

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУХАМЕДОВА МАЛИКА МУРТАЗОЕВНА

**COVID-19 ДАН КЕЙИНГИ ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМ ЯКУНИ
ИСТИҚБОЛИНИНГ ГЕМОДИНАМИК ВА ИММУНОЛОГИК
ПРЕДИКТОРЛАРИ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.06 - Кардиология**

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

БУХОРО - 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Мухамедова Малика Муртазоевна

COVID-19 дан кейинги ўткир коронар синдром якуни истиқболининг
гемодинамик ва иммунологик предикторлари.....3

Мухамедова Малика Муртазоевна

Гемодинамические и иммунологические предикторы исхода острого
коронарного синдрома после COVID-19.....25

Mukhamedova Malika Murtazoevna

Hemodynamic and immunological predictors of the outcome of acute coronary
syndrome after COVID-19.....47

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 53

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУХАМЕДОВА МАЛИКА МУРТАЗОЕВНА

**COVID-19 ДАН КЕЙИНГИ ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМ ЯКУНИ
ИСТИҚБОЛИНИНГ ГЕМОДИНАМИК ВА ИММУНОЛОГИК
ПРЕДИКТОРЛАРИ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология
14.00.06 - Кардиология**

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

БУХОРО - 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/Tib2581 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази вирусология илмий тадқиқот институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:

Ганиева Шахзода Шавкат кизи
тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

Кенжаев Мажид Латипович
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар

Абдурахманов Мамур Мустафоевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джаббаров Озимбай Отаханович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Россия Фанлар Академияси Урал бўлими
Имунология ва физиология институти
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли илмий кенгаши асосидаги бир марталик илмий кенгашининг 2024 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувоний кўчаси, 23-уй. Тел./Факс: (+99865)-223-00-50; тел: (+99895) 911-00-50; e-mail: info@bsmi.uz).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувоний кўчаси, 23-уй. Тел./Факс: (+99865)-223-00-50).

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ куни тарқатилди.

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

А.Ш. Иноятов

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

Н.Н. Казакова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

Б.З. Хамдамов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Юрак қон-томир касалликлари бутун дунёда ўлимнинг асосий сабаби бўлиб қолмоқда ва беморларнинг ҳаёт сифати ва ижтимоий-иқтисодий жихатларга сезиларли таъсир кўрсатади. Кўплаб тадқиқотлар натижасида юрак-қон томир тизими касалликлари янги коронавирус инфекциясининг (COVID-19, Coronavirus Disease 2019) оғирлашишининг асосий хавф омилларидан бири бўлганлиги ва шу билан бир қаторда постковид синдром юрак касалликларини оғирлашувига олиб келиши исботланди, «...COVID-19 инфекциясини ўтказган ва юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда ўткир коронар синдром ривожланиши предикторларини ўрганиш энг долзарб муаммолардан бири бўлиб келмоқда ...»¹

Дунёнинг турли мамлакатларида бир қатор тадқиқотлари асосида С-реактив оксил ва ИЛ-6 даражалари ўткир коронар синдромнинг ривожланиши учун мустақил хавф омиллари бўлиб, шунингдек миокард инфарктининг кечишини оғирлигини белгиловчи кўрсаткич сифатида касалликларни ташхислаш стандартларига киритилди. Яллиғланиш ва атеросклероз ривожланиши ўртасидаги патогенетик боғлиқликнинг исботланганлигига, шунингдек SARS-CoV-2 нинг цитопатик таъсирининг патогистологик далилларига қарамасдан, ҳозирги вақтда COVID-19 нинг атеросклерознинг прогрессияланишига бевосита таъсири ҳақида ишончли маълумотлар йўқ.

Жаҳон миқёсида юрак қон-томир касалликлари шаклланишининг иммун механизмларини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар олиб борилмоқда. SARS-CoV-2 нинг АПФ2 орқали кириб бориши натижасида эндотелиал хужайраларнинг бевосита шикастланишидан келиб чиққан яллиғланиш қонда протромботик ўзгаришларни келтириб чиқаради. Буларнинг барчаси моноцитларнинг миграциясининг ошишига, хемокин SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) ишлаб чиқаришнинг кўпайишига, бляшканинг тез ўсишига, унинг беқарорлашишига ва охир-оқибат ўткир коронар синдромнинг ривожланишига олиб келади. Ўз навбатида, тизимли яллиғланиш тромботик фаолликни сезиларли даражада оширади ва юқоридаги омиллар билан биргаликда коронар артериялар эндотелийси шикастланган жойда тромбоз ривожланишига ҳам ҳисса қўшади.

Ўзбекистон Республикасида соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, ижтимоий ҳимоя, тиббиёт тизимини халқаро стандартларга мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш, умр кўриш давомийлигини ошириш бўйича кенг кўламли ишлар олиб борилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 - 2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» ги Фармонида биноан аҳоли

¹ Бубнова Марина Геннадьевна, Персиянова-Дуброва Анна Леонидовна, Лямина Надежда Павловна, Аронов Давид Меерович Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы // CardioСоматика. 2020. №4.

саломатлигини таъминлаш вазифалари доирасида ҳудудларда бирламчи тиббий хизматни “бир қадам” тамойили асосида ташкил этиш ва бирламчи тиббий хизматни ташкил этиш бўйича аҳолига сифатли тиббий хизматдан фойдаланиш учун янада қулай шароитлар яратиш мақсадида маҳаллаларда тиббий ёрдам кўрсатиш учун зарур чора-тадбирларни кўриш кўзда тутилган.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарори, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори, 2022-йил 16-июндаги «Аҳолига шошилиш тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш тўғрисида»ги ПҚ-283-сон қарори, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60 «...Янги Ўзбекистонни ривожлантиришнинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган стратегияси...»² ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация иши республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Юрак-қон томир касалликлари, шу жумладан ўткир коронар синдром (ЎКС) меҳнатга лаёқатли аҳолининг ўлими ва ногиронлигининг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Замонавий тушунчаларга кўра, эндотелиал дисфункцияси ЎКС ривожланишида муҳим аҳамиятга эга, иммунологик бузилишлар эса ЎМИ кечишининг оғирлигини ва баъзан унинг оқибатини белгилаб беради (Хусаинова Л.Н. ва ҳаммуал. 2013).

Бугунги кунда коронавирус инфекциясида юрак қон-томир тизимининг (ЮҚТТ) шикастланишининг потенциал механизмлари миокардит ривожланиши билан миокарднинг тўғридан-тўғри шикастланиши, прогрессирловчи гиперкоагуляция туфайли микротомирлар тромбози, ўткир коронар синдром ривожланиши билан атеросклеротик пиллакчаларнинг беқарорлашиши ҳисобланади. Бу ўзгаришлар COVID-19 билан ривожланадиган яққол ифодаланган тизимли яллиғланиш (“цитокин бўрони”) ва беморларни даволаш учун ишлатиладиган вирусга қарши препаратларнинг токсик таъсирининг натижаси бўлиши мумкин. Бундан ташқари, коронавирус инфекциясидан кейин беморларда ЮҚТТ нинг узок

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли “2022 — 2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони

муддатли сурункали шикастланишининг мумкин бўлган механизмлари ҳали ҳам номаълум (Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. 2020, Тарловская Е.И. 2020).

Клиник амалиётда ЮҚТТ нинг ўткир шикастланиши биринчи навбатда тропонин миқдорининг ошиши билан белгиланади. Коронавирус инфекциясида юракнинг ўткир шикастланишининг потенциал механизмлари вирусли ва вирусли бўлмаган миокардит, “цитокин бўрони”, диссеминирланган қон ивиш синдроми (ДҚИС) ривожланиши билан коагулопатия, симпатоадренал тизим фаоллигининг ошиши, ўткир респиратор дистресс-синдром ва оғир гипоксия ҳисобланади (Xu Z., et al. 2020, Alhogbani T. 2022).

SARS-CoV-2 томонидан чақирилган инфекция асосан клиник жиҳатдан вирусли пневмония ва ўткир респиратор дистресс-синдром сифатида ифодаланади. Бироқ, инфламатор цитокинларнинг назоратсиз чиқарилиши натижасида келиб чиққан “цитокин бўрони” кўплаб аъзоларнинг, шу жумладан юрак-қон томир тизимининг зарарланишини келтириб чиқаради. Юрак қон-томир манифестацияларини келтириб чиқарадиган яна бир механизм - бу дискоагуляция ва тромбоземболик ҳодисалар бўлиб ҳисобланади. Шунингдек кузатувларнинг кўрсатишича, кардиовасуляр касалликлар ёки эркак жинси, катта ёш, диабет, гипертензия ва семизлик каби кардиовасуляр касалликларнинг хавф омиллари бўлган пациентлар, SARS-CoV-2 томонидан чақирилган юқори ўлим даражасига эга (Tau M.Z., Poh S.M., Rénia L. et al. 2020).

Галектин-3 бўйича тадқиқотлар натижалари турли популяцияларда бир-биридан фарқ қилади. Ушбу пептид, кўп қиррали биомаркер сифатида, юрак-қон томир касалликларининг турли босқичларида юзага келиши мумкин бўлган иммун-яллиғланиш жараёнларида иштирок этади (Гадаев А.Г. ва ҳаммуал. 2020).

Ўткир коронар синдромда эндотелиал ўсиш омилининг юқори даражаси қон томир тизими декомпенсацияси белгиси сифатида хизмат қилади ва амалиётда нафақат диагностик, аммо прогностик аҳамиятга ҳам эга ҳисобланади (Аляви А.Л. ва ҳаммуал. 2022).

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (05.2022 PhD 159) “COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик ҳолатларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларини ишлаб чиқиш” (2022-2026 й.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Коронавирус инфекциясидан кейин миокард шикастланишининг иммунологик ва кардиоспецифик маркерларини ўрганиш ва ўткир коронар синдромнинг предикторларини ишлаб чиқишдан иборат бўлган.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 дан кейин ўткир коронар синдром кечишининг клиник ва функционал хусусиятларини ўрганиш;

Постковид синдроми мавжудлигига қараб ўткир коронар синдром бўлган беморлар қонининг иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичларини ўрганиш;

Ўткир коронар синдром гемодинамик параметрлари билан иммунологик ва кардиоспецифик кўрсаткичларининг корреляцион таҳлилинини ўтказиш;

Постковид синдроми бўлган беморларда ўткир коронар синдромнинг миокард инфарктига ўтишини башорат қилувчи белгиларни аниқлаш;

Постковид синдроми бўлган беморларда ўткир коронар синдром оқибатининг предикторларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиалининг кардиореанимация бўлимига ётқизилган 124 бемор ўКС (ностабил стенокардия, ST сегмент кўтарилишсиз (STкўКС) ва ST сегмент кўтарилиши билан (STкбўКС) ўМИ га трансформацияланган ўКС: 1-гуруҳ коронавирус инфекциясини ўтказган постковид синдромли 62 бемор ва 2-гуруҳ постковид синдромсиз 64 беморлар гуруҳи, назорат гуруҳи тасдиқланган юрак-қон томир касалликлари бўлмаган 30 кишидан иборат бўлган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун периферик қон ва қон зардоби, юрак қон-томир тизиминининг функционал ва инструментал текширувлари натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацион тадқиқот ишида умумклиник, биокимёвий, иммунологик, функционал, антропометрик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Коронавирус инфекциясининг юрак-қон томир асоратлари ва постковид синдроми бўлган беморларда ўткир коронар синдром ривожланишининг хавф омиллари ўрганилган;

Постковид синдроми билан кечадиган ўКСда IL-6, VEGF-A нинг 2 маротаба юқори концентрацияда аниқланиши ишемик неоангиогенез ва коронар томирлар эндотелийининг яллиғланиш инфильтрациясини акс эттирувчи предикторлар сифатида, коронавирус инфекцияси билан боғлиқ бўлмаган ўКСда IL-1 ва TNF α нинг ошиши ўКСда миокарднинг ишемик шикастланишига жавобан яллиғланиш цитокинларини ишлаб чиқаришга қаратилган эндоген реакция предикторлари сифатида белгиланган.

GRACE шкаласи натижаларининг, IL-6 ва коронавирус инфекциясининг оғирлик даражаси билан кучли ижобий корреляцион боғлиқликлари ўКСни башорат қилувчи сифатида постковид синдроми бўлган беморларда ушбу цитокиннинг юқори прогностик қийматини кўрсатди. Постковид синдроми бўлган беморларда IL-6 нинг сезиларли даражада юқори концентрацияси коронавирус инфекциясига жавобан ушбу цитокиннинг ошиши аниқланди. Коронар тромбоз ва эндотелиал дисфункция предикторлари сифатида

CD40L, VEGF-A ва IL-6 аниқланди. Неоангиогенез жараёнларини акс эттирувчи цитокин VEGF-A беморларнинг ёши ва коронавирус инфекциясининг оғирлик даражаси билан кучли мусбат боғлиқлиги аниқланган.

ЎКС билан оғриган барча беморларда D-dimer, фибриноген ва CD40L нинг тромботик асоратлар ривожланишида прогностик қиймати исботланган.

Матрицали металлопротеиназа MMP-9 ва CD40L нинг атеросклеротик пилакча беқарорлашувининг предикторлари сифатида прогностик қиймати исботланди. ЎКСнинг биринчи кунда қон зардобиди NT pro BNP даражасининг ошиши ва Тропонин Т билан кучли мусбат корреляцион боғлиқлиги оксидловчи стресс ва кардилмиоцитлар некрозининг оғирлик даражасини башорат қилиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЎКС ривожланишини эрта башорат қилиш учун қонда фибриноген, IL-6 ва CD16L ни биринчи йилда ҳар чоракда динамикада, кейинги 2 йил ичида эса ҳар ойда аниқлаш тавсия этилади. Бирламчи соғлиқни сақлаш тизимида ЮИК бўлган беморларда ЭхоКГ ва дуплекс ангиосканлаш ёрдамида юрак ва қон томирларини реструктуризациясини аниқлаш ва ЎКСда беморларни касалхонага ётқизишнинг биринчи кунда эндотелиал шикастланиш предикторлари VEGF-A, IL-1 ва IL-6 ни аниқлаш тавсия этилган.

Оилавий поликлиникалар, кўп тармоқли ва ихтисослаштирилган тиббиёт марказлари кардиологларининг амалий фаолиятига стационар даволаниш частотасини камайтириш орқали юрак томирлари касаллиги бўлган ҳар бир беморга йилига 4,486,600 миқдорида иқтисодий самарадорликка эришиш учун ЎКС хавф омиллари ва прогностик мезонларини киритиш тавсия этилган. ЮИК бўлган беморларда ЎКС ривожланишининг эрта олдини олиш ва постковид синдроми билан ЎКСнинг дифференциал диагностикаси учун зардобдаги атеротромбоз омиллари D-димер ва фибриногенни, липид спектри, IL-6, CD40L ва VEGF-A цитокинларини таҳлил қилиш тадбиқ этилган.

Коронавирус инфекциясига чалинган беморларда постковид синдромини ташхислаш учун COVID-19 IgG антителоларини ўрганиш билан цитокин ҳолатини кузатиб бориш, ЎКСнинг олдини олиш ва юрак-қон томир касалликларини даволаш режасини тузиш тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, биокимёвий, иммунологик тадқиқот усулларида фойдаланиш, шунингдек, текширилган беморларнинг етарли сони, статистик таҳлил усуллари оқилона тўпламидан фойдаланиш ва тадқиқот натижаларининг хорижий ва маҳаллий тадқиқотчилар материаллари билан таққосланганлиги, натижалар ва хулосаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланиши билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, ўтказилган тадқиқот асосида клиник хусусиятлар ва цитокин ҳолати ўрганилган, постковид синдромининг мавжудлигига кўра қоннинг функционал ва биокимёвий кўрсаткичлари баҳоланган, иммунологик кўрсаткичларнинг ЎКС нинг

ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги аниқланган. Ушбу тоифадаги беморларда асоратлар олдини олиш ва беморларни олиб бориш бўйича самарали дастур ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижаларга асосланиб, амалий соғлиқни сақлаш учун постковид синдромни ва иммун яллиғланиш маркёрларини инобатга олган ҳолда юрак қон-томир касалликлари учун хавф омилларини баҳолаш дастури таклиф этилган. Бу умумий амалиёт шифокорлари, кардиологлар ва терапевтларга олиб бориш тактикасини танлаш, даволашнинг мақбул усулини танлашга имкон беради, профилактика чоралари сифатини оширишга, шунингдек, юрак ишемик касаллиги билан касалланган беморларни бошқаришнинг узлуксизлиги тамойилини сақлашга кўмаклашади. Буларнинг барчаси асоратлар ва ўлимнинг камайишига, иқтисодий харажатларнинг камайишига ва ушбу контингент беморларининг ҳаёт сифатини яхшилашга кўмаклашади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Бухоро Давлат тиббиёт институти Эксперт Кенгашининг 2023 йил 18 мартдаги 23-х/001-сонли хулосасига кўра: олинган илмий-амалий маълумотлар Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйрук (10.03.2023 й.; №28), ҳамда Вобкент туман тиббиёт бирлашмаси бўйича буйрук (27.03.2023 й.; №18) билан амалиётга жорий этилди.

