

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

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

УБАЙДУЛЛАЕВ ШАХБОЗ АББОСОВИЧ

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ФОНИДА ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН
ОҒРИГАН ВА COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА МАРКАЗИЙ
ГЕМОДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ ВА ЭНДОТЕЛИАЛ
ФУНКЦИЯСИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Убайдуллаев Шахбоз Аббосович

Қандли диабет фонида юрак ишемик касаллиги билан оғриган ва COVID-19 ўтказган беморларда марказий гемодинамика функционал ҳолати ва эндотелиал функцияси 3

Убайдуллаев Шахбоз Аббосович

Функциональное состояние центральной гемодинамики и функции эндотелия у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета перенесших COVID-19 31

Ubaydullaev Shakhboz Abbosovich

Functional state of central hemodynamics and endothelial function in patients with coronary heart disease against the background of diabetes mellitus who have had COVID-19 61

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 65

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

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

УБАЙДУЛЛАЕВ ШАХБОЗ АББОСОВИЧ

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ФОНИДА ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН
ОҒРИГАН ВА COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА МАРКАЗИЙ
ГЕМОДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ ВА ЭНДОТЕЛИАЛ
ФУНКЦИЯСИ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Tib2414 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.cardiocenter.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи	Аляви Анис Лютфуллаевич тиббиёт фанлар доктори, профессор, академик
Расмий оппонентлар:	Гадаев Абдигаффор Гадаевич тиббиёт фанлар доктори, профессор Сирожиддинова Нигора Зайнутдиновна тиббиёт фанлар доктори
Етакчи ташкилот:	Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «__» _____ кунни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел/факс: (+99871) 234-16-67, e-mail: info@cardiocenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100052. Тошкент шаҳри, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел/факс: (+99871) 237-31-57).

Диссертация автореферати 2024 йил «__» _____ кунни тарқатилди.
(2024 йил «__» _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Д.Курбанов

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

Г.У.Муллабаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б.Шек

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва талабгорлиги. Дунёда сўнгги йилларда олимлар ва амалиётчи мутахассислар томонидан инсон юрак-қон томир касалликлари (ЮҚК) ўрганишга бўлган қизиқиш тобора ортмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, ЮҚК, шу жумладан юрак ишемик касаллиги (ЮИК) дунёдаги ўлимларнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Улар инсоният саломатлиги ва турмуш фаровонлигига сезиларли даражада таъсир кўрсатади, шунингдек, соғлиқни сақлаш тизимларига сезиларли иқтисодий юкламани беради. ЖССТ маълумотларига кўра, «ЮҚК дунёдаги ўлимларнинг асосий сабаби бўлиб, ҳар йили 17 миллиондан ортиқ одамнинг ҳаётига зомин бўлади. Улардан тахминан 7,4 миллион ўлим ҳолати ЮИК туфайли содир бўлиб»¹, бу юрак-қон томир касалликларининг энг кенг тарқалган турига айлантиради.

Дунё олимлари эндотелиал функция бузилишлари ва марказий гемодинамика ҳолатининг ЮИК, айниқса, 2ТҚД фонидagi беморларни даволашга таъсирини фаол ўрганмоқдалар. Ушбу кўрсаткичлар натижаларни прогнозлаш ва даволаш тактикаси танловида асосий аҳамиятга эга. Муаммо 2020 йилда Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан COVID-19 пандемияси эълон қилиниши билан янада кучайди. Сўнгги маълумотларга кўра, COVID-19 эндотелиянинг тизимли шикастланишига сабаб бўлади, бу эса юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморлар ҳолатини сезиларли даражада ёмонлаштиради. ЮИК ва 2ТҚД билан оғриган беморларда COVID-19 инфекциясини бошдан кечириш марказий гемодинамиканинг бузилиши, эндотелиал дисфункциянинг кучайиши ва асоратларнинг ривожланишига олиб келади, бу эса муаммони замонавий кардиология учун долзарб қилади. Бутун дунёда, шунингдек, мамлакатимизда ЮИК ва 2ТҚД билан оғриган, COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган беморларда марказий гемодинамика кўрсаткичлари ва эндотелия фаоллигини баҳолаш жуда муҳимдир. Бу постковид асоратларининг олдини олиш ва даволаш натижаларини яхшилаш учун зарур. Ушбу тадқиқотлар терапия ва иккаламчи профилактикада персоналлаштирилган ёндашув учун янги имкониятларни очади.

Мамлакатимизда аҳолига курсатилаётган кардиологик хизматлари сифатини яхшилаш, хуудларда юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш, барвақт аниқлаш ва самарали даволаш ишларини кенгайтириш, беморлар учун қулай шарт-шароитлар яратиш, уларни зарур дори воситалари билан узлуксиз таминлаш бўйича кенг чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Янги Ўзбекистоннинг «2022-2026 йилларга мўлжалланган етти устувор йўналиш бўйича тараққиёт стратегияси»² аҳолига малакали тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш бўйича вазифалар киритилган. Шу муносабат

¹ ЖССТ Статистик таҳлил, 2019.

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

билан юрак-қон томир касалликларида тиббий ёрдам кўрсатишни янги босқичга олиб чиқиш, даволашни оптималлаштириш ва беморларнинг хаёт сифатини яхшилаш учун инновацион технологиялар жорий этиш, бунинг натижасида юрак-қон томир касалликларидан ногиронлик ва ўлим ҳолатларини олдини олиш ўта долзарб масалалардан бири бўлиб ҳисобланмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” 2021 йил 27 сентябрдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ва 2022-йил 26-январдаги ПҚ-103-сон «Юрак-қон томир касалликларини олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда, мазкур фаолиятига тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу диссертация тадқиқоти республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммоннинг ўрганилганлик даражаси.

Дунёда COVID-19 билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункция ва марказий гемодинамиканинг бузилиши юрак-қон томир асоратларининг ривожланишига сабаб бўладиган асосий омиллар сифатида тан олинган. Бу ҳолат касалликнинг оғир кечиши ва прогнозини ёмонлаштиради. Халқаро тадқиқотлар шуни кўрсатадики, COVID-19 инфекцияси организмда яллиғланиш, гиперкоагуляция ва эндотелиал дисфункцияни кучайтириб, айниқса, 2-тип қандли диабет ва юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда оғир асоратларга олиб келади (Paula P., 2024; Rohit W., 2022; Sangeetha P., 2023). Беморларда эндотелиал ҳужайраларнинг зарарланиши, қон ивиши ва микроциркуляциянинг бузилиши COVID-19нинг оғир кечишини башорат қилиш учун муҳим омиллардан бири ҳисобланади.

МДХ мамлакатларида ҳам COVID-19 билан боғлиқ юрак-қон томир асоратларини ўрганишга қаратилган қатор тадқиқотлар ўтказилган. Россияда эндотелиал дисфункцияни бошқариш учун турли антикоагулянтлар ва эндотелийни тикловчи воситалар самарадорлиги аниқланган (Иванов П.А., 2023). Қозоғистонда COVID-19 ўтказган беморларда яллиғланиш биомаркерлари, коагулограмма ва эндотелиал функция кўрсаткичларини таҳлил қилиш асосида даволашнинг янги ёндашувлари таклиф қилинган (Асанов Ж.К., 2022). Бошқа тадқиқотларда юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда эндотелиал дисфункция ва тромботик асоратларнинг хавфини камайтириш учун ривожланган терапевтик алгоритмлар қўлланилган

(Николаев А.В., 2023).

Ўзбекистонда турли патологияларга эга бўлган беморларда COVID-19дан кейин эндотелиал дисфункцияни баҳолаш бўйича қатор тадқиқотлар амалга оширилган. Хусусан, эндотелий функциясини тиклаш учун L-карнитин ва антиоксидант препаратларнинг қўлланилиши ижобий натижалар берган (Даминов Б.Т., 2023). 2-тип қандли диабетга эга беморларда эндотелиал дисфункцияни тўлиқ баҳолаш учун функционал тестлар ва лаборатор кўрсаткичларнинг аҳамияти тасдиқланган (Алиева А.В., 2023). Бироқ, 2-тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда COVID-19дан кейинги эндотелиал дисфункция ва гемодинамик кўрсаткичларнинг чуқур таҳлили етарлича ўрганилмаган.

Ўтказилган илмий тадқиқотлар ва мавжуд адабиётларни таҳлил қилиш асосида Ўзбекистонда COVID-19 ўтказган, 2 тип қандли диабет фонида юрак ишеким касаллиги бор беморларда лаборатор, инструментал ва функционал тестлардан фойдаланган ҳолда касалликнинг оғирлигини ва эндотелиал дисфункцияни аниқлаш орқали ташхисни оптималлаштиришга қаратилган тадқиқотларни ўтказиш керак деган хулосага келиш мумкин. Шу муносабат билан касалликнинг оғирлигида яллиғланиш омиллари ва биомаркерларнинг аҳамиятини ўрганиш, даволаш тактикасини оптималлаштириш ва асоратларни башорат қилиш долзарбдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши FZ-2020103184 “2 тип қандли диабет билан бирга келган юрак-қон томир ва буйрак асоратларини ташхислаш ва даволаш технологиясини яратиш” амалий лойиҳаси доирасида амалга оширилди (2023-2024).

Тадқиқотнинг мақсади қандли диабетнинг 2 тури ва COVID-19 ни бошдан кечирган юрак ишемик касаллиги бўлган беморларнинг оғирлик даражасини эндотелий дисфункцияси ва юрак ичидаги гемодинамика диагностик мезонлари асосида баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 ни бошдан кечирганига қараб, қандли диабетнинг 2 тури ва юрак ишемик касаллиги бўлган беморларнинг клиник ва антропометрия параметрлари, периферик гемодинамика кўрсаткичларини баҳолаш;

Қандли диабетнинг 2 тури ва COVID-19 ни бошдан кечирган юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда эхокардиография усули ёрдамида юракнинг чап бўлими, кичик қон айланиш доираси гемодинамика кўрсаткичлари, интима-медиа комплекси қаватини ҳамда каротид артерияларнинг атеросклероз даражасини баҳолаш;

COVID-19 ни бошдан кечирганлик билан аниқланган юрак ишемик касаллиги ва қандли диабетнинг 2 тури бўлган беморларда яллиғланиш фаоллиги ва эндотелий дисфункцияси белгилари ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

COVID-19 ни бошдан кечирган юрак ишемик касаллиги ва қандли диабетнинг 2 тури бўлган беморларнинг оғирлигини баҳолашни эндотелий дисфункциясини диагностикалашга оид ёндашувлар асосида такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида ЮИКга чалинган 120 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида лаборатор ва биокимёвий текширувлар учун веноз қон ва зардоб, ЭКГ, ЭхоКГ, ИМҚ, сўровнома олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, инструментал, лаборатор-биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 инфекцияси танаси вазнининг ошиши, артериал гипертензия назоратининг ёмонлашиши ва эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг пасайишига боғлиқ эканлиги аниқланган;

Тадқиқотда ўпка гипертензияси, интима-медиа комплекси қўлланиши ва каротид артерияларида атеросклеротик зарарланишнинг кўпроқ кузатилганлиги аниқланган;

