

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ТУЛЯГАНОВА ДИЛДОРА КАРИМОВНА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БЕМОРЛАРИДА УЗОҚ МУДДАТЛИ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ДАВРИДАГИ МИОКАРД
РЕМОДЕЛЛАШУВИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК, МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
ВА ТЕРАПЕВТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Туляганова Дилдора Каримовна

Юрак ишемик касаллиги беморларида узок муддатли реабилитация
давридаги миокард ремоделлашувининг патогенетик, молекуляр-
генетик ва терапевтик жихатлари..... 3

Туляганова Дильдора Каримовна

Патогенетические, молекулярно-генетические и терапевтические
аспекты ремоделирования миокарда при ишемической болезни
сердца в процессе длительной реабилитации..... 25

Tulyaganova Dildora Karimovna

Pathogenetic, molecular genetic and therapeutic aspects of
myocardial remodeling in coronary heart disease
during long-term rehabilitation..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ТУЛЯГАНОВА ДИЛДОРА КАРИМОВНА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БЕМОРЛАРИДА УЗОҚ МУДДАТЛИ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ДАВРИДАГИ МИОКАРД
РЕМОДЕЛЛАШУВИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК, МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
ВА ТЕРАПЕВТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2019.4.DSc/Tib397 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий–амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Аляви Баҳром Анисхонович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хамраев Абдор Асрорович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бобоев Қодиржон Тўхтабоевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамедова Муяссар Гафурджановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент Давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2023 йил «_____» _____ да тарқатилди.

(2023 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д. А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) замонавий жамиятнинг муҳим тиббий ва ижтимоий-иқтисодий муаммосидир. Касалликнинг учраши ва тарқалиши, шунингдек, ёш ва меҳнатга лаёқатли ёшдаги одамларда юрак-қон томир касалликларидан (ЮҚТК) ўлим кўрсаткичларини кўпайиши бу патологиянинг нафақат тиббий, балки ижтимоий аҳамиятини ҳам белгилайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...барча ўлим ҳолатларининг 31%и юрак қон-томир тизими касалликлари оқибатида келиб чиқади...»¹. Кўп марказли тадқиқотлар натижаларига кўра, ЮҚТКдан сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бўлган беморларда ўлим кўпроқ учрайди. Уларда тўсатдан ўлим хавфи юрак етишмовчилиги бўлмаган беморларга нисбатан 5 баравар юқоридир².

Жаҳон миқёсида ЮИК негизида, чап қоринча (ЧҚ) ремоделлашувига олиб келувчи юрак етишмовчилигини ривожланишини ўрганиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Дори терапиясига чидамли ЮИКнинг оғир, барқарор ривожланувчи шаклларида ўлим ва ногиронликни камайтиришнинг энг самарали даволаш усули ҳозирги кунда тери орқали аралашувлар (ТОА), хисобланади. Коронар артерияларни стентлаш амалиёти юракнинг қайта ремоделлашувига ижобий таъсир кўрсатишига шубҳа йўқ. Қайси ҳолларда коронар томирларга стент қўйиш миокарднинг қайта ремоделлашувига сабаб бўлиши ва қайси ҳолларда фақат ЧҚнинг кейинги ремоделлашувини тўхтатиши номаълумлигича қолмоқда.

Генетик текширувлар натижаларига кўра юрак ишемик касаллиги ривожланишида мойилликка олиб келадиган генларнинг бир қатор полиморф вариантлари аниқланган. Ушбу тадқиқотлар натижаларида қарама-қарши фикрлар айтилган ва уларни қўллаш бўйича ҳамон умумий консенсус йўқ. Бундан ташқари, ген полиморфизмида ирқий ва этник фарқлар мавжуд бўлиб, бу тадқиқотнинг ўзбек популяциясида олиб боришда муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини тубдан ислоҳ қилиш, аҳолига кўрсатиладиган тиббий хизматни ривожлантириш, шу жумладан ЮИК билан оғриган беморларни олиб бориш, даволаш ва назорат қилиш, аҳоли ўртасида эрта ўлим ва касалланиш даражасини пасайтириш бўйича бир қатор вазифалар белгиланган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш...»³ каби муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари зиммасига юкланмоқда. Кардиология соҳасини босқичма-босқич ривожлантириш, юрак-қон томир касалликларини олдини олиш, хавф омилларини эрта аниқлаш ва даволаш самарадорлигини ошириш, шу жумладан юқори технологияли усуллардан фойдаланган ҳолда

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

² ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. European Heart Journal, 2016, 37 (27): 2129-2200

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590–сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

юрак қон томир касалликларини эрта ташхислаш, уларнинг кечишини башорат қилиш, даволаш чораларини ишлаб чиқиш ва натижада касалланиш, ногиронлик ҳамда ўлим даражасини пасайтириш, беморларнинг ҳаёт сифати ва прогнозини яхшилаш устувор вазифаларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамидан аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар таҳлили⁴.

ЮИК билан оғриган беморларни даволашнинг эндоваскуляр усулларидадан фойдаланиш самарадорлиги бўйича илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртлирида олиб борилади, жумладан: Kings College (Англия), Center for Cardiovascular Research Charité (Германия), Centro Cardiologico MONZINO (Италия), Institut Cardiovasculaire Paris Sud, La Clinique Saint-Hilaire (Франция), California Hospital Medical Center, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital (США), Kyoto University Hospital, Tokyo University Hospital (Япония), Geneva University Hospitals (Швейцария), Department of Hemodynamics, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College (Польша), В.А.Алмазов номидаги Миллий тиббий тадқиқот маркази, Россия кардиология илмий-ишлаб чиқариш мажмуаси, Академик Э.Х.Мешалкин номидаги Миллий тиббий тадқиқот маркази, Профилактика тиббиёти миллий тиббий тадқиқот маркази (Россия).

ЮИКни даволашда эндоваскуляр усулларни қўллаш самарадорлиги, узок муддатли натижаларини ўрганиш бўйича бир қатор илмий, амалий натижалар олинди, жумладан: ушбу усулларнинг самарадорлиги клиник ва ангиографик кўрсаткичларга кўра касалликнинг клиник кечишини, беморларнинг прогнозини ва ҳаёт сифатини яхшиланиши исботланган (Center for Cardiovascular Research Charity, California Hospital Medical Center, New York-Presbyterian Hospital, Jagiellonian University Medical College, Профилактик тиббиёт миллий тиббий тадқиқот маркази, В.А.Алмазов номидаги Миллий тиббий тадқиқот маркази); юракни қайта ремоделлашувини яхшиланиши ва

⁴ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.kcl.ac.uk, www.charite.de, www.cardiologicomonzino.it, www.dignityhealth.org, www.cuimc.columbia.edu, www.nyp.org, www.kuhp.kyoto-u.ac.jp, www.hug.ch, www.teikyo-hospital.jp, www.uni-heidelberg.de, www.univ-agadez.edu.ne, www.umb.edu.pl, www.ucl.ac.uk, www.ninds.nih.gov, www.utoronto.ca, www.aub.edu.lb сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

узок муддатли натижаларни баҳолашда асоратларни камайиши асосланган (La Clinique Saint-Hilaire, Kyoto University Hospital, Columbia University Medical Center, Академик Э.Х. Мешалкин номидаги ФДУ Миллий тиббий тадқиқот маркази); касалликнинг клиник кечиши ва шаклини, функционал ангиографик мезонларни ҳисобга олган ҳолда беморларни даволаш ва бошқариш стандартларини қўллаш учун тамойиллар яратилди (Centro Cardiologico MONZINO, Geneva University Hospitals, Tokyo University Hospital, Россия кардиология илмий-ишлаб чиқариш мажмуаси).

Ҳозирги кунда дунёда ЮИКни ташхислаш ва даволаш бўйича қатор устувор тадқиқотлар олиб борилмоқда, шу жумладан уни аниқлашда эндоваскуляр усулларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш, турли стентлардан фойдаланган ҳолда даволаш усулларини ишлаб чиқиш, касалликнинг кечишини ва аралашувдан кейинги асоратларни башорат қилиш, беморларнинг клиник кўриниши ва ҳаёт сифатини яхшилаш, тез ва узок муддатли натижалар самарадорлигини ошириш, тромбоз, рестенознинг патогенетик механизмларида иштирок этувчи омилларни аниқлаш орқали асоратларни камайтириш ва прогнозни яхшилаш.

Муаммонининг ўрганилганлик даражаси. Инсон геномини ўрганиш нафақат ген, балки кўп омилли касалликларнинг ҳақиқий эрта, пресимптоматик ташхисини қўйишда муҳим аҳамият касб этди. Тиббиётнинг "генетизацияси" молекуляр тиббиётнинг пайдо бўлишига олиб келди. Прогнозли тиббиёт - бу клиник-лаборатор ва асбобий мезонлар асосида, шу жумладан молекуляр тадқиқот усулларига асосланган ҳолда, касаллик ривожланиши ва ўзгаришининг индивидуал хавфини баҳолашга имкон берадиган тиббиёт фанининг янги соҳасидир. Ушбу йўналиш муҳим профилактика, шу жумладан фаол чораларнинг бошланғич нуқтаси ва йўналишини аниқлаш имконини беради.

Генетик мойиллик нуқтаи назаридан ЮИК шаклланишида энг катта рол ўйнайдиган симпатоадренал тизим (САТ) ва ренин-ангиотензин тизими (РАТ) фаолияти учун масъул бўлган генларнинг турли босқичларидаги полиморфизмига - гуморал омилларнинг экспрессиясини тартибга солишдан ферментлар фаоллигини кодловчи генларгача (индукторлар ва ингибиторлар), гуморал тартибга солиш молекулаларининг метаболизми ва эффектор хужайралар рецепторлари тузилишига тегишлидир. САТ ва РАТнинг генетик полиморфизми клиник ўзгаришлар ва деярли барча юрак-қон томир патологиялари - гипертензия, коронар артерия касаллиги, 2-тоифа диабет ва бошқалар, шу жумладан юрак-қон томир патологиясининг асоратлари сифатида СЮЕ ривожланишига мойиллик ва бошқалар. Бугунги кунда тиббиёт фанида алдостерон синтаза, ангиотензинга айлантирувчи фермент, ўсимта некрози омили- α (ЎНО- α), β -адренергик рецепторлари, бўлмача натриуретик пептид, эндотелиал NO-синтаза ва бошқа генлари биринчи ўринда туради. Генетика тадқиқотлари ҳар бир алоҳида популяцияга хосдир, чунки турли аллелларнинг тарқалиши ҳар хил: бир популяциядаги минор аллел бошқа миллий ва ҳудудий популяцияда асосий аллелга айланиши мумкин.

Адабиётда натриуретик пептид (НУП) тизими (NPPA; NPPB; NPPC; NPR1; NPR2; NPR3; CORIN) генларининг полиморфизмлари коронар артерияни аортокоронар шунтлашдан кейин миокард дисфункциясининг ривожланиши билан боғлиқлиги ҳақида маълумотлар мавжуд. NPPA/NPPB генларидаги етита полиморфизм (rs632793, rs6668352, rs549596, rs198388, rs198389, rs6676300, rs1009592) операциядан кейинги хасталик хавфини камайтириш билан боғлиқлиги аниқланиб, (ирсиятнинг кўшимча модели бўйича имконият нисбати 0,44-0,55; $p=0,010-0,036$), ва тўртта NPR3 ген полиморфизми (rs700923, rs16890196, rs765199, rs700926) операциядан кейинги миокард дисфункцияси хавфи ортиши билан боғлиқ эди (ирсиятнинг рецессив моделига кўра имконият нисбати 3,89-4,28, $p = 0,007-0,034$).

Юрак-қон томир касалликлари шаклланиши ва ривожланиши учун масъул бўлган генларнинг генетик полиморфизмини ўрганиш натижаларидаги фарқлар, турли популяциялардаги генетик полиморфизмнинг хусусиятлари ҳамда кўп сонли эффектор оқсиллар ва иштирок этувчи генлар билан боғлиқ. Бугунги кунда ишемик СЮЕ билан оғриган беморларда ген аллелларининг аниқланган вариантларининг прогностик аҳамияти тўғрисида ҳали ҳам аниқ маълумотлар йўқ, бу такрорий/сурункали ишемия ва/ёки инфарктдан кейинги даволаниш туфайли миокарднинг патологик қайта тузилишига асосланган. Юқоридаги маълумотлар турли хил эффекторларнинг генетик полиморфизмини СЮЕ ривожланишига таъсири бўйича тадқиқотнинг долзарблигини белгилайди ва бу ушбу тадқиқот учун мавзуни танлашда асос бўлди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС.15.15.1-сонли амалий лойиҳа доирасида "Ген полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда яшовчан миокардни аниқлаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш" ҳамда ПЗ-20170927350 лойиҳаси "Юрак ва қон томирларини ишемик ремоделлашувини ривожланишининг клиник, генетик ва нейрогуморал механизмларини аниқлашга асосланган юрак ишемик касаллигини дифференциал терапияси ва олдини олишнинг янги усулларини ишлаб чиқиш" мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2015-2020 й).

Тадқиқотнинг мақсади миокард патологик ремоделлашуви ва унинг динамикасини даволашнинг турли усуллари негизида, натрийуретик пептид ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг генотипларига боғлиқ ҳолда юрак ишемик касаллигининг барқарор шакллари бўлган беморларни бошқариш чораларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

НУП тизимининг фаоллигига ва яллиғланиш ҳолатига қараб ЮИЖнинг барқарор шакллари бўлган беморларда миокарднинг тузилиш ва функционал ремоделлашуви хусусиятларини баҳолаш;

НУП тизимининг генетик полиморфизмини ва унинг ЮИКнинг барқарор шакллари бўлган беморларда миокардни патологик ремоделлашувини ЭхоКГ белгиларига таъсирини аниқлаш;

яллиғланишга қарши цитокинларнинг генетик полиморфизмини ва унинг ЮИКнинг барқарор шакллари бўлган беморларда миокарднинг структур ва функционал ремоделлашув фаоллигига таъсирини аниқлаш;

даволашнинг қўлланилган тамойиллигига қараб, ЮИКнинг барқарор шакллари бўлган беморларда миокард ремоделлашувининг ЭхоКГ кўрсаткичларини йиллик динамикасини баҳолаш;

НУП цитокинларининг ва яллиғланишнинг генетик полиморфизмини турли хил даволаш усуллари негизида миокарднинг тузилмавий ва функционал ремоделлашув жараёнлари динамикасига таъсирини аниқлаш;

тадқиқот натижаларига кўра, ЮИК билан оғриган беморларни бошқариш тамойилларини танлаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида, даволанган СЮЕ билан асоратланган ЮИК бор 232 нафар беморлардан иборат.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник, интервенцион, лаборатор-инструментал, иммунологик ва молекуляр генетик тадқиқот усуллариининг натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида клиник, функционал (эхокардиография (ЭхоКГ), доплер ЭхоКГ, коронар ангиография (КАГ)), биокимёвий (натрий уретик пептид (НУП), иммунологик (интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ўсма некрози омили- α (ЎНО- α)), молекуляр генетик (НУП, ИЛ-1, ИЛ-6, ЎНО- α генлар) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек миллатига мансуб юрак ишемик касаллиги барқарор бўлган беморларда натрийуретик пептид, интерлейкин-1, интерлейкин-6, ўсма некроз омили- α кодловчи генлари минор аллелининг полиморфизмининг тарқалиши ва ишемик кардиомиопатиянинг ривожланишига таъсири асосланган;

юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда натрийуретик пептид генининг минор аллели сезиларли даражада кам учраши ва сурункали юрак етишмовчилигида (СЮЕ) миокарддаги камроқ аниқ патологик ўзгаришлар билан боғлиқлиги исботланган;

юрак ишемик касаллиги барқарор бўлган беморларда интерлейкин-1, интерлейкин-6, ўсма некроз омили- α генларининг касаллик ривожланишининг молекуляр-генетик детерминантлари аниқланган ҳамда улар билан миокарднинг яққол ифодаланган патологик ремоделлашувлари орасида узвий боғлиқлик мавжудлиги асосланган;

ишемик этиологияли СЮЕ бор беморларда қўлланилган эндоваскуляр реваскуляризация, ҳамда муқобил медикаментоз терапия усуллариини фонидида интерлейкин-1, интерлейкин-6 ва ўсма некрози омили- α минор аллели генларининг камроқ мослашувчан ремоделланиш билан ассоциацияда эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилардан иборат:

муқобил медикаментоз даво (ММТ) ва коронар реваскуляризация негизида ЮИК нинг барқарор шакллари бўлган беморларда миокардни структур ва функционал ремоделланишининг ўзига хослиги НУП генлари ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг генетик полиморфизмига боғлиқлиги аниқланган;

ЮИКнинг барқарор шакллари бўлган беморларда чап қоринча қон отиш фракцияси 52% ёки ундан кам бўлганда коронар реваскуляризация ишемик кардиомиопатия ва СЮЕ ривожланиши ва авж олиш хавфини камайтириши аниқланган;

чап қоринча қон отиш фракцияси 52% дан юқори бўлган ЮИКнинг барқарор шакллари мавжуд беморларда ЎНО-α ва ИЛ-1 генларининг генетик полиморфизмини ўрганиш СЮЕ ривожланиш хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳини аниқлашни ва коронар реваскуляризация ўтказилиши прогнозни яхшилаш имконини берган;

олинган натижалар ЮИКнинг барқарор шакллари бўлган беморларда ишемик кардиомиопатия ривожланишининг патогенетик механизмлари асосида беморларни олиб бориш йўналишлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, етарли миқдорда материалларга, клиник, функционал, лаборатория ва генетик усуллари асосланганлиги, натижалари халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулосалар ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ММТ негизида ва муваффақиятли реваскуляризациядан сўнг ЮИК бўлган беморларда СЮЕ ривожланиши беморларнинг генетик хусусиятлари билан боғлиқ бўлиши билан асосланган. СЮЕ патогенезида иштирок этган фақат 4 та оқсилнинг 1 SNPсида генетик полиморфизмнинг таъсири ўрганилди ва ишемик кардиомиопатиянинг патогенезини тўлиқ назорат қилиш имкони бўлмади, бу эса ўз навбатида, кейинги тадқиқотлар учун йўналиш бўлиб хизмат қилиши билан изоҳланади.

Ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, тавсия этилган ЮИК билан оғриган беморларни даволаш тамойилларини танлаш йўллари қўллаш СЮЕ ривожланиш хавфини ҳамда касалхонага ётиш ва, ўлим хавфини камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Юрак-қон томир касалликларининг клиник-патогенетик жиҳатлари ва генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда даволаш бўйича олинган илмий тадқиқот натижалари асосида:

ЮИК бўлган беморларда миокард ремоделлашуви жараёнларини ташхислаш натижалари асосида ишлаб чиқилган “Цитокин генларининг полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда, ЮИК билан оғриган беморларда миокард ремоделлашуви жараёнларини ташхислашнинг замонавий усуллари”

мавзуси бўйича услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 майдаги 8 н-р/491-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ЮИК негизида миокард ремоделлашуви жараёнларини кечишига генетик кўрсаткичларни таъсири ўрганиш ва даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

ЮИК бўлган беморларда эндоваскуляр миокард реваскуляризациясидан сўнг юрак функциясини текшируви натижалари асосида ишлаб чиқилган “Клиник ва генетик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда эндоваскуляр миокард реваскуляризациясидан кейин реабилитация босқичида ЮИК бўлган беморларда юракни ремоделлашув жараёнларини башорат қилиш усули” услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 21 июндаги 8 н-р/677-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома эндоваскуляр миокард реваскуляризациясидан сўнг ЮИК бўлган беморларнинг клиник ва генетик хусусиятлари асосида миокард ремоделлашувини ривожланиш йўллари ташхислашни имконини берган;

Юрак ишемик касалликларини ташхислаш ва даволаш бўйича ўтказилган тадқиқотнинг олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Жиззах вилоят бўлими, республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Қорақалпоғистон Республикаси ҳудудий филиали, Наманган вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент вилояти ихтисослаштирилган соматик шифохонаси, Жиззах ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказларида амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 25 июлдаги 8н-з/385-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этилиши юрак ишемик касаллигини ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш, ҳамда сурункали юрак етишмовчилиги билан асоратланган беморларнинг узок муддатли реабилитация босқичидаги ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та, жумладан 3 та халқаро илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 53 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, шулардан 11 таси маҳаллий ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 152 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йуналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва илмий натижалари, олинган натижаларнинг ишончлилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий ахамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш руйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузулиши буйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**СЮЕ нинг эпидемиологик ва патогенетик жихатлари**» деб номланган биринчи бобида СЮЕ эпидемиологияси ва прогнозини тавсифловчи адабиётлар шарҳи, бу касалликнинг шаклланиши ва ривожланишида генетик омиллар ва тизимли яллиғланиш реакциясининг ўрни хақида батафсил тавсилот берилган. Шунингдек, айни вақтда ягона энг мақбул ташхислаш усули хақидаги фикрлар тарқоклиги ва аксарият холларда анъанавий даволаш терапиясининг самарадорлиги кутилганидан анча пастлиги, бу йўналишдаги келгуси тадқиқотлар олиб борилиши зарурлигини тақазо этилиши кўрсатиб берилган.

2-боб «**Материал ва тадқиқот усуллари**» тадқиқот лойиҳаси ва фойдаланиланилган барча ташхислаш ва статистик усулларни тавсифлайди.

Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий марказида даволанган ЮИК стабил стенокардияли, сурункали юрак етишмовчилиги билан асоратланган 232 нафар бемор тиббий кўриқдан ўтказилди.

Тадқиқот ишемик СЮЕ бўлган беморларни ўз ичига олди: 40 ёшдан 82 ёшгача бўлган эркаклар ва аёллар (ўртача ёши $60,73 \pm 9,86$ йил) ташкил қилди.

Юрак ишемик касаллиги ташхисини кўйиш, касалликнинг клиник кўриниши, анамнез, лаборатор ва инструментал маълумотларга асосланган. СЮЕ даражаси (функционал синф - ФС) Нью-Йорк юрак ассоциациясининг (НУНА) таснифига мувофиқ аниқланди ва функционал синф (ФС) сифатида шаклланди. Касалликнинг давомийлиги $8,7 \pm 3,56$ йилни ташкил қилди. Барча беморларга коронар ангиография (КАГ) ўтказилди ва миокард реваскуляризацияси учун кўрсатмалар аниқланди.

Бошқарув тактикасига кўра, беморлар 2 гуруҳга бўлинган: тери ости коронар аралашув (ТКА) гуруҳига КАГ натижаларига кўра коронар артерияларни стентлашдан ўтказилган 127 бемор, ММТ гуруҳига реваскуляризациядан бош тортган 105 бемор киритилган.

ММТ таркибига қуйидагилар киради: бета-блокаторлар, ангиотензинга айлантурувчи фермент ингибиторлари/ангиотензин рецепторлари блокаторлари, алдостерон антагонистлари, ацетил-КоА редуктаза ингибитори. Шунингдек, кўрсатмаларга кўра, беморлар антикоагулянт, антиаритмик дорилар, тугун диуретиклар қабул қилинган.

Кузатув муддати 12 ой давом этди.

Назорат гуруҳи 20 нафар кўнгиллилардан иборат бўлиб, улар жинси ва ёши бўйича мос келадиган ва юрак-қон томир патологияси бўлмаган беморлардир.

Тадқиқотга кўшилиш мезонлари Образцов-Стражеско таснифига кўра СЮЕ 2 ва 3 босқичлари ва I-II ФС НУНА, миокард инфаркти бўлган беморларда тадқиқотга кўшилишдан камида 6 ой олдин мавжудлиги ва тадқиқотда иштирок этиш учун хабардор қилинган розилик эди.

Тадқиқотга киритилган барча беморлар ва НГ вакиллари миокарднинг структур ва функционал ҳолатини баҳолаш учун эхокардиографиядан ўтдилар, периферик веноз қонда НУП, ИЛ-1, ИЛ-6 ва ЎНО- α концентрациясини ўлчаш ва НУП, ИЛ-1, ИЛ-6 ва ЎНО- α генларининг танланган мононуклеотид фрагментлари (SNP) генотипнинг гомо/гетерозиготликнинг минор аллелларини изоляция қилиш билан генотипини аниқлаш. Кузатув йилининг охирида ЮИК бўлган беморлар бошқариш тактикасига ва ўрганилаётган цитокинларнинг генотипларига қараб, миокардни ремоделланиш динамикасини ва СЮЕ авж олишини баҳолаш учун ЭхоКГ назоратидан ўтказилди.

Тадқиқот давомида олинган барча маълумотлар Excel хулоса жадвалларига киритилган. Гуруҳларнинг характеристикалари сифатида ўртача арифметик қийматлар ва уларнинг стандарт хатоларидан фойдаланилган. Гуруҳдаги фарқлар Студент t-тести ёрдамида баҳоланди. Корреляция таҳлили Пирсон корреляция мезони ва таққосланган жуфтликлар сонини ҳисобга олган ҳолда жадваллар бўйича ишончлилигини баҳолаш ёрдамида амалга оширилди.

3-6 боблар тадқиқот натижаларига бағишланган. 3-боб «**ЮИК билан оғриган беморларда цитокин ҳолати ва миокардни қайта тиклаш**» ЮИК билан оғриган беморларда (ЮИК гуруҳи) ва соғлом одамларда (назорат гуруҳи (НГ)) гемодинамик кўрсаткичларни таққослайди (1-жадвал). Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморлар гуруҳида қўлланиладиган асосий терапияга қарамадан, систолик артериал босим (САБ) даражаси НГга нисбатан 8,20% га юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,05$, гуруҳлараро фарқнинг аҳамияти). Диастолик артериал босим (ДАБ) даражасига кўра, ЮИК ва НГ билан оғриган беморларнинг гуруҳлари солиштириш мумкин эди, аммо ЮИК билан оғриган беморларда юрак уриш тезлиги НГга қараганда 36,94% га юқори бўлиб, бу пасайишга жавобан юракнинг функционал хусусиятларида ва СЮЕ нинг ривожланишида симпатадренал тизим фаолиятининг интенсивлигини кўрсатади.

ЮИК билан оғриган беморларда юрак бўшлиқларининг геометрик қайта тузилиши ҳам СЮЕ ривожланишини акс эттиради: юракнинг барча бўшлиқларининг кенгайиши аниқланди (чап қоринча (ЧҚ) охирги диастолик хажм индекси (ОДХи) 41,60% га, чап бўлмача индекси (ЧБи) 103,36% га, ўнг бўлмача индекси (ЎБи) 29,04% га ва ўнг қоринча индекси (ЎҚи) 39,96% га, барча тўрт параметр бўйича НГ дан фарқларнинг $p < 0,001$ аҳамияти). Бўшлиқларнинг кенгайиши билан бир қаторда, ЧҚ бўшлиғининг сферик

деформацияси (СД) (ЧҚ сфериклик индексининг 37,40% га ошиши, $p < 0,001$) мавжуд. ЮИК билан оғриган беморларда қоринчалараро тўсик (ҚАТ) ва чап қоринча орқа девори (ЧҚОД) диастолик қалинлиги мос равишда 15,14% ва 15,14% га ошди ($p < 0,001$), бу бўшлиқнинг кенгайиши билан бирга чап қоринча миокарди вазни индекси (ЧҚМВи) нинг ошишига олиб келди (80,59% га, $p < 0,001$).

Миокарднинг қайта тузилиши систолик ва диастолик миокард функциясининг бузилишига олиб келди. Регионар контрактиллиги бузилганлиги индекси (РКБи) ортди (51,58%, $p < 0,001$), бу эса танланган коронар бассейндарда регионар контрактил дисфункцияни акс эттиради. Умумий чап қоринча отиш функцияси (ЧҚОФ) ҳам 22,19% га камайди ($p < 0,001$).

1-жадвал

Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларнинг ЭхоКГ хусусиятлари

Кўрсаткич	ЮИК (n=232)	НГ (n=20)
Систолик артериал босим, мм.с.м.уст	123,35±1,79	114,00±3,77*
Диастолик артериал босим, мм.с.м.уст	80,00±1,51	75,15±1,94
Юрак қисқариш сони, д.у.с.	97,57±1,67	71,25±1,79***
охирги диастолик ҳажм индекси, мл/м ²	81,14±1,06	57,30±1,55***
ЧБ индекси, мл/м ²	51,55±1,11	25,35±1,03***
ЎБ индекси, см ² /м ²	11,61±0,21	9,00±0,36***
ЎҚ индекси, см ² /м ²	19,17±0,28	13,70±0,45***
Қоринчалараро тўсик, мм	10,57±0,10	9,45±0,23***
ЧҚ орқа девори, мм	10,13±0,10	8,80±0,26***
ЧҚ миокард вазн индекси, г/м ²	140,86±2,73	78,00±2,47***
Сфериклик индекси, бирлик	0,67±0,01	0,49±0,02***
ЧҚ отиш фракцияси, %	49,65±0,50	63,80±1,02***
Регионар контрактиллиги бузилганлиги индекси, балл	1,52±0,03	1,00±0,00***
ЎҚ майдонининг қисқариш фракцияси, %	34,53±0,54	40,30±0,66***
Зарба индекси, мл/м ²	39,82±0,59	36,48±0,97**
Дақиқа индекси, мл/м ²	3905,09±95,98	2608,21±108,60***
ЧҚ миокарди фаолиятининг интеграл индекси (Tei), бирлик	0,52±0,01	0,37±0,01***
ЎҚ миокарди фаолиятининг интеграл индекси (Tei), бирлик	0,50±0,01	0,43±0,01***
Ўпка артериясининг ўрта босими, мм.с.у.	23,70±0,29	19,00±0,45***

Изоҳ: * - гуруҳлар орасидаги кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончлилиги.

*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Тўқима сифатида миокарднинг ягона массасини ҳисобга олган ҳолда, чап қоринча контрактил функциясининг бузилиши ЎҚ нинг систолик функцияси пасайиши билан бирга келади (масалан, ЎҚ МКФ НГ билан солиштирганда 14,32% га камайди ($p < 0,001$)). ЧҚ кенгайиши ЧҚ систолик функциясининг пасайишини қоплайдиган механизмдир. Натижада зарба индекси (ЗИ), ЮИК беморлари гуруҳида 9,15% га ошди ($p < 0,01$), тахикардия эса дақиқа индекси

(ДИ)нинг янада кўпроқ ўсишига ёрдам берди (49,72%, $p < 0,001$).

ЮИК билан оғриган беморларда миокарднинг қайта тузилиши яллиғланиш реакциясининг фаоллашиши билан бошланади. ЮИК бўлган беморларда яллиғланишга қарши барча цитокинларнинг концентрацияси НГ билан солиштирганда сезиларли даражада ошганлиги аниқланди: ЎНО- α 271,83%, ИЛ-6 354,69%, ИЛ-1 542,94% (ҳар уч параметр учун $p < 0,001$).

СЮЕ шаклланиши ва ривожланишининг нейрогуморал регуляциясидаги алоқалардан бири натриуретик пептидлар тизимидир. ЮИК билан оғриган беморларнинг қон зардобида НУП концентрацияси НГ даражасидан 10,90 баравар юқори ($501,98 \pm 15,69$ пг / мл га нисбатан НГда $46,05 \pm 4,35$ пг / мл, $p < 0,001$).

Тадқиқотда асосий ва кичик аллелларнинг пайдо бўлиш частотаси, шунингдек, НУП, ЎНО- α , ИЛ-6 ва ИЛ-1 генларининг SNP генотипларининг турли хил вариантлари ўрганилди. НУП генининг (NPPA, NPPB) полиморфизмини ўрганиш учун 48 SNP танланган. Улардан полиморфизм rs198358AG локусида аниқланган. ЮИК бўлган беморларда НГ билан солиштирганда кичик аллелнинг частотаси сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди ($p < 0,01$). Асосий аллелнинг тарқалиши ва яллиғланишга қарши цитокин генларининг асосий ва кичик аллелларининг частотаси ЮИК бўлган беморларда ва НГда таққосланган.

Яллиғланишга қарши цитокинларнинг ўрганилаётган полиморфизмларининг турли генотипларининг тарқалишини ўрганиш ЮИК ва НГ билан оғриган беморлар гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқни аниқламади. Бу СЮЕ беморларида тизимли яллиғланиш реакциясининг фаоллашуви генетик жиҳатдан аниқланмаганлиги ҳақидаги фаразни тасдиқлайди, аммо патологиянинг ривожланишининг гуморал механизмини акс эттиради. Бироқ, НУП генига кўра, юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда НГ билан солиштирганда, асосий (мажор) гомозигот генотипи устунлик қилганлиги аниқланди ($p < 0,05$).

ЮИК билан оғриган беморларда миокарднинг патологик ремоделинг фаоллиги ва яллиғланишга қарши цитокинлар ва НУП учун SNP генларининг генетик полиморфизми ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш учун асосий ва кичик аллеллар мавжудлиги билан ЮИК билан оғриган беморларда гемодинамик кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлили ҳар бир ген тадқиқот давомида амалга оширилди.

НУП генининг асосий (мажор) аллели 186 беморда, кичик (минор) аллели ЮИК билан касалланган 94 беморда топилган. Кичик аллелнинг мавжудлиги сезиларли даражада қулай кўрсаткичлар билан боғлиқ эди: Кичкина аллел мавжуд бўлган беморларда систолик функция кўпроқ бузилмаган: юқори ЧҚ ОФ ва паст РКБИ ($p < 0,001$ иккала параметр учун гуруҳлараро фарқларнинг аҳамияти) ва катта ЗИ ($p < 0,01$).

Диастолик функция НУП генининг кичик аллели бўлган беморларда диастолик дисфункциянинг еқловчи тури бўлган беморларнинг сезиларли даражада паст қисмини кўрсатди: Асосий (мажор) аллел мавжуд бўлган беморларда диастолик дисфункциянинг 1/2/3 турининг частотаси кичик

(минор) аллел мавжуд бўлган 68/0/6 беморларга нисбатан 103/5/46 беморни ташкил этди (хи квадрат = 16,95, $p < 0,001$).

ИЛ-6 генининг генетик полиморфизмига қараб беморларнинг тақсимланиши юқоридаги мунтазамликни тасдиқлади: кичик аллелларнинг мавжудлиги (яъни, ИЛ-6 генининг кичик аллели учун гетерозигот ва гомозигот беморлар гуруҳлари) паст қон босими бўлган беморларда ИЛ-6 генининг асосий аллели учун гомозиготлардан фарқ қилади (ДАБ учун $p < 0,01$) ва САБ учун $p < 0,001$), юқори ЮҚС ($p < 0,001$), ЎБ ва юрак чап камераларининг янада кенгайиши, қоринчалараро тўсиқ ингичка ва ЎАда ўртача босим юқори. ЧҚ жиддий кенгайиши катта ЗИ ва ДИ билан боғлиқ эди. ИЛ-1 нинг кичик аллелининг мавжудлиги ДАБ нинг юқори даражаси билан боғлиқ ($p < 0,01$), бу, эҳтимол, РААТ юқори кучланиши ва суюқликни ушлаб қолиши билан боғлиқ. Шунингдек, бу беморларда қиймати юқори ЧҚМВи ($p < 0,01$), ЧҚ сфериклик индекси ($p < 0,001$) ва ЧҚ Теі ($p < 0,001$) аниқланди, бу ҳам РААТ фаолиятини акс эттиради. ЧҚ ОФ нинг пасайиши, РКБи нинг ошиши (ҳар иккала параметр учун $p < 0,001$) ва марказий гемодинамиканинг ЗИ ва ДИ нинг паст қиймати (ҳар икки параметр учун $p < 0,001$) ва ЎА ўртача босимининг юқори қиймати ($p < 0,001$) СЮЕ ривожланишига кўпроқ тенденцияни кўрсатади.

ЎНО- α генининг кичик аллелининг мавжудлиги СЮЕнинг каттароқ намоён бўлиши билан боғлиқ бўлиб, бу миокарднинг янада аниқ патологик ремоделланиши билан кўринади: юракнинг чап бўшлиқлари ҳажмининг ошиши ($p < 0,01$ ва ЧБи, $p < 0,001$ ва ЧҚ ЯД), ЧҚОД қалинлигининг ва ЧҚМВи ошиши ($p < 0,001$ иккала кўрсаткич), юракнинг глобал ва регионар систолик функцияси ($p < 0,01$ иккала кўрсаткич), Теі ортиши ($p < 0,05$) ва сфериклик индекси ($p < 0,05$). СЮЕнинг намоён бўлиши ўпка артериясидаги ўртача босимнинг ошиши ($p < 0,01$) ва юрак уриш тезлиги ($p < 0,05$) ва НУП концентрациясининг ошиши ($p < 0,05$). Аниқроқ бўлган СЮЕ синдроми ҳам аниқроқ тизимли яллиғланиш билан тавсифланган (барча яллиғланишга қарши цитокинларнинг концентрацияси учун $p < 0,05$).

4-бўлим «Муқобил медикаментоз терапия негизда юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда миокарднинг структур ва функционал ремоделланиш динамикаси» ММТ гуруҳини тасвирланган: беморларга атеросклероз ва СЮЕ ривожланиш механизмларини секинлаштиришга қаратилган асосий базис терапия тавсия этилган. Амалий терапия фонида ЮҚС $23,00 \pm 2,50\%$ га сезиларли даражада пасайган (дастлабки маълумотларга кўра $p < 0,001$). ЮҚС тезлигининг пасайиши бета-блокаторларнинг салбий хронотроп таъсири билан ҳам, миокарднинг структуравий ва функционал параметрларининг яхшиланиши билан ҳам боғлиқ бўлиши мумкин, бу ЧҚ ОФ нинг ортиши ($4,35 \pm 1,66\%$ га, $p < 0,001$) сфериклик индексининг ($p < 0,05$) бироз пасайиши билан намоён бўлди. ЧҚ ОФ нинг ўсиши ЗИ нинг ўсиши билан боғлиқ ($7,11 \pm 2,16\%$, $p < 0,05$), аммо юрак тезлигининг пасайиши МИ нинг пасайишига ва ($17,93 \pm 2,86\%$, $p < 0,001$), ЗИ ортишига олиб келди. Миокардни қайта қуришнинг бошқа кўрсаткичлари сезиларли даражада ўзгармади. Шундай қилиб, ЮИК беморларда оптимал дори терапияси вазиятни барқарорлаштиришга ёрдам берди, патологик қайта қуришнинг

ривожланишига тўсқинлик қилди ва миокарднинг функционал ҳолатида баъзи ижобий ўзгаришлар билан боғлиқ бўлди.

ММТ олган барча беморлар НУП генининг минор (кичик) аллелининг мавжудлигига қараб тақсимланган. Икки гуруҳ ажратилди: асосий аллел учун гомозиготлар (57 бемор) ва кичик аллел учун гетерозиготлар ва гомозиготлар (48 бемор). Қиёсий таҳлил иккала гуруҳда ҳам ЮҚС сезиларли даражада таққосланадиган пасайишини аниқлади. ЧҚ ОФ нинг нисбий динамикасида фарқ топилди: асосий НУП аллели бўйича гомозиготлар гуруҳида индикаторнинг $4,96 \pm 1,41\%$ га ўсиши кузатилди (дастлабки маълумотлар билан $p < 0,01$), кичик аллел мавжуд бўлган гуруҳда индикаторда эса сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. ОФнинг ўсиши асосий гомозиготлар гуруҳида ЗИ нинг сезиларли ўсиши билан боғлиқ эди (дастлабки маълумотлар билан $p < 0,05$ $8,04 \pm 2,48\%$, НУП кичик аллели бўлган гуруҳда $4,78 \pm 2,78\%$ га, аҳамиятлилик, дастлабки маълумотлардан фарқнинг - нд, нисбий динамикада гуруҳлараро фарқнинг ишончлилиги - нд).

Яллиғланишга қарши цитокин генларининг генетик полиморфизмининг ЮИК беморларда миокардни қайта қуриш жараёнларига таъсирини баҳолаш учун тадқиқот давомида ҳар бир ўрганилаётган генларнинг асосий аллели учун гомозиготли беморлар аниқланди.

ИЛ-6 генининг кичик аллелининг мавжудлиги ЧҚ МВининг сезиларли ўсиши билан боғлиқ ($12,71 \pm 3,73\%$, $p < 0,001$, дастлабки маълумотлардан фарқнинг аҳамияти), кичик аллел бўлмаган беморларда эса, ЧҚ МВи муҳим динамикасининг генотипидаги ИЛ-6 гени кузатилмади (нисбий динамикада гуруҳлараро фарқнинг $p < 0,01$ аҳамияти). ЧБ ва ЧҚ ҳажмларининг динамикаси ҳам фарқ қилди: улар ИЛ-6 генининг кичик аллеллари бўлган беморларда камайди (ОДХи $11,03 \pm 1,59\%$ ва ЧБи $10,37 \pm 1,79\%$ га, $p < 0,001$, дастлабки маълумотлар билан иккала кўрсаткич ўртасидаги фарқнинг аҳамияти) ва ИЛ-6 генотипида кичик аллел бўлмаган беморларда ортди ($8,11 \pm 1,95\%$ ва $6,01 \pm 1,93\%$ га, гуруҳлар орасидаги нисбий динамикадаги фарқ $p < 0,001$). Бирок, гуруҳлар ўртасидаги ЧҚ бўшлиқлари ҳажмининг бошланғич қийматлари сезиларли даражада фарқ қилди: ИЛ-6 генининг кичик аллелининг мавжудлиги камераларнинг ўта кенгайиши билан боғлиқ бўлиб, бу ММТ фониди дилатация яққоллигининг пасайишига ижобий тенденцияни кўрсатди.

ИЛ-1 генининг кичик аллелининг мавжудлиги йил давомида ДАБ даражасининг пасайиши билан боғлиқ ($4,25 \pm 4,84\%$, $p < 0,05$, дастлабки маълумотлардан фарқнинг аҳамияти) ДАБ сезиларли бўлмаган ушбу геннинг кичик аллели $8,64 \pm 3,63\%$ га ошади, (нисбий динамикада гуруҳлараро фарқнинг $p < 0,05$ аҳамияти). Бошқа кўрсаткичларнинг динамикаси ва унинг гуруҳлар ўртасидаги фарқлари клиник жиҳатдан аҳамиятсиз эди.

ЮИК бўлган беморларнинг ЭхоКГ хусусиятларидаги ўзгаришларини таҳлил қилганда, ЎНО- α генининг кичик аллели мавжуд бўлса ҳам, сезиларли қонуниятлар топилмади. Кичик аллел мавжуд бўлган беморларда ЧҚ ОДХи, ЧБи ва ЧҚ МВи нинг янада аниқ пасайиши аниқланди, аммо дастлаб бу гуруҳда бу кўрсаткичлар асосий аллел учун гомозиготлар гуруҳига қараганда

сезиларли даражада юқори эди, бу эса уни натижаларни изохлашни қийин қилди.

5-бобда «Эндоваскуляр реваскуляризациядан кейинги бир йил давомида юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда марказий ва интракардиал гемодинамиканинг параметрлари динамикаси» ТКА гуруҳини тавсифлайди. Барча беморларга ММТ буюрилди, шунинг учун ушбу филиалда ММТ гуруҳи билан таққослаш жараёнида ТКА таъсири аниқланди. ЮҚС $24,55 \pm 2,36\%$ га сезиларли пасайиши аниқланди (дастлабки маълумотлар билан $p < 0,001$, ММТ гуруҳи билан солиштирганда). Бу ЮҚСга ММТни асосан тузатувчи таъсирини кўрсатади, шу жумладан бета-блокаторларни ҳам.

Юракнинг чап камераларида ижобий тескари геометрик ремоделланишлар юз берди: ОДХи $5,62 \pm 1,38\%$ га (дастлабки маълумотлар билан фарқнинг $p < 0,001$ ишончилиги), ЧБи - $7,00 \pm 1,36\%$ (дастлабки маълумотлар билан $p < 0,001$) га камайди. Ушбу топилма эндоваскуляр реваскуляризациянинг ЮИК беморларда СЮЕ ривожланишининг олдини олишга сезиларли ижобий ҳисса қўшганлигини кўрсатади, чунки ММТ гуруҳида бу кўрсаткичларда сезиларли ўзгаришлар кузатилмаган ($p < 0,001$ ўртасидаги нисбий динамикадаги фарқнинг аҳамияти ММТ ва ТКА гуруҳлари). Натижада, кузатувнинг 1-йилининг охирига келиб, ТКА гуруҳи ММТ гуруҳидаги беморларга нисбатан юракнинг чап камералари бўшлиқларининг сезиларли даражада паст ҳажмига эришди (ҳар иккала камералар гуруҳ учун ҳам гуруҳлараро фарқларнинг $p < 0,001$ аҳамияти). Ижобий тескари структуравий-геометрик қайта қуриш ҳам ЧҚ МВи нинг $5,33 \pm 0,88\%$ га пасайиши шаклида намоён бўлди ($p < 0,001$ асл маълумотлар билан) ва ЧҚ бўшлиғининг нормал конус шаклини тиклаш тенденцияси - ЧҚ сфериклик индексининг $3,91 \pm 0,64\%$ га пасайишига олиб келди (дастлабки маълумотлар билан $p < 0,001$). Иккала параметрнинг нисбий динамикаси ТКА гуруҳида ижобий фарқ қилди (ҳар иккала параметр учун ММТ гуруҳи билан нисбий динамикадаги фарқнинг $p < 0,001$ аҳамияти). Натижада, кузатувнинг биринчи йилининг охирига келиб, ТКА гуруҳида ММТ гуруҳидаги беморларга нисбатан пастроқ ЧҚ МВи га эришилди ($p < 0,01$). Ўртача умр кўриш давомийлигининг клиник жиҳатдан аҳамиятсиз бўлса-да ($2,13 \pm 0,72\%$ га) статистик аҳамиятга эга бўлиши ҳам мавжуд ($p < 0,01$ - дастлабки маълумотлар билан эришилган мутлақ қийматлардаги фарқнинг аҳамияти ва $p < 0,05$ - ММТ гуруҳи билан нисбий динамикадаги фарқнинг аҳамияти), юракнинг ҳар икки қисмида миокардни қайта қуришнинг синергик динамикасини кўрсатади. ЎҚ бўшлиғи майдонининг пасайиши ЎАдаги ўртача босимнинг сезиларли даражада пасайиши билан боғлиқ ($6,05 \pm 0,85\%$, $p < 0,001$, дастлабки маълумотлар билан эришилган мутлақ қийматларнинг ишончилиги). ММТ гуруҳи билан солиштирганда ТКА гуруҳидаги ЎАдаги ўртача босимнинг нисбий динамикасининг қиймати сезиларли даражада юқори бўлди ($p < 0,001$), натижада ЎАда ўртача босимнинг мутлақ паст қийматига эришилди ($p < 0,05$).

ТКА гуруҳидаги беморларда миокарднинг функционал параметрлари статистик жиҳатдан аҳамиятли, аммо ЎҚ ва ЧҚ Теi нинг клиник жиҳатдан

аҳамиятсиз пасайишини кўрсатди (ММТ гуруҳи билан солиштириш мумкин). ТКАдан кейинги йил давомида иккала қоринчанинг систолик функцияси сезиларли даражада яхшиланди, ҳам глобал контрактиллик нуқтаи назаридан (ЧҚ ОФ нисбий динамикаси - $+11,85 \pm 2,09$, $p < 0,001$ дастлабки маълумотлар билан, ЎҚ МҚФ - $+5,75 \pm 1,78\%$, $p < 0,001$), ҳам регионар контрактил бузилишлар функциясидан (РКБИ баллининг $7,94 \pm 1,32\%$ га қисқариши $p < 0,001$). Шу билан бирга, ТКА гуруҳидаги беморларда ЧҚ функционал параметрларининг нисбий динамикаси ММТ гуруҳидаги динамикадан сезиларли даражада ошади (РКБИ учун $p < 0,001$, ЧҚ ОФ учун $p < 0,01$), натижада, эндоваскуляр реваскуляризация қилинган беморлар ММТ гуруҳидаги беморларга нисбатан каттароқ ЧҚ ОФ ($p < 0,01$) ва РКБИнинг паст кўрсаткичига ($p < 0,05$) эришдилар. Иккала таққослаш гуруҳидаги ЎҚ МҚФ динамикасини солиштириш мумкин эди.

Генотипда НУП генининг минор аллели бўлган беморларнинг ТКА гуруҳидан танлаб олиш миокарднинг структуравий ва функционал қайта куриш параметрлари динамикасини қиёсий ўрганиш имконини берди. Аниқланишича, юракнинг чап камераларининг дастлабки таққосланадиган ҳажмлари кузатилганда йил охирига келиб, НУП генининг минор аллелини ташувчи беморларда ЧҚ ОДХи пастлигига эришилган ($p < 0,05$, якуний кўрсаткичлардаги фарқнинг аҳамияти) минор аллел ва мажор аллел учун ҳомозиготларни ташувчи беморлар ўртасида) ва ЧБи ($p < 0,01$), гарчи НУП генотипига қараб гуруҳлардаги кўрсаткичларнинг нисбий динамикаси солиштириш мумкин эди. Натижада, кузатув даврининг охирига келиб, минор аллелни ташувчи беморларда дастлаб юқори ЗИ НУП генининг мажор аллели учун гомозигот бўлган беморларга тенг бўлди. ЧҚ МВи кўрсаткичлари, шарсимонлик индекси, ЧҚ ОФ, РКБИ, ЧҚ Те₁ кузатиш даврининг охиригача НУП генотипига қараб дастлабки фарқларни сақлаб қолди.

ИЛ-6 генининг минор аллелини ташувчи бир гуруҳ беморларнинг ажратиб олиш беморларнинг иккала гуруҳида ҳам ЧҚ МВи пасайганлигини кўрсатди, бироқ, ЧҚ МВи нинг дастлабки таққосланадиган қийматлари билан, ИЛ-6 генининг мажор аллели учун гомозигот бўлган беморларда, минор аллел ташувчиларга нисбатан кўрсаткичнинг сезиларли даражада пасайиши кузатилди ($-6,84 \pm 1,00\%$ га нисбатан $-0,66 \pm 1,57\%$, $p < 0,01$).

Акс холда, ИЛ-6 генининг минор аллелини ташувчи беморлар дастлаб миокарднинг янада аниқроқ патологик структуравий ва функционал ремоделланиши билан характерланган, бу САБ, ДАБ, ЮҚС, ЧҚ ОДХи, ЧБи, ЎБи, ҚАТ, ЧҚ ОФ, ЎА ЎБнинг камроқ қулай кўрсаткичлари билан тасдиқланган. Эндоваскуляр реваскуляризация кичик аллел ташувчилар гуруҳида аниқроқ бўлган ЭхоКГ параметрларининг сезиларли яхшиланишига ёрдам берди (нисбий динамикадаги фарқнинг аҳамияти САБ учун ўрнатилди - $p < 0,001$, ДАБ - $p < 0,001$, ЧҚ ОДХи - $p < 0,001$, ЧБи - $p < 0,001$, ЎБи - $p < 0,01$, ЧҚ ОФ - $p < 0,05$).

ИЛ-1 генининг минор аллелининг ташувчилари дастлаб аниқроқ патологик ремоделланишга эга эди, сезиларли даражада камроқ қулай ДАБ қийматларида ўзини намоён қилди ($p < 0,001$ ИЛ-1 генотипига қараб гуруҳлар

ўртасидаги бошланғич қийматлардаги фарқларнинг аҳамияти), ЧҚ МВи ($p < 0,05$), сфериклик индекси ($p < 0,001$), ЧҚ ОФ ($p < 0,001$), РКБИ ($p < 0,001$), ЧҚ Теi ($p < 0,001$) ва ЎАда ўртача босим ($p < 0,001$). Бир йил давомида реваскуляризациядан сўнг, ЧҚ МВи, сфериклик кўрсаткичи, ЧҚ ОФ, РКБИ, ЎАдаги ўртача босим гуруҳлар орасидаги фарқларни сақлаб, ижобий тескари қайта қуриш йўналиши бўйича сезиларли даражада ўзгарди (ЧҚ МВи - кузатиш даврининг охирида гуруҳлар ўртасидаги фарқларнинг $p < 0,05$ аҳамияти, шарсимонлик индекси - $p < 0,001$, ЧҚ ОФ - $p < 0,01$, РКБИ - $p < 0,01$, ЎА да ўртача босим - $p < 0,05$). Шу билан бирга, ЎА да сфериклик индекси, ЧҚ ОФ, РКБИ ва ўртача босимнинг нисбий динамикаси минор аллел ташувчиларда аниқроқ бўлган (ЧҚ ОФ учун $p < 0,05$, сфериклик индекси ва ЎАда ўртача босим ва РКБИ учун $p < 0,001$).

ЎНО- α генининг генотипига қараб беморларни аниқлаш ЧҚ ОДХи, ЧБи ва ЧҚ МВи учун нисбий динамикада сезиларли фарқларни аниқлади: Минор аллел ташувчиси бўлган беморларда ($p < 0,01$ ЧҚ ОДХи ва ЧҚ МВи учун нисбий динамикадаги фарқнинг аҳамияти, ЧБи учун $p < 0,05$) динамика янада муҳимроқ эди. Қолган ЭхоКГ параметрлари учун гуруҳлар ўртасида реваскуляризациядан кейинги йил давомида динамикада фарқлар йўқ эди.

6-боб «Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларни бошқариш - асосий детерминантлар ва тактикани аниқлаш алгоритми» тадқиқотнинг интеграл натижаларини ўз ичига олади. Тадқиқот давомида ишемик кардиомиопатия ривожланишининг мумкин бўлган детерминантларини аниқлаш учун барча беморлар кузатув даврининг охиригача эришилган ЧҚ ОФга қараб ретроспектив равишда тақсимланди. Ўртача эришилган ЧҚ ОФ 55% ни ташкил этди. ЧҚ ОФ 55% ёки ундан кам (ўртача - $50,19 \pm 0,47\%$), 154 бемор, эришилган ЧҚ ОФ 55% дан ортиқ ($59,08 \pm 0,29\%$, гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг аҳамияти - $p < 0,001$) - 78 кишини ташкил қилди.

Дастлабки текширув вақтида юрак бўлмачалари катта ўлчамга эга бўлган беморларда ЧҚ ОФ пастлиги аниқланди (ЎБ учун гуруҳлараро фарқларнинг $p < 0,01$ аҳамияти ва ЧБ учун $p < 0,05$). Шунингдек, бу беморлар ЧҚОД нинг жуда қалинлиги ($p < 0,05$), ЧҚ МВи ($p < 0,001$) ва сфериклик индекси ($p < 0,001$) катталиги билан ажралиб турарди, бу эса миокард гипертрофиясининг СЮЕ нинг нейрогуморал механизмларини фаоллашганлигини акс эттиради.

Функционал жиҳатдан, паст ЧҚ ОФ бўлган беморлар дастлаб минтақавий ва глобал ЧҚ систолик функцияси (иккала параметр учун $p < 0,001$) ва ЎК ($p < 0,05$) бузилганлиги билан тавсифланган. Миокарднинг функционал ҳолатидаги янада аниқ бузилишлар ЧҚ Теi индексининг сезиларли даражада юқори қиймати ($p < 0,001$) билан тасдиқланади, натижада ЧҚ ОФ паст бўлган беморларда ЎА ($p < 0,001$) босими даражаси юқори бўлади.

Гуруҳлар цитокин профилида ҳам бир-биридан фарқ қилган. Шундай қилиб, эришилган ЧҚ ОФ 55% ёки ундан кам бўлган беморларда НУП ($p < 0,001$) ва яллиғланишга қарши цитокинлар концентрацияси ЧҚ ОФ 55% дан (барча учун $p < 0,01$) учта цитокин) юқори бўлган беморларга қараганда юқори эди.

Сонлардаги фарқларни ўрганиш пастроқ бўлган ЧҚ ОФ беморларни терапевтик бошқариш билан боғлиқ ($p < 0,001$), шунингдек, ИЛ-1 ва ЎНО- α ($p < 0,01$) генларининг минор аллелларини ташишни кўрсатди.

Тадқиқот давомида цитокин генотиби ва беморларни инвазив бўлмаган даволашни танлаш каби СЮЕ ривожланиши ва ривожланишининг бундай детерминантларининг прогностик аҳамияти ўрганилди (2-жадвал). ММТнинг сезиларли прогнозли қиймати топилди (нисбий хавф 1.41, $p < 0,001$).

Цитокин профили нуқтаи назаридан, ИЛ-1 генларининг минор аллелларини (нисбий хавф - 1,39, $p < 0,001$) ва ЎНО- α (нисбий хавф - 1,37, $p < 0,01$) ташишнинг прогностик аҳамияти исботланган.

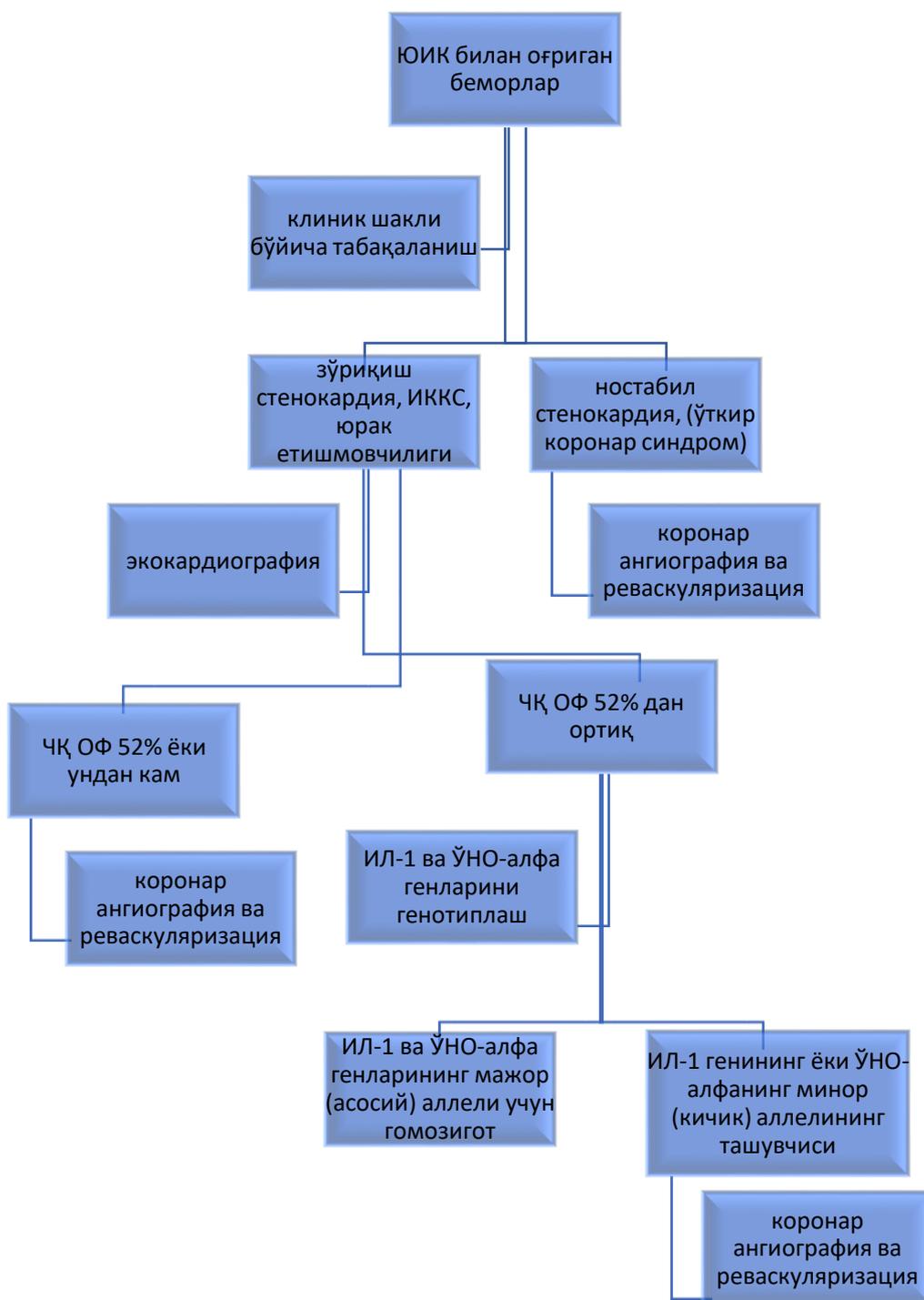
2-жадвал

Кузатув даврининг охиригача эришилган чап қоринча отиш фракциясига қараб, цитокин генларининг минор аллелларининг частотаси ва юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда даволаш тактикаси

Предиктор	Предиктор мавжуд бўлган беморларда ЧҚОФ га 55% ёки ундан кам эришиш частотаси / башорат килувчи мавжуд бўлган беморлар сони	Предиктор бўлмаган беморларда ЧҚОФ га 55% ёки ундан кам эришиш частотаси / предикторлар бўлмаган беморлар сони	Хи квадрати (аҳамият даражаси)	Нисбий хавф
НУП, кичик аллелларнинг ташувчилари	56/94	98/138	3,27 ($p > 0,05$)	
ИЛ-6, кичик аллелларнинг ташувчилари	43/57	11/175	2,89 ($p > 0,05$)	
ИЛ-1, кичик аллелларнинг ташувчилари	48/57	106/175	10,97 ($p < 0,001$)	1,39
ЎНО- α , кичик аллелларнинг ташувчилари	52/64	102/169	10,29 ($p < 0,01$)	1,37
ММТ	83/105	71/127	13,85 ($p < 0,001$)	1,41

Сўров натижаларига асосланиб, биз беморларни бошқариш тактикасини танлаш учун қуйидаги алгоритмни шакллантиришимиз мумкин.

Юрак ишемик касалликларининг барқарор шакллари - стенокардия III-IV ФС, ИККС, юрак етишмовчилиги бўлган беморлар эхокардиография ёрдамида текширилиши керак. Агар ЧҚ ОФ 52% ёки ундан паст бўлса (ушбу тадқиқотда дастлабки ЧҚОФ ўртачаси), беморларга ангиографик кўрсаткичларга кўра диагностик коронар ангиография ва миокард реваскуляризацияси тавсия этилади. Дастлабки ЧҚ 52% дан юқори бўлган беморларга ИЛ-1 ва ЎНО- α генларининг минор аллелини ташишни аниқлаш учун генотиплаш тавсия этилади. Ушбу цитокинлар генларининг минор аллеллари аниқланган тақдирда, беморларга коронар ангиография, сўнгра реваскуляризация қилиш тавсия этилади (1-расм).



1-расм. Юрак ишемик касаллиги беморларини даволаш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

1. Юрак ишемик касаллигининг барқарор шакллари бўлган беморларда миокарднинг патологик структуравий ва функционал ремоделланиши қайд этилиши, клиник жиҳатдан СЮЕ синдромининг шаклланиши учун асосдир: юракнинг барча бўшлиқларининг кенгайиши, миокард гипертрофияси, регионар ЧҚ систолик функцияси ва иккала қоринчанинг глобал систолик функцияси бузилганлиги мавжуд.

2. Юрак ишемик касалликларининг барқарор шакллари бўлган беморларда патологик ишемик миокардни ремоделланиши НУП, ИЛ-6, ИЛ-1 ва ЎНО- α концентрациясининг ошиши билан боғлиқ.

3. Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда НУП генининг кичик аллели НГ вакилларига қараганда сезиларли даражада камроқ эди. Минор аллелнинг мавжудлиги ЧҚ систолик функциясининг (РКБИ ва ЧҚ ОФ) янада қулай эхокардиографик параметрлари ва ЧҚ миокарднинг чекловчи диастолик дисфункциясини ривожланиш тенденциясининг пастлиги билан боғлиқ.

4. ИЛ-6 генининг минор аллелини олиб юриш юрак камераларининг янада аниқ кенгайиши билан боғлиқ. ИЛ-1 генининг кичик аллели ЧҚ систолик функциясининг кўпроқ бузилиши (РКБИ ва ЧҚ ОФ, Те1 ЧҚ) ва аниқроқ миокард гипертрофияси (ЧҚ МВи ортиши) ва ЧҚ бўшлиғининг сферик деформацияси, ўртача кўрсаткичнинг ўпка артериясидаги гемодинамик босим (ЎАда ўрт) ва коронар артерия касаллигининг оғирлиги юқори даражаси билан боғлиқ. ЎНО- α генининг минор аллели юракнинг геометрияси ва миокарднинг систолик функциясининг янада аниқ бузилишлари билан боғлиқ.

5. Йил давомида ММТ фонида беморларда юрак уриш тезлигининг пасайиши ва статистик аҳамиятга эга, аммо ЧҚ ОФнинг клиник жиҳатдан аҳамиятсиз ўсиши ва сфериклик индексининг пасайиши кузатилди. ММТ га кўшимча равишда реваскуляризация юрак камераларининг ҳажмини камайтириши ва иккала қоринча миёкардининг систолик функциясини ошириши ва ҚАКДдаги босимни камайтириши мумкин.

6. Ушбу тадқиқот давомида НУП генининг кичик аллелининг кардиопротектив таъсири ва иккала қоринчани ўз ичига олган ишемик кардиёмиопатиянинг шаклланиши аспектида ИЛ-1 генининг кичик аллелининг салбий патогенетик таъсири аниқланди. Бу фақат коронар қон оқимини тиклаш ва ишемияни бартараф этиш шароитида намоён бўлади. ИЛ-6 генининг кичик аллелининг салбий таъсири миёкард гипертрофия жараёнларининг фаоллашувида намоён бўлади.

7. ИЛ-1 генининг кичик аллелининг мавжудлиги кузатув йилининг охирига келиб ишемик кардиомиопатия ривожланиш хавфини 1,39 мартага ($p < 0,001$), ЎНО- α генининг кичик аллелини эса 1,37 мартага оширади ($p < 0,01$). 1 йил ичида ишемик кардиомиопатия ривожланишининг яна бир муҳим прогнози коронар реваскуляризациядан воз кечишдир (хавф 1,41 баробар

ортди). Бундан ташқари, ЧҚ ОФ даражаси паст бўлган беморларда паст
натижали ЧҚ ОФ кузатилди.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

ТУЛЯГАНОВА ДИЛЬДОРА КАРИМОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НА ЭТАПЕ
ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Ташкент -2023

Тема диссертации докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2019.4.DSc/Tib397

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный консультант:

Аляви Бахром Анисхонович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Хамраев Аброр Асрарович
доктор медицинских наук, профессор

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
доктор медицинских наук, профессор

Мухамедова Муяссар Гофурджановна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

**Ташкентский Государственный
стоматологический институт**

Защита состоится « ____ » _____ 2023г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109. г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно- ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2023 года.

(протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2023 года)

А. Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А. Л. Аляви

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества. Возникновение и распространение заболевания, а также рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц молодого и трудоспособного возраста определяют не только медицинскую, но и социальную значимость данной патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...31% всех смертей вызваны заболеваниями сердечно-сосудистой системы...»¹. Результатами многоцентровых исследований установлено, что летальный исход чаще наблюдается у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), чем без СН. Риск внезапной смерти у них в 5 раз выше, чем у больных без сердечной недостаточности².

Во всем мире ИБС является одной из основных причин развития СН, что сопровождается ремоделированием миокарда левого желудочка (ЛЖ). Наиболее эффективным методом лечения, уменьшения смертности и инвалидности при тяжелых, неуклонно прогрессирующих формах ИБС, резистентных к медикаментозной терапии, в настоящее время являются чрезкожные вмешательства (ЧКВ). Не вызывает сомнений, что стентирование КА оказывает позитивное влияние на процессы обратного ремоделирования сердца, в патогенезе которых лежит недостаточное кровоснабжение. Остаётся неясным, в каких случаях коронарное стентирование вызывает обратное ремоделирование миокарда, а в каких оно способно лишь приостановить дальнейшее ремоделирование ЛЖ.

Генетические ассоциативные исследования и анализ генов кандидатов выявили ряд полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к развитию ИБС. Результаты этих исследований противоречивы, и отсутствует консенсус по их применению. Кроме того, существуют расовые и этнические различия полиморфизма генов, что объясняет актуальность исследования в узбекской популяции.

В нашей стране проводятся целый ряд комплексных мероприятий по коренному улучшению качества оказания медицинской помощи населению в том числе по ведению, лечению и контролю больных ИБС, снижению заболеваемости и ранней смертности среди населения. На медицинских работников возложены такие важные задачи, как «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения...»³. Поэтапное развитие кардиологии, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, раннее выявление факторов риска и

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

² ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. European Heart Journal, 2016, 37 (27): 2129-2200

³ Указ Президента Республики Узбекистан УП-5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 февраля 2018 года.

повышение эффективности лечения, в том числе ранняя диагностика ИБС с применением высокотехнологичных методов, прогнозирование течения заболевания, разработка лечебных мер и в результате этого снижение показателей заболеваемости, инвалидности и смертности, улучшение качества жизни и прогноза больных имеет приоритетное значение.

Данное диссертационное исследование в значимой степени служит реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы», ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сфере здравоохранения» и Решения от 25 апреля 2022 г. № ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности оказания медицинских услуг» отмеченных в других нормативно-правовых документах республики, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴

Научные исследования по изучению эффективности применения эндоваскулярных методов лечения у больных ИБС, осуществляются в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Kings College (Англия), Center for Cardiovascular Research Charité (Германия), Centro Cardiologico MONZINO (Италия), Institut Cardiovasculaire Paris Sud, La Clinique Saint-Hilaire (Франция), California Hospital Medical Center, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital (США), Kyoto University Hospital, Teikyo University Hospital (Япония), Geneva University Hospitals (Швейцария), Department of Hemodynamics, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College (Польша), Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Россия).

Получен ряд научных, практических результатов по изучению эффективности, отдаленных результатов применения эндоваскулярных методов лечения ИБС, в том числе: доказана эффективность этих методов, по клинико-ангиографическим показателям в улучшение клинического течения заболевания, прогноза и качества жизни больных (Center for Cardiovascular Research Charit, California Hospital Medical Center, New York-Presbyterian

⁴ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации на основе следующих сайтов: www.kcl.ac.uk, www.charite.de, www.cardiologicomonzino.it, www.dignityhealth.org, www.cuimc.columbia.edu, www.nyp.org, www.kuhp.kyoto-u.ac.jp, www.hug.ch, www.teikyo-hospital.jp, www.uni-heidelberg.de, www.univ-agadez.edu.ne, www.umb.edu.pl, www.ucl.ac.uk, www.ninds.nih.gov, www.utoronto.ca, www.aub.edu.lb

Hospital, Jagiellonian University Medical College, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова,); обоснована улучшение показателей ремоделирования сердца и уменьшение осложнений при оценке отдаленных результатов и прогноза для определения (La Clinique Saint-Hilaire, Kyoto University Hospital, Columbia University Medical Center, ФГУ Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина); создана тактика применения стандартов лечения и ведения пациентов с учетом клинического течения и формы заболевания, функционально-ангиографических критериев (Centro Cardiologico MONZINO, Geneva University Hospitals, Teikyo University Hospital, Российский кардиологический научно-производственный комплекс).

В настоящее время в мире проводится целый ряд приоритетных исследований по диагностике и лечению ИБС, в том числе определение прогностической значимости эндоваскулярных методов в диагностике заболевания, разработка подходов к лечению с применением различных видов стентов, прогнозирование течения заболевания и осложнений после интервенционных вмешательств, улучшение клинического течения и качества жизни больных, путем повышения эффективности ближайших и отдаленных результатов, снижение осложнений определением факторов, участвующих в патогенетических механизмах развития тромбоза и рестеноза, и улучшение прогноза.

Степень изученности проблемы. Исследования генома человека сделали реальной раннюю, досимптомную диагностику не только генных, но и многих мультифакториальных заболеваний. «Генетизация» медицины привела к появлению молекулярной медицины. Предиктивная медицина – новое направление медицинской науки, позволяющая на основании клинических и лабораторно-инструментальных критериев, в том числе основанных на молекулярных методах исследования, оценивать индивидуальный риск становления и прогрессирования патологий. Это направление позволяет определить точку и направление необходимых превентивных, в том числе активных мероприятий (Баранов В.С. и соавт., 2011; Баранова Х., 2010).

В формировании ИБС в аспекте генетической предрасположенности наибольшая роль принадлежит полиморфизму генов, отвечающих за активность САС и РААС на различных этапах – от регуляции экспрессии гуморальных факторов, до генов, кодирующих активность ферментов (индукторов и ингибиторов) метаболизирования молекул гуморальной регуляции и структуру рецепторов клеток-эффекторов. Генетический полиморфизм САС и РААС лежит в основе клинических вариаций и предрасположенности к развитию практически всех кардиоваскулярных патологий – АГ, ИБС, СД 2 типа и др, в том числе и ХСН, как осложнения кардиоваскулярной патологии. Сегодня на острие внимания медицинской науки находятся гены альдостеронсинтазы, ангиотензинпревращающего

фермента, фактора некроза опухоли- α , β -адренорецепторов, предсердного натрийуретического пептида, эндотелиальной NO-синтазы и др.. Генетические исследования являются уникальными для каждой отдельной популяции, поскольку распределение различных аллелей различно: минорная аллель в одной популяции может оказаться мажорной в другой национальной и территориальной популяции.

В литературе имеются данные об исследовании ассоциации полиморфизмов генов системы натрийуретических пептидов (NPPA; NPPB; NPPC; NPR1; NPR2; NPR3; CORIN) с развитием дисфункции миокарда после аортокоронарного шунтирования. Было выявлено, что семь полиморфизмов в генах NPPA/NPPB (rs632793, rs6668352, rs549596, rs198388, rs198389, rs6676300, rs1009592) ассоциированы со снижением риска послеоперационной дисфункции миокарда (отношение шансов 0,44-0,55 по аддитивной модели наследования; $P = 0,010-0,036$), и четыре полиморфизма гена NPR3 (rs700923, rs16890196, rs765199, rs700926) были ассоциированы с повышенным риском послеоперационной дисфункции миокарда (отношение шансов 3,89-4,28 по рецессивной модели наследования, $p = 0,007-0,034$).

Различия результатов исследований генетического полиморфизма генов, ответственных за становление и прогрессирование кардиоваскулярной патологии связаны как с особенностями генетического полиморфизма различх популяций, так и с огромным количеством белков-эффекторов и генов-участников. Сегодня еще нет однозначных данных о прогностической значимости выявленных вариантов аллелей генов у больных ишемической ХСН, в основе которой лежит патологическое ремоделирование миокарда вследствие рецидивирующей/хронической ишемии и/или постинфарктного заживления. Выше описанные положения обуславливают актуальность исследований влияния генетического полиморфизма различных эффекторов в развитии ХСН, что и обусловило выбор темы на настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации в рамках прикладного гранта №АДСС.15.15.1 «Разработка и совершенствование методов определения и лечения жизнеспособного миокарда и его ремоделирования у больных ИБС с учетом полиморфизма генов» и гранта ПЗ-20170927350 «Разработка новых методов дифференцированной терапии и профилактики ИБС на основе выявления клиничко-генетических и нейрогуморальных механизмов развития ишемического ремоделирования сердца и сосудов» (2015-2020 гг).

Цель исследования: изучить процессы патологического ремоделирования миокарда у больных стабильными формами ИБС и их динамика на фоне различных методов лечения больных и зависимости от генотипов НУП и провоспалительных цитокинов.

Задачи исследования:

оценить особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных стабильными формами ИБС в зависимости от активности системы НУП и воспалительного статуса;

изучить генетический полиморфизм системы НУП и его влияние на выраженность ЭхоКГ признаков патологического ремоделирования миокарда у больных стабильными формами ИБС;

определить генетический полиморфизм провоспалительных цитокинов и его влияние на активность структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных стабильными формами ИБС;

изучить годовую динамику ЭхоКГ показателей ремоделирования миокарда у больных стабильными формами ИБС в зависимости от применяемой тактики ведения больных;

определить влияние генетического полиморфизма цитокинов НУП и воспаления на динамику процессов структурно-функционального ремоделирования миокарда на фоне различных методов лечения;

на основании результатов исследования разработать алгоритм выбора тактики ведения больных ИБС.

Объектом исследования явились 232 пациента с ИБС, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

Предметом исследования служат результаты клинических, интервенционных, лабораторно-инструментальных, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Методы исследования. В исследовании были использованы клинические, функциональные (ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ, КАГ), биохимические (НУП, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа), генетические (генотипы НУП, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые изучена распространённость и влияние полиморфизма минорной аллели генов, кодирующих НУП, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа на риск развития и прогрессирования ишемической кардиомиопатии у больных стабильной ИБС лиц узбекской популяции;

доказано, что минорная аллель гена НУП у больных ИБС встречается достоверно реже и ассоциируется с менее выраженным патологическим изменением миокарда в случае ишемической ХСН;

установлено, что у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца выявлены молекулярно-генетические детерминанты генов интерлейкина-1, интерлейкина-6, ФНО- α развития заболевания и существует неразрывная связь между ними, с четко выраженным патологическим ремоделированием миокарда;

доказано, что эндоваскулярная реваскуляризация и оптимальная медикаментозная терапия применяемая у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с наличием минорной аллели

генов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа, ассоциируется с наименьшим адаптивным ремоделированием миокарда.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

определена особенность структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных стабильными формами ИБС на фоне ОМТ и коронарной реваскуляризации в зависимости от генетического полиморфизма генов НУП и провоспалительных цитокинов;

коронарная реваскуляризация у больных стабильными формами ИБС с ФВ ЛЖ 52% и менее позволит уменьшить риск становления и прогрессирования ишемической кардиомиопатии и ХСН;

изучение генетического полиморфизма генов ФНО-альфа и ИЛ-1 у больных стабильными формами ИБС с ФВ ЛЖ выше 52% позволит выделить группу больных с высоким риском развития ХСН, коронарная реваскуляризация в которой способна улучшить прогноз;

на основании полученных результатов и понимания патогенетических механизмов прогрессирования ишемической кардиомиопатии у больных стабильными формами ИБС, был разработан алгоритм ведения больных.

Достоверность результатов исследования подтверждается применёнными в исследованиях современными методами и подходами, достаточным количеством материала, полученными результатами морфологических, клинических, функциональных, лабораторных методов исследований, сопоставлением полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Прогрессирование ХСН у больных ИБС на фоне оптимальной медикаментозной терапии и после успешной реваскуляризации может быть связано с генетическими особенностями больных. В настоящей работе исследовано влияние генетического полиморфизма по 1 SNP только 4-х белков, участвующих в патогенезе ХСН. Мы не достигли полного контроля над патогенезом ишемической кардиомиопатии, что служит направлением для дальнейших исследований.

Практическая значимость работы заключается в том, что применение рекомендуемых принципов лечения больных ИБС объясняется снижением риска развития ХСН, риска госпитализации и летального исхода.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов диагностики процессов ремоделирования миокарда у больных ишемической болезни сердца с учётом генетических факторов:

утверждена методическая рекомендация «Современные методы диагностики процессов ремоделирования миокарда у больных ИБС с учетом полиморфизма генов цитокинов» (Заключение Министерства здравоохранения республики Узбекистан № 8н - р/491 от 16 мая 2022 года). Данные методические рекомендации посвящены изучению влияния генетических параметров на процесс ремоделирования миокарда на основе ЮИК и повысить эффективность лечения;

на основании результатов исследования функции сердца после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у больных ИБС разработана и утверждена методическая рекомендация «Способ прогнозирования процессов ремоделирования сердца у больных ИБС на этапе реабилитации после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с учётом клинико-генетических особенностей» (Заключение Министерства здравоохранения республики Узбекистан № 8н-р/677 от 21 июля 2022 года). Данная методическая рекомендация позволила диагностировать пути развития ремоделирования миокарда на основании клинико-генетических особенностей больных ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации сердца;

научные результаты по диагностике и лечению ишемической болезни сердца внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, Джизакского областного филиала РСНПМЦК, в в Каракалпакском Республиканском территориальном филиале РСНПЦ кардиологии, Наманганском областном многопрофильном медицинском центре, Специализированной соматической больнице Ташкентской области, в Джизакском и Бухарском областном многопрофильном медицинском центре (Заключение Министерства Здравоохранения республики Узбекистан № 8н-з/385 от 25 июля 2022 года). Внедрение полученных научных результатов в практику позволит оптимизировать методы диагностики и лечения при ишемической болезни сердца и способствует улучшению качества жизни больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью на этапе длительной реабилитации.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, из них 3 международных

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 53 научных работ, из них 15 журнальных статей, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 152 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по

опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Эпидемиологические и патогенетические аспекты ХСН**», проведены обстоятельный анализ, обобщение и систематизация научной информации об эпидемиологии и прогнозе ХСН, а также роль генетических факторов и системной воспалительной реакции в становлении и прогрессировании ХСН, согласно современным литературным данным. Также сформулированы актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены цель и задачи научного исследования.

Во второй главе «**Материал и методы исследования**» дана общая характеристика клинического материала и использованных методов исследования. Объектом исследования явились 232 больных стабильными формами ИБС, осложненной развитием ХСН, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом центре терапии и медицинской реабилитации.

В исследование были включены больные ишемической ХСН: мужчин и женщин, в возрасте от 40 до 82 лет (средний возраст $60,73 \pm 9,86$ лет).

Верификация диагноза ИБС основывалась на клинической картине заболевания, анамнеза и лабораторно-инструментальных данных. Степень ХСН (функциональный класс – ФК) определялась в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и определялась как функциональный класс (ФК). Длительность заболевания составила $8,7 \pm 3,56$ года. Всем больным проводилась коронароангиография (КАГ) и определялись показания к реваскуляризации миокарда.

В зависимости от тактики ведения, больные были разделены на 2 группы: в группу ЧКВ вошли 127 больных, которым по результатам КАГ было проведено стентирование коронарных артерий, в группу ОМТ – 105 больных, отказавшихся от реваскуляризации.

ОМТ включала бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, антиагрегант, ингибитор ацетил-КоА-редуктазы. Также по показаниям больные принимали антикоагулянты, антиаритмические препараты, петлевые диуретики и др.

Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев.

Контрольную группу составили 20 добровольцев, сопоставимые по половозрастному составу и без сердечно-сосудистой патологии.

Критериями включения в исследование явилось наличие у пациентов ХСН 2 и 3 стадии по классификации Образцова-Стражеско и I–IV ФК NYHA, перенесенный ИМ не ранее чем за 6 месяцев до включения в исследование и информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным и представителям КГ при включении в исследование проводились ЭхоКГ для оценки структурно-функционального состояния

миокарда, измерение концентрации НУП, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа в периферической венозной крови и определение генотипа выбранных мононуклеотидных фрагментов (SNP) генов НУП, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-альфа с выделением минорных аллелей гомо/гетерозиготности генотипа. В конце года наблюдения больным ИБС проводилась контрольная ЭхоКГ для оценки динамики процессов ремоделирования миокарда и прогрессирования ХСН в зависимости от тактики ведения больных и генотипов исследуемых цитокинов.

Все данные, полученные в ходе исследования заносились в сводные таблицы Excel. В качестве характеристики групп использовались средние арифметические величины и их стандартные ошибки. Различия групп оценивались с использованием критерия Стьюдента. В случае множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони для множественных сравнений. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия корреляции Пирсона и оценкой его достоверности по таблицам с учетом количества сравниваемых пар.

Главы 3-6 посвящены результатам исследования. В главе 3 **«Цитокиновый статус и миокардиальное ремоделирование у больных ИБС»** приведено сравнение гемодинамических параметров у больных ИБС (группа ИБС) и здоровых лиц (группа КГ, табл.1). Обнаружено, что в группе больных ИБС, несмотря на применяемую базисную терапию, уровень САД на 8,20% выше, чем в КГ ($p < 0,05$ достоверность межгруппового различия). По уровню ДАД группы больных ИБС и КГ были сопоставимы, однако ЧСС у больных ИБС был на 36,94% выше, чем в КГ, свидетельствуя о напряженности функционирования САС, в ответ на снижение функциональных свойств сердца и прогрессирование ХСН.

Геометрическое ремоделирование полостей сердца у больных ИБС также отражало становление ХСН: обнаружена дилатация всех полостей сердца (на 41,60% и КДО ЛЖ, на 103,36% и ЛП, на 29,04% иПП и на 39,96% иПЖ, $p < 0,001$ достоверность различия с КГ всех четырех показателей). Помимо дилатации полостей, отмечалась сферическая деформация полости ЛЖ (увеличение индекса сферичности ЛЖ на 37,40%, $p < 0,001$). Диастолическая толщина МЖП и ЗСЛЖ у больных ИБС были увеличены на 15,14% и 15,14%, соответственно ($p < 0,001$), что в совокупности с дилатацией полости привело к увеличению иММЛЖ (на 80,59%, $p < 0,001$).

Миокардиальное ремоделирование привело к нарушению систолической и диастолической функции миокарда. ИНРС увеличен (на 51,58%, $p < 0,001$), отражая регионарную контрактильную дисфункцию в отдельных коронарных бассейнах. Общая ФВ ЛЖ также была снижена на 22,19% ($p < 0,001$).

Таблица 1

ЭхоКГ характеристики больных ИБС в сравнении с КГ

Показатель	ИБС (n=232)	КГ (n=20)
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст	123,35±1,79	114,00±3,77*
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст	80,00±1,51	75,15±1,94
Число сердечных сокращений, уд в мин	97,57±1,67	71,25±1,79***
Индекс конечно-диастолического объёма, мл/м ²	81,14±1,06	57,30±1,55***
Индекс левого предсердия, мл/м ²	51,55±1,11	25,35±1,03***
Индекс правого предсердия, см ² /м ²	11,61±0,21	9,00±0,36***
Индекс правого желудочка, см ² /м ²	19,17±0,28	13,70±0,45***
Межжелудочковая перегородка, мм	10,57±0,10	9,45±0,23***
Задняя стенка ЛЖ, мм	10,13±0,10	8,80±0,26***
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	140,86±2,73	78,00±2,47***
Индекс сферичности, отн.ед	0,67±0,01	0,49±0,02***
Фракция выброса ЛЖ, %	49,65±0,50	63,80±1,02***
Индекс нарушения регионарной сократимости, балл	1,52±0,03	1,00±0,00***
Фракция укорочения площади ПЖ, %	34,53±0,54	40,30±0,66***
Ударный индекс, мл/м ²	39,82±0,59	36,48±0,97**
Минутный индекс, мл/м ²	3905,09±95,98	2608,21±108,60***
интегральный индекс функционирования миокарда (Tei) ЛЖ, отн.ед	0,52±0,01	0,37±0,01***
Интегральный индекс функционирования миокарда (Tei) ПЖ, отн.ед	0,50±0,01	0,43±0,01***
Среднее давление в легочной артерии, мм.рт.ст	23,70±0,29	19,00±0,45***

Примечание: * - достоверность различия показателей между группами. * – p<0,05,
** – p<0,01, *** – p<0,001.

Учитывая единый массив миокарда как ткани, нарушение сократительной функции ЛЖ сопровождается снижением систолической функции и ПЖ (так, ФУП ПЖ снизилась на 14,32% по сравнению с КГ (p<0,001).

Дилатация ЛЖ является механизмом, компенсирующим снижение

систолической функции ЛЖ. В результате УИ в группе больных ИБС оказался увеличен на 9,15% ($p < 0,01$), а тахикардия способствовала еще большему увеличению МИ (на 49,72%, $p < 0,001$).

Ремоделирование миокарда у больных ИБС запускается с активации воспалительной реакции. Установлено, что концентрация всех провоспалительных цитокинов была достоверно увеличена у больных ИБС по сравнению с КГ: ФНО-альфа на 271,83%, ИЛ-6 на 354,69%, ИЛ-1 на 542,94% ($p < 0,001$ для всех трех показателей).

Одним из звеньев нейрогуморальной регуляции становления и прогрессирования ХСН является система натрийуретических пептидов. Концентрация НУП в сыворотке больных ИБС в 10,90 раз превышало уровень КГ ($501,98 \pm 15,69$ пг/мл против $46,05 \pm 4,35$ пг/мл в КГ, $p < 0,001$).

В ходе исследования изучалась частота встречаемости мажорных и минорных аллелей, а также различных вариантов генотипов SNP генов НУП, ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИЛ-1. Для изучения полиморфизма гена НУП (NPPA и NPPB) были выбраны 48 SNP. Из них полиморфизм был выявлен по локусу rs198358AG. Установлено, что частота минорной аллели была достоверно ниже у больных ИБС по сравнению с КГ ($p < 0,01$). Распространенность мажорной аллели и частота мажорных и минорных аллелей генов провоспалительных цитокинов была сопоставима у больных ИБС и в КГ.

Изучение распределения различных генотипов изучаемых полиморфизмов провоспалительных цитокинов не выявило достоверного различия между группами больных ИБС и КГ. Это подтверждает гипотезу, что активация системной воспалительной реакции у больных ХСН является не генетически обусловленной, а отражает гуморальный механизм прогрессирования патологии. Однако по гену НУП обнаружено, что у больных ИБС по сравнению с КГ преобладал мажорный гомозиготный генотип ($p < 0,05$).

Для определения взаимосвязи между активностью патологического ремоделирования миокарда у больных ИБС и генетическим полиморфизмом SNP генов провоспалительных цитокинов и НУП в ходе исследования был проведен сравнительный анализ показателей гемодинамики у больных ИБС с наличием мажорной и минорной аллели каждого гена.

Мажорная аллель гена НУП встречалась у 186 больных, минорная – у 94 больных ИБС. Наличие минорной аллели ассоциировалось с достоверно более благоприятными показателями: систолическая функция была у больных с наличием минорной аллели более сохранной: более высокой ФВ ЛЖ и меньшим ИНРС ($p < 0,001$ достоверность межгрупповых различий для обоих показателей) и большим УИ ($p < 0,01$).

Диастолическая функция продемонстрировала достоверно меньшую долю больных с рестриктивным типом диастолической дисфункции у больных с наличием минорной аллели гена НУП: встречаемость 1/2/3 типов

диастолической дисфункции у больных с наличием мажорной аллели была 103/5/46 больных против 68/0/6 больных с наличием минорной аллели (хи квадрат=16,95, $p<0,001$).

В ходе исследования изучались особенности структурно-функционального ремоделирования в зависимости от генетического полиморфизма генов провоспалительных цитокинов. Выявлено, что наличие минорной аллели гена ИЛ-6 ассоциируется с более выраженной дилатацией ЛЖ ($p<0,001$), ЛП ($p<0,01$) и ПП ($p<0,05$). Дилатация ЛЖ привела к большей величине УИ ($p<0,05$). Также наличие минорной аллели ассоциируется с увеличением среднего давления в легочной артерии ($p<0,01$).

Распределение больных в зависимости от генетического полиморфизма гена ИЛ-6 подтвердила вышеописанные закономерности: наличие минорных аллелей (т.е. группы больных гетерозиготных и гомозиготных по минорной аллели гена ИЛ-6) отличались от гомозиготных по мажорной аллели гена ИЛ-6 больных более низким уровнем артериального давления ($p<0,01$ для ДАД и $p<0,001$ для САД), высоким ЧСС ($p<0,001$), более выраженную дилатацию левых камер сердца и ПП, меньшей толщиной МЖП и более высоким средним давлением в ЛА. Выраженная дилатация ЛЖ ассоциировалась с большей величиной УИ и МИ. Наличие минорной аллели ИЛ-1 ассоциируется с более высоким уровнем ДАД ($p<0,01$), что, вероятно объясняется большей напряженностью РААС и задержкой жидкости. Также у этих больных регистрируется большая величина иММЛЖ ($p<0,01$), индекса сферичности ЛЖ ($p<0,001$) и Te_i ЛЖ ($p<0,001$), что также отражает активность РААС. Снижение ФВ ЛЖ, увеличение ИНРС ($p<0,001$ для обоих показателей) и такие показатели центральной гемодинамики, как меньшая величина УИ и МИ ($p<0,001$ для обоих показателей) и большая величина среднего давления в легочной артерии ($p<0,001$) свидетельствуют о более выраженной тенденции к прогрессированию ХСН.

Наличие минорной аллели гена ФНО-альфа ассоциируется с большей выраженностью ХСН, что проявилось более выраженным патологическим ремоделированием миокарда: увеличением объемов левых полостей сердца ($p<0,01$ и ЛП, $p<0,001$ и КДО ЛЖ), увеличением толщины ЗСЛЖ и иММЛЖ ($p<0,001$ оба показателя), нарушением глобальной и регионарной систолической функции сердца ($p<0,01$ оба показателя), увеличением Te_i ($p<0,05$) и индекса сферичности ($p<0,05$). Проявлением ХСН явилось увеличение среднего давления в легочной артерии ($p<0,01$) и ЧСС ($p<0,05$) и повышением концентрации НУП ($p<0,05$). Более выраженный синдром ХСН характеризовался и более выраженным системным воспалением ($p<0,05$ для концентрации всех провоспалительных цитокинов).

Глава 4 «Динамика структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных ИБС на фоне медикаментозной

терапии» описывает группу ОМТ: больным была рекомендована базисная терапия, направленная на торможение механизмов прогрессирования атеросклероза и ХСН. На фоне применяемой терапии отмечалось достоверное уменьшение ЧСС на $23,00 \pm 2,50\%$ ($p < 0,001$ с исходными данными). Снижение ЧСС может быть связано, как с отрицательным хронотропным эффектом бетаадреноблокаторов, так и с улучшением структурно-функциональных показателей миокарда, что проявилось некоторым уменьшением индекса сферичности ($p < 0,05$) и увеличением ФВ ЛЖ (на $4,35 \pm 1,66\%$, $p < 0,001$). Увеличение ФВ ЛЖ ассоциировалось с увеличением УИ (на $7,11 \pm 2,16\%$, $p < 0,05$), однако уменьшение ЧСС привело к уменьшению МИ (на $17,93 \pm 2,86\%$, $p < 0,001$), несмотря на увеличение УИ. Остальные показатели ремоделирования миокарда достоверно не изменились. Таким образом, оптимальная медикаментозная терапия у больных ИБС способствовала стабилизации состояния, препятствовала прогрессированию патологического ремоделирования и ассоциировалась с некоторыми положительными сдвигами функционального состояния миокарда

Все больные, получавшие ОМТ, были распределены в зависимости от наличия минорной аллели гена НУП. Были выделены две группы: гомозиготы по мажорной аллели (57 больных) и гетерозиготы и гомозиготы по минорной аллели (48 больных). Сравнительный анализ выявил достоверно сопоставимое уменьшение ЧСС в обеих группах. Обнаружено различие относительной динамики ФВ ЛЖ: в группе гомозигот по мажорной аллели НУП отмечалось увеличение показателя на $4,96 \pm 1,41\%$ ($p < 0,01$ с исходными данными), в то время как в группе с наличием минорной аллели достоверной динамики показателя не отмечалось. Увеличение ФВ ассоциировалось с достоверным увеличением УИ в группе мажорных гомозигот (на $8,04 \pm 2,48\%$, $p < 0,05$ с исходными данными, против $4,78 \pm 2,78\%$ в группе с минорной аллелью НУП, достоверность различия с исходными данными – нд, достоверность межгруппового различия относительной динамики – нд).

Описанные изменения способствовали достоверному ($p < 0,001$ с исходными данными в обеих группах) снижению МИ (на $15,45 \pm 3,64\%$ в группе мажорных гомозигот и на $24,33 \pm 3,96$ в группе с наличием минорной аллели, $P < 0,05$ достоверность различия относительной динамики между группами). Остальные различия носили клинически незначимый характер. Таким образом, анализ годовой динамики ЭхоКГ параметров у больных ИБС на фоне ОМТ в зависимости от наличия минорной аллели выявило несколько более выраженное положительное изменение показателей систолической функции ЛЖ в группе мажорных гомозигот.

Для оценки влияния генетического полиморфизма генов провоспалительных цитокинов на процессы миокардиального ремоделирования у больных ИБС в ходе исследования были выделены

больные, гомозиготные по мажорной аллели каждого из изучаемых генов.

Наличие минорной аллели гена ИЛ-6 ассоциировалось с выраженным увеличением иММЛЖ (на $12,71 \pm 3,73\%$, $p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными), в то время как у больных без минорной аллели гена ИЛ-6 в генотипе достоверной динамики иММЛЖ не наблюдалось ($p < 0,01$ достоверность межгруппового различия относительной динамики). Также различалась динамика объемов ЛЖ и ЛП: они уменьшались у больных с наличием минорных аллелей гена ИЛ-6 (на $11,03 \pm 1,59\%$ иКДО и на $10,37 \pm 1,79\%$ иЛП, $p < 0,001$ достоверность различия обоих показателей с исходными данными) и увеличивались у больных без минорной аллели в генотипе гена ИЛ-6 (на $8,11 \pm 1,95\%$ и $6,01 \pm 1,93\%$, соответственно, различие относительной динамики между группами $p < 0,001$). Однако исходные величины объемов полостей ЛЖ между группами достоверно различались: наличие минорной аллели гена ИЛ-6 ассоциировалось с выраженной дилатацией камер, которая на фоне ОМТ продемонстрировала положительную динамику к уменьшению выраженности дилатации.

Наличие минорной аллели гена ИЛ-1 ассоциируется со снижением уровня ДАД в течение года ($4,25 \pm 4,84\%$, $p < 0,05$ достоверность различия с исходными данными) по сравнению с больными без минорной аллели этого гена, у которых ДАД недостоверно увеличивается $8,64 \pm 3,63\%$, ($p < 0,05$ достоверность межгруппового различия относительной динамики). Динамика остальных показателей и ее различия между группами были клинически незначимыми.

При анализе изменений ЭхоКГ характеристик больных ИБС в зависимости от наличия минорной аллели гена ФНО-альфа, значимых закономерностей не обнаружено. Выявлено более выраженное уменьшение иКДО ЛЖ, иЛП и иММЛЖ у больных с наличием минорной аллели, однако исходно в этой группе эти показатели были достоверно выше, чем в группе гомозигот по мажорной аллели, что затрудняет интерпретацию результатов.

Глава 5 «Динамика параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных ИБС в течение года после эндоваскулярной реваскуляризации» описывает группу ЧКВ. Всем больным назначалась ОМТ, таким образом в этой ветви, в ходе сравнения с группой ОМТ, выявлялся эффект ЧКВ. Выявлено достоверное снижение ЧСС на $24,55 \pm 2,36\%$ ($p < 0,001$ с исходными данными, сопоставимо с группой ОМТ. Это свидетельствует о преимущественном корректирующем влиянии на ЧСС ОМТ, включая бетаадреноблокаторы.

Отмечалось положительное обратное геометрическое remodelирование левых камер сердца: иКДО уменьшился на $5,62 \pm 1,38\%$ ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными), иЛП - на $7,00 \pm 1,36\%$ ($p < 0,001$ с исходными данными). Эта находка свидетельствует о значительном положительном вкладе эндоваскулярной реваскуляризации в профилактику прогрессирования ХСН у больных ИБС, поскольку в группе

ОМТ достоверного изменения этих показателей не отмечалось ($p < 0,001$ достоверность различия относительной динамики между группами ОМТ и ЧКВ). В результате к концу 1-го года наблюдения в группе ЧКВ достигнуты достоверно меньшие объемы полостей левых камер сердца по сравнению с больными группы ОМТ ($p < 0,001$ достоверность межгрупповых различий обоих для обеих камер). Положительное обратное структурно-геометрическое ремоделирование проявлялось и в виде уменьшения иММЛЖ на $5,33 \pm 0,88\%$ ($p < 0,001$ с исходными данными) и тенденции к восстановлению нормальной конической формы полости ЛЖ – уменьшению индекса сферичности ЛЖ на $3,91 \pm 0,64\%$ ($p < 0,001$ с исходными данными). Относительная динамика обоих показателей выгодно отличалась в группе ЧКВ ($p < 0,001$ достоверность различия относительной динамики с группой ОМТ для обоих показателей). В результате к концу первого года наблюдения в группе ЧКВ достигнута более низкая иММЛЖ по сравнению с больными группы ОМТ ($p < 0,01$). Также отмечается статистически достоверное, хотя и клинически незначимое (на $2,13 \pm 0,72\%$) уменьшение иПЖ ($p < 0,01$ - достоверность различия достигнутых абсолютных значений с исходными данными и $p < 0,05$ - достоверность различия относительной динамики с группой ОМТ), что свидетельствует о синергичной динамике ремоделирования миокарда обоих отделов сердца (рис.5.3). Уменьшение площади полости ПЖ ассоциируется с достоверным уменьшением среднего Р в ЛА (на $6,05 \pm 0,85\%$, $p < 0,001$ достоверность достигнутых абсолютных значений с исходными данными). Значение относительной динамики ср Р в ЛА в группе ЧКВ по сравнению с группой ОМТ была достоверно большим ($p < 0,001$), в результате достигнуто более низкое абсолютное значение срР в ЛА ($p < 0,05$).

Функциональные параметры миокарда у больных группы ЧКВ продемонстрировали статистически достоверное, но клинически незначимое уменьшение Te_i ЛЖ и ПЖ (сопоставимо с группой ОМТ). Систолическая функция обоих желудочков в течение года после ЧКВ значительно улучшилась, как в аспекте глобальной контрактильности (относительная динамика ФВ ЛЖ - $+11,85 \pm 2,09$, $p < 0,001$ с исходными данными, ФУП ПЖ - $+5,75 \pm 1,78\%$, $p < 0,001$), так и регионарных нарушений сократительной функции (снижение балла ИНРС на $7,94 \pm 1,32\%$, $p < 0,001$). При этом относительная динамика функциональных параметров ЛЖ у больных группы ЧКВ достоверно превышает динамику в группе ОМТ ($p < 0,001$ для ИНРС, $p < 0,01$ для ФВ ЛЖ), в результате у больных, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию достигнута большая ФВ ЛЖ ($p < 0,01$) и меньший балл ИНРС ($p < 0,05$) по сравнению с больными группы ОМТ. Динамика ФУП ПЖ в обеих группах сравнения была сопоставима.

Выделение в группе ЧКВ больных, имеющих в генотипе минорную аллель гена НУП, позволило провести сравнительное исследование

динамики показателей структурно-функционального ремоделирования миокарда. Обнаружено, что при исходно сопоставимых объемах левых камер сердца, к концу года наблюдения у больных, несущих минорную аллель гена НУП достигнуты меньшие иКДО ЛЖ ($p < 0,05$ достоверность различия итоговых показателей между больными, несущими минорную аллель и гомозигот по мажорной аллели) и иЛП ($p < 0,01$), хотя относительная динамика показателей в группах в зависимости от генотипа НУП была сопоставима. В результате исходно больший УИ у больных-носителей минорной аллели к концу периода наблюдения сравнялся с больными-гомозиготами по мажорной аллели гена НУП. Показатели иММЛЖ, индекс сферичности, ФВ ЛЖ, ИНРС, Tei ЛЖ сохраняли исходные различия в зависимости от генотипа НУП до конца периода наблюдения.

Выделение группы больных-носителей минорной аллели гена ИЛ-6 продемонстрировало, что в обеих группах больных отмечалось снижение иММЛЖ, однако при исходно сопоставимых величинах иММЛЖ, у больных – гомозигот по мажорной аллели гена ИЛ-6 отмечается достоверно большее снижение показателя по сравнению с носителями минорной аллели ($-6,84 \pm 1,00\%$ против $-0,66 \pm 1,57\%$, $p < 0,01$).

В остальном больные-носители минорной аллели гена ИЛ-6 исходно характеризовались более выраженным патологическим структурно-функциональным ремоделированием миокарда, что подтверждалось менее благоприятными показателями САД, ДАД, ЧСС, иКДО ЛЖ, иЛП, иПП, МЖП, ФВ ЛЖ, срР вЛА. Эндоваскулярная реваскуляризация способствовала достоверному улучшению ЭхоКГ параметров, более выражено в группе носителей минорной аллели (достоверность различия относительной динамики установлена для САД - $p < 0,001$, ДАД - $p < 0,001$, иКДО ЛЖ - $p < 0,001$, иЛП - $p < 0,001$, иПП - $p < 0,01$, ФВ ЛЖ - $p < 0,05$).

Носители минорной аллели гена ИЛ-1 исходно отличались более выраженным патологическим ремоделированием, что проявилось в достоверно менее благоприятных значениях ДАД ($p < 0,01$ достоверность различия исходно значения между группами в зависимости от генотипа ИЛ-1), иММЛЖ ($p < 0,05$), индекса сферичности ($p < 0,001$), ФВ ЛЖ ($p < 0,001$), ИНРС ($p < 0,001$), Tei ЛЖ ($p < 0,001$) и ср Р в ЛА ($p < 0,001$). После реваскуляризации в течение года иММЛЖ, индекс сферичности, ФВ ЛЖ, ИНРС, срР в ЛА достоверно изменились в сторону положительного обратного ремоделирования с сохранением различий между группами (иММЛЖ - $p < 0,05$ достоверность различия между группами в конце периода наблюдения, индекса сферичности - $p < 0,001$, ФВ ЛЖ - $p < 0,01$, ИНРС - $p < 0,01$, ср Р в ЛА - $p < 0,05$). При этом относительная динамика индекса сферичности, ФВ ЛЖ, ИНРС и ср Р в ЛА была более выраженной у носителей минорной аллели ($p < 0,05$ для ФВ ЛЖ, индекса сферичности и ср Р в ЛА, и $p < 0,001$ для ИНРС).

Выделение больных в зависимости от генотипа гена ФНО-альфа

выявило достоверные различия относительной динамики для иКДО ЛЖ, иЛП и иММЛЖ: более значимой была динамика у больных – носителей минорной аллели ($p < 0,01$ достоверность различия относительной динамики для иКДО ЛЖ и иММЛЖ, $p < 0,05$ для иЛП). Для остальных ЭхоКГ параметров различий динамики в течение года после реваскуляризации между группами не отмечалось.

Глава 6 «**Ведение больных ИБС – основные детерминанты и алгоритм определения тактики**» содержит интегральные итоги исследования. Для определения возможных детерминант развития ишемической кардиомиопатии в ходе исследования все больные были ретроспективно распределены в зависимости от достигнутой к концу периода наблюдения ФВ ЛЖ. Медиана достигнутой ФВ ЛЖ составила 55%. Больных с достигнутой ФВ ЛЖ 55% и менее (в среднем - $50,19 \pm 0,47\%$) оказалось 154 человека, с достигнутой ФВ ЛЖ более 55% ($59,08 \pm 0,29\%$, достоверность различия между группами – $p < 0,001$) - 78 человек.

Установлено, что более низкая ФВ ЛЖ достигнута у больных, у которых при первичном обследовании отмечались большие размеры предсердий ($p < 0,01$ достоверность межгрупповых различий для ПП, и $p < 0,05$ для ЛП). Также эти больные отличались большей толщиной ЗСЛЖ ($p < 0,05$), величиной иММЛЖ ($p < 0,001$) и индекса сферичности ($p < 0,001$), что является отражением гипертрофии миокарда в ответ на активацию нейрогуморальных механизмов ХСН.

Функционально больные с достигнутой более низкой ФВ ЛЖ исходно отличались нарушением регионарной и глобальной систолической функции ЛЖ ($p < 0,001$ для обоих показателей) и ПЖ ($p < 0,05$). Подтверждением более выраженных нарушений функционального состояния миокарда служит достоверно большая величина индекса Te_1 ЛЖ ($p < 0,001$), результатом – более высокий уровень srP в ЛА ($p < 0,001$) у больных с достигнутой более низкой ФВ ЛЖ.

Группы отличались и по цитокиновому профилю. Так у больных с достигнутой ФВ ЛЖ 55% и менее концентрация НУП ($p < 0,001$) и провоспалительных цитокинов была выше, чем у больных с достигнутой ФВ ЛЖ более 55% ($p < 0,01$ для всех трех цитокинов).

Изучение частотных различий обнаружило, что более низкая результирующая ФВ ЛЖ ассоциируется с терапевтической тактикой ведения больных ($p < 0,001$), а также с носительством минорных аллелей генов ИЛ-1 и ФНО-альфа ($p < 0,01$).

В ходе исследования была изучена прогностическая значимость таких детерминант развития и прогрессирования ХСН, как цитокиновый генотип и выбор неинвазивной тактики ведения больных (табл.2). Обнаружена достоверная прогностическая значимость ОМТ (относительный риск 1,41, $p < 0,001$). В аспекте цитокинового профиля доказана прогностическая значимость носительства минорных аллелей генов ИЛ-1 (относительный

риск – 1,39, $p < 0,001$) и ФНО-альфа (относительный риск - 1,37, $p < 0,01$).

Таблица 2.

Частота минорных аллелей генов цитокинов и тактика ведения у больных ИБС в зависимости от достигнутой к концу периода наблюдения ФВ ЛЖ

Предиктор	Частота достижения ФВ ЛЖ 55% и меньше у больных с наличием предиктора/число больных с наличием предиктора	Частота достижения ФВ ЛЖ 55% и меньше у больных с отсутствием предиктора/число больных с отсутствием предиктора	Хи квадрат (уровень достоверности)	Относительный риск
НУП, носители минорных аллелей	56/94	98/138	3,27 ($p > 0,05$)	
ИЛ-6, носители минорных аллелей	43/57	11/175	2,89 ($p > 0,05$)	
ИЛ-1, носители минорных аллелей	48/57	106/175	10,97 ($p < 0,001$)	1,39
ФНО-альфа, носители минорных аллелей	52/64	102/169	10,29 ($p < 0,01$)	1,37
ОМТ	83/105	71/127	13,85 ($p < 0,001$)	1,41

На основании результатов проведенного обследования можно сформулировать следующий алгоритм выбора тактики ведения больных.

Больные стабильными формами ИБС – стенокардией напряжения ФК III-IV, ПИКС, сердечной недостаточностью должны быть обследованы с применением ЭхоКГ. В случае определения ФВ ЛЖ 52% и ниже (в настоящем исследовании – медиана исходной ФВ ЛЖ), больным рекомендуется диагностическая коронароангиография и реваскуляризация миокарда согласно ангиографическим показаниям. Больным с исходной ФВ ЛЖ выше 52% рекомендуется генотипирование с целью выявления носительства минорной аллели генов ИЛ-1 и ФНО-альфа. В случае обнаружения минорных аллелей генов указанных цитокинов, больным также следует настоятельно рекомендовать коронароангиографию с последующей реваскуляризацией (рис.1).

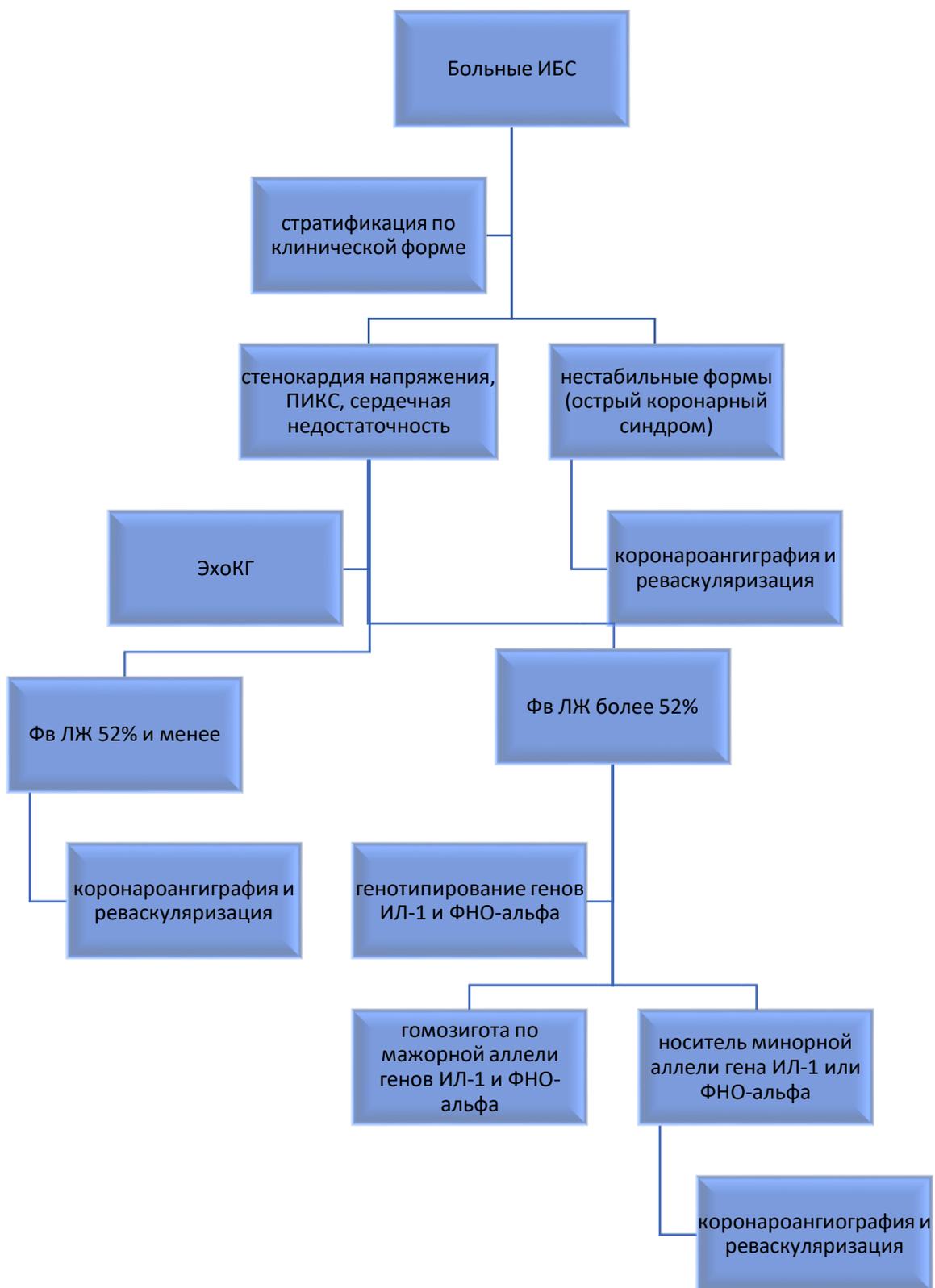


Рисунок 1. Алгоритм ведения больных ИБС

ВЫВОДЫ

1. У больных стабильными формами ИБС отмечается патологическое структурно-функциональное ремоделирование миокарда, клинически являющееся основой формирования синдрома ХСН: отмечается дилатация всех полостей сердца, гипертрофия миокарда, нарушение регионарной систолической функции ЛЖ и глобальной систолической функции обоих желудочков.

2. Патологическое ишемическое ремоделирование миокарда у больных стабильными формами ИБС ассоциируется с увеличением концентрации НУП, ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО-альфа.

3. Минорная аллель гена НУП у больных ИБС встречалась достоверно реже, чем у представителей КГ. Наличие минорной аллели ассоциируется с более благоприятными ЭхоКГ показателями систолической функции ЛЖ (ИНРС и ФВ ЛЖ) и меньшей тенденцией к формированию рестриктивной диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

4. Носительство минорной аллели гена ИЛ-6 ассоциируется с более выраженной дилатацией камер сердца. Минорная аллель гена ИЛ-1 ассоциируется с большим нарушением систолической функции ЛЖ (ИНРС и ФВ ЛЖ, Te1 ЛЖ) и более выраженной гипертрофией миокарда (увеличение иММЛЖ) и сферической деформацией полости ЛЖ, большим уровнем среднего гемодинамического давления в легочной артерии (срР в ЛА) и более выраженным поражением коронарных артерий. Минорная аллель гена ФНО-альфа ассоциируется с более выраженными нарушениями как геометрии сердца, так и систолической функции миокарда.

5. На фоне ОМТ в течение года у больных отмечалось снижение ЧСС и статистически достоверное, но клинически незначимое увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение индекса сферичности. Реваскуляризация в дополнение к ОМТ позволяет уменьшить объема камер сердца и увеличить систолическую функцию миокарда обоих желудочков и снизить давление в МКК.

6. В ходе настоящего исследования установлен кардиопротективный эффект минорной аллели гена НУП и отрицательный патогенетический эффект минорной аллели гена ИЛ-1 в аспекте формирования ишемической кардиомиопатии с вовлечением обоих желудочков. Это проявляется только в условиях восстановления коронарного кровотока и устранения ишемии. Отрицательный эффект минорной аллели гена ИЛ-6, выражается в активации процессов гипертрофии миокарда.

7. Наличие минорной аллели гена ИЛ-1 увеличивает риск развития ишемической кардиомиопатии к концу года наблюдения в 1,39 раз ($p < 0,001$), а минорной аллели гена ФНО-альфа в 1,37 раз ($p < 0,01$). Еще одним важным предиктором развития ишемической кардиомиопатии в течение 1 года является отказ от коронарной реваскуляризации (увеличение риска в 1,41 раз). Кроме того, более низкая результирующая ФВ ЛЖ наблюдалась у больных с низкой исходной ФВ ЛЖ.

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

**RESUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER FOR THERAPY AND MEDICAL REHABILITATION**

TULYAGANOVA DILDORA KARIMOVNA

**PATHOGENETIC, MOLECULAR-GENETIC AND THERAPEUTIC
ASPECTR OF MYOCARDIAL REMODELING IN CORONARY HEART
DISEASE DURING LONG-TERM THERAPY**

14.00.05 - Internal diseases

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

Tashkent – 2023

The theme of the dissertation of the doctor of sciences (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.4.DSc/Tib397.

The dissertation was completed at the Republican specialized scientific and practical medical Center for therapy and medical rehabilitation.

The abstract of the dissertation 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 consultant:

Alyavi Bahrom Anishanovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Khamraev Abror Asrarovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Boboev Kodirjon Tukhtabaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Mukhamedova Muyassar Gafurdjanovna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Leading organization:

Tashkent State Dental Institute

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2023, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. ____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2023 year.

(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2023 year).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of the doctor of sciences (DSc) dissertation)

The aim of the research work: – to study the processes of pathological myocardial remodeling in patients with stable forms of coronary artery disease and their dynamics against the background of various methods of treating patients and depending on the genotypes of NUP and pro-inflammatory cytokines.

The object of the study was 232 patients with coronary artery disease complicated by the development of chronic heart failure, who were hospitalized at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation.

The scientific novelties of the study is as follows:

for the first time, the prevalence and influence of polymorphism of the minor allele of genes encoding sodium uretic peptide, IL-1, IL-6, TNF- α on the risk of development and progression of ischemic cardiomyopathy in patients with stable coronary artery disease in the Uzbek population was studied;

it is proved that the minor allele of the sodium uretic peptide gene in patients with coronary heart disease is significantly less common and is associated with a less pronounced pathological change in the myocardium in the case of ischemic CHF;

it was found that in patients with stable ischemic heart disease, molecular genetic determinants of the development of the disease of the genes interleukin-1, interleukin-6, TNF- α were identified and there is an inextricable link between them, with pronounced pathological remodeling of the myocardium;

it has been proved that endovascular revascularization used in patients with chronic heart failure of ischemic etiology, as well as against the background of alternative methods of drug therapy, is associated with less flexible remodeling of the minor allele of the IL-1, IL-6 and TNF- α genes.

Implementation of research results: Based on the results of diagnostics of myocardial remodeling processes in patients with coronary heart disease, taking into account genetic factors:

the methodological recommendation "Modern methods for diagnosing myocardial remodeling processes in patients with coronary artery disease, taking into account the polymorphism of cytokine genes" was approved (approved by the Ministry of Health on May 16, 2022, 8n-r/491). This methodological recommendation made it possible to study the effect of genetic parameters on the process of myocardial remodeling based on JIC and improve the effectiveness of treatment;

based on the results of the study of heart function after endovascular myocardial revascularization in patients with coronary artery disease, a methodological recommendation "A method for predicting the processes of heart remodeling in patients with coronary artery disease at the stage of rehabilitation after endovascular myocardial revascularization, taking into account clinical and genetic features" was developed and approved (approved by the Ministry of Health on 21.06.2022 8n-r/677). This methodological recommendation made it possible to diagnose the paths of development of myocardial remodeling based on the clinical and genetic

characteristics of patients with coronary artery disease after endovascular revascularization of the heart;

scientific results on the diagnosis and treatment of coronary heart disease have been introduced into practical healthcare, including in the practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, the Jizzakh Regional Branch of the RSNPMCC, in the Karakalpak Republican Territorial Branch of the RSSPTS of Cardiology, the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center center, the Specialized Somatic Hospital of the Tashkent region, in the Jizzakh and Bukhara regional multidisciplinary medical centers (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 385 dated July 25, 2022). The introduction of the obtained scientific results into practice will optimize the methods of diagnosis and treatment of coronary heart disease and improve the quality of life of patients with coronary artery disease complicated by chronic heart failure at the stage of long-term rehabilitation.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, five chapters, conclusion, conclusions of the list of used literature. The thesis is 152 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Alyavi B.A., Tulyaganova D.K., Sayfiyev N.Ya., Radjabova D.I., Iskhakov Sh.A., Azizov Sh.I.// Clinical benefits of metabolic therapy of ischemic heart disease with L-arginine supplementation. - Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences September 2016. (14.00.00; (2) IF 4,33)

2. Аляви Б.А., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И., Шодиев Ж.Д., Узоков Ж.К., Тошев Б.Б.// Сравнение эндоваскулярного и медикаментозного лечения больных с гемодинамически значимым поражением левой коронарной артерии при стабильном течении ИБС: данные 3-х летнего наблюдения. - Терапевтический вестник Узбекистана №2, 2017 г. С. 24-30(14.00.00; №7).

3. Аляви А.Л., Туляганова Д.К. и др.// Ремоделирование и структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных ИБС. - Терапевтический вестник Узбекистана 2017 г. №2, С. 74-78. (14.00.00; №7).

4. Alyavi A.L., Alyavi B.A., Abdullaev A.X., Tulyaganova D.K. // Interleukins in coronary heart disease. - International Research Journal of Pharmacy and Medical Sciences (IRJPMS), Volume 1, Issue 5, pp. 38-42, 2018. (14.00.00; (2) IF 3.738)

5. Alyavi, A.L., Alyavi, B.A., Tulyaganova D.K, et al. // Features of Inflammatory Markers in Patients With Coronary Heart Disease. -International Journal of Healthcare and Medical Sciences ISSN(e): 2414-2999, ISSN(p): 2415-5233 Vol. 4, Issue. 10, pp: 188-192, 2018. (14.00.00; (2) IF 3.738)

6. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И., Шодиев Ж.Д.// Роль цитокинов при ишемической болезни сердца. - Терапевтический вестник Узбекистана. Научно-практический журнал 2018, №1: С. 124-129. (14.00.00; №7).

7. A.L Alyavi, Z.T Sabirjanova, D.K Tulyaganova, D.I Radjabova, S.K Nuritdinova, T.Khan. Relationship Between Cytokines and The Remodeling of the Structural and Functional State of the Left Ventricle in Patients with Coronary Artery Disease. International Journal of Pharmaceutical Science and Research Volume 4; Issue 3; July 2019; P. 10-13. (14.00.00; (2) IF 3.226)

8. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Сабирджанова З.Т., Нуритдинова С.К., Раджабова Д.И., Шодиев Ж.Д. Сравнительный анализ маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца стабильного и нестабильного течения. Терапевтический вестник Узбекистана, 2019; №1: С. 6-12. (14.00.00 №7).

9. D.K.Tulyaganova Echocardiographic results of myocardial revascularization depending myocardial on the genetic polymorphism of inflammatory cytokines. // Journal of Advances in Medicine and Medical Research/ 32(24):187-197, 2020; Article no.JAMMR.64578 ISSN:2456-8899

10. Alyavi A.L., Tulyaganova D.K. et all. // Changes cytokine status with stable angina. Журнал кардиореспираторных исследований, №1, 2020. Самарканд, Узбекистан. С. 23-29.

11. Аляви А.Л., Алиахунова М.Ю., Туляганова Д.К., Нуритдинова С.К., Хан Т.А. Анализ взаимосвязи полиморфизма гена IL6–174G/C и классических факторов риска у пациентов с ишемической болезнью сердца. // Терапевтический вестник Узбекистана, №1, 2020. Стр. 15-19. Ташкент, Узбекистан (14.00.00; №7).

12. Аляви А.Л., Алиахунова М.Ю., Туляганова Д.К., Сабиржанова З.Т., Нуритдинова С.К., Каюмова Н.К., Хан Т.А., Иманкулова Д.А. Исследование гена фактора некроза опухоли– α у больных ишемической болезнью сердца. Терапевтический вестник Узбекистана, №2, 2020. Стр.6-12. Ташкент, Узбекистан (14.00.00; №7).

13. Туляганова Д.К. Гемодинамическая характеристика и генетический полиморфизм генов провоспалительных цитокинов. Терапевтический вестник Узбекистана, №4, 2020. Стр.6-14. Ташкент, Узбекистан (14.00.00; №7).

14. Аляви А.Л., Сабиржанова З.Т., Туляганова Д.К. и др. Взаимосвязь между показателями цитокинового профиля и структурно-функциональным ремоделированием сердца у больных ишемической болезнью сердца. Терапевтический вестник Узбекистана, №1, 2021 г. С.6-10 (14.00.00; №7).

15. Туляганова Д.К. Эхокардиографические результаты реваскуляризации миокарда в зависимости от генетического полиморфизма провоспалительных цитокинов. Терапевтический вестник Узбекистана, №1, 2022 г. С.30-38 (14.00.00; №7).

II бўлим (II часть; part II)

16. Alyavi A.L., Sabirjanova Z.T., Tulyaganova D.K., Uzokov J.K., Radjabova D.I., Nuritdinova S.K., Khan T., Yunusova L. Cytokines And Left Ventricular Remodeling In Patients With Chronic Coronary Artery Disease. British Journal of Medical & Health Sciences (BJMHS) Vol. 1 Issue 1, July – 2019.P.22-25

17. D.K.Tulyaganova, A.L.Alyavi, Z.T.Sabirjanova, D.I.Radjabova1, S.K.Nuritdinova1, T.Khan1 and L.Yunusova1. Modern View of the Inflammatory Cytokines in Coronary Artery Disease. Global Academic Journal of Medical Sciences, 2019; 1(1) 9-12.

18. Alyavi A., Alyavi B., Tulyaganova D., Sabirjanova Z., Nuritdinova S., Kayumova N., Khan T., Nazarova G., Imankulova D., Uzokov J. Tumor necrosis factor- α and interleukin6 gene distribution in patients with coronary heart disease. Journal of critical reviews ISSN- 2394-5125 VOL 7, ISSUE 19, 2020. Стр. 5505-5512. 14 April 2020 Revised and Accepted: 8 August 2020. USA.

19. Аляви А.Л., Алиахунова М.Ю., Туляганова Д.К., Нуритдинова С.К. Особенности гена фактора некроза опухоли– α у больных ИБС узбекской популяции. Достижения науки и образования, № 13 (67), 2020.Стр.40-44

20. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И. и др.// Особенности показателей ремоделирования левого желудочка и мозгового уровня

натрийуретического пептида у больных ХСН ишемического генеза после стентирования коронарных артерий. - Российский национальный конгресс кардиологов 2016, С.235. 20-23 сентября, г.Екатеринбург, Россия.

21. Туляганова Д.К., Раджабова Д.И., Сайфиев Н.Я., Тошев Б.Б., Шодиев Ж.Д.// Изучение полиморфизма генов NPPA, NPPB, NPR3 больных ИБС на фоне приема L- аргинина. Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» 25-26 ноября 2016, г. Ташкент, Узбекистан. Сборник тезисов. С.46-47

22. Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Sabirjanova Z.T., Shodiev J.D., Radjabova D.I.// Features of systolic and diastolic left ventricular function in patients with coronary heart disease undergoing surgical revascularization. V Международный форум кардиологов и терапевтов 29-31 марта 2016, Москва, Россия. Материалы форума. Специальный выпуск журнала. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (март) С.3

23. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Шодиев Ж.Д. и др. Сопоставление результатов ангиографии коронарных артерий и генетических маркеров у пациентов ишемической болезнью сердца. VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа. Москва, 29-31 марта. 2016г. С.5. Материалы форума

24. Аляви А.Л., Шодиев Ж.Д., Туляганова Д.К. и др. Внутрисердечная гемодинамика и диастолическая функция левого желудочка после стентирования больных стенокардией напряжения. Материалы форума. VI Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов Кавказа. Москва, 2016. 29-31 марта. С.6.

25. Kayumova N.K., Tulyaganova D.K., Davletchurin D.H. и др. // Association of hemodynamical indicators with BNP genes polymorphism in patients with coronary heart disease after revascularization.- VI Международный форум кардиологов и терапевтов, Москва 28-30 марта 2017 г. С.6

26. Radjabova D.I., Tulyaganova D.K., Sabirjanova Z.T., Toshev B.B., Azizov Sh.I.// Long-term results of the treatment of patients with coronary heart disease after coronary angioplasty. - VI Международный форум кардиологов и терапевтов. –Москва, 28-30 марта 2017 г, С. 8

27. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Шодиев Ж.Д., Азизов Ш.И., Тошев Б.Б.// Эффективность применения рамиприла и лозартана у больных ишемической болезнью сердца, перенесших стентирование коронарных артерий. VI Международный форум кардиологов и терапевтов. - г. Москва, 28-30 марта 2017 г, С. 29-30

28. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Каюмова Н.К., Азизов Ш.И., Тошев Б.Б.// Отдаленные результаты коронарной ангиопластики у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. - VI Международный форум кардиологов и терапевтов 28-30 марта 2017 г, г. Москва, С. 287-288.

29. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Сабиржанова З.Т. и др. Сравнение эндоваскулярного и медикаментозного лечения больных с поражениемлевой коронарной артерии при стабильном течении ИБС: результаты 3-х летнего

наблюдения.// Терапевтический вестник Узбекистана. Сборник тезисов.2017. № 3. С.10-11.

30. Alyavi A.L., Alyavi B.A., Tulyaganova, Radjabova D.I., Shodiev J.D., et al.// Features Of Cytokine Status In Patients With Coronary Heart Disease. -Journal of the American College of Cardiology, Vol.72.№ 16.suplle/C/2018.

31. Туляганова Д.К., Юнусова Л.И. и др. Анализ маркеров воспаления у больных ИБС стабильного течения// Терапевтический вестник Узбекистана, № 3, 2018. С.53

32. Аляви А.Л., Алияхунова М.Ю., Туляганова Д.К., и др.//Ремоделирование, структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. Терапевтический вестник Узбекистана, № 3, 2018. С.13

33. Аляви А.Л., Алияхунова М.Ю., Туляганова Д.К., и др.// Прогностическое значение постинфарктного ремоделирования сердца и цитокинового дисбаланса у больных ишемической болезнью сердца. Терапевтический вестник Узбекистана, № 3, 2018. С.12

34. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И., Сабиржанова З.Т.// Влияние ингибиторов АПФ на особенности состояния цитокинового профиля у больных ишемической болезнью сердца. VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца», 19-21 апреля 2018 года, С. 55

35. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И., Сабиржанова З.Т.// Ремоделирование и структурно-функциональное состояние левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. VI Международный образовательный форум «Российские дни сердца», 19-21 апреля 2018 года, С. 238

36. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И. и др. // Изучение цитокинового статуса у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.- Материалы конгресса Южного федерального округа “Сердечная недостаточность - 2018”. Ростон на Дону, Россия. 13 апреля 2018г. Сборник тезисов. С- 16-17.

37. Туляганова Д.К., Аляви А.Л., Сабиржанова З.Т., Раджабова Д.И., Шодиев Ж.Д.// Особенности цитокинового статуса у больных ишемической болезнью сердца. -Тезисы VI Евразийского конгресса кардиологов 18-19 апреля 2018 г. Москва. Россия. С.77.

38. Туляганова Д.К., Аляви А.Л., Сабиржанова З.Т., Раджабова Д.И., Шодиев Ж.Д.// Влияние ингибитора АПФ престариума на состояние цитокинового профиля у больных ишемической болезнью сердца. Тезисы XIV Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений» 14-15 марта 2018г. г. Москва. Россия. С.14-15

39. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Нуритдинова С.К., Раджабова Д.И. //Провоспалительные цитокины и ремоделирование левого желудочка у больных ИБС на фоне постинфарктного кардиосклероза. IV Съезд Евразийской ассоциации терапевтов совместно с республиканской научно-

практической конференцией терапевтов Узбекистана. Сборник тезисов. 2018. 18-19 мая. С31-32

40. Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Radjabova D.I., Nuritdinova S.K., Yunusova L.I. Comparison of cytokine status in patients with ischemic heart disease. Материалы XI Конгресса кардиологов Республики Казахстан, Алматы, 5-7 июня 2019 год. С.4

41. Аляви А.Л., Туляганова Д.К. и др. Влияние статинов на содержание цитокинов у больных ИБС. Республиканская Юбилейная научно-практическая конференция «Инновационные подходы к диагностике и лечению», Ташкент, 1-2 мая 2019. С.7-8.

42. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Нуритдинова С.К., Раджабова Д.И., Юнусова Л.И. Особенности ремоделирования левого желудочка и содержание цитокинов у больных с постинфарктным кардиосклерозом. Республиканская Юбилейная научно-практическая конференция «Инновационные подходы к диагностике и лечению», Ташкент, 1-2 мая 2019. С.8-9.

43. Аляви А.Л., Алиахунова М.Ю., Туляганова Д.К., Юнусова Л.И., Назарова Г.А. Ассоциация генетических факторов цитокинов с развитием и тяжестью ХСН у больных ишемической болезнью сердца. Сборник материалов научно-практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине». 11-12 июня 2020г. Стр. 35. Андижан, Узбекистан.

44. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Сабиржанова З.Т., Нуритдинова С.К., Саидов Ш.Б. Генетические маркеры предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца. Сборник материалов научно-практической конференции «Применение высоких инновационных технологий в профилактической медицине». 11-12 июня 2020г. Стр. 37. Андижан, Узбекистан

45. Saidov Sh.B., Alyavi A.L., Tulyaganova D.K., Imankulova D. A., Nuritdinova S.K., Khan T.A. Significance of tumor necrosis factor gene polymorphism in the progression of chronic heart failure. III Международная Конференция по ХСН, Журнал Кардиоваскулярная система №1,2020. Стр. 25 Тараз, Казахстан.

46. Аляви А.Л., Туляганова Д.К., Алиахунова М.Ю., Нуритдинова С.К., Хан Т. Особенности взаимодействия интерлейкина 6 и хронической сердечной недостаточности. III Международная Конференция по ХСН, Журнал Кардиоваскулярная система №1,2020. Стр. 8 Тараз, Казахстан.

47. Alyavi A. L., Tulyganova D. K., Aliakhunova M. Yu., Nuritdinova S. K., Nazarova G. A., Yunusova L.I., Khan T. A. Polymorphic variants of tumor necrosis factor- α genes in patients of the uzbek population as a genetic markers of the risk of developing coronary heart disease. X Международная конференция Евразийской ассоциации терапевтов. Конгресс внутренней медицины 21-23 октября 2020г. Сборник тезисов. Стр.14-15.

48. Аляви А.Л., Алиахунова М.Ю., Туляганова Д.К., Сабиржанова З.Т., Нуритдинова С.К., Хан Т.А. Генетические аспекты ремоделирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Российский

национальный конгресс кардиологов 2020. «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». Материалы конгресса. Стр. 713. 29 сентября - 1 октября, Казань, Россия.

49. Аляви А.Л., Алиахунова М.Ю., Туляганова Д.К., Сабиржанова З.Т., Нуритдинова С.К., Хан Т.А. Особенности постинфарктного ремоделирования сердца и цитокинового дисбаланса у больных ИБС. Российский национальный конгресс кардиологов 2020. «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». Материалы конгресса. Стр. 736. 29 сентября - 1 октября, Казань, Россия.

50. Аляви А.Л., Иманкулова Д.А., Саидов Ш.Б., Туляганова Д.К., Нуритдинова С.К., Каюмова Н.К., Назарова Г.А., Хан Т.А. Роль интерлейкина-1 β в развитии и прогрессировании ишемической болезни сердца. Материалы Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященных 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 9-11 сентября 2020. Кардиологический вестник. Спецвыпуск. Стр.61

51. Туляганова Д.К., Сабиржанова З.Т., Нуритдинова С.К. и др. Влияние провоспалительных цитокинов на тяжесть течения хронической сердечной недостаточности. Материалы Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше!» и 60-й сессии, посвященных 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 9-11 сентября 2020. Кардиологический вестник. Спец.выпуск. Стр.68

52. Аляви А.Л., Туляганова Д.К. и др. Взаимосвязь генов цитокинов с развитием ИБС.// IX Евразийский конгресс кардиологов. Онлайн. 21-24 мая, 2021 г. С.85. Онлайн

53. Аляви А.Л., Туляганова Д.К. и др. Особенности генетических маркеров при ИБС.// IX Евразийский конгресс кардиологов. Онлайн. 21-24 мая, 2021 г. С.94

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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 24 декабря 2022 года
Объем – 3,2 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1977 - 2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