“COVID-19 дан кейинги ўткир коронар синдром истиқболининг гемодинамик ва иммунологик предикторлари” мавзусидаги диссертация иши натижалари асосида тайёрланган “Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у больных, перенесших коронавирусную инфекцию” услубий тавсияномаси ва илмий янгиликларни бошка соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти Илмий ишлар ва инновациялар бўйича проректори томонидан 2022 йил 10 ноябрдаги DR52217822-сон хат юборилган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: Коронавирус инфекциясининг юрак-қон томир асоратлари ва постковид синдроми бўлган беморларда ўткир коронар синдром ривожланишининг хавф омиллари ўрганилди.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: Коронавирус инфекциясига чалинган беморларда постковид синдромини ташхислаш учун COVID-19 IgG антителоларини ўрганиш билан цитокин ҳолатини кузатиб бориш, ЎКСнинг олдини олиш ва юрак-қон томир касалликларини даволаш режасини тузиш тавсия этилган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган илмий-амалий маълумотлар Бухоро вилоят Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси (11.05.2022 й.; №28), ҳамда Вобкент туман тиббиёт бирлашмаси (6.05.2022 й.; №18) буйрук билан амалиётга жорий этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: Постковид синдромни ва иммун яллиғланиш маркёрларини инобатга олган ҳолда юрак қон-томир касалликлари учун хавф омилларини баҳолаш дастури таклиф этилган. Бу умумий амалиёт шифокорлари, кардиологлар ва терапевтларга олиб бориш тактикасини танлаш, даволашнинг мақбул усулини танлашга имкон беради, профилактика чоралари сифатини оширишга, шунингдек, юрак ишемик

касаллиги билан касалланган беморларни бошқаришнинг узлуксизлиги тамойилини сақлашга кўмаклашади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ўткир коронар синдром ривожланишида хавф омилларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш орқали фақатгина шунга мос текширув усуллари амалга ошириш натижасида 1 нафар бемор учун сарфланадиган харажатлардан 1 400 000 сўмга иқтисодий самарадорликка эришилди.

Хулоса: Постковид синдром фонида кечадиган ўткир коронар синдром билан оғриган беморларда хавф омилларининг аҳамиятини ўрганиш натижасида ҳар 1 нафар бемор учун бюджет маблағларини 1 400 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: “COVID-19 дан кейинги ўткир коронар синдром якуни истикболининг гемодинамик ва иммунологик предикторлари” мавзусидаги диссертация иши натижалари асосида тайёрланган “Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у больных, перенесших коронавирусную инфекцию” услубий тавсияномаси ва илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти Илмий ишлар ва инновациялар бўйича проректори томонидан 2022 йил 10 ноябрдаги 1822-сон хат юборилган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: Постковид синдроми билан кечадиган ЎКСда IL-6, VEGF-A нинг 2 маротаба юқори концентрацияда аниқланиши ишемик неоангиогенез ва коронар томирлар эндотелийининг яллиғланиш инфилтратциясини акс эттирувчи предикторлар сифатида, коронавирус инфекцияси билан боғлиқ бўлмаган ЎКСда IL-1 ва TNF α нинг ошиши ЎКСда миокарднинг ишемик шикастланишига жавобан яллиғланиш цитокинларини ишлаб чиқаришга қаратилган эндоген реакция предикторлари сифатида белгиланди.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: Бирламчи соғлиқни сақлаш тизимида юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда эхокардиография ва дуплекс ангиосканерлаш ёрдамида юрак ва қон томирларини реструктуризациясини аниқлаш ва ЎКСда беморларни касалхонага ётқизишнинг биринчи кунда эндотелиал шикастланиш предикторлари VEGF-A, IL -1 ва IL -6 ни аниқлаш тавсия этилган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган илмий-амалий маълумотлар Бухоро вилоят Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси (11.05.2022 й.; №28), ҳамда Вобкент туман тиббиёт бирлашмаси (6.05.2022 й.: №18) буйруқ билан амалиётга жорий этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Тадқиқот асосида постковид ҳолатдаги беморларда ўткир коронар синдромнинг клиник хусусиятлари ва цитокин статуси ўрганилган, постковид синдромининг мавжудлигига кўра қоннинг функционал ва биокимёвий кўрсаткичлари баҳоланган, иммунологик кўрсаткичларнинг ЎКС нинг ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги аниқланган.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: қонда коронар қон томирлар окклюзияси предикторларини аниқлаш натижасида инвазив

муолажалар сонини камайтириш ва касалликнинг миокард инфарктига трансформациясини башоратлаш имконини берди ва ҳар 1 нафар бемор учун 1 370 000 сўм иқтисод қилинди.

Хулоса: Ўткир коронар синдром бўлган беморларда коронар тромбознинг иммунологик предикторларни аниқлаш ҳисобидан ҳар 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1 370 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: “COVID-19 дан кейинги ўткир коронар синдром якуни истиқболнинг гемодинамик ва иммунологик предикторлари” мавзусидаги диссертация иши натижалари асосида тайёрланган “Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у больных, перенесших коронавирусную инфекцию” услубий тавсияномаси ва илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти Илмий ишлар ва инновациялар бўйича проректори томонидан 2022 йил 10 ноябрдаги 1822-сон хат юборилган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: GRACE шкаласи натижаларининг, IL-6 ва коронавирус инфекциясининг оғирлик даражаси билан кучли ижобий корреляцион боғлиқликлари ЎКСни башорат қилувчи сифатида постковид синдроми бўлган беморларда ушбу цитокиннинг юқори прогностик қийматини кўрсатди. Постковид синдроми бўлган беморларда IL-6 нинг сезиларли даражада юқори концентрацияси коронавирус инфекциясига жавобан ушбу цитокиннинг ошиши аниқланди. Коронар тромбоз ва эндотелиал дисфункция предикторлари сифатида CD40L, VEGF-A ва IL-6 аниқланди. Неоангиогенез жараёнларини акс эттирувчи цитокин VEGF-A беморларнинг ёши ва коронавирус инфекциясининг оғирлик даражаси билан кучли мусбат боғлиқлиги аниқланди.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда ЎКС ривожланишининг эрта олдини олиш ва постковид синдроми билан ЎКСнинг дифференциал диагностикаси учун зардобдаги атеротромбоз омиллари Д-димер ва фибриногенни, липид спектри, IL-6, CD40L ва VEGF-A цитокинларини таҳлил қилиш тадбиқ этилган. ЎКС ривожланишини эрта башорат қилиш учун қонда фибриноген, IL-6 ва CD40L ни биринчи йилда ҳар чоракда динамикада, кейинги 2 йил ичида эса ҳар ойда аниқлаш тавсия этилган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган илмий-амалий маълумотлар Бухоро вилоят Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси (11.05.2022 й.; №28), ҳамда Вобкент туман тиббиёт бирлашмаси (6.05.2022 й.: №18) буйруқ билан амалиётга жорий этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: касалликнинг миокард инфарктига ўтишини олдини олиш чораларини белгилайди, юзага келиши мумкин бўлган асоратларни бартараф этиш усуллари оптималлаштиради.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: 1 нафар бемор учун миокард инфарктини олдини олиш натижасида

шошилиш кардиология ва реанимация бўлимларида стационар даволаш харажатларини қисқартириш орқали 950 000 сўм тежалди.

Хулоса: Ўткир коронар синдром прогностик мезонларни баҳолаш орқали миокард инфарктини олдини олиш 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 950 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: “COVID-19 дан кейинги ўткир коронар синдром якуни истиқболнинг гемодинамик ва иммунологик предикторлари” мавзусидаги диссертатсия иши натижалари асосида тайёрланган “Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у больных, перенесших коронавирусную инфекцию” услубий тавсияномаси ва илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти Илмий ишлар ва инновациялар бўйича проректори томонидан 2022 йил 10 ноябрдаги 1822-сон хат юборилган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: ЎКС билан оғриган барча беморларда Д-димер, фибриноген ва CD40L нинг тромботик асоратлар ривожланишида прогностик қиймати исботланди. Матрицали металлопротеиназа MMP-9 ва CD40L нинг атеросклеротик пилакча бекарорлашувининг предикторлари сифатида прогностик қиймати исботланди. ЎКСнинг биринчи кунда қон зардобиди NTproBNP даражасининг ошиши ва Тропонин Т билан кучли мусбат корреляцион боғлиқлиги оксидловчи стресс ва кардиомиоцитлар некрозининг оғирлик даражасини башорат қилиши аниқланди.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: Оилавий поликлиникалар, кўп тармоқли ва ихтисослаштирилган тиббиёт марказлари кардиологларининг амалий фаолиятига ЎКС хавф омиллари ва прогностик мезонларини киритиш тавсия этилди.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган илмий-амалий маълумотлар Бухоро вилоят Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси (11.05.2022 й.; №28), ҳамда Вобкент туман тиббиёт бирлашмаси (6.05.2022 й.: №18) буйруқ билан амалиётга жорий этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги коронавирус инфекциясига чалинган беморларда постковид синдромини ташхислаш учун COVID-19 IgG антителоларини ўрганиш билан цитокин ҳолатини кузатиб бориш, ЎКСнинг олдини олиш ва юрак-қон томир касалликларини даволаш режасини тузиш тавсия этилган.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда постковид синдром кардиоваскуляр асоратларини олдини олиш натижасида ҳар 1 нафар бемор учун 760 000 сўмга иқтисодий самарадорликка эришилди.

Хулоса: Постковид синдром оқибатида кечадиган ўткир коронар синдромнинг иммунологик ва гемодинамик предикторларини амалиётга жорий қилиниши 1 нафар бемор учун бюджет маблағларини 2 600 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 1 880 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: “COVID-19 дан кейинги ўткир коронар синдром якуни истиқболнинг гемодинамик ва

иммунологик предикторлари” мавзусидаги диссертация иши натижалари асосида тайёрланган “Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у больных, перенесших коронавирусную инфекцию” услубий тавсияномаси ва илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Бухоро давлат тиббиёт институти Илмий ишлар ва инновациялар бўйича проректори томонидан 2022 йил 10 ноябрдаги 1822-сон хат юборилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 110 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати, мақсади ва вазифалари асосланган, ўрганилган объект ва предмети тавсифланган. Мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг илмий ва амалий натижалари баён этилган. Тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши ҳақида маълумотлар келтирилган, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши ҳақида маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг **“Ўткир коронар синдромнинг замонавий этиопатогенетик механизмлари”** деб номланган биринчи бобида замонавий маҳаллий ва хорижий адабиётлар, шу жумладан ўткир коронар синдром ва юрак ишемик касаллигининг этиологияси ва патогенези бўйича янги маълумотлар таҳлил қилинган. Ўткир коронар синдромнинг янги иммунологик бўғинлари таҳлил қилинган, постковид синдромда юрак ва қон томирлари зарарланишининг иммунологик маркёрлари сифатида цитокинларнинг ташхисий қиймати тавсифланган. Кейинги тадқиқотларни талаб қиладиган мунозарали масалалар келтирилган.

Диссертациянинг **“Клиник материалнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи берилган ва махсус тадқиқот усуллари тавсифланган. Ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ, тадқиқотга 126 нафар ўрта ёшли бемор киритилган, уларнинг ўртача ёш кўрсаткичи $52,4 \pm 1,27$ ёшни ташкил этган.

Тадқиқотга киритиш мезонлари клиник ЎКС билан касалхонага ёқизилган ЭКГ ва/ёки кардиоспецифик ферментлар динамикаси ўзгаришлари билан тасдиқланган юрак ишемик касаллиги, ташхисланган 45-59 ёшли

беморлар бўлган. Белгиларнинг намоён бўлишининг бошланиши касалхонага ётқизирилишидан 24 соат олдин бўлган. ЎКС ни тасдиқловчи клиник белгилар (≥ 20 мин. давомида тинч ҳолатдаги анигноз оғриқ, камида III-функционал синфдаги (ФС) илк марта пайдо бўлган стенокардия. Стенокардия функционал синфининг III ФС гача кучайиши) ва ЭКГ да ST кўтарилиши билан ЎКС белгиларининг мавжудлиги (ёки ЭКГ да ўзгаришларнинг бўлмаслиги). Анамнездан келиб чиқиб, беморлар ЎКС ривожланишидан ўртача 6 ой олдин COVID-19 ўтказган. “Постковид синдром” ташҳиси (МКБ-10 U09.9) SARS-CoV-2 га IgG антителоларнинг мавжудлиги билан клиник ва лаборатор тасдиқланган.

Тадқиқот гуруҳлари беморлар ёши, жинси, артериал гипертензия, чекиш, гиподинамия, дислипидемия каби ЮҚТК хавф омиллари мавжудлиги бўйича ўзаро репрезентатив бўлган.

Қуйидаги белгилардан камида биттасининг мавжудлиги ЎКС клиник кўриниши сифатида тавсифланган: тинч ҳолатда ангиноз хуружнинг ривожланиши ва/ёки ангиноз хуружнинг давомийлиги >20 дақиқа ва/ёки илк марта пайдо бўлган II-III функционал синфдаги (ФС) зўриқиш стенокардияси ёки прогрессирловчи стенокардия (III-IV ФС даги юклама остида ангиноз хуружларнинг пайдо бўлиши).

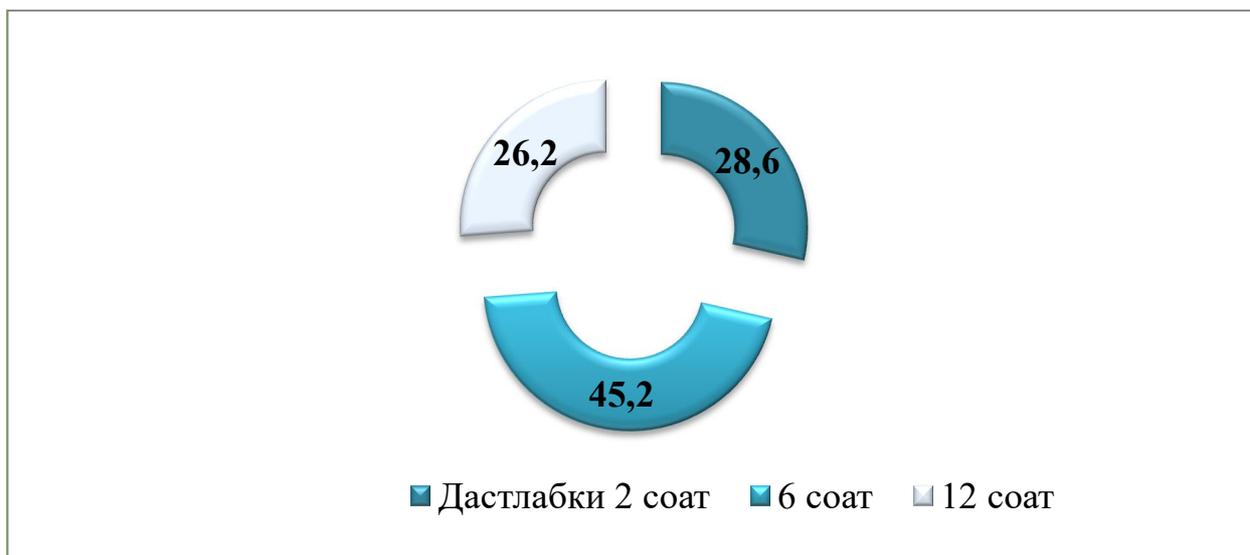
Тадқиқотлар Хелсинки декларациясига мувофиқ амалга оширилган.

Барча беморларга зарур функционал текширувлар (ЭКГ, ЭхоКГ, коронароангиография (КАГ), УТТ, рентгенография) билан бир қаторда қоннинг оксил, липид ва углевод спектрини, коагулограммани, иммуноглобулинларни, цитокинларни қон зардобида ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилган.

Натижаларни статистик қайта ишлаш Microsoft Office XP дастур пакетидagi (Microsoft, АҚШ) “Excel” дастури ёрдамида амалга оширилган. Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усулларидадан фойдаланган ҳолда амалга оширилган. Ўртача фарқларнинг ишончлилиги Студент мезони (t) асосида тақсимотнинг нормаллигини ва умумий дисперсияларнинг тенглигини текширишда хато эҳтимолини (P) ҳисоблаш билан баҳоланган (Фишернинг-F мезони). Корреляцион таҳлил Пирсон усули (r) ёрдамида амалга оширилган ва Чеддок шкаласи бўйича баҳоланган (2015).

ЎКС билан касалланган беморларни жинси бўйича тақсимлашда аёлларга нисбатан – 45 (35,7%) эркакларнинг - 81 (64,3%) устунлик қилиши аниқланган.

