

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

НИЗАМОВ УЛУҒБЕК ИРГАШЕВИЧ

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН
БЕМОРЛАРДА МАГИСТРАЛ ТОМИРЛАРНИ ҚАРИШ ХАВФ
ОМИЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ АСОСИДА ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.06 – Кардиология

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

Тошкент 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Низамов Улуғбек Иргашевич

Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда магистрал томирларни қариш хавф омилларини баҳолаш асосида ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш 3

Низамов Улуғбек Иргашевич

Совершенствование методов диагностики и лечения у больных ишемической болезнью сердца на основании оценки факторов риска старения магистральных сосудов 25

Nizamov Ulugbek Irgashevich

Improvement of diagnostic and treatment methods in patients with coronary heart disease on the basis of assessment of aging's risk factors of main vessels..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 51

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

НИЗАМОВ УЛУҒБЕК ИРГАШЕВИЧ

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН
БЕМОРЛАРДА МАГИСТРАЛ ТОМИРЛАРНИ ҚАРИШ ХАВФ
ОМИЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ АСОСИДА ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.06 – Кардиология

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

Тошкент 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2018.1.PhD/Tib550 рақам билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори диссертацияси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.cardiocenter.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Шек Александр Борисович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Гадаев Абдиғаффор Гадаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдуллаева Чарос Абдужалиловна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси, 4-уй, Тел./факс: (99871) 234-16-67, e-mail: info@cardiocenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази кутубхонасида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси, 4-уй, Тел./факс: (99871) 234-16-67).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

Р. Д. Курбанов

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

Г. У. Муллабаева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А. Х. Абдуллаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раис ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги ўн йилликларда эрта ўлим кўрсаткичининг ўсиш тенденцияси кузатилмоқда, айниқса, меҳнатга лаёқатли ёшларда юқумли бўлмаган касалликлардан ва, авваламбор, юрак-қон томир касаллик (ЮҚТК)ларидан. Ҳозирги кунда барча ўлим кўрсаткичининг 90% дан кўпроғини юқумли бўлмаган касалликлар ташкил этади, уларнинг 60,5% – ЮҚТК¹. Статистик изланишларга кўра, «2018-йилда Ўзбекистонда ўлим кўрсаткичининг 59,6% қон айланиш тизими касалликлари билан боғлиқ бўлган², 32,5% юрак ишемик касаллиги (ЮИК)га тўғри келди»³. ЮИК билан хасталанган беморлар ичида 43,5% ҳолларда зўриқиш стенокардияси, 2,3% беморларда – ўткир миокард инфаркти (ЎМИ) ва 54,2% да ЮИКнинг бошқа шакллари ташхиси аниқланган⁴.

Жаҳонда ЮҚТКлари юқори хавфи бўлган беморларни эрта ташхислаш, уларда ЮИК ва бош мияда қон айланиши бузилишининг олдини олиш чора-тадбирлари самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. ЮИК билан оғриган беморларда қон томир деворининг эластиклигини бузилишини эрта ташхислаш усуллари оптималлаштириш, касалланиш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади. Юрак-қон томир асорат (ЮҚТА)лари бўйича юқори хавф гуруҳларини аниқлаш учун магистрал томирларнинг қаттиқлигини ўрганиш ЮИК бўлган беморларда тож артерия (ТА)лар шикастланиш оғирлигига қараб патогенетик даволашни такомиллаштириш ушбу соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига ихтисослаштирилган сифатли кардиологик тиббий ёрдам кўрсатиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари амалиётга жорий этиш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш, аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш»⁵ бўйича муҳим вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни бажаришда ЮҚТКларда ўлим ҳолати ҳамда ногиронликнинг олдини олиш бўйича чора-тадбирларни ишлаб чиқиш ва уларни соғлиқни сақлашнинг бошқа бўғинларига татбиқ этиш долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

¹ Статистический ежегодник регионов Узбекистана. Ташкент. — 2015. — 26 с.

² Аналитические материалы Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике. — 2018.

³ World Population, Data Sheet. Population Reference Bureau. — 2018.

⁴ Курбанов Р. Д., Хошимов Ш. У., Ахмедова Ш. С., Алиева Р. Б., Зияева А. В., Ходиметова Ш. А., Шек А. Б. Особенности гипополипидемического и плеiotропного действия статинов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология Узбекистана. — Ташкент. — 2018. — №1. — С. 63-68.

⁵ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017-йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасани ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харакатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қорори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа маъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур 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 йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Атеросклероз ва артериал деворнинг қаттиқлиги ўртасидаги боғлиқлик бўйича консенсус мавжуд эмас. Бир қатор ишларда қон томирларининг эластиклиги ва уларда атеросклеротик пиллакча (АСП) борлиги ўртасида боғлиқлик аниқланмаган (Сеселја М., 2009). Олдинги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, қон томир эластиклигининг пасайиши атеросклерознинг ривожланишини кўрсатади ва атеросклеротик жараённинг умумий тарқалиши билан боғлиқ (Mitchell G. F., 2004), аммо бундай алоқа мавжудлигини тан оладиган тадқиқотчилар ҳам буни тушунтириш учун бир-бирига зид бўлган назарияларни таклиф қилмоқдалар (Mitchell G. F., 2005). Атеросклерознинг маълум бир босқичида артериялар деворининг қаттиқлигини оширишини етакчи роли тўғрисида фаразиялар мавжуд. Бошқа тадқиқотчилар шуни тахмин қилишмоқдаки, томирлар деворининг шикастланишига ва атеросклерознинг ривожланишига олиб келадиган сабаб – артерия деворларнинг қаттиқлигини тобора кучайиб бориши (Lovett J. K., 2013).

ЮИК билан оғриган беморларнинг прогнозига артериал қаттиқликнинг таъсири тўғрисида чекланган маълумотлар мавжуд. Тажрибавий ишларда аорта қисқаришининг пасайиши, айниқса, коронар атеросклероз фониди, коронар перфузиянинг бузилишига олиб келиши кўрсатилди (Kass D., 1996). Пульс тўлқини тарқалиш тезлиги (ПТТТ) ўткир коронар синдромли (ЎКС) (Tomiyama H., 2005) ва стабил кечувчи ЮИК (Орлова Я. А., 2009) бўлган беморларда госпитал ва эрта касалхонадан кейинги даврларда ЮҚТАлари ривожланишининг мустақил предиктори эканлиги аниқланган. Тўпланган билимлар шуни кўрсатадики, артериал деворларнинг қаттиқлигини камайтиришга қаратилган терапевтик стратегия индивидуал хавф омил (ХО)ларини ўзгартиришга қараганда, беморларнинг прогнозида сезиларли яхшиланишга олиб келади.

Бир неча йиллардан бери, кўплаб мамлакатларда ПТТТ ҳужжатлаштирилган ЮҚТКлари, шу жумладан, атеросклероз, ЮИК ва

инсульт билан оғриган беморларда артериал қаттиқликни баҳолаш учун кенг қўлланилади (Miyoshi T., 2010). ПТТТ даражаси аниқланган ЮИК билан хасталанган беморларда коронар атеросклерознинг оғирлигини акс эттиради (Izuhara M., 2008). Ангиографиядан фойдаланган тадқиқотлар натижаларига кўра, қон томир деворининг қаттиқлиги атеросклероздан шикастланган ТАлар (Laurent S., 2016) сонига ва улар стенозининг тарқалишига ва даражасига (Isnard R. N., 1989) мутаносиб равишда ошиши исботланган. Шундай қилиб, артериал қаттиқлигининг ошиши атеросклерознинг клиник кўриниши, шу жумладан, ЮИК билан оғриган беморларда салбий прогноз билан ва ПТТТнинг кўпайиши атеросклеротик шикастланишнинг тарқалиши билан боғлиқ.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий табиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №МУЗ-2015-0905205928 «Қон томирларнинг қариш хавф омилларининг интеграл баҳолаш асосида юрак ишемик касаллиги бор беморларда эрта ташхислаш, даволаш ва прогнозни яхшилаш усулларини ривожлантириш» (2016-2018) ёшлар амалий грант лойиҳаси доирасида бажарилди.

Тадқиқотнинг мақсади юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда магистрал томирлар деворининг қаттиқлигини, марказий гемодинамика кўрсаткичларини ва 3-металлопротеиназалар гени полиморфизмини баҳолаш асосида коронар атеросклерозни эрта ташхислаш, хавф стратификациясини ва даволаш усулларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЮИК бўлган беморларда турли хил ТАларни шикастланиш сонига ва коронар атеросклерозни тарқалиш даражасига қараб артериал қаттиқликни аниқлаш;

ЮИК билан оғриган беморларда 3-металлопротеиназа (ММП-3)ларнинг гени 5А/6А полиморфизмини ММП-3 генетик полиморфизм турига ва ПТТТ ва аугментация индекси (АІх) параметрларига қараб қон томир деворининг қаттиқлик ҳолатини аниқлаш;

медикаментоз терапияси таъсири остида ПТТТ, АІх ва марказий гемодинамика (ГД) кўрсаткичларининг ўзгариш динамикасини баҳолаш;

ХОлар ва уларнинг бирикмасининг прогностик аҳамиятини ҳалокатли ёки ҳалокатсиз юрак-қон томир ҳодисаларини ривожланишида аниқлаш, шунингдек беморларнинг ушбу гуруҳида жамлама юрак-қон томир хавфи (ЮҚТХ) ва ЮҚТАлари ўртасидаги боғлиқликни ўрганиб ЮИК билан оғриган беморлар учун жамлама ЮҚТХни баҳолаш учун мезонларни яратиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида кузатув остидаги 40 ёшдан 70 ёшгача бўлган 158 та киши ташкил қилди, улардан 25 нафари оптимал ва/ёки

юқори нормал қон босими (ҚБ) бўлган ўртача ва катта ёшдаги беморлар назорат гуруҳини, коронароангиография (КАГ) томонидан тасдиқланган ЮИК билан хасталанган 133та бемор асосий гуруҳни ташкил қилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида анамнез йиғиш, объектив кўрик маълумотлари, ТАларнинг ангиографик тавсифи, эхокардиография (ЭхоКГ) ва аппланацион тонометрия параметрлари, липид метаболизмини ва яллиғланиш белгиларини аниқлашни ҳисобга олган ҳолда лаборатория қон текширувлари, ММП-3 ни генетик ўрганиш маълумотлари олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, инструментал, ангиографик, генетик тадқиқот ва статистик таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек популяциясида артериал томир деворининг қаттиқлигини кўтарилганлиги ТАларнинг атеросклеротик шикастланишнинг оғирлиги билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

илк бор ўзбек популяциясида ТАларнинг гемодинамик жиҳатдан жиддий атеросклеротик шикастланиш мезони артериал томир деворининг қаттиқлиги кўрсаткичларига (ПТТТ, АІх) қараб аниқланган;

илк бор ўзбек популяциясида ЮИК бўлган беморларда қон томир қаттиқлигининг аниқланган кўрсаткичлари (ПТТТ, АІх) медикаментоз терапия самарадорлигини ва ремоделланган артерияларнинг тикланишини баҳолаш учун ишлатилиши мумкинлиги исботланган;

илк бор ЮИК бўлган беморларда томирларнинг қаттиқлиги ва марказий ГД параметрларини ҳисобга олган ҳолда жамлама ЮҚТХни баҳолаш мезонлари яратилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

назорат гуруҳи билан солиштирганда ЮИК бўлган беморларда ёши ва жинсини ҳисобга олган ҳолда периферик ва марказий ҚБ кўрсаткичларида сезиларли фарқ аниқланган ва ЮИК бўлган беморларда коронар атеросклероз даражаси ва томир деворининг қаттиқлиги параметрлари ўртасидаги ишончли боғлиқлик исботланган;

томирларнинг қариш индекси ПТТТнинг кўпайишига қараб ҳисобланган: ЮИК билан оғриган беморларда камида битта томир ҳовузи шикастланганда 1 йил томирларнинг эрта қариши ПТТТни 0,2 м/с ошишига тенглиги ва томир деворининг қаттиқлиги ва коронар атеросклерознинг даражасини ифодаланганлиги ўртасида ўзаро боғлиқлик аниқланган: ПТТТнинг 10,6 м/с дан ошиши билан биргаликда АІхни 20% дан кўплиги ТАларда гемодинамик аҳамиятга эга бўлган АСП мавжудлиги исботланган;

периферик систолик қон босими (пСҚБ), марказий систолик қон босими (мСҚБ), марказий пульс босими (ПБ), АІх ва ПТТТ каби мезонлар асосида бирламчи ва иккиламчи сўнгги нуқта (СН)ларнинг пайдо бўлиш эҳтимолини юқори башоратловчи кўп омилли модели ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишдаги қўлланилган назарий ёндашув ва усулларни тўғри қўлланилганлиги, беморлар сонининг

етарлилиги, услубий жиҳатдан тўғри ёндашиш, тадқиқот натижаларининг хорижий тадқиқотлар натижалари билан таққосланганлиги, олинган натижалар ҳамда чиқарилган хулосаларнинг далилий тиббиёт тамойилларига асосланганлиги ҳамда ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, аппланацион тонометрияси ёрдамида пульс тўлқини (ПТ)нинг контурли таҳлил қилиш усули билан аниқланган ПТТТ кўрсаткичидан фойдаланиш ТАларда атеросклероз ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш учун клиник ва илмий ишларда артериал деворларининг ҳолатини аниқ баҳолашда имкон бериши ва амалий соғлом одамларда томир деворларининг қаттиқлиги кўрсаткичларининг белгиланган қийматларидан фойдаланиш ва уларнинг ЮҚТКлари учун мавжуд бўлган ХОлари билан ўзгариши ЮИК ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш учун ишлатилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЮИК бўлган беморларда ПТТТни баҳолаш орқали артериал деворнинг қаттиқлигини аниқлаш ЮҚТКлар асоратлари ва уларнинг иккиламчи профилактикаси учун юқори хавфли гуруҳларни шакллантиришга ва ТАнинг шикастланиш даражасини баҳолашга имкон бериши ва ПТТТдан фойдаланиш антигипертензив терапия самарадорлигини қўшимча назорат қилиши ва ЮИК бўлган беморларда ремоделланган артерияларнинг тикланишини баҳолаши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда магистрал томирларни қариш хавф омилларини баҳолаш асосида ташхислаш, даволаш чораларини такомиллаштириш бўйича олинган натижалар асосида:

«Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда атеросклерознинг тарқалишини ноинвазив баҳолашда томирларнинг қаттиқлиги параметрларининг аҳамияти» мавзусидаги методик тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 12 ноябрдаги 8н-з/153-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномада келтирилган маълумотларни амалиётда анамнез, клиник маълумотлар, липид спектри таҳлиллари каби осон ҳамда қиммат бўлмаган клиник усулларни қўллаб амалга ошириш юрак ишемик касаллиги ташхислашга имкон берган.

Юрак ишемик касаллиги беморларида олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент вилояти кардиология диспансери ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиали амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 12 ноябрдаги 8н-з/153-сон маълумотномаси). Натижада, ЮИК ташхис қўйиш жараёнининг тезлашишига, қон томирларининг қаттиқлиги ва марказий гемодинамика параметрларини баҳолаш орқали ҳар бир бемор учун ЮҚТХни аниқлаш учун муқобил хавф-

стратификацияси схемасини ишлаб чиқишга ёрдам берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро ва 4 та республика анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий ишлар нашр қилинган бўлиб, жумладан, 12 та мақола Ўзбекистон Республикаси олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этилиши тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, уларда 2 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисмидан, 3 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертация ҳажми 113 бетни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланиши устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертация тузилмаси бўйича маълумотлар келтирилган.

“Юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларда магистрал томирларни қариш хавф омилларини баҳолаш асосида ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш” мавзули диссертациянинг «**Адабиётлар маълумотлари мунозараси**» деб номланган биринчи бобида диссертацияга тааллуқли халқаро илмий тадқиқотларнинг изчил таҳлили ўтказилган. У ерда ЮҚТК лари билан оғриган беморларда турли хил омилларнинг қон томир қаттиқлигига таъсири тўғрисидаги маълумотлар тақдим этилган, ундан ташқари кенг миқёсли эпидемиологик тадқиқотлар шарҳи келтирилган, унда томирларнинг чўзилиш хусусияти ЮҚТКлари хавфининг ошиши ва мавжуд ЮҚТКлари бўлган беморларда ЮҚТАларини башорат қилувчиси сифатида тан олинган, умумий ЮҚТХни баҳолаш учун мавжуд учта асосий моделлар ҳақида қисқача маълумот берилган, охириги адабиётларга кўра хужайрадан ташқари матрикс ҳолати қон томир деворининг қаттиқлигининг параметрларини ўзгартириб оладиган омил сифатида муҳокамаси келтирилган, турли хил дориларнинг томирларнинг ремоделлаш даражасига таъсири ва ЮИК бўлган беморларда қон томир деворларининг қаттиқлигининг клиник аҳамияти тўғрисида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Клиник материаллар ва тадқиқот услубларининг умумий тавсифномаси**» деб номланган иккинчи бобида илмий ишда қўйилган мақсаддан келиб чиқиб клиник Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида ЮИК лабораториясида 2015-

йилдан 2019-йилгача стационар шароитда даволанган 40 ёшдан 70 ёшгача бўлган (ўртача $62,4 \pm 7,7$ ёшни ташкил қилади) 158 та беморлар жалб қилинди. Шулардан амалий соғлом ўрта ва катта ёшдаги оптимал ва/ёки юқори нормал ҚБ бўлган 25 таси назорат гуруҳини, 133 таси КАГ томонидан тасдиқланган ЮИК бўлган беморлар асосий гуруҳни ташкил этди.

Тадқиқотнинг киритиш мезонлари: тасдиқланган ЮИК; зўриқиш стенокардисининг Canadian Cardiovascular Society (CCS) бўйича II-III функционал синф (ФС) лари; 3 ойдан ортиқ вақт давомида ностабил стенокардиясин ва ЎМИнинг йўқлиги.

Бирламчи СНлар деб тўсатдан кардиоген (юрак) ўлими, фатал/нофатал ЎМИ ва фатал/нофатал ўткир мия қон айланиш бузилиши (ЎМҚАБ) танланган.

Иккиламчи СН сарфига ТАларни стентлаш амалиётини (ТАСА) ва аорта-коронар шунталаш амалиётини (АКША) ўтказлиги, транзитор ишемик атака ҳодисаси, госпитализацияга олиб келган ЮИКнинг дестабилизацияси киритилган.

Тадқиқотдан четлатиш мезонлари: гемодинамик аҳамияти бор юрак нуқсонлари бўлган, туғма ва ортирилган, оғир аортал ва митрал регургитацияси билан оғриган беморлар; турли хил генезли юрак ритмининг бузилиши; елкаларда ривожланган шишлар; тромбозларга мойиллик; Рейно касаллиги; нафас олиш ва асаб тизимларининг, ошқозон-ичак трактининг ўткир ва кўзиш давридаги сурункали касалликлари; гормонал дориларни талаб қиладиган гематологик ва аутоиммун касалликлар, ҳамда онкологик касалликлар; юрак, ўпка, буйрак ва жигар этишмовчиликлари ва анамнезида бош мия жароҳатланиши.

Тадқиқот баённомасига кўра касалхонага ётқизилган дастлабки 24-48 соат ичида умумий текширувлари: 12 тармоқли стандарт электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, клиник ва биокимёвий қон таҳлиллари, шу жумладан, липид спектри ва юқори сезгир С-реактив оқсили (юзСРО) бажарилган. Аритмияси бор беморларда Холтер усули бўйича ЭКГ мониторинг (ХМЭКГ) текшируви ўтказилган. Шунингдек, касалхонага ётқизилишининг биринчи кунда барча беморлар томир девори қаттиқлиги ва марказий ГД ҳолатини баҳолаш учун аппланацион тонометрия текширувидан ўтишди. Барча беморларга ацетилсалицил кислотаси, клопидогрел (керак бўлса), статинлар, β -блокаторлар каби асосий терапия тавсия этилган. Бошқа ҳолатлар мавжуд бўлганда: сурункали юрак этишмовчилиги (СЮЕ), АГ, қандли диабет (ҚД) нинг 2-тури – ангиотензинга айланттирувчи фермент ингибиторлари (ААФи) ёки сартанлар қўшилган. Жамлама ЮҚТХ биз ишлаб чиққан кўп омилли "ЖЁСТКОСТЬ" шкаласи бўйича баҳоланди. Ҳар бир шахс учун генеалогик тарихини ўз ичига олган генетик профиль тўлдирилди. Рўйхатдан ўтиш хариталари ёрдамида оиладаги ЮҚТКларига мойиллигини аниқлаш билан уч авлоддаги ўзбек миллатига мансуб беморлар танланди. Генетика хариталари маҳаллий дезоксирибонуклеин кислотаси (ДНК) маълумотлар базасида (GeneSecure 1.0 RSCC) қайд этилди. ММП-3 5А/6А

генининг аллель вариантларини ташиш учун намуналарни ёзиш RFLP-PCR усули билан амалга оширилди. Қон томирларининг қаттиқлигини ўрганишнинг такрорий босқичлари аппланацион тонометриясидан 6 ой ва 1 йил кейин ўтказилди.

Натижаларни статистик қайта ишлаш Microsoft Excel 2010 маълумотлар базасида амалга оширилди. Маълумотлар қуйидагича ифодаланган: арифметик ўртача (M) ± стандарт чекланиш (SD). Таксимот турига қараб узлуксиз қийматлар фарқларининг статистик аҳамиятини аниқлаш учун t Стъюдент мезони (параметрик таксимот учун) ва Колмогоров-Смирнов мезонлари, Манн-Уитни U -мезони (нопараметрик таъсимот учун) ишлатилган. Дискрет ўзгарувчиларни таққослашда χ^2 мезони ва Фишер аниқ мезонидан фойдаланилган. Миқдорий белгиларнинг корреляциясини баҳолаш учун чизикли регрессия усуллари ва корреляцион таҳлил (Пирсон, Спирман корреляция коэффициентлари) ишлатилган. Бир нечта хусусиятларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш учун кўп ўлчовли регрессия таҳлилидан фойдаланилди. Фарқлар ва корреляцион боғланишлар $p < 0,05$ да статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди. Гуруҳлар ичидаги динамик ўзгаришларни баҳолаш учун белгилар мезони ва t мезони қўлланилди. Учдан ортик гуруҳларни таққослаш учун ANOVA вариант таҳлил усули ишлатилган. Ҳар бир SNP учун кутилган натижалардан чекланишини Ҳарди-Вайнберг усули қўлланилди. Баҳолаш онлайн-калькулятор ёрдамида χ^2 мезонига мувофиқ амалга оширилди (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>, мурожаат санаси: 12.02.2019 й.). Генотип частотаси $\chi^2 < 3,84$ да Ҳарди-Вайнберг мувозанатига мос келади. Бир-бирига боғлиқ бўлмаган гуруҳлардаги ижобий ва номувофиқ натижаларнинг частоталарини таққослаш учун, ишонч оралиғини (ИО) аниқлаган ҳолда, имконият нисбати (ИН) ҳисоблаб чиқилган. Ўрнатилган бинар белгиларидаги фарқлар статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланади, агар ИН учун ИО таркибида бир сони бўлмаса.

Диссертатсиянинг «**Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда томир девори қаттиқлигини ва марказий гемодинамиканинг аҳамияти**» деб номланган учинчи бобида жалб этилган беморларнинг клиник ва анамнестик хусусиятлари батафсил ёритилган (1-жадвал). Беморларда ЮИКнинг ўртача давомийлиги $7,0 \pm 3,9$ йилни ташкил этди. Ушбу когортадаги (85 бемор – 53,8%) АГни давомийлиги беморларнинг жинсидан қатъи назар, ЮИКнинг давомийлигидан 3,8 йилга ($p < 0,05$) узоқ бўлган. Ирсий мойиллик беморларнинг 39,9% да кузатилган. 43 бемор (27,2%) анамнезида ЎМИни ўтказган. Беморларни CCSга кўра ФС бўйича таснифланган «Стабил зўриқиш стенокардияси» (СтЗСт) ташхиси қўйилган. СтЗСт нинг ФСлари қуйидагича таксимланди: II-ФС – 97 бемор (61,4%) ва III-ФК – 36 бемор (22,8%). 55 бемор (34,8%) миокард ревазуляризация амалиётидадан ўтди, шундан 12 беморда АКШАдан (7,6%) ва 43 бемор (27,2%) ТАСА (ангиопластика ва/ёки ТАларни стентлаш амалиёти)дан ўтди. 34 беморга (21,5%) ҚД 2-тури ташхиси қўйилган, 19 беморда (12,0%) – периферик атеросклероз (ПА) аниқланган. Бундан ташқари, 8 бемор (5,1%) анамнезида

ТИА ни, 7 та бемор (4,4%) – ЎМҚАБни ўтказган.

1-жадвал

Беморларнинг клиник хусусиятлари

Кўрсаткичлар	Умумий когорта, n=158
Ёши, йил	62,4±7,7
ЮИК давомийлиги	7,0±3,9
АГ	85 (53,8%)
АГ давомийлиги	10,8±4,2
Қариндошликнинг биринчи даражали қариндошларида ЮИК ёки АГ ни мавжудлиги	63 (39,9%)
Анамнезида ўтказилган ўМИ	43 (27,2%)
Стабил зўриқиш стенокардияси:	
ССС бўйича II-ФС	97 (61,4%)
ССС бўйича III-ФС	36 (22,8%)
Ўтказилган ТОКА	43 (25%)
Ўтказилган АКША	12 (6,8%)
Ўтказилган ТИА	8 (4,7%)
Ўтказилган ўМҚАБ	7 (4,1%)
ПА	19 (11,0%)
ҚД 2-тури	34 (19,8%)
Тана вазни индекси, кг/м ²	28,4,0±4,8
Бел айланаси, см	84,1±10,3

Ортиқча вазни ва семириш бўлган беморларнинг улуши 58,2% (92 та бемор) ни ташкил этди. Шунингдек, ушбу когортадаги аёллар орасида ортиқча вазн ва семиришнинг тарқалиши эркакларникига қараганда 8,8% га ($\chi^2=2,58$, $p<0,05$) юқори эди.

Умумий холестерин (УХ) кўрсаткичи 180 мг/дл дан ошганлиги 64,6% да (102 та бемор) аниқланди, улардан 58 нафари эркаклар ва 44 таси аёллар бўлган. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) бўйича ўртача коптокча филтрация тезлиги (КФТ) – 65,1±11,5 мл/мин/1,73 м², сурункали буйрак касаллиги (СБК) ни 2-босқичига тўғри келди ва унда ишонарли гендер фарқ аниқланмади. Тўпик-елка индекси (ТЕИ) норманинг пастки чегарасига тўғри келди - 0,97±0,15 ва у эркакларда (ТЕИ=0,95±0,14) аёлларга қараганда (ТЕИ=1,01±0,19, $p<0,05$) ишонарли паст эди.

ЭхоКГ натижаларига кўра, текширилган беморларда чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ) белгилари топилди: қоринчалараро тўсиғини қалинлиги (ҚАТК) ни - 12,0±1,2 мм, чап қоринча орқа деворининг қалинлиги (ЧҚОДК) ни - 11,8±1,11 мм ва чап қоринча миокард массаси индекси (ЧҚММи) - 117,8±13,2 г/м² ошиши. Чап қоринча (ЧҚ) систолик функцияси сақланган эди: отилиш фракцияси (ОФ)нинг ўртача қиймати нормал параметрларга тўғри келди - 57,9±6,1%. ЧҚнинг диастола ва систола охиридаги ўлчамлар (ДОЎ ва

СОЎ), диастола ва систола охиридаги ҳажмлар (ДОҲ ва СОҲ) ва чап бўлмача (ЧБ) каби кўрсаткичлар нормал чегараларда аниқланди. 25,9% (41 та бемор) ҳолатда ЧҚ қисқарувчанлигида локал бузилишлар аниқланди: 32 та беморда (20,3%) ЧҚ сегментларининг гипокинез соҳалари аниқланди; 9 та беморда (5,7%) ЧҚ сегментларининг акинезия ҳолати бўлган. 4 та беморда (2,5%) ЧҚ аневризмаси аниқланди.

Уйқу артерия (УА)лар сонографияси маълумотларига кўра 36,7% да (58 та бемор) АСПлар аниқланди, девор стенозининг ўртача қиймати $24,6 \pm 12,6\%$ га тўғри келди.

ЮИК билан оғриган беморларда қаттиқлик кўрсаткичлари АГ борлигига қараб таққосланди. Уларнинг маълумотлари 2-3-жадвалларда келтирилган.

2-жадвал

ЮИК бўлган беморларда марказий (аортал) ва периферик ҚБ ўртача кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=25)	ЮИК (n=133)	F	p
Ёши, йил	61,7±6,6	62,5±6,9	1,2	0,092
ПСҚБ, мм сим. уст.	120,4±10,6	133,2±21,0	3,7	0,005
ПДҚБ, мм сим. уст.	81,6±8,2	83,8±12,9	2,5	0,543
ППБ, мм сим. уст.	38,8±6,9	49,4±16,3	2,5	0,084
МСҚБ, мм сим. уст.	110,9±11,0	121,5±20,2	3,3	0,013
МДҚБ, мм сим. уст.	82,6±8,2	81,7±13,0	2,6	0,552
МПБ, мм сим. уст.	28,3±6,3	39,8±14,6	4,9	0,003
АА, мм сим. уст.	5,4±4,4	12,8±7,7	3,9	0,038
ПТТТ, м/с	8,1±1,2	11,7±2,3	4,2	0,021
АІх, %	5,6±1,5	31,4±8,6	5,3	0,0001
АІх@HR75, %	7,93±1,9	22,04±5,0	4,6	0,0041

2-жадвал шуни кўрсатадики, ЮИКни назорат гуруҳи билан солиштирганда периферик ва марказий ҚБ анча юқори бўлган: СҚБ, ПБ, ПТТТ ва ПТ нинг аугментациясини ифодаловчи кўрсаткичлар кўпроқ кўтарилди.

ЮИК ва АГ бўлган/бўлмаган беморларда марказий (аортал) ва периферик ҚБ ўртача кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ЮИК (n=48)	АГ ва ЮИК (n=85)	p
Ёши, йил	62,5±6,9	63,08±8,51	0,19
пСҚБ, мм сим. уст.	135,2±21,0	156,9±14,8	0,022
пДҚБ, мм сим. уст.	84,8±12,9	92,2±13,4	0,0043
пПБ, мм сим. уст.	50,7±16,3	64,7±10,6	0,023
мСҚБ, мм сим. уст.	126,5±20,2	147,6±15,2	0,028
мДҚБ, мм сим. уст.	83,8±13,0	91,5±12,9	0,0452
мПБ, мм сим. уст.	42,7±14,6	56,3±8,8	0,013
АА, мм сим. уст.	12,0±7,7	16,8±6,4	0,018
ПТТТ, м/с	11,9±2,3	12,8±3,1	0,031
АІх, %	30,7±8,6	35,7±14,4	0,041
АІх@HR75, %	21,11±5,0	32,2±18,6	0,0027

Изох: p – ЮИК ва ЮИК/АГ билан касалланган беморлар ўртасидаги ишонарли фарк.

3-жадвалдан кўриниб турибдики, марказий гемодинамика (мГД) ва томирларнинг қаттиқлиги деярли соғлом одамларнинг нормал кўрсаткичлардан юқори. ЮИК бор беморларда ГД ва томирлар деворларининг қаттиқлигининг барча кўрсаткичлари бўйича сезиларли фарқлар АГсиз ЮИК бор беморларга нисбатан аниқланди ва бу 3-жадвалда келтирилган: пСҚБ (p=0,022), периферик диастолик ҚБ (пДҚБ, p=0,043), пПБ (p=0,023), мСҚБ (p=0,028), марказий диастолик ҚБ (мДҚБ, p=0,0027), мПБ (p=0,013), аортал аугментация (АА, p=0,018), АІх (p=0,041), АІх@HR75 (p=0,041). АГ билан бирга ЮИК биргаликда бўлган беморлар гуруҳида мГД ва томирларнинг қаттиқлигининг максимал кўрсаткичлари кузатилди: пСҚБ – 156,9±14,8 мм сим. уст., пДҚБ – 92,2±13,4 мм сим. уст., пПБ – 64,7±10,6 мм сим. уст., мСҚБ – 147,6±15,2 мм сим. уст., мДҚБ – 91,5±12,9 мм сим. уст., мПБ – 56,3±8,8 мм сим. уст., АА– 16,8±6,4 мм сим. уст., АІх – 35,7±14,4%, АІх@HR75 – 32,2±18,6%. Ушбу тадқиқотга киритилган ЮИК ва ЮИК/АГ билан оғриган беморларда ПТТТ миқдорига кўра ишонарли фарқлар топилди (p=0,031), ва ЮИК/АГ билан оғриган беморларда ПТТТ АГсиз ЮИК бўлган беморларга нисбатан 0,7 м/с га юқори эди.

Чизикли регрессия таҳлилига кўра, юракнинг коронар касаллиги билан оғриган беморлар гуруҳидаги ёшнинг 1 йилга кўпайиши мСҚБни 0,6 мм сим.

уст. га ($Y_{\text{мСКБ}} = 0,5554 \times \text{ёши} + 90,4228$), мПБни 0,8 мм сим. уст. га ($Y_{\text{мпБ}} = 0,7565 \times \text{ёши} + (-5,5661)$), АІхни 0,9% га ($Y_{\text{АІх}} = 0,869 \times \text{ёши} + 82,7809$), ПТТТни 0,4 м/с га ($Y_{\text{ПТТТ}} = 0,3723 \times \text{ёши} + (-11,8548)$) ва АА кўрсаткичини 0,5 мм сим. уст. га ($Y_{\text{АА}} = 0,5197 \times \text{ёши} + (-7,4889)$) ошишига олиб келади.

Аппланацион тонометрияси ва КАГ маълумотларини таққослаш учун барча беморлар шикастланган ТАлар сонига қараб гуруҳларга бўлинди. Биринчи гуруҳ 19 та кишидан иборат бўлиб, улардан 12 та эркак ва 7 та аёл (ўртача ёши $59,7 \pm 7,8$ йил) ТАларда гемодинамик жиҳатдан жиддий шикастланишсиз. Иккинчи гуруҳ бир ёки иккита ТАларда гемодинамик жиҳатдан шикастланиши билан 55 та кишидан иборат эди (31 та эркак ва 24 та аёл), ўртача ёши $62,0 \pm 6,0$ йил бўлган. Учинчи гуруҳга 3 ва ундан ортиқ шикастланган ТА бор 59 та бемор киритилган, ўртача ёши $65,2 \pm 7,5$ йилни, шу жумладан 37 та эркак ва 22 та аёлни ташкил этди. Шикастланган ТАлар сонининг кўпайиши билан қуйидаги кўрсаткичларнинг сезиларли даражада кўпайиши аниқланди: АА, АІх, периферик ва марказий ПБ ва ПТТТ ($p < 0,05$). Ёшнинг ўсиши билан мСКБ, АІх, АА, пПБ, мПБ ва ПТТТ сезиларли даражада ошиши қайд этилди. ТАларнинг шикастланиш даражасига қараб ёш гуруҳларини таққослашда, ТАларда 3 томирли атеросклеротик шикастланиши бўлган катта ёш гуруҳида мСКБ, мПБ, АІх, АІх@HR75 ва ПТТТнинг максимал қийматлари аниқланди, яъни мСКБ – $140,4 \pm 13,0$ мм сим. уст. ($p = 0,015$), мПБ – $55,8 \pm 9,1$ мм сим. уст. ($p = 0,001$), АІх – $44,4 \pm 9,0\%$ ($p = 0,025$), АІх@HR75 – $22,9 \pm 3,8\%$ ($p = 0,031$) ва ПТТТ – $15,7 \pm 3,8$ м/с ($p = 0,015$) ни ташкил этди. ТАларда 3 томирли шикастланиши билан 55 ёшдан 70 ёшгача бўлган беморларнинг гуруҳида ПТТТ кўрсаткичи 40 ёшдан 55 ёшгача ва ТАларда аналогик шикастланиши бўлган беморларга қараганда $4,8$ м/с га кўп бўлган ($p = 0,0051$).

Атеросклеротик шикастланишнинг тарқалишига қараб ЮИК бўлган 133 беморларда (асосий гуруҳ) ички аортал босим ва томирларининг қаттиклиги кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш учун 3 кичик гуруҳ ташкил этилди: «А» кичик гуруҳга шикастланиш фақатгина ТАларда бўлган беморлар киритилган; «В» кичик гуруҳига бифокал атеросклерозли беморлар киритилган: ТАларни УАлар билан биргаликда шикастланиши ёки ТАларни сон артериялари билан; «С» кичик гуруҳига мультифокал жараён бўлган беморлар киритилган, яъни унда юрак-қон томир тизимининг учта ҳавзасида шикастланиш аниқланган: ҳам ТАларда, ҳам УАларда, ҳам сон артерияларда.

«Каротид атеросклероз» ташхиси УАлар сонографияси ёрдамида қўйилган. ТЕИ ПАни тасдиқлаш учун ишлатилган (ТЕИ $< 0,9$ қийматига эга бўлганда, ПАни тасдиқлаш учун беморларга пастки қўл-оёқлар ангиографиясини кўп кесмали компьютерли томография ёрдамида ўтказилди). Беморларни текшириш пайтида асосий гуруҳ қуйидагича тақсимланди: «А» кичик гуруҳи – 34 та бемор (29,8%), «В» кичик гуруҳи – 41 та бемор (30,8%), «С» кичик гуруҳи – 58 та бемор (43,6%). Аппланацион тонометриясининг кўрсаткичлари ҳар бир кичик гуруҳда алоҳида ўрганилди ва уларнинг қийматлари кичик гуруҳлар ичида ҳам, назорат гуруҳи (ЮҚТКлари инкор қилинган 25 та бемор) билан ҳам таққосланди.

ЮИК бўлган беморларда мГД ва ПТТТ параметрларининг қийматларини қиёсий баҳолаш

Кўрсаткичлар	Умумий гуруҳ, n-133			Назорат гуруҳи, n=25
	"А" кичик гуруҳи, n=34	"В" кичик гуруҳи, n=41	"С" кичик гуруҳи, n=58	
Ёши, йил	58,6±10,0	59,7±10,4	69,2±14,7**	61,7±6,6
пСКБ, мм сим. уст.	133,9±12,7	130,2±8,2	135,5±10,6*(▲)	120,4±10,6
пДҚБ, мм сим. уст.	85,1±5,7	83,9±4,3	82,4±9,1	81,6±8,2
пПБ, мм сим. уст.	48,8±5,9	46,3±5,7	53,1±5,7 (▲▲)	38,8±6,9
мСКБ, мм сим. уст.	118,9±11,4	121,8±7,0	123,6±9,8 (▲)	110,9±11,0
мДҚБ, мм сим. уст.	84,2±4,3	81,6±3,8	79,3±8,1	82,6±8,2
мПБ, мм сим. уст.	34,7± 9,6	40,2±5,0	44,3± 10,2*	28,3±6,3
АА, мм сим. уст.	11,6±1,1	12,7±1,3	14,1±1,2*(▲▲)	5,4±4,4
ПТТТ, м/с	10,8±0,6	11,0±0,9▲	13,3±1,5***(▲▲)	8,1±1,2
АІх, %	26,5±2,9	30,9±4,3▲▲	36,8±6,4****(▲▲)	5,6±1,5
АІх@HR 75, %	17,5±2,9	21,9±4,3▲▲	27,1±7,3****(▲▲)	7,93±1,9

Изоҳ: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 – "С" кичик гуруҳ ва "А" кичик гуруҳ ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги; (*) – p<0,05 – "С" кичик гуруҳ ва "В" кичик гуруҳ ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги; ▲ – p<0,05, ▲▲ – p<0,01, - "В" кичик гуруҳ ва "С" кичик гуруҳ ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги; (▲) – p<0,05, (▲▲) – p<0,01, - "А" кичик гуруҳ ва "С" кичик гуруҳ ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги.

3 та ҳавзали беморларда ("С" кичик гуруҳи), "А" кичик гуруҳи (фақат коронар атеросклерозли беморлар, p<0,01), "В" кичик гуруҳи (бифокал атеросклерозли беморлар, p<0,01) ва назорат гуруҳига (p<0,01) нисбатан ёши катта эди. Гуруҳлараро таҳлил пайтида (4-жадвалга қаранг), ҳар учта кичик гуруҳларда ПТТТ тезлашган эди ва "С" кичик гуруҳида эса бу кўрсаткич максимал миқдорлиги кўзатилган – 13,3±1,5 м/с. Бу ҳолат эса "А" кичик гуруҳига (ПТТТ – 10,8±0,6 м/с, p<0,01) ва "В" кичик гуруҳига (ПТТТ – 11,0±0,9 м/с, p<0,05) нисбатан ПТТТ ни миқдори "С" кичик гуруҳида кўпроқлигини исботлайди. "С" кичик гуруҳида АІх қиймати энг юқори эди –

36,8±6,4%, "А" кичик гуруҳига (26,5±2,9%, p<0,001), "В" кичик гуруҳига (30,9±4,3%, p<0,01) ва назорат гуруҳига (5,6±1,5%, p<0,001) нисбатан.

Юқоридаги маълумотларни таҳлил қилганда, ЮИК билан оғриган беморлар гуруҳида томирларнинг ҳисобланган ёши паспорт (биологик) ёшидан нисбатан ўртача 11,6±2,1 ёшга (p<0,05) ошган эди ва амалий соғлом беморларда эса ишонарли фарқ аниқланмади, яъни 0,9±0,02 йилни ташкил этди. Шу билан бирга тадқиқот натижаларига кўра, ПТТТ нинг кўпайишига қараб томирларнинг қариш индекси ҳисоблаб чиқилган: ЮИК билан оғриган беморларда (n=133) ПТТТ нинг 10 м/с дан бошлаб ҳар 1 м/с га ошиши томир ёши билан паспорт ёшидаги фарқ ўртача 5 йилгача бўлган эди, бу томирларниг эрта қаришнинг 1 йили ПТТТ 0,2 м/с тезлашганлигига тенг бўлди.

ПТТТ қиймати бўйича олинган натижаларга асосланиб, беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ 95 кишидан иборат эди (63 та эркак ва 32 та аёл) ва уларнинг ПТТТ кўрсаткичи 10 м/с дан юқори эди; 2-гуруҳ ПТТТ ни қийматлари 10 м/с дан кам бўлган 38 кишидан иборат эди (12 та эркак ва 26 та аёл). Нормал ПТТТ ва ЮИК билан оғриган беморларда пСКБ ва пПБ ўртача кўрсаткичлари (пСКБ – 130,9±11,6 мм сим. уст., пПБ – 45,0±8,1 мм сим. уст.) 1-гуруҳ беморларга (пСКБ – 135,5±10,1 мм сим. уст., пПБ – 54,2±9,9 мм сим. уст.) қараганда паст эди (p=0,021). пДҚБ ва юрак қисқариш сони (ЮҚС) нинг параметрлари нормал ораликда аниқланди ва статистик жиҳатдан ишонарли фарқ йўқ эди. 1-гуруҳдаги беморлар орасида ортикча вазнли ва семириш бўлган беморлар кўпроқ тарқалган эди (p=0,047). Лаборатор таҳлилларнинг натижаларини баҳолаганда, нормал ПТТТ бўлган ЮИК билан оғриган беморларга нисбатан ПТТТ 10 м/с дан юқори ва ЮИК бўлган беморларда УХ, паст зичликдаги липопротеин холестерини (ПЗЛП ХС) нинг ўртача концентрацияси юқори ва сезиларли фарқ борлиги аниқланди (p<0,05): 1-гуруҳда: УХ – 231,5±17,4 мг/дл га, ПЗЛП ХС – 160,2±15,5 мг/дл га; 2-гуруҳда: УХ – 214,3±19,7 мг/дл га, ПЗЛП ХС – 143,5±18,2 мг/дл га тенг бўлди. Шунингдек, иккала гуруҳ ўртасида юзСРО концентрациясида статистик жиҳатдан ишонарли фарқ аниқланди: тезлашган ПТТТ бўлган беморлар гуруҳидаги юзСРО қийматлари - 6,1±1,1 мг/л ни, нормал ПТТТ бўлган беморларнинг гуруҳига нисбатан – юзСРО - 4,9 ± 1,3 мг/л, юқори эди (p<0,01). Стандарт ЭхоКГ кўрсаткичларига кўра, ПТТТ 10 м/с дан юқори бўлган ЮИК билан оғриган беморларда нормал ПТТТ бўлган беморларга қараганда ЧҚ ўлчамлари кўпроқ ва ОФ нинг миқдори пастроқ бўлганлиги аниқланди, аммо параметрлар фарқи статистик аҳамиятга эга эмас эди (p>0,05). ҚАТҚ ва ЧҚММи каби кўрсаткичлар бўйича сезиларли фарқ қайд этилди (p<0,05): 1-гуруҳдаги беморларда юқоридаги кўрсаткичлар (ҚАТҚ – 12,0±0,8 мм, ЧҚММи – 118,1±24,1 мм) 2-гуруҳ беморларига қараганда (ҚАТҚ – 11,4±0,7 мм, ЧҚММи – 110,7±28,1 мм) юқори эди. Бу шуни кўрсатадики, ПТТТ 10 м/с дан ортик бўлган ЮИК билан оғриган беморларда ЧҚ ни ремоделлаш жараёни ПТТТ 10 м/с дан кам бўлган ЮИК билан оғриган беморларга қараганда анча ривожланган. Тезлашган ПТТТ бўлган (> 10 м/с) ЮИК билан оғриган беморларда мГД натижаларини баҳолаганда, сезиларли даражада юқори мСКБ

баландроқ – $133,8 \pm 17,4$ мм сим. уст. ($p=0,0012$), мДҚБ пастроқ – $79,8 \pm 13,1$ мм сим. уст. ($p=0,069$), мПБ – $54,0 \pm 10,7$ мм сим. уст. ($p=0,002$), АА – $16,3 \pm 5,4$ мм сим. уст. ($p=0,031$), АІх – $39,4 \pm 8,6\%$ ($p=0,034$), АІх@HR75 – $26,93 \pm 3,9\%$ ($p=0,042$) ва ПТТТ – $13,8 \pm 1,1$ м/с ($p=0,0073$) кўрсаткичлари юқорироқ бўлганлиги аниқланди. Бу, шунингдек, дастлабки тезлашган ПТТТ ва ЮИК билан оғриган беморларда нормал ПТТТ билан ва ЮИК билан оғриган беморларга нисбатан юқори мСҚБ, паст мДҚБ ва мПБ нинг кўпайиши натижасида сезиларли даражада аорта деворининг ремоделлаш жараёни бўлганлигидан даракдик (2-гуруҳда: мСҚБ – $110,2 \pm 19,9$ мм сим. уст., мДҚБ – $83,0 \pm 14,5$ мм сим. уст., мПБ – $27,2 \pm 6,8$ мм сим. уст., АА – $9,9 \pm 2,3$ мм сим. уст., АІх – $23,8 \pm 9,3\%$, АІх@HR75 – $18,9 \pm 2,09\%$, ПТТТ – $9,5 \pm 1,09$ м/с).

Динамик йиллик кузатув давомида аниқланган ҳолатлар шуни кўрсатадики, ЮИК ва тезлашган ПТТТ бўлган беморларда ЮИК (23,7% қарши 51,6% га, $\chi^2=12,67$, $p<0,001$) дестабилизация ҳолатлари кўпроқ кузатилганлиги, 5,3% да ЮИК миокард инфаркти билан асоратланганлиги; 41,0% беморларга ТОКА – стентлаш амалиёти ($\chi^2=11,5$, $p<0,001$) ва 9,5% беморлар АКША ($\chi^2=2,196$, $p=0,139$) ўтказилганлиги аниқланди. ЮИК ва нормал ПТТТ билан оғриган беморларда ЮИК нинг дестабилизацияси 2,2 марта, ТОКА эса 4,1 марта кам кузатилган тасдиқланди. Тезлашган ПТТТ ва ЮИК билан оғриган беморлар орасида йил давомида 11,6% ҳолатларда БФ пароксизми, 4,2% ҳолатларда ЎМҚАБ ва 13,7% ҳолатларда мияда ТИА ривожланганлиги кузатилди ($\chi^2=4,41$, $p=0,036$). Бундан ташқари, йил давомида тезлашган ПТТТ ва ЮИК билан оғриган беморлар гуруҳида госпитализациялар сони 127 ни ташкил этди (йилига 1,34 госпитализация 1 беморга тўғри келади), нормал ПТТТ ва ЮИК билан оғриган беморларда эса госпитализациялар сони 14,1 марта кам эканлиги кузатилди (1 йилда 9 та госпитализациялар тўғри келди, $\chi^2=19,87$, $p<0,001$). Шунингдек, тезлашган ПТТТ бўлган ва ЮИК билан оғриган беморлар гуруҳида 1 йил давомида ўлим кўрсаткичи 100 та беморга 6,3 ни ташкил этди.

Томир ремоделингга қарши терапиясининг натижалари таҳлил қилинади. Бунинг учун қон томир ремоделингга қарши терапиясини қабул қилган беморларга қараб 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳга ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг (РААТ) блокаторлари сифатида ААФи лари (лизиноприл, 5 дан 15 мг гача кунига, бир кунлик ўрта дозаси $9,5 \pm 3,1$ мг ни ташкил этди) синфини олган 61 (45,8%) та бемор кирди; 2-гуруҳда РААТ блокаторларидан сартанларни (лозартан, 25 дан 100 мг гача кунига, бир кунлик ўрта дозаси $66,4 \pm 17,8$ мг ни ташкил этди) қабул қилган 72 (54,2%) бемор кирди. Юқори/жуда юқори хавфи бор АГ ва ЮИК бўлган барча беморларга гиполипидемик дорилардан статинлар (розувастатин) буюрилган. Лаборатор ва инструментал текширув усулларининг такрорий натижалари "дастлабки - 6 ой - 1 йил" баённомаси бўйича олиб борилди. ЭхоКГ, аппланацион тонометрияси ва липид спектри кўрсаткичларининг динамикасидаги натижаларни таҳлил қилганда, 1- ва 2-гуруҳларда ўрганилган параметрларга даволашнинг ижобий таъсири қайд этилди. Иккала гуруҳда ҳам мСҚБ,

ЧҚММи, ПТТТ, АІх, УХ ва ПЗЛП ХС ($p < 0,05$) каби кўрсаткичлар бўйича динамикадаги сезиларли фарқ қайд этилди (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

АГ ва ЮИК билан оғриган беморларда медикаментоз терапияси фонида ўрганилган кўрсаткичларнинг динамик ўзгаришлари

Кўрсаткичлар	1-гурух, n=61			2-гурух, n=72		
	Дастлабки	6 ойдан сўнг	1 йилдан сўнг	Дастлабки	6 ойдан сўнг	1 йилдан сўнг
ЧҚ ДОЎ, мм	52,4±10,3	51,7±12,0	51,1±10,7	53,7±9,3	53,4±8,1	52,9±9,0
ЧҚ СОЎ, мм	37,6±16,2	37,1±13,4	37,0±8,4	38,5±14,5	38,0±11,9	38,1±10,2
ОФ, %	56,4±4,7	56,7±5,1	56,8±4,9	58,7±5,4	58,9±4,2	58,9±4,0
ҚАТҚ, мм	12,0±0,8	11,8±0,7	11,7±0,6	12,1±0,7	11,9±0,9	11,8±0,7
ЧҚОДҚ, мм	11,8±1,4	11,5±1,1	11,4±1,0	11,6±1,2	11,5±1,0	11,2±1,0
ЧҚММи, г/м ²	117,1±14,1	115,3±17,2	113,3±10,2*	119,1±28,1	117,7±22,7	114,7±20,1*
ЧБ, мм	37,5±8,7	36,3±6,7	36,1±7,9	36,1±9,3	35,9±7,7	35,8±7,3
МСҚБ, мм сим. уст.	120,8±17,4	118,8±16,5	114,8±16,4*	122,4±19,9	120,7±17,5	118,4±16,9*
мДҚБ, мм сим. уст.	80,8±13,1	78,8±11,2	77,1±11,2	81,3±14,5	80,0±13,3	80,6±11,8
мПБ, мм сим. уст.	40,1±10,7	40,0±12,3	37,7±11,7	41,1±13,8	40,7±15,1	38,1±15,1
АА, мм сим. уст.	11,9±5,4	11,5±5,0	11,1±4,8	12,7±4,7	12,1±4,1	11,8±4,4
АІх, %	31,9±8,6	28,8±7,5*	23,8±6,3**	30,8±9,3	27,13±8,6*	26,2±8,1*
АІх@HR 75, %	22,93±7,9	21,8±6,2	21,3±6,0	21,4±5,09	20,1±5,2	19,9±5,0
ПТТТ, м/с	12,0±2,8	11,7±1,5*	10,8±1,1*	11,6±1,9	11,3±1,2	10,5±1,0*
УХ, мг/дл	224,1±17,3	171,3±16,2*	154,7±16,2**	219,3±19,0	176,6±17,4*	150,6±17,4**
ТГ, мг/дл	169,2±23,1	167,3±21,7	165,3±20,8	167,0±17,0	165,4±15,7	164,8±15,4
ЮЗЛП ХС, мг/дл	38,4±8,8	38,9±9,6	39,1±9,1	37,8±9,2	36,9±8,8	38,2±8,3

ЖПЗЛП ХС, мг/дл	33,8±10,2	33,4±11,1	33,1±11,0	33,4±8,1	33,1±8,3	33,0±8,1
ПЗЛП ХС, мг/дл	151,9±14, 9	99,4±13,8 **	82,5±14,1* *	147,8±18,2	106,6±17,3 *	79,4±17,0 *
Текширувдан кейинги 1 йил ичида ПЗЛП ХС ни 70 мг/дл дан кам бўлган беморларнинг %						
Беморларнинг %	77%			84,7%		
Буюрилган РААТ блокаторларининг ўртача суткалик дозаси						
мг/сут	Лизиноприл: 9,5±3,1			Лозартан: 66,4±17,8		
Текширилган беморларга буюрилган статин - росувастатиннинг ўртача суткалик дозаси						
мг/сут	22,4±4,19			26,7±5,3		

Изоҳ: ТГ: триглицеридлар; ЮЗЛП ХС: юқори зичликдаги липопротеидлар холестерини; ЖПЗЛП ХП: жуда паст зичликдаги липопротеидлар холестерини; * - $p < 0,05$, 1- ва 2-гурӯҳлар ўртасидаги ишонарли фарқ; ** - $p < 0,01$, 1- ва 2-гурӯҳлар ўртасидаги ишонарли фарқ.

ЮИК бўлган беморларда ММП-3 генетик тадқиқотининг таҳлили ўтказилди. Тадқиқотнинг ушбу қисмида Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Этика кўмитаси томонидан маъқуллаган, 55 ёшдан ва ундан катта бўлган 100 та нафар бемор (51 та эркак ва 49 та аёл) иштирок этди. ММП-3 ген полиморфизмининг генотипларининг частота тарқалишини таҳлил қилиш натижалари 5А/5А генотипи текширилаётган беморларнинг 2 (2%) тасида, 5А/6А генотипи текширилган беморларнинг 42 (42%) тасида ва 56 (56%) тасида – 6А/6А генотипи топилганлигини кўрсатди. ММП-3 генининг аллельлари частотасини баҳолаганда, 5А аллелининг учраб туруши 23% га ва 6А аллелининг – 77% ҳолатларда учрагани аниқланди. Ҳар бир SNP учун кутилган натижалардан чекланишини Ҳардй-Вайнберг усули қўлланилди. Баҳолаш онлайн-калькулятор ёрдамида χ^2 мезонига мувофиқ амалга оширилди (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>, мурожаат санаси: 12.02.2019 й.). Генотип частотаси $\chi^2 < 3,84$ да Ҳардй-Вайнберг мувозанатига мос келади. "Ёввойи типидagi" 6А аллелининг учрамоқлиги ва 5А мутант аллели Ҳарди - Вайнберг мувозанатига тўғри келди. Тадқиқотга киритилган беморларнинг кичик бир намунаси бўлганлиги сабабли, гомозиготли 5А/5А аллелли генотипли шахслар 5А/6А ва 6А/6А аллельлари ташувчиларининг мақсадли параметрлари билан таққосланмади. Гомозиготли 5А/5А аллели бўлган 2 та генотипли бемор борлиги сабабли, 5А аллель (n=44) ташувчилари ва бу аллельнинг ташувчиси бўлмаганлар (n=56) ўртасида ўзгаришлар таҳлил қилинди. Ёши, жинсни тақсимланиши, тана масса индекси, липидлар даражаси, гликемия, ЮКС ва периферик ГД параметрларда 5А аллелининг

ташувчиси ва ташувчиси бўлмаганлар ўртасида ишонарли фарқлар аниқланмади. 5А аллелининг ташувчиси бўлмаган беморларда марказий ГД параметрларини баҳолашда мСҚБ, мПБ, АІх ва АА кўрсаткичларининг ошиши қайд этилди, бироқ ишонарли фарқлар асосан мос равишда 5А аллелининг ташувчилари ва ташувчиси бўлмаганлар ўртасидаги мСҚБ ($p=0,007$), мПБ ($p=0,042$) каби кўрсаткичлар бўйича сезиларли бўлди: 5А аллель ташувчиларида мСҚБ – $152,5\pm 26,0$ мм сим. уст., мПБ – $71,4\pm 20,3$ мм сим. уст. га ва 5А аллели ташувчилари бўлмаган беморларда мСҚБ – $169,5\pm 9,9$ мм сим. уст., мПБ – $82,7\pm 14,1$ мм сим. уст. га тенг бўлди. Марказий ГД параметрларини таққослашда иккала таққосланган гуруҳнинг эркак ва аёллари ўртасида сезиларли фарқлар аниқланди (мСҚБ ва мПБ бўйича, $p<0,05$). мСҚБ ва мПБ нинг максимал қийматлари 5А аллелини ташувчилари бўлмаган беморларда кузатилди, яъни мСҚБ – $175,6\pm 27,6$ мм сим. уст. ва мПБ – $88,1\pm 16,5$ мм сим. уст. га тенг бўлди. ПТТТ ва АІх қийматлари ММП-3 нинг 5А ёки 6А генотипларини ташиш туридан қатъи назар катталашган кўрсаткичларга мос келди. ПТТТ нинг сезиларли фарқи 5А аллелининг ташувчиси ва ташувчиси бўлмаган умумий когортада беморларида ҳам (5А аллелининг ташувчиларидаги ПТТТ $11,4\pm 1,8$ м/с ни ва 5А аллелини ташувчиси бўлмаганларда эса $13,3\pm 0,42$ м/с ни ташкил этди, $p=0,0015$), 5А аллелининг ташувчиси ва ташувчиси бўлмаган эркаклар (5А аллелининг эркак ташувчисиларидаги ПТТТ $11,6\pm 1,8$ м/с ни ва 5А аллельларини ташувчиси бўлмаган эркакларда $13,6\pm 1,8$ м/с ни ташкил этди, $p=0,0017$) ва аёлларларда (5А аллелининг аёл ташувчисиларидаги ПТТТ $11,1\pm 1,6$ м/с ни ва 5А аллельларини ташувчиси бўлмаган аёлларда $11,6\pm 1,2$ м/с ни ташкил этди, $p=0,0013$) ҳам кузатилди. Таққосланган гуруҳларда ММП-3 5А аллелининг ташувчиси бўлмаган эркакларда ПТТТ нинг максимал қиймати кузатилган, яъни $13,6$ м/с ни ташкил этди. АІх нинг сезиларли фарқи 5А аллелининг ташувчиси ва ташувчиси бўлмаган умумий когортада беморларида ҳам (5А аллелининг ташувчиларидаги АІх $31,7\pm 10,7\%$ ни ва 5А аллелини ташувчиси бўлмаганларда эса $48,0\pm 1,4\%$ ни ташкил этди, $p=0,0021$), 5А аллелининг ташувчиси ва ташувчиси бўлмаган эркаклар (5А аллелининг эркак ташувчисиларидаги АІх $35,4\pm 5,7\%$ ни ва 5А аллельларини ташувчиси бўлмаган эркакларда $49,0\pm 10,6\%$ ни ташкил этди, $p=0,0084$) ва аёлларларда (5А аллелининг аёл ташувчисиларидаги АІх $28,8\pm 12,8\%$ ни ва 5А аллельларини ташувчиси бўлмаган аёлларда $47,0\pm 12,8\%$ ни ташкил этди, $p=0,0042$) ҳам кузатилди.

ЮИК билан оғриган 133 та беморда жамлама хавфни баҳолаш учун ўз кўп омилли модели "ЖЁСТКОСТЬ" шкаласи СНларнинг (бирламчи ва иккиламчи) тақсимланишини таҳлил қилиш учун тадқиқ қилинди. Бу шкала жамлама ЮҚТХнинг ошиши билан ЮҚТК ларининг янги ҳолатлари сезиларли даражада ошганлигини намоиш этди. Жамлама ЮҚТХнинг замонавий моделларда қабул қилинган ва амалий фойдаланиш учун тавсия этилган даражаси бўйича шартли равишда таснифланиши ушбу тадқиқотда хавф даражаси (паст, ўрта, юқори ва жуда юқори) ва СНлар ўртасидаги ишончли

бирлашувларни кўрсатмади. ЮИК билан оғриган беморларнинг ўрганилган тиббий хариталарининг дастлабки параметрларининг таҳлили, ҳалокатли ва ҳалокатсиз ЮҚТАларни ривожланишида муҳим бўлган бир нечта ХОларини аниқлаш имконини берди. Олинган маълумотлар асосида "ЖЁСТКОСТЬ" логистик регрессиянинг биз томондан ишлаб чиқарилган кўп омилли модели қурилган ва фойдаланиш учун таклиф қилинган. У, ўз навбатида, юқорида айтиб ўтилган прогностик жиҳатдан башорат қиладиган муҳим ХОлари тўплами ва СНлар (бирламчи ва иккиламчи) ўртасидаги муносабатни намоён этиди.

Логистик модели умумий қабул қилинган параметрларни (жинси, ёши, чекиш ҳолати, пСҚБ, УХ концентрацияси) ва тўртта кўшимча кўрсаткичларни (мСҚБ, мПБ, АІх ва ПТТТ) ўз ичига олади.

Бирламчи ва иккиламчи СН ларга нисбатан "ЖЁСТКОСТЬ" кўп омилли модели математик нуқтаи назардан қуйидаги кўринишга эга:

$$\text{ЖЁСТКОСТЬ STR} = (\beta_0 + 3) + \sum_{\beta_i S} X_i$$

$$\text{ЖЁСТКОСТЬ EXT} = (\beta_0 + 6) + \sum_{\beta_i E} X_i$$

бу ерда ЖЁСТКОСТЬ STR - бирламчи СНларнинг ривожланишини башорат қилиш учун биз томондан ишлаб чиқарилган шкаласи;

ЖЁСТКОСТЬ EXT - иккиламчи СНларнинг ривожланишини башорат қилиш учун биз томондан ишлаб чиқарилган шкаласи;

Σ – йиғинди белгиси; β_0 – эркин аъзо;

$\beta_i S$ – бирламчи СНлар учун регрессия коэффициенти; $\beta_i E$ – иккиламчи СНлар учун регрессия коэффициенти; X_i – ХОлар даражаси.

Тақдим этилган кўп омилли модели пСҚБ ≥ 140 мм сим. уст. ($p=0,04$), мСҚБ ≥ 140 мм сим. уст. ($p=0,005$), мПБ ≥ 50 мм сим. уст. ($p=0,006$), АІх $\geq 20\%$ ($p=0,003$) ва ПТТТ $\geq 10,6$ м/с ($p=0,0001$) кабилар бирламчи СНларининг пайдо бўлиши учун юқори прогностик аҳамиятига эга. Ҳодисаларнинг иккиламчи СНлари ёшга ($p=0,001$), пСҚБ ≥ 140 мм сим. уст. га ($p=0,04$), мСҚБ ≥ 140 мм сим. уст. га ($p=0,003$), мПБ ≥ 50 мм сим. уст. ($p=0,005$), АІх $\geq 20\%$ га ($p=0,009$) ва ПТТТ $\geq 10,6$ м/с га ($p=0,001$) боғлиқ.

Ушбу тадқиқотда СНлар сони катта бўлмаганлиги сабабли, кўп омилли логистика моделида $0,05 < p < 0,2$ учун мўлжалланган предикторлар қолдирилди. Бемор ёши (ИН=1,08; $p=0,18$), чекиш ҳолати (ИН=3,35; $p=0,08$) ва гиперхолестеринемия (ИН=1,45; $p=0,08$) ҳам бирламчи СН ҳодиса хавфини оширади. Иккиламчи СН учун гиперхолестеринемия (ИН=1,3; $p=0,13$) маълум даражада аҳамиятга эга эканлиги аниқланди.

ХУЛОСА

1. ЮИК билан оғриган беморларда ТАлардаги шикастланишни тарқалишининг кўпайиши билан мПБ, мСҚБ, АІх ва ПТТТ микдорларининг ошиши қайд этилган. Бу, бир томондан, ушбу параметрларнинг ошиши коронар артериялардаги атеросклеротик жараённинг оғирлигини гемодинамик равишда акс эттиради, аммо, бошқа томондан, мПБ, аугментация даражаси (АА ва АІх) ва ПТТТларнинг кўпайиши ПТнинг томирлар деворига зарарли таъсирининг кучайганлигини кўрсатади ва ЮҚТАлар хавфини оширади.

2. ПТТТ нинг 10,6 м/с дан ошиши ТАларда гемодинамик жиҳатдан аҳамиятли АСПлар мавжудлигидан далолат беради.

3. Дастлабки тезлашган ПТТТ ва ЮИК билан оғриган беморлар орасида нормал ПТТТ билан оғриган беморларга қараганда, ЮИК дестабилизация ҳолатлари ($\chi^2=12,67$, $p<0,001$), бир йил ичида госпитализациялар сони ($\chi^2=19,87$, $p<0,001$) ва ТАСА сони ($\chi^2=11,5$, $p<0,001$) кўпроқ кузатилади.

4. Магистрал артерияларнинг атеросклеротик жараёнига кўшилишининг ўсиши билан ЮИК бўлган беморларда қон томир деворининг қаттиқлиги ошади: юрак-қон томир тизимининг учта ҳавзасида (каротид, коронал ва феморал артериялар, «С» кичик гуруҳи) атеросклеротик зарарланганлиги аниқланган мултифокал жараёнга эга беморларда ПТТТ ва АІх «А» (фақат коронар атеросклероз, $p<0,01$) ва «В» (бифокал атеросклероз, $p<0,01$) кичик гуруҳларига қараганда юқори эканлиги аниқланди. Бу шуни кўрсатадики, ПТТТнинг кўпайиш даражаси нафақат ТАлардаги атеросклеротик жараённинг оғирлигини, балки бутун томир ҳавзасида атеросклерознинг тарқалишини ҳам акс эттиради.

5. ЮИК бўлган беморларда ММП-3 генининг 5А аллеллари билан таққослаганда 6А аллелларининг учраш частотаси 3,3 баравар юқори (23% га нисбатан 77%) эканлиги аниқланди ва бу генининг полиморф вариациялари ЮИКда аорта деворини қаттиқлигини ошиши учун кучли потенциал генетик омили деб ҳисобланади. Уларнинг ифодаси 6А/6А ММП-3 генотиби (5А аллеллини ташувчилари бўлмаган беморлар) учун максималдир.

6. Динамик кузатиш пайтида (6 ой - 1 йил) лизиноприл ва розувастатин ёки лозартан билан розувастатинни қабул қилган беморларда томир ремоделлашида ва липид профилида сезиларли ижобий ўзгариш қайд этилган ($p<0,05$), бу эса мСҚБ, мПБ, АІх, ПТТТ, УХ ва ПЗЛП ХС каби кўрсаткичларнинг пасайиши билан ифодаланди.

7. Тақдим этилган тадқиқот давомида тузилган жамлама ЮҚТХни баҳолаш модели ЮҚТКлари учун кўпроқ ХОларини (кўшимча ХОлар – мСҚБ, мПБ, АІх ва ПТТТ) ҳисобга олади, бу эса беморнинг индивидуал хавфини аниқроқ ҳисоблаш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

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

НИЗАМОВ УЛУГБЕК ИРГАШЕВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА
ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ ФАКТОРОВ РИСКА СТАРЕНИЯ
МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ**

14.00.06 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема докторой (PhD) диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан №B2018.PhD/Tib550

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 (www.cardiocenter.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Шек Александр Борисович

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Гадаев Абдигаффор Гадаевич

доктор медицинских наук, профессор

Абдуллаева Чарос Абдужалиловна

доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./факс (99871)234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100052, г. Ташкент, ул. Осиё, 4. Тел./Факс: (99871) 234-16-67.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.
(реестр протокола рассылки №__ от «___» _____ 2021 года.)

Р. Д. Курбанов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

Г. У. Муллабаева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А. Х. Абдуллаев

Заместитель председателя научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние десятилетия отмечается тенденция к высокой частоте преждевременной смертности населения, особенно в молодом трудоспособном возрасте от неинфекционных заболеваний и прежде всего от болезней системы кровообращения. В настоящее время на долю неинфекционных заболеваний приходится более 90% всех смертей, причем из них 60,5% — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)¹. По данным статистических исследований, «59,6% смертей в Узбекистане в 2018г. были связаны с болезнями системы кровообращения², 32,5% приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС)»³. У 43,5% больных ИБС диагностируется стенокардия, в 2,3% случаев – острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 54,2% - другие формы ИБС⁴.

Во всем мире проводится ряд исследований по ранней диагностике пациентов с высоким риском ССЗ и повышению эффективности мер по профилактике ИБС и цереброваскулярных заболеваний. У пациентов с ИБС первостепенным значением является оптимизация методов ранней диагностики нарушения эластичности сосудистой стенки, снижение заболеваемости, инвалидности и смертности. Одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в данной области, является изучение жёсткости магистральных сосудов для выявления групп высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), совершенствование патогенетического лечения пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения коронарных артерий (КА).

В нашей стране проводится масштабная работа по оказанию населению специализированной качественной кардиологической помощи и внедрению высокотехнологичных методов лечения. Повышение уровня медицинских услуг на новый уровень в соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 — 2021 годы по «повышению качества медицинских и социально-медицинских услуг, обеспечению снижения заболеваемости и увеличения продолжительности жизни населения»⁵ намечены важнейшие задачи. Одним из актуальных направлений реализации этих задач является разработка мер по предотвращению смертности от ССЗ, снижению инвалидности и их применение в других сферах здравоохранения.

Данное диссертационное исследование служит выполнению задач, указанных в указах Президента Республики Узбекистан УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7

¹ Статистический ежегодник регионов Узбекистана. Ташкент. — 2015. — 26 с.

² Аналитические материалы Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике. — 2018.

³ World Population, Data Sheet. Population Reference Bureau. — 2018.

⁴ Курбанов Р. Д., Хошимов Ш. У., Ахмедова Ш. С., Алиева Р. Б., Зияева А. В., Ходиметова Ш. А., Шек А. Б. Особенности гиполипидемического и плеiotропного действия статинов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология Узбекистана. — Ташкент. — 2018. — №1. — С. 63-68.

⁵ Указ Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

февраля 2017 года, УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Приказе Президента Республики Узбекистан ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы» и других нормативно-правовых актов.

Соответствие исследования с приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан –VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. О наличии связи между атеросклерозом и ригидностью артериальной стенки не существует единого мнения. В ряде работ не было обнаружено корреляции между эластичностью сосудов и наличием в них атероклеротических бляшек (АСБ) (Cecelja M., 2009). Выполненные ранее исследования показали, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространённостью атеросклеротического процесса (Mitchell G. F., 2004). Но даже исследователи, признающие, что такая связь существует, предлагают достаточно противоречивые теории для её объяснения (Mitchell G. F., 2005). Существуют гипотезы о ведущей роли атеросклероза, который на определенном этапе приводит к повышению ригидности артерий. Другими исследователями в качестве первопричины предполагается возрастающая жёсткость артерии, которая вызывает поражение сосудистой стенки и развитие атеросклероза (Lovett J. K., 2013).

Относительно влияния артериальной жёсткости на прогноз пациентов с ИБС имеются ограниченные данные. В экспериментальных работах показано, что снижение растяжимости аорты способствует нарушению коронарной перфузии, особенно на фоне коронарного атеросклероза (Kass D., 1996). Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) явилась независимым предиктором развития ССО в госпитальный и ранний постгоспитальный периоды у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (Tomiyama H., 2005) и со стабильным течением ИБС (Орлова Я. А., 2009). Накопленные знания дают основание полагать, что терапевтическая стратегия, имеющая целью уменьшить артериальную жёсткость, может привести к более значительному улучшению прогноза пациентов, чем коррекция отдельных факторов риска (ФР).

Уже несколько лет во многих странах для оценки артериальной ригидности у пациентов с документированными ССЗ, включая пациентов с атеросклерозом, ИБС и инсультом, широко используется СРПВ (Miyoshi T., 2010). Уровень СРПВ отражает степень выраженности коронарного атеросклероза у больных с установленной ИБС (Izuhara M., 2008). В исследованиях с использованием ангиографии показано, что жёсткость сосудистой стенки увеличивается пропорционально числу пораженных атеросклерозом КА (Laurent S., 2016), а также протяженности и степени их

стенозирования (Isnard R. N., 1989). Таким образом, повышение артериальной жёсткости ассоциируется с негативным прогнозом у больных с клиническими проявлениями атеросклероза, включая ИБС, а увеличение СРПВ коррелирует с распространённостью атеросклеротического поражения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках молодёжного прикладного гранта №МУЗ-2015-0905205928 «Разработка методов ранней диагностики, лечения и улучшения прогноза жизни больных ишемической болезнью сердца на основании интегральной оценки факторов риска старения магистральных сосудов» (2016-2018) на базе научной лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Цель исследования явилось оптимизация ранней диагностики, риск-стратификации и методов лечения больных ИБС на основании оценки показателей жёсткости магистральных сосудов, центральной гемодинамики и генетического полиморфизма матриксной металлопротеиназы-3.

Задачи исследования:

изучить жёсткость артериальной стенки у больных ИБС в зависимости от различной степени выраженности коронарного атеросклероза, с различным количеством пораженных КА;

оценить генетический 5А/6А полиморфизм ММП-3 у больных ИБС для определения состояние жёсткости сосудистой стенки в зависимости от вида генетического полиморфизма ММП-3 и значения СРПВ и индекса аугментации (AIx);

оценить динамику изменения СРПВ и AIx, показателей центральной гемодинамики (ГД) под влиянием медикаментозной терапии;

определить прогностическую значимость ФР и их сочетаний в развитии фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также изучая связь между значениями суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и ССО в данной когорте построить шкалу оценки суммарного ССР для больных ИБС.

Объект исследования явились 158 человек в возрасте от 40 до 70 лет, из которых 25 пациентов среднего и старшего возраста с нормальным давлением и/или нормальным повышенным давлением, составившие контрольную группу, 133 пациента с ИБС, верифицированной по данным коронароангиографии (КАГ), находившихся под наблюдением в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии.

Предмет исследования составили анамнез, физикальные данные, ангиографические характеристики КА, параметры эхокардиографии, апplanationной тонометрии, лабораторные исследования крови с определением показателей липидного обмена, воспалительных маркёров и генетическое исследование ММП-3.

Методы исследования: в исследовании были использованы клинические, биохимические, инструментальные, ангиографические, генетические методы исследования и статистический анализ.

Научная новизна исследования состоит из нижеследующего:

впервые в узбекской популяции определена взаимосвязь между повышением жёсткости артериальной стенки и степенью атеросклеротического поражения КА;

впервые в узбекской популяции определён критерий гемодинамически значимого поражения КА по показателям (СРПВ, АІх) жёсткости артериальной стенки;

впервые в узбекской популяции доказана возможность применения показателей сосудистой жёсткости (СРПВ, АІх), которые могут использоваться для контроля за эффективностью медикаментозной терапии и оценки восстановления ремоделированных артерий у пациентов ИБС;

впервые созданы критерии оценки суммарного ССР, включающие параметры сосудистой жёсткости и центральной гемодинамики (ГД), у больных ИБС.

Практические результаты исследования состоят из:

у больных ИБС по сравнению с группой контроля установлены достоверные различия значений периферического и центрального АД и установлена достоверная корреляционная связь между степенью коронарного атеросклероза и повышением параметров жёсткости сосудистой стенки у больных ИБС;

рассчитан индекс старения сосудов в зависимости от увеличения СРПВ, составивший 0,2 м/с на 1 год преждевременного старения сосудов у больных ИБС с поражением хотя бы одного сосудистого бассейна и определена связь между жёсткостью сосудистой стенки и степенью выраженности коронарного атеросклероза: увеличение СРПВ более 10,6 м/с в сочетании АІх более 20% являются признаком наличия гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек в КА;

разработана многофакторная модель логистической регрессии, показавшая высокую прогностическую значимость для возникновения первичных и вторичных конечных точек (КТ) по таким критериям как периферическое систолическое АД (пСАД), центральное систолическое АД (цСАД), ц пульсовое давление (ПД), АІх и СРПВ.

Достоверность результатов исследования обосновывается соответствием примененных в работе теоретического подхода и методов, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством больных; статистической обработкой цифровых данных, а также сопоставимостью полученных результатов с международным и отечественным опытом; утверждением полученных данных уполномоченными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что

использование СРПВ, определённой методом контурного анализа пульсовой волны (ПВ) с помощью аппланационной тонометрии, позволяет точно оценить состояние артериальных стенок при клинических и научных исследованиях у пациентов с высоким риском развития коронарного атеросклероза, а также способствует выявлению пациентов с высоким риском развития ИБС у лиц с различными вариациями существующих ФР ССЗ.

Практическая значимость исследования заключается в оценке артериальной сосудистой жёсткости (СРПВ) у больных ИБС, что позволяет прогнозировать атеросклеротическое поражение в КА и предопределять формирование групп пациентов высокого риска по возможным прогнозируемым осложнениям ССЗ с дальнейшей их вторичной профилактикой и контроля эффективности медикаментозной терапии.

Внедрение результатов исследования. Согласно научным результатам, полученных на основе факторов риска старения артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца:

Выработаны и утверждены методические рекомендации на тему «Значение параметров жёсткости в неинвазивной оценке распространённости атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/153 от 12 ноября 2020 года). Применение в клинической практике сведений, приведенных в данных методических рекомендациях, с использованием простых и недорогих клинических методов, таких как сбор анамнеза, данные объективного осмотра, анализ липидного спектра, позволило диагностировать ишемическую болезнь сердца.

В результате внедрения в практику научных результатов, это помогло ускорить процесс диагностики ИБС за счет разработки альтернативной схемы стратификации риска для определения ССР для каждого пациента путем оценки жёсткости сосудов и параметров центральной гемодинамики. Полученные результаты исследования были внедрены в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии, Ташкентском областном кардиологическом диспансере и Андижанском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/153 от 12 ноября 2020 года).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, из которых 3 международных и 4 республиканских.

Объявленность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 23 научных работ, в том числе 14 журнальных статей, из которых 12 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации

основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и необходимость исследования, изложены его объекты и предметы, соответствие диссертации приоритетным направлениями науки и технологий республики, его научная новизна и практические результаты, научное и практическое значение, внедрение результатов исследования в практику, информация об опубликованных статьях и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Совершенствование методов диагностики и лечения у больных ишемической болезнью сердца на основании оценки факторов риска старения магистральных сосудов»** изложен обзор литературы, в котором приводятся данные по влиянию различных факторов на жёсткость сосудов у больных ССЗ, приводятся обзор крупномасштабных эпидемиологических исследований, где растяжимость сосудов признается маркёром повышенного риска ССЗ и предиктором ССО у лиц с уже имеющимися ССЗ, даётся краткий обзор трёх основных моделей оценки суммарного ССР, обсуждаются данные литературы по состоянию внеклеточного матрикса, как возможного условия для изменения параметров жёсткости сосудистой стенки, приводятся сведения о влиянии различных классов препаратов на степень сосудистого ремоделирования и клиническое значение жёсткости сосудистой стенки у больных ИБС.

Во второй главе диссертации под названием **«Материалы и методы исследования»** даны описания методологии исследования. Исходя из поставленной цели в научной работе, для клинического наблюдения были привлечены 158 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст $62,4 \pm 7,7$ лет), из которых 25 пациентов среднего и старшего возраста с нормальным давлением и/или нормальным повышенным давлением составили контрольную группу, 133 пациента с ИБС, верифицированной по данным КАГ, проходивших стационарное лечение за период 2015-2019 гг. лаборатории ИБС Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии.

Критериями включения: верифицированная ИБС; стенокардия напряжения II-III функциональных классов (ФК) по Canadian Cardiovascular Society (CCS); отсутствие нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда давностью более 3 месяцев.

Критерии исключения из исследования: пациенты с гемодинамически значимыми пороками сердца, как врождёнными, так и приобретенными, с выраженной аортальной и митральной регургитацией; с нарушениями ритма сердца различного генез; выраженными отёками на плечах; склонностью к тромбозам; болезнью Рейно; с наличием острых и с обострением хронических

заболеваний органов дыхания, нервной системы, ЖКТ; с наличием гематологических и аутоиммунных заболеваний, требующих приём гормональных препаратов, а также онкологической патологии; с наличием сердечной, лёгочной, почечной и печёночной недостаточностей и черепно-мозговых травм в анамнезе.

За первичные КТ были выбраны: внезапная кардиогенная (сердечная) смерть; фатальный/нефатальные ОИМ; фатальное/нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

За вторичные КТ были выбраны: стентирование КА; проведение аортокоронарное шунтирование (АКШ); эпизод транзиторной ишемической атаки (ТИА); дестабилизация ИБС с последовавшей госпитализацией.

По протоколу исследования больным в первые 24-48 часов госпитализации в стационаре проводились контрольные исследования, включающие общеклиническое обследование, электрокардиография (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях, ЭхоКГ, клинические и биохимические исследования крови, включая липидный спектр и высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ). При наличии аритмий больным проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ). Также в первые сутки госпитализации всем больным проводилась аппланационная тонометрия для оценки состояния жёсткости сосудистой стенки и центральной ГД. Всем больным назначалась базисная терапия, включающая в себя ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел (при необходимости), статины, β -адреноблокаторы. При наличии других состояний: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), АГ, сахарный диабет (СД) 2 типа – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или сартаны. Суммарный ССР оценивался по собственной многофакторной шкале «ЖЁСТКОСТЬ». Генетический профиль с включением генеалогического анамнеза заполнялся для каждого индивида. С помощью регистрационных карт отбирали больных, принадлежавших к узбекской национальности в трёх поколениях с определением семейной отягощенности по ССЗ. Генетические карты были зарегистрированы в локальной базе данных дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (GeneSecure 1.0 RSCC). Типирование образцов на носительство аллельных вариантов гена ММП-3 5А/6А проводили методом RFLP-PCR. Повторные этапы исследования сосудистой жёсткости проводились через 6 месяцев и 1 год после аппланационной тонометрии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в базе данных Microsoft Excel 2010. Данные выражались в следующем виде: средняя (M) \pm стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от типа распределения использовались критерий t Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерии Колмогорова - Смирнова, U-критерий Манн-Уитни (при непараметрическом). При сравнении дискретных переменных использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Для оценки корреляционной связи количественных признаков

применялись методы линейной регрессии и корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена). Для выявления взаимосвязи нескольких признаков использован многомерный регрессионный анализ. Различия и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки динамических изменений внутри групп применялись критерий знаков, критерий t. Для сравнения более 3-х групп использовался анализ вариант ANOVA. Для каждого SNP проводили проверку на отклонение от ожидаемых результатов по Харди-Вайнбергу, оценка проводилось по критерию χ^2 с помощью онлайн калькулятора (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>, дата обращения: 12.02.2019 г.). Частоты генотипов при $\chi^2 < 3,84$ соответствуют равновесию Харди-Вайнберга. Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (ОШ) с определением доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для ОШ не включал в себя единицу.

В третьей главе диссертации под названием «**Значения жёсткости сосудистой стенки и центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца**» подробно приведена клиничко-анамнестическая характеристика обследованных больных (табл 1.). У пациентов средний стаж ИБС составил $7,0 \pm 3,9$ лет. У 85 пациентов (53,8%) стаж АГ в данной когорте достоверно оказался больше на 3,8 лет ($p < 0,05$) продолжительности ИБС, независимо от пола пациентов. Наследственная отягощённость отмечалась у 39,9% больных. 43 пациента (27,2%) перенесли в анамнезе ОИМ. Пациенты курировались с диагнозом «Стабильная стенокардия (СтСт)», которая классифицировалась по ФК согласно CCS. ФК СтСт распределились следующим образом: ФК II – 97 пациентов (61,4%) и ФК III – 36 пациента (22,8%). 55 пациентов (34,8%) перенесли реваскуляризацию миокарда, из которых 12 пациентов – аортокоронарное шунтирование (АКШ) (7,6%) и 43 пациента (27,2%) – ЧКВ (ангиопластика и/или стентирование КА). У 34 пациентов (21,5%) диагностирован СД 2 типа, у 19 пациентов – периферический атеросклероз (ПА) (12,0%). Кроме того, 8 пациентов (5,1%) в анамнезе перенесли ТИА, и 7 пациентов (4,4%) – ОНМК.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Общая когорта, n=172
Возраст, лет	$62,4 \pm 7,7$
Стаж ИБС	$7,0 \pm 3,9$
АГ	85 (53,8%)
Стаж АГ	$10,8 \pm 4,2$
Наличие ИБС или АГ у родственников первой степени родства	63 (39,9%)

Перенесенный ОИМ в анамнезе	43 (27,2%)
Стенокардия напряжения:	
ФК II по CCS	97 (61,4%)
ФК III по CCS	36 (22,8%)
ЧКВ в анамнезе	43 (27,2%)
АКШ в анамнезе	12 (7,6%)
ГИА в анамнезе	8 (5,1%)
ОНМК в анамнезе	7 (4,4%)
ПА	19 (12,0%)
СД 2 типа	34 (21,5%)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4±4,8
Окружность талии, см	84,1±10,3

Доля больных с избыточной массой тела и ожирением составила 58,2% (92 пациентов). Также среди женщин данной когорты распространённость избыточной массы тела и ожирения была выше на 8,8%, чем у мужчин ($\chi^2=2,58$, $p<0,05$).

Показатель общего холестерина (ОХ) более 180 мг/дл был выявлен у 64,5% (102 пациентов), из них 58 мужчин и 44 женщины. Среднее значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) соответствовало 2 стадии хронической болезни почек (ХБП) по Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) – 65,1±11,5 мл/мин/1,73 м², которая не имела достоверных гендерных различий. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) соответствовал нижней границе нормы - 0,97±0,15, который у мужчин (ЛПИ=0,95±0,14) был достоверно ниже, чем у женщин (ЛПИ=1,01±0,19, $p<0,05$).

По результатам ЭхоКГ, среди обследованных больных отмечались признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): увеличение значений толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) - 12,0±1,2 мм, толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) - 11,8±1,11 мм и индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) - 117,8±13,2 г/м². Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) была сохранной: среднее значение фракции выброса (ФВ) соответствовало параметрам нормы - 57,9±6,1%. Такие показатели как конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР), конечно-систолический и конечно-диастолический объёмы (КСО и КДО) и левое предсердие (ЛП) определялись в пределах нормы. У 30,9% (41 пациентов) выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ: у 32 пациентов (20,3%) обнаружены зоны гипокинеза сегментов ЛЖ; у 9 пациентов (5,7%) – акинез сегментов ЛЖ. У 4 пациентов (2,5%) обнаружена аневризма ЛЖ.

По данным сонографии сонных артерий (СА) у 36,7% (58 больных) определялись АСБ, среднее значение стенозирования которых соответствовало 24,6±12,6%.

Параметры жёсткости у больных ИБС/АГ были сопоставлены в зависимости от наличия АГ, данные которых приведены в таблице 2-3.

Таблица 2

Исходные средние показатели центрального (аортального) и периферического артериального давления у пациентов с ИБС

Показатели	Группа контроля (n=25)	ИБС (n=133)	F	p
Возраст, лет	61,7±6,6	62,5±6,9	1,2	0,092
пСАД, мм рт. ст.	120,4±10,6	133,2±21,0	3,7	0,005
пДАД, мм рт. ст.	81,6±8,2	83,8±12,9	2,5	0,543
пПД, мм рт. ст.	38,8±6,9	49,4±16,3	2,5	0,084
цСАД, мм рт. ст.	110,9±11,0	121,5±20,2	3,3	0,013
цДАД, мм рт. ст.	82,6±8,2	81,7±13,0	2,6	0,552
цПД, мм рт. ст.	28,3±6,3	39,8±14,6	4,9	0,003
АА, мм рт. ст.	5,4±4,4	12,8±7,7	3,9	0,038
СРПВ, м/с	8,1±1,2	11,7±2,3	4,2	0,021
AIx, %	5,6±1,5	31,4±8,6	5,3	0,0001
AIx@HR75, %	7,93±1,9	22,04±5,0	4,6	0,0041

Из таблицы видно, что при ИБС по сравнению с группой контроля существенно выше были величины периферического и центрального АД. В большей степени было увеличено САД, ПД, СРПВ и показатели, характеризующие аугментацию ПВ.

Таблица 3

Средние показатели центрального (аортального) и периферического артериального давления у пациентов ИБС с/без АГ

Показатели	ИБС (n=48)	ИБС и АГ (n=85)	p
Возраст, лет	62,5±6,9	63,08±8,51	0,19
пСАД, мм рт. ст.	135,2±21,0	156,9±14,8	0,022
пДАД, мм рт. ст.	84,8±12,9	92,2±13,4	0,0043
пПД, мм рт. ст.	50,7±16,3	64,7±10,6	0,023
цСАД, мм рт. ст.	126,5±20,2	147,6±15,2	0,028
цДАД, мм рт. ст.	83,8±13,0	91,5±12,9	0,0452

цПД, мм рт. ст.	42,7±14,6	56,3±8,8	0,013
АА, мм рт. ст.	12,0±7,7	16,8±6,4	0,018
СРПВ, м/с	11,9±2,3	12,8±3,1	0,031
АІх, %	30,7±8,6	35,7±14,4	0,041
АІх@HR75, %	21,11±5,0	32,2±18,6	0,0027

Примечание: p – достоверность между больными ИБС и ИБС/АГ.

Как видно из таблицы 2, параметры центральной гемодинамики (цГД) и жёсткости сосудов имеют большее значение, чем референтные значения у практически здоровых людей. Достоверные различия обнаружены по всем показателям ГД и жёсткости сосудистой стенки, что указаны в таблице 3: пСАД (p=0,022), пДАД (p=0,0043), пПД (p=0,023), цСАД (p=0,028), цДАД (p=0,0452), цПД (p=0,013), АА (p=0,018), АІх (p=0,041), АІх@HR75 (p=0,0027), чем у больных ИБС без АГ. Максимальные значения показателей цГД и жёсткости сосудов отмечались в группе больных ИБС/АГ: пСАД – 156,9±14,8 мм рт. ст., пДАД – 92,2±13,4 мм рт. ст., пПД – 64,7±10,6 мм рт. ст., цСАД – 147,6±15,2 мм рт. ст., цДАД – 91,5±12,9 мм рт. ст., цПД – 56,3±8,8 мм рт. ст., АА – 16,8±6,4 мм рт. ст., АІх – 35,7±14,4%, АІх@HR75 – 32,2±18,6%. По значениям СРПВ у обследованных больных ИБС и ИБС/АГ, вошедших в настоящее исследование, обнаружено достоверное различие (p=0,031). СРПВ у больных ИБС/АГ была на 0,7 м/с выше, чем у больных ИБС без АГ.

По данным линейного регрессионного анализа, увеличение возраста на 1 год в группе пациентов ИБС приводит к повышению цСАД на 0,6 мм рт. ст. ($Y_{\text{цСАД}} = 0,5554 \times \text{возраст} + 90,4228$), цПД на 0,8 мм рт. ст. ($Y_{\text{цПД}} = 0,7565 \times \text{возраст} + (-5,5661)$), АІх увеличивается на 0,9 % ($Y_{\text{АІх}} = 0,869 \times \text{возраст} + 82,7809$), СРПВ в аорте на 0,4 м/с ($Y_{\text{СРПВ}} = 0,3723 \times \text{возраст} + (-11,8548)$), показатель АА на 0,5 мм рт. ст. ($Y_{\text{АА}} = 0,5197 \times \text{возраст} + (-7,4889)$).

Для сопоставления данных аппланационной тонометрии и КАГ все пациенты были разделены по группам, в зависимости от количества поражённых сосудов. Первую группу составили 19 человек, из них 12 мужчин и 7 женщин, (средний возраст составил 59,7±7,8 лет) без гемодинамически значимого поражения КА. Во вторую группу было включено 55 человек (31 мужчина и 24 женщины), средний возраст – 62,0±6,0 лет с поражением гемодинамически значимыми одной или двух КА. В третью вошли 59 пациентов с поражением 3-х и более КА, средний возраст – 65,2±7,5 лет, из них 37 мужчин и 22 женщины. Было обнаружено, что с увеличением количества поражённых сосудов достоверно увеличиваются: АА, показатель АІх, периферическое и центральное ПД и СРПВ (p<0,05). Отмечано, при увеличении возраста достоверно увеличиваются центральное давление, АІх, показатель АА, пПД, цПД и СРПВ. При сопоставлении возрастных групп в зависимости от степени поражения КА, обнаружено, что максимальные значения цСАД – 140,4±13,0 мм рт. ст. (p=0,015), цПД – 55,8±9,1 мм рт. ст. (p=0,001), АІх – 44,4±9,0% (p=0,025), АІх@HR75 – 22,9±3,8% (p=0,031) и

СРПВ – $15,7 \pm 3,8$ м/с ($p=0,015$) обнаружены в старшей возрастной группе с 3-х сосудистыми атеросклеротическим поражением КА. В группе пациентов от 55 до 70 лет с 3-х сосудистым поражением КА значение СРПВ было на $4,8$ м/с больше, чем у пациентов от 40 до 55 лет с аналогичным поражением КА ($p=0,0051$).

Для изучения взаимосвязи показателей центрального внутриаортального давления и жёсткости сосудистой стенки у 133 больных ИБС (основная группа) в зависимости от распространённости атеросклеротического поражения были сформированы 3 подгруппы: в подгруппу А включили больных с изолированным поражением КА; в подгруппу В - с бифокальным атеросклерозом: сочетанное поражение КА+СА или КА+бедренные артерии; в подгруппу С - с мультифокальным процессом, при котором выявлялось поражение в трёх бассейнах сердечно-сосудистой системы: каротидные, коронарные и бедренные артерии. Каротидный атеросклероз диагностировался по данным сонографии СА. Для подтверждения ПА использовался показатель ЛПИ (при значении ЛПИ $<0,9$ с целью верификации ПА пациентам проводили мультислайсную компьютерную томографию с ангиографией нижних конечностей). В ходе обследования пациентов структура основной группы распределилась следующим образом: подгруппа А – 34 больных (29,8%), подгруппа В – 41 больной (30,8%), подгруппа С – 58 больных (43,6%). Показатели аппланационной тонометрии изучены в каждой подгруппе отдельно и значения сопоставлены как внутри подгрупп, так и с контрольной группой (25 пациентов с исключенной сердечно-сосудистой патологией). Данные приведены в таблице 4.

Таблица 4

Сравнительная оценка значения параметров цГД и СРПВ у больных ИБС

Показатели	Основная группа, n-133			Контрольная группа, n=25
	Подгруппа А, n=34	Подгруппа В, n=41	Подгруппа С, n=58	
Возраст, лет	$58,6 \pm 10,0$	$59,7 \pm 10,4$	$69,2 \pm 14,7^{**}$	$61,7 \pm 6,6$
пСАД, мм рт. ст.	$133,9 \pm 12,7$	$130,2 \pm 8,2$	$135,5 \pm 10,6$ *(▲)	$120,4 \pm 10,6$
пДАД, мм рт. ст.	$85,1 \pm 5,7$	$83,9 \pm 4,3$	$82,4 \pm 9,1$	$81,6 \pm 8,2$
пПД, мм рт. ст.	$48,8 \pm 5,9$	$46,3 \pm 5,7$	$53,1 \pm 5,7$ (▲▲)	$38,8 \pm 6,9$
цСАД, мм рт. ст.	$118,9 \pm 11,4$	$121,8 \pm 7,0$	$123,6 \pm 9,8$ (▲)	$110,9 \pm 11,0$
цДАД, мм рт. ст.	$84,2 \pm 4,3$	$81,6 \pm 3,8$	$79,3 \pm 8,1$	$82,6 \pm 8,2$
цПД, мм рт. ст.	$34,7 \pm 9,6$	$40,2 \pm 5,0$	$44,3 \pm 10,2^*$	$28,3 \pm 6,3$
АА, мм рт. ст.	$11,6 \pm 1,1$	$12,7 \pm 1,3$	$14,1 \pm 1,2^*$ (▲▲)	$5,4 \pm 4,4$

СРПВ, м/с	10,8±0,6	11,0±0,9 [▲]	13,3±1,5 ^{**} (▲▲)	8,1±1,2
AIx, %	26,5±2,9	30,9±4,3 ^{▲▲}	36,8±6,4 ^{***} (▲▲)	5,6±1,5
AIx@HR 75, %	17,5±2,9	21,9±4,3 ^{▲▲}	27,1±7,3 ^{***} (▲▲)	7,93±1,9

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – достоверность различий подгруппы С с подгруппой А; (*) – $p < 0,05$ – достоверность различий подгруппы С с подгруппой В; ▲ – $p < 0,05$, ▲▲ – $p < 0,01$, - достоверность различий подгруппы В с подгруппой С; (▲) – $p < 0,05$, (▲▲) – $p < 0,01$, - достоверность различий подгруппы А с подгруппой С.

У больных с поражением 3-х бассейнов (подгруппа С), средний возраст оказался выше, чем в подгруппах А (коронарный атеросклероз, $p < 0,01$) и В (бифокальный атеросклероз, $p < 0,01$) и контрольной группы ($p < 0,01$). При проведении внутригруппового анализа (см. табл. 4) во всех трёх подгруппах СРПВ была ускорена с максимальными значениями в подгруппе С (13,3±1,5 м/с), что достоверно превышало значения данного показателя в подгруппе А (10,8±0,6 м/с, $p < 0,01$) и В (11,0±0,9 м/с, $p < 0,05$). Значение AIx также было наивысшим в подгруппе С – 36,8±6,4% относительно подгруппы А (26,5±2,9%, $p < 0,001$), подгруппы В (30,9±4,3%, $p < 0,01$) и контрольной группы (5,6±1,5%, $p < 0,001$).

При анализе вышеуказанных данных выявлено, что в группе больных ИБС расчётный возраст сосудов превышал паспортный (биологический) в среднем на 11,6±2,1 года ($p < 0,05$), тогда как в группе здоровых разница оказалась несущественной - 0,9±0,02 лет. При этом на основании результатов исследования был рассчитан индекс старения сосудов в зависимости от увеличения СРПВ: разница в сосудистом возрасте у больных ИБС ($n=133$) при увеличении СРПВ выше 10 м/с на 1 м/с, сопровождалась разницей в паспортном возрасте в среднем на 5 лет, что составляло 0,2 м/с на 1 год преждевременного старения сосудов.

На основе полученных результатов по значению СРПВ, пациенты были распределены на 2 группы: I группу составили 95 пациентов (63 мужчины и 32 женщины), у которых значения СРПВ были более 10 м/с; II группу составили 38 пациентов (12 мужчин и 26 женщин) со значениями СРПВ менее 10 м/с. Средние значения пСАД и пПД в группе больных ИБС с нормальной СРПВ (пСАД – 130,9±11,6 мм рт. ст., пПД – 45,0±8,1 мм рт. ст.) были ниже, чем у пациентов I группы (пСАД – 135,5±10,1 мм рт. ст., пПД – 54,2±9,9 мм рт. ст., $p=0,021$). Параметры пДАД и ЧСС определялись в пределах нормы и не имели статистически значимой достоверной разницы. Среди пациентов I группой чаще встречались больные с избыточной массой тела и ожирением ($p=0,047$). При оценке результатов лабораторных исследований было выявлено, что средняя концентрация ОХ, ХС ЛПНП была выше и имела

достоверную разницу у больных ИБС со СРПВ более 10 м/с, по сравнению с пациентами ИБС с нормальной СРПВ ($p < 0,05$): I группа: ОХ – $231,5 \pm 17,4$ мг/дл, ХС ЛПНП – $160,2 \pm 15,5$ мг/дл; II группа: ОХ – $214,3 \pm 19,7$ мг/дл, ХС ЛПНП – $143,5 \pm 18,2$ мг/дл. Также статистическая значимая разница выявлена по уровню вчСРБ между обеими группами: значения вчСРБ в группе пациентов с ускоренной СРПВ была выше (вчСРБ – $6,1 \pm 1,1$ мг/л), чем группы больных с нормальной СРПВ (вчСРБ – $4,9 \pm 1,3$ мг/л, $p < 0,01$). При стандартном ЭхоКГ больные ИБС со СРПВ более 10 м/с характеризовались большими размерами ЛЖ и более низкими значениями ФВ, чем пациенты с нормальной СРПВ, однако параметры не имели статистически значимой достоверной разницы ($p > 0,05$). Достоверная разница отмечалась по таким показателям как ТМЖП и иММЛЖ ($p < 0,05$): у больных I группы вышеперечисленные показатели были выше (ТМЖП – $12,0 \pm 0,8$ мм, иММЛЖ – $118,1 \pm 24,1$ мм), чем у больных II группы (ТМЖП – $11,4 \pm 0,7$ мм, иММЛЖ – $110,7 \pm 28,1$ мм). Это свидетельствует о том, что у пациентов с ИБС со СРПВ более 10 м/с процесс ремоделирования ЛЖ выражен в большей степени, чем у больных ИБС со СРПВ менее 10 м/с. При оценке результатов цГД у больных ИБС со СРПВ более 10 м/с отмечалось более значимое повышенное цСАД – $133,8 \pm 17,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0012$), ниже показатели цДАД – $79,8 \pm 13,1$ мм рт. ст. ($p = 0,069$), выше значения цПД – $54,0 \pm 10,7$ мм рт. ст. ($p = 0,002$), АА – $16,3 \pm 5,4$ мм рт. ст. ($p = 0,031$), АІх – $39,4 \pm 8,6\%$ ($p = 0,034$), АІх@HR75 – $26,93 \pm 3,9\%$ ($p = 0,042$) и СРПВ – $13,8 \pm 1,1$ м/с ($p = 0,0073$). Это свидетельствует о более значимом ремоделировании сосудистой стенки аорты у больных ИБС с исходно ускоренной СРПВ, как следствие более высокого цСАД, низкого цДАД и роста цПД, по сравнению с пациентами с ИБС с нормальной СРПВ (цСАД – $110,2 \pm 19,9$ мм рт. ст., цДАД – $83,0 \pm 14,5$ мм рт. ст., цПД – $27,2 \pm 6,8$ мм рт. ст., АА – $9,9 \pm 2,3$ мм рт. ст., АІх – $23,8 \pm 9,3\%$, АІх@HR75 – $18,9 \pm 2,09\%$, СРПВ – $9,5 \pm 1,09$ м/с).

В ходе динамического годового наблюдения обнаружено, что у пациентов с ИБС и ускоренной СРПВ чаще наблюдалась дестабилизация ИБС (51,6% против 23,7%, $\chi^2 = 12,67$, $p < 0,001$) и ХСН (11,6% против 5,3%, $\chi^2 = 1,37$, $p = 0,242$), в 5,3% течение ИБС усугубилось инфарктом миокарда; 41,0% больным проведены ЧКВ – стентирование ($\chi^2 = 11,5$, $p < 0,001$) и 9,5% пациентам выполнено АКШ ($\chi^2 = 2,196$, $p = 0,139$), тогда как у пациентов с ИБС с нормальной СРПВ в 2,2 раза реже наблюдалась дестабилизация ИБС и в 4,1 раза реже проводились ЧКВ. Среди пациентов с ИБС с ускоренной СРПВ у 11,6% больных в течение года наблюдались пароксизмы ФП, 4,2% перенесли ОНМК и 13,7% - ТИА мозга ($\chi^2 = 4,41$, $p = 0,036$). Кроме того, в течение года в группе пациентов с ИБС с ускоренной СРПВ количество госпитализаций составило 127 (что соответствует 1,34 госпитализациям на одного больного за год), тогда как у пациентов с ИБС с нормальной СРПВ количество госпитализаций было в 14,1 раза меньше (9 госпитализаций за 1 год, $\chi^2 = 19,87$, $p < 0,001$). Также в группе пациентов с ИБС с ускоренной СРПВ смертность за

1 год составила 6,3 на 100 больных.

Проанализированы результаты сосудистой антиремоделирующей терапии. Для этого пациенты в зависимости от приёма сосудистой антиремоделирующей терапии были распределены на 2 группы: I группу составили 61 (45,8%) больных, принимавших в качестве блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) класс иАПФ (лизиноприл, от 5 до 15 мг в сутки, средняя доза $9,5 \pm 3,1$ мг в группе); во II группе из блокаторов РААС 72 (54,2%) пациента принимали сартаны (лозартан, от 25 до 100 мг в сутки, средняя доза $66,4 \pm 17,8$ мг в группе). Всем пациентам с ИБС из гиполипидемических препаратов были назначены статины (розувастатин, от 10 до 30 мг в сутки, средняя доза в группе лизиноприла $22,4 \pm 4,19$ мг, в группе лозартана - $26,7 \pm 5,3$ мг). Повторные результаты лабораторно-инструментальных методов исследований проводились по протоколу «исход-6 месяцев-1 год». При анализе результатов ЭхоКГ, аппланационной тонометрии и параметров липидного спектра в динамике отмечено положительное влияние лечения на исследуемые показатели как в I, так и во II группах. Достоверная разница в динамике отмечалась по таким показателям как цСАД, иММЛЖ, СРПВ, АІх, ОХ и ХС ЛПНП ($p < 0,05$) в обеих группах (см. табл. 5).

Таблица 5

Динамические изменения изучаемых параметров у больных АГ и ИБС на фоне медикаментозной терапии

Параметры	I группа, n=61			II группа, n=72		
	Исход	6 месяцев	1 год	Исход	6 месяцев	1 год
КДР ЛЖ, мм	52,4±10,3	51,7±12,0	51,1±10,7	53,7±9,3	53,4±8,1	52,9±9,0
КСР ЛЖ, мм	37,6±16,2	37,1±13,4	37,0±8,4	38,5±14,5	38,0±11,9	38,1±10,2
ФВ, %	56,4±4,7	56,7±5,1	56,8±4,9	58,7±5,4	58,9±4,2	58,9±4,0
ТМЖП, мм	12,0±0,8	11,8±0,7	11,7±0,6	12,1±0,7	11,9±0,9	11,8±0,7
ТЗСЛЖ, мм	11,8±1,4	11,5±1,1	11,4±1,0	11,6±1,2	11,5±1,0	11,2±1,0
иММЛЖ, г/м ²	117,1±14,1	115,3±17,2	113,3±10,2*	119,1±28,1	117,7±22,7	114,7±20,1*
ЛП, мм	37,5±8,7	36,3±6,7	36,1±7,9	36,1±9,3	35,9±7,7	35,8±7,3
цСАД, мм рт. ст.	120,8±17,4	118,8±16,5	114,8±16,4*	122,4±19,9	120,7±17,5	118,4±16,9*

цДАД, мм рт. ст.	80,8±13,1	78,8±11,2	77,1±11,2	81,3±14,5	80,0±13,3	80,6±11,8
цПД, мм рт. ст.	40,1±10,7	40,0±12,3	37,7±11,7	41,1±13,8	40,7±15,1	38,1±15,1
АА, мм рт. ст.	11,9±5,4	11,5±5,0	11,1±4,8	12,7±4,7	12,1±4,1	11,8±4,4
АІх, %	31,9±8,6	28,8±7,5*	23,8±6,3 **	30,8±9,3	27,13±8,6 *	26,2±8,1*
АІх@Н R75, %	22,93±7,9	21,8±6,2	21,3±6,0	21,4±5,09	20,1±5,2	19,9±5,0
СРПВ, м/с	12,0±2,8	11,7±1,5*	10,8±1,1*	11,6±1,9	11,3±1,2	10,5±1,0*
ОХ, мг/дл	224,1±17,3	171,3±16,2 *	154,7±16,2 **	219,3±19,0	176,6±17,4 *	150,6±17, 4**
ТГ, мг/дл	169,2±23,1	167,3±21,7	165,3±20,8	167,0±17,0	165,4±15,7	164,8±15,4
ХС ЛПВП, мг/дл	38,4±8,8	38,9±9,6	39,1±9,1	37,8±9,2	36,9±8,8	38,2±8,3
ХС ЛПОНП , мг/дл	33,8±10,2	33,4±11,1	33,1±11,0	33,4±8,1	33,1±8,3	33,0±8,1
ХС ЛПНП, мг/дл	151,9±14,9	99,4±13,8 **	82,5±14,1 **	147,8±18,2	106,6±17,3 *	79,4±17,0 *
% больных, достигших в течение 1 года наблюдения значения ХС ЛПНП менее 70 мг/дл						
% больных	77%			84,7%		
Средне-суточная доза блокаторов РААС, назначенных обследованным больным						
мг/сут	Лизиноприл: 9,5±3,1			Лозартан: 66,4±17,8		
Средне-суточная доза статина – розувастатина, назначенного обследованным больным						
мг/сут	22,4±4,19			26,7±5,3		

Примечание: * - $p < 0,05$, достоверная разница между I и II группами; ** - $p < 0,01$, достоверная разница между I и II группами.

Проведён анализ генетического исследования ММП-3 у больных ИБС. В данном отрезке исследования принимали участие 100 пациентов (51 мужчина

и 49 женщин) в возрасте от 55 лет и старше, которые дали информированное согласие на участие в генетическом исследовании, одобренное Этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Результаты анализа распределения частот генотипов полиморфизма гена ММП-3 показали, что генотип 5А/5А встречался у 2 (2 %) обследованных, генотип 5А/6А обнаружен у 42 (42 %) обследованных и у 56 (56 %) – генотип 6А/6А. При оценке частоты аллелей гена ММП-3 оказалось, что встречаемость аллеля 5А составила 23% и аллеля 6А – 77% случаев. Для каждого SNP проводили проверку на отклонение от ожидаемых результатов по Харди – Вайнбергу, оценка проводилась по критерию хи-квадрат с помощью онлайн калькулятора (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>, дата обращения: 12.02.2019г.). Частоты генотипов при $\chi^2 < 3,84$ соответствуют равновесию Харди – Вайнберга. Частота встречаемости «дикого типа» 6А-аллели и мутантной аллели 5А соответствовала равновесию Харди – Вайнберга. Исходя из малой выборки включенных в исследование пациентов, лица, имеющие генотипы с гомозиготной аллелью 5А/5А, не сопоставлялись с целевыми параметрами носителей аллелей 5А/6А и 6А/6А. В связи с тем, что пациентов, имеющих генотипы с гомозиготной аллелью 5А/5А было 2, проанализированы изменения среди носителей аллеля 5А (n=44) и неносителей этого аллеля (n=56). Не было найдено никаких существенных различий в возрасте, соотношении полов, ИМТ, уровнях липидов, гликемии или ЧСС и параметрами периферической ГД между носителями и неносителями 5А- аллели. При оценке параметров центральной ГД у пациентов-носителей 5А- аллели отмечались повышенные значения цСАД, цПД, АІх и АА. Однако, различия носили достоверный характер в основном по таким показателям, как цСАД (p=0,007), цПД (p=0,042) между носителями (цСАД – 152,5±26,0 мм рт. ст., цПД – 71,4±20,3 мм рт. ст.) и неносителями 5А-аллели (цСАД – 169,5±9,9 мм рт. ст., цПД – 82,7±14,1 мм рт. ст.) соответственно. При сравнении параметров центральной ГД достоверные различия были обнаружены как у мужчин, так и у женщин обеих сравниваемых групп (по цСАД и цПД, p<0,05). Максимальные значения цСАД – 175,6±27,6 мм рт. ст., и цПД – 88,1±16,5 мм рт. ст. обнаруживались у мужчин-носителей 5А-аллели. Значения СРПВ и АІх соответствовали повышенным вне зависимости от типа носительства 5А или 6А генотипов ММП-3. Достоверная разница отмечалась по СРПВ, как в общей когорте (СРПВ у носителей 5А-аллели 11,4±1,8 м/с, а у неносителей 5А-аллели – 13,3±0,42 м/с, p=0,0015), так и при сравнении этого показателя у носителей и неносителей 5А-аллели мужского (СРПВ у мужчин-носителей 5А-аллели 11,6±1,8 м/с, а у мужчин-носителей 5А-аллели – 13,6±1,8 м/с, p=0,0017) и женского полов (СРПВ у женщин-носителей 5А-аллели 11,1±1,6 м/с, а у женщин-носителей 5А-аллели – 11,6±1,2 м/с, p=0,0013). В сравниваемых

группах максимальное значение СРПВ – 13,6 м/с, отмечалось у мужчин-носителей 5А-аллели ММП-3. Статистически значимая разница между носителями и носителями 5А-аллели по АІх определена как в общей когорте (АІх у носителей 5А-аллели 31,7±10,7%, а у носителей 5А- аллели – 48,0±1,4%, p=0,0021), так и у мужчин (АІх у мужчин-носителей 5А- аллели 35,4±5,7%, а у мужчин-носителей 5А-аллели – 49,0±10,6%, p=0,0084), и у женщин (АІх у женщин-носителей 5А-аллели 28,8±12,8%, а у женщин-носителей 5А-аллели – 47,0±12,8%, p=0,0042) в сравниваемых группах соответственно.

Проведено построение собственной многофакторной модели оценки суммарного риска «ЖЁСТКОСТЬ» с анализом распределения КТ (первичных и вторичных) у 133 пациентов с ИБС, которая продемонстрировала достоверное увеличение числа новых случаев ССЗ по мере возрастания степени суммарного ССР. Условная категоризация суммарного ССР на степени (низкий, умеренный, высокий и очень высокий), принятая в современных моделях, рекомендованных к практическому применению, не показала в данном исследовании достоверных ассоциаций между градациями риска и КТ. Анализ прогностической ценности исходных параметров изучаемой когорты больных ИБС позволил выделить несколько ФР, наиболее значимых в отношении развития фатальных и нефатальных ССО. На основании полученных данных была построена и предложена для использования собственная многофакторная модель логистической регрессии «ЖЁСТКОСТЬ», демонстрирующая связь между совокупностью прогностически значимых ФР и КТ - первичными и вторичными.

В логистическую модель были включены как общепринятые параметры (пол, возраст, статус курения, пСАД, концентрация ОХ), так и четыре дополнительных – цСАД, цПД, АІх и СРПВ.

В математическом выражении многофакторная модель «ЖЁСТКОСТЬ» применительно к первичным и вторичным КТ выглядит следующим образом:

$$\text{ЖЁСТКОСТЬ}_{STR} = (\beta_0 + 3) + \sum_{\beta_{iS}} X_i$$

$$\text{ЖЁСТКОСТЬ}_{EXT} = (\beta_0 + 6) + \sum_{\beta_{iE}} X_i$$

где ЖЁСТКОСТЬ STR - собственная шкала прогнозирования развития первичных КТ;

ЖЁСТКОСТЬ EXT - шкала прогнозирования развития вторичных КТ; Σ - сумма;

β_0 - свободный член;

β_{iS} - коэффициент регрессии для первичных КТ; β_{iE} - коэффициент регрессии для вторичных КТ; X_i - уровень ФР.

В представленной многофакторной модели высокую прогностическую значимость для возникновения первичных КТ имеют пСАД ≥ 140 мм рт. ст. ($p=0,04$), цСАД ≥ 140 мм рт. ст. ($p=0,005$), цПД ≥ 50 мм рт. ст. ($p=0,006$), АІх $\geq 20\%$ ($p=0,003$) и СРПВ $\geq 10,6$ м/с ($p=0,0001$). Инцидент вторичных КТ достоверно ассоциирован с возрастом ($p=0,001$), пСАД ≥ 140 мм рт. ст. ($p=0,04$), цСАД ≥ 140 мм рт. ст. ($p=0,003$), цПД ≥ 50 мм рт. ст. ($p=0,005$), АІх $\geq 20\%$ ($p=0,009$) и СРПВ $\geq 10,6$ м/с ($p=0,001$).

Поскольку число КТ в данном исследовании невелико, в многофакторной логистической модели специально оставлены предикторы, для которых $0,05 < p < 0,2$. Возраст (ОШ=1,08; $p=0,18$), статус курения (ОШ=3,35; $p=0,08$), ГХС (ОШ=1,45; $p=0,08$) также повышают вероятность развития «первичного» события. Для вторичных КТ некоторую степень значимости имеет ГХС (ОШ=1,3; $p=0,13$).

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС при увеличении распространения поражения коронарных артерий отмечено увеличение значения цПД, цСАД, АІх и СРПВ. Это, с одной стороны, свидетельствует о том, что увеличение этих показателей гемодинамически отражает тяжесть атеросклеротического процесса в КА, но, с другой стороны, увеличение цПД, степени аугментации (АА и АІх) и СРПВ свидетельствуют об усилении повреждающего действия пульсовой волны на сосудистую стенку и отражает увеличение степени риска сердечно-сосудистых осложнений.

2. Увеличение СРПВ более 10,6 м/с - является признаком наличия гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

3. Среди пациентов с ИБС, исходно ускоренной СРПВ, по сравнению с пациентами с нормальной СРПВ, достоверно чаще наблюдаются эпизоды обострения ИБС ($\chi^2=12,67$, $p<0,001$), количество госпитализаций в год ($\chi^2=19,87$, $p<0,001$) и процедур ЧКВ ($\chi^2=11,5$, $p<0,001$).

4. У больных ИБС с ростом вовлечённости в атеросклеротический процесс магистральных артерий отмечается увеличение жёсткости сосудистой стенки: у больных с мультифокальным процессом, при котором выявлялось поражение в трёх бассейнах сердечно-сосудистой системы (каротидные, коронарные и бедренные артерии, подгруппа С), СРПВ и АІх оказались выше, чем в подгруппах А (только коронарный атеросклероз, $p<0,01$) и В (атеросклероз коронарных и сонных/бедренных артерий, $p<0,01$). Это свидетельствует о том, что степень увеличения СРПВ отражает не только выраженность атеросклеротического процесса в коронарных артериях, но и распространённость атеросклероза во всём сосудистом бассейне.

5. У больных ИБС частота встречаемости аллелей 6А, по сравнению с аллелями 5А, гена ММП-3 выше в 3,3 раза (77% против 23%) и его

полиморфные вариации являются предикторами повышения жёсткости аортальной стенки, выраженность которой максимальна при генотипе 6А/6А ММП-3 (неносителей 5А-аллели).

6. В ходе динамического наблюдения (6 месяцев-1 год) отмечается значительная положительная динамика в сосудистом ремоделировании и липидном профиле у больных, принимавших лизиноприл и розувастатин, лозартан и розувастатин ($p < 0,05$), по таким параметрам, как цСАД, цПД, АІх, СРПВ и ОХ, ХС ЛПНП.

7. Построенная в ходе представленного исследования модель оценки суммарного ССР также учитывает большее число ФР ССЗ (дополнительные ФР – цСАД, цПД, АІх и СРПВ), что позволяет более точно рассчитывать индивидуальный риск у больных ИБС.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ON THE ADMISSION
OF ACADEMIC DEGREES AT THE REPUBLIC SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

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

NIZAMOV ULUGBEK IRGASHEVICH

**IMPROVEMENT OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT METHODS IN
PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ON THE BASIS OF
ASSESSMENT OF AGING'S RISK FACTORS OF MAIN VESSELS**

14.00.06 – Cardiology

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

TASHKENT – 2021

The theme of the doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2018.PhD/Tib550

Doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology.

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (uzbek, russian, english (rezume)) languages on the website Scientific Council at www.tipme.uz and on the website of «Ziyo-Net» information-educational portal at www.ziynet.uz

Supervisor of studies:	Shek Alexander Borisovich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Gadaev Abdigaffor Gadaevich Doctor of Medical Sciences, Professor Abdullaeva Charos Abdujalilovna Doctor of Medical Sciences, Docent
Leading organization:	Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation

The defence of the doctoral dissertation will be held on «___» _____ 2021 at the meeting of the Scientific Council number DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology (Address: 4, Osiyo, Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Tel. /Fax (+99871) 234-16-67, e-mail: cardiocenter@mail.ru).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology (registered under № _____). Address: (4, Osiyo, Mirzo Ulugbek district, 100052, Tashkent. Tel./Fax (+99871) 234-16-67.

The abstract of dissertation was distributed on «___» _____ 2021.
(Registry record № _____ dated «___» _____ 2021)

R. D. Kubanov
Chairman of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Profeccor, Academican

G. U. Mullabaeva
Scientific Secretary o f the Scientific Council On Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

A. X. Abdullaev
Vice-Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of the Scientific Degree of Doctor of Science, Doctor of Medicine

INTRODUCTION (abstract of the (PhD) dissertation)

The aim of the research: optimization of early diagnosis, risk stratification and methods of treatment of patients with coronary artery disease (CHD) based on the assessment of the parameters of the stiffness of the main vessels, central hemodynamics and genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-3.

The tasks of the research:

to study the arterial stiffness in patients with CHD depending on the different severity of coronary atherosclerosis and a number of affected coronary arteries (CA);

to assess the 5A/6A genetic polymorphism of the MMP-3 gene in patients with CHD to determine the state of the arterial stiffness depending on the type of MMP-3 genetic polymorphisms and the value of pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx);

to evaluate the dynamic changes in PWV, AIx and the indicators of central hemodynamics (HD) under the influence of medical therapy;

to determine the prognostic significance of risk factors (RF) and their combinations in the development of fatal and non-fatal cardiovascular events, to study the correlation between the values of the total cardiovascular risk (CVR) and cardiovascular complications in this cohort of patients and to design an own multifactorial model for assessing the total CVR for patients with CHD.

The object of the research was 158 people aged 40 to 70 years of whom 25 middle-aged and older patients with normal or high normal blood pressure included in the control group, 133 patients with CHD verified by coronary angiography (CAG) who underwent inpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Cardiology.

Scientific novelty of the research is as follows:

for the first time in the Uzbek population, the relationship has been determined between an increase in the stiffness of the arterial wall and the degree of atherosclerotic lesions of the coronary arteries (CA);

for the first time in the Uzbek population, a criterion for hemodynamically significant coronary artery disease was determined in terms (PWV, AIx) of arterial wall stiffness;

for the first time in the Uzbek population, the possibility of using vascular stiffness indicators (PWV, AIx) has been proven for monitoring the effectiveness of drug therapy and assessing the recovery of remodeled arteries in patients with coronary artery disease;

for the first time a multifactorial model for assessing the total CVR was constructed taking into account the parameters of arterial stiffness and central HD in patients with CHD.

Implementation of the research results. According to scientific results obtained on the basis of risk factors for aging of arteries in patients with ischemic heart disease:

Based on the results of research there were developed and approved methodical recommendations titled: "The value of arterial stiffness parameters in the non-invasive assessment of the prevalence of atherosclerosis in patients with coronary

heart disease” (Decision of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 8H-3/153 of 12.11.2020). The use in clinical practice of the information given in these guidelines, using simple and inexpensive clinical methods, such as anamnesis, physical examination data, lipid spectrum analysis, made it possible to diagnose CHD.

The possibilities of diagnostics and treatment of CHD have improved due to the introduction of scientific results into practice. The results obtained were used in the clinical practice of the public health service including Republican Specialized Research-Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent Province Cardiological Dispensary and Andijan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology (Decision of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan № 8H-3/153 of 12.11.2020). .

Structure and scope of the dissertation. The thesis consists of 113 pages of computed text, including introduction, literature review, materials and methods of research, results of own investigations, discussion of the received results, conclusions and practical recommendations.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Низамов У. И., Бекметова Ф. М., Тригулова Р. Х., Шек А.Б. Состояние артериальной жесткости как критерий сосудистого старения // Кардиология Узбекистана. — 2015. — №1. — С. 63-72 (14.00.00; №10);
2. Низамов У. И., Бекметова Ф. М., Шек А. Б., Курбанов Р. Д. Оценка ригидности магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология Узбекистана. — 2015. — №3. — С. 35-38 (14.00.00; №10);
3. Низамов У. И., Нагай А. В., Бекметова Ф. М., Ахмедова Ш. С., Аминов С. А., Умурзакова М. М., Тригулова Р. Х., Шек А. Б. Значение параметров центральной гемодинамики и скорости распространения пульсовой волны в течении ишемической болезни сердца // Кардиология Узбекистана. — 2016. — №3. — С. 61-68 (14.00.00; №10);
4. Низамов У. И., Шек А. Б. Скорость пульсовой волны - независимый предиктор коронарного атеросклероза // Кардиология Узбекистана. — 2017. — №3. — С. 39-44 (14.00.00; №10);
5. Низамов У. И., Тригулова Р. Х., Шек А. Б., Тахирова Ф. А., Алиханова Н. М., Акрамова Г. Г., Акбаров З. С. Жёсткость сосудистой стенки у больных сахарным диабетом 2 типа // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2017. — №5. — С. 78-82 (14.00.00; №3);
6. Nizamov U. I., Bekmetova F. M., Khoshimov S. U., Shek A. B., Kurbanov R.D. Study of main arteries stiffness in patients with coronary heart disease depending on prevalence of atherosclerosis // Cor et Vasa. — 2017. — Vol. 59 (2).— P. e114-e118. doi.org/10.1016/j.crvasa.2016.04.003 ((3) Scopus; IF-0,360);
7. Алиева Р. Б., Бекметова Ф. М., Хошимов Ш. У., Низамов У. И., Шек А. Б., Курбанов Р. Д. Ультразвуковая сосудистая механика для оценки артериальной жесткости // Кардиология Узбекистана. — 2018. — №1. — С. 7-13 (14.00.00; №10);
8. Низамов У. И., Шек А. Б. Связь полиморфизма матричных металлопротеиназ-3 с артериальной жесткостью у пациентов ишемической болезнью сердца // Кардиология Узбекистана. — 2019. — №1. — С. 51-60 (14.00.00; №10);
9. Турсунова Н. Б., Низамов У. И., Абдуллаева Г. Ж., Курбанов Р.Д. Взаимосвязь артериальной жёсткости с показателями ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией // Кардиология Узбекистана. — 2019. — №3. — С. 34-41 (14.00.00; №10);
10. Низамов У. И., Турсунова Н. Б., Абдуллаева Г. Д., Хамидуллаева Г. А., Курбанов Р. Д. Вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией в зависимости от жёсткости артериальной стенки

// Кардиология Узбекистана. — 2019. — №4. — С. 56-62 (14.00.00; №10);

11. Sharipov I., Nizamov U., Kurbanov R. Arrhythmias in Ischemic Heart Disease Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery // International Journal of Psychosocial Rehabilitation. — 2020. — Vol. 24. — Special Issue 1. — P. 870-883 ((3) Scopus; IF-0,111);

12. Низамов У. И., Хошимов Ш. У., Шек А. Б., Курбанов Р. Д. Значение жёсткости магистральных сосудов в оценке тяжести коронарного атеросклероза // Кардиология Узбекистана. — 2020. — №1. — С. 47-52 (14.00.00; №10).

II бўлим (II часть; part II)

13. Низамов У. И., Бекметова Ф. М., Шек А. Б., Курбанов Р. Д. Комплексная оценка центрального аортального давления и жёсткости магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от распространённости атеросклероза // Евразийский кардиологический журнал. — 2015. — №3. — С. 45-50;

14. Низамов У. И., Шек А. Б. Жёсткость сосудов – как суррогатный маркер распространённости атеросклероза // Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий». — Кардиология Узбекистана. — 2016. — №1-2. — С. 120;

15. Низамов У. И., Нагай А. В., Эшпулатов А. С., Шек А. Б. Значимость показателей центральной гемодинамики и скорости распространения пульсовой волны в течении ишемической болезни сердца // Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов. Евразийский кардиологический журнал. — 2016. — №3. — С. 81;

16. Низамов У. И., Шек А. Б. Значимость аортальной жесткости в выраженности коронарного атеросклероза // Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Первоочередные задачи развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане» (25–26 мая 2017 года, г. Ташкент). Кардиология Узбекистана. — 2017. — №2. — С. 150;

17. Низамов У. И., Шек А. Б. Аортальная жесткость в выраженности коронарного атеросклероза // Тезисы VII съезда терапевтов Узбекистана с международным участием «Современные технологии диагностики и лечения при заболеваниях внутренних органов» (24-25 ноября 2017 года, г. Ташкент). Терапевтический вестник Узбекистана. — 2017. — №3. — С. 43-44;

18. Низамов У. И., Шек А. Б. Взаимосвязь между жесткостью магистральных сосудов и генетическим полиморфизмом матричных металлопротеиназ-3 у больных ишемической болезнью сердца // Тезисы Международной научно-практической конференции «Задачи и перспективы развития кардиологии: от центра к регионам» (22–23 мая 2018 года, г. Ташкент). Кардиология Узбекистана. — 2018. — №2. — С. 125-126;

19. Низамов У. И., Шек А. Б., Ахмедова Ш. С. Оценка генетических факторов артериальной жесткости у больных ишемической болезнью сердца

// Тезисы «VII Евразийского конгресса кардиологов» (17–18 мая 2019 года, г. Ташкент). Кардиология Узбекистана / Евразийский кардиологический журнал. — 2019. — №2. — С. 173-174;

20. Tursunova N. B., Nizamov U. I., Kurbanov R. D., Khamidullaeva G. A., Abdullaeva G. J., Shek A. B. The relationship between the parameters of blood pressure variability and arterial wall stiffness in patients with arterial hypertension // International Journal of Biomedicine. — 2019. — Vol 9 (3). — P. 236-245;

21. Tursunova N. B., Nizamov U. I., Abdullaeva G. J., Mashkurova Z. T., Masharipov S. M., Khamidullaeva G. A., Kurbanov R. D. Peculiarities of cardiovascular remodeling taking into account the arterial stiffness in patients with essential hypertension // Тезисы VIII Евразийского конгресса кардиологов (27-28 мая 2020 года, г. Москва). Евразийский кардиологический журнал. — 2020.— №3. — С. 10.

22. Abdullaeva G. J., Nizamov U. I., Tursunova N. B., Masharipov S. M., Mashkurova Z. T., Shukurova D. Y., Khamidullaeva G. A., Kurbanov R. D. The 24-h blood pressure profile and arterial wall stiffness in patients with arterial hypertension // Тезисы VIII Евразийского конгресса кардиологов (27-28 мая 2020 года, г. Москва). Евразийский кардиологический журнал. — 2020. — №3. — С. 11.

23. Шек А. Б., Низамов У. И., Курбанов Р. Д. Значение параметров жёсткости в неинвазивной оценке распространённости атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца // Методические рекомендации. — 2020. — С. 29.

Автореферат «_____» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро
мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 25/21.

Гувоҳнома № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.