Яллиғланиш маркерларининг юқори даражаси эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг ёмонлашиши билан боғлиқ эканлиги аниқланган;

Бел-сон нисбати, интима-медиа комплекси ва интерлейкин-6 даражаси юрак-қон томир асоратлари хавфини баҳолашда муҳим кўрсаткичлар эканлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

антропометрия параметрлари, хавф омиллари, лаборатория-биокимёвий ва инструментал текширув натижалари қандли диабетнинг 2 тури ва COVID-19 ни бошдан кечирган ИЮК касаллиги бўлган беморларда эндотелий дисфункциясининг оғир бузилишлари ва касалликнинг кечишини баҳолашда асосланган;

COVID-19 ни бошдан кечирган, қандли диабетнинг 2 тури ва ишемик юрак касаллиги бўлган беморларда лаборатория-биокимёвий кўрсаткичлар, диастолик ва эндотелий дисфункциясини баҳолаш учун диагностика мезонлари ишлаб чиқилиб, асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот ишида кулланиладган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, беморлар сонини етарлиги, кулланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга зарурий клиник, биекимевий, лаборатор-инструментал, ҳамда статистик усуллар ердамида ишлов берилганлиги, хорижий ва маҳалий тадқиқоткалар билан таққослангани, хулоса ва олинган натижаларни вақолашли тузилма томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

COVID-19 ни бошдан кечирган, қандли диабетнинг 2 тури билан ишемик юрак касаллиги бўлган беморларда касаллик оғирлигини баҳолашда

лаборатория-биокимёвий кўрсаткичлар ва диастолик, эндотелий дисфункциясининг аҳамияти изоҳланади;

COVID-19 ни бошдан кечирган қандли диабет ва ишемик юрак касаллиги бўлган беморларда диастолик ва эндотелий дисфункцияси, шунингдек лаборатория-биокимёвий ўзгаришларга асосланган клиник-прогностик аҳамият кўп факторли логистик регрессия модели ёрдамида изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Соғлиқни сақлашнинг бирламчи даражасида юрак-қон томир касалликларини олдини олишга ёндашувларни оптималлаштиришдан бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: COVID-19 инфекцияси танаси вазнининг ошиши, артериал гипертензия назоратининг ёмонлашиши ва эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг пасайишига боғлиқ эканлиги аниқланган бўлиб, ушбу даволаш тактикаси бўйича таклифлар Республика Соғлиқни Сақлаш вазирлигининг 25.06.2024 йилдаги № 01/27 сонли маълумотномаси билан тасдиқланган “COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда эндотелиал дисфункцияни ташхислаш тамойилларини такомиллаштириш” услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур янгилик Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 30 октябрдаги 53-сонли буйруғи, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Тошкент вилояти филиалининг 2023 йил 4 ноябрдаги 151-сонли буйруғи, Тошкент вилояти соматик касалликлар шифохонасининг 2023 йил 13 ноябрдаги 70-сонли буйруғи ҳамда Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг 2023 йил 22 ноябрдаги 02-05/2417-сонли буйруғи асосида амалий фаолиятга татбиқ қилинди. **Илмий янгиликнинг аҳамияти:** ЮИК ва 2ТҚД билан оғриган ва COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган беморларда семизлик, томир реактивлигининг пасайиши ва АГ назоратининг ёмонлашуви ўртасидаги боғлиқлик аниқланди. Олинган маълумотлар ушбу беморлар тоифасида юрак-қон томир асоратларининг патогенезини аниқлаштиришга ва эндотелиал дисфункциянинг ушбу бузилишларнинг ривожланишида асосий алоқаси сифатида аҳамиятини кўрсатди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тадқиқот натижалари вазни бошқариш ва томир бузилишларини тuzатишга персоналлаштирилган ёндашув зарурлигини кўрсатади. Бу беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, юрак-қон томир касалликлари асоратларининг камайишига ва касалликларнинг иккаламчи профилактикасининг самарадорлигини оширишга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: тавсияларнинг жорий этилиши ЮИК ва 2ТҚД билан оғриган беморларни даволаш бўйича иқтисодий харажатларни сезиларли даражада камайтиришга имкон беради. Тавсиялар жорий этилишидан олдин бир беморни диагностика қилиш ва даволаш учун йиллик ўртача 8 125 000 сўм сарфланган бўлса, жорий этишдан кейин бу харажатлар

5 325 000 сўмгача камайди. Бу эса бир бемор учун йилига 2 800 000 сўмлик иқтисодий тежамкорликни таъминлади ва соғлиқни сақлаш тизимига тушадиган юкни сезиларли даражада камайтирди.

иккинчи илмий янгилик: Тадқиқотда ўпка гипертензияси, интима-медиа комплекси қўлланиши ва каротид артерияларида атеросклеротик зарарланишнинг кўпроқ кузатилганлиги аниқланган бўлиб, ушбу даволаш тактикаси бўйича таклифлар Республика Соғлиқни Сақлаш вазирлигининг 25.06.2024 йилдаги № 01/27 сонли маълумотномаси билан тасдиқланган “COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда эндотелиал дисфункцияни ташхислаш тамойилларини такомиллаштириш” услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур янгилик Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 30 октябрдаги 53-сонли буйруғи, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Тошкент вилояти филиалининг 2023 йил 4 ноябрдаги 151-сонли буйруғи, Тошкент вилояти соматик касалликлар шифохонасининг 2023 йил 13 ноябрдаги 70-сонли буйруғи ҳамда Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг 2023 йил 22 ноябрдаги 02-05/2417-сонли буйруғи асосида амалий фаолиятга татбиқ қилинди. *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* эндотелиал дисфункция, ТИМ кўрсаткичининг ошиши ва ЎГ ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик ЮИК ва 2ТҚД билан оғриган ва COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган беморларда илмий жиҳатдан асосланди. Олинган маълумотлар қон томирларнинг қайта шаклланиш механизмларини аниқлаштиришга хизмат қилади ва ушбу беморлар гуруҳида юрак-қон томир асоратларининг олдини олиш ва прогнозлаш имкониятларини кенгайтиради. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: гемодинамика ва қон томирлари ҳолатининг комплекс баҳоси орқали ЎГ, атеросклеротик шикастланиш ва эндотелиал дисфункцияни ўз вақтида аниқлаш мумкин. Бу оғир юрак-қон томир асоратлари учраш даражасини камайтиради, беморлар ҳаёти сифати ва даволаш самарадорлигини оширади. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: таклиф қилинган ёндашув асосида ЎГ ва атеросклерознинг эрта диагностикаси беморларни даволаш учун иқтисодий харажатларни сезиларли даражада камайтиради. Харажатларни минимизация қилиш таҳлили (SMA) қуйидаги формула асосида амалга оширилди:

$SMA = TXQ$ қўлланилишидан олдин – TXQ қўлланилишидан кейин бунда: SMA — харажатларни минимизация қилиш таҳлили; TXQ — методик тавсиялар қўлланилишидан олдин ва кейинги тиббий хизматлар қиймати.

Ҳисоб-китоблар натижаларига кўра:

$$SMA = 8\,125\,000 \text{ сўм} - 5\,325\,000 \text{ сўм} = 2\,800\,000 \text{ сўм.}$$

Шундай қилиб, тавсияларни жорий этиш бир бемор учун йилига 2 800 000

сўм тежаш имконини берди. Бу асоратлар учраш даражасини, шифохонага ётқизилишлар ва узоқ муддатли даволаш курслари эҳтиёжини камайтириш орқали умумий иқтисодий юкни пасайтиради.

учинчи илмий янгилик: Яллиғланиш маркерларининг юқори даражаси эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг ёмонлашиши билан боғлиқ эканлиги аниқланган бўлиб, ушбу даволаш тактикаси бўйича таклифлар Республика Соғлиқни Сақлаш вазирлигининг 25.06.2024 йилдаги № 01/27 сонли маълумотномаси билан тасдиқланган “COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда эндотелиал дисфункцияни ташхислаш тамойилларини такомиллаштириш” услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур янгилик Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 30 октябрдаги 53-сонли буйруғи, Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг Тошкент вилояти филиалининг 2023 йил 4 ноябрдаги 151-сонли буйруғи, Тошкент вилояти соматик касалликлар шифохонасининг 2023 йил 13 ноябрдаги 70-сонли буйруғи ҳамда Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг 2023 йил 22 ноябрдаги 02-05/2417-сонли буйруғи асосида амалий фаолиятга татбиқ қилинди. **Илмий янгиликнинг аҳамияти:** ЮИК ва 2ТҚД билан оғриган ва COVID-19 инфекциясини бошдан кечирган беморларда яллиғланиш маркерларининг ошиши ва FMD ёмонлашуви ўртасида боғлиқлик аниқланди. Бу эндотелиал дисфункция патогенезида яллиғланишнинг муҳим ўрнини кўрсатади ҳамда яллиғланиш фаоллигини камайтиришга йўналтирилган терапияга персоналлаштирилган ёндашув имкониятларини очади. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: яллиғланиш маркерларини комплекс мониторинг қилиш эндотелиал дисфункцияни ўз вақтида аниқлаш ва терапияни тўғрилаш имконини беради. Бу юрак-қон томир касалликлари асоратлари учраш даражасини камайтиради ҳамда беморларнинг ҳаёти сифатини яхшилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: яллиғланиш маркерларини мониторинг қилиш ва терапияни ўзгартиришнинг жорий этилиши асоратларни даволаш харажатларини камайтиради. Беморларнинг ўз-ўзини назорат қилиш, шунингдек, эрта ногиронликнинг олдини олиш орқали иқтисодий самарадорликка эришиш мумкин. 2-гурух ногиронлиги бўйича нафақа ойига 747 000 сўмни ташкил қилади (28.03.2023 йилдаги №45-сонли қарор), ва ногиронликнинг олдини олиш орқали ҳар бир беморга 747 000 сўм тежаш мумкин.

тўртинчи илмий янгилик: Бел-сон нисбати, интима-медиа комплекси ва интерлейкин-6 даражаси юрак-қон томир асоратлари хавфини баҳолашда муҳим кўрсаткичлар эканлиги аниқланган бўлиб, ушбу даволаш тактикаси бўйича таклифлар Республика Соғлиқни Сақлаш вазирлигининг 25.06.2024 йилдаги № 01/27 сонли маълумотномаси билан тасдиқланган “COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган

беморларда эндотелиал дисфункцияни ташхислаш тамойилларини такомиллаштириш” услубий тавсияномаси мазмунига сингдирилган. Мазкур янгилик Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 30 октябрдаги 53-сонли буйруғи, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Тошкент вилояти филиалининг 2023 йил 4 ноябрдаги 151-сонли буйруғи, Тошкент вилояти соматик касалликлар шифохонасининг 2023 йил 13 ноябрдаги 70-сонли буйруғи ҳамда Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг 2023 йил 22 ноябрдаги 02-05/2417-сонли буйруғи асосида амалий фаолиятга татбиқ қилинди. **Илмий янгиликнинг аҳамияти:** таклиф этилган кўрсаткичлардан фойдаланиш юрак-қон томир касалликлари асоратларини диагностика қилишни яхшилайти ва беморларнинг ҳолати оғирлигини баҳолашнинг аниқлигини оширади. Бу эндотелиал дисфункциянинг прогрессиясини олдини олиш учун ЮИК ва 2ТҚД бўлган беморларни даволаш ва иккаламчи профилактикага ёндашувни оптималлаштиришга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: таклиф этилган методлар юрак-қон томир касалликлари асоратлари хавфини аниқ баҳолаш имконини беради, бу асоратлар учраш даражасини камайтиради, беморлар ҳаёти сифати ва терапия самарадорлигини яхшилайти. Натижалар диагностика ва даволашда индивидуаллаштирилган ёндашувнинг аҳамиятини таъкидлайди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: таклиф этилган маркерларга асосланган диагностика оптимизацияси асоратларни даволаш бўйича харажатларни камайтиради. Тавсиялар жорий этилишидан олдин бир беморни диагностика қилиш ва даволаш учун йиллик ўртача 8 125 000 сўм сарфланган бўлса, жорий этишдан кейин бу харажатлар 5 325 000 сўмгача камайтиди. Бу бир бемор учун йилига 2 800 000 сўмлик тежамкорликни таъминлади ва соғлиқни сақлаш тизими юқини сезиларли даражада камайтирди.

Тадқиқот натижаларнинг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжумандарида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп қилиш учун тавсия этилган жами 17 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, шундан 5 та илмий мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, амалий тавсиялар ва адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 124 бетни ташкил қилади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **кириш қисмида** ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ҳамда мақсад ва вазифалари асослаб берилиб, объект ва предмет тавсифланади, Республикада фан ва технологиялар ривожлантирилишининг устувор йўналишларига унинг мувофиқлиги кўрсатилади, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий-амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилиши, ушбу илмий ишнинг нашриётларда чоп этилиши ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилади.

Диссертациянинг **“COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда эндотелиал дисфункция ва касалликнинг кечиши”** номли биринчи бобда ўрганилаётган мавзу бўйича ўзимиздаги ва хориждаги илмий адабиётлар шарҳи келтирилган. Ушбу бобда юрак ишемик касаллигида муаммоларнинг ҳозирги ҳолати, эпидемиологияси, патогенези, клиник кўринишлари, ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари, шунингдек, 2 тип қандли диабетнинг хусусиятлари кўрсатилган. Бундан ташқари, замонавий ёндашувлар асосида COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда касалликнинг кечишини ўзига хослиги, эндотелий функциясининг бузилиши ва марказий гемодинамиканинг функционал ҳолати батафсил баён этилган. Кейинчалик ўрганишни талаб қиладиган бир қатор масалалар аниқланди ва илмий ишнинг долзарблиги асослаб берилди.

Диссертациянинг **“Клиник материал ва тадқиқот усуллари**нинг **умумий тавсифи”** номли иккинчи бобда тадқиқот объекти, предметлари ва усуллари ҳамда қўлланилган статистик усуллар ёритиб ўтилган.

Тадқиқотда COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган клиник белгилари бўлган ва клиник белгилари бўлмаган 120 нафар бемор (асосий гуруҳлар) ҳамда назорат гуруҳи сифатида 30 нафар амалий соғлом шахслар иштирок этишди. Тадқиқотга киритилган беморлар 4 гуруҳга бўлинди:

1. COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида ЮИЖга чалинган беморлар (n=40);

2. COVID-19 ўтказган қандли диабет бўлмаган ЮИЖга чалинган беморлар (n=40);

3. Пандемия даврида COVID-19нинг клиник белгиларини ўтказмаган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморлар (n=40);

4. Амалий соғлом шахслар (назорат гуруҳи, n=30).

Умумий клиник текширувларга анамнезни ўрганиш, антропометрия, артериал қон босимини ва юрак уриши тезлигини доимий ўлчаш, лаборатор-биокимёвий таҳлиллар ҳамда функционал текширувлар кирди.

COVID-19 ни камида 1 ой ва кўпи билан 12 ой олдин бошдан кечирган

беморлар тадқиқотга киритилди, бу эса инфекциянинг марказий гемодинамика ва эндотелий функциясига узоқ муддатли асоратлар беришини баҳолаш имконини берди.

COVID-19 нинг оғирлиги бўйича беморлар қуйидаги мезонларга мувофиқ гуруҳларга ажратилди: энгил шакли – госпитализация қилинмаган; энгил симптомлар (иситма, йўтал, кучсизлик) бўлган, ва улар махсус терапиясиз ўтган; ўртача шакли: пневмония сабабли госпитализация қилинган; ҳаводаги кислород сатурацияси $\geq 94\%$; интенсив терапия ва ўпкани сунъий вентиляциясига эҳтиёж йўқ; оғир шакли: интенсив терапия бўлимига госпитализация қилинган; кислород терапияси ёки ўпкани сунъий вентиляциясини талаб қилувчи нафас етишмовчилиги; ҳаводаги кислород сатурацияси $< 94\%$.

COVID-19 ўтказган қандли диабетнинг 2 тури фонида ЮИК билан оғриган беморларнинг ёши ўртача $63,18 \pm 13,26$ ни ташкил қилди. Касаллик давомийлиги 1 йилдан 7 йилгача бўлган ва ўртача $5,4 \pm 2,3$ йилни ташкил қилди. Беморларда COVID-19нинг энгил, ўртача ва оғир шакллари аниқланган. Қандли диабетнинг 2 тури фонида ЮИКга чалинган беморларда терапияга антиагрегантлар, статинлар, АПФ ингибиторлари ёки сартанлар, бета-блокаторлар, натрий-глюкозали котранспортёрининг 2 тури ингибиторлари, кўрсатма бўйича нитратлар, диуретиклар ва антикоагулянтлар киритилган (1-жадвал). Гуруҳларда эндотелий функциясини баҳолаш учун елка артериясидаги эндолейтга боғлиқ вазодилатация ва лаборатор-биокимёвий усуллар ёрдамида биомаркерлар аниқланди, шунингдек марказий гемодинамиканинг функционал ҳолатини баҳолаш учун эхокардиографик текширувлар ўтказилди.

1-жадвал.

Тадқиқот гуруҳларидаги медикаментоз терапия.

Дори гуруҳлари	ЮИК+2ТҚД + COVID-19	ЮИК + COVID-19	ЮИК+2ТҚД
Антиагрегантлар	Аспирин 75-100 мг/сут, Клопидогрел 75 мг/сут	Аспирин 75-100 мг/сут, Клопидогрел 75 мг/сут	Аспирин 75-100 мг/сут, Клопидогрел 75 мг/сут
Статинлар	Розувастатин 40-80 мг/сут	Розувастатин 40-80 мг/сут	Розувастатин 20-40 мг/сут
АПФ/АРА II ингибиторлари	Лизиноприл 10-40 мг/сут, Лозартан 50-100 мг/сут	Лизиноприл 10-40 мг/сут, Лозартан 50-100 мг/сут	Лизиноприл 10-40 мг/сут, Лозартан 50-100 мг/сут
Бета-блокаторлар	Бисопролол 2.5-10 мг/сут	Бисопролол 2.5-10 мг/сут	Бисопролол 2.5-10 мг/сут

1-жадвал давоми

2ТҚД даволаш учун дорилар	Метформин 500-2000 мг/сут, Инсулин Гларгин	—	Метформин 500-2000 мг/сут, Инсулин Гларгин
SGLT-2	Дапаглифлозин 10 мг/сут, Эмпаглифлозин 10-25 мг/сут	—	Дапаглифлозин 10 мг/сут, Эмпаглифлозин 10-25 мг/сут
Диуретиклар	Фуросемид 20-80 мг/хафта, Торасемид 10-20 мг/хафта	Фуросемид 20-80 мг/хафта	Фуросемид 20-80 мг/хафта
Антикоагулянтлар	Эноксапарин, индивидуал равишда	Эноксапарин, индивидуал равишда	—

Барча гуруҳлардаги беморларда кўкрак қафасидаги оғриқнинг табиати, ЮИК учун анъанавий ва ноанъанавий хавф омиллари (жинс, ёш, ЮИКга нисбатан нохуш наслий мойиллик, чекиш, қандли диабет, қонда холестерин ва липидли спектр миқдорининг ошиши, артериал гипертония, тана вазни индексининг) тарқалиши, елка артериясида эндотелийга боғлиқ вазодилатация, эхокардиографик кўрсаткичлар ва биомаркерлар таққосланди. ЮИК учун нохуш наслий мойиллик ушбу касаллик ёки инсултнинг пайдо бўлиши яқин эркак қариндошларда 55 ёшгача, аёл қариндошларда эса 65 ёшгача деб ҳисобладик. Қандли диабет ташхиси наҳорга оч қоринга веноз қонда глюкоза концентрацияси $>7,0$ ммоль/л, глюкозага толерантлик тестини ўтказгандан сўнг қонда глюкоза миқдори $>11,1$ ммоль/л бўлган тақдирда қўйилди. Агар қонда холестерин ва зичлиги паст липопротеидлар (ХС-ЗПЛП) миқдори >3 ммоль/л ҳамда/ёки қонда холестерин ва зичлиги юқори липопротедлар (ХС-ЗЮЛП) миқдори эркаклар ва аёлларда мос равишда <1 ва 1 ммоль/л бўлса дислипидемия ташхисини қўйдик. Артериал гипертония ташхисини артериал қон босими (АҚБ) 140/90 мм.сим.уст. ва ундан юқори бўлганида аниқланса қўйдик.

Барча беморлардаги умумий қон таҳлили, қондаги қанд миқдори, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин миқдори, мочевина, креатинин ва буйрак функциясининг кўрсаткичи сифатида коптокчалар фильтрацияси тезлиги (КФТ), липид кўрсаткичлари, коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари, яллиғланиш ва яллиғланиш олди интерлейкинлари:

Эндотелин-1, Интерлейкин-6, юқори таъсирчан С-реактив оксиди, ММП-3, TNF- α миқдорини клиник-лаборатор усулларда баҳоладик. Эндотелий функциясини елка артерияси томирларининг эндотелийга боғлиқ вазодилатацияси ёрдамида аниқладик.

