

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМий-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АБДУЛЛАЕВА САОДАТ ДАНИЯРОВНА

**МИОКАРД РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯСИДАН КЕЙИНГИ
ЯЛЛИҒЛАНИШ ЛАБОРАТОР МАРКЕРЛАРИНИНГ
ДИАГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Абдуллаева Саодат Данияровна

Миокард реваскуляризациясидан кейинги яллиғланиш лаборатор
маркерларининг диагностик аҳамияти..... 3

Абдуллаева Саодат Данияровна

Диагностическая значимость лабораторных маркеров
воспаления после реваскуляризации миокарда..... 21

Abdullayeva Saodat Daniyarovna

Diagnostic value of laboratory markers of
inflammation after myocardial revascularization..... 37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 40

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМий-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АБДУЛЛАЕВА САОДАТ ДАНИЯРОВНА

**МИОКАРД РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯСИДАН КЕЙИНГИ
ЯЛЛИҒЛАНИШ ЛАБОРАТОР МАРКЕРЛАРИНИНГ
ДИАГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.25 – Клиник лаборатор ва функционал диагностика

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1276 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация академик В.Воҳидов номидаги республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Хайбуллина Зарина Руслановна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Арипов Абдумалик Нигматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хаджиметов Абдугафур Ахатович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил « ____ » _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел/факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил « ____ » _____ куни тарқатилди.

(2021 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Г.С. Халимбетов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда атеросклерознинг учраш даражасининг ошиши унинг тиббий ва ижтимоий ахамиятга эга эканлигини белгилаб беради. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотига кўра, "...юррак-қон томир тизими касалликлари бошқа аъзо хасталиклари ва ўлим кўрсаткичи орасида етакчи ўринни эгалламоқда..."¹. Сайёрамиз ахолиси ўлим кўрсаткичи 56,4 миллион бўлиб, улардан юрак ишемик касалликлари (ЮИК) туфайли вафот этганлар сони 15 млн ни ташкил этмоқда. (Америка кардиологлар Ассоциацияси «Heart Disease and Stroke Statistics —2017 Update», 2017г) маълумотларига кўра, интервенцион кардиология ва тери орқали коронар аралашув жаррохлик амалиётлари ривожланиши туфайли, юрак-қон томир касалликлари сони қандли диабет (ҚД) бўлмаган беморларда 3,9 % дан 1987-1996йй. 2,2% га, 2003-2009 йй да ҚД 2- типни мавжуд беморларда эса, 11,1 % дан 5,4 % гача камайган. Шундай қилиб, эпидемиологик маълумотлар таҳлили кўрсатдики, жаҳонда касалланиш ошганлиги, қон томир асоратларининг кенг тарқалганлиги кузатилмоқда, шунинг учун ҳам эрта ташхислаш ва олдини олиш масалалари долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда ЮИКни ташхислашни такомиллаштириш, даволаш ва профилактика чора- тадбирлари ҳамда жаррохлик амалиётидан сўнг салбий оқибатларни олдини олиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ЮИК билан хасталанган беморларда жаррохлик амалиётидан кейинги даврда клиник лаборатор кўринишларнинг ўзига хосликларини асослашдан иборат. Яллиғланиш медиаторлар ва эффекторлари, уларнинг кардиомиоцитларни жарохатловчи маркерлар (NTproBNP - миянинг натрийуритик пептидининг N олдинги терминал фрагменти) билан боғлиқлиги, неоваскулогенез эндотелиал дифункция (томир эндотелиал ўсма омили-VEGF) чақирувчи, оксидловчи стресс (МДА-малондеальдегид, ЎМП-ўрта молекуляр пептидлар, каталаза) келтириб чиқарувчи омилларни миокард реваскуляризацияси амалиёти қўлланилган беморларда динамикада аниқлаш ушбу жараёнларни кузатиш имконини яратади. Бу патологиянинг клиник ҳамда биокимёвий маркерларига боғлиқ ҳолда прогностик параметрларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги юрак қон томир касалликларни тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва

¹World Health Organization. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. WHO, 2016 Edition. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/en.

касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида юрак қон томир касалликларни камайтириш, профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик ривожланишининг хавф омилларининг асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш, беморлар ҳаёт сифати ҳамда прогнозини яхшилашга хизмат қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори, Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 10 майдаги 266-сон «Жамият саломатлиги ва соғлиқни сақлашни ташкил этиш илмий-тадқиқот институти фаолияти тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жахон миқёсида ЮИК ни ташхислашни такомиллаштириш, даволаш ва профилактика чора-тадбирлари ҳамда жарроҳлик амалиётидан сўнг салбий оқибатларни олдини олиш мақсадида изланишлар олиб борилмоқда. Стентлаш амалиёти қўлланилган 6803 нафар беморлар мета-тахлил натижаларига кўра, стентлашдан кейинги ўткир миокард инфаркти 3.9-5.1 % гача, коронар стент тромбози 0.1-1% ни, доривор қопламали стент ичида рестеноз ҳосил бўлиш механизмида неоинтима гиперплазияси ҳисобига 2.7-4.9% гача ва ундан ташқари узоқ давр ичида янги атеросклеротик зарарланишлар ҳосил бўлади (Ting T.et al, 2017). ТОКА амалиёти қўлланилган беморларда бир йил ичида ЮИК нинг клиник белгилари қайталаниши уларни 4-30% (PLATINUM QCA, 2012) ва реваскуляризация амалиётидан сўнг эса 5 йил ичида беморларда стенокардия хуружлари қайта ривожланиши 40% ва ундан ортиғида кузатилади (Березовская Г.А.,2019). Ўтказилган йирик тадқиқотлар натижасида атеросклеротик шикастланиш ҳақидаги қарашлар ўзгарувчанлиги, ЮИК ни даволаш ва олиб бориш, ривожланиш механизмларини ҳамда асоратларини ўрганиш, бирламчи ва иккиламчи профилактика чора-тадбирлари, жарроҳлик, консерватив даволаш услублари кенглиги сезиларли даражада ривожланиш имконини беради. Реваскуляризация амалиётидан сўнг беморда рестеноз асорати ривожланиш

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

механизми асосида, 2-тип ҚД касаллиги ва кўп ҳолларда томирларнинг кўп тармоқли зарарланиш омиллари ётади (Титов В.Н., 2009; Ройтман А.П., 2011; Ference VA et al, 2018). Коронар артерияларни чуқур ремоделлаш амалиёти аутоиммун шароитларни ривожланишига, атеросклеротик зарарланишлар оқибатлари қолган соғлом артерия тармоқларида ҳам янги ўзгаришлар ривожланишига олиб келади.

Эпидемиологик ва клиник тадқиқотлар натижаси яллиғланиш эффектори С-реактив оксилнинг меъеридан кўтарилиши ўлимга олиб келмайдиган ва олиб келувчи ўткир миокард инфаркти, инсульт (Проваторов С.И., 2014) ҳамда коронар артериялар стенози ривожланишига сабаб бўлмоқда (Тишко В.В., 2015). Шу билан биргаликда яллиғланиш медиатори интерлейкин-6 (ИЛ-6) миқдорининг ортиши миокардни зарарлайди ҳамда кардиомиоцит ва фибробласт хужайраларининг ўзаро боғланиш механизми ишдан чиқишига, хужайралараро матрикс тизими ва функционал ҳолати бузилишига олиб келиши билан кузатилади (Удачкина Е.В., 2013; Шлевкова Г.В., 2019).

Патофизиологик қарашлар, нуқтаи назаридан яъни яллиғланиш ва проатероген метаболик бузилишлар ўхшашлиги, ушбу синдромлар ривожланиш асосини бир хил жумладан эндотелий ва силлиқ мушак хужайралари, фибробласт, моноцитлар ва қисман Т ҳамда В лимфоцит хужайралари ташкил қилади (Berger A. et al, 2020). Янада эътиборли томони, шундаки, яллиғланиш реакцияси атеросклеротик шикастланиш жараёнларини чуқурлаштиради ва артериялар ички қатламида липопротеинлар кўчиши ва жойлашишига таъсир кўрсатади. Шу билан бир қаторда яллиғланиш медиаторлари альфа ўсма некроз омили (α -ЎНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1) ва макрофаглар колониясининг рағбатлантирувчи омиллари иштирокида ПЗЛП ни эндотелиал ва силлиқ-мушак тўқималарга яқинлигини кучайтиради ҳамда унинг рецепторлари ген транскрипция тезлигининг ошишига олиб келади. Ушбу вазифаларни амалга ошириш жараёнида, бирикиб олган скавенжер хужайралар *in vitro*, ўзгарган ПЗЛП хужайра ички салбий ҳодисаларини бошқаришда иштирок этади. Қайд этилган жараён урокиназа ва яллиғланиш цитокинлари ИЛ-1, ИЛ-6 ва бошқалар ҳосил бўлиш жараёнини ўз ичига камраб олади. Ушбу жараёнлар сабабли мунтазам ҳалқа ҳосил бўлади: ПЗЛП ни оксидли ўзгариши-липопероксидаза кучайиши-сурункали яллиғланиш - қон-томирлар деворида ПЗЛП ёпишқоқлиги ошиши билан кечади. (De Filippis A.P. et al, 2017).

Шу билан бир қаторда (Кауимов У.К. et al, 2019) сурункали субклиник яллиғланиш, билвосита цитокинлар иштирокида давом этади ва бунда уларни ишлаб чиқарувчи аъзо, висцерал ёғ тўқимаси ва жигарда ҳосил бўладиган ўткир босқич оксиллари катта аҳамиятга эга. Улар ўз навбатида инсулинга сезгирликнинг пасайиши ва метаболик синдром ривожланишига шароит яратади. Зуфаров М.М. фикрига кўра, коронар шунтлаш амалиётидан кейинги узоқ давр ичида миокард нормал перфузияси артериал ва веноз қон томир шунтлари ҳисобига таъминланади, бошқа муаллифлар фикрига кўра коронар шунтлаш (КШ) амалиётидан сўнг бир йил ичида веноз томир

шунтида окклюзия 15-20% беморларда аниқланган. Йиллар ўтиши давомида кўшимча шунтлар ёпилиши 1% дан 4% ни ташкил қилган. Бу эса ўз навбатида қайта жарроҳлик амалиёти қўлланилиши ҳамда касаллик биринчи амалиётга нисбатан оғир кечиши хавфини юзага келтиради. ЮИК да жарроҳлик амалиётидан кейин ривожланувчи салбий оқибатларини турли хил лаборатор яллиғланиш маркерларининг сезувчанлиги ва хослиги ёрдамида башорат қилишнинг аҳамияти муҳим ва зарурлиги долзарб масалалардан бири ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти академик В.Вохидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, №ФДСС 12-3 “Метаболик синдром патогенезда сурункали яллиғланиш ўрни, ҳамда атеросклеротик жараёнда яллиғланиш маркерларининг диагностик ва прогностик аҳамияти” мавзусидаги фундаментал илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2012-2016 йиллар).

Тадқиқотнинг мақсади ЮИК мавжуд беморларда миокард ревазуляризацияси амалиётидан сўнг яллиғланиш маркерларининг лаборатор мониторингини оптималлаштириш, даволашни салбий оқибатларини башорат қилишда уларнинг прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЮИК барқарор стенокардия III функционал синфи мавжуд беморларда жарроҳлик амалиётидан олдин яллиғланиш омилларини комплекс лаборатор баҳолаш;

миокард ревазуляциясидан кейин динамикада яллиғланиш медиаторлари ва эффекторларини, оксидланиш стресси, миокард ҳамда эндотелий дисфункциясини аниқлаш;

тери орқали коронар аралашув амалиётидан кейин яллиғланиш маркерларини ташхисий ва прогностик аҳамиятини аниқлаш;

миокардни эндовазуляр ва хирургик ревазуляциясидан кейин яллиғланишни метаболик омиллар хавфи билан алоқасини баҳолаш;

ЮИК мавжуд барқарор стенокардияли беморларда эндовазуляр амалиётдан кейинги турли хил салбий оқибатлар хавфини эрта аниқлайдиган лаборатор прогнозлаш мезонларни яратиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида академик В.Вохидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт марказида 2012 й. – 2017 йилларда ЮИК барқарор стенокардиянинг III функционал синф билан даволанган 239 нафар бемор танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида яллиғланиш омиллари, оксидлаш стресси, эндотелиал дисфункция, ЮИК беморлардаги метаболик синдром таркибий қисмларини ажратиб олиш мақсадида қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий (яллиғланиш омиллари С-реактив оксил, малон диальдегид (МДА)),

иммунофермент анализлар (α -ЎНО, ИЛ-6, NTproBNP, VEGF) ва натижаларни қайта статистик ишлашда чизикли хусусиятга эга бўлган услубий қурилма чизмасидан фойдаланилган (ROC-таҳлили).