ЎКС нинг дастлабки аломатлари бошланганидан касалхонага ётқизиш вақтига кўра, дастлабки 2 соат ичида 36 (28,6%) бемор, дастлабки 6 соат ичида 57 (45,2%) бемор ва 12 соат ичида 33 (26,2%) бемор қабул қилинган. Касалхонага келгунича биринчи ёрдамни 28 (22,2%) беморлар қабул қилишган ва тез ёрдам машинасида марказга етказилган, 98 (77,8%) бемор касалхонага мустақил етиб келган, уларнинг 22 (17,5%) нафари бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари томонидан юборилган (1-расм).



1-расм. Касалхонага келиш муддатлари бўйича тақсимот

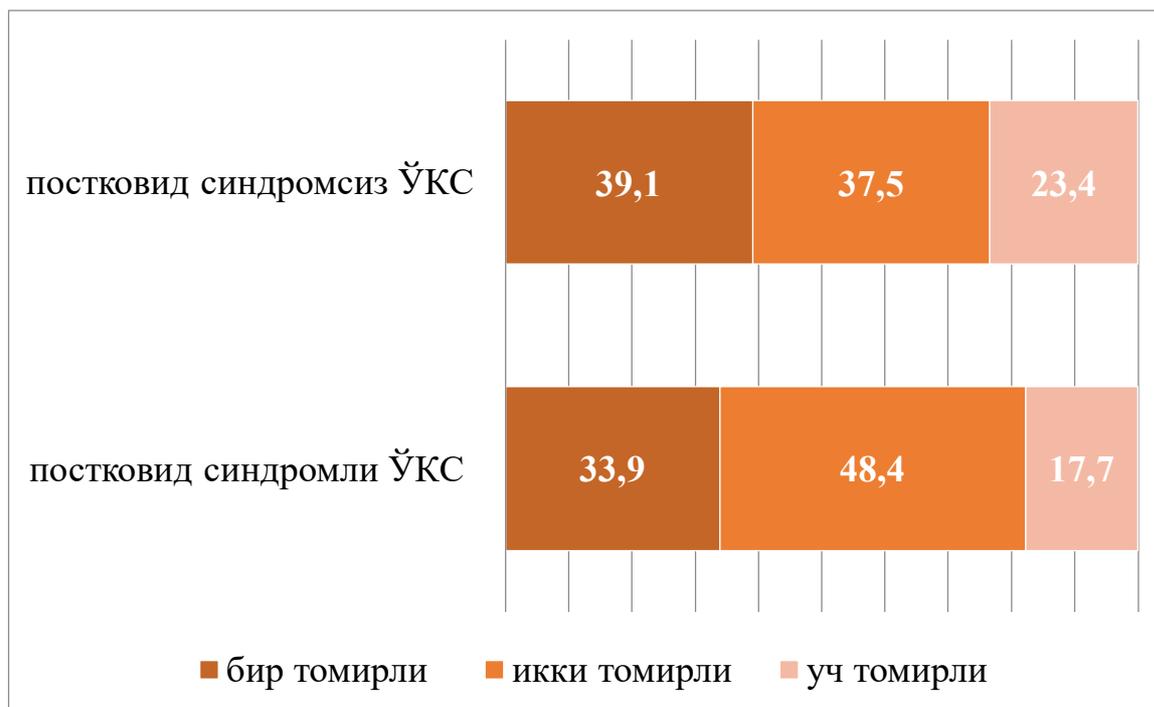
Ўтказилган касалликлар бўйича анамнестик маълумотлар ўрганилганда, 64 (50,8%) нафар бемор гипертония касаллиги, юрак ишемик касаллиги, стабил стенокардия ташҳиси билан диспансер рўйхатида турган, улар режали амбулатор давони қабул қилган, 22 (17,5%) нафар бемор илк марта тиббий ёрдамга мурожаат қилишган ва илгари юрак қон-томир тизимидан ҳеч қандай шикоят қилишмаган, 40 (31,7%) нафар беморда эса артериал гипертензия, ангиноз оғриқ эпизодлари мавжуд бўлган, аммо малакали тиббий ёрдамга мурожаат қилмаган. Анамнез йиғишда ЎКС билан касалланган 81 (64,3%) нафар беморда даволанишга паст мувофиқлик аниқланган.

Диссертациянинг “**Ўткир коронар синдром кечишининг клиник хусусиятлари**” деб номланган учинчи бобида беморларда ЎКСнинг клиник ва гемодинамик кўрсаткичлари келтирилган, анамнезида коронавирус инфекцияси мавжудлигига кўра, ўткир коронар синдромнинг кардиоспецифик ва биокимёвий белгилари ўрганилган.

ЎКС билан қабул қилинган беморларнинг клиник ташҳисотининг тузилиши қуйидагича бўлган: постковид синдроми (n=62) мавжуд бўлган ЎКС гуруҳида ностабил стенокардия ташҳиси 26 (41,9%) қўйилган, ST сегменти кўтарилиши бўлган ЎКС (STкЎКС) 9 (14,5%), ST сегмент кўтарилиши бўлмаган (STкбЎКС) ЎКС 27 (43,5%) нафар беморда аниқланган. Постковид синдромсиз (n=64) беморларда, ностабил стенокардия 32 (50,0%) беморда, STкЎКС 4 (6,2%) беморда, STкбЎКС 28 (43,8%) беморда аниқланган.

Касалхонага ётқизилган пайтдан бошлаб дастлабки 12 соат ичида барча беморларга коронар ангиография ўтказилган.

Коронароангиографияда 1-гуруҳда 21 (33,9%), 2-гуруҳда 25 (39,1%) бир томирли зарарланиш, 1-гуруҳда 30 (48,4%), 2-гуруҳда 24 (37,5%) икки томирли зарарланиш, коронар артерияларнинг уч томирли зарарланиши постковид синдромли ОКС гуруҳида 11 (17,7%), постковид синдромсиз гуруҳда мос равишда 15 (23,4%) ҳолатда аниқланган (2-расм).



2-расм. Коронар артерияларнинг зарарланиши бўйича тақсимоти, (%)

ТІМІ шкаласи бўйича баҳолашда ўхшаш тенденциялар мавжуд бўлган: 1 - гуруҳда 12 (19,4%) беморларда 0 балл, 16 (25,8%) – 1 балл, 32 (51,6%) - 2 балл ва 2 (3,2%) - 3 балл бўлган. Текширилганларнинг иккинчи гуруҳида 11 (17,2%) – 0 балл, 14 (21,9%) – 1 балл, 34 (53,1%) – 2 балл ва 5 (7,8%) – 3 балл.

1-гуруҳда 36 (58,1%) беморларда зарарланган коронар артерияларнинг стентлаш орқали реперфузия муолажаси ўтказилган, 2-гуруҳда бу кўрсаткич 29 (45,3%) ни ташкил этган. Постковид синдромсиз беморлар гуруҳида ЎКС нинг ўткир миокард инфарктига трансформацияланиши 18 (28,1%) беморда, постковид синдроми бўлган гуруҳда 29 (46,8%) беморда кузатилган, бу ишонарли даражада 1,7 бараварга юқори ва ишемиянинг ҳаётга хавф солувчи оқибатларининг, коронар артерияларда инвазив манипуляцияларнинг натижаси юқори хавфини кўрсатган.

Касалхонага ётқизилган беморлар орасида ЮҚТК хавф омилларини таҳлил қилишда беморларнинг иккала гуруҳида гендер жиҳатдан фарқлар аниқламаган. COVID-19 ташхисланганидан уч ой ўтгач, ЮҚТТдаги ўзгаришлар юқумли жараённинг оғирлигига мутаносиб бўлган. 1-гуруҳдаги барча 62 нафар беморларни ўрганиш натижаларига кўра, 12 (19,4%) беморда енгил кечиш, 20 (32,2%) беморда ўртача оғирликда ва 30 (48,4%) беморда юқумли жараённинг оғир кечиши кузатилган.

Постковид синдромли ЎКС билан касалланган беморларнинг эхокардиограммасида аорта диаметри $3,12 \pm 0,02$ см бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан ($3,45 \pm 0,04$ см) енгил даражада аорта стенози кузатилган, барча ЎКС ли беморларда чап қоринчанинг миокард массаси назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ бўлган. Постковид синдроми мавжудлигидан қатъи назар, назорат гуруҳи ($68,4 \pm 1,06\%$) билан таққослаганда, чап қоринча зарб ҳажми

фракциясининг сезиларли пасайиши ҳам кузатилган (1 гуруҳда $45,3 \pm 0,97\%$ ва 2 гуруҳда $49,1 \pm 1,03\%$).

Умумий уйқу артериясининг ИМК қалинлиги ўнг томонда ЎКС ли беморларнинг 1-гуруҳида ($1,21 \pm 0,04$ мм) ва 2-гуруҳида ($1,24 \pm 0,03$ мм), назорат гуруҳига қараганда ($0,93 \pm 0,03$ мм) 1,3 бараварга юқори бўлган. Чап умумий уйқу артериясида эса, постковид синдроми бўлган беморлар гуруҳида ИМК қалинлиги $1,3 \pm 0,04$ мм назорат гуруҳига нисбатан $0,89 \pm 0,03$ мм яъни 1,5 бараварга юқори бўлган.

ЎКС билан касалланган беморларда қон липидограммасини ўрганиш умумий холестериннинг назорат гуруҳига нисбатан $5,31 \pm 0,13$ ммоль/л, постковид синдромли ЎКС да умумий холестерин миқдорининг $6,90 \pm 0,14$ ммоль/л гача ва постковид синдромсиз ЎКС да $6,42 \pm 0,12$ ммоль/л гача ошишини кўрсатган. Иккала гуруҳдаги ЎКС ли беморларда паст зичликдаги липопротеинларнинг (ПЗЛП) ошиши фонида, юқори зичликдаги липопротеинларнинг (ЮЗЛП) ишонарли пасайиши атерогенликнинг юқори коэффицентини кўрсатган.

Коронавирус инфекцияси ўтказган беморларнинг коагулограмма кўрсаткичлари референс қийматлардан сезиларли фарқ билан гиперкоагуляция мавжудлигини кўрсатган. Постковид синдроми бўлган ЎКС ли беморларнинг кўрсаткичларини таққослаганда, D-димер концентрацияси 2-гуруҳга қараганда 1,3 бараварга ва назорат гуруҳига қараганда 3 бараварга юқори бўлган.

ЎКС да касалхона ичи ўлими хавфини GRACE шкаласи бўйича ҳисоблашда беморлар томонидан тўпланган баллар постковид синдроми мавжудлигига қараб ўзгариб турган. 2-гуруҳ 11 (17,2%) билан солиштирганда 1-гуруҳдаги юқори хавф 17 (27,4%) нафар беморда кузатилган, бу юқори систолик АБ ва коронавирус инфекцияси бўлган беморларда ЮКС нинг ошиши билан боғлиқ бўлган, ўрта хавф иккала гуруҳда ҳам деярли бир хил 37 (60,3%) ва 38 (59,4%), паст хавфли пациентлар постковид синдромсиз 1-гуруҳда 8 (12,3%) нафарни, 2-гуруҳда эса 15 (23,4%) нафарни ташкил этган.

Диссертациянинг **“Ўткир коронар синдромли беморларнинг цитокин ҳолатини баҳолаш натижалари”** деб номланган тўртинчи бобида ўткир коронар синдромга олиб келадиган ва унинг постковид синдром билан биргаликда кечишига таъсир қилувчи қон зардоби цитокинлари концентрациясини ўрганиш натижалари, иммунологик тадқиқотлар натижалари келтирилган. ЎКС да аниқ индикаторларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқот натижалари келтирилган, бу ерда текширишлар учун танланган пациентларда ўрганилаётган қон кўрсаткичларининг кардиоспецифик кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиги корреляцион таҳлил қилинган.

ЎКС да яллиғланиш жараёнининг фаоллигини баҳолашда SARS COV2 га цитокинлар (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ЎНО- α) CD-40, VEGF, CPO, IgG, шунингдек иммунологик кўрсаткичларнинг корреляцион ўзаро алоқаси, липидограмма ва коагулограммалар ўрганилган.

**Ўткир коронар синдромда қон зардоби цитокинларининг кўрсаткичлари
(M±m)**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=30)	1-гуруҳ (n=44)	2-гуруҳ (n=42)
IL-1β (пг/мл)	36,2±1,19	52,8±1,55*	50,1±1,23*
IL-6 (пг/мл)	34,3±1,52	72,7±1,71**	46,2±1,64*
TNFα (пг/мл)	24,5±0,86	55,6±1,16***	54,3±1,09***
VEGF-A (пг/мл)	192,7±4,55	281,7±6,08**	236,5±4,77**
CD40L (нг/мл)	8,9±0,45	12,8±0,41**	19,2±0,29***

Изоҳ: *-қийматлар назорат гуруҳи билан таққослаганда ишонарли (*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001)

Шундай қилиб, зардобдаги сарум IL-1β ва TNF-α нинг юқори даражалари ЎКС ли беморлар гуруҳида янада яққол тизимли яллиғланиш реакциясини акс эттиради, аммо постковид синдром мавжудлигидан қатъи назар, бу цитокинларнинг қийматлари деярли бир хил бўлган. Бизнинг тадқиқотимиз, 1-гуруҳдаги ИЛ-1β (52,8±1,55 пг/мл) ва 2-гуруҳда (50,1±1,23 пг/мл) назорат қийматлари (36,2±1,19 пг/мл) дан сезиларли даражада 1,4 бараварга юқори бўлган, ЎНО-α эса 1-гуруҳда (55,6±1,16 пг/мл) ва 2-гуруҳда (54,3±1,09 пг/мл), соғломларга нисбатан 2,2 бараварга юқори бўлган (24,5±0,86 пг/мл) 0,86 пг/мл). Бу эндоген реакциянинг индукциясини, ЎКС да миокарднинг ишемик зарарланишига жавобан яллиғланишни қўлловчи цитокинларни ишлаб чиқаришга қаратилган.

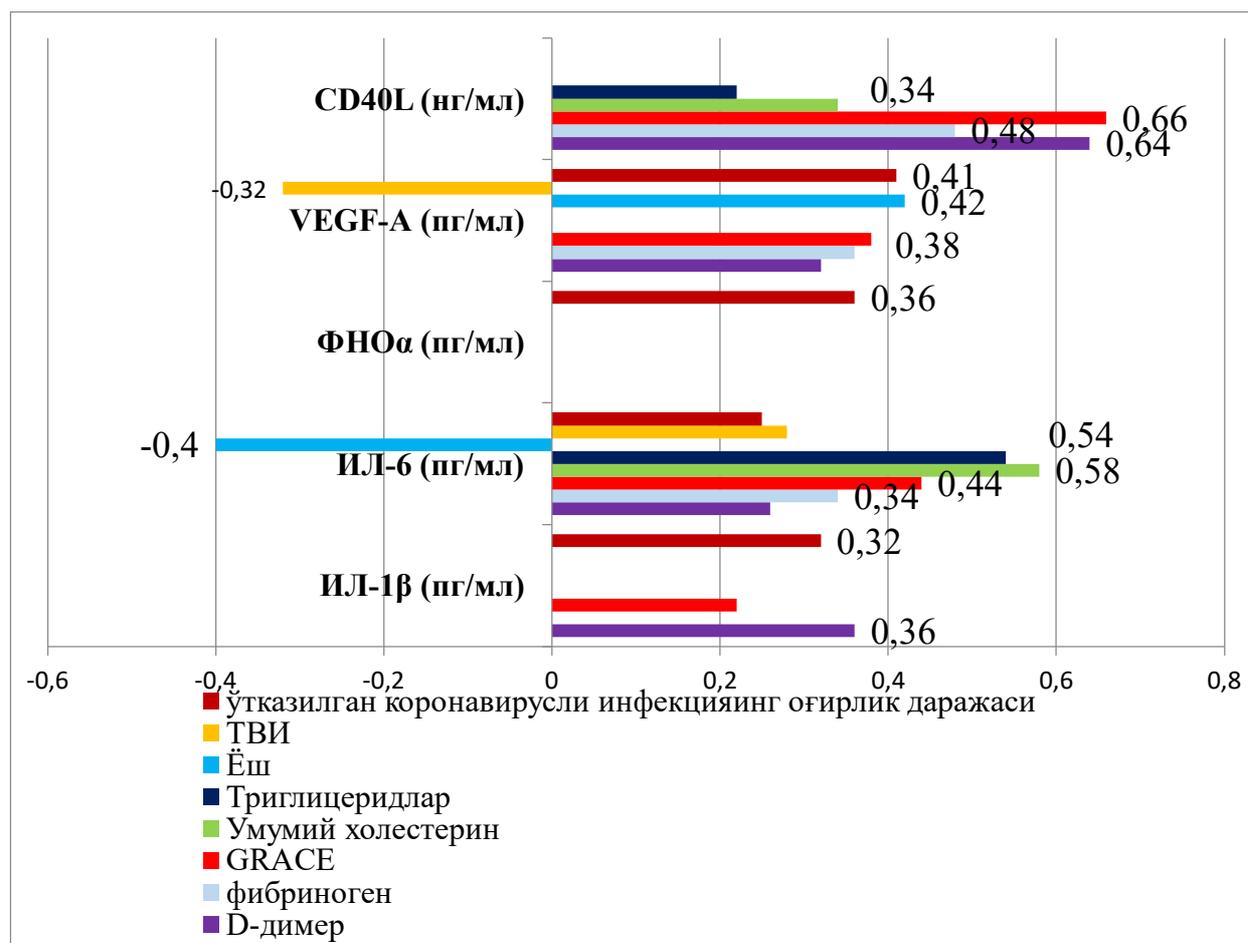
Постковид синдромида ЎКС ИЛ-6 назорат гуруҳига нисбатан ((34,3±1,52 пг/мл) 2 мартага юқори (34,3±1,52 пг/мл) ва постковид синдроми (46,2±1,64 пг/мл) ҳолда ЎКС гуруҳига нисбатан юқори бўлган. VEGF-A даражаси ИЛ-6 ўхшаш тенденциялари такрорланади ва назорат гуруҳига (192,7±4,55 пг/мл) нисбатан 1,5 бараварга юқори (192,7±4,55 пг/мл), сезиларли даражада юқори бўлган (1-жадвал).

Бизнинг тадқиқотимизда, постковид синдроми бўлмаган ЎКС гуруҳида CD40L даражаси назорат гуруҳига қараганда (8,9±0,45 нг/мл) 2 баравар юқори (19,2±0,29 нг/мл) бўлган, бироқ коронавирус инфекциясини ўтказганлар гуруҳида назорат гуруҳи билан таққослаганда атиги 1,4 бараварга (12,8±0,41 нг/мл) ошган, бу ЎКС да иммунояллиғланиш, тромботик ва биокимёвий кўрсаткичларни корреляцион таҳлилини амалга ошириш заруратини кўрсатган (1-жадвал). ЎКС ва постковид синдроми бўлган беморларда иммунологик ва клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг корреляцион таҳлилини ўтказиш жараёнида куйидаги маълумотли натижалар олинган: CD40L оқсили GRACE шкаласи (r=0,66), D-dimer (r=0,64) ва қон зардобдаги фибриноген (r=0,48) билан кучли ижобий корреляцияга эга бўлган. қон зардоби, ўртача тўғридан-тўғри боғлиқлик умумий холестерин билан кузатилган (r=0,34) (3-расм).

VEGF-A цитокини беморларнинг ёши (r=0,42) ва ўтказилган коронавирус инфекциясининг оғирлик даражаси (r=0,41) билан кучли

ижобий корреляцияга эга бўлган, ТВИ ($r=-0,32$) билан ўртача салбий алоқа кузатилди ва GRACE шкаласи билан ($r=0,38$), D-dimer ($r=0,32$) ҳамда фибриноген ($r=0,36$) билан ўртача ижобий боғлиқлик аниқланган.

Беморларнинг ёши ва ИЛ-6 ($r=-0.40$) ўртасида кучли салбий алоқа, қондаги GRACE шкаласи ($r=0.44$), умумий холестерин ($r=0.58$) ва триглицеридлар ($r=0.54$) билан эса кучли ижобий корреляцион алоқалар мавжуд бўлган. ИЛ-1 β нинг D-димер билан ўртача кучли ижобий боғлиқлиги бўлган ($r=0,36$), TNF- α эса фақатгина беморларда ўтказилган коронавирусли инфекциянинг оғирлиги билан ўртача тўғридан-тўғри муносабатларга эга бўлган ($r=0,36$) (3-расм).

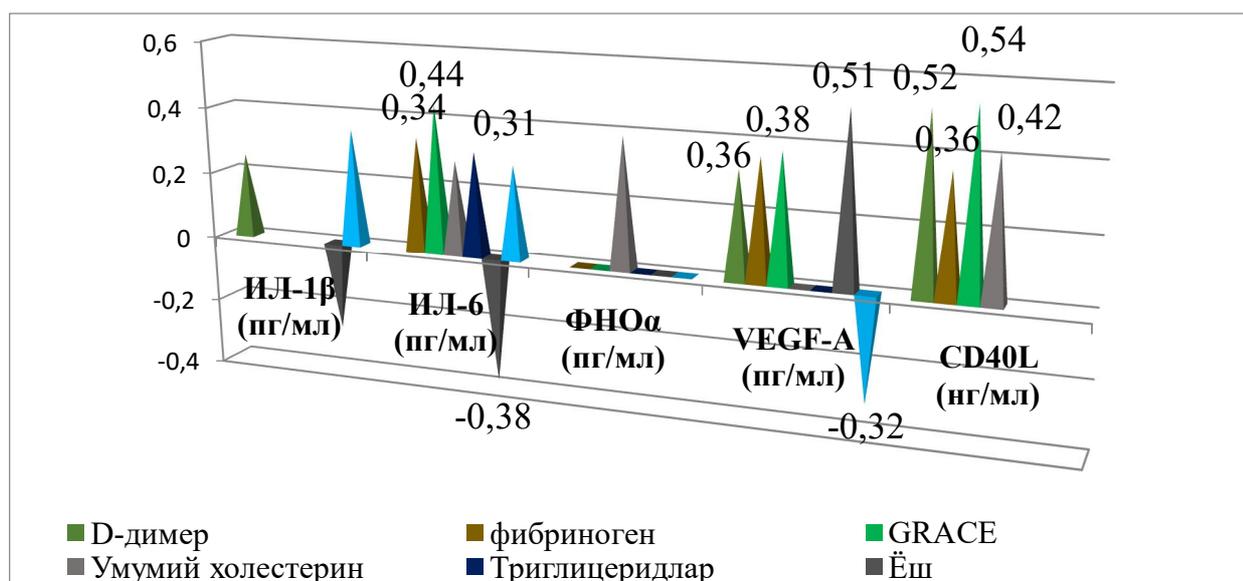


3-расм. Постковидли синдром билан ЎКС ли беморларда цитокинлар ва клиник кўрсаткичларнинг корреляцион таҳлили

Таққослаш учун, постковид синдромсиз ЎКС ли беморлар гуруҳида CD40L оқили GRACE шкаласи ($r=0,54$), D-димер ($r=0,52$) ва қондаги умумий холестерин ($r=0,42$) билан кучли корреляцияланган. ИЛ-6 GRACE шкаласи ($r=0,44$) билан кучли мусбат ва беморларнинг ёши ($r=-0,38$) билан кучли ижобий алоқаларга эга бўлган. VEGF-A цитокини ҳам шунингдек беморларнинг ёши ($r=0,51$) билан тўғридан-тўғри кучли боғлиқликка ва ТВИ билан-салбий, ўртача ижобий боғлиқликлар фибриноген билан ($r=0,36$), GRACE шкаласи билан ($r=0,38$) ва D-димер ($r=0,32$) билан кузатилган.

Бошқа цитокинлар бўйича ишончли маълумотли натижалар олинмаган (4-расм).

Шундай қилиб, ЎКС ли иккала гуруҳда ҳам ИЛ-6, CD40L ва VEGF-A цитокинларига нисбатан корреляцион таҳлилнинг маълумотли ва ташхисот жиҳатидан аҳамиятли натижалар олинган, ЎКС билан касалланган барча беморларда CD40L нинг тромб ҳосил бўлиш омиллари, D-димер ва фибриноген билан кучли тўғридан-тўғри алоқаларининг мавжудлиги ЮИК хавфини стратификациялаш босқичларида ушбу оқсилнинг башоратлилик қийматини кўрсатган.



4-расм. Постковид синдромсиз ЎКС ли беморларнинг цитокинларининг ва клиник кўрсаткичларининг корреляцион таҳлили

GRACE шкаласи натижаларининг ИЛ-6 ва ўтказилган коронавирусли инфекция билан кучли ижобий алоқалари, ушбу цитокиннинг постковид синдроми бўлган беморларда ЎКС ни башорат қилувчи сифатида юқори маълумотлилик даражасини кўрсатган. Постковид синдроми бўлган беморларда ИЛ-6 нинг ишонарли даражадаги юқори концентрацияси ЎКС га нисбатан эмас, балки коронавирус инфекциясига нисбатан ушбу цитокиннинг юқори маълумотлилик қийматини кўрсатган, бу коронар тромб ҳосил бўлиши, эндотелиал дисфункция ва атеросклеротик пиллакчанинг беқарорлиги ташхисоти учун ИЛ-6 ни CD40L ва VEGF-A билан ҳар томонлама ўрганиш заруратини талаб қилади. VEGF-A неоангиогенез жараёнлари цитокини бўлган ҳолда беморларнинг ёши ва ўтказилган коронавирус инфекциясининг оғирлиги билан тўғридан-тўғри корреляцияга эга бўлган.

ТВИ юқори бўлган беморларда ИЛ-6 ва ИЛ-1β цитокинлари ишонарли даражада кўтарилган, худди шу цитокинлар қондаги умумий холестерин ва триглицеридлар билан ижобий боғлиқликка эга бўлган.

Диссертациянинг “Постковид синдром бўлган беморларда ўткир коронар синдромнинг миокард инфарктига ўтиш предикторлари” деб номланган бешинчи бобида постковид синдромининг клиник хусусиятлари, ўткир коронар синдром ривожланишида ҳар бир цитокиннинг прогностик

қиймати берилган. Иммуно-биокимёвий ва кардиоспецифик параметрларнинг ўзаро боғлиқлиги талқин қилинган, ЎКСнинг миокард инфарктига ўтиш предикторлари ишлаб чиқилган.

2 - жадвал

Беморларнинг клиник хусусиятлари

Симптомлар	Учраш частотаси									Пирсон Хи-квадрати	
	Назорат гуруҳи (n=30)			1-гуруҳ (n=62)			2-гуруҳ (n=64)				
	abs	M(%)	m	abs	M(%)	m	Abs	M(%)	m	χ ²	P
Қон босимининг ошиши	3	10,00	5,48	56	90,32	3,75	52	81,25	4,88	68,939	0,000
Юрак соҳасида оғрик	0	0,00	0,00	58	93,55	3,12	59	92,19	3,35	111,460	0,000
Муччаларда шиш	2	6,67	4,55	44	70,97	5,76	40	62,50	6,05	36,176	0,000
Ҳансираш (енгил жисмоний фаолликда)	0	0,00	0,00	56	90,32	3,75	52	81,25	4,88	84,788	0,000
Тўлик бўлмаган нафас олиш ҳисси	0	0,00	0,00	39	62,90	6,13	23	35,94	6,00	34,061	0,000
Бош оғриғи	4	13,33	6,21	37	59,68	6,23	27	42,19	6,17	17,746	0,000
Бош айланиши	0	0,00	0,00	27	43,55	6,30	24	37,50	6,05	18,564	0,000
Юрак соҳасида нохушлик ҳисси	0	0,00	0,00	42	67,74	5,94	41	64,06	6,00	42,402	0,000
Уйқучанлик	4	13,33	6,21	31	50,00	6,35	21	32,81	5,87	12,261	0,002
Оёқларда оғирлик, заифлик ҳисси	1	3,33	3,28	35	56,45	6,30	26	40,63	6,14	23,855	0,000
Қулоқларда шовқин	2	6,67	4,55	23	37,10	6,13	17	26,56	5,52	9,523	0,009
Давомий субфебрилитет	0	0,00	0,00	11	17,74	4,85	0	0,00	0,00	17,943	0,000
Таъм ва ҳид билиш ҳисси йўқолиши ёки ўзгариши	0	0,00	0,00	7	11,29	4,02	0	0,00	0,00	11,111	0,004
Когнитив бузилишлар	0	0,00	0,00	17	27,42	5,67	3	4,69	2,64	20,022	0,000
Ошқозон ичак тизими хасталиғи	5	16,67	6,80	14	22,58	5,31	5	7,81	3,35	5,323	0,070
Соч ва тишлар тўкилиши	0	0,00	0,00	6	9,68	3,75	0	0,00	0,00	9,461	0,009

ЎКС билан оғриган беморларда клиник аломатлар постковид синдроми мавжудлигига қараб турли хил частотага эга бўлди. Постковид синдроми бўлган беморлар гуруҳида 56 (90,32%) енгил жисмоний зўриқишда нафас қисилиши, тўлиқ бўлмаган нафас олиш ҳисси - 39 (62,9%), бош оғриғи – 37 (59,7%), оёқларда оғирлик ва заифлик – 35 (56,4%), уйқучанлик - 31 (50,0%) постковид синдроми бўлган беморлар гуруҳида сезиларли даражада устунлик қилди, когнитив бузилиш – 17 (27,4%) беморларда учраган (2-жадвал).

Коронавирус инфекцияси бўлган ЎКС билан оғриган беморларнинг анамнезини йиғишда 6 (9,68%) да соч ва тиш тўкилиши, 7 (11,3%) да таъм ва ҳид билишнинг йўқолиши ва/ёки бузилиши, 11 (17,8%) да субфебрил ҳароратнинг узайиши каби аломатлар аниқланган. Постковид синдроми бўлмаган 2 гуруҳ беморларларда бу симптомлар кузатилмаган. Шунинг учун постковид синдроми фонида кечувчи ЎКСда яллиғланиш цитокинларнинг синтези кучайиши ва тизимли яллиғланиш реакцияси билан кечган.

Коронавирус инфекциясининг енг кенг тарқалган асоратлари барқарор стенокардиянинг функционал синфининг ривожланиши, гипертензия даражасининг 22 (35,5%) га ошиши эканлиги аниқланган. Гипертензия даражасининг ошиши 15 (24,2%) беморда аниқланган. 13 (20,9%) беморда гипертоник инқироз ривожланиши билан қон босимининг ҳаддан ташқари кўтарилиши кузатилган.

Клиник, иммун-биокимёвий ва кардиоспецифик кўрсаткичларнинг корреляцион боғлиқликлари асосида постковид синдроми бўлган беморларда ЎКСнинг ўткир миокард инфарктига ўтиишини башорат қилувчи предикторлар аниқланган:

1. CD40L \geq 12 пг/мл қон томири деворида тромб ҳосил бўлиши ва атеротромбоз прогрессиясининг предиктори;

2. NT pro BNP \geq 320 пг/мл тизимли яллиғланиш ва кардиомиоцитлар некрози оқибатида кечадиган оксидланиш стресси даражаси индикатори;

3. IL-6 \geq 50 пг/мл қон томирлар эндотелийида нейтрофиллар инфильтрациясининг белгиси, коронароангиографияда қон томирлар зарарланиши индикатори;

4. VEGF-A \geq 240 пг/мл постишемик неоангиогенез предиктори;

5. MMP-9 \geq 350 нг/мл атеросклеротик пиллакчанинг беқарорлиги предиктори.

ХУЛОСА

1. Коронавирус инфекциясининг энг кенг тарқалган асоратлари зўриқиш стенокардияси функционал синфининг 35,5% беморларда, гипертония даражасининг 24,2% беморларда ошиши аниқланди, 20,9% да постковид синдроми билан гипертоник криз ривожланиши қайд этилди. Узок муддатли даврда 12,9% да (коронавирус инфекциясидан кейин 2-6 ой ичида) 2 ёки ундан ортиқ гипертоник кризлар қайд этилди.

2. Постковид синдром билан кечалиган ЎКСда беморларнинг 58,1% зарарланган коронар артерияларни стентлаш орқали реперфузия қилинган, постковид синдроми бўлмаган беморларда ушбу кўрсаткич 45,3% ни ташкил этди. Постковид синдроми бўлмаган беморлар гуруҳида ЎКСнинг ўткир миокард инфарктига айланиши беморларнинг 28,1 %да, постковид синдроми бўлган беморларда эса 46,8% ҳолатларда кузатилган, бу сезиларли даражада 1,7 баравар юқори, ишемиянинг қайтарилмас оқибатлари хавфи ва коронар артерияларда ўтказиладиган инвазив муолажаларнинг паст самарадорлигини кўрсатади.

3. Коронавирус инфекцияси бўлган беморларда ЎКС ривожланишининг предикторлари қондаги фибриноген, IL-6, CD16L даражасининг ошиши эканлиги аниқланди. Постковид синдром билан кечадиган ЎКСда беморларининг қонида IL-6 ва VEGF-A нинг юқори концентрацияси ишемик неоангиогенез ва коронар томирлар эндотелийининг яллиғланиш инфильтрацияси жараёнларини кўрсатади. Тромбоцитар цитокин CD40L концентрациясининг икки баравар ошиши коронар тромбознинг башоратчиси бўлиб хизмат қилади ва постковид ҳолатида энг информатив хисобланади.

4. ЎКС билан оғриган барча беморларда CD40L оқсилининг тромбоз омиллари D-dimer ва зардобдаги фибриноген билан кучли ижобий корреляциялари мавжудлиги исботланди, бу ЎКС ривожланишидан олдин юрак ишемик касаллиги хавфини табақалаштириш босқичларида ушбу оқсилнинг прогностик қийматини белгилайди.

5. Барча ЎКС бўлган беморларида, коронавирус инфекцияси ўтказилганидан қатъи назар, қон зардобида IL -1 ва MMP-9нинг юқори даражаси атеросклеротик пилакларнинг беқарорлашувини ва миокард инфаркти хавфининг ошишини кўрсатади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МУХАМЕДОВА МАЛИКА МУРТАЗОВЕНА

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО
СИНДРОМА ПОСЛЕ COVID-19**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.06 – Кардиология**

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

БУХАРА – 2023

Тема докторской диссертации доктора философии (PhD), зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций под номером B2022.1.PhD/Tib2581.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте и в НИИ вирусологии Республиканского центра специализированной эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней.