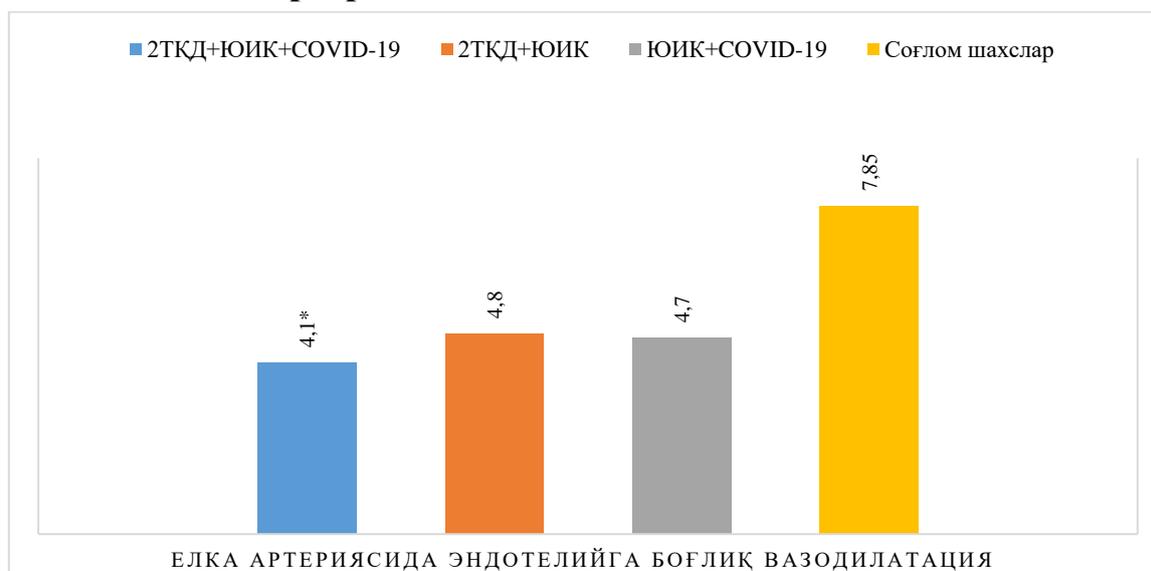
Ультратовуш текшируви ёрдамида барча беморларда марказий гемодинамиканинг кўрсаткичларини баҳолаш учун эхокардиографик текширув усули ўтказилди.

Олинган маълумотлар статистик ишловдан ўтказилди. Таърифлаш учун жинси, ёши ва бошқа маълумотларни ўз ичига олган солиштирма жадваллардан фойдаландик. Гуруҳлар орасидаги таққослашларни бир томонлама ANOVA дисперсион таҳлили ва Крускал-Уоллис мезони ёрдамида амалга оширдик. Мумкин бўлган оғишларни хи-квадрат, p-value ишончилигига текширдик. Олинган натижаларни статистик қайта ишлашни IBM PC AT Pentium IV компьютерида тиббий-биологик тадқиқотлар учун тавсия этилган вариацион статистик усуллар ёрдамида амалга оширдик. Натижалар WindowsXPда Microsoft Excel 2003 ва Statistica 6.0 дастурлари ёрдамида қайта ишланди. Кўрсаткичлар вариацион қаторнинг ўртача арифметик қиймати ва унинг стандарт хатоси ($M \pm m$) шаклида тақдим этилди. Ўртача қийматлардаги фарқларнинг ишончилигини Стьюдент t-критерийси ёрдамида баҳоладик. Ўрганилаётган гуруҳда белгиларнинг учраш частотасини баҳолашни χ^2 Пирсон усулида амалга оширдик. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляция мезонини қўллаб, параметрик усулда амалга оширилди. Статистик ишончилик миқдорига $p < 0,05$ ни қабул қилдик. Нисбий хавфни (OR) генетик моделлар ёрдамида ҳисоблаб чиқдик.

Илмий ишнинг **"COVID-19 ўтказган 2 тип ҚД фонида ЮИКга чалинган беморларда клиник-лаборатор ва биокимёвий хусусиятлари бўйича хусусий текширувларнинг натижалари"** номли учинчи бобида COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида ЮИКга чалинган беморларда марказий ва юрак ичи гемодинамикаси кўрсаткичлари, қон зардобидидаги липид спектри, биокимёвий маркерлар, коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари, шунингдек эндотелий функцияси кўрсаткичларини ўрганувчи клиник-инструментал тадқиқотлар натижалари тақдим этилган. Беморлар эндотелий дисфункцияси бўйича 2 гуруҳга бўлинди.

COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет ва юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда елка артериясида эндотелийга боғлиқ вазодилатация индекси бошқа гуруҳлардаги беморларга солиштирганда сезиларли даражада бузилганлиги аниқланди (1-расм).

Елка артериясида эндотелийга боғлиқ вазодилатация



изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Тадқиқотнинг мақсади ва вазифаларига кўра юрак ишемик касаллиги бўлган 120 нафар бемор 3 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ – COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморлар ($n=40$); 2-гуруҳ – қандли диабетга чалинмаган, аммо COVID-19 ўтказган юрак ишемик касалликлари бўлган беморлар ($n=40$); 3-гуруҳ пандемия даврида COVID-19нинг клиник белгилари кузатилмаган 2-тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллиги бўлган 42 дан 70 ёшгача бўлган беморлар киритилди ($n=40$). Таққослаш учун, назорат гуруҳидаги иштирокчилар амалий соғлом шахслар эди (25 дан 62 ёшгача, $n=30$). Гуруҳларни таққослаш учун дастлаб асосий гуруҳдаги беморларнинг антропометрик кўрсаткичларига кўра рандомизацияланган эди. Бунда тана вазни индекси (1-гуруҳда $27,6 \pm 6,8$ кг/м², 2-гуруҳда $26,5 \pm 7,1$ кг/м², 3-гуруҳда $29,5 \pm 7,8$ кг/м²), қорин айланаси (1-гуруҳда $98,4 \pm 12,6$ см, 2-гуруҳда $95,3 \pm 11,7$ см, 3-гуруҳда $94,5 \pm 12,2$ см), сон айланаси (1-гуруҳда $102,4 \pm 14,5$ см, 2-гуруҳда $98,3 \pm 12,7$ см, 3-гуруҳда $87,5 \pm 10,2$ см) ҳамда қорин ва сон нисбати (1-гуруҳда $0,94 \pm 0,11$; 2-гуруҳда $0,92 \pm 0,09$; 3-гуруҳда $0,88 \pm 0,08$) баҳоланди (2-жадвал).

2-жадвал.

Антропометрик кўрсаткичлар

	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ
Тана вазни индекси, кг/м ²	$27,6 \pm 6,8^*$	$26,5 \pm 7,1$	$29,5 \pm 7,8$
Қорин айланаси, см	$98,4 \pm 12,6^*$	$95,3 \pm 11,7$	$94,5 \pm 12,2$
Сон айланаси, см	$102,4 \pm 14,5^{**}$	$98,3 \pm 12,7$	$87,5 \pm 10,2$
Қорин ва сон нисбати	$0,94 \pm 0,11^*$	$0,92 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,08$

изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Бундан ташқари, таққослаш учун асосий гуруҳдаги беморларнинг ёши (1-гуруҳда 60,21±16,2 ёш, 2-гуруҳда 68,3±14,6 ёш, 3-гуруҳда 65,45±18,4 ёш), жинси (эркаклар нисбати 1-гуруҳда 38%, 2-гуруҳда 42%, 3-гуруҳда 65%), САБ (1-гуруҳда 165,3±21,5 мм.сим.уст., 2-гуруҳда 149,6±14,6 мм.сим.уст., 3-гуруҳда 142,9±13,4 мм.сим.уст.), ДАБ (1-гуруҳда 92,3±8,6 мм.сим.уст., 2-гуруҳда 86,6±7,1 мм.сим.уст., 3-гуруҳда 82,3±4,7 мм.сим.уст.), юрак ишемик касаллигининг давомийлиги (1-гуруҳда 4,8±2,6 йил, 2-гуруҳда 8,6±3,7 йил, 3-гуруҳда 12,4±5,6 йил), юрак уришлари сони (1-гуруҳ: 82,6±12,4 зарба/дақиқа, 2-гуруҳ: 78,5±8,3 зарба/ дақиқа, 3-гуруҳ: 71,6±7,5 зарба/ дақиқа) аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал.

Тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник тавсифи.

	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ
Ёш, йилларда	60,21±16,2	68,3±14,6*	65,45±18,4
Жинс (эркак), %	38	42	65
САБ, мм.сим.уст.	165,3±21,5**	149,6±14,6	142,9±13,4
ДАБ, мм.сим.уст.	92,3±8,6*	86,6±7,1	82,3±4,7
ЮИК давомийлиги, йилларда	4,8±2,6	8,6±3,7	12,4±5,6*
ЮҚС, дақиқада зарба	82,6±12,4*	78,5±8,3	71,6±7,5
ЮИК зўриқиш стенокардияси ФСЗ	87,5%	82,5%	82,5%
ПИКС (мавжудлиги)	6 (15%)	12 (30%)	8 (20%)
Анамнезида ТОКА	8 (20%)	9 (22.5%)	7 (17.5%) *
Анамнезида АКШ	2 (5%)	3 (7.5%)	2 (5%) *
АГ 1 даража	12 (30%)	15 (37.5%)	17 (42.5%)
АГ 2 даража	12 (30%)	14 (35%)	13 (32.5%)
АГ 3 даража	16 (40%)	11 (27.5%)	10 (25%)

изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Тадқиқотда COVID-19 ни бошдан кечиргунга қадар ва кейин юрак ишемик касаллиги (ЮИК) бўлган беморларнинг клиник хусусиятлари маълумотлари ўрганилди. Таҳлил давомида ҳафта ичидаги стенокардия ҳужурали сони (NAAPW) ва истеъмол қилинган нитратлар миқдори (NCW) баҳоланди. Бу маълумотлар COVID-19нинг ЮИК бўлган беморлар ҳолатига таъсирини аниқлашга, шунингдек, уларнинг функционал имкониятлари ва терапияга бўлган эҳтиёжларидаги ўзгаришларни баҳолашга ёрдам беради. COVID-19 га қадар ва ундан кейинги даврлардаги қиёсий таҳлил инфекциянинг клиник кўрсаткичлар ва даволашга қандай таъсир кўрсатганини тушунишга ёрдам беради (4-жадвал).

Тадқиқ қилинаётган гуруҳларда юрак ишемик касаллигининг клиник тавсифи

	Мезонлар	COVID-19дан олдин	COVID-19дан кейин	p-value
1 гуруҳ ЮИК+2ТҚД	NAAPW	1-2	3-4**	0,01
	NCW	1-2	3-4**	0,02
2 гуруҳ ЮИК	NAAPW	0-1	2-3*	0,03
	NCW	0-1	2-3*	0,04
3 гуруҳ ЮИК+2ТҚД	NAAPW	0-1	-	-
	NCW	0-1	-	-

Изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ (NAAPW) Number of Angina Attacks per Week; (NCW) Nitrate Consumption per Week

5-жадвалда беморларнинг биокимёвий кўрсаткичлари ёритилган. 1-гуруҳда умумий холестерин миқдори $7,3 \pm 2,7$ ммоль/л ни ташкил этди, бу 2-гуруҳдаги ($6,2 \pm 2,3$ ммоль/л, $p < 0,05$) ва 3-гуруҳдаги ($5,5 \pm 1,6$ ммоль/л, $p < 0,05$) кўрсаткичлардан сезиларли даражада ошади. Триглицеридлар миқдорида ҳам фарқлар кузатилди: 1-гуруҳда у $6,3 \pm 1,7$ ммоль/л ни ташкил этиб, 2-гуруҳникидан ($4,2 \pm 1,3$ ммоль/л, $p < 0,05$) юқори бўлди, лекин 3-гуруҳдаги миқдорги деярли яқин бўлди. ЗПЛПнинг 3-гуруҳдаги миқдори ($3,7 \pm 1,8$ ммоль/л) 1 ва 2-гуруҳлардаги қийматлардан ошади (мос равишда $3,2 \pm 1,3$ ва $3,5 \pm 1,6$ ммоль/л, $p < 0,05$). ЗЮЛПнинг 3-гуруҳдаги миқдори ($0,95 \pm 0,16$ ммоль/л) ҳам 1 ва 2-гуруҳларга қараганда юқори бўлди (мос равишда, 1 ва 2-гуруҳда $0,85 \pm 0,17$ ва $0,92 \pm 0,13$ ммоль/л, $p < 0,05$). 3-гуруҳда гемоглобин концентрацияси ва гематокрит кўрсаткичи бошқа гуруҳлардагиларга қараганда юқори бўлиб (гемоглобин: $125,12 \pm 24,60$ г/л, гематокрит: $43,5 \pm 9,7\%$, $p < 0,05$), афтидан ушбу гуруҳдаги беморларда кислород алмашинувининг яхшиланганини кўрсатади. 1-гуруҳдаги HbA1C миқдори ($8,2 \pm 2,5\%$) 2-гуруҳдаги қийматлардан сезиларли даражада ошади ($7,1 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$), лекин 3-гуруҳдаги қийматдан фарқ қилмайди. АЛТнинг фаоллиги ҳам 1-гуруҳда ($31,3 \pm 12,1$ бирлик) 2-гуруҳ ($26,3 \pm 13,4$ бирлик, $p < 0,05$) ва 3-гуруҳга ($22,3 \pm 11,3$ бирлик, $p < 0,05$) нисбатан анча юқори. Фибриногенда ҳам фарқлар кузатилди: 1-гуруҳда ($456,45 \pm 156,68$ г/л, $p < 0,05$) у 2-гуруҳ ($412,67 \pm 136,34$ г/л) ва 3-гуруҳга ($326,83 \pm 87,74$ г/л, $p < 0,05$) нисбатан юқори эди. Қисман тромбопластин вақти (АҚТВ) 3-гуруҳда ($29,2 \pm 8,6^{**}$ сония, $p < 0,05$) 1-гуруҳ ($29,2 \pm 8,6$ сония, $p < 0,05$) ва 2-гуруҳдаги ($25,2 \pm 7,4$ сония, $p < 0,05$) қийматлардан сезиларли даражада ошди. Тромбин вақти (ТВ) 3-гуруҳда $17,1 \pm 5,4$ сонияни ташкил этиб, бу 2-гуруҳга ($16,4 \pm 5,2$ сония) қараганда бир оз юқори, ammo фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятга эга эмас эди. Протромбин вақти (ПВ) 3-гуруҳда $10,8 \pm 2,6$ сонияни ташкил этди, бу 1 ва 2-гуруҳлардаги қийматлардан ошиб кетиб (мос равишда $9,9 \pm 2,1$ ва $10,3 \pm 2,4$ сония, $p < 0,05$), ушбу гуруҳдаги беморларнинг қон ивиш тизимидаги ўзгаришларни кўрсатиши мумкин.

Ўтказилган COVID-19 ва коморбидликка қараб ЮИҚ бўлган беморларда биокимёвий кўрсаткичларнинг таққосланиши.

	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ
Умумий холестерин, ммоль/л	7,3±2,7**	6,2±2,3*	5,5±1,6
ЗПЛП, ммоль/л	3,2±1,3	3,5±1,6	3,7±1,8*
ЗЮЛП, ммоль/л	0,85±0,17	0,92±0,13	0,95±0,16*
Триглицеридлар, ммоль/л	6,3±1,7*	4,2±1,3	5,5±1,6
Гемоглобин, г/л	115,25±22,45	112,25±20,25	125,12±24,60*
Гемотакрит, %	37,2±7,3	39,3±8,2	43,5±9,7*
НбА1С, %	8,2±2,5*	7,1±2,1	7,5±2,7
АЛТ, бир.	31,3±12,1*	26,3±13,4	22,3±11,3
АСТ, бир.	28,3±8,9	27,4±8,4	25,2±7,4
Билирубин, ммоль/л	14,6±6,3	12,5±5,8	10,2±4,3
Фибриноген, г/л	456,45±156,68**	412,67±136,34*	326,83±87,74
ФҚТВ, сония	21,0±5,6	25,2±7,4*	29,2±8,6**
ТВ, сония	15,6±4,8	16,4±5,2	17,1±5,4
ПВ, сония	9,9±2,1	10,3±2,4	10,8±2,6

Изоҳ: ЗПЛП – зичлиги паст липопротеинлар; ЗЮЛП – зичлиги юқори липопротеинлар; НбА1С - гликирланган гемоглобин; АЛТ - аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ФҚТВ – фаолаштирилган қисман тромбопластин вақти; ТВ – тромбин вақти; ПВ – протромбин вақти; * $P<0,05$; ** $P<0,01$;

6-жадвалда учта гуруҳга бўлинган беморларда юракнинг ультратовуш текшируви кўрсаткичлари келтириб ўтилган. Аортанинг ўртача диаметри 1, 2 ва 3-гуруҳларда мос равишда $3,0\pm 0,4$ см, $2,9\pm 0,6$ см ва $3,1\pm 0,7$ см бўлди. Гуруҳлардаги юракнинг аортал клапани ва чап бўлмачанинг кесилган ўлчамлари статистик жиҳатдан фарқ қилмади. Бироқ 1-гуруҳдаги чап қоринчанинг сўнги диастолик ўлчами ва сўнги систолик ўлчами 2 ва 3-гуруҳлардаги қийматлардан ошади (1,2,3-гуруҳларда мос равишда сўнги диастолик ўлчам $5,8\pm 1,4$ см, $5,4\pm 1,2$ см ва $4,9\pm 1,3$ см ҳамда сўнги систолик ўлчам учун 1,2,3-гуруҳларда $4,1\pm 0,9$ см, $3,9\pm 0,8$ см ва $3,6\pm 0,6$ см, $p<0,05$). Чап қоринчанинг сўнги диастолик ва систолик ҳажмлари ҳам 1-гуруҳда 2 ва 3-гуруҳларга солиштирганда сезиларли даражада юқори эди (сўнги диастолик ҳажм мос равишда $165,0\pm 45,0$ мл ва $102,6\pm 47,0$ мл; сўнги систолик ҳажм мос равишда $137,0\pm 35,0$ мл ва $89,6\pm 35,0$ мл, $p<0,05$). 3-гуруҳда чап қоринчанинг чиқариш фракцияси 1 ва 2-гуруҳларга қараганда юқори бўлиб (3-гуруҳда $54,5\pm 11,8\%$, 1,2-гуруҳларда $48,2\pm 8,7\%$ ва $50,6\pm 10,2\%$, $p<0,05$), ушбу гуруҳдаги беморларда юракнинг қисқариш функцияси яхши ишлаётганлигини кўрсатади. 1-гуруҳда қоринчалараро тўсиқ ва чап қоринча орқа деворининг қалинлиги ҳам 2 ва 3-гуруҳлардаги қийматлардан ошади (қоринчалараро тўсиқ мос равишда $11,6\pm 3,0$ мм ва $10,7\pm 2,8$ мм; орқа девор учун мос равишда $10,7\pm 2,8$ мм ва $10,2\pm 2,7$ мм, $p<0,05$). Чап қоринча кинетикасининг бузилиши

1-гурухдаги беморларда (25%) 2 ва 3-гурухдагиларга нисбатан тез-тез қайд этилди (мос равишда 13% ва 10%).

6-жадвал.

Ўтказилган COVID-19 ва коморбидликка қараб ЮИК бўлган беморларда юракнинг ультратовуш текшируви кўрсаткичларининг таққосланиши.

	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ
Аорта, см	3,0±0,4	2,9±0,6	3,1±0,7
Аортал клапан кесмаси, см	1,7±0,5	1,8±0,6	1,75±0,8
Чап бўлмача ўлчами, см	3,5±0,6	3,2±0,8	3,6±0,6
Чап қоринчанинг сўнгги диастолик ўлчами, см	5,8±1,4*	5,4±1,2	4,9±1,3
Чап қоринчанинг сўнгги систолик ўлчами, см	4,1±0,9*	3,9±0,8	3,6±0,6
Чап қоринчанинг сўнгги диастолик ҳажми, мл	165,0±45,0**	158,5±38,6*	137,0±35,0
Чап қоринчанинг сўнгги систолик ҳажми, мл	102,6±47,0*	96,6±44,5	89,6±35,0
ЧҚ отиш фракцияси, %	48,2±8,7	50,6±10,2	54,5±11,8*
Қоринчалараро тўсиқ қалинлиги, мм	11,6±3,0*	10,8±2,6	9,6±2,4
Чап қоринчанинг орқа девори қалинлиги, мм	10,7±2,8*	10,2±2,7	10,1±2,0
Чап қоринча кинетикасининг бузилиши, %	25*	13	10

Изоҳ: * $P<0,05$; ** $P<0,01$;

Бундан ташқари, функционал тестлар ёрдамида тадқиқ қилинаётган беморларда эндотелий функцияси баҳоланди. Бунда асосий ва назорат гуруҳидаги беморларда елка артериясидаги эндотелийга боғлиқ вазодилатация даражаси таққосланди (1-гурухда 3,9±2,0%, 2-гурухда 4,3±1,8%, 3-гурухда 5,2±1,6% ва 4-гурухда 6,4±1,2). Эндотелий фаоллиги биомаркерлари орасида эндотелин-1, металлопротеиназа-3, юқори таъсирчан С-реактив оксиди, интерлейкин-6 ва α -ўсимта некрози омили назорат гуруҳидаги беморлар билан тадқиқотга киритилган беморларда таққосланди. Тадқиқот натижаларига кўра, COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда эндотелий фаоллиги биомаркерлари сезиларли даражада ошганлиги қайд этилди ($P<0,005$). Амалий соғлом шахсларга нисбатан барча асосий гуруҳлардаги беморларда эндотелин-1, металлопротеиназа-3, юқори таъсирчан С-реактив оксиди, интерлейкин-6 ва α -ўсимта некрози омили микдорида сезиларли даражада ўсиш аниқланди. Ушбу биомаркерларнинг сони 1 ва 2 гуруҳ беморларида сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (7-жадвал, $P<0,005$).

Ўтказилган COVID-19 ва коморбидликка қараб ЮИК бўлган беморларда яллиғланиш олди маркерлари ҳамда эндотелиал вазодилатация даражаларини таққосланиши

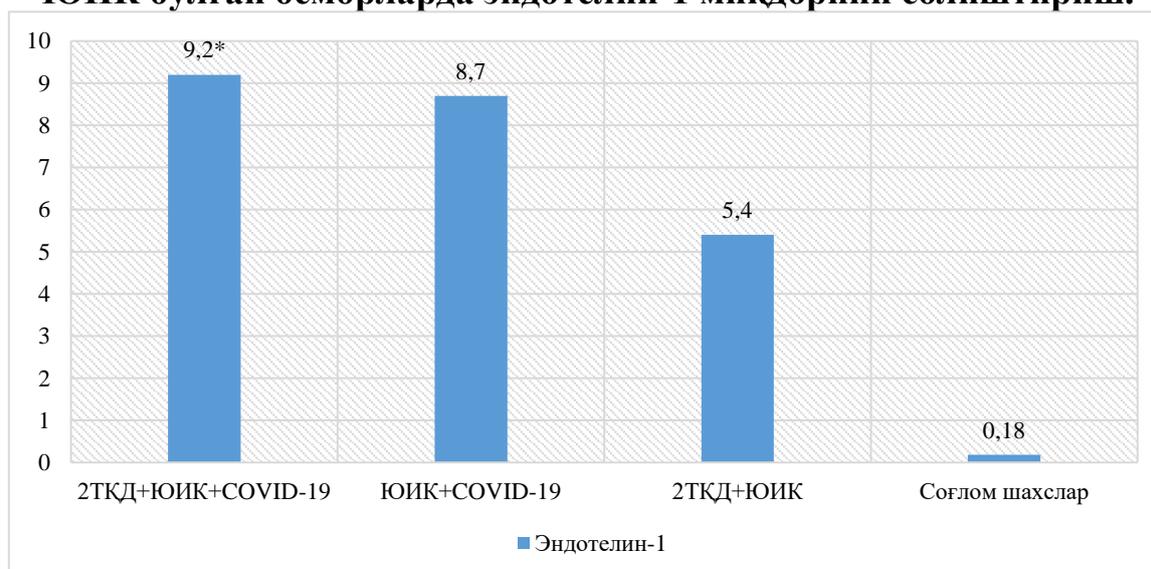
	1 гуруҳ	2 гуруҳ	3 гуруҳ	Назорат гуруҳи
FMD, %	3,9±2,0**	4,3±1,8*	5,2±1,6*	6,4±1,2
Эндотелин-1, пг/мл	9,24±2,10**	8,74±1,82**	5,42±1,50**	0,18±0,04
ММП-3, нг/мл	1,83±0,67**	1,54±0,58**	1,24±0,43**	0,26±0,08
ютСРО, мг/л	1,52±0,46**	1,24±0,38**	0,75±0,29*	0,18±0,04
ИЛ-6, пг/л	3,82±1,14**	3,13±1,05*	2,14±0,89	0,52±0,28
TNF-α, пг/мл	3,85±0,96**	3,17±1,08**	2,74±0,85*	0,46±0,18

Изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ 1-гуруҳ 3-гуруҳга қарши
 $\wedge P < 0,05$; $\wedge\wedge P < 0,01$ 2 гуруҳ 3 гуруҳга қарши.

COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда нейрогуморал тизимнинг гиперфаоллашуви ва эндотелиал дисфункция ҳисобига эндотелин-1нинг юқори кўрсаткичлари аниқланди (2-диаграмма). Бундан ташқари, ММП-3 ва ютСРО миқдорлари COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда амалий соғлом шахсларникига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлиб, бу қолдиқ яллиғланишли зарарланишлар билан боғлиқ бўлиши мумкин (3-диаграмма).

2-диаграмма.

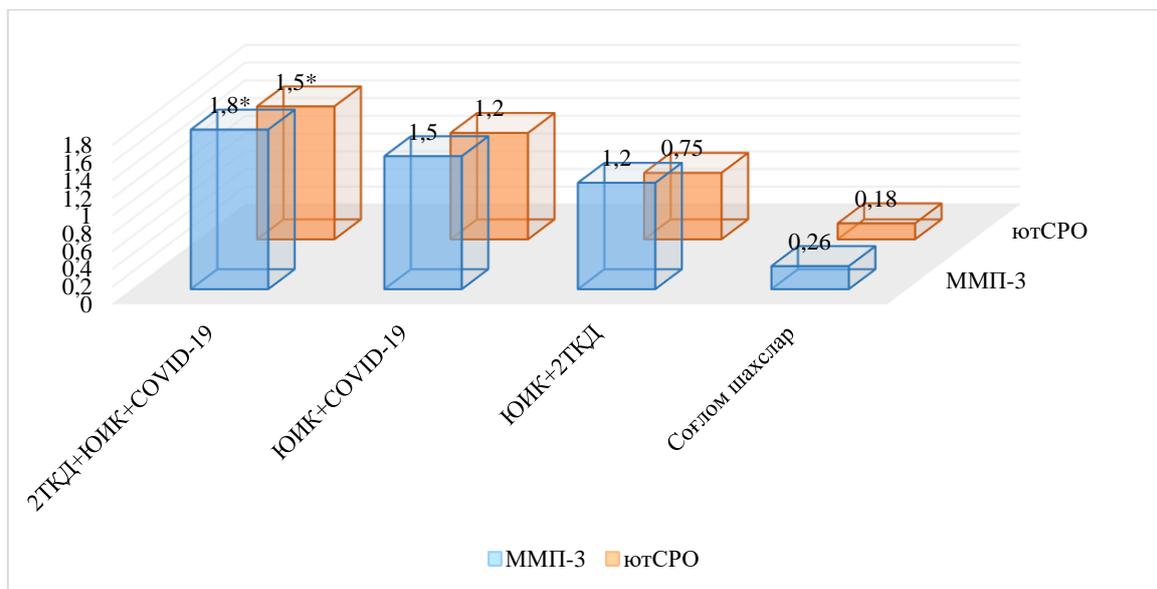
COVID-19 ни бошдан кечирганлиги ва коморбидликка қараб ЮИК бўлган беморларда эндотелин-1 миқдорини солиштириш.



Изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

3-диаграмма.

COVID-19 ни бошдан кечирганлиги ва коморбидликка қараб ЮИК бўлган беморларда ММП-3 ва ютСРО миқдорини солиштириш.

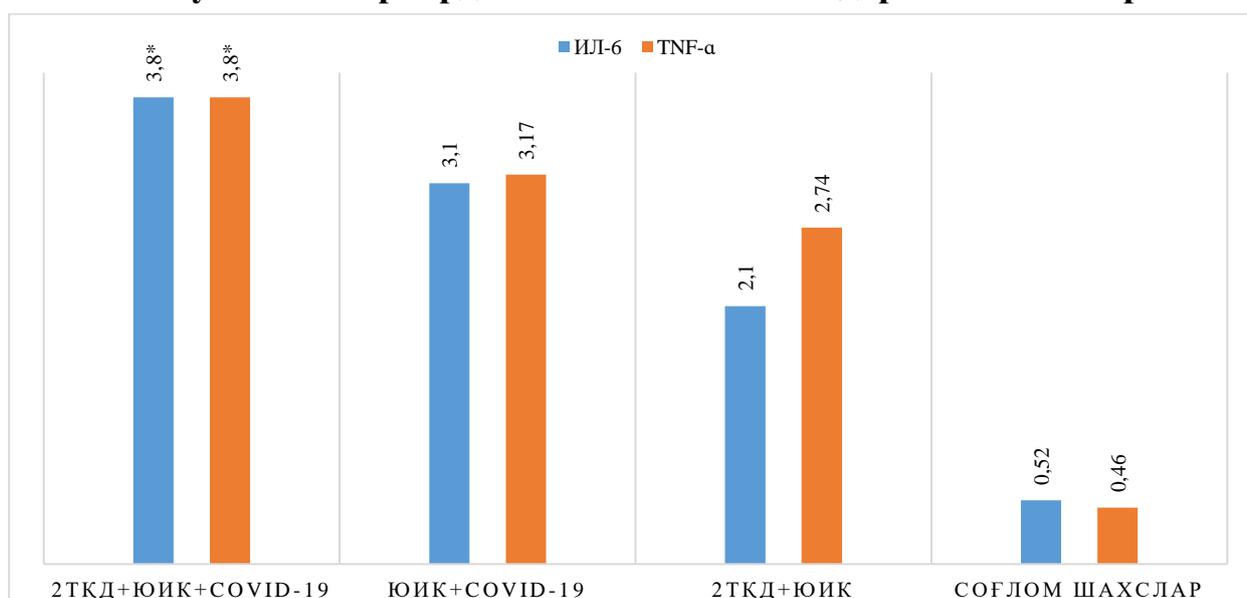


Изоҳ: * $P<0,05$; ** $P<0,01$

Цитокинли реакция ва қолдиқ яллиғланиш олди жараёнларининг борлиги туфайли ИЛ-6 ва TNF- α кўрсаткичлари COVID-19 ўтказган 2 тип қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигига чалинган беморларда 2 тип қандли диабети бўлмаган ва пандемия даврида COVID-19 клиник белгилари бўлмаган гуруҳ беморлари билан солиштирганда сезиларли даражада юқори бўлган (4-расм).

4-диаграмма.

COVID-19 ни бошдан кечирганлиги ва коморбидликка қараб ЮИК бўлган беморларда ИЛ-6 ва TNF- α миқдорини солиштириш.

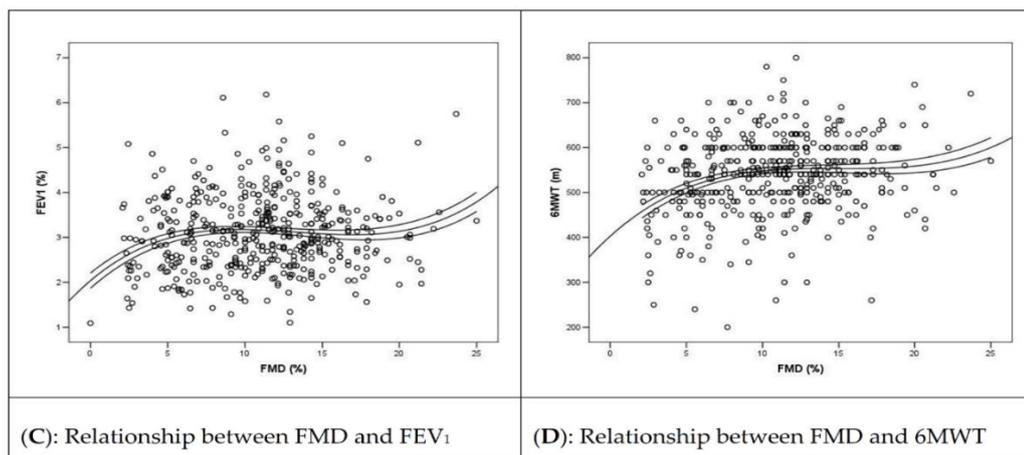


Изоҳ: * $P<0,05$; ** $P<0,01$

Бундан ташқари, касалликнинг оғирлигига ва COVID-19нинг кечишига қараб функционал синамалар ёрдамида, шунингдек, беморнинг жисмоний зўриқишига қараб FMD (flow mediated dilation of the brachial artery; эндотелийга боғлиқ вазодилатация) ўрганилди (5,6-расмлар).

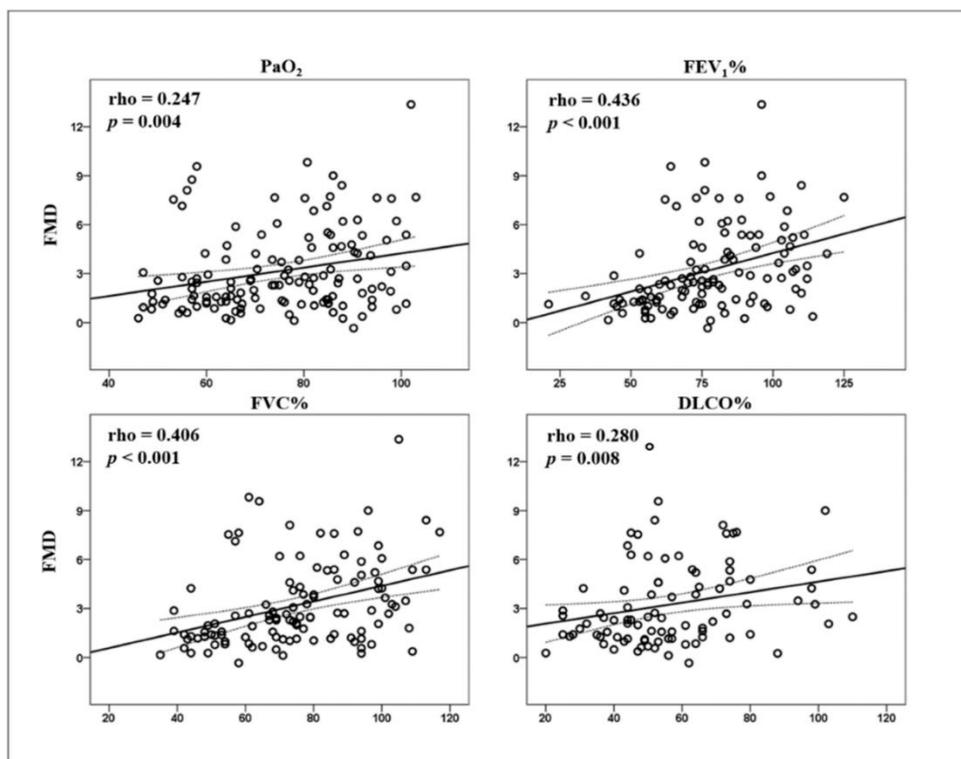
5-диаграмма.

Елка артериясидаги эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг (FMD) тўқималарнинг кислородга тўйинганлиги ($r=0,57$, $P<0,05$) ва беморларнинг жисмоний юкламага чидамлигининг корреляцияси ($r=0,43$, $P<0,05$);



6-диаграмма.

Беморларда елка артерияларида эндотелийга боғлиқ вазодилатация ва тўқималарнинг кислород билан тўйинганлиги ўртасидаги корреляция.

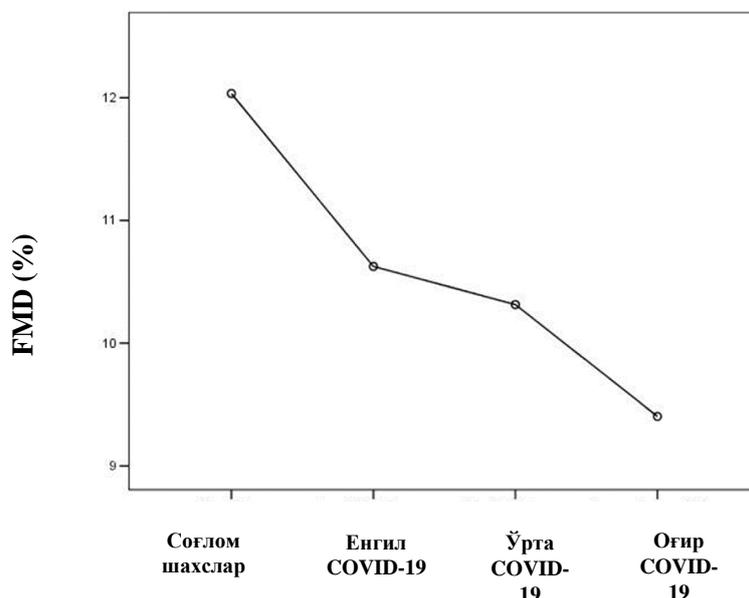


Амалий соғлом шахсларда елка артериясининг эндотелийга боғлиқ вазодилатациясини (ЭБВ) зарарланишнинг оғирлигига қараб COVID-19 ўтказган қандли диабет фонида ЮИКга чалинган беморлар билан солиштирганда COVID-19 нинг оғир (1,78; 1,34-2,42; КИ 95; $P < 0,0$) ва ўртача оғир (1,53; 1,12-2,08; КИ 95; $P < 0,05$) шакллари ўтказган беморларда эндотелий функциясининг сезиларли даражада бузилганлиги аниқланди (7-диаграмма).

Биз бир йил давомида юрак ишемик касаллиги (ЮИК), қандли диабетнинг 2 тури (2ТҚД) ва COVID-19 ни бошдан кечирган беморларнинг уч гуруҳини кузатдик. Тадқиқотимизнинг мақсади ушбу беморларнинг ҳолатини бир қатор клиник кўрсаткичлар бўйича баҳолаш эди, масалан, ўткир миокард инфаркти (ЎИМ), бош мия қон айланишининг ўткир бузилиши (БМҚАЎБ), тер орқали коронар аралашувнинг зарурияти (ТОКА), тўсатдан юрак ўлими ҳолатлари, ўпка артериясининг тромбоземболияси (ЎАТЭ), бўлмачалар фибриляциясининг (БФ) ривожланиши ва қайта госпитализациялар частотаси. Ушбу маълумотлар асосида биз ҳар бир гуруҳ учун **МАСЕ** (major adverse cardiovascular events — асосий нохуш юрак қон-томир ҳолатлари) содир бўлиши частотасини ҳисобладик.

7-диаграмма.

Эндотелийга боғлиқ вазодилатациясининг (ЭБВ) COVID-19нинг оғирлик даражасига қараб ўзгариши



Беморларни кузатиш натижаларида учта гуруҳ орасида юрак қон-томир асоратлари частотасида сезиларли фарқларни кўрсатиб, бу COVID-19 ўтказган беморларда ЮИК ва 2ТҚДнинг оғирроқ кечиши ҳақидаги гипотезани тасдиқлайди (8-жадвал).

1 йил кузатишдан кейин гуруҳларда MACE

	ЮИК+ 2ТҚД+ COVID-19	ЮИК+ COVID-19	ЮИК+2ТҚД	p-value
Ўткир миокард инфаркти	2	1	0	-
Бош мия қон айланиши ўткир бузилиши	1	0	0	-
Тер орқали коронар аралашув	4	3	1*	0,03
Тўсатдан юрак хуружи ўлими	1	0	0	-
Ўпка артериясининг тромбоэмболияси	1	0	0	-
Бўлмачалар фибриляцияси	2	1	0	-
Такрорий госпитализациялар	10	6	3*	0,02
MACE	21	11	4**	0,01

Изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Ўткир миокард инфаркти (ЎИМ): Энг кўп ҳолларда ЮИК, Т2ҚД ва COVID-19 ни бошдан кечирган беморлар гуруҳида (2 та ҳолат) қайд этилиб, ушбу беморларда юрак қон-томир касалликларининг оғир кечишини тасдиқлайди.

БМҚАЎБ: Фақат биринчи гуруҳ беморларида (ЮИК + Т2ҚД + COVID-19) битта ҳолат қайд этилиб, бу ҳам COVID-19ни бошдан кечириш ва мия бузилишлари хавфининг ошиши ўртасидаги эҳтимолий боғлиқликни кўрсатади.

ТОКА: Энг кўп коронар аралашувларга (4 та ҳолат) биринчи гуруҳ беморларида талаб бўлиб, ушбу гуруҳда кучлироқ аралашув зарурлигини кўрсатади.

Тўсатдан юрак хуружи ўлими ҳолатлари: Биринчи гуруҳ беморлари орасида битта ҳолат қайд этилган, бу эса ЮИК, Т2ҚД ва COVID-19 қўшилиб келган беморларда оғир юрак қон-томир асоратларининг юқори хавфини таъкидлайди.

ЎАТЭ ва бўлмачалар фибриляцияси: Ўпка артериясининг тромбоэмболияси ва бўлмачалар фибриляцияси ҳам асосан биринчи гуруҳда учраб, ушбу беморларда юрак қон-томир тизимида кучли юкланиш борлигини кўрсатади.

Такрорий госпитализациялар: Такрорий госпитализациялар сони энг кўп биринчи гуруҳдаги беморларда кузатилган (10 та ҳолат), бу эса ушбу беморлар аҳволининг тез-тез ёмонлашиб боришини кўрсатади.

MACE: Асосий нохуш юрак қон-томир ҳолатларининг (MACE) жами биринчи гуруҳда жуда юқори бўлган — 21 та ҳолат, иккинчи гуруҳда (ИЮК + COVID-19) 11 та ҳолат ва учинчи гуруҳда (ИЮК + T2ҚД) атиги 4 та ҳолат қайд этилган.

Ушбу натижалар шундан далолат берадики, ЮИК, T2ҚД ва COVID-19 ўтказган беморларда юрак қон-томир асоратларининг ривожланиш хавфи фақат COVID-19 ни бошдан кечирган ёки COVID-19ни ўтказмаган ИЮК ва T2ҚД бўлган беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлиши кузатилади. Бу маълумотлар ушбу гуруҳ беморларида MACE частотасини пасайтириш учун синчковлик билан мониторинг қилиш ва кучлироқ даволаш зарурлигини тасдиқлайди (9-жадвал).

9-жадвал.

Турли омилларнинг бир йил давомида MACE юзага келиши эҳтимолига таъсирини ўрганишдаги бир омилли логистик регрессион таҳлили.

	Коэффициент В	OR (95% ДИ)	p-value
COVID-19 мавжудлиги	0.336	1.40 (1.20-1.60)	<0.001
Қандли диабетнинг 2 тури мавжудлиги	0.300	1.35 (1.10-1.60)	<0.001
Бел айланасининг сонга нисбати (0.05)	0.223	1.25 (1.10-1.40)	<0.001
Систолик артериал босим (10 мм сим. уст.)	0.113	1.10 (1.02-1.25)	<0.05
Чап қоронча ҳажмининг чиқариш фракцияси (5%)	-0.163	0.90 (0.80-1.05)	<0.01
Интима-медиа комплекси қалинлиги (0.1 мм)	0.300	1.30 (1.15-1.45)	<0.001
Эндотелийга боғлиқ вазодилатация (1%)	-0.223	0.85 (0.75-0.95)	<0.01
Эндотелин-1 (1 пг/мл)	0.223	1.20 (1.10-1.35)	<0.01
ММП-3 (10 нг/мл)	0.182	1.15 (1.05-1.30)	<0.01
Интерлейкин-6 (на 1 пг/мл)	0.262	1.28 (1.15-1.45)	<0.001

COVID-19нинг мавжудлиги: В коэффициенти 0.336 га тенг бўлиб, бу COVID-19 ўтказган беморларда COVID-19 ўтказмаган беморларга қараганда нохуш натижа хавфи 1.40 марта ошишини кўрсатади. Бу ишончли интервал (1.20–1.60) ва $p < 0.001$ юқори ишончли қиймат билан тасдиқланган.

2 тип қандли диабетнинг мавжудлиги: В коэффициенти = 0.300 бўлганида T2ҚД беморларда хавф 35% га ошишини кўрсатади (OR = 1.35). Ишончли интервал (1.10–1.60) ҳам $p < 0.001$ статистик қийматни кўрсатади.

Бел айланасини сонга нисбати (0.05): $B = 0.223$ коэффиценти, бу нисбатни 0.05 бирликка ошириш нохуш натижа хавфини 25% га оширишини кўрсатади ($OR = 1.25$), бу ишончли интервал (1.10–1.40) ва $p < 0.001$ билан тасдиқланади.

Систолик артериал босим (10 мм.сим.уст.): Систолик артериал босим ҳам муҳим предиктордир. $B = 0.113$ коэффиценти босимнинг ҳар 10 мм. сим.уст. кўтарилиши хавфни 10% га оширишини англатади ($OR = 1.10$), у $p < 0.05$ билан тасдиқланган.

Чап қоринча чиқариш фракцияси (5%): B коэффицентининг салбий қиймати (-0.163) шуни кўрсатадики, чиқариш фракциясининг ошиши нохуш натижа хавфини 10% га пасайтиради ($OR = 0.90$), бунда ишончли интервал (0.80–1.05) ва $p < 0.01$ билан тасдиқланган.

Интима-медиа комплекси қалинлиги (0.1 мм): Интима-медиа қалинлиги сезиларли хавф омилдир. $B = 0.300$ коэффиценти қалинликнинг 0.1 мм га ошиши хавфни 30% га ошганини кўрсатади ($OR = 1.30$), бу ишончли интервал (1.15–1.45) ва $p < 0.001$ билан тасдиқланган.

Эндотелийга боғлиқ вазодилатация (1%га): $B = -0.223$ коэффиценти эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг яхшиланишини 15% га камайтиради ($OR = 0.85$), бу $p < 0.01$ билан тасдиқланган.

Эндотелин-1 (1 пг/мл): Эндотелин-1 эндотелий дисфункциясининг маркери сифатида хавфга жиддий таъсир кўрсатади. $B = 0.223$ коэффиценти эндотелин-1 даражасининг 1 пг/мл га ошиши хавфни 20% га кўпайишини кўрсатади ($OR = 1.20$), бу $p < 0.01$ билан тасдиқланган.

Матрицали металлопротеиназа-3 (10 нг/мл): $B = 0.182$ коэффиценти ММП-3 даражасининг 10 нг/мл га ошиши хавфни 15%га кўпайганини кўрсатади ($OR=1.15$), $p < 0.01$ билан тасдиқланган.

Интерлейкин-6 (1 пг/мл): ИЛ-6 яллиғланишнинг асосий маркери сифатида хавфга сезиларли даражада таъсир кўрсатади. $B = 0.262$ коэффиценти ИЛ-6 даражасининг 1 пг/мл га ошиши хавфни 28%га кўпайишини кўрсатади ($OR = 1.28$), $p < 0.001$ билан юқори ишончилилик даражаси тасдиқланади.

Кўп омиллик логистик регрессия таҳлили натижасида (10-жадвал) бир йил давомида нохуш натижалар (MACE) юз бериши эҳтимолига катта таъсир кўрсатувчи қуйидаги устувор омиллар ажратилди:

10-жадвал

Турли омилларнинг бир йил давомида MACE юз бериши эҳтимолига таъсирини кўрсатувчи кўп омилли логистик регрессия таҳлили.

Ўзгарувчи	B -коэффиценти	OR (95% ДИ)	p-value
COVID-19 мавжудлиги	0.336	1.40 (1.20-1.60)	<0.001
2 тип қандли диабет мавжудлиги	0.300	1.35 (1.10-1.60)	<0.001

10-жадвал давоми

Бел айланасини сонга нисбати	0.223	1.25 (1.10-1.40)	<0.001
Интима-медиа комплекси қалинлиги	0.300	1.30 (1.15-1.45)	<0.001
Интерлейкин-6	0.262	1.28 (1.15-1.45)	<0.001

Ушбу натижалар МАСЕ хавфини баҳолашда ҳам клиник, ҳам биомолекуляр кўрсаткичларни ҳисобга олишни талаб қиладиган комплекс ёндашув зарурлигини таъкидлайди. Ушбу устувор ўзгарувчилар юқори хавфга эга бўлган беморларнинг прогнозлаш ва бошқариш стратегияларини яхшилаш учун клиник амалиётга интеграция қилиниши керак.

11-жадвал.

COVID-19 ўтказган 2-тип қандли диабет фонида ЮИК бўлган беморларда эндотелий дисфункциясини тузатиш учун қўлланилаётган терапияни таққослаш.

	1А-гурух		1Б-гурух	
	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин (1 ой)	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин (1 ой)
FMD (%)	3,9±2,0	6,5±1,8	3,9±2,0	4,2±1,9
Ўпка артериясининг гипертензияси (sPAP, мм рт. ст.)	32,1±7,4	28,5±6,8*	32,1±7,4	31,5±7,2**
ИЛ-6, (пг/мл)	3,82±1,14	2,75±1,05*	3,82±1,14	3,55±1,10**
ММП-3, (нг/мл)	1,83±0,67	1,50±0,55*	1,83±0,67	1,72±0,63**
ютСРО, (мг/л)	1,52±0,46	1,10±0,40*	1,52±0,46	1,42±0,44*

Изоҳ: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Тадқиқот давомида икки гуруҳ беморлар таҳлил қилинди: биринчи гуруҳ SGLT-2 препаратларини қўшиб терапия олганлар (1А-гурух), иккинчи гуруҳга эса улар қўлланилмаган (1Б-гурух). Терапия бошланганидан бир ой ўтгач, 1А гуруҳнинг бир қатор кўрсаткичларда сезиларли яхшиланишлар кузатилган: эндотелийга боғлиқ вазодилатация ошди, ўпка артериясининг гипертензияси (sPAP) пасайди, шунингдек, яллиғланиш маркерларининг (ИЛ-6, ММП-3 ва ютСРО) миқдори камайди. 1Б гуруҳида, SGLT-2 препаратлари ишлатилмаган ҳолда, ўзгаришлар камроқ бўлди (11-жадвал).

ХУЛОСАЛАР

1. ЮИК ва 2ТҚД билан касалланган, COVID-19 ўтказган беморларда антропометрия ва клиник кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар

кузатилди: ТИМнинг аҳамиятли даражада ошиши ва I-II даражадаги семизлик ривожланиши, назорат қилинмайдиган 2-даражали артериал гипертензия ва манжет синови маълумотларига кўра эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг пасайиши билан тасдиқланган кучли эндотелиал дисфункция. ТИМ даражаси ва FMD ўртасида салбий корреляция аниқланди, бу семизликнинг томир функцияси ёмонлашишига бевосита таъсирини кўрсатади.

2. Визуализация тадқиқотлари шуни кўрсатдики, COVID-19 ўтказган ЮИК ва 2ТҚД билан касалланган беморларда 1-даражали ўпка гипертензияси кўпроқ аниқланади ва у эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг ёмонлашиши билан яқин боғлиқ. Шунингдек, интима-медиа комплекси қўлланиши (ИМК $>1,16$ мм) ва 65% беморларда сон артерияларида атеросклеротик зарарланишнинг аниқланиши кузатилган, бу томир деворининг қайта шаклланишини кўрсатади.
3. COVID-19 ўтказган ЮИК ва 2ТҚД билан касалланган беморларда яллиғланиш маркерлари ва эндотелиал дисфункция (ЭТ-1, ММП-3, ютСРО, ИЛ-6 ва TNF- α) даражалари назорат гуруҳларига нисбатан аҳамиятли равишда юқори эканлиги қайд этилди. Бу маркерларнинг ошган даражалари ва FMD пасайиши ўртасида яқин боғлиқлик аниқланди, бу эса асоратлар патогенезида тизимли яллиғланиш ва эндотелиал дисфункциянинг аҳамиятли ролини кўрсатади.
4. 2ТҚД билан COVID-19 инфекциясини ўтказиш, бел-сон нисбатининг ошиши ($>0,9$), интима-медиа комплекси қўлланиши (ИМК $>1,15$ мм) ва интерлейкин-6 даражасининг юқори бўлиши ($>3,0$ пг/мл) ЮИК билан касалланган беморларда юрак-қон томир асоратлари хавфининг ишончли предикторлари ҳисобланади. Бу параметрлар хавфни баҳолаш ва индивидуаллаштирилган даволаш ёндашувларини ишлаб чиқиш учун фойдаланилиши мумкин.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ эндотелиал дисфункция диагностикасини яхшилаш мақсадида, ЮИК ва 2ТҚД билан касалланган беморларда унинг ривожланишига мойиллик қилувчи омиллар (бел-сон нисбати ($p<0,001$), ИМК ($p<0,001$) ва ИЛ-6 кўрсаткичлари ($p<0,001$)) аниқланди ва улар диагностик мезонлар сифатида (алгоритм) таклиф этилди.
2. Терапияга SGLT-2 препаратларини киритиш ($p<0,05$) эндотелиал функцияни яхшилаш, яллиғланиш ва ўпка гипертензиясини камайтиришни таъминлашини кўрсатди, бу эса COVID-19 ўтказган ЮИК ва 2ТҚД билан касалланган беморларда уларнинг даволашдаги самарадорлигини тасдиқлайди.

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

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

УБАЙДУЛЛАЕВ ШАХБОЗ АББОСОВИЧ

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ САХАРНОГО
ДИАБЕТА, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

14.00.06 – Кардиология

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

ТАШКЕНТ 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан высшего образования, науки и инноваций за №B2022.1.PhD/Tib2414.

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета (www.cardiocenter.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Аляви Анис Лютфуллаевич
доктор медицинских наук, профессор, академик

Официальные оппоненты: Гадаев Абдигаффор Гадаевич
доктор медицинских наук, профессор
Сирожиддинова Нигора Зайнутдиновна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в __ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, 4. Тел/факс: (+99871) 237-38-16, e-mail: cardiocenter@ssv.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (Зарегистрирована за № ____). Адрес: 100052. г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, 4. Тел/факс: (+99871) 237-38-16.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2024 года).

Р.Д.Курбанов

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз

Г.У.Муллабаева

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Б.Шек

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация к диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы интерес ученых и практикующих специалистов к изучению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) значительно возрос. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), остаются одной из ведущих причин смертности в мире. Они оказывают значительное влияние на здоровье и благосостояние населения, а также создают серьёзную экономическую нагрузку на системы здравоохранения. По данным ВОЗ, «ССЗ являются основной причиной смертности в мире, унося более 17 миллионов жизней ежегодно. Из них около 7,4 миллиона смертей происходит вследствие ИБС»¹, что делает её одной из самых распространённых форм сердечно-сосудистых заболеваний.

Учёные по всему миру активно изучают влияние нарушений эндотелиальной функции и состояния центральной гемодинамики на лечение ИБС, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Эти показатели играют ключевую роль в прогнозировании исходов и выборе тактики лечения. Проблема обострилась с объявлением Всемирной организацией здравоