет и 45 % женщины в возрасте ≥ 65 лет. В обследованной группе 99 (45,4%) больных не имели отягощенного семейного анамнеза по гипертонической болезни и у 119 (54,6%) больных семейный анамнез оказался отягощенным. Из модифицируемых факторов риска в исследуемой популяции больных курение составило 24,8%, избыточная масса тела 39,9%, максимальная частота в группе больных с ДЭ III стадии 49,3%. Последнее время фактору питания придается большое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний; так, 59,2% исследуемых не соблюдали рекомендованной диеты, 81,2% отметили психоэмоциональные перегрузки. Один из важных факторов риска – гиперхолестеринемия – выявлен у 64,7%. Такие ассоциированные

патологии как ИБС и ТИА в анамнезе наблюдались всего у 43,6% и 28,2% больных. Достоверно высокие показатели по наличию ИБС и ТИА в анамнезе наблюдались у больных с ДЭ III стадии.

Анализ распространенности факторов риска по возрастам показал, что такие ФР как курение, злоупотребление алкоголем, наследственная отягощенность достоверно чаще наблюдались у больных в более молодом возрасте (31–44 года), психоэмоциональные перегрузки у более старших (45–59 лет). Ассоциированные состояния – наличие ИБС и ТИА в анамнезе – нарастали с увеличением возраста и достоверно самыми высокими были у больных в возрастной группе 60–74 года.

Распределение больных по степеням АГ в общей популяции показало, что одинаково часто выявлялись АГ I и 2-й степени у 37,2%, а 3-й степени у 25,7% ($\chi^2=8,60$; $p=0,01$). Анализируя особенности степени АГ в зависимости от стадии ДЭ, выявили увеличение частоты встречаемости высоких степеней АГ с нарастанием стадии ДЭ. При ДЭ II и III стадий АГ 3-й степени наблюдалась больше чем при ДЭ I стадии ($\chi^2=14,0$; $p<0,0001$). Больные, выявленные с гемодинамически значимыми сужениями брахиоцефальных артерий, не включены в исследование. Они направлялись в отделения сосудистой хирургии для решения вопроса об оперативном вмешательстве. При исследовании сонных артерий методом дуплексного сканирования и цветного доплеровского картирования потоков у 110 (50,5%) из 218 больных выявлены атеросклеротические бляшки, как правило, гомогенные, умеренной эхогенности, локализующиеся преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии. Среди этих больных у 47 (21,5%) АСБ выявляли с одной стороны БЦА, у 63 (29%) с двух сторон. Абсолютная величина КИМ прогрессивно увеличивалась пропорционально возрасту здоровых лиц и больных с АГ.

По данным ЭхоКГ выявлено нарастание диастолической дисфункции E/A с нарастанием тяжести ДЭ ($p=0,003$).

Сравнительный анализ клинических показателей по стадиям ДЭ показал достоверное нарастание некоторых показателей: длительности АГ, САД, ДАД, снижение уровня ХС ЛПВП. При анализе результатов исследования липидного спектра выявили дислипидемию у 64,7% больных с ЦВЗ. По уровню жесткости артерий различий по стадиям ДЭ не выявлено. Двусторонние АСБ достоверно чаще отмечались в группе ДЭ III (38,0% против 17,0% при ДЭ I; $p=0,03$). Толщина КИМ сонных артерий у всех больных превышала нормативные показатели. В сравнительном аспекте между стадиями ДЭ выявили тенденцию к увеличению значения КИМ с нарастанием стадии ДЭ. По данным СМАД, так же как и офисное АД, среднесуточные САД и ДАД нарастали по нарастанию тяжести ДЭ. Статистически значимые различия СПАД наблюдались между I и III стадиями ДЭ. Наблюдалась тенденция нарастания САД при высоких грациях ДЭ. Кроме абсолютных показателей СМАД (среднесуточные цифры САД, ДАД, максимальные и минимальные значения в дневные,

ночные часы), важными для больных АГ с ЦВЗ являются расчетные показатели индекса времени и площади повышенного АД, показатели вариабельности, индекса ночного снижения АД, пульсового давления.

Значение этих показателей состоит в том, что они не только характеризуют тяжесть течения заболевания, но и позволяют прогнозировать риск развития осложнений. К настоящему времени многочисленные исследования показали, что максимальный риск острых сосудистых осложнений приходится на утренние часы (с 7.00 до 9.00). В период с 6.00 до 12.00 ч. наблюдаются резкий подъем АД, повышение сосудистого тонуса, которые совпадают с нейрогуморальными изменениями (физиологическая активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, рост симпатической и снижение парасимпатической активности). По нашим результатам, скорость утреннего подъема САД достоверно превышала у больных с ДЭ III ($25,2 \pm 17,5$ мм рт. ст./ч), чем у больных с ДЭ I ($16,9 \pm 8,5$ мм рт. ст./ч; $p=0,01$). Прослеживалась тенденция к более высокому показателю скорости утреннего подъема ДАД в группе больных с ДЭ III ($21,7 \pm 17,0$ мм рт. ст./ч) по сравнению с ДЭ I ($14,8 \pm 8,6$ мм рт. ст./ч; $p=0,01$).

Немаловажное самостоятельное значение в оценке риска развития осложнений АГ имеет также показатель степени ночного снижения АД, поскольку нарушение циркадного ритма АД является показателем наличия поражения органов мишеней. Количественные показатели степени ночного снижения АД существенно не различались. Анализ степени ночного снижения АД показал при начальной стадии ДЭ I по сравнению с ДЭ III стадии преобладание «дипперов» с нарастанием количества больных «найт-пиккеров». Среди больных ЦВЗ значительно чаще наблюдались «нон-дипперы» (130, 59,6%; ОШ 7,79; 95% ДИ 4,0–15,1; $p=0,0001$), чем «дипперы» (39, 17,9%), «найт-пиккеры» (41, 18,8%) и «овер-дипперы» (8, 3,7%). При анализе этого показателя по степени ДЭ выявили преобладание «нон-дипперов» во всех группах: ДЭ I (56,9%; $\chi^2=51,0$; $p<0,0001$), ДЭ II (59,6%; $\chi^2=81,4$; $p<0,0001$) и ДЭ III (62,0%; $\chi^2=84,3$; $p<0,0001$).

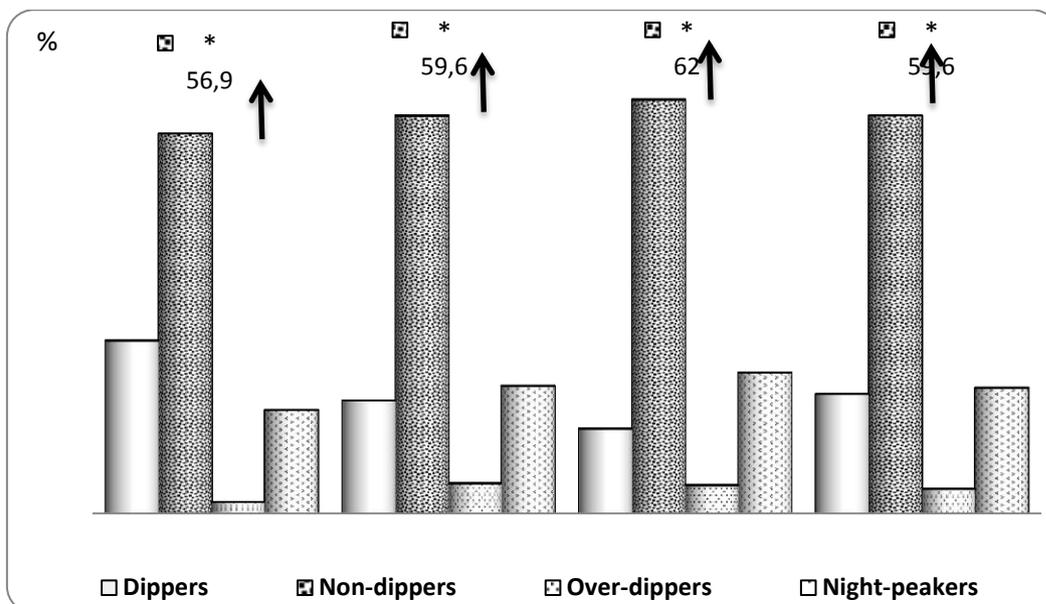


Рис. 1. Особенности степени ночного снижения АД по стадиям ДЭ.

При исследовании сонных артерий методом дуплексного сканирования и цветного доплеровского картирования потоков у 110 (50,5%) из 218 больных выявлены атеросклеротические бляшки, как правило, гомогенные, умеренной эхогенности, локализующиеся преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии. Среди этих больных у 47 (21,5%) АСБ выявляли с одной стороны БЦА, у 63 (29%) с двух сторон. Абсолютная величина КИМ прогрессивно увеличивалась пропорционально возрасту здоровых лиц и больных с АГ. Двусторонние АСБ достоверно чаще отмечались в группе ДЭ III (38,0% против 17,0% при ДЭ I; $p=0,03$).

По данным ЭхоКГ выявлено нарастание диастолической дисфункции E/A с нарастанием тяжести ДЭ ($p=0,003$).

По данным СМАД, так же как и офисное АД, среднесуточные САД и ДАД нарастали по нарастанию тяжести ДЭ. По нашим результатам, скорость утреннего подъема САД достоверно превышала у больных с ДЭ III ($25,2 \pm 17,5$ мм рт. ст./ч), чем у больных с ДЭ I ($16,9 \pm 8,5$ мм рт. ст./ч; $p=0,01$). Прослеживалась тенденция к более высокому показателю скорости утреннего подъема ДАД в группе больных с ДЭ III ($21,7 \pm 17,0$ мм рт. ст./ч) по сравнению с ДЭ I ($14,8 \pm 8,6$ мм рт. ст./ч; $p=0,01$).

Таким образом, АГ является одним из основных факторов развития и прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности. Проведение СМАД позволяет получить дополнительную информацию о ряде показателей АД, прогнозировать течение заболевания.

Для больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями важное прогностическое значение имеют не только повышение уровень систолического АД, но и нарушение суточного профиля АД: повышение вариабельности АД, недостаточное ночное снижение АД или его ночное повышение, а также скорость утреннего подъема САД и пульсовое артериальное давление. Выраженность атеросклеротического поражения

сонных артерий и уровень холестерина в крови являются предиктором развития и степени тяжести цереброваскулярного осложнения при артериальной гипертензии. Развитие дисциркуляторной энцефалопатии II и III стадии у больных гипертонической болезнью проявлялось снижением линейной скорости кровотока, повышением периферического сопротивления, склонностью к вазоспазму и повышению жесткости артерий.

Клиническое обследование больных было направлено на выявление признаков и диагностику различных стадий дисциркуляторной энцефалопатии. После расспроса больных (жалобы, анамнез) применяли клинический метод исследования неврологического статуса. Объективный осмотр больных показал преобладание у наших исследуемых в основном рассеянной неврологической симптоматики, отсутствие грубых очаговых симптомов. С нарастанием стадии ХЦВЗ при ДЭ II и III стадий выявляли очаговые изменения: пирамидный синдром в виде гиперрефлексии, гипорефлексии и асимметрии рефлексов выявлен в целом в 33,0% случаев, псевдобульбарный синдром отмечен у 7,8%, а амиостатический (экстрапирамидный) у 8,3% наблюдавшихся. У 40,4% обследованных выявлялись дискоординаторные (вестибулоатактический) расстройства в виде затруднения при выполнении пальце-носовой, пяточно-коленной проб и нарушение равновесия в позе Ромберга. Нарушения чувствительности в виде гиперестезии выявлены у 2,9% больных, асимметрия чувствительности отмечена у 8,57% пациентов. Надо отметить, что неврологические синдромы достоверно чаще выявлялись среди больных с ДЭ III стадии.

Результаты магнитно-резонансной томографии показали достоверное увеличение количества и размеров очагов ишемии с нарастанием стадии ДЭ. Как видно из таблицы, у больных с ДЭ I стадии несмотря на отсутствие клинических симптомов выявлялись очаги ишемии преимущественно в субкортикальной области. По нашим данным, у всех 100% обследованных диагностирован различной степени выраженности тревожный синдром. Частота реактивной тревожности (ЛТ) в целом по группе составила: низкая степень – у 3 (1,4%), умеренная – у 105 (48,2%), выраженная степень – у 110 (50,5%). При этом личностная тревожность (РТ) легкой степени также диагностирована у 3 (3,7%) больных, умеренной – у 55 (25,2) и выраженной – у 160 (73,4%) больных.

Анализируя зависимость психопатологических нарушений от степени артериальной гипертензии, выявили самую высокую реактивную тревожность при 2 и 3-й степени АГ, а личностную тревожность даже при 1 и 2-й степени АГ. При 3-й степени АГ высокая степень как личностной, так и реактивной тревожности были одинаково выраженными – 60,7 и 50,0%. Анализ особенностей психоэмоционального состояния зависимости от степени ночного снижения АД показал достоверно большую встречаемость выраженной тревожности среди больных «нон-дипперов», «овер-дипперов» и «найт-пиккеров» ($\chi^2=68,56$; $df=2$; $p=0,000$). Среди больных «дипперов» большинство составили с легкой и умеренной тревожностью. Депрессия по

шкале Цунга выявлена у 25.2% от всех обследованных пациентов. В основном депрессия была легкой степени выраженности. При анализе наличия депрессии по длительности АГ выявили увеличение ее частоты с ростом стажа заболеваемости. Самая высокая частота наблюдалась у больных с длительностью заболевания более 10 лет ($\chi^2=13,27$; $df=2$; $p=0,001$).

Когнитивные нарушения выявлены у 67,0 % пациентов, причем у 57,3% из них - преддементные нарушения, у 7,8% – деменция легкой степени выраженности, у 1,8% – умеренная деменция. Анализ выраженности нарушений когнитивной деятельности по степени АГ показал превалирование более выраженных нарушений при АГ 2 и 3-й степени, а при АГ 1-й степени у 50,6% нарушений не наблюдалось.

Анализ когнитивной деятельности по стадиям ДЭ показал, что при нарастании стадии ДЭ наблюдались выраженные нарушения. При ДЭ III стадии у 16,9% выявляли легкую деменцию и у 4,2% умеренной степени выраженности (табл. 1).

Таблица 1

Нарушения когнитивной деятельности по стадиям ДЭ (шкала MMSE)

Нарушение когнитивной деятельности по стадиям ДЭ (шкала MMSE)	Нет нарушений		Преддементные нарушения абс./%		Легкая деменция		Умеренная деменция, абс./%		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ДЭ 1	35	60,3	22	37,9	1	1,7			$\chi^2=45,67$; $df=2$; $p=0,000$
ДЭ 2	23	25,8	61	68,5	4	4,5	1	1,1	$\chi^2=137,03$; $df=3$; $p=0,000$
ДЭ 3	14	19,7	42	59,2	12	16,9	3	4,2	$\chi^2=64,06$; $df=3$; $p=0,000$
Всего	72	33,0	125	57,3	17	7,8	4	1,8	

В развитии ЦВЗ и нарушении когнитивной деятельности кроме суточного АД важную роль играет показатель степени ночного снижения АД. В частности, как уже было показано выше, большинство больных АГ с ЦВЗ составили «нон-дипперы». Анализ состояния когнитивной деятельности по шкале MMSE показал, что у больных с недостаточным снижением САД в ночное время «нон-дипперов», «овер дипперов» и «найт-пиккеров» наблюдалась выраженная степень нарушения. У 102 (78,5%) «нон-дипперов» выявили преддементные нарушения, у 13 (10%) легкую и у 4 (3,1%)

умеренную деменцию. У больных дипперов выраженных нарушений не наблюдалось.

Проведенные нами исследования показали, что хроническая недостаточность мозгового кровообращения сопровождается и частыми интеллектуально-мнестическими нарушениями. И опасность кроется в том, что большинство этих признаков патологии в пределах ДЭ I–II стадий протекают скрытно, и врач лишен возможности оказать раннюю помощь больным. Поэтому учитывая прогностическую неблагоприятность когнитивных расстройств для больных АГ с ХЦВЗ, необходимо проводить нейropsychологические исследования обязательно каждому больному АГ, особенно если уже есть осложнения в виде ХЦВЗ.

В четвертой главе диссертации «Особенности распределения полиморфных маркеров генов-кандидатов цереброваскулярной патологии при артериальной гипертонии» освещены клинические особенности цереброваскулярной недостаточности АГ с учетом полиморфизмов генов РААС: ACE, eNOs, а также гена АПОЕ.

Для изучения взаимосвязи ID полиморфного маркера гена ACE с развитием и течением ДЭ генотипированы 91 больной и 60 здоровых лиц. Выявлено статистически значимое преобладание лиц с ID генотипом (65,9%) против генотипов II (18,7%) и DD (15,4%) – (ОШ 3,75; 95%ДИ 2,03-6,92; $p < 0,0001$) гена ACE среди обследованных больных АГ с ЦВЗ. Анализ распределения по степени АГ и ДЭ среди носителей генотипов показал, что среди носителей II чаще встречаются больные с АГ1 (47,1%) и АГ2 (41,2%), чем АГ3 (11,8%; $\chi^2 = 16,9$; $p < 0,0001$). Более чем у половины носителей ID отмечается АГ3 (55,0%; $\chi^2 = 19,1$; $p < 0,0001$), что существенно выше, чем АГ1 (23,3%) и АГ2 (21,7%). Среди носителей генотипа DD не наблюдались больные с АГ1, но незначительно чаще были отмечены пациенты с АГ2 (64,3%; $\chi^2 = 1,29$; $p = 0,26$).

Изучение результатов ультразвуковой доплерографии брахицефальных сосудов по генотипам гена ACE показало достоверное увеличение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий у носителей генотипа ID и DD, чем у носителей II генотипа ($p < 0,0001$). Сравнительный анализ по наличию АСБ показал, что в группе носителей DD генотипа гена ACE превалировало наличие как односторонней (57,1% против 17,7% (II генотип) и 18,3% (ID генотип); $\chi^2 = 9,81$; $p = 0,007$), так и двусторонней АСБ (71,4% против 29,4% (II генотип) и 27,7% (ID генотип); $\chi^2 = 10,3$; $p = 0,006$).

Анализ показателей УЗ доплерографии БЦА по аллелям ACE гена показал увеличение толщины индекса интима – медиа в группе носителей D аллеля ($p = 0,07$), уменьшение соотношения скорости кровотока S/D слева и справа и снижение индекса периферического сопротивления RI справа и слева в группе также носителей D аллеля ACE гена. Индекс жесткости оказался недостоверным, но также выше у носителей D аллеля. У носителей аллеля D незначительно чаще отмечается как односторонняя (21,6% против 14,9%; $\chi^2 = 0,93$; $p = 0,33$), так и двусторонняя атеросклеротическая бляшка

АСБ (29,6% против 22,3%; $\chi^2=0,881$; $p=0,35$) по сравнению с носителями аллеля I.

В группе больных с ID и DD генотипом наблюдались достоверно высокие значения ТГ и ЛПОНП по сравнению с группой II генотипа (соответственно $p=0,03$ и $p=0,04$).

Одним из важных показателей является степень ночного снижения АД, так как недостаточное снижение АД (<10%) способствует увеличению числа цереброваскулярных осложнений. Среди больных АГ с ЦВЗ статистически значимо чаще встречались «non-dippers» (60–65,9%; ОШ 3,75; 95% ДИ 2,03–6,92; $p<0,0001$), чем «dippers» (13–14,3%), «over-dippers» (6–6,6%) и «night-reakers» (12–13,2%). При анализе этого показателя по генотипам выявили преобладание «non-dippers» во всех группах: II (58,8%; $\chi^2=17,2$; $p<0,0001$), ID (66,7%; $\chi^2=75,2$; $p<0,0001$) и DD (71,4%; $\chi^2=21,7$; $p<0,0001$).

Для определения независимых факторов, влияющих на развитие цереброваскулярных заболеваний при АГ во взаимосвязи с I/D аллелями ACE гена, использовалась модель множественной логической регрессии. По ее результатам были выявлены независимые предикторы развития цереброваскулярных заболеваний при АГ. Носительство I аллеля отрицательно коррелирует такими факторами как среднедневное САД, ТКИМ, резистивным индексом сосуда (RI), ТМЖП, ТЗСЛЖ. Носительство аллеля D прямо коррелирует с такими факторами риска развития органических осложнений АГ как САД, ТГ, ХСЛПОНП, факторами ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Для изучения взаимосвязи $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфного маркера гена APOE с развитием и течением ДЭ у больных с АГ генотипированы 145 больных АГ с ДЭ и 59 здоровых лиц. Накопление $\epsilon 3/\epsilon 3$ гомозиготного полиморфизма гена APOE достоверно преобладало среди популяции как здоровых (78,0%; ОШ 12,5; 95%ДИ 5,24–29,9; $p<0,0001$), так и больных АГ с ЦВЗ (75,9%; ОШ 9,88; 95%ДИ 5,77–16,9; $p<0,0001$). Аллель $\epsilon 3$ с одинаковой частотой встречался как среди пациентов с ДЭ (87,3%), так и в группе контроля (87,3%), аллель $\epsilon 4$ недостоверно, но чаще выявлялся среди больных ДЭ (8,6%; $\chi^2=0,51$; $p=0,48$) по сравнению с группой здоровых (5,9%).

Анализ результатов УЗ-доплерографии сонной артерии по генотипам $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена APOE показал, что носительство $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотипа у пациентов ДЭ ассоциируется с достоверным увеличением толщины комплекса интима–медиа сонных артерий ($p<0,0001$), снижением линейной скорости кровотока с двух сторон, увеличением индекса жесткости артерий в ($p<0,0001$). Кроме того у 52% носителей $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотипа выявлено наличие АСБ БЦА с двух сторон, что достоверно выше, чем при генотипах $\epsilon 2/\epsilon 3$ и $\epsilon 3/\epsilon 3$ ($\chi^2=8,47$; $p=0,01$). Анализ особенностей наличия/отсутствия АСБ в каротидных артериях у носителей аллелей $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ гена APOE показал, что как односторонний ($\chi^2=9,86$; $p=0,007$), так двусторонний ($\chi^2=22,7$; $p<0,0001$) АСБ достоверно чаще выявляются у носителей аллеля $\epsilon 4$. Аллельный анализ ЭхоКГ

параметров показал выраженность ГЛЖ и распространение ДДЛЖ у носителей $\epsilon 4$ аллеля ($p < 0,0001$).

Выявлено достоверное различие по уровню ТГ между носителями различных генотипов $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена АРОЕ ($p = 0,05$), также достоверно высоким был уровень ЛПОНП в группе носителей $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипа ($p = 0,03$). При аллельном анализе по показателям СМАД в изучаемых группах больных с учетом $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизма гена АРОЕ достоверное различие выявлено по уровню ПАД в изучаемых группах больных; так, самое высокое ПАД было отмечено в группе носителей $\epsilon 4$ -аллеля в дневное и ночное время суток: $62,8 \pm 10,5$ мм.рт.ст. и $51,1 \pm 7,9$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) соответственно.

Для изучения взаимосвязи 4 ab полиморфного маркера гена e-NOS с развитием и течением ДЭ у больных с АГ генотипированы 75 больных АГ с ДЭ и 59 здоровых лиц. По результатам генотипирования больных АГ с ХЦВЗ распределение генотипов 4a/4b-полиморфного маркера гена e-NOS было следующим: 4a/4a генотип был выявлен у 19 больных (25,3%), 4a/4b генотип у 12 (16,0%), 4b/4b генотип у 44 больных (58,7%; $\chi^2 = 117,89$; $p < 0,0001$).

По данным СПАД выявили повышенные САД и ДАД в дневное и ночное время во всех группах полиморфизмов гена eNOS. Вариабельность АД также была выше нормативных значений во всех группах, достоверное различие наблюдалось по степени ночного снижения САД, которая была самой низкой в группе носительства 4a/4a гена eNOS ($p = 0,02$). Также достоверное различие выявлено по результатам ПАД как в дневное, так и в ночное время суток, которое было высоким в группе носителей 4a/4a генотипа ($p < 0,0001$). Наблюдалась повышенная скорость утреннего повышения САД и ДАД в группе носителей 4a/4a и 4a/4b.

Анализ результатов УЗ-доплерографии сонных артерий выявил утолщение КИМ во всех группах генотипов с некоторым превышением и уменьшение соотношения скорости кровотока S/D слева и справа в группе носителей 4a/4a. Наблюдалось достоверное снижение индекса периферического сопротивления RI справа и слева, повышение индекса жесткости в группе носителей 4a/4a, 4a/4b генотипов гена eNOS ($p = 0,02$; $p = 0,02$).

По результатам модели множественной логической регрессии были выявлены независимые предикторы развития цереброваскулярных заболеваний при АГ во взаимосвязи с 4a/b аллелями гена eNO-синтазы. Носительство 4a аллеля прямо коррелирует с такими факторами риска развития органических осложнений АГ, как САД, вариабельность дневного САД, индексом нагрузки ночного САД, уровнем ОХ, ХС ЛПНП, и отрицательно коррелирует с диастолической дисфункцией. 4b Аллель отрицательно коррелирует с такими показателями как среднее ночное САД, вариабельностью дневного САД, а также с показателем шкалы MMSE, положительная корреляция выявлена со степенью ночного снижения ДАД, с диастолической дисфункцией, с тестом рисования часов.

В пятой главе диссертации «Фармакотерапия хронических цереброваскулярных заболеваний у больных артериальной гипертонией» освещены результаты по оценке эффективности различных схем комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) у больных АГ с ДЭ.

Для сравнения эффективности были сформированы 3 группы терапии: 1-я группа (n=91) – лерканидипин и периндоприл; 2-я группа ((n=92) – вальсакор и индапамид; 3-я группа (n=35) – 17 больным периндоприл и лерканидипин с винпоцетином и цитиколином; 18 больным вальсартан и индапамид с винпоцетином и цитиколином.

В процессе лечения во всех трех группах терапии независимо от стадии ДЭ достигнуты целевые значения САД и ДАД. У больных 1-й группы терапии динамика показателя ср. АД у больных с ДЭ II и III стадии составила $\Delta - 15,4\%$, во 2-й группе $\Delta - 13,8\%$. Показатель пульсового АД (ПАД) также достоверно снизился во всех группах с достижением целевых значений особенно в группе больных с ДЭ I ст. ($45,8 \pm 6,6$ мм рт. ст., $\Delta - 28,0\%$ в 1-й группе и $43,4 \pm 0,2$ мм рт. ст., $\Delta - 32,2\%$ во 2-й группе).

Органопротективное действие терапии в 1 и 2-й группах терапии независимо от сочетания нейропротективной терапии проявилось достоверным уменьшением толщины МЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ.

Анализ вазопротективного эффекта сравнительно по группам терапии показал также достоверно положительную динамику по показателям систоло-диастолического соотношения (S/D) линейной скорости кровотока, коэффициента сопротивления R_i особенно во всех 3 группах независимо от стадии ДЭ. Положительная динамика такого показателя, как жесткость сосудистой стенки β , наблюдалась в 3-й группе при применении на фоне базисной АГТ вазоактивного препарата винпоцетин и нейрометаболического цитиколина ($p=0,03$) на фоне периндоприла с лерканидипином ($p=0,07$) и на фоне вальсартана с индапамидом.

Следует отметить, что органопротективное действие терапии проявилось и в результатах исследования психоэмоциональной и когнитивной деятельности. По результатам тестирования по опроснику Спилбергера–Ханина достоверное улучшение психоэмоциональной сферы с уменьшением выраженной реактивной и личностной тревожности за счет появления пациентов без тревожности и увеличением количества с легкой и умеренной тревожностью в динамике наблюдалось во всех группах терапии, но при сравнительном анализе результатов между группами в 3-й группе терапии регресс выраженной тревожности был достоверно высоким ($\chi^2=27,40$; $p=0,03$).

Также результаты анализа шкалы MMSE показали положительную динамику во всех группах терапии, но достоверные результаты были достигнуты в 3-й группе при применении на фоне АГТ нейропротективных средств ($\chi^2=4,82$; $p=0,03$) за счет регресса выраженных форм нарушений –

легкой и умеренной деменции и преддементных нарушений с переходом в норму – без нарушений когнитивной деятельности.

На основании полученных результатов исследования нами был составлен алгоритм диагностики и терапии хронической цереброваскулярной недостаточности при артериальной гипертензии.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования и на основании полученных данных сделаны следующие выводы.

1. В развитии цереброваскулярных заболеваний у больных АГ, наряду с общеизвестными факторами риска, такими как возраст, отягощенный семейный анамнез, дислипидемия, степень и длительность артериальной гипертензии, значимую роль играет нарушение суточного профиля артериального давления. Повышение вариабельности АД, недостаточное ночное снижение АД или его ночное повышение, скорость утреннего подъема САД и пульсовое артериальное давление являются факторами риска развития и прогрессирования ЦВЗ (ДЭ II–III стадии с эпизодами ТИА).

2. Выявлено преобладание гипертоников «нон-дипперов» с недостаточным ночным снижением АД вне зависимости от стадии ДЭ. При этом как в группе «нон-дипперов», так и в группе больных с ночной гипертензией «найт-пиккеров» выявлена достоверная ассоциация с выраженностью личностной тревожности (≥ 45 баллов), развитием хронической ишемии мозга и ранним присоединением когнитивных нарушений по шкале MMSE. «Нон-дипперы» достоверно ассоциировались с

развитием как преддементных нарушений (24–27 баллов по MMSE), так и легкой (20–23 балла) и умеренной деменции (11–19 баллов).

3. Развитие дисциркуляторной энцефалопатии у больных АГ сопряжено со снижением упруго-эластических свойств общей сонной артерии, снижением линейной скорости кровотока, повышением периферического сопротивления и локальной жесткости артерий, увеличением частоты встречаемости двусторонних АСБ в магистральных сосудах головного мозга. У пациентов «нон-дипперов» и «найт-пиккеров» выявлена достоверная ассоциация с индексом β -локальной жесткости и утолщением КИМ общей сонной артерии.

4. У больных АГ с III стадией дисциркуляторной энцефалопатии достоверно чаще по сравнению с I и II стадиями выявляются субкортикальные и перивентрикулярные очаги ишемии с достоверно большим объемом поражения ткани головного мозга по данным нейровизуализации методом МРТ.

5. По мере увеличения стадии ДЭ отмечалась выраженность ремоделирования сердца с достоверно значимой гипертрофией ЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ у больных АГ с III стадией ДЭ по сравнению с I и II стадиями ($\chi^2=11,3; p=0,0001$). Больные с ДДЛЖ характеризовались достоверно высоким уровнем АД, выраженностью дислипидемии, утолщением КИМ, наличием одно- и двусторонней атеросклеротической бляшки сонных артерий, достоверно чаще выявлялись преддементные состояния ($\chi^2=36,87; p=0,0001$) и легкая деменция ($\chi^2=3,84; p=0,05$) по сравнению с больными АГ без ДДЛЖ. Умеренная деменция выявлена только в группе больных АГ с ДДЛЖ.

6. Молекулярно-генетические исследования показали, что D-аллель, ID и DD генотипы I/D полиморфизма гена АПФ являются повреждающими, ассоциируются с высокой степенью АГ, дислипидемией, ремоделированием сердца и сосудов, нарушением суточного профиля АД. При этом носительство D-аллеля достоверно положительно коррелировало с уровнем АД, вариабельностью и индексом нагрузки АД, толщиной КИМ и индексом локальной жесткости артерии, коэффициентом атерогенности, толщиной МЖП и ЗСЛЖ.

7. Выявлена положительная достоверная корреляционная связь носительства $\epsilon 4$ -аллеля гена АПОЕ со снижением линейной скорости в магистральных сосудах головного мозга, увеличением жесткости сосудистой стенки, наличием атеросклероза сонных артерий и депрессии у больных АГ с ЦВЗ.

8. Носительство 4a-аллеля и 4a/4a генотипа 4a/4b полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы достоверно ассоциируется с нарушением суточного профиля АД, выраженностью ДДЛЖ, локальной жесткости артерий и наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий как основных факторов риска, лежащих в основе развития патологии сосудистой стенки и цереброваскулярной недостаточности. При этом накопление 4b

аллеля гена является замедляющим фактором развития ЦВЗ, положительно коррелирует со значениями MMSEи ТРЧ.

9. Применение комбинированной АГТ периндоприл+лерканидипин и валсартан+индапамидом показало высокую антигипертензивную эффективность у больных АГ во всех стадиях ДЭ. Комбинацией периндоприла с лерканидипином по сравнению с валсартан+индапамидом достигнуто достоверно снижение вариабельности САД и ДАД в ночное время, скорости утреннего подъема АД, что способствовало достоверному улучшению упруго-эластических свойств стенки сонной артерии у больных II и III стадиями ДЭ.

10. Комбинация нейропротектора цитиколина и вазоактивного препарата винпоцетина на фоне двойной АГТ вне зависимости от стадии ДЭ способствует более эффективному улучшению суточного профиля АД, нормализации нейропсихологической и ($\chi^2=7,40$; $p=0,03$) и когнитивной функции ($\chi^2=13,7$; $p=0,001$).

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ON
AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
CARDIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

MAHKAMOVA NARGIZA UTKUROVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF ARTERIAL
HYPERTENSION ASSOCIATED WITH CHRONIC
CEREBROVASCULAR INSUFFICIENCY AND DIFFERENTIATED
APPROACHES TO TREATMENT**

14.00.06 – Cardiology

14.00.13 – Neurology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR (DSc)
OF MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The theme of the doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2018.1.DSc/Tib273.

The doctoral dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology.

The abstract of the doctoral (DSc) dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council at www.cardiocenter.uz and “ZiyoNet” Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific consultants: **Hamidullayeva Gulnoz Abdusattarovna**
Doctor of Medicine, Professor

Gafurov Bakhtiyor Gafurovich
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Muradov Fakhmiddin Khayriddinovich**
Doctor of Medicine, Professor

Tulabaeva Gavhar Mirakbarovna
Doctor of Medicine, Associate Professor

Sabirov Ibragim Samijonovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Pirogov Russian National Research Medical University under the Ministry of Health of Russia**

The defense of a the dissertation will be held on “___” _____ 2019 at ___ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.26.04.2018.Tib.64.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Address: 4 Osiyo str., 100052, Tashkent city. Tel.: / fax: (+998) 71-237-38-16; e-mail: info.rsc_kardio@minzdrav.uz).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (registered under No.____). Address: 4 Osiyo str., 100052, Tashkent city. Tel.: / fax: (+998) 71-237-38-16.

The abstract of the dissertation was distributed on “___” _____ 2019.
(Registry record No. ____ dated “___” _____ 2019.)

R.D. Kurbanov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor, Academician

G.U. Mullabaeva
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

A.B. Shek
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research is to determine the clinical-pathogenetic and molecular-genetic characteristics of chronic cerebrovascular insufficiency associated with arterial hypertension, and to develop differentiated approaches to their pharmacotherapy.

The tasks of the research are:

analyzing the clinical- anamnestic and neurocognitive characteristics, as well as the structure of risk factors in hypertensive patients with the development of discirculatory encephalopathy;

determining the relationship between the characteristics of the daily dynamics of arterial pressure with the clinical course of discirculatory encephalopathy;

identifying the features of central hemodynamics and structural changes in the carotid arteries depending on the stage of discirculatory encephalopathy;

determining the frequency of occurrence and the relationship of polymorphisms of the genes ACE, ApoE, NO-synthase in patients with arterial hypertension and discirculatory encephalopathy;

establishing possibilities for optimizing the treatment of chronic cerebrovascular diseases in patients with arterial hypertension;

developing recommendations for the diagnosis and treatment of hypertensive patients with the development of cerebrovascular insufficiency.

The object of the research were 218 patients of both sexes with AH of the I-III degrees (ESC/ESH, 2013) and chronic cerebral ischemia who received hospital treatment in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology. The control group consisted of 59 healthy individuals of Uzbek nationality of both sexes.

Scientific novelty of the research consists of the following:

The peculiarities of the daily profile of arterial pressure have been identified that contribute to the development and progression of cerebrovascular insufficiency in arterial hypertension: development of cerebrovascular diseases affects hypertensive patients – non-dippers, night pickers and patients with increased pulse blood pressure;

We have established in patients with arterial hypertension an association of reliably expressed target organ damage (diastolic dysfunction, changes in blood flow, arterial stiffness index, unilateral and bilateral atherosclerotic plaques of the carotid arteries) with the development of chronic cerebrovascular insufficiency and cognitive impairment;

For the first time we have revealed that the D-allele and DD genotype of I/D polymorphism of the gene ACE, the $\epsilon 4$ -allele/ $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polymorphism of the gene ApoE, 4a-allele and 4a/4a genotype of 4a/4b polymorphism of the gene eNOS are damaging in relation to the development of cerebrovascular diseases in patients with arterial hypertension of Uzbek nationality;

Effective results have been achieved in a short time with the use of antihypertensive drugs in combination with vasoactive and neuroprotective agents

in the treatment of cognitive changes depending on the stage and clinical-pathogenetic features of chronic cerebrovascular diseases in patients with arterial hypertension.

Implementation of the research results. Based on the research results on the study of clinical-pathogenetic and genetic characteristics of arterial hypertension associated with chronic cerebrovascular insufficiency and developing differential therapy methods:

the methodological recommendations on the theme of “Optimizing the diagnosis and treatment of cerebrovascular complications of arterial hypertension” were approved (Certificate No.8n-z/132 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 18 July 2019). The introduction of scientific results showed a positive effect of the use of basic antihypertensive therapy in combination with antiaggregant and lipid-lowering drugs in hypertensive patients with chronic cerebral ischemia;

the methodological recommendations on the theme of “The role of neuroprotection in the prevention of stroke and cognitive impairment in hypertensive patients with chronic cerebrovascular insufficiency” were approved (Certificate No.8n-z/132 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 18 July 2019). The introduction of the scientific results showed a positive effect of combined neuroprotection on the basis of basic antihypertensive therapy, having a positive effect on cerebral ischemia, which made it possible to achieve the maximum reduction in cerebrovascular risk in hypertensive patients with chronic cerebral ischemia.

The obtained scientific results on the study of clinical-pathogenetic features of chronic cerebrovascular insufficiency in arterial hypertension, diagnostic significance of genetic factors in the onset and development of the disease, as well as on the optimization of pharmacotherapy were introduced into the relevant health sectors, including into the practice of cardiological dispensaries of Tashkent and Jizzakh regions (Certificate No.8n-z/132 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 18 July 2019). The introduction of the scientific results into practice has contributed to the early diagnosis of cerebrovascular complications of arterial hypertension, timely assessment of the clinical course of the disease, taking an effective approach to the treatment and improvement in the quality of life, reduction of disability resulting from cerebral stroke and development of dementia, saving money on hospitalization and rehabilitation of patients.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 60 scientific works were published. Of these, 20 articles were published in scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 2 articles in foreign journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 190 pages consisting of an introduction, six chapters, conclusions and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

Їбўлим (Часть I; Part I)

1. Махкамова Н.У., Мамутов Р.Ш. Обзор эпидемиологических исследований по артериальной гипертонии. // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2006. – №2. – С. 6–10 (14.00.00 №10).

2. Ходжаев А.И., Махкамова Н.У., Шакиров М.Р., Зияева А.В., Ходиметова Ш.А. Пентоксифиллин в комплексном лечении больных АГ с ХЦВО // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2008. – №3. – С. 26–28 (14.00.00 №10).

3. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Сарманов Ф.А. Молекулярно-генетические аспекты развития цереброваскулярной патологии // Неврология. – Узбекистан, 2009. – №2. – С. 61–68 (14.00.00, №4).

4. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Ходжаев А.А., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Сарманов Ф.А. Роль гипотензивных препаратов в лечении цереброваскулярных осложнений при артериальной гипертонии // Российский кардиологический журнал. – Россия, 2009. – №4. С. 56–60 (14.00.00 №125).

5. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Ходжаев А.А. Антагонисты кальция в терапии больных артериальной гипертонией с хроническими цереброваскулярными осложнениями // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2009. – №1. С. 17–20 (14.00.00 №10).

6. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И. Полиморфизм гена АПФ и АпоЕ у больных артериальной гипертонией узбекской национальности и их взаимосвязь с цереброваскулярными осложнениями // Медицинский журнал Узбекистана. – Узбекистан, 2011. – №2. С. 30–32 (14.00.00 №8).

7. Шакиров М.Р., Махкамова Н.У. Динамика показателей липидного спектра крови при различных вариантах терапии у больных артериальной гипертонией с цереброваскулярными осложнениями // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Узбекистан, 2011. – №2. С. 62–64 (14.00.00.№6).

8. Ходжаев А.А., Махкамова Н.У., Ходжаев А.И. Гемо- и ликвородинамические симптомокомплексы у больных артериальной гипертонией и связь их структуры с полиморфизмом гена АПФ // Неврология. – Узбекистан, 2011. – №2. С. 39–46 (14.00.00. №4).

9. Ходжаев А.А., Ходжаев А.И., Шакиров М.Р., Салимова Н.Р., Махкамова Н.У. Влияние моно- и сочетанной терапии лерканидипином на состояние церебральной гемодинамики больных гипертонической болезнью с цереброваскулярными осложнениями // Терапевтический вестник Узбекистана. – Узбекистан, 2011. – №4. С. 57-59 (14.00.00. №7).

10. Махкамова Н.У. Роль блокаторов рецепторов ангиотензина II в профилактике и лечении органических осложнений гипертонической болезни // Медицинский журнал Узбекистана. – Узбекистан, 2012. – №2. С. 88–91 (14.00.00, №8).

11. Шакиров М.Р., Махкамова Н.У. Особенности липидного обмена у больных артериальной гипертонией с хроническими цереброваскулярными осложнениями // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Узбекистан, 2012. – №3. С. 14–16 (14.00.00, №6).

12. Махкамова Н.У. Гипотензивная эффективность и органопротективные возможности карведилола // Неврология. – Узбекистан, 2013. – №3. С. 56–59 (14.00.00, №4).

13. Сарманов Ф.А., Ходжаев А.И., Исакова М.А., Махкамова Н.У. Показатели эхокардиографии у больных гипертонической энцефалопатией // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2013. – №3. С. 99–101 (14.00.00, №10).

14. Махкамова Н.У., Абдусаттаров У.А. Роль генетических факторов в развитии АГ и ее цереброваскулярных осложнений // Медицинский журнал Узбекистана. – Узбекистан, 2013. – №5. С. 23–25 (14.00.00, №8).

15. Махкамова Н.У., Шакиров М.Р. О возможной связи ведущих немодифицируемых и модифицируемых ФР с полиморфизмами генов АпоЕ и NO-синтазы в их вкладе в развитие ХЦВО у больных артериальной гипертонией // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2014. – №1-2. С. 84–86 (14.00.00, №10).

16. Сарманов Ф.А., Ходжаев А.И., Махкамова Н.У., Алимова Д.А. Некоторые кардиологические клиничко-функциональные изменения у больных артериальной гипертонией, осложненной хроническими цереброваскулярными патологиями // Медицинский журнал Узбекистана. – Узбекистан, 2014. – №4. С. 31–35 (14.00.00, №8).

17. Махкамова Н.У., Хамидуллаева Г.А. Эффективность сочетанной антигипертензивной и нейротропной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний при гипертонической болезни // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2016. – №1. С. 58–62 (14.00.00, №10).

18. Махкамова Н.У., Хамидуллаева Г.А. Полиморфизм гена АПФ и его значение в развитии цереброваскулярных заболеваний у больных артериальной гипертонией // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2016. – №3. С. 82–88 (14.00.00, №10).

19. Makhkamova NU., Nagay AV., Khamidullaeva GA. Value of genetic risk factors with chronic cerebrovascular complications at patients with the arterial hypertension.//International Journal Biomedicine. – USA, 2016. – V 6. – P. 174-179.(15.00.00 №1) (JournalImpactFactor – 0.147)

20. Махкамова Н.У., Гафуров Б.Г. Некоторые особенности артериальной гипертонии, предрасполагающие к развитию хронической ишемии головного мозга // Неврология. – Узбекистан, 2017. – №2. С. 6–8 (14.00.00, №4).

II Бўлим (Часть II; Part II)

21. Мамараджапова Д.А., Касымходжаев А.Ш., Махкамова Н.У. «Экспресс прогноз» патологик узгаришларни математик моделлаштириш усулида баҳолаш усули. № DGU 20050040 АИС РУз от 30.05 2005г.

22. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Ходжаев А.А., Сарманов Ф.А. «Gipoter» для оценки эффективности гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией с хроническими цереброваскулярными осложнениями. DGU 01893. АИС РУз от 24.02.2010 г.

23. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И. «Polimorf- Gen» для ранней диагностики хронических цереброваскулярных осложнений у больных гипертонической болезнью с учетом полиморфизма гена ангиотензин превращающего фермента (АПФ). DGU 02351 АИС РУз от 05.10.2011 г.

24. Ходжаев А.И., Шакиров М.Р., Салимова Н.Р., Махкамова Н.У., Ходжаев А.А., Сарманов Ф.А. Комбинированная антигипертензивная и нейротропная терапия при артериальной гипертензии с цереброваскулярными осложнениями // Методические рекомендации. – Ташкент, 2008. – 17 с.

25. Ходжаев А.И., Шакиров М.Р., Салимова Н.Р., Ходжаев А.А., Сарманов Ф.А. Махкамова Н.У. Половозрастные особенности течения хронических цереброваскулярных осложнений у больных артериальной гипертензией и оптимизация их лечения // Методическое пособие. – Ташкент 2008. – 35 с.

26. Ходжаев А.И., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Махкамова Н.У., Ходжаев А.А., Сарманов Ф.А. Эффективность лерканидипина у больных гипертонической болезнью с цереброваскулярными осложнениями // Методические рекомендации. – Ташкент, 2009. – 20 с.

27. Салимова Н.Р., Ходжаев А.И., Шакиров М.Р., Махкамова Н.У., Ходжаев А.А., Сарманов Ф.А. Возможности сосудистой и метаболической защиты мозга у больных артериальной гипертензией с цереброваскулярными осложнениями // Методическое пособие. – Ташкент, 2010. – 30 с.

28. Ходжаев А.И., Махкамова Н.У., Шакиров М.Р. Юрак қон-томир касалликлари бор беморларда кардиоцеребрал ўзгаришлар: кишлок врачелик пунктлари ва марказий туман касалхоналари шароитида диагностика ҳамда даволаш услублари. // Услубий қўлланма. – Тошкент, 2010 й. 25 бет.

29. Ходжаев А.И., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Ходжаев А.А., Сарманов Ф.А. Ближайший и отдаленный прогноз цереброваскулярных расстройств у больных АГ при различных вариантах терапии // Методическое пособие. – Ташкент, 2011. – 30 с.

30. Ходжаев А.И., Салимова Н.Р., Махкамова Н.У., Шакиров М.Р., Ходжаев А. А., Сарманов Ф.А. Роль нейропротекции в профилактике инсульта и когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией с хроническими цереброваскулярными осложнениями // Методические рекомендации. – Ташкент, 2012. – 18 с.

31. Ходжаев А.И., Махкамова Н.У., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Рахимова Н.А., Сарманов Ф.А., Алимова Д.А. Особенности динамики нервно-психических расстройств у больных артериальной гипертензией узбекской национальности – носителей «повреждающих» полиморфизмов генов ApoE и NO-синтазы на фоне повторной нейропротекции // Методическое пособие. – Ташкент, 2014. – 20 с.

32. Махкамова Н.У., Хамидуллаева Г.А., Гафуров Б.Г. Оптимизация диагностики и терапии цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии // Методические рекомендации. – Ташкент, 2018 г. – 21 с.

33. Мамутов Р.Ш, Мамараджабова Д.А., Махкамова Н.У. Структура смертности в неорганизованной популяции мужчин одного из районов города Ташкента, обследованных на «старте» в возрасте 40–59 лет // Кардиология Узбекистана. – Узбекистан, 2007. – №1. С. 4–6.

34. Salimova N, Khodjaev A, Makhkamova N, Shakirov M, Khodjaev A, Sarmanov F. // Efficacy of lerkandipine in preventing and treatment of cardio and cerebro-vascular disease in patients with arterial hypertension / International Journal of Stroke (2010), 5 (Suppl. 2) (стендовый доклад). PO10425

35. Makhkamova N, Khodjaev A. Efficacy of associated antihypertensive and hypolipidemic therapy in the patients with arterial hypertension with chronic cerebrovascular complications. International Journal of Stroke (2010), 5 (Suppl. 2) (стендовый доклад). PO 20498

36. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Ходжаев А.А., Шакиров М.Р., Сарманов Ф.А. Эффективность антигипертензивной терапии у больных АГ с цереброваскулярными осложнениями / Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии». 10 декабря, 2010 года.

37. Махкамова Н.У., Ходжаев А., Шакиров М.Р., Салимова Н.Р., Ходжаев А.А., Сарманов Ф.А. Ассоциированность хронических цереброваскулярных осложнений с полиморфизмом гена АПФ у больных АГ узбекской национальности. 14 конгресс Европейской федерации неврологов (EFNS 2010).

38. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И. Частота встречаемости и структура цереброваскулярных осложнений артериальной гипертензии у лиц узбекской национальности с различными полиморфизмами генов ангиотензинпревращающего фермента и аполипопротеина E // Евразийский кардиологический журнал. – Россия, 2012. – №2. С. 55–58.

39. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Ходжаев А.А. Комплексная терапия артериальной гипертензии с нарушениями церебральной гемодинамики / Конференция «Артериальная гипертензия: от А.Л. Мясникова до наших дней». Москва, февраль 2012 года. С. 93-94.

40. Махкамова Н.У. Полиморфизм гена АПФ и ApoE у больных артериальной гипертензией узбекской национальности и их взаимосвязь с цереброваскулярными осложнениями / Республиканская научно-практическая конференция кардиологов Узбекистана с международным

участием. Ташкент, 18-19 мая 2012 года // Кардиология Узбекистана, 2012, №1-2, с. 243-244.

41. Салимова Н.Р., Ходжаев А.И., Шакиров М.Р., Махкамова Н.У., Ходжаев А.А. Отдаленный клинический прогноз у больных артериальной гипертонией в зависимости от характера психологических расстройств / Республиканская научно-практическая конференция кардиологов Узбекистана с международным участием. 18-19 мая 2012 года. Ташкент. // Кардиология Узбекистана, 2012, №1-2, с. 275.

42. Шакиров М.Р., Махкамова Н.У., Абдусаттаров У.А. Состояние липидного обмена у больных АГ с хроническими нарушениями мозгового кровообращения / Конференция кардиологов. Баку. ноябрь 2012 года, с. 43.

43. Махкамова Н.У. Частота полиморфизмов гена АПФ и АпоЕ у больных артериальной гипертонией узбекской национальности и их взаимосвязь с цереброваскулярными осложнениями / Конференция кардиологов Баку. ноябрь 2012 года.

44. Абилова Г.Т., Ходжаев А.И., Махкамова Н.У. Оценка эффективности антигипертензивной терапии при лечении когнитивных нарушений у больных артериальной гипертонией с цереброваскулярными осложнениями // Неврология, 2012, №3-4, с. 153.

45. Махкамова Н.У., Абилова Г.Т., Ходжаев А.И. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертонией с цереброваскулярными осложнениями. «Неврологиянинг долзарб муаммолари» научно-практическая конференция // Неврология, 2012, №3-4, с. 155-156.

46. Абилова Г.Т., Махкамова Н.У. Нейропсихологические изменения у больных ГБ с цереброваскулярными осложнениями под влиянием сочетанной антигипертензивной и нейрометаболической терапии / Российский национальный конгресс кардиологов, сентябрь 2013 года.

47. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И. Ассоциированность хронических цереброваскулярных осложнений полиморфизмом гена АпоЕ и NO-синтазы у больных АГ / III Евразийский конгресс кардиологов. Москва, 20-21 февраля 2014 года, с. 1.

48. Махкамова Н.У., Шакиров М.Р. Взаимосвязь ведущих факторов риска и полиморфизмов гена АпоЕ в развитии хронических цереброваскулярных осложнений у больных АГ / Съезд неврологов Узбекистана. Ташкент, 23-24 мая 2014 года, с. 69.

49. Рахимова Н.А., Салимова Н.Р., Ходжаев А.И., Сарманов Ф.А., Махкамова Н.У. Нейрокогнитивные расстройства и полиморфизм генов NO-синтазы и АпоЕ у больных с артериальной гипертонией с хроническими цереброваскулярными осложнениями / Съезд неврологов Узбекистана. Ташкент, 23-24 мая 2014 года, с. 48.

50. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И., Шакиров М.Р. Сочетанная антигипертензивная и комбинированная нейротропная терапия у больных артериальной гипертонией с цереброваскулярными осложнениями /

Российский национальный конгресс кардиологов 24–26 сентября 2014 года. Материалы конгресса, с. 321.

51. Ходжаев А.И., Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Ходжаев А.А., Махкамова Н.У., Сарманов Ф.А. Возможности нейропротекции в лечении больных артериальной гипертонией с хроническими цереброваскулярными осложнениями / Материалы VI съезда кардиологов Узбекистана. – С. 217.

52. Ходжаев А.И., Махкамова Н.У., Усманова Н.А. Особенности суточного колебания артериального давления у больных с гипертонической энцефалопатией / Материалы VI съезда кардиологов Узбекистана. – С. 218.

53. Махкамова Н.У., Ходжаев А.И. Эффективность сочетанной антигипертензивной и гиполипидемической терапии у больных с артериальной гипертонией с хроническими цереброваскулярными осложнениями / Материалы VI съезда кардиологов Узбекистана. – С. 199.

54. Махкамова Н.У., Хамидуллаева Г.А. Эффективность комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний с артериальной гипертензией // Медицина и наука. – Азербайджан, 2015. – №2. С. 46–52.

55. Махкамова Н.У., Сарманов Ф.А., Усманова Н.А., Алимова Д.А. Особенности психоэмоционального статуса больных гипертонической болезнью. VII съезд кардиологов республики Узбекистан. Ташкент, 2015 // Кардиология Узбекистана, 2015, №2, с. 285.

56. Махкамова Н.У., Хамидуллаева Г.А., Алимова Д.А. Факторы риска развития цереброваскулярной недостаточности / Российский национальный конгресс кардиологов 24–27 октября 2017 года. Санкт-Петербург.

57. Махкамова Н.У., Шакиров М.Р., Алимова Д.А., Усманова Н.А. Артериальная гипертония как предрасполагающий фактор хронической ишемии мозга / Ежегодная конференция кардиологов Узбекистана. Ташкент, май 2017 года // Кардиология Узбекистана, 2017, №2, с. 259.

58. Makhkamova NU., Khamidullaeva GA. The ACE Gene Insertion/Deletion Polymorphism and Cerebrovascular Diseases in Uzbek Patients with Arterial Hypertension // The Ranostic Sofbrain, Spine&Neural Disorders. – USA, 2018. – № 3 (5). – P. 001–004.

59. Махкамова Н.У., Хамидуллаева Г.А. Взаимосвязь суточного профиля артериального давления и полиморфизма гена АПФ у больных с цереброваскулярными заболеваниями // Международная научно-практическая конференция Ташкент, 22-23 мая // Журнал Кардиология Узбекистана, 2018, №2, с. 112.

60. Махкамова Н.У., Бекметова Ф.М. Эластические свойства сонных артерий у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Современные аспекты хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Республиканская конференция с международным участием. г.Ташкент, 2018, 2-3 октября.