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

Научные руководители:	Ганиева Шахзода Шавкат кизи доктор философии (PhD), доцент Кенжаев Мажид Латипович доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Абдурахманов Мамур Мустафоевич доктор медицинских наук, профессор Джаббаров Озимбай Отаханович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской Академии Наук (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в ___ часов на заседании разового Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, улица Гиждуваний 23, Тел./факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99895) 911-00-50; e-mail: info@bsmi.uz).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована № ____). Адрес: 200118, г. Бухара, улица Гиждуваний, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от «___» _____ 2023 года)

А.Ш.Иноятов
Председатель разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н.Казакова
Ученый секретарь разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc)

Б.З.Хамдамов
Председатель разового Научного семинара при разовом Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и необходимость темы диссертации. Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире и оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов и социально-экономические аспекты. В результате многих исследований доказано, что заболевания сердечно-сосудистой системы являются одним из основных факторов риска обострения новой коронавирусной инфекции (COVID-19, Coronavirus заболеваний 2019), и в то же время, постковидной болезни. синдром приводит к обострению заболеваний сердца, «...и изучение предикторов развития острого коронарного синдрома у больных ишемической болезнью сердца является одной из наиболее актуальных проблем...»¹

«...В разных странах мира в ряде исследований было установлено, что повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6 являются независимыми факторами риска развития ОКС, а также факторами, определяющим тяжесть течения ИМ. Несмотря на доказанную патогенетическую связь воспаления и развития атеросклероза, а также патогистологические свидетельства цитопатического действия SARSCoV-2, в настоящее время убедительных данных о непосредственном влиянии COVID-19 на прогрессирование атеросклероза не существует.

На мировом уровне проводятся исследования, направленные на изучение иммунных механизмов формирования сердечно-сосудистых заболеваний. Воспаление, вызванное непосредственным повреждением эндотелиальных клеток в результате проникновения SARS-CoV-2 через АПФ2, вызывает протромботические изменения в крови. Все это приводит к повышенной миграции моноцитов, усилению выработки хемокина SDF-1 (stromal cell-derived factor-1), стремительному росту бляшки, ее дестабилизации и, в конечном итоге, к развитию ОКС. В свою очередь, системное воспаление значительно усиливает тромботическую активность и совместно с вышеперечисленными факторами также способствует развитию тромбоза в месте повреждения эндотелия коронарных артерий.

В Узбекистане на сегодняшний день ведется масштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения, социальной защиты, адаптации медицинской системы к мировым стандартам, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний, увеличению продолжительности жизни. Согласно Указу Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «...О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы...»²² в рамках задач по обеспечению

¹ Бубнова Марина Геннадьевна, Персиянова-Дуброва Анна Леонидовна, Лямина Надежда Павловна, Аронов Давид Меерович Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы // CardioСоматика. 2020. №4.

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года.

здоровья населения, предусматривается организация первичных медицинских услуг в регионах на основе принципа «один шаг» и принятие необходимых мер для организации в махаллях первичной медицинской помощи в целях создания населению более удобных условий для пользования качественными медицинскими услугами.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, изложенных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года № «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», а также в других нормативных-правовых актах, связанных с данной сферой.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе острый коронарный синдром (ОКС), остаются одной из основных причин смертности и инвалидности трудоспособного населения. Согласно современным представлениям в развитии ОКС имеет значение дисфункция эндотелия, а иммунологические нарушения определяют тяжесть течения ОИМ, а порой и его исход [Хусаинова Л.Н. и соавт. 2013].

На сегодняшний момент потенциальными механизмами поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при коронавирусной инфекции считаются прямое повреждение миокарда с развитием миокардита, микрососудистые тромбозы из-за прогрессирующей гиперкоагуляции, дестабилизация атеросклеротических бляшек с развитием острого коронарного синдрома. Эти изменения могут быть следствием как выраженного системного воспаления («цитокиновый шторм»), развивающегося при COVID-19, так и токсического действия применяемых для лечения пациентов противовирусных препаратов. Кроме того, пока неизвестны возможные механизмы длительного хронического повреждения ССС у больных после перенесенной коронавирусной инфекции [Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. 2020, Тарловская Е.И. 2020].

В клинической практике острое поражение ССС определяется прежде всего по повышению уровня тропонина. Потенциальными механизмами острого повреждения сердца при коронавирусной инфекции считаются вирусный и невирусный миокардит, «цитокиновый шторм», коагулопатия с развитием синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС), повышенная активность симпатoadреналовой системы, острый респираторный дистресс-синдром и тяжелая гипоксия [Xu Z., et al. 2020, Alhogbani T. 2020].

Аритмии и внезапная остановка сердца также встречаются у пациентов с COVID-19. Одной из частых жалоб у пациентов без кашля и лихорадки были перебои сердца [Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. 2020].

Главным образом инфекция, вызванная SARS-CoV-2, клинически выражается как вирусная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром. Однако “цитокиновый шторм”, вызванный неконтролируемым выбросом инфламаторных цитокинов, вызывает повреждение множества органов, в том числе сердечно-сосудистой системы (3, 4). Другой механизм, вызывающий сердечно-сосудистые манифестации, – это дискоагуляция и тромбоэмболические происшествия. Также наблюдения показывают, что пациенты, имеющие сердечно-сосудистые заболевания или факторы риска развития сердечно-сосудистых болезней, такие как мужской пол, старший возраст, диабет, гипертензия и ожирение, имеют более высокую смертность, вызванную SARS-CoV-2 [Tau M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. 2020].

Результаты различных крупных исследований, посвященных Галектину-3, в разных популяциях отличаются друг от друга. Это показывает, что данный многогранный биомаркер в разной степени участвует в иммунно-воспалительных и фиброзных процессах, которые могут протекать на различных стадиях сердечно-сосудистых заболеваний (Гадаев А. Г. и соавт. 2020).

При наличии сердечно-сосудистой патологии выявляется повышенный уровень эндотелиального фактора роста, причем у пациентов с острым инфарктом миокарда регистрируются максимально высокие значения. Высокие уровни эндотелиального фактора роста прослеживаются только при наличии острой коронарной патологии, что может служить маркером декомпенсации сосудистого русла и имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение на практике (Аляви А.Л. и соавт. 2022).

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте на основании плана исследовательской работы. 02.2019 DSc № 043 «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье жителей Бухарского региона в постковидном периоде (2022-2026 гг.)».

Цель исследования: Изучение иммунологических и кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда после перенесенной коронавирусной инфекции и разработка предикторов острого коронарного синдрома.

Задачи исследования:

Изучить клиничко-функциональные особенности течения ОКС после COVID-19;

Изучить иммунологические и биохимические параметры крови больных ОКС в зависимости от наличия постковидного синдрома;

Провести корреляционный анализ иммунологических и кардиоспецифических индикаторов с гемодинамическими показателями при ОКС;

Определить предикторы трансформации ОКС в инфаркт миокарда у больных с постковидным синдромом;

Разработать предикторы трансформации ОКС в инфаркт миокарда у больных с постковидным синдромом.

Объектом исследования явились 156 больных, 124 больных госпитализированных в отделение кардиореанимации Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи с ОКС (нестабильной стенокардией, ОКС с трансформацией в острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и с подъемом сегмента ST (ОКСпST): 1-группа 62 больных, перенесших коронавирусную инфекцию с постковидным синдромом и 2-группа 64 больных, без постковидного синдрома, контрольную группу составили 30 лиц без подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний.

Предметом исследования были периферическая кровь, сыворотка крови для биохимических и иммунологических исследований, результаты функциональных и инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические, иммунологические, функциональные, антропометрические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Изучены кардиоваскулярные осложнения коронавирусной инфекции и факторы риска развития острого коронарного синдрома у больных с постковидным синдромом;

Определена первая группа наиболее информативных цитокинов и их значение в процессе постишемического неоангиогенеза и воспалительной инфильтрации эндотелия коронарных сосудов IL-6, VEGF-A, в качестве маркеров ОКС, протекающего на фоне постковидного синдрома – двукратно и более повышенные концентрации, которых отражают процесс системного воспаления; Вторая группа маркеров ОКС, которая не связана с наличием в анамнезе коронавирусной инфекции: ИЛ-1 β и ФНО α индуцирующих эндогенную реакцию, направленную на продукцию провоспалительных цитокинов в ответ на ишемическое поражение миокарда при ОКС.

Сильные положительные связи результатов шкалы GRACE с ИЛ-6 со степенью тяжести перенесенной коронавирусной инфекции указывают на высокую информативность данного цитокина у больных с постковидным синдромом в качестве предиктора ОКС. Достоверно высокие концентрации ИЛ-6 у больных с постковидным синдромом указывают на высокую информативность данного цитокина в отношении коронавирусной инфекции,

нежели ОКС, что требует необходимости комплексного изучения ИЛ-6 с CD40L и VEGF-A для диагностики коронарного тромбообразования, эндотелиальной дисфункции. VEGF-A будучи цитокином процессов неоангиогенеза прямо коррелировал с возрастом больных и тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции.

Доказана прогностическая ценность CD40L в процессах тромбообразования с D-димером и фибриногеном сыворотки крови у всех больных с ОКС.

Доказано прогностическое значение матриксной металлопротеиназы MMP-9 и протромботического цитокина CD40L в качестве предикторов дестабилизации атеросклеротической бляшки, повышенный уровень NT pro BNP в сыворотке крови и его сильная корреляционная связь с тропонином T в первые сутки ОКС является предиктором тяжести окислительного стресса и гибели кардиомиоцитов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Для раннего прогнозирования прогрессии ИБС рекомендуется определение фибриногена, ИЛ-6 и СД16Л в крови в динамике ежеквартально в первый год, и ежемесячно в последующие 2 года наблюдения и лечения. Рекомендуется внедрение в первичное звено здравоохранения метода диагностики ремоделирования сердца и сосудов с помощью ЭхоКГ и дуплексного ангиосканирования и определение иммуновоспалительных маркеров при ИБС на первые сутки госпитализации пациентов в стационар: VEGF-A и ИЛ-1 β и ИЛ-6 как маркеров деструктивного воспалительного поражения эндотелия сосудов.

Внедрение в практическую деятельность кардиологов семейных поликлиник, многопрофильных и специализированных медицинских центров шкалу факторов риска и прогностические критерии ОКС для достижения экономической эффективности в сумме 4 486 600 в год на одного пациента с ИБС путем сокращения частоты стационарного лечения. Для ранней профилактики развития ОКС и дифференциальной диагностики ОКС с постковидным синдромом у больных ИБС предложено изучение факторов тромбообразования D-димера и фибриногена сыворотки, липидного обмена, цитокинов сыворотки крови ИЛ-6, ИЛ-1 β , CD40L и VEGF-A.

Рекомендовано проведение мониторинга цитокинового статуса с исследованием IgG антител COVID-19 для диагностики постковидного синдрома у больных перенесших, коронавирусную инфекцию для составления плана профилактики ОКС и лечения ИБС.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических методов исследования, а также достаточным количеством обследованных больных, обоснованным набором методов статистического анализа и сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей,

подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Научная значимость исследования заключается в том, что на основании проведенного исследования изучены клинические особенности и цитокиновый статус, проведена оценка функциональных и биохимических показателей крови, в зависимости от наличия постковидного синдрома, определена взаимосвязь иммунологических параметров с риском развития ОКС. Разработана эффективная программа профилактики осложнений и тактики ведения пациентов данной категории.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов, практическому здравоохранению предложены программа оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с учетом постковидного синдрома и маркеры иммунного воспаления, прогнозирующие осложнения. Это позволяет врачам общей практики, кардиологам и терапевтам выбрать тактику ведения, оптимальный метод лечения, способствует повышению качества превентивных мероприятий, а также сохранению принципа преемственности ведения пациентов с ишемической болезнью сердца. Все это способствует уменьшению осложнений и смертности, снижению экономических затрат, повышению качества жизни больных данного контингента.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 23-х/001 от 18 марта 2023 года: полученная научно-практическая информация основана на приказе по Бухарскому окружному медицинскому объединению (10.03.2023; № 28), а также введен в действие приказ о Вобкентском районном медицинском объединении (27.03.2023: №18).

Суть научной новизны: изучены сердечно-сосудистые осложнения коронавирусной инфекции и факторы риска развития острого коронарного синдрома у пациентов с постковидным синдромом.

Значение научной новизны: Для диагностики постковидного синдрома у больных коронавирусной инфекцией рекомендуется контролировать цитокиновый статус с исследованием антител IgG к COVID-19, составлять план профилактики ОКС и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Внедрение научной новизны: полученная научно-практическая информация внедрена в практику по приказу Бухарского районного медицинского объединения Бухарской области (11.05.2022; № 28) и Вобкентского районного медицинского объединения (05.6.2022: № 18).

Социальная эффективность научной новизны: предложена программа оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с учетом постковидного синдрома и маркеров иммунного воспаления. Это позволяет врачам общей практики, кардиологам и терапевтам выбирать тактику лечения, выбирать оптимальный метод лечения, повышать качество

профилактических мероприятий, а также сохранять принцип преемственности ведения больных ишемической болезнью сердца.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: путем определения взаимозависимости факторов риска развития острого коронарного синдрома достигнута экономическая эффективность в размере 1 400 000 сум из затрат на 1 пациента только в результате внедрения соответствующих методов обследования.

Заключение: В результате изучения значения факторов риска у больных острым коронарным синдромом на фоне постковидного синдрома удалось сэкономить бюджетные средства на 1 400 000 сум на каждого пациента.

Расширенное использование научной новизны: методические рекомендации «Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у больного, перенесенную коронавирусную инфекцию», подготовленные по результатам диссертации на тему «Гемодинамические и иммунологические предикторы исхода острого коронарного синдрома после COVID-19» и другие научные инновации Письмо проректора по научной работе и инновациям Бухарского государственного медицинского института от 10 ноября 2022 года №1822 направлено в Минздрав по вопросам внедрения в учреждения здравоохранения.

Суть научной новизны: Определение IL-6, VEGF-A в 2-кратно более высокой концентрации при ОКС с постковидным синдромом как предикторов, отражающих ишемический неоангиогенез и воспалительную инфильтрацию эндотелия коронарных сосудов, повышение уровня IL-1 и TNF α при ОКС, не связанном с коронавирусной инфекцией, идентифицированы как предикторы эндогенной реакции, направленной на продукцию воспалительных цитокинов в ответ на ишемическое повреждение. Значимость научной инновации: Рекомендовано с помощью эхокардиографии и дуплексного ангиосканирования выявлять ремоделирование сердца и сосудов у больных ишемической болезнью сердца в системе первичной медико-санитарной помощи, а также определять предикторы повреждения эндотелия VEGF-A, IL-1 и IL-6 в первый день госпитализации больных с ОКС.

Внедрение научной новизны: полученная научно-практическая информация внедрена в практику по приказу Бухарского районного медицинского объединения Бухарской области (11.05.2022; № 28) и Вобкентского районного медицинского объединения (05.6.2022: № 18).

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: на основе исследования изучены клинические особенности острого коронарного синдрома и цитокиновый статус у постковидных больных, оценены функциональные и биохимические показатели крови по наличию постковидных заболеваний. covid-синдрома, установлена корреляция иммунологических показателей с риском развития ОКС. Экономическая эффективность научной инновации: в результате выявления в крови предикторов окклюзии коронарных артерий удалось сократить количество

инвазивных процедур и спрогнозировать трансформацию заболевания в инфаркт миокарда, сэкономлено 1 370 000 сумов на каждого пациента .

Заключение: Определение иммунологических предикторов коронарного тромбоза у больных острым коронарным синдромом позволило сэкономить бюджетные средства на 1 370 000 сум на одного пациента. Расширенное использование научной новинки: методические рекомендации «Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у больного, перенесенную коронавирусную инфекцию», подготовленные по результатам диссертации на тему «Гемодинамические и иммунологические предикторы исхода острого коронарного синдрома после COVID-19» и другие научные инновации Письмо проректора по научной работе и инновациям Бухарского государственного медицинского института от 10 ноября 2022 года №1822 направлено в Минздрав по вопросам внедрения в учреждения здравоохранения.

Суть научной новизны: сильные положительные корреляции результатов шкалы GRACE, IL-6 и тяжести коронавирусной инфекции показали высокую прогностическую ценность этого цитокина как предиктора ОКС у пациентов с постковидным синдромом. Обнаружено, что значительно более высокие концентрации IL-6 у пациентов с постковидным синдромом повышают уровень этого цитокина в ответ на коронавирусную инфекцию. CD40L, VEGF-A и IL-6 были идентифицированы как предикторы коронарного тромбоза и эндотелиальной дисфункции. Установлено, что цитокин VEGF-A, отражающий процессы неоангиогенеза, имеет сильную положительную корреляцию с возрастом пациентов и тяжестью коронавирусной инфекции.

Значение научной новизны: Анализ сывороточных факторов атеротромбоза D-димера и фибриногена, липидного спектра, цитокинов IL-6, CD40L и VEGF-A использован для ранней профилактики развития ОКС у больных ишемической болезнью сердца и дифференциальной диагностики ОКС с послеоперационным периодом. Для раннего прогнозирования развития ОКС рекомендуется определять фибриноген, IL-6 и CD40L в крови ежеквартально в первый год и ежемесячно в последующие 2 года.

Внедрение научной новизны: полученная научно-практическая информация внедрена в практику по приказу Бухарского районного медицинского объединения Бухарской области (11.05.2022; № 28) и Вобкентского районного медицинского объединения (05.6.2022: № 18).

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: она определяет меры по предотвращению прогрессирования заболевания до инфаркта миокарда, оптимизирует методы устранения возможных осложнений. Экономическая эффективность научной инновации такова: за счет снижения затрат на стационарное лечение в отделениях неотложной кардиологии и реанимации в результате профилактики инфаркта миокарда у 1 больного удалось сэкономить 950 тысяч сумов.

Заключение: Профилактика инфаркта миокарда путем оценки прогностических критериев острого коронарного синдрома позволила сэкономить бюджетные средства на 950 000 сум за счет 1 пациента.

Расширенное использование научной новизны: методические рекомендации «Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у больного, перенесенную коронавирусную инфекцию», подготовленные по результатам диссертации на тему «Гемодинамические и иммунологические предикторы исхода острого коронарного синдрома после COVID-19» и другие научные инновации Письмо проректора по научной работе и инновациям Бухарского государственного медицинского института от 10 ноября 2022 года №1822 направлено в Минздрав по вопросам внедрения в учреждения здравоохранения.

Суть научной новизны: у всех пациентов с ОКС доказана прогностическая ценность D-димера, фибриногена и CD40L в развитии тромботических осложнений. Доказана прогностическая ценность матриксных металлопротеиназ MMP-9 и CD40L как предикторов дестабилизации атеросклеротических бляшек. Было обнаружено, что повышение уровня NT pro BNP в сыворотке крови в первый день ОКС и сильная положительная корреляция с тропонином T позволяют прогнозировать тяжесть окислительного стресса и некроза кардиомиоцитов.

Значение научной новизны: рекомендовано включить факторы риска и прогностические критерии ОКС в практическую работу врачей-кардиологов семейных поликлиник, многопрофильных и специализированных медицинских центров.

Внедрение научной новизны: полученная научно-практическая информация внедрена в практику по приказу Бухарского районного медицинского объединения Бухарской области (11.05.2022; № 28) и Вобкентского районного медицинского объединения (05.6.2022; № 18).

Социальная эффективность научной новизны рекомендована для мониторинга цитокинового статуса с исследованием антител IgG к COVID-19 для диагностики постковидного синдрома у пациентов с коронавирусной инфекцией, создания плана лечения для профилактики ОКС и сердечно-сосудистых заболеваний. заболевания.

Экономическая эффективность научной новизны: в результате профилактики сердечно-сосудистых осложнений постковидного синдрома у больных коронавирусной инфекцией достигнута экономическая эффективность в размере 760 000 сум на 1 пациента.

Заключение: Внедрение в практику иммунологических и гемодинамических предикторов острого коронарного синдрома, обусловленного постковидным синдромом, позволило сэкономить бюджетные средства на 2 600 000 сум и внебюджетные средства на 1 880 000 сум.

Расширенное использование научной новизны: методические рекомендации «Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у

больного, перенесенную коронавирусную инфекцию», подготовленные по результатам диссертации на тему «Гемодинамические и иммунологические предикторы исхода острого коронарного синдрома после COVID-19» и другие научные инновации Письмо проректора по научной работе и инновациям Бухарского государственного медицинского института от 10 ноября 2022 года №1822 направлено в Минздрав по вопросам внедрения в учреждения здравоохранения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях и съездах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из которых 8 журнальных статей, в том числе 5 - в республиканских и 3 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные этиопатогенетические механизмы острого коронарного синдрома**» приведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, в том числе обсуждены новые данные об этиологии и патогенезе острого коронарного синдрома и ишемической болезни сердца. Проанализированы новые иммунологические звенья формирования острого коронарного синдрома, приведены современные исследования по кардиоваскулярным осложнениям коронавирусной инфекции – постковидного синдрома, описано диагностическое значение цитокинов как иммунологических маркеров ремоделирования сердца и сосудов. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала и методов исследования**» дана общая характеристика обследованных больных и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы в исследование были включены

154 пациентов среднего возраста, средний возрастной показатель которых составлял $52,4 \pm 1,27$ лет.

Критериями включения являлись больные в возрасте от 45 до 59 лет с диагнозом ИБС, клинически подтвержденным изменениями на электрокардиограмме и/или динамикой кардиоспецифических ферментов, госпитализированные по поводу ОКС. Начало проявления симптомов было не более чем за 24 часа до госпитализации. Симптомы, заставляющие заподозрить ОКС (ангиозная боль в покое ≥ 20 мин, впервые возникшая стенокардия как минимум III функционального класса (ФК), нарастание класса стенокардии до III ФК) и наличие на ЭКГ признаков ОКС с подъемом ST (или отсутствие изменений на ЭКГ). Исходя из анамнеза, больные, перенесли COVID-19 в среднем за 2-6 месяцев до развития ОКС. Диагноз «Постковидный синдром» (МКБ-10 U09.9) был верифицирован клинически и лабораторно по наличию антител класса IgG к SARS-CoV-2.

Пациенты исследуемых групп были репрезентативны по возрасту, полу, наличию факторов риска ССЗ, таких как артериальная гипертензия, курение, гиподинамия, дислипидемия.

Клиническими проявлениями ОКС считали наличие не менее одного признака из следующих: развитие ангинозного приступа в покое и/или длительность ангинозного приступа >20 мин и/или впервые возникшая стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК) или прогрессирующая стенокардия (появление ангинозных приступов при нагрузках в пределах III-IV ФК).

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Всем больным наряду с необходимыми функциональными (ЭКГ, ЭХОКГ, коронароангиография (КАГ), УЗИ, рентгенография) было проведено исследование по изучению белкового, липидного и углеводного спектра крови, коагулограмма, иммуноглобулинов, цитокинов, в сыворотке крови.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программ «Excel» из пакета приложений Microsoft Office XP (Microsoft, США). Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r). Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015).

При распределении пациентов с ОКС по полу установлено преобладание мужчин - 81 (64,3%), по отношению к женщинам – 45 (35,7%).

По времени госпитализации от начала появления первых симптомов ОКС в течение первых 2 часов поступило 36 (28,6%) больных, первых 6 часов 57 (45,2%) и в течение 12 часов поступило 33 (26,2%) больных. Первую медицинскую помощь до поступления в стационар получили 28 (22,2%) пациентов, которые были доставлены автомобилем скорой помощи, 98 (77,8%) пациентов поступили в стационар самостоятельно, 22 (17,5%) из которых были направлены из учреждений первичного звена здравоохранения (рис.1.).

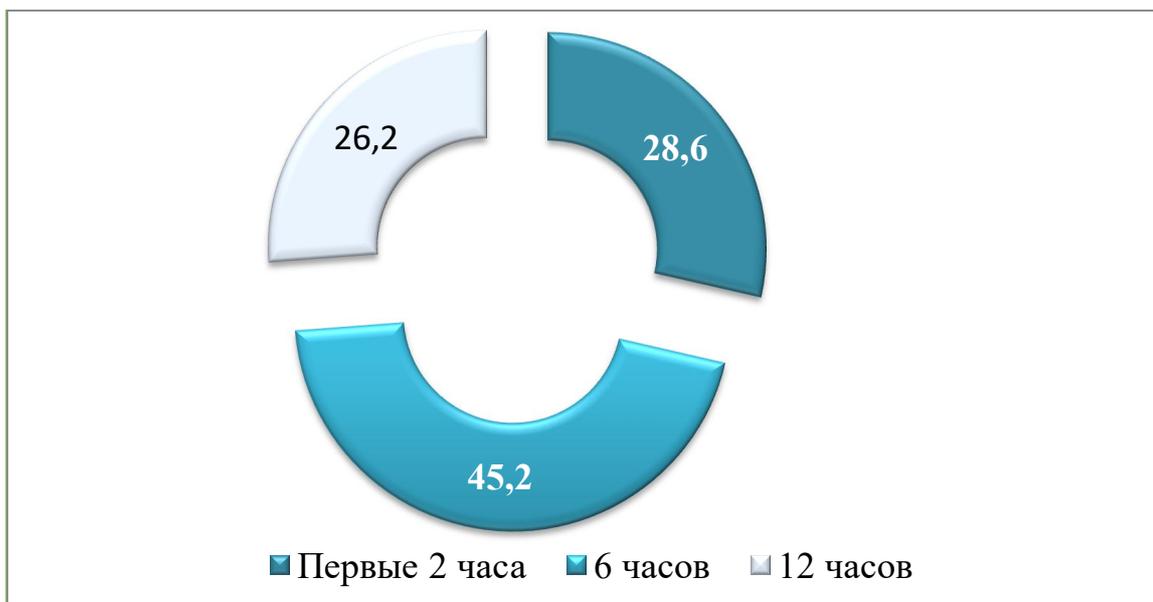


Рис.1. Распределение по времени поступления в стационар

При изучении анамнестических данных о перенесенных заболеваниях, 64 (50,8%) больных находились на диспансерном учете с диагнозом Гипертоническая болезнь, ИБС, стабильная стенокардия, которые получали плановое амбулаторное лечение. Впервые обратились за медицинской помощью и прежде не имели жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы - 22 (17,5%) больных, а 40 (31,7%) больных имели эпизоды артериальной гипертензии, ангинозной боли, но не обращались за квалифицированной медицинской помощью. При сборе анамнеза также была определена низкая комплаентность к лечению у 81 (64,3%) пациентов с ОКС.

В третьей главе диссертации «**Клинические особенности течения острого коронарного синдрома**» представлены клинические и гемодинамические показатели острого коронарного синдрома у больных, в зависимости от наличия перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе, изучены кардиоспецифические и биохимические маркеры острого коронарного синдрома.

Структура клинического диагноза пациентов, поступивших с ОКС была следующей: В группе ОКС с наличием постковидного синдрома (n=62) диагноз нестабильной стенокардии был установлен у 26 (41,9%), ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) 9 (14,5%), ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) у 27 (43,5%). У пациентов без постковидного синдрома (n=64) нестабильная стенокардия установлена у 32 (50,0%), ОКСпST у 4 (6,2%), ОКСбпST у 28 (43,8%).

В течение первых 12 часов с момента госпитализации всем больным была проведена коронароангиография.

На коронароангиографии было выявлено однососудистое поражение в 1-группе у 21 (33,9%), во 2-группе у 25 (39,1%), двухсосудистое поражение 1-группе у 30 (48,4%), во 2-группе у 24 (37,5%), трехсосудистое поражение коронарных артерий в группе ОКС с постковидным синдромом у 11 (17,7%), в группе без постковидного синдрома у 15 (23,4%) соответственно (рис.2).

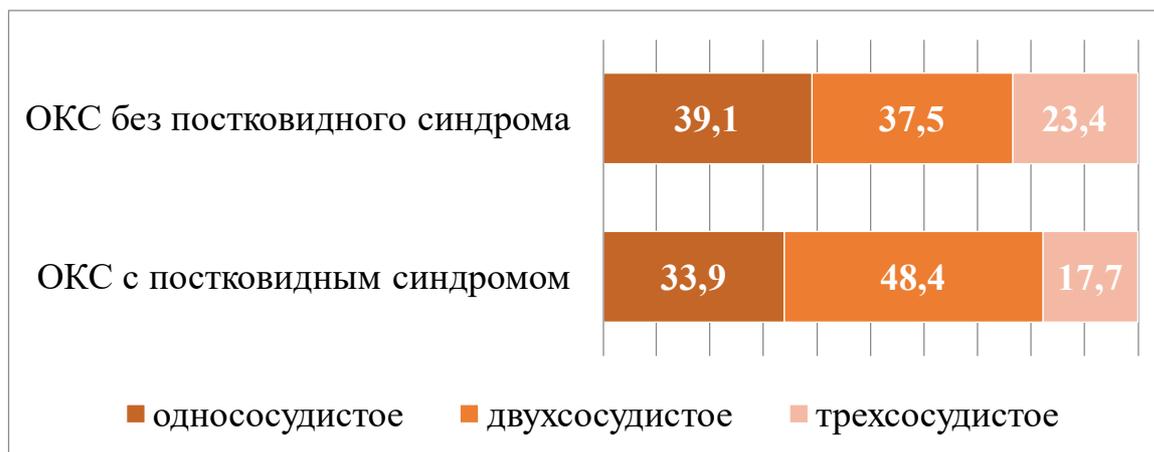


Рис.2. Распределение по поражению коронарных артерий (%)

Оценка по шкале TIMI имела схожие тенденции: В 1-группе у 12 (19,4%) больных 0 баллов, 16 (25,8%) – 1 балл, 32 (51,6%) – 2 балла и у 2 (3,2%) – 3 балла. Во второй группе обследуемых 11 (17,2%) – 0 баллов, 14 (21,9%) – 1 балл, 34 (53,1%) – 2 балла и у 5 (7,8%) – 3 балла.

В 1-группе 36 (58,1%) больным была проведена реперфузия со стентированием пораженных коронарных артерий, во 2-группе данный показатель составил 29 (45,3%). В группе больных без постковидного синдрома трансформация ОКС в острый инфаркт миокарда наблюдалась у 18 (28,1%) пациентов, а у пациентов с наличием постковидного синдрома у 29 (46,8%) больных, что достоверно в 1,7 раз выше и свидетельствует о высоком уровне риска необратимых последствий ишемии и неблагоприятном исходе инвазивных манипуляций на коронарных артериях.

Анализ факторов риска ССЗ среди поступивших не выявил гендерных различий в двух группах пациентов. Через три месяца после диагностики COVID-19 изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были пропорциональны тяжести течения инфекционного процесса. По результатам опроса всех 62 больных 1-группы, легкое течение наблюдалось у 12 (19,4%) пациентов, средняя степень тяжести у 20 (32,2%) и тяжелое течение инфекционного процесса было у 30 (48,4%).

На эхокардиограмме больных ОКС с постковидным синдромом наблюдался незначительный стеноз аорты на уровне клапанов $3,12 \pm 0,02$ см по сравнению со здоровыми $3,45 \pm 0,04$ см, у всех больных ОКС мышечная масса левого желудочка была больше, чем у здоровых. Достоверное снижение фракции выброса левого желудочка также наблюдалось независимо от наличия постковидного синдрома $45,3 \pm 0,97\%$ и $49,1 \pm 1,03\%$ против $68,4 \pm 1,06\%$ в контрольной группе.

Толщина КИМ общей сонной артерии справа у больных с ОКС 1-группы ($1,21 \pm 0,04$ мм) и 2-группы ($1,24 \pm 0,03$ мм) была в 1,3 раза больше, чем в контрольной группе ($0,93 \pm 0,03$ мм). Что касается общей сонной артерии слева, в группе больных с постковидным синдромом толщина КИМ была достоверно в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе $1,3 \pm 0,04$ мм против $0,89 \pm 0,03$ мм.

Изучение липидограммы крови у больных с ОКС свидетельствовало о повышении уровня общего холестерина до $6,90 \pm 0,14$ ммоль/л при ОКС с

постковидным синдромом и до $6,42 \pm 0,12$ ммоль/л при ОКС без постковидного синдрома по сравнению с контрольной группой - $5,31 \pm 0,13$ ммоль/л. Достоверное понижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на фоне повышения концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у больных ОКС в обеих группах свидетельствуют о высоком коэффициенте атерогенности.

Показатели коагулограммы больных, перенесших коронавирусную инфекцию указывали на наличие гиперкоагуляции с достоверным различием от референсных значений. При сравнении параметров больных ОКС, при постковидном синдроме концентрация Д-димера была в 1,3 раза выше чем во 2 группе и в 3 раза выше чем в контрольной группе.

При расчете риска госпитальной летальности при ОКС, набранные пациентами баллы варьировали в зависимости от наличия постковидного синдрома. Высокий риск в 1-группе наблюдался у 17 (27,4%) больных по сравнению с 11 (17,2%) во 2-группе, что было связано с высоким систолическим АД, и увеличением ЧСС у больных перенесших коронавирусную инфекцию, средний риск был практически одинаковым в обеих группах 37 (60,3%) и 38 (59,4%), пациенты с низким риском также преобладали во 2-группе без постковидного синдрома 15 (23,4%), против 8 (12,3%) в 1-группе.

В четвертой главе диссертации «**Результаты оценки цитокинового статуса больных острым коронарным синдромом**» приведены результаты изучения концентрации цитокинов сыворотки крови, влияющих на течение ОКС, приводящих к инфаркту миокарда, представлены результаты иммунологических исследований ОКС, протекающего на фоне постковидного синдрома, приведены результаты исследования по разработке конкретных предикторов ОКС, где проведен корреляционный анализ взаимосвязи изученных параметров крови с кардиоспецифическими показателями у пациентов, отобранных для обследования.

С целью оценки активности воспалительного процесса при ОКС были изучены цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) CD-40, VEGF, СРБ, IgG к SARS COV2, а также корреляционная взаимосвязь иммунологических показателей, липидграммы и коагулограммы.

Таблица 1

Показатели цитокинов сыворотки крови при остром коронарном синдроме (M \pm m)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	1-группа (n=44)	2-группа (n=42)
ИЛ-1 β (пг/мл)	36,2 \pm 1,19	52,8 \pm 1,55*	50,1 \pm 1,23*
ИЛ-6 (пг/мл)	34,3 \pm 1,52	72,7 \pm 1,71**	46,2 \pm 1,64*
ФНО α (пг/мл)	24,5 \pm 0,86	55,6 \pm 1,16***	54,3 \pm 1,09***
VEGF-A (пг/мл)	192,7 \pm 4,55	281,7 \pm 6,08**	236,5 \pm 4,77**
CD40L (нг/мл)	8,9 \pm 0,45	12,8 \pm 0,41**	19,2 \pm 0,29***

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001)

Таким образом, высокий уровень сывороточных ИЛ-1 β и ФНО α отражают более выраженную системную воспалительную реакцию в группе пациентов с ОКС, однако значения данных цитокинов были практически одинаковыми независимо от наличия постковидного синдрома. В нашем исследовании показатели ИЛ-1 β в 1-группе ($52,8 \pm 1,55$ пг/мл) и во 2-группе ($50,1 \pm 1,23$ пг/мл), были достоверно в 1,4 раза выше контрольных значений ($36,2 \pm 1,19$ пг/мл), а ФНО α в 1-группе ($55,6 \pm 1,16$ пг/мл) и во 2-группе ($54,3 \pm 1,09$ пг/мл), были в 2,2 раза выше чем у здоровых ($24,5 \pm 0,86$ пг/мл). Это свидетельствует об индукции эндогенной реакции, направленной на продукцию провоспалительных цитокинов в ответ на ишемическое поражение миокарда при ОКС.

Показатели ИЛ-6 и VEGF-A явились наиболее информативными, в качестве маркеров ОКС у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, с достоверно высокими значениями в 1-основной группе. ИЛ-6 при ОКС на фоне постковидного синдрома был ($72,7 \pm 1,71$ пг/мл) в 2 раза выше чем в контрольной группе ($34,3 \pm 1,52$ пг/мл) и в 1,6 раза выше, чем в группе ОКС без постковидного синдрома ($46,2 \pm 1,64$ пг/мл). Уровень VEGF-A повторял схожие с ИЛ-6 тенденции и был достоверно высоким в 1-группе ($281,7 \pm 6,08$ пг/мл), что в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе ($192,7 \pm 4,55$ пг/мл) (табл.1).

В нашем исследовании, в группе ОКС без постковидного синдрома, уровни CD40L были в 2 раза выше ($19,2 \pm 0,29$ нг/мл), чем у здоровых лиц ($8,9 \pm 0,45$ нг/мл), однако в группе перенесших коронавирусную инфекцию повышены всего в 1,4 раза ($12,8 \pm 0,41$ нг/мл), по сравнению с контрольной группой, что указывает на необходимость проведения корреляционного анализа иммуновоспалительных, тромботических и биохимических показателей при ОКС (табл.1).

При проведении корреляционного анализа иммунологических и клинико-лабораторных показателей у больных с ОКС и постковидным синдромом были получены следующие информативные результаты: Белок CD40L имел сильные положительные корреляционные связи со шкалой GRACE ($r=0,66$), D-димером ($r=0,64$) и фибриногеном ($r=0,48$) сыворотки крови, средняя прямая связь наблюдалась с общим холестерином ($r=0,34$).

Цитокин VEGF-A имел сильные положительные корреляционные связи с возрастом больных ($r=0,42$) и со степенью тяжести перенесенной коронавирусной инфекции ($r=0,41$), средняя отрицательная связь наблюдалась с ИМТ ($r=-0,32$), а средняя положительная связь со шкалой GRACE ($r=0,38$), D-димером ($r=0,32$) и фибриногеном ($r=0,36$).

Между возрастом больных и ИЛ-6 имелась сильная отрицательная связь ($r=-0,40$), а со шкалой GRACE ($r=0,44$), общим холестерином ($r=0,58$) и триглицеридами ($r=0,54$) крови – сильные положительные корреляционные связи. ИЛ-1 β средне сильно положительно коррелировал с D-димером ($r=0,36$), а ФНО α имел среднюю прямую связь только с тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции у больных ($r=0,36$) (Рис.3).

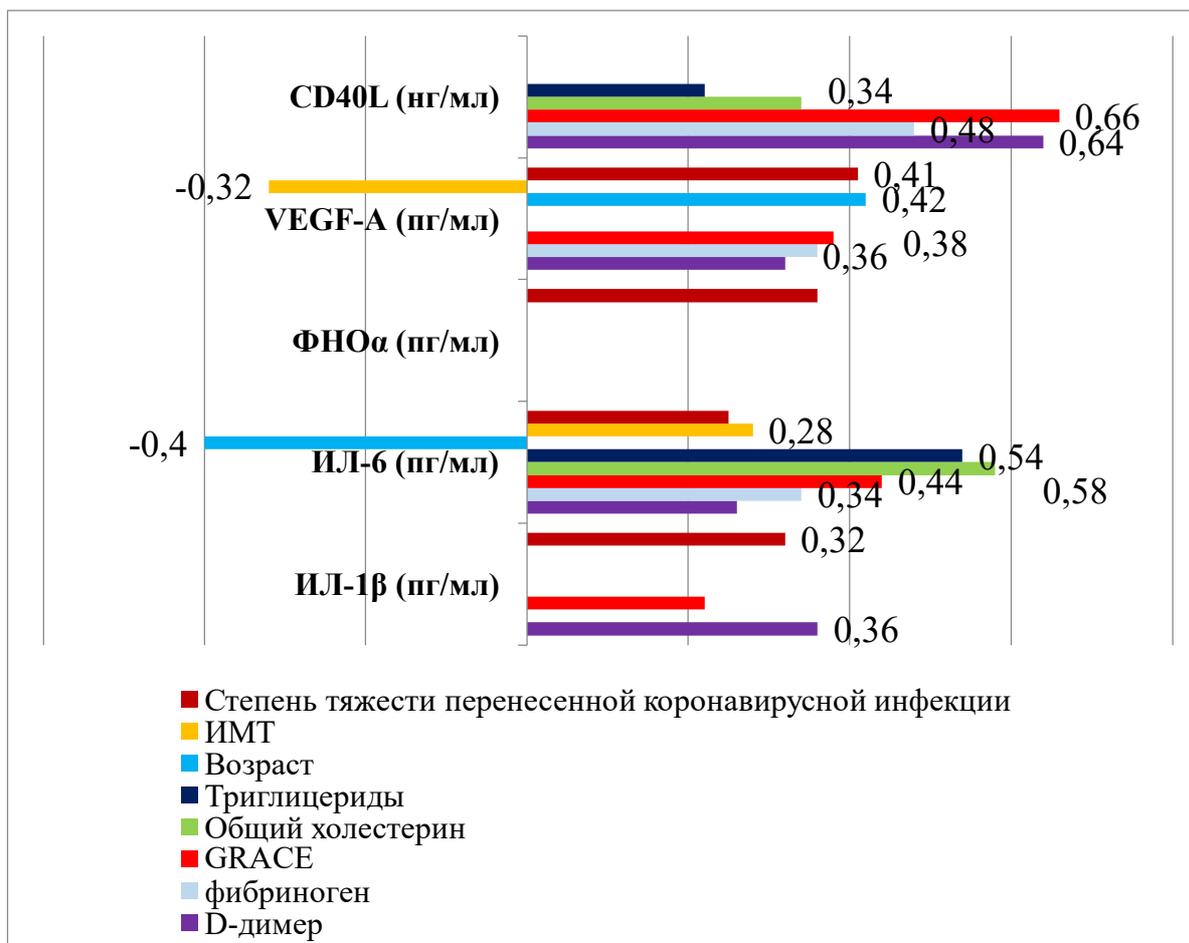


Рис.3. Корреляционный анализ цитокинов и клинических показателей у больных ОКС с постковидным синдромом

Для сравнения в группе пациентов с ОКС без постковидного синдрома белок CD40L сильно коррелировал со шкалой GRACE ($r=0,54$), D-димером ($r=0,52$), и общим холестерином крови ($r=0,42$). ИЛ-6 имел сильную положительную связь со шкалой GRACE ($r=0,44$) и отрицательную – с возрастом больных ($r=-0,38$). Цитокин VEGF-A также сильно прямо коррелировал с возрастом ($r=0,51$) больных и отрицательно – с ИМТ ($r=-0,32$), средние положительные связи наблюдались с фибриногеном ($r=0,36$), со шкалой GRACE ($r=0,38$) и D-димером ($r=0,32$). В отношении остальных цитокинов достоверных информативных результатов получено не было (рис.4).

Таким образом, в обеих группах ОКС информативные и диагностически значимые результаты корреляционного анализа были получены в отношении цитокинов ИЛ-6, CD40L и VEGF-A. Наличие сильных прямых связей CD40L с факторами тромбообразования D-димером и фибриногеном у всех больных с ОКС свидетельствует о прогностической ценности данного белка на этапах стратификации риска ИБС.

Сильные положительные связи результатов шкалы GRACE с ИЛ-6 и степенью тяжести перенесенной коронавирусной инфекции указывают на

Таблица 2.

Клиническая характеристика больных

Симптом	Частота встречаемости									Хи-квадрат Пирсона	
	Контрольная группа (n=30)			1-группа (n=62)			2-группа (n=64)				
	abs	M(%)	m	abs	M(%)	m	Abs	M(%)	m	x ²	P
Повышение артериального давления	3	10,00	5,48	56	90,32	3,75	52	81,25	4,88	68,93	0,000
Боли в области сердца	0	0,00	0,00	58	93,55	3,12	59	92,19	3,35	111,5	0,000
Отечность конечностей	2	6,67	4,55	44	70,97	5,76	40	62,50	6,05	36,17	0,000
Одышка при ходьбе (легкой физической нагрузке)	0	0,00	0,00	56	90,32	3,75	52	81,25	4,88	84,78	0,000
Чувство неполного вдоха	0	0,00	0,00	39	62,90	6,13	23	35,94	6,00	34,06	0,000
Головная боль	4	13,33	6,21	37	59,68	6,23	27	42,19	6,17	17,76	0,000
Головокружение	0	0,00	0,00	27	43,55	6,30	24	37,50	6,05	18,56	0,000
Перебои в работе сердца (чувство сердцебиения)	0	0,00	0,00	42	67,74	5,94	41	64,06	6,00	42,40	0,000
Сонливость	4	13,33	6,21	31	50,00	6,35	21	32,81	5,87	12,26	0,002
Тяжесть, слабость в ногах	1	3,33	3,28	35	56,45	6,30	26	40,63	6,14	23,85	0,000
Шум в ушах	2	6,67	4,55	23	37,10	6,13	17	26,56	5,52	9,52	0,009
Продолжительная субфебрильная температура	0	0,00	0,00	11	17,74	4,85	0	0,00	0,00	17,94	0,000
Потеря и/или искажение обоняния/вкуса	0	0,00	0,00	7	11,29	4,02	0	0,00	0,00	11,11	0,004
Когнитивные нарушения	0	0,00	0,00	17	27,42	5,67	3	4,69	2,64	20,02	0,000
Расстройство желудочно-кишечного тракта	5	16,67	6,80	14	22,58	5,31	5	7,81	3,35	5,32	0,070
Потеря волос, зубов	0	0,00	0,00	6	9,68	3,75	0	0,00	0,00	9,46	0,009

Симптомы, предъявляемые больными с ОКС имели различную частоту встречаемости в зависимости от наличия постковидного синдрома. В группе

пациентов с постковидным синдромом достоверно преобладали сравнительно 2-группы такие симптомы как одышка при легкой физической нагрузке у 56 (90,32%), чувство неполного вдоха – 39 (62,9%), головные боли – 37 (59,7%), тяжесть и слабость в ногах – 35 (56,4%), сонливость – 31 (50,0%) и когнитивные нарушения – 17 (27,4%) (табл.2).

При сборе анамнеза больных с ОКС, перенесших коронавирусную инфекцию были выявлены такие симптомы как выпадение волос и зубов у 6 (9,68%), потеря и/или искажение вкуса/обоняния у 7 (11,3%) и продолжительная субфебрильная температура у 11 (17,8%), которые не встречались во 2-группе обследуемых без постковидного синдрома. Вышеперечисленные симптомы отражали как хроническую интоксикацию, так и дефицитное состояние, по причине затяжного течения инфекционного процесса.

Было установлено, что наиболее часто встречающимся осложнением коронавирусной инфекции являлось прогрессирование функционального класса стабильной стенокардии, увеличение степени АГ у 22 (35,5%), что послужило одной из причин дестабилизации стенокардии с развитием ОКС.

На основании изученных корреляционных взаимосвязей клинических, иммуно-биохимических и кардиоспецифических показателей, были определены предикторы трансформации ОКС в острый инфаркт миокарда у больных с постковидным синдромом:

1. CD40L \geq 12 пг/мл показатель пристеночного тромбообразования и прогрессирования атеротромбоза;

2. NT pro BNP \geq 320 пг/мл показатель выраженности окислительного стресса, протекающего на фоне системного воспалительного процесса и индикатор некроза кардиомиоцитов;

3. IL-6 \geq 50 пг/мл показатель воспалительной инфильтрации эндотелия коронарных сосудов на коронароангиографии;

4. VEGF-A \geq 240 пг/мл предиктор постишемического неоангиогенеза:

5. MMP-9 \geq 350 нг/мл предиктор нестабильности атеросклеротической бляшки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что наиболее часто встречающимся осложнением коронавирусной инфекции является прогрессирование функционального класса стабильной стенокардии, увеличение степени АГ у 22 (35,5%), что служит одной из причин дестабилизации стенокардии с развитием ОКС. У 24,2% больных диагностировано увеличение степени АГ, у 20,9% с постковидным синдромом отмечается чрезмерное повышение АД с развитием гипертонического криза. У 12,9% в отдаленном периоде (в течение 2-6 месяцев после коронавирусной инфекции) регистрировалось 2 и более гипертонических криза, что расценивалось как их учащение.

2. При ОКС с постковидным синдромом 58,1% больным проведена реперфузия со стентированием пораженных коронарных артерий, во 2-

группе ОКС без постковидного синдрома 45,3%. В группе больных без постковидного синдрома трансформация ОКС в острый инфаркт миокарда наблюдалась у 28,1% пациентов, а у пациентов с наличием постковидного синдрома в 46,8% случаев, что достоверно в 1,7 раз выше и свидетельствует о высоком уровне риска необратимых последствий ишемии и неблагоприятном исходе инвазивных манипуляций на коронарных артериях.

3. Установлено, что предикторами развития ОКС у пациентов с ИБС, перенесших коронавирусную инфекцию являются повышенные уровни фибриногена, IL-6, СД16Л в крови. Высокие концентрации ИЛ-6 и VEGF-A в крови больных ОКС, перенесших коронавирусную инфекцию, указывают на процессы постишемического неоангиогенеза и воспалительной инфильтрации эндотелия коронарных сосудов. Двукратное повышение концентрации тромбоцитарного цитокина CD40L служит предиктором тромбообразования и наиболее информативен в постковидном состоянии.

4. Доказано наличие сильных положительных корреляционных связей белка CD40L с факторами тромбообразования D-димером и фибриногеном сыворотки крови у всех больных с ОКС, что оправдывает прогностическую ценность данного белка на этапах стратификации риска ИБС до развития ОКС.

5. У всех больных ОКС, независимо от наличия в анамнезе коронавирусной инфекции высокие уровни сывороточных ИЛ-1 β и ММР-9 указывают на дестабилизацию атеросклеротических бляшек и повышенный риск инфаркта миокарда.

**ONE TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

MUKHAMEDOVA MALIKA MURTAZOEVNA

**HEMODYNAMIC AND IMMUNOLOGICAL PREDICTORS OF THE
OUTCOME OF ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER COVID-19**

**14.00.36 – Allergology and immunology
14.00.06 - Cardiology**

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

BUKHARA – 2023

The topic of the doctoral dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation under number B2022.1.PhD/Tib2581.

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute and at the Research Institute of Virology of the Republican Center for Specialized Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Ganieva Shakhzoda Shavkat kizi

Doctor of Philosophy (PhD), Associate Professor

Kenjaev Majid Latipovich

Doctor of Medical Sciences

Official opponents:

Abdurakhmanov Mamur Mustafоеvich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Jabbarov Ozimbay Otakhanovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

**Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences
(Russian Federation)**

The defense of the dissertation will take place “_____” _____ 2024 at _____ hours at a one-time meeting of the Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 Bukhara State Medical Institute (Address: 200118, Bukhara, Gijduvaniy street, 23, Tel ./fax: (+99865) 223-00-50; tel: (+99895) 911-00-50; e-mail: info@bsmi.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered number №_____). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Gijduvaniy str.1. Phone: (+99865) 223-00-50)

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2023 year

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

A.Sh. Inoyatov

Chairman of the one-time Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.N. Kazakova

Scientific Secretary of the one-time Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc)

B.Z. Khamdamov

Chairman of the one-time scientific seminar at the one-time Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor

INTRODUCTION (abstract of the doctor of philosophy dissertation)

The objective of research work. Study of immunological and cardiospecific markers of myocardial damage after coronavirus infection and development of a prognostic model of acute coronary syndrome.

The object of the research. There were 124 patients hospitalized in the emergency department of the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care and patients, 30 patients receiving outpatient treatment in the Bukhara City Family Polyclinic No. 4

The scientific novelty of the research work is as follows:

Cardiovascular complications of coronavirus infection and risk factors for acute coronary syndrome in patients with postcovid syndrome were studied;

The most informative cytokines and their significance in the process of post-ischemic neoangiogenesis and inflammatory infiltration of the endothelium of coronary vessels were determined.

Correlation analysis of cytokines and cardiospecific parameters with instrumental methods of investigation in patients with ACS, depending on the presence of postcovid syndrome, was carried out.

The prognostic value of CD40L in the processes of thrombosis with D-dimer and serum fibrinogen in all patients with ACS has been proven.

Implementation of the research results. According to the conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 23-x/001 dated March 18, 2023: the received scientific and practical information is based on the order on the Bukhara District Medical Association (03/10/2023; No. 28), and the order on the Vobkent District Medical Association (03/27/2023: No. 18) was put into effect.

The essence of scientific novelty: cardiovascular complications of coronavirus infection and risk factors for the development of acute coronary syndrome in patients with postcovid syndrome have been studied.

The significance of scientific novelty: For the diagnosis of postcovid syndrome in patients with coronavirus infection, it is recommended to monitor the cytokine status with the study of IgG antibodies to COVID-19, to draw up a plan for the prevention of ACS and treatment of cardiovascular diseases.

Introduction of scientific novelty: the received scientific and practical information was put into practice by order of the Bukhara Regional Medical Association of the Bukhara region (05.11.2022; No. 28) and the Vobkent regional Medical Association (05.6.2022: No. 18).

The social effectiveness of scientific novelty: a program for assessing risk factors for cardiovascular diseases, taking into account postcovid syndrome and markers of immune inflammation, is proposed. This allows general practitioners, cardiologists and therapists to choose treatment tactics, choose the optimal treatment method, improve the quality of preventive measures, as well as maintain the principle of continuity of management of patients with coronary heart disease.

The economic efficiency of scientific novelty is as follows: by determining the interdependence of risk factors for the development of acute coronary syndrome, economic efficiency in the amount of 1,400,000 soums from the cost

per 1 patient was achieved only as a result of the introduction of appropriate examination methods.

Conclusion: As a result of studying the significance of risk factors in patients with acute coronary syndrome against the background of postcovid syndrome, it was possible to save budget funds by 1,400,000 soums per patient.

Expanded use of scientific novelty: methodological recommendations "Cytokine diagnosis of acute coronary syndrome in a patient with a coronavirus infection", prepared based on the results of a dissertation on "Hemodynamic and immunological predictors of the outcome of acute coronary syndrome after COVID-19" and other scientific innovations Letter No. 1822 from the Vice-Rector for Scientific Work and Innovations of the Bukhara State Medical Institute dated November 10, 2022 was sent to The Ministry of Health for implementation in healthcare institutions.

The essence of the scientific novelty: The determination of IL-6, VEGF-A in 2-fold higher concentrations in ACS with postcovid syndrome as predictors reflecting ischemic neoangiogenesis and inflammatory infiltration of the endothelium of coronary vessels, increased levels of IL-1 and TNFa in ACS unrelated to coronavirus infection, identified as predictors of an endogenous reaction aimed at the production of inflammatory cytokines in response to ischemic injury. The significance of scientific innovation: It is recommended to detect remodeling of the heart and blood vessels in patients with coronary heart disease in the primary health care system using echocardiography and duplex angioscanning, as well as to determine predictors of endothelial damage VEGF-A, IL-1 and IL-6 on the first day of hospitalization of patients with ACS.

Introduction of scientific novelty: the received scientific and practical information was put into practice by order of the Bukhara Regional Medical Association of the Bukhara region (05.11.2022; No. 28) and the Vobkent regional Medical Association (05.6.2022: No. 18).

The social effectiveness of the scientific novelty is as follows: on the basis of the study, the clinical features of acute coronary syndrome and cytokine status in postcovid patients were studied, functional and biochemical blood parameters for the presence of postcovid diseases were evaluated. covid syndrome, the correlation of immunological parameters with the risk of ACS has been established. Cost-effectiveness of scientific innovation: as a result of the detection of predictors of coronary artery occlusion in the blood, it was possible to reduce the number of invasive procedures and predict the transformation of the disease into myocardial infarction, 1,370,000 soums were saved per patient.

Conclusion: The determination of immunological predictors of coronary thrombosis in patients with acute coronary syndrome allowed saving budget funds by 1,370,000 soums per patient. Expanded use of scientific innovations: methodological recommendations "Cytokine diagnosis of acute coronary syndrome in a patient with a coronavirus infection", prepared based on the results of a dissertation on "Hemodynamic and immunological predictors of the outcome of acute coronary syndrome after COVID-19" and other scientific innovations Letter

from the Vice-Rector for Research and Innovation of the Bukhara State Medical Institute dated November 10, 2022 Year No. 1822 was sent to the Ministry of Health for implementation in healthcare institutions.

The essence of the scientific novelty: strong positive correlations of the results of the GRACE, IL-6 scale and the severity of coronavirus infection showed a high prognostic value of this cytokine as a predictor of ACS in patients with postcovid syndrome. Significantly higher concentrations of IL-6 in patients with postcovid syndrome have been found to increase the level of this cytokine in response to coronavirus infection. CD40L, VEGF-A and IL-6 have been identified as predictors of coronary thrombosis and endothelial dysfunction. It was found that the cytokine VEGF-A, reflecting the processes of neoangiogenesis, has a strong positive correlation with the age of patients and the severity of coronavirus infection.

The significance of scientific novelty: The analysis of serum atherothrombosis factors D-dimer and fibrinogen, lipid spectrum, cytokines IL-6, CD40L and VEGF-A was used for early prevention of ACS in patients with coronary heart disease and differential diagnosis of ACS with postoperative period. To predict the development of ACS early, it is recommended to determine fibrinogen, IL-6 and CD40L in the blood quarterly in the first year and monthly in the next 2 years.

Introduction of scientific novelty: the received scientific and practical information was put into practice by order of the Bukhara Regional Medical Association of the Bukhara region (05.11.2022; No. 28) and the Vobkent regional Medical Association (05.6.2022: No. 18).

The social effectiveness of scientific novelty is as follows: it defines measures to prevent the progression of the disease to myocardial infarction, optimizes methods to eliminate possible complications. The economic efficiency of scientific innovation is as follows: by reducing the cost of inpatient treatment in emergency cardiology and intensive care units, as a result of the prevention of myocardial infarction in 1 patient, 950 thousand soums were saved.

Conclusion: Prevention of myocardial infarction by evaluating the prognostic criteria of acute coronary syndrome allowed saving budget funds by 950,000 soums at the expense of 1 patient.

Expanded use of scientific novelty: methodological recommendations "Cytokine diagnosis of acute coronary syndrome in a patient with a coronavirus infection", prepared based on the results of a dissertation on "Hemodynamic and immunological predictors of the outcome of acute coronary syndrome after COVID-19" and other scientific innovations Letter No. 1822 from the Vice-Rector for Scientific Work and Innovations of the Bukhara State Medical Institute dated November 10, 2022 was sent to The Ministry of Health for implementation in healthcare institutions.

The essence of scientific novelty: in all patients with ACS, the prognostic value of D-dimer, fibrinogen and CD40L in the development of thrombotic complications has been proven. The prognostic value of matrix metalloproteinases

MMP-9 and CD40L as predictors of destabilization of atherosclerotic plaques has been proven. It was found that an increase in serum levels of NT pro BNP on the first day of ACS and a strong positive correlation with troponin T make it possible to predict the severity of oxidative stress and necrosis of cardiomyocytes.

The importance of scientific novelty: It is recommended to include risk factors and prognostic criteria of ACS in the practical work of cardiologists of family polyclinics, multidisciplinary and specialized medical centers.

Introduction of scientific novelty: the received scientific and practical information was put into practice by order of the Bukhara Regional Medical Association of the Bukhara region (05.11.2022; No. 28) and the Vobkent regional Medical Association (05.6.2022: No. 18).

The social effectiveness of scientific novelty is recommended for monitoring cytokine status with the study of IgG antibodies to COVID-19 for the diagnosis of postcovid syndrome in patients with coronavirus infection, the creation of a treatment plan for the prevention of ACS and cardiovascular diseases. diseases.

Cost-effectiveness of scientific novelty: as a result of the prevention of cardiovascular complications of postcovid syndrome in patients with coronavirus infection, an economic efficiency of 760,000 soums per 1 patient was achieved.

Conclusion: The introduction into practice of immunological and hemodynamic predictors of acute coronary syndrome caused by postcovid syndrome has saved budgetary funds by 2,600,000 soums and extra-budgetary funds by 1,880,000 soums.

Expanded use of scientific novelty: methodological recommendations "Cytokine diagnosis of acute coronary syndrome in a patient with a coronavirus infection", prepared based on the results of a dissertation on "Hemodynamic and immunological predictors of the outcome of acute coronary syndrome after COVID-19" and other scientific innovations Letter No. 1822 from the Vice-Rector for Scientific Work and Innovations of the Bukhara State Medical Institute dated November 10, 2022 was sent to The Ministry of Health for implementation in healthcare institutions.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the thesis The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Mukhamedova Malika Murtazaevna, Kenzhaev Majid Latipovich, Sultonova Nigora A`zamovna, Zaripova Dilnoza Yashinovna. Immunological aspects of acute coronary syndrome//中华劳动卫生职业病杂志 2021 年 5 月第 39 卷第 7 期 Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2021, Vol.39, No.7 DOI10.5281/zenodo.5468577.P-194-199. <https://zhldwszyb.cn/2021-vol-39-no-7/> (Scopus).

2. Мухамедова М.М., Ганиева Ш.Ш. Diagnostic value of immunoinflammatory markers in acute coronary syndrome // American Journal of Medicine and Medical Sciences – USA 2023, 13(3): P-236-241 DOI: 10.5923/j.ajmms. (14.00.00 №2).

3. Мухамедова М.М., Ганиева Ш.Ш. Modern aspects of the pathogenesis of cardiovascular diseases after a coronavirus infection.// New day in medicine - Ташкент, №1 (51) 2023, С.251-256. (14.00.00 №22).

4. Mukhamedova M. M., Kenjaev M. L. Relationship between interleukins and acute coronary syndrome without lifting the st segment. ISSN 2181-712X. EISSN 2181-2187 «Тиббиётда янги кун» Ташкент, 6 (38/1). 2021. С.675-678. (14.00.00.№22)

5. Mukhamedova M.M. Immunoinflammatory markers of acute coronary syndrome. Вестник ТМА. Ташкент. № 4, 2023. С.131-134. ISSN2181-7812 (14.00.00 №13) <http://vestnik.tma.uz>

6. Мухамедова М.М., Баратова М.С. Алгоритм и рекомендации введения больных с сердечно-сосудистой патологией при covid-19. инфекция, иммунитет и фармакология Научно-практический журнал. Узбекистан. № 2/2023. С.130-136. ISSN: 2181-5534. (14.00.00.№15)

7. Mukhamedova M.M., Baratova M.S. Remodeling of the left ventricle and atrium in arterial hypertension. Международный научный журнал «Новости образования: исследование в XXI веке» Москва. №13, сентябрь, 2023. С. 302-307.

8. Баратова М.С, Мухамедова М.М. Предикторы и Рекомендации ведения больных с сердечно-сосудистой патологией при COVID-19. Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборотномаси. №7. 2023 www.tma-journals.uz. С.24-28. ISSN;2181-7812 (14.00.00 №13)

II бўлим (II часть, II part)

9. Mukhamedova M. M. Ganieva Sh. Sh. Features of Management of Patients with Acute Coronary Syndrome After Suffering Covid-19. Central asian

journal of medical and natural sciences Volume: 03 Issue: 06. 2022. P.315-317
ISSN: 2660-4159. <http://www.centralasianstudies.org>

10. Muhamedova M. M. Ganieva Sh. Sh. Pathogenetic Features of Acute Coronary Syndrome in Patients with Covid-19. Published by inter-publishing.com All rights reserved. Journal Homepage: Nov-2022. P.238-242. ISSN: 2833-7433. <https://inter-publishing.com/index.php/ijbea>.

11. Мухаммедова М. М. Качество жизни у больных с острым коронарным синдромом ишемической болезнью сердца. 2021 йил 18 сентябрда ўтказиладиган «Валеологиянинг ривожланиши - соғлом турмуш тарзининг ва превентив тиббиётнинг асоси» мавзусида халқаро мутахассислар иштирокидаги II республика илмий-амалий анжуманида чоп этиладиган мақола ва тезислар тўплами. Тошкент. Журнал стоматологии и раниофациальных исследований. 2021-йил. 63-С.

12. Мухамедова М. М, Ганиева Ш.Ш., Клинические Особенности Острого Коронарного Синдрома У Больных, Перенесших Коронавирусную Инфекцию "Ekologiya va ekologik ta'lim muammolari" ilmiy-amaliy konferensiya. Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali. 2022y. С.209-212. issn: 2181-3464. <https://sciencebox.uz>

13. Mukhamedova M. M. Clinical and diagnostic value of changes in immunological status in the development of arrhythmias in patients with myocardial infarction Proceedings of International Conference on Humanities, Social Sciences, & Educational Advancements(HSSEA) Hosted from Samsun, Turkey <https://conferencepublication.com> October 10th, | P.29-31

14. Mukhamedova M.M., Kairov A A. Role of cytokine levels in the occurrence of acute coronary syndrome. Medicine and health sciences venice. may-june, 2021. P.33

15. Мухамедова М.М., Баротова М.С. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с высоко нормальным артериальным давлением. Российский национальный конгресс кардиологов. 21.09.2023 - 23.09.2023 Москва, Россия/ С-215.

16. Malika Mukhamedova. Assessment of the diagnostic and prognostic significance of the parameters of immunophenotyping of blood leukocytes in acute myocardial infarction. Virtual Conference 2020, Samsun.Turkey. October 10th, 2020. P.26-28. Retrieved from <https://conferencepublication.com>.

17. Baratova Mehriban, Malika Mukhamedova. Changes in the parameters of daily monitoring of blood pressure in patients with cardiovascular diseases. International Journal of Education, Social Science & Humanities. Finland Academic Research Science Publishers (online) Published:22-05-2023. P.1046-1053. ISSN: 2945-4492. Impact factor-7.5.

18. Мухамедова М.М. Иммунологический статус больных с острым коронарным синдромом в процессе лечения. Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтининг 1- анжуманлар залида “Современные аспекты инноваций в радиологии. Настоящее и будущее” мавзусидаги халқаро илмий-амалий анжумани. Доклад. 2023 г.2-мая.

19. Мухамедова М.М. Иммуно-метаболические параметры острого коронарного синдрома после COVID-19. Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований Journal of reproductive health and uro-nephrology research. Тезис. 2022г. С.31. Impact Factor-6.145. ISSN:2181-0990. DOI:10.26739/2181-0990. www.tadqiqot.uz

20. Мухамедова М.М. Иммунологические предикторы исхода острого коронарного синдрома после covid-19. Доклад. Научно практическая конференция с международным участием 4-5 ноября 2022 год. Современная педиатрия: Новые возможности диагностики и лечения детских болезней.

21. O‘zbekiston respublikasi adliya vazirligi № dgu 20410. Talabnoma kelib tushgan sana: 21.11.2022 Talabnoma raqami: DGU 2022 6553. Huquq egasi(lari): Muxamedova Malika Murtazoyevna UZ; Voxidov Umid Gafurovich UZ; Hakimov Tuymurod Baxtiyorovich UZ Dastur muallifi(lari): Muxamedova Malika Murtazoyevna UZ; Voxidov Umid Gafurovich UZ; Hakimov Tuymurod Baxtiyorovich UZ

22. Мухамедова М.М., Ганиева Ш.Ш. Цитокиновая диагностика острого коронарного синдрома у больных перенесших коронавирусную инфекцию // Методические рекомендации. – Бухара, 2023. С.23.

Автореферат “Дурдона” нашриётида таҳрирдан ўтказилди ҳамда ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 19.12.2023 йил. Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman» гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100 нусха. Буюртма № 607

Гувоҳнома АИ №178. 08.12.2010.
“Садриддин Салим Бухорий” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 65 221-26-45