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

коронар томирларнинг зарарланиши ва атеросклерознинг мультифокаллигига боғлиқ ҳолда яллиғланиш маркерларининг жараёнга қараб табиий ўзгариши асосланган;

тери орқали ўтказилган аралашувдан кейинги биринчи кунда яллиғланиш жараёнига жавоб реакцияси хусусиятининг кучайиши ва унинг бешинчи кунда нисбатан стабиллаши аниқланган;

тери орқали ўтказилган амалиётдан кейин узок муддат ўтгандан сўнг кузатиладиган ижобий ва салбий ҳолатларда α -ЎНО, ИЛ-6, С-реактив оксил, фибриноген, VEGF каби яллиғланиш маркерларини динамикада бир-биридан фарқ қилиши аниқланган;

тери орқали ўтказилган аралашувдан олдин фибриногенни ва ИЛ-6, унинг 1 кунда α -ЎНО ва 5 кунда VEGF аниқлаш ноҳуш ҳолатларни башоратлашда ташхисий муҳимлиги асосланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

метаболик синдром мавжуд бўлган беморларда тери орқали коронар аралашув ва коронар шунтлашдан кейинги яллиғланиш жавоб реакциясини ўзига хос хусусиятлари баҳоланган.

тадқиқотлар асосида тери орқали коронар аралашув амалиётидан кейинги салбий оқибатларни башорат қилувчи лаборатор маркерлар аниқланган ва юқори ахборотли кўрсаткичлар учун чегара зонаси белгиланган;

коронар артерияларни стентлаш ва шунтлашдан кейинги яллиғланиш жараёнини босқичма-босқич мониторинги ўтказилиб, синамаларни ташхисий ахамиятига ва оксидлаш стресси ҳамда эндотоксемия жараёнлари баҳоланган;

реваскуляризация амалиётидан кейин яллиғланиш лаборатор-маркерларини текширишни оптимал муддати аниқланган.

Тадқиқот натижалари ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ҳамда усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сони ва етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, тўпланган клиник материалларни статистик қайта ишлашда чизикли эгрилик хусусиятига эга бўлган услубий қурилма чизмасидан фойдаланилган (ROC- таҳлил) асосида ЮИК мавжуд беморларда миокард реваскуляризацияси амалиётидан сўнг яллиғланиш маркерларининг лаборатор мониторингини оптималлаштириш, даволашни салбий оқибатларини башорат қилишда ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий ахамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий ахамияти ЮИК мавжуд беморларда жаррохлик амалиётининг турли босқичларида яллиғланиш жараёнларини ўрганилиши,

коронар артерияларда стентлаш амалиёти ўтказилгандан кейинги салбий оқибатларга олиб келувчи метаболик синдромни асосий хавф омилларини биокимёвий маркерларини ташхисий сезгирлиги ва спецификлиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЮИК тери орқали коронар аралашув ва коронар шунтлаш жаррохлик амалиёти ёрдамида даволанганда унинг натижаларини башоратлашни юқори ахборотли лаборатор маркерлари аниқланганлиги, жаррохлик амалиёти ва ундан кейинги босқичларда субклиник яллиғланиш белгиларини эрта аниқлаш ва башоратлаш ҳамда кутилмаган асоратларни олдиндан аниқлаш имконини берадиган беморларни кузатишни янги тамойиллари тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Юрак ишемик касаллиги бор беморларида жаррохлик амалиёти даврида яллиғланиш омилларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Коронар атеросклероз билан касалланган беморларда жаррохлик амалиёти даврида яллиғланишни тизимли маркерларини диагностик аҳамияти” услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 2 сентябрдаги 8н-д/121-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда ўтказилган жаррохлик амалиётида салбий оқибатларни камайтириш ҳамда ташхислаш ва башоратлашни муқобил тамойилларини танлаш имконини берган;

юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда ўтказилган жаррохлик амалиётида салбий оқибатларни камайтириш ҳамда ташхислаш ва башоратлашни муқобил тамойилларини танлаш бўйича олинган илмий натижалар, соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий амалий маркази Тошкент вилояти филиали ва Андижон давлат тиббиёт институти клиникаси амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш Вазирлигини 2020 йил 17 декабрдаги 8н-з/194-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши коронар атеросклерозни эрта ташхислашни, айниқса миокард реваскуляризациясини хирургик ва эндоваскуляр босқичларида субклиник яллиғланишни аниқлашни такомиллаштириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 3 та халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертацияни тузилиш ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, ҳулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, унинг мақсад ҳамда вазифалари, объект ҳамда предмети тавсифланган мазкур илмий ишнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти очиб берилган, амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар, диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Атеросклероз кечишида яллиғланишнинг аҳамиятини ўрганишнинг замонавий ҳолати ва юрак ишемик касаллигини жарроҳлик амалиёти ёрдамида даволагандан сўнг уларнинг динамикаси”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлили баён қилинган. Унда атеросклерозда яллиғланишнинг юзага келиши ва кечишининг молекуляр механизми, унинг метаболик синдром билан боғлиқлиги, ЮИК жарроҳлик усули билан даволашнинг муаммоли ҳамда мунозарали масалалари, тери орқали коронар аралашувда асоратларнинг юзага келиш механизмлари баён қилинган адабиётлар мукамал ўрганилган.

Диссертациянинг **“Ўрганилган материалларнинг клиник таснифи ва фойдаланилган текшириш усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга жалб қилинган беморлар ҳамда уларда ўтказилган текширишлар батафсил баён қилинган. Унда ЮИК стабил стенокардиянинг III ФС чалинган 239 беморлар олинган. Уларнинг ўртача ёши 59,2 тенг бўлиб (ишончлилиқ интервали ИИ: 58,4-67,2), эркаклар 192 (80,3%), аёллар 47 (19,7%) кишини ташкил этди. ЖССТ таснифига кўра беморлар асосан ўрта ва катта ёшдагилар эди. 239 нафар ЮИК бўлган беморларнинг 178 нафариди (74,5%) коронар томирларнинг якка-чегараланган зарарланишлари, қолган 61 (25,5%) кишида коронар, каротид ва қорин аортасининг зарарланиши, яъни мультифокал атеросклероз аниқланган. Метаболик синдромни JIS бўйича тўлиқ кластер мезони 103 (43,1%) беморларда қайд этилган. Кузатувга олинган беморларнинг 40 (16,7%) нафариди илгари жарроҳлик амалиёти яъни реваскуляризация ўтказилган эди. ЮИК сабабли бевосита жарроҳлик амалиёти ёрдамида даволаниш учун мурожаат қилганлар сони 199 киши бўлиб (эркаклар 152, аёллар 47), 183 тасида 1-3 та қон томирининг атеросклеротик зарарланиши кузатилди (1-жадвалга келтирилган).

1-жадвал

Юрак ишемик касаллигига чалинган беморлар томирларини атеросклероз билан зарарланиши бўйича таснифи

Томирлар сони	Коронар атеросклероз		Мультифокал атеросклероз		Жами	
	N	%	n	%	n	%
1 - томир	37	22,6	0	0	37	18,6
2 - томир	54	32,9	21	60,0	75	37,7
3 - томир	57	34,7	14	40,0	71	35,7
Микроваскуляр	16	9,8	0	0	16	8,0
Жами	164	100	35	100	199	100

183 нафар беморлардан, 129 кишида тери орқали коронар аралашув, 54 тасида аорта коронар шунтлаш амалиёти ўтказилган. Тери орқали коронар аралашув ўтказилган беморларнинг жами 16 тасида (12,4%) 12 ойдан кейин коронар ўлим, қайта реваскулизация, ўткир миокард инфаркти (3,9%) каби қатор қониқарсиз натижалар кузатилди.

Асосий метаболик ўзгаришларни ўз ичига олган қоннинг биокимёвий таҳлили VITROS -350 автомат анализаторда гемограммани баҳолаш автомат гематологик анализатор 5-Diff “BS-5800”, Mindray (China)да амалга оширилди. Лейкоцитлар морфологияси Май-Грюнвальд услуги билан бўйлиб ўрганилди. Лейкоцитлар индекси ва Кальф-Калиф бўйича ядро индекс силжиши ҳисобланди. Лейкоцитлар индекси = $[(4 \text{ миелоцит} + 3 \text{ метаиелоцит} + 2 \text{ таёкча ядроли} + \text{сегмент ядроли}) * (\text{плазмоцитлар}+1)] / [(\text{лимфоцитлар} + \text{моноцитлар}) * (\text{эозинофиллар}+1)]$. Лейкоцитлар индекси = 1 ва ундан кам бўлганда меъёрида деб ҳисобланди. Лейкоцитлар индекси 2-4 га тенг бўлса чегараланган ва некротик жараён, 4-9 оралиғида бўлса максимал бактериал яллиғланиш деб баҳоланди. Ядро силжиши индекси ёки нейтрофилларнинг ядро силжиши индекси барча ёш нейтрофилларни етилган сегмент ядроли нейтрофиллар (миелоцитлар, ёшлари, таёкча ядроли) нисбатидан келиб чиқиб аниқланди. Нейтрофилларнинг ядро силжиш индекси = 0,05-0,1 га тенг; агар 0-0,3 дан катта бўлса яллиғланишни енгил шакли; 0,3-1,0 -ўртача; 1,0 ва ундан юқори бўлса яллиғланишни оғир шакли деб ҳисобланди. Цитокинлар - ИЛ-6, α -ЎНО, VEGF, NTproBNP ларни аниқлаш ярим автомат ИФА ST 360 (China) анализаторида стандартлаштирилган ЗАО “ВЕКТОР БЕСТ” (Россия) реагент йиғмасидан фойдаланилди. Гемостаз тизимининг скринг синамаларидан қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақти, протромбин вақти, халқаро меъёрлаштирилган муносабат, тромбин вақти, фибриноген, тромбоцитлар сони аниқланди. Липопероксидация жадаллиги, малон диальдегит даражаси, антиоксидант тизими ферментатив фаоллиги қондаги каталазалар активлигидан келиб чиқиб баҳоланди. Малон диальдегит Н. Ohkawa ва ҳаммуаллифлар усули ёрдамида тиобарбитур кислотаси синамасидан фойдаланиб аниқланди. Каталаза фаоллиги М.А.Королюк ва ҳаммуаллифлар (1988) тавсия этган усул ёрдамида баҳоланди. Қондаги ўрта молекуляр пептидларнинг даражаси Н.И.Габриэлян ва ҳаммуаллифлар тавсия этган скрининг усулидан фойдаланиб супертанантни ютилиш спектори икки нурли “F 96” спектрометрда 220-310 нм тўлқин узунлигида спектрограмма тузилиб қайд этилди. Лаборатор синамалар бевосита қуйидаги кузатиш босқичларида бажарилди: қон тери орқали коронар аралашув ёки аортакоронар шунтлашдан олдин, улардан бир, 5 кун ва 10-12 ой кейин текширилди. Олинган натижаларга статистик ишлов бериш Medic-Calc программасида ROC усулида амалга оширилди. Натижалар ўрта (М) ва унинг 95% ишончли интервал (95%ИИ) сифатида курсатилган.

Диссертациянинг “Атеросклероз мавжуд беморларда яллиғланишни комплекс лаборатор баҳолаш ва миокард жарроҳлик реваскуляция натижаларини баҳолашда ушбу маркерларни таххисий аҳамияти” деб

номланган учинчи бибида клиник кузатувга олинган шахсий материаллар баён қилинган. Яллиғланиш интенсивлигини даволашгача бўлган кўрсаткичлари таҳлили коронар артерияларни уч томирли зарарланишларида яллиғланиш медиаторлари –ИЛ-6, α -ЎНО ва яллиғланиш эффекторлари – С-реактив оксил ва фибриноген, шунингдек, эндотелиал дисфункция маркерларининг юқорилиги кузатилди. Битта ёки иккита коронар томирлар зарарланган ҳолларда қонда ИЛ-6 ва α -ЎНО назорат гуруҳига нисбатан ошиши аниқланди, С-реатив оксил (СРО) ва эндотелиал дисфункция маркери референс- интервали ҳамда назорат гуруҳи даражасида қолди. α -ЎНО юқори даражасида, ИЛ-6 ва С-реактив оксилни биров кўтарилиши микроваскуляр стенокардияни ўзига хос хусусияти ҳисобланди (2-жадвал).

2-жадвал

Юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда реваскуляризация амалиётидан олдин яллиғланиш маркерлари кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат		1 томир		2 томир		3 томир		Микроваскуляр		Референс-интервал
	М	95% ИИ	М	95% ИИ	М	95% ИИ	М	95% ИИ	М	95% ИИ	
С-реактив оксил, мг/л	4,4	3,1-4,8	5,7	4,6-6,6	5,9	4,2-7,0	7,5*,**,^	5,2-9,4	6,5*,*,^	5,9-9,1	0-5
Фибриноген, мг/л	2234	2100-2600	3187*	2795-3579	3102*	2659-3545	3191*	2730-5578	3007*	2887-3453	2000-4000
ИЛ-6, пг/мл	8,7	5,4-9,4	15,1*	5,7-24,6	15,6*	8,7-21,5	17,5*	8,4-25,8	12,1*	8,1-17,7	0-10
α -ЎНО, пг/мл	4,3	2,1-5,7	6,2*,^	5,1-7,9	8,4*,**	7,0-9,7	9,4*,**	7,0-12,2	11,4*,**	9,7-12,8	0-6
VEGF, пг/мл	124	90-220	156,2^	110,9-188,5	208,6	190,7-310,0	325,4*,*,^	301,2-370,7	137,6	112,8-190,5	10-246

Изоҳ: *- $p < 0,05$ – фарқланиш назоратига нисбатан ишончли; ** - $p < 0,05$ фарқланиш 1-томир гуруҳига нисбатан ишончли; ^ – $p < 0,05$ фарқланиш 2-томир гуруҳига нисбатан ишончли.

VEGF ва фибриногенни кўтарилиши, учта томир зарарланишида эндотелиал дисфункциядан далолат бериши мумкин. Шу билан бир қаторда қон плазмасида тромболитик салоҳиятни ошиши ва лейкограммадаги ўзгаришлар ҳам буни тасдиқлайди. Миқдор жихатидан лейкограмма референс кўрсаткичлар чегарасида бўлса ҳам, аммо нейтрофилли лейкоцитлар морфологиясида сифат даражасида ўзгаришлар мавжудлиги субклиник яллиғланишдан далолат берди (3-жадвал).

Мультифокал атеросклероз (МФА)да яллиғланиш жараёни учун хос бўлган белги назорат гуруҳига нисбатан гиперфибриногенемияни 172%га, С-реактив оксилни 280% гача ва VEGF 243% гача юқори бўлиши ва коронар аиеросклерозга нисбатан статистик ишончли юқорилиги қайд этилди ($P < 0,005$). Шунингдек, МФА лимфоцитларни 23,7% (ИИ 95%:19,0-26,9) нисбий камайиши ва бир вақтнинг ўзида нейтрофиллар ва эозинофиллар шакллари ўзгаришининг кўпайиши қайд этилди. Бу лейкоцитлар индексини 4,06 гача (ИИ95%:3,8-4,4) ва нейтрофилларни ядро силжиши индексини

0,083 (ИИ95%:0,075-0,097) ўзгаришида ўз аксини топди. МФА да метаболик ўзгаришларни ўзига хослиги белгиларсиз кечувчи гиперурикемия – 311% (ИИ95%: 280-378) мкмоль/л ва унга қарама-қарши коронар атеросклерозда 201 (ИИ95%: 190-250) бунда ($p<0,05$) ҳамда ТГ/ЮЗЛП нисбатини ўзгариши кўринишида намоён бўлди. Дислипидемия (2,03) назорат гуруҳига нисбатан (1,7) ишончли фарқ қилди ($p<0,05$). Бу миокард ревазуляризациясидан олдин беморларда салбий ҳолат бўлганлигини тасдиқлайди.

3-жадвал

Юрак ишемик касаллигида ревазуляризациягача бўлган даврда периферик қон кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	назорат		1 томир		2 томир		3 томир		Микроваскуляр		Референс интервали
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
WBC, 10 ⁹ /л	4,9	4,2-6,7	6,1	4,9-7,4	6,7*	5,5-7,8	7,95*,* *	7,1-8,2	6,8*	5,3-7,2	4,0-9,0
Гранулоцитлар (%)	57,4	52,5-64,3	50,1	38,8-61,4	57	44-65	64,8*	59,1-66,3	59,8	52,9-63,1	50-70
Шу жумладан таёқча ядроли (%)	2,0	0,5-2,7	3,0	1,2-3,8	3	2,2-3,9	4,5*,**	3,9-5,0	3,0	2,5-3,5	0-6
Лимфоцитлар (%)	30,6	29,1-32,1	37,4	28,7-46,2	32,3	26,1-38,6	25,25*,**	21,3-28,4	31,2	27-34	19-39
Моноцитлар (%)	3,5	3,0-4,0	6,4	5,9-8,1	7,3	6,0-8,6	6,8*	6,0-7,2	3,1**	2,9-3,9	3,0-11,0
Базофиллар (%)	0,4	0,2-0,6	0,5	0,4-0,6	0,5	0,3-0,8	0,7	0,4-0,8	0,4	0,3-0,6	0-1
Эозинофиллар (%)	1,6	0,9-1,5	1,6	0,8-1,6	1,9	1,1-2,7	1,9	1,4-2,5	1,8	1,5-2,6	0,5-5,0
ЛИИ	0,8	0,5-0,9	2,9*	2,2-3,7	4,0*	3,8-4,2	5,5*,** ,^	4,8-5,3	4,5*,* *	4,0-5,1	<1
Нейтрофилларнинг ядро силжиши индекси	0,021	0,018-0,024	0,062*	0,055-0,064	0,053*	0,051-0,056	0,074*,** ,^	0,059-0,057	0,051*	0,048-0,053	0,010-0,030

Изоҳ: * - $p<0,05$ – фарқланиш назоратига нисбатан ишончли; ** - $p<0,05$ фарқланиш 1-томир гуруҳига нисбатан ишончли; ^ – $p<0,05$ фарқланиш 2-томир гуруҳига нисбатан ишончли.

Тери орқали коронар аралашувлардан кейин дарҳол ўтказилган таҳлилларда яллиғланиш омилларини яъни С-реактив оқсил ва α -ЎНО амалиётгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан бироз юқорилиги аниқланди ва 5 кундан кейин пасайиши кузатилди. Оксидланиш стресси кўрсаткичи малон диальдегит амалиётдан кейинги биринчи куни ишончли ошди ва унинг бешинчи кунда пасайишга мойиллик кузатилди. VEGF кўрсаткичларида ҳам амалиётдан кейинги биринчи кунда кўтарилиш кузатилиб, бешинчи кундан пасайишга мойиллик қайд этилди (4-жадвал). Жадвалда келтирилганидек каталаза фаоллигини биринчи кунда кўтарилиши, 5 кундан эса пасайиши кузатилди. Тери орқали коронар аралашувдан кейинги 5 кунда КФК-МВ пасайиши қайд этилди.

**Тери орқали амалиётдан кейинги даврларда яллиғланиш омиллари,
липопероксидация ва кардиомаркер кўрсаткичлари**

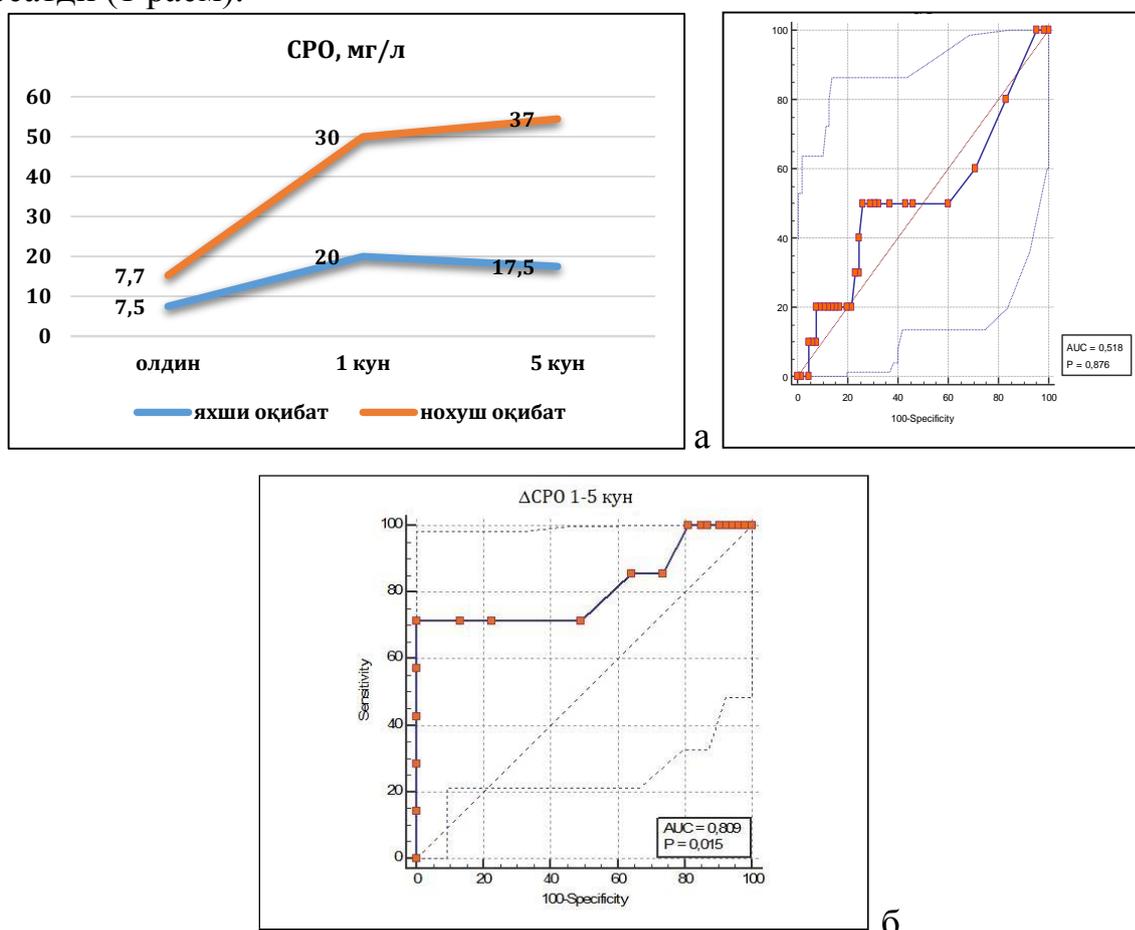
Кўрсаткичлар	Назорат		Олдин		1-кун		5-кун	
	М	95% ИИ	М	95%ИИ	М	95%ИИ	М	95%ИИ
СРО, мг/л	4,4	3,1-4,8	7,4	6,8-7,7	21,2	13,9-28,4	19,8	12,9-26,6
α -ЎНО, пг/мл	4,3	2,1-5,7	8,8	8,8-8,9	9,1*	7,8-10,4	8,6*	7,5-9,8
Фибриноген, мг/л	2234	2100-2600	3114	2700-3654	3049	2887-4276	3096	3004-3220
ИЛ-6, пг/мл	8,7	5,4-9,4	15,9	11,7-18,8	17,1	12,4-19,8	14,7*	11,6-17,8
VEGF, пг/мл	124	90-220	88	76-100	43,1*	29,4-56,8	48,2*	34,3-62,1
МДА, нмоль/мг оксил	4,03	3,76-4,31	8,8	6,9-10,9	10,9*	9,3-12	8,5**	7,2-9,0
Каталаза, мкат/л	20,5	19,7-21,3	31,9	27,8-34,4	46,0*	38-49	41	32-54
ЎМП ₂₇₂	0,059	0,038-0,079	0,185	0,170-0,193	0,390*	0,359-0,437	0,310*,**	0,250-0,379
NTproBNP, пг/мл	73,3	66,4-80,8	72,3	59,0-86,0	88	75-99	71	58-81
КФК, МВ, Е/л	7,1	3,3-15,2	36,1	29,2-39,9	33,6	27,6-34,7	25,4*,**	19,0-28,6
КФК МВ/КФК *100	8,5	0,2-2,3	27,9	25,5-34,8	22,0	18-29	18,0*,**	16-22

Изох: *- $p < 0,05$ – фарқланиш даволаш олдин кўрсаткичларига нисбатан ишончли;

** - $p < 0,05$ фарқланиш 1-кун кўрсаткичларига нисбатан ишончли.

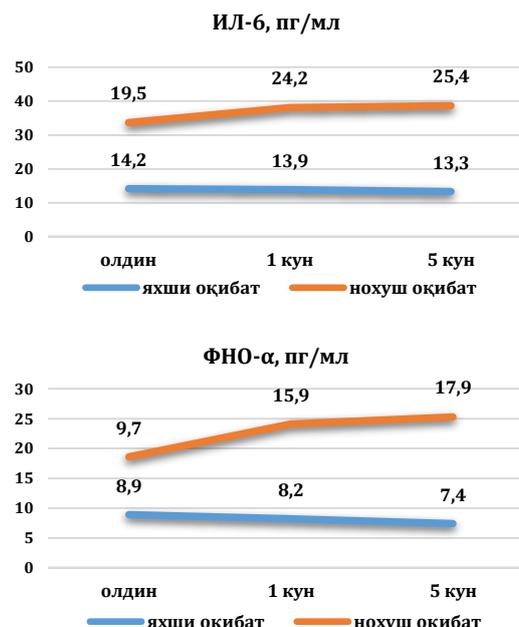
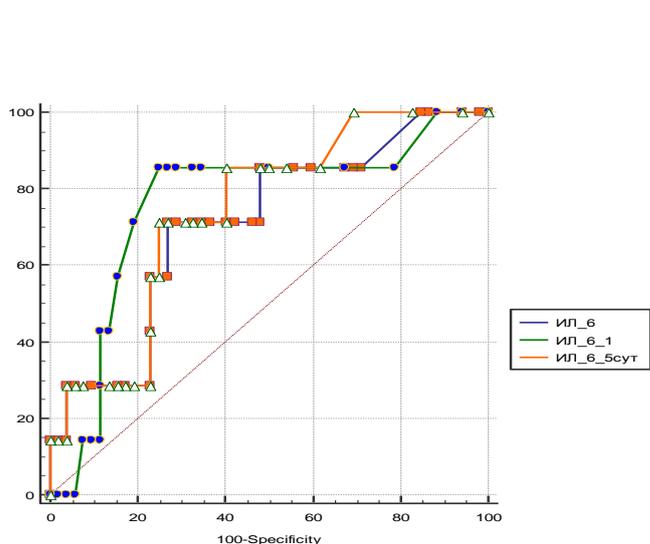
Аммо биринчи кунда жаррохлик амалиётидан олдинги натижалар билан таққосланганда кўрсаткичлар деярли бир хил бўлди. Ушбу натижалар ишемия-реперфузия феномени ривожланганлигини акс эттиради. Бу эса ўз навбатида коронар артерия тармоқларида қон айланишининг тикланиши натижасида, кислородни фаол шакллари фаоллашуви кучайишида ўз исботини топди. Бу ОС-МДА ва ЎМП₂₇₂ ларининг кўпайиши билан намоён бўлди. Эркин радикал оксидланиш жараёнининг кучайиши, ўзи билан ферментатив антиоксидант тизим звеносининг яъни каталазининг ўсишида ўз исботини топди. Тери орқали ўтказилган фаоллашувнинг 5 кунда оксидатив стресснинг пасайиши кузатилди. Бу эса малон диальдегид ва ўрта молекуляр пептидлар миқдорини пасайиши билан намоён бўлди. Мембрана деструктив жараёнини пасайиши, КФК-МВ ва NTproBNP кардиоспецифик маркерларнинг 5 кунда биринчи кунга нисбатан пасайишида ўз исботини топди ($p < 0,05$). Тери орқали коронар аралашув ўтказилганидан кейин сўнгги нуқталарга боғлиқ ҳолда яллиғланиш кўрсаткичлари баҳоланганда айрим ҳолатлар тасдиқланди. Жумладан, амалиётдан кейин ҳаммаси бўлиб 5 кишида VEGF ривожланди ва бу 3,9% ни ташкил қилди, стенокардияни

қайталаниши 11 (8,5%) кишида кузатилди. Умуман олганда 12 ойдан кейин 16 беморда (12,4%) нохуш ҳолатлар қайд этилди. Ушбу гуруҳ беморларда амалиётдан кейинги 5 кунда С-реактив оқсилни ишончли ошиши аниқланди. Тери орқали коронар аралашув ўтказилган ва нохуш оқибатлар кузатилган беморларда 5 кундан сўнг С-реактив оқсилни ишончли даражада кўтарилиши кузатилди. ROC-анализ натижаларига кўра СРОни тери орқали коронар амалиётдан олдинги кўрсаткичлари стентлаш амалиётдан кейинги натижалар билан боғлиқ эмас. Чунки чизма хусусиятига кўра у (area under the curve - AUC) 0,518 бўлган, бу эса синама натижаларини “қониқарсиз”лигини кўрсатмоқда. Лекин стентлашдан кейинги салбий оқибатларни башорат қилишда 5 кунда СРО таҳлилини ўтказиш кўпроқ маълумот беради. Шунингдек, дельта кўрсаткичи тери орқали коронар аралашувини 1-5 кунлари ўтказилганда синама сифати юқорилигини кўрсатди (1-расм).



1-расм. СРОнинг ташхисий аҳамияти. а) тери орқали коронар аралашувдан олдинги СРО оқсилни “қониқарсиз” синама натижаси. б) амалиётдан кейинги 1-5 кунлари аниқланган СРО кўрсаткичлари “қониқарли” синама.

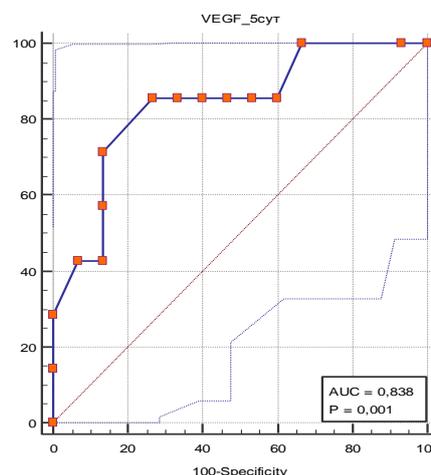
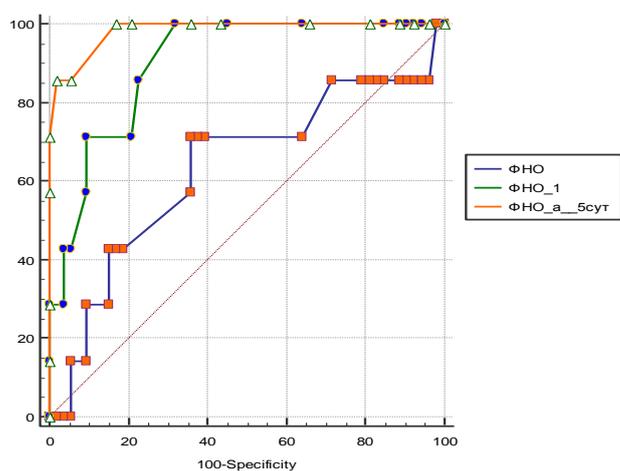
Интерлейкин-6 ташхисий аҳамияти ўрганилганда унинг сезувчанлиги ва спецификлиги 70% эканлиги аниқланди. Тери орқали коронар аралашувдан кейинги 5 куни унинг кўрсаткичларини 17 нг/мл ва ундан юқори бўлиши стентлаш оқибати салбий бўлишидан далолат беради. Кўрсаткични 13-14 нг/мл оралиқдалиги ижобий самарани башоратлашга асос бўлади (2-расм).



2-расм. ИЛ-6 ташхисий аҳамияти. AUC=0,713 аралашув ўтказилган даврга қадар “синама сифати яхши”, ИЛ-6 учун аралашувдан 1-5 кун кейин AUC=0,761 ва 0,742.

α- ўсма некроз омилини нохуш оқибатларини ташхислашда унинг юқори кўрсаткичи аралашувнинг 5 кунда 12 нг/мл бўлганда юқори ахборотли ҳисобланади.

Дори қопламали стентни антипролифератив таъсири сабабли тери орқали ўтказилган амалиётдан кейин VEGF пасайиши кузатилди. Амалиётдан кейинги 5 кунда унинг кўтарилиши нохуш оқибатлар билан боғлиқ. Демак томир эндотелиал ўсиш омили амалиётнинг 5 кунда унинг дельтаси эса 1-5 кунлари юқори ташхисий аҳамиятга эга (3-расм).



3-расм. Тери орқали ўтказилган аралашувдан кейин α- ўсма некроз ва томир эндотелиал ўсиш омиллариинг ташхисий аҳамияти.

Илова: α- ўсма некроз омили - α-УНО; томир эндотелиал ўсиш омили – VEGF;

Стентлаш амалиётини нохуш оқибатларини башоратлаш таҳлили унинг 5 кунда СРО, томир эндотелиал ўсиш омили, α- ўсма некроз омили юқори ахборотли эканлигини тасдиқлади. ИЛ-6 эса аралашувга қадар ўртача маълумот берувчи кўрсаткич ҳисобланади. Нохуш оқибатларни башорат қилишдаги мўлжал кўрсаткичлари 5-жадвалда келтирилган.

**Тери орқали ўтказилган амалиётдан олдин ва кейин яллиғланиш маркерларининг
прогностик аҳамияти**

Синама	Амалиётдан олдин			Амалиётдан кейинги 1-кун			Амалиётдан кейинги 5-кун		
	Cut off	Сезгир- лиги	Специ- фиклиги	Cut off	Сезгир- лиги	Специ- фиклиги	Cut off	Сезгир- лиги	Специ- фиклиги
СРО	Маълумот бермайди			Маълумот бермайди			21 мг/л	85,7%	78,8%
VEGF	98,5 пг/мл	86,7%	70,8%	Маълумот бермайди			44 пг/мл	85,7%	73,3%
α ўНО	Маълумот бермайди			8 пг/мл	99,2%	66,7%	12 пг/мл	88,0%	98,1%
ИЛ-6	17,0 пг/мл	86,0%	75,0%	14 пг/мл	82,7%	70,5%	17 пг/мл	71%	75%

Шундай қилиб, тери орқали аралашувлардан кейин кузатилиши мумкин бўлган нохуш оқибатларни башоратлашнинг қатор биокимёвий маркерлари ҳамда уларни кўрсаткичлари аниқланди ва улар қуйидагича: томир эндотелиал ўсиш омили - 98,5 пг/мл, интерлейкин - 6 - 17 пг/мл ортиқ, амалиётдан кейин 5 кун давомида интерлейкин-6 ва α- ўсма некроз омили барқарор юқори бўлиши С-реактив оксилни динамикада 1 кундан 5 кунгача, томир эндотелиал ўсма омилининг 5 кундаги юқори кўрсаткичи негизда бирга кузатилиши тери орқали ўтказилган амалиётдан 12 ой кейин нохуш оқибатлар кузатилиш эҳтимолини тасдиқлайди. Бу натижалар тери орқали ўтказилган аралашувлар ва стентлаш амалиётидан кейин лаборатор кузатувларни мониторингини ўтказишни мувофиқлаштириш имкониятини яратади. Бунда жарроҳлик амалиётига қадар интерлейкин-6 кўрсаткичлари юқори бўлган беморларга алоҳида диққатни қаратиш, амалиётдан кейинги 5 кунга α- ўсма некроз омили ва шунингдек динамикада 1-5 кунлари С-реактив оксил кўрсаткичлари юқори бўлган беморлар диққат марказида бўлишлари лозим.

Диссертациянинг “Атеросклероз мавжуд беморларда ўтказилган реваскуляризация турига боғлиқ ҳолда яллиғланиш маркерлари кўрсаткичлари ва унинг метаболик хавф омиллари билан боғлиқлиги” деб номланган 4 бобида тери орқали ўтказилган аралашувлар ва коронар шунтлаш амалиётидан кейинги яқин ва узоқ даврдаги натижалар, яллиғланиш ҳамда метаболик синдром таркибий қисмларини динамикадаги ўзгаришлари ёритилган. Шунингдек, асоратларни юзага келишини башоратлашда гликемия ва дислипидемияни ўрни ўрганилиб, уларни ташхисий аҳамиятсиз эканлиги аниқланган. Юқоридагилар билан бир қаторда метаболик синдромни таркибий қисмлари билан яллиғланиш маркерларининг боғлиқлиги ўрганилди. Бунда С-реактив оксил билан глюкоза ($r=0,86$), триглицеридлар ($r=0,78$) ва сийдик кислотаси ($r=0,88$) ўртасида бевосита ишончли мусбат боғлиқлик аниқланди. С-реактив оксил билан юқори зичликдаги липопротеидлар ўртасида ($r= -0,33$) манфий ўрта

даражадаги боғлиқлик қайд этилди. α -ўсма некроз омили билан дислипидемия кўрсаткичлари ўртасида ўртача даражадаги боғлиқлик (α -ўсма некроз омили билан триглицеридлар орасида $r=0,51$ бевосита мусбат ва у билан юқори зичликдаги липопротеидлар ўртасида манфий $-r= -0,48$) аниқланди. Ушбу кўрсаткичлар атеросклероз ва юрак ишемик касаллиги оқибатида ўтказилган ревазуляция амалиётидан кейин кардиометаболик хавф омилларининг яллиғланиш маркерлари орқали билвосита таъсир этишини тасдиқлайди.

Коронар шунтлаш ва стентлаш амалиётидан кейинги бирорта ҳолатда ҳам узоқ муддат ўтгандан сўнг липид профилини назорат гуруҳидагилар даражасида пасайиши қайд этилмади. Триглицеридлар билан юқори зичликдаги липопротеидлар муносабати триглицеридлар ёки холестерин алмашинуви бузилганидан далолат беради ва улар референс кўрсаткичлардан яқин ҳамда узоқ муддатларда ҳам юқориликча қолди. Бу юқори кардиометаболик хавф сақланиб қолганлигидан далолат беради.

ХУЛОСАЛАР

“Миокард ревазуляризациясидан кейинги яллиғланиш лаборатор маркерларининг диагностик аҳамияти” мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Юрак ишемик касаллиги стабил стенокардия III функционал ва 3 та томир зарарланиши билан кечганда беморлар қонида интерлейкин-6, α -ўсма некроз омили, С-реактив оксилни статистик ишончли ошиши, битта томир зарарланганда қонда интерлейкин-6 ва α -ўсма некроз омили медиаторларининг кўтарилиши кузатилади, яллиғланиш эффекторлари С-реактив оксил, фибриноген ва томир эндотелиал ўсиш омили эса назорат гуруҳидан ишонарли фарқ қилмади.

2. Тери орқали аралашув амалиётидан кейин яллиғланишнинг фаоллиги икки фазали хусусиятга эга. Амалиётдан кейинги 1 кунда С-реактив оксилни ошиши ва кейинги 5 кунда унинг пасайиши кузатилади. Оксидланиш стресси динамикаси ишемия – реперфузия феномени мавжудлигини ва у ревазуляцияни биринчи куни кислороднинг актив шакллари фаоллиги генерациясини ҳамда липидлар перекис оксидланиш билан антиоксидант тизими орасидаги мувозанатни амалиётдан кейинги 5 кунда аста-секин тикланганлигини кўрсатди.

3. Юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган баркарор стенокардия III функционал синфда С-реактив оксил ва α -ўсма некроз омилининг бирламчи кўрсаткичлари тери орқали ўтказилган аралашувдан кейинги 12 ойдан кейин кузатиладиган нохуш оқибатлар билан боғлиқ эмас, улардан фарқли ўларок томир-эндотелиал ўсиш омили ва интерлейкин-6 билан ROC таҳлили бўйича бундай боғлиқлик аниқланди. Шунингдек, қуйидаги маркерлар таҳлили тери орқали аралашувдан сўнг нохуш ҳодисалар хавфини кўрсатади: томир-эндотелиал ўсиш омилининг бирламчи кўрсаткичи 98,5 пг/мл ва ундан юқори бўлиши, ИЛ-6 ни 17 пг/мл ва ундан юқорилиги. Тери орқали аралашув

Ўтказилгандан кейинги 5 кунда интерлейкин-6 ва α -ўсма некроз омилини стабил юқорилиги, томир-эндотелиал ўсиш омилини 5 кундаги ўсиши негизда С-реактив оқсил концентрациясини динамикада биринчи ва 5 кунлари ошиши қайд этилади.

4. Коронар атеросклероз мавжуд беморларда С-реактив оқсил билан қондаги глюкоза ($r = 0,86$), триглицеридлар ($r = 0,78$) ва сийдикчил кислотаси ($r = 0,88$) кўрсаткичлари орасида кучли ижобий корреляцион боғлиқлик ва у билан юқори зичликдаги липопротеидлар мувозанати орасида ($r = -0,33$) ўртача салбий боғлиқлик қайд этилди. Бу кардиометаболик хавф омилларини билвосита яллиғланиш жараёнлари орқали таъсир этишини кўрсатади.

5. Тери орқали аралашув ўтказилган юрак ишемик касаллигини стабил стенокардия III функционал синф мавжуд беморларда ИЛ-6 амалиётга қадар, α -ЎНО унинг 5 кунда ва С-реактив оқсил динамикада 1 кундан 5 кун оралиғида юқори бўлса, лаборатор мониторинг ўтказиш зарур бўлади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА**

АБДУЛЛАЕВА САОДАТ ДАНИЯРОВНА

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ
ВОСПАЛЕНИЯ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА**

14.00.25 – Клинико- лабораторная и функциональная диагностика

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2020.2.PhD/Tib1276.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Хайбуллина Зарина Руслановна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Арипов Абдумалик Нигматович доктор медицинских наук, профессор Хаджиметов Абдугафур Ахатович доктор биологических наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за _____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

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

А.Г. Гадаев

Председатель разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Г.С. Халимбетов

Председатель научного семинара при разовом научном совете на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире рост заболеваемости атеросклерозом определяет его медико-социальную значимость. По данным Всемирной организации здравоохранения «...сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), прочно лидируют в ряду причин заболеваемости и смертности во всем мире...»¹. По данным информационного бюллетеня ВОЗ из 56,4 млн. случаев смерти во всем мире в 2015 г. причиной 15 миллионов смертей стала ишемическая болезнь сердца (ИБС). С развитием интервенционной кардиологии и увеличением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) заболеваемость ССЗ снизилась с 3,9% в 1987-1996гг до 2,2% в 2003-2009гг у лиц без сахарного диабета 2 типа (СД2), а для лиц с СД2 – с 11,1 до 5,4% (Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца: «Heart Disease and Stroke Statistics —2017 Update», 2017г). По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость сердечно-сосудистой патологией растет во всем мире, также увеличивается число связанных с этим осложнений, обуславливая актуальность их ранней диагностики и профилактики.

Во всем мире совершенствование диагностики, лечения и профилактики ССЗ является предметом пристального изучения. Важной задачей остаётся изучение механизмов и факторов развития рестеноза стента, тромбоза стентов, неоатерогенеза и рецидива стенокардии после стентирования коронарных артерий. Маркеры воспаления могут иметь диагностически-прогностическое значение при оценке непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения ИБС. В соответствии с вышеизложенным, данная научно-исследовательская работа посвящена исследованию медиаторов и эффекторов воспаления во взаимосвязи с маркерами повреждения кардиомиоцитов (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида - NTproBNP), неоваскулогенеза и эндотелиальной дисфункции (сосудисто-эндотелиальный фактор роста – СЭФР, VEGF), окислительного стресса (малоновый диальдегид -МДА, средние молекулы - СМП, каталаза) в динамике реваскуляризации миокарда. Особое значение имеет разработка клинико-биохимических прогностических маркеров при лечении ИБС.

В нашей стране поставлена важная задача по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи, повышению эффективности, качества и доступности оказания медицинской помощи населению, а также ранней диагностике и внедрению высокотехнологичных методов лечения болезней; создаются патронажные службы для поддержания здорового образа жизни и устранения болезней². Особое внимание уделяется совершенствованию системы

¹ World Health Organization. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. WHO, 2016 Edition. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/en.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № 5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения».

социальной защиты и здравоохранения, в том числе, сокращению сердечно-сосудистых заболеваний, помощи населению в этой сфере, внедрению эффективных методов раннего выявления и лечения заболеваний, повышению качества жизни больных и улучшению прогноза заболеваний.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан: «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» за №УП-5590 от 7 декабря 2018 года и Постановлением Президента Республики Узбекистан: «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» за №ПП-3071 от 20 июня 2017 года, Постановлением Кабинета Министров за №266 от 10 мая 2017 года: «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Для совершенствования диагностики, лечения и профилактики неблагоприятных исходов хирургического лечения ИБС в мире проводится целый ряд целенаправленных научных исследований. В метаанализе, объединившем результаты лечения 6803 пациентов, показано, что острый инфаркт миокарда после ЧКВ составляет 3,9-5,1%, тромбоз коронарного стента возникает в 0,1-1% случаев, рестеноз внутри стента за счет гиперплазии неоинтимы при использовании стентов с лекарственным покрытием – в 2,7-4,9%, а в отдаленном периоде имеют место неоатеросклеротические изменения (Ting T. et al, 2017). Возобновление клинических проявлений ИБС после ЧКВ наблюдается у 4-30% больных в течение первого года после вмешательства (PLATINUM QCA, 2012), при этом частота рецидивов стенокардии в течение пяти лет после реваскуляризации достигает 40% и более (Березовская Г.А., 2019)

Подходы к лечению ИБС постоянно совершенствуются в связи с меняющимися представлениями об атерогенезе, прогрессом в понимании механизмов развития заболевания и его осложнений, успехами современной медицины в области первичной и вторичной профилактики ИБС и новыми возможностями консервативной и оперативной кардиологии. Развитие осложнений (рестеноз) после реваскуляризации чаще всего связано с наличием у больных сахарного диабета, особенно при многососудистом поражении (Титов В.Н., 2009; Ройтман А.П., 2011; Ference VA et al, 2018). Выраженное ремоделирование коронарных артерий провоцируется аутоиммунными процессами и приводит к быстрому прогрессированию атеросклероза в других, нелеченных сегментах артерий.

Эпидемиологические и клинические исследования показали, что величина базового уровня С-реактивного белка (СРБ) – эффектора воспаления, непосредственно связана с риском развития фатального и нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ), инсульта (Проваторов С.И., 2014), а также стеноза коронарных артерий (Тишко В.В., 2015). Доказано значение увеличения ИЛ-6 для повреждения миокарда, т.к. ИЛ-6 в избыточной концентрации разрушает межклеточные связи кардиомиоцитов и фибробластов, нарушает структурные и функциональные свойства межклеточного матрикса (Удачкина Е.В., 2013; Шлевкова Г.В. и соавт., 2019).

Общность воспаления и проатерогенных нарушений метаболизма с патофизиологической точки зрения вполне естественна, поскольку оба синдрома формируют одни и те же клетки: эндотелиальные и гладко-мышечные, фибробласты, моноциты и макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и, в меньшей степени, Т- и В- лимфоциты (Berger A. Et al, 2020). Кроме того, воспалительная реакция способна усугублять атеросклеротический процесс, влияя на перемещение липопротеинов в пределах артерии, т.к. медиаторы воспаления – фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1 и макрофагальный колониестимулирующий фактор увеличивают сродство ЛПНП к эндотелию и гладкомышечным клеткам и увеличивают транскрипцию гена рецептора ЛПНП. Таким образом, возникает порочный круг: окислительная модификация ЛПНП – усиление липопероксидации – хроническое воспаление – усиление адгезии ЛПНП к сосудистой стенке (De Filippis A.P. et al, 2017).

Более того, хроническое субклиническое воспаление, опосредованное участием цитокинов, вырабатываемых в том числе и в висцеральной жировой ткани, и белками острой фазы, продуцируемыми печенью, способствует формированию инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома (Kaumov U.K. et al, 2019). Коронарное шунтирование (КШ) позволяет в течение длительного времени обеспечить нормальную перфузию миокарда через венозные и артериальные шунты, однако, по данным различных авторов, в первый год после операции КШ наблюдается окклюзия 15-20% венозных шунтов, а в каждый последующий год дополнительно закрываются от 1% до 4% шунтов, и может возникнуть необходимость в повторной операции, которая сопряжена с большим риском, чем первичное вмешательство (Зуфаров М.М. и соавт., 2020). В связи с этим актуальными остаются вопросы чувствительности и специфичности различных лабораторных маркеров воспаления в прогнозировании неблагоприятных исходов хирургического лечения ИБС.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного научного проекта ФДСС 12-3: «Роль хронического субклинического воспаления в патогенезе метаболического синдрома, установление диагностической и прогностической значимости его маркеров при атеросклерозе» (2012-2016 гг.).

Цель исследования: установление предиктивной способности маркеров воспаления в прогнозировании риска неблагоприятных результатов лечения и оптимизация лабораторного мониторинга ИБС после реваскуляризации миокарда.

Задачи исследования:

провести комплексную лабораторную оценку воспаления у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения функционального класса III до реваскуляризации миокарда;

исследовать динамику медиаторов и эффекторов воспаления, маркеров окислительного стресса, дисфункции миокарда и эндотелия после реваскуляризации миокарда;

установить диагностическую эффективность и прогностическое значение маркеров воспаления после ЧКВ;

изучить связь воспаления с метаболическими факторами риска после эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда;

разработать лабораторные прогностические критерии риска неблагоприятных результатов эндоваскулярного лечения ИБС стабильной стенокардии.

Объектом исследования были 239 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения ФК-III по классификации CSS, лечившихся в ГУ «РСНПМЦХ им. ак. В. Вахидова» в период с 2012 по 2017 гг.

Предмет исследования составляет определение в сыворотке крови факторов воспаления, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, компонентов метаболического синдрома у больных ИБС.

Методы исследований. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: общеклинические, биохимические (оценка факторов воспаления, эндотоксемии, окислительного стресса), иммунологические (определение ИЛ-6, ФНО- α , СЭФР, NTproBNP), при обработке результатов применён метод построения характеристических кривых (ROC-анализ).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлены закономерности изменения маркеров воспаления в зависимости от поражения коронарных сосудов и мультифокальности атеросклероза;

выявлен характер воспалительного ответа после чрескожного коронарного вмешательства с усилением на 1 сутки после вмешательства и относительной стабилизацией к 5 суткам после ЧКВ;

показаны отличия динамики маркеров воспаления – ФНО-альфа, ИЛ-6, СРБ, фибриногена, СЭФР у лиц с благоприятными и неблагоприятным отдалённым результатом ЧКВ;

установлено, что наибольшей диагностической эффективностью в прогнозировании неблагоприятных исходов ЧКВ является определение фибриногена и ИЛ-6 до вмешательства, определение ФНО- α на 1 сутки после ЧКВ, определение ФНО- α и СЭФР на 5 сутки после ЧКВ.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

выявлены особенности воспалительного ответа после эндоваскулярной и хирургической реваскуляризации миокарда у лиц с метаболическим синдромом;

установлены лабораторные предикторы неблагоприятных исходов ЧКВ и определены пороговые уровни для наиболее информативных показателей;

оптимизирован поэтапный лабораторный мониторинг факторов воспаления, окислительного стресса и эндотоксемии у пациентов после ЧКВ и операций коронарного шунтирования;

установлены оптимальные сроки лабораторного мониторинга маркеров воспаления у больных после реваскуляризации миокарда.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена применёнными современными стандартизированными методами биохимических исследований, адекватными поставленным задачам. Достаточное количество клинического материала позволило провести его статистическую обработку с использованием метода построения характеристических кривых (ROC-анализ). Все выводы основаны на полученных результатах, которые достоверны.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в изучение воспаления на этапах хирургического лечения ИБС. Изучены основные метаболические факторы риска неблагоприятных исходов стентирования коронарных артерий, установлена диагностическая значимость, чувствительность и специфичность маркеров воспаления после хирургического лечения ИБС.

Практическая ценность работы заключается в том, что предложены наиболее информативные лабораторные прогностические маркеры неблагоприятных результатов хирургического лечения ИБС, разработан комплексный лабораторный мониторинг на этапах хирургического лечения ИБС методом ЧКВ. Определены новые тактические аспекты динамического наблюдения за больными ИБС после ее хирургического лечения, позволяющие своевременно прогнозировать и диагностировать субклиническое воспаление и провести профилактику неблагоприятных коронарных событий.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по изучению факторов воспаления на этапах хирургического лечения ИБС разработаны методические рекомендации:

«Диагностическая значимость маркеров системного воспаления у больных коронарным атеросклерозом в динамике хирургического лечения», которые внедрены в практику здравоохранения (справка Министерства здравоохранения №8н-д/121 от 2 сентября 2020 года). Полученные научные результаты по изучению диагностической эффективности маркеров системного воспаления у больных ИБС в динамике хирургического лечения внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в ГУ

«Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова», а также в РНЦЭМП Ташкентского областного филиала и клинику Андижанского Государственного медицинского института (справка Министерства здравоохранения №8н-з/194 от 17 декабря 2020 года). Полученные результаты исследования позволили улучшить качество диагностики и прогноза неблагоприятных исходов хирургического лечения ИБС, что является основой для разработки профилактических мероприятий по улучшению результатов лечения ИБС.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 3 журнальных статей, 2 из которых в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка цитированной литературы и приложений. Объем текстового материала составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводится научная новизна и научно-практическая значимость результатов, представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе (литературный обзор): **«Современное состояние проблемы значимости воспаления в течении атеросклероза, его динамики после хирургического лечения ишемической болезни сердца»** рассматриваются молекулярные механизмы инициации и течения воспаления при атеросклерозе, связь воспаления и метаболического синдрома, спорные вопросы неудовлетворительных результатов хирургического лечения ИБС, механизмы развития осложнений ЧКВ.

Во второй главе диссертации: **«Клиническая характеристика материала и использованных методов исследования»** приведена характеристика материалов исследования. В исследование вошло 239 больных ИБС стабильной стенокардией напряжения функционального класса III. Средний возраст больных составил 59,2 (95%ДИ: 58,4-62,7) лет; мужчин было 192(80,3%), женщин – 47(19,7%), преобладали лица среднего и пожилого возраста, согласно классификации ВОЗ. Из 239 больных ИБС, изолированное поражение сосудов коронарного бассейна было у 178 (74,5%), у остальных 61 (25,5%) был мультифокальный атеросклероз с поражением сосудов коронарного, каротидного и бассейна брюшной аорты. Полный кластер метаболического

синдрома по критериям JIS выявлен у 103 (43,1%) больных ИБС; 40 (16,7%) больных ранее перенесли хирургическую реваскуляризацию миокарда. Первичное обращение для хирургического лечения по поводу ИБС было у 199 больных (152 м/47ж), у 16 из них было микроваскулярное поражение, у 183 – поражение 1-3 сосудов (табл.1).

Таблица 1

Распределение больных ИБС в зависимости от поражения

К-во сосудов	Коронарный атеросклероз		МФА		Всего	
	n	%	n	%	n	%
1 сосуд	37	22,6	0	0	37	18,6
2 сосуда	54	32,9	21	60,0	75	37,7
3 сосуда	57	34,7	14	40,0	71	35,7
Микроваск.	16	9,8	0	0	16	8,0
Всего	164	100	35	100	199	100

Из 183 пациентов ЧКВ проведено 129 больным, операции коронарного шунтирования – 54 пациентам. Через 12 месяцев после вмешательства ЧКВ МАСЕ - «большие неблагоприятные коронарные события» (коронарная смерть, повторная реваскуляризация, ОИМ) развились у 5 (3,9%), возврат стенокардии, в том числе вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза – у 11 (8,5%), в целом неудовлетворительный результат ЧКВ выявлен у 16 (12,4%) больных.

Методика изучения базовой метаболической панели включала проведение биохимического анализа крови на автоматическом анализаторе VITROS-350, оценка гемограммы была проведена на автоматическом гематологическом анализаторе серии 5-DIFF «BS-5800», Mindray (China). Морфологию лейкоцитов изучали в окрашенных мазках по Май-Грюнвальду; рассчитывали лейкоцитарные индексы - ЛИИ и индекс ядерного сдвига по Кальф-Калифу: $ЛИИ = [(4 \text{ миелоцита} + 3 \text{ метамиелоцита} + 2 \text{ палочкоядерных} + \text{ сегментоядерные}) * (\text{плазмоциты} + 1)] / [(\text{лимфоциты} + \text{ моноциты}) * (\text{эозинофилы} + 1)]$. Нормальным значением считали ЛИИ=1 и менее; Индекс ядерного сдвига рассчитывали, исходя из суммы всех молодых нейтрофилов, отнесенных к зрелым сегментоядерным формам (миелоциты, юные, палочкоядерные) нейтрофилов: $ИЯСН = (\text{миелоциты} + \text{ юные} + \text{ палочкоядерные}) / \text{сегментоядерные нейтрофилы}$. За нормальные величины принимали ИЯСН = 0,05-0,1; при значениях более 0-0,3 – легкая степень воспаления; 0,3-1,0 – средняя; 1,0 и более – тяжелая степень воспаления. Цитокины ИЛ-6, ФНО-альфа, а также СЭФР, NTproBNP - определены на полуавтоматическом ИФА анализаторе ST-360 (Китай) стандартными наборами реагентов производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия). Применяли скрининговые тесты оценки гемостатаза. Оценка интенсивности липопероксидации проводилась по уровню МДА, активность ферментативного звена АОС - по активности каталазы крови. Концентрацию МДА определяли тестом с тиобарбитуровой кислотой по методу Н. Ohkawa et all. Активность каталазы исследовали по Королюк М.А. и соавт. (1988). Уровень СМП в плазме крови оценивали с по

Н.И.Габриэлян и соавт. Регистрацию спектров поглощения супернатанта осуществляли с помощью двухлучевого спектрофотометра "F 96" при длинах волн от 220 до 310 нм с построением спектрограммы. Лабораторные тесты проводились на этапах наблюдения: непосредственно перед ЧКВ либо КШ, на 1 сутки после вмешательства, на 5-7 сутки после вмешательства, через 10-12 месяцев после реваскуляризации миокарда. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Medic-Calc, применен метод ROC-анализа.

В третьей главе диссертации: «Комплексная лабораторная оценка воспаления у больных атеросклерозом и диагностическая значимость маркеров в прогнозировании исходов хирургической реваскуляризации миокарда» представлены результаты собственных исследований.

Изучение интенсивности воспаления до вмешательства показало, что при трехсосудистом поражении коронарных артерий имело место увеличение как медиаторов воспаления – ИЛ-6, ФНО-альфа, так и эффекторов воспаления – СРБ и фибриногена, а также маркера эндотелиальной дисфункции СЭФР (табл.2).

Таблица 2

Маркеры воспаления у больных ИБС до реваскуляризации

Пок-ль	Контр.		1 сосуд		2 сосуда		3 сосуда		микроваск		Референс-интервал
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
СРБ, мг/л	4,4	3,1-4,8	5,7	4,6-6,6	5,9	4,2-7,0	7,5*,**, ^	5,2-9,4	6,5*, **, ^	5,9-9,1	0-5
ФИБР, мг/л	223	2100-2600	3187*	2795-3579	3102*	2659-3545	3191*	2730-5578	3007*	2887-3453	2000-4000
ИЛ-6, пг/мл	8,7	5,4-9,4	15,1*	5,7-24,6	15,6*	8,7-21,5	17,5*	8,4-25,8	12,1*	8,1-17,7	0-10
ФНО-а пг/мл	4,3	2,1-5,7	6,2*, ^	5,1-7,9	8,4*, **	7,0-9,7	9,4*, **	7,0-12,2	11,4*, **	9,7-12,8	0-6
СЭФР, пг/мл	124	90-220	156, 2^	110,9-188,5	208, 6	190,7-310,0	325,4*, *, ^	301,2-370,7	137,6	112,8 - 190,5	10-246

Примечание: *- $p < 0,05$ -отличия статистически значимы от контроля; ** - $p < 0,05$ отличия статистически значимы от подгруппы с 1 сосудистым поражением; ^ – $p < 0,05$ отличия статистически значимы от подгруппы с 2 сосудистым поражением.

При одно- и двухсосудистом поражении коронарных артерий в крови относительно контроля увеличивался фибриноген, ИЛ-6 и ФНО-а, тогда как СРБ и СЭФР находились в пределах референс-интервала и значений контрольной группы. Особенности воспаления при микроваскулярной стенокардии был высокий уровень ФНО-а, умеренное увеличение ИЛ-6 и СРБ. Возможно, увеличение СЭФР и фибриногена у больных с трехсосудистым поражением указывает на выраженную эндотелиальную дисфункцию и повышение тромбогенного потенциала плазмы крови, которые сочетались с изменениями лейкограммы. Количественные изменения лейкограммы находились в пределах референсных значений, однако обнаруживались

качественные сдвиги морфологии нейтрофильных лейкоцитов, характеризующие умеренную выраженность субклинического воспаления (табл.3).

Таблица 3

Показатели периферической крови у больных ИБС до реваскуляризации

Показатель	контроль		1 сосуд		2 сосуда		3 сосуда		микроваск		Реф. Интерв.
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
WBC, 10 ⁹ /л	4,9	4,2-6,7	6,1	4,9-7,4	6,7*	5,5-7,8	7,95*,**	7,1-8,2	6,8*	5,3-7,2	4,0-9,0
Гранулоциты, %	57,4	52,5-64,3	50,1	38,8-61,4	57	44-65	64,8*	59,1-66,3	59,8	52,9-63,1	50-70
в том числе п/я, %	2,0	0,5-2,7	3,0	1,2-3,8	3	2,2-3,9	4,5*,* *	3,9-5,0	3,0	2,5-3,5	0-6
Лимфоциты, %	30,6	29,1-32,1	37,4	28,7-46,2	32,3	26,1-38,6	25,25*,**	21,3-28,4	31,2	27-34	19-39
Моноциты, %	3,5	3,0-4,0	6,4	5,9-8,1	7,3	6,0-8,6	6,8*	6,0-7,2	3,1**	2,9-3,9	3,0-11,0
Базофилы, %	0,4	0,2-0,6	0,5	0,4-0,6	0,5	0,3-0,8	0,7	0,4-0,8	0,4	0,3-0,6	0-1
Эозинофилы, %	1,6	0,9-1,5	1,6	0,8-1,6	1,9	1,1-2,7	1,9	1,4-2,5	1,8	1,5-2,6	0,5-5,0
ЛИИ	0,8	0,5-0,9	2,9*	2,2-3,7	4,0*	3,8-4,2	5,5*,* *,^	4,8-5,3	4,5*,**	4,0-5,1	<1
ИЯСН	0,021	0,018-0,024	0,062*	0,055-0,064	0,053*	0,051-0,056	0,074*,**, ^	0,059-0,057	0,051*	0,048-0,053	0,010-0,030

Примечание: * - $p < 0,05$ -отличия статистически значимы от контроля; ** - $p < 0,05$ отличия статистически значимы от подгруппы с 1 сосудистым поражением; ^ – $p < 0,05$ отличия статистически значимы от подгруппы с 2 сосудистым поражением.

Особенностями воспаления при МФА были гиперфибриногенемия до 172% от контроля, увеличение СРБ до 280% и СЭФР до 243% от контроля, что было статистически значимо больше, чем при КА ($p < 0,05$). Также у лиц с МФА было снижение относительного содержания лимфоцитов до 23,7% (95%ДИ:19,0-26,9) при увеличении молодых форм нейтрофилов и эозинофилов, что нашло отражение в изменении параметров ИЯСН = 0,083 (95%ДИ: 0,075-0,097) и ЛИИ до 4,06 (95%ДИ: 3,8-4,4). Метаболическими особенностями при МФА были бессимптомная гиперурикемия до 311 (95%ДИ: 280-378) мкмоль/л против 201 (95%ДИ: 190-250) при КА ($p < 0,05$); дислипидемия, которая проявилось в изменении соотношения ТГ/ЛПВП до 2,03 против 1,7 в контроле ($p < 0,05$), что указывает на неблагоприятный метаболический фон у больных ИБС перед реваскуляризацией миокарда.

Анализ факторов воспаления в динамике после ЧКВ показал, что непосредственно после ЧКВ происходила активация воспаления, т.к. было увеличение относительной исходной концентраций СРБ, ФНО-а с последующей тенденцией к снижению к 5 суткам. Для СЭФР было характерно

снижение концентрации на 1 сутки после ЧКВ относительно уровня до вмешательства с последующим снижением к 5 суткам. Динамика маркеров окислительного стресса показала, что концентрация МДА достоверно увеличивалась на 1 сутки после ЧКВ, и имела тенденцию к снижению на 5 сутки после вмешательства. Аналогичную тенденцию имел уровень СМП-272 (табл.4).

Таблица 4

Факторы воспаления и липопероксидации, кардиомаркеры после ЧКВ

Показатель	контроль		до		1 сут		5 сут	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
СРБ, мг/л	4,4	3,1-4,8	7,4	6,8-7,7	21,2	13,9-28,4	19,8	12,9-26,6
аФНО, пг/мл	4,3	2,1-5,7	8,8	8,8-8,9	9,1*	7,8-10,4	8,6*	7,5-9,8
Фибриноген, мг/л	2234	2100-2600	3114	2700-3654	3049	2887-4276	3096	3004-3220
ИЛ-6, пг/мл	8,7	5,4-9,4	15,9	11,7-18,8	17,1	12,4-19,8	14,7*	11,6-17,8
СЭФР, пг/мл	124	90-220	88	76-100	43,1*	29,4-56,8	48,2*	34,3-62,1
МДА, нмоль/мг белка	4,03	3,76-4,31	8,8	6,9-10,9	10,9*	9,3-12	8,5**	7,2-9,0
Каталаза, мкат/л	20,5	19,7-21,3	31,9	27,8-34,4	46,0*	38-49	41	32-54
СМП, E ₂₇₂	0,059	0,038-0,079	0,185	0,170-0,193	0,390*	0,359-0,437	0,310*,**	0,250-0,379
NTproBNP, пг/мл	73,3	66,4-80,8	72,3	59,0-86,0	88	75-99	71	58-81
КФК, МВ, Е/л	7,1	3,3-15,2	36,1	29,2-39,9	33,6	27,6-34,7	25,4*,**	19,0-28,6
КФК МВ/КФК*100	8,5	0,2-2,3	27,9	25,5-34,8	22,0	18-29	18,0*,**	16-22

Примечание: * - различия статистически значимы относительно данных до лечения, $p < 0,05$;
 ** - различия статистически значимы относительно данных на 1 сут, $p < 0,05$.

Как видно из табл.4, активность каталазы статистически значимо увеличивалась на 1 сутки после вмешательства, несколько уменьшаясь на 5 сутки после ЧКВ. Уровень КФК-МВ достоверно снижался на 5 сутки после ЧКВ, а на 1 сутки был сравним с таковым до вмешательства. Эти результаты отражают развитие феномена ишемии-реперфузии, когда в ответ на восстановление кровотока по коронарным артериям произошло усиление генерации АФК. Об этом свидетельствует увеличение маркеров ОС – МДА и СМП-272. Усиление процессов свободно-радикального окисления повлекло за собой активацию ферментативного звена АОС- каталазы, что проявилось ее увеличением.

На 5 сутки после ЧКВ интенсивность ОС снизилась, что проявилось тенденцией к уменьшению МДА, СМП, а уменьшение мембранодеструктивных процессов отразилось на уровне кардиоспецифических маркеров – КФК-МВ и NTproBNP, которые на 5 сутки были достоверно ниже, чем на 1 сутки после ЧКВ ($p < 0,05$).

Оценка параметров воспаления в зависимости от конечной точки – отдаленного результата ЧКВ, позволила выявить некоторые закономерности.

Всего МАСЕ развились у 5 больных после ЧКВ, что составило 3,9%, возврат стенокардии был у 11 (8,5%), в целом через 12 месяцев неблагоприятный результат после ЧКВ был у 16 больных, что составило 12,4%. У больных с неблагоприятным результатом ЧКВ динамика СРБ в первые 5 дней после ЧКВ была в сторону достоверного увеличения. ROC-анализ показал, что исходный уровень СРБ до ЧКВ не был связан с исходом стентирования т.к. площадь под характеристической кривой (area under curve -AUC) была 0,518, а это характеризует тест как «неудовлетворительный». Тем не менее, в прогнозировании неблагоприятного результата ЧКВ информативным оказалось определение СРБ на 5 сутки, а также разности (Δ) этого показателя между 1 и 5 сутками после ЧКВ, для которых было установлено «очень хорошее качество теста» (рис.1).

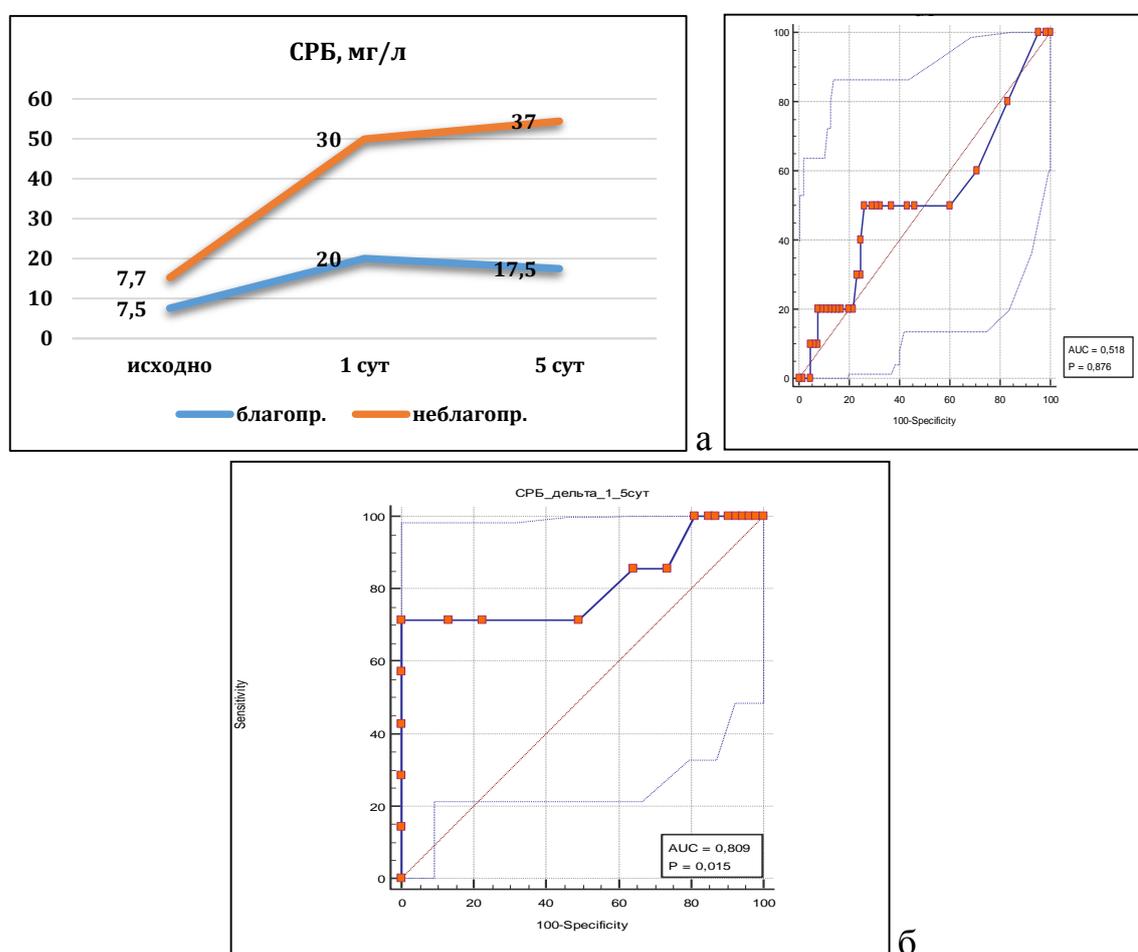


Рис.1. Диагностическая значимость определения СРБ. (а) СРБ до ЧКВ: «неудовлетворительное качество теста»; б) СРБ Δ 1-5сут: «очень хорошее качество теста».

Оценка диагностической значимости ИЛ-6 показала, что этот показатель имеет «хорошее качество теста». Пороговым значением для прогнозирования плохого результата ЧКВ были значения ИЛ-6 более 17 пг/мл на 5 сутки после ЧКВ; концентрация ИЛ-6 менее 13-14 пг/мл ассоциировалась с благоприятным результатом ЧКВ. Для ФНО-а благоприятный результат ЧКВ был ассоциирован с концентрацией ФНО на 1 и 5 сутки в пределах 7-8 пг/мл

(рис.2). Оценка диагностической значимости ФНО-альфа показала, что наиболее информативным для прогноза МАСЕ является определение этого показателя на 5 сутки после ЧКВ при пороговом значении 12 пг/мл. Исходный уровень ФНО-альфа обладал средней диагностической значимостью.

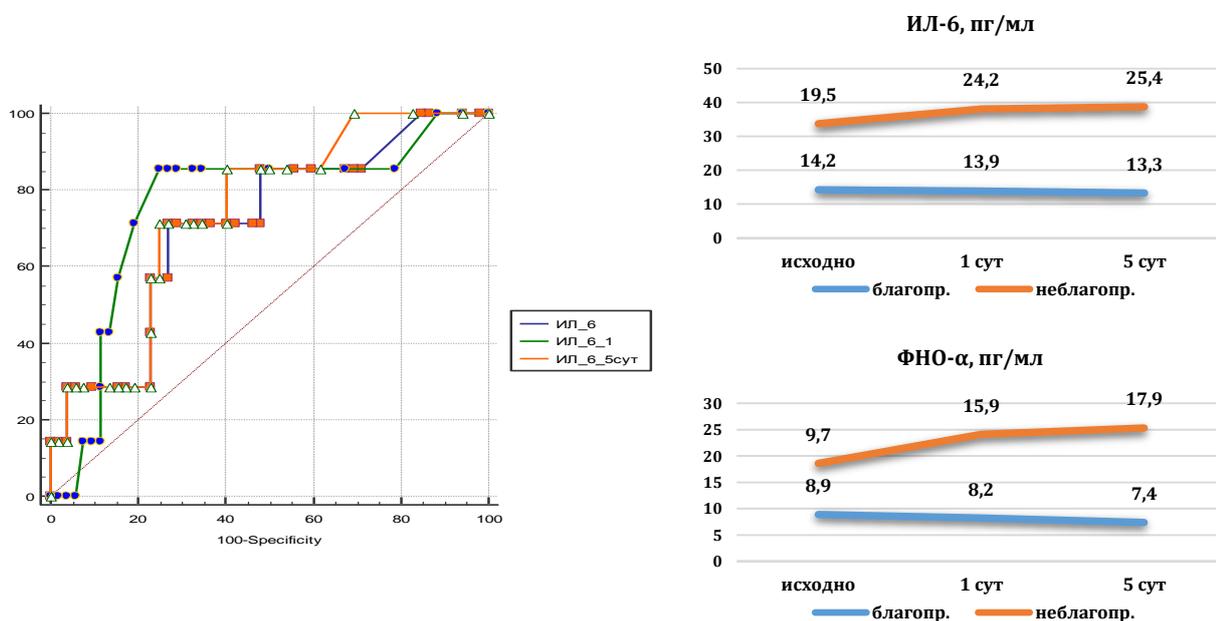


Рис.2. Диагностическая значимость определения ИЛ-6 («хорошее качество теста», т.к. AUC=0,713 для ИЛ-6 до ЧКВ; AUC=0,761 и 0,742 на 1 и 5 сутки после ЧКВ).

Изучение уровня СЭФР показало, что после ЧКВ наблюдалось его снижение, что обусловлено антипролиферативным эффектом лекарственного покрытия стентов. При этом, повышение концентрации СЭФР к 5 суткам было связано с неблагоприятным отдаленным результатом ЧКВ. Наибольшей диагностической эффективностью обладало определение СЭФР на 5 сутки, а также его дельта между 1-5 сутками (рис.3).

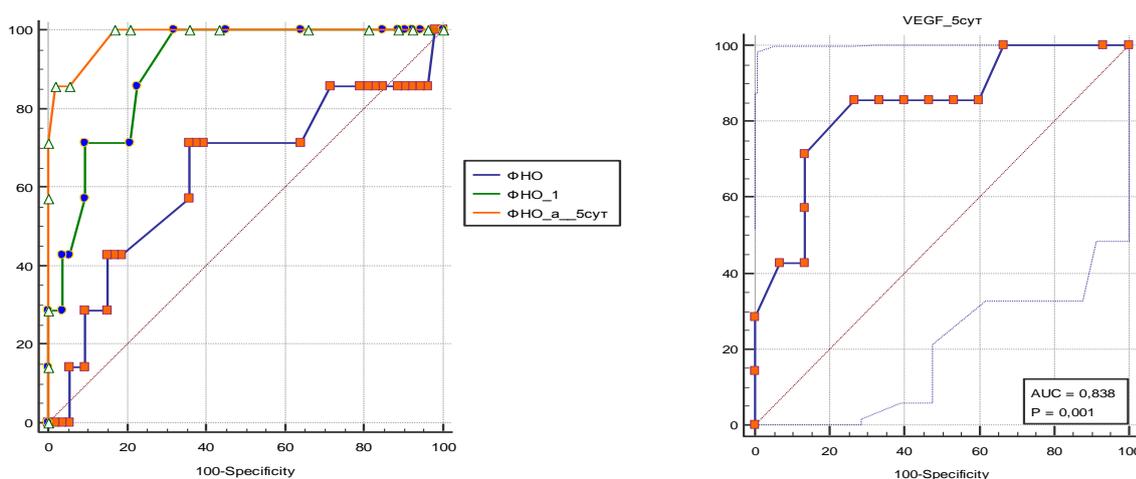


Рис.3. Диагностическая значимость определения ФНО-а и СЭФР после ЧКВ.

Сравнительный анализ прогностического качества моделей показал, что наиболее информативно для прогноза неблагоприятного результата стентирования определять СРБ, СЭФР, ФНО-альфа на 5 сутки, ИЛ-6 со средней информативностью – до вмешательства. Таким образом, установлена

предиктивная способность в определении риска МАСЕ и неблагоприятного исхода ЧКВ ряда биохимических маркеров: это исходный уровень СЭФР более 98,5 пг/мл, ИЛ-6 - более 17 пг/мл, т.к. до лечения необходимо использовать тест с наибольшей чувствительностью; стабильно высокий уровень ИЛ-6 и ФНО-а в течение 5 суток после ЧКВ, а именно определение концентрации ФНО-а на 5 сутки, т.к. именно этот тест обладает наибольшей специфичностью, что важно при оценке результатов лечения. Доказано, что увеличение концентрации СРБ в динамике от 1 к 5 суткам после ЧКВ на фоне увеличения СЭФР на 5 сутки ассоциированы с высоким риском МАСЕ через 12 месяцев после вмешательства. (табл.5).

Таблица 5

Прогностическое значение маркеров воспаления до после ЧКВ

Тест	до			1 сутки			5 сутки		
	Cut off	Чувств.	Спец.	Cut off	Чувств.	Спец.	Cut off	Чувств.	Спец.
СРБ	Не информативно			Не информативно			21 мг/л	85,7%	78,8%
СЭФР	98,5 пг/мл	86,7%	70,8%	Не информативно			44 пг/мл	85,7%	73,3%
ФНО-а	Не информативно			8 пг/мл	99,2%	66,7%	12 пг/мл	88,0%	98,1%
ИЛ-6	17,0 пг/мл	86,0%	75,0%	14 пг/мл	82,7%	70,5%	17 пг/мл	71%	75%

Эти результаты являются основой для оптимизации лабораторного мониторинга у больных после ЧКВ и КШ. Пристального внимания требуют больные с высоким уровнем ИЛ-6 до операции и высоким уровнем ФНО-а на 5 сутки после ЧКВ, а также те пациенты, у которых отмечается увеличение СРБ в динамике от 1 к 5 суткам.

В четвертой главе диссертации: «Уровень маркеров воспаления в зависимости от вида реваскуляризации, связь воспаления с факторами метаболического риска у больных атеросклерозом» представлены непосредственные и отдаленные результаты ЧКВ и КШ в аспекте динамики синдрома воспаления и компонентов метаболического синдрома. Оценка диагностической значимости уровней гликемии, дислипидемии показала отсутствие их информативности в прогнозе МАСЕ. В тоже время, были выявлены корреляционные связи компонентов метаболического синдрома и маркеров воспаления. Была выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и уровнем глюкозы ($r=0,86$), СРБ и триглицеридов ($r=0,78$), СРБ и мочевой кислоты ($r=0,88$); отрицательная средней силы связь была между СРБ/ЛПВП ($r= - 0,33$). Связь ФНО-а с параметрами дислипидемии была средней силы (прямая для ФНО/ТГ – $r=0,51$ и обратная для ФНО/ЛПВП – $r= -0,48$), что указывает на значительный вклад провоспалительных цитокинов на развитие системного воспаления при ИБС. Это указывает на опосредованное через воспаление действие факторов кардиометаболического риска на течение атеросклероза и ИБС после реваскуляризации миокарда. Соотношение ТГ/ЛПВП, характеризующее преобладание нарушений

триглицеридов, либо холестерина обмена, было достоверно выше референс-значений как в ранние, так и отдаленные сроки после операций коронарного шунтирования и ЧКВ. Это свидетельствует о сохраняющемся высоком кардиометаболическом риске у больных ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования по диссертационной работе доктора философии (PhD) на тему: «Диагностическая значимость лабораторных маркеров воспаления после реваскуляризации миокарда» были сформулированы следующие выводы:

1. При ИБС стабильной стенокардии ФК III с поражением 3 сосудов статистически значимо увеличивается в крови концентрация интерлейкина-6, фактора некроза опухолей альфа, СРБ, тогда как у больных с однососудистым поражением в крови увеличиваются только медиаторы воспаления: ФНО-а и ИЛ-6, а эффекторы воспаления – С-реактивный белок, фибриноген, а также СЭФР статистически значимо не отличаются от контроля.

2. Активация воспаления после ЧКВ носит двухфазный характер, когда на 1 сутки отмечено увеличение относительной исходной концентрации СРБ с последующим ее снижением к 5 суткам. Динамика окислительного стресса показала наличие феномена ишемии-реперфузии, с активацией генерации активных форм кислорода на 1 сутки после реваскуляризации миокарда и постепенным восстановлением равновесия ПОЛ/АОС на 5 сутки после ЧКВ.

3. Исходный уровень С-реактивного белка и ФНО-а у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения ФК III не был связан с отдаленным результатом ЧКВ через 12 месяцев, тогда как для СЭФР и ИЛ-6 такая зависимость была установлена; по результатам ROC-анализа предиктивной способностью в определении риска МАСЕ после ЧКВ обладают следующие маркеры: исходный уровень СЭФР более 98,5 пг/мл, ИЛ-6 - более 17 пг/мл; стабильно высокий уровень ИЛ-6 и ФНО-а в течение 5 суток после ЧКВ, увеличение концентрации СРБ в динамике от 1 к 5 суткам после ЧКВ на фоне увеличения СЭФР на 5 сутки.

4. У больных коронарным атеросклерозом после реваскуляризации миокарда выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и уровнем глюкозы ($r=0,86$), СРБ и триглицеридов ($r=0,78$), СРБ и мочевой кислоты ($r=0,88$); отрицательная средней силы связь была между СРБ/ЛПВП ($r= - 0,33$), что указывает на опосредованное через воспаление действие факторов кардиометаболического риска.

5. Лабораторный мониторинг после ЧКВ требуется больным ИБС СС ФК III с высоким уровнем ИЛ-6 до операции и высоким уровнем ФНО-а на 5 сутки после ЧКВ, а также тем пациентам, у которых отмечается увеличение СРБ в динамике от 1 к 5 суткам после ЧКВ.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

ABDULLAEVA SAODAT DANIYAROVNA

**DIAGNOSTIC VALUE OF LABORATORY MARKERS OF
INFLAMMATION AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION**

14.00.25 – Clinical functional and laboratory diagnostics

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

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2020.2.PhD/Tib1276.

Doctoral dissertation was carried out at the Republican specialized scientific-practical medical center of surgery named after academician V. Vakhidov.

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

Scientific adviser: **Khaybullina Zarina Ruslanovna**
Doctor of Medical Sciences, Docent

Official opponents: **Aripov Abdumalik Nigmatovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Hojimetov Abdugafur Akhatovich
Doctor of Biological Sciences, Professor

Leading organization: **Tashkent pediatric medical institute**

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2021, at ____ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

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

A.G. Gadaev
Chairman of the One-time Scientific Council
for the Award of Scientific Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the One-time Scientific
Council for the Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Docent

G.S. Khalimbetov
Chairman of the One-time Scientific Seminar
at the Scientific Council for the Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medical
Sciences, Docent

INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

The aim of the study was to establish the predictive ability of inflammatory markers in predicting the risk of adverse treatment results and to optimize laboratory monitoring of coronary heart disease after myocardial revascularization.

The object of the study was 239 patients with coronary heart disease with stable stress angina FC-III according to the CSS classification, who were treated at the State Institution "RSNPMCH named after ak.V. Vakhidova" in the period from 2012 to 2017.

The scientific novelty of the study is as follows:

the regularities of changes in the markers of inflammation depending on the lesion of coronary vessels and the multifocality of atherosclerosis were established;

the nature of the inflammatory response after percutaneous coronary intervention was revealed with an increase on 1 day after the intervention and relative stabilization by 5 days after PCI;

differences in the dynamics of inflammatory markers – TNF-alpha, IL-6, CRP, fibrinogen, SEFR in individuals with favorable and unfavorable long-term results of PCI are shown;

it was found that the greatest diagnostic effectiveness in predicting adverse outcomes of PCI is the determination of fibrinogen and IL-6 before the intervention, the determination of TNF-a on the 1st day after PCI, the determination of TNF-a and SEFR on the 5th day after PCI.

The implementation of research results. Based on the scientific results obtained on the determination of inflammatory factors in the period of surgical practice in patients with ischemic heart disease:

Methodological recommendation "Diagnostic significance of systemic markers of inflammation in the period of surgical practice in patients with coronary atherosclerosis" is approved (reference book of the Ministry of Health № 8n-d/121 of September 2, 2020). This methodological recommendation made it possible to reduce the negative consequences of surgical practice in patients with ischemic heart disease, as well as to choose alternative principles of diagnosis and prediction;

The scientific results obtained in the practice of surgery in patients with ischemic heart disease to reduce adverse effects and select alternative principles of diagnosis and prognosis, applied to health practice, including the Tashkent regional branch of the Republican Scientific and Practical Center of Emergency Medicine and Andijan State Medical Institute (reference of the Ministry of Conservation No. 8n-z / 194 of 17 December 2020). The practical application of the obtained results has allowed to improve the early diagnosis of coronary atherosclerosis, especially the detection of subclinical inflammation in the surgical and endovascular stages of myocardial revascularization.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, practical recommendations and list of references. The volume of the dissertation is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Khaybullina Z., Abdullaeva S. The link between intensity of inflammation, dislipidemya and reactive oxygen species generation at atherosclerosis // Problems of biology and medicine. - 2020. - №2(118). - P.12-18. (14.00.00; №19).

2. Хайбуллина З.Р., Абдуллаева С.Д. Медиаторы и эффекторы воспаления при коронарном атеросклерозе – связь с неоангиогенезом и метаболическим синдромом // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана, 2020. - №3. - С. 18-23. (14.00.00; №17).

3. Nazirov F.G., Khaybullina Z.R., Abdullaeva S.D. Predictive value of inflammatory mediators and effectors in coronary atherosclerosis - its link with adverse outcomes of percutaneous coronary intervention // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2020.-№10 (10).- P.788-795. (14.00.00; №2).

II бўлим (II часть; II part)

4. Хайбуллина З.Р., Абдуллаева С.Д. Диагностическая значимость маркеров системного воспаления у больных коронарным атеросклерозом в динамике хирургического лечения // Методические рекомендации, Ташкент, 2020.-38с.

5. Косникова И.В., Баженов Л.Г., Хайбуллина З.Р., Абдуллаева С.Д. Выраженность системного воспаления у больных с метаболическим синдромом при операциях реваскуляризации миокарда // Хирургия Узбекистана. - 2013. - №2. - С. 32-35.

6. Абдуллаева С.Д., Баженов Л.Г., Джумаева Н.Э., Усманходжаева Г.Х. Цитомегаловирусная инфекция у больных ИБС// Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2013. спецвыпуск. – С.12-15.

7. Хайбуллина З.Р., Абдуллаева С.Д., Собиров Ж.Г. Сравнительная оценка уровня факторов воспаления при периферическом и коронарном атеросклерозе // Вестник НГПУ, 2015. – №4. – С.68-76, DOI: <http://dx.doi.org/10.15293/2226-3365.1504.07>

8. Nazirov F.G., Khaybullina Z.R., Khashimov Sh.Kh., Sharapov N.U., Makhmudov U.M., Abdullaeva S.D. Cardiometabolic risk reduction after laparoscopic sleeve gastrectomy // Journal of cardiorespiratory research.-2020.-№1.-P.54-59.

9. Косникова И.В., Хайбуллина З.Р., Белова О.А., Абдуллаева С.Д. Маркеры хронического субклинического воспаления у кардиохирургических пациентов с различными компонентами метаболического синдрома// Сборник тезисов Республиканской НПК «Метаболический синдром: проблемы и достижения», 2014.-С. 80-81.

10. Хайбуллина З.Р., Абдуллаева С.Д., Собиров Ж.Г. Мультифокал хамда периферик атеросклерозда метаболик синдром таркибий қисимларининг уйғунлиги // Кардиология Узбекистана.-2015.-№2 (36).-С.153-154.

11. Хайбуллина З.Р., Шарапов Н.У., Абдуллаева С.Д., Круглова К.А. Связь метаболического синдрома с системным воспалением и окислительным стрессом у лиц с предожирением // Терапевтический вестник Узбекистана.-2015.-№3.-С.159.

12. Хайбуллина З.Р., Мухамеджанов М.Т., Абдуллаева С.Д., Косникова И.В., Шарапов Н.У. Динамика провоспалительных цитокинов, фактора роста эндотелия и мозгового натриурического пептида после реваскуляризации миокарда // Кардиология Узбекистана, 2016.-№1-2 (39-40).-С.341.

13. Khaybullina Z.R., Bahritdinov F.Sh., Abdullaeva S.D., Makhamatjanov M.T., Sabirov J.G. Syndrome of system inflammation at the peripheral and coronary atherosclerosis, comparative evaluation of its intensity and grade// Кардиология Узбекистана, 2016.-№1-2 (39-40).-С.225.

14. Шарапов Н.У., Абдуллаева С.Д. Атеросклероз ва семизиликни доридармон билан даволашни яхшилаш учун метаболик синдромнинг, оксидловчи стресс ва юрак етишмовчиликнинг лаборатор маркерларини хирургик даволаш босқичларда солиштирма равишда ўрганиш // Сборник материалов Республиканской НПК «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с международным участием). – 2017. – С.464-465.

15. Хайбуллина З.Р., Абдуллаева С.Д. Вклад метаболического синдрома в развитие системного воспаления и окислительного стресса при ишемической болезни сердца // Кардиология Узбекистана, 2017.-№2.-С. 155-156.

16. Хайбуллина З.Р., Абдуллаева С.Д., Шарапов Н.У., Руми Л.Р. Связь окислительного стресса с эндотелиальной дисфункцией и функциональным состоянием миокарда при ишемической болезни сердца // Кардиология Узбекистана, 2017.-№2.-С. 154-155.

17. Khaybullina Zarina, Abdullaeva Saodat. Biomarkers of the Cardimetabolic Risk and System Inflammation in Preobese and Obese Women // J Clin Exp cardiolog 2017, 8:5 (Suppl) <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9880-C1-069>. (World Heart Congress, May 22-24, 2017. Osaka, Japan).

18. Zarina Khaybullina, Mirjamol Zufarov, Nodir Sharapov, Saidarifkhon Murtazaev, Saodat Abdullaeva. Oxidative stress-induced effects on proinflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor after interventional treatment of coronary heart disease// J Clin Exp Cardiolog 2017; 8:6(Suppl): 89. DOI: 10/4172/2155-9880-C1-072 (18th Annual Cardiologists Conference, June 19-21, Paris, France).

19. Abdullaeva S.D., Khaybullina Z.R., Nishantaev M.K. Biochemical markers of subclinical inflammation at patients with coronary atherosclerosis and metabolic syndrome // Материалы НПК «Проблемы биофизики и биохимии-2020», 22 мая 2020г.-С. 3.

20. Abdullaeva S.D., Khaybullina Z.R. Diagnostic value of inflammatory markers, tumor necrosis factor-alpha and vascular endothelial growth factor at atherosclerosis// Abstracts of The IX Annual International Scientific-Practical Conference “Medicine Pressing Questions” May 6-8, 2020, Baku, AZERBAIJAN.-2020.-P.31. <https://doi.org/10.21467/abstracts.97>.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 18 июня 2021 года
Объем – 2,2 уч. изд. л. Тираж – 40. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1058-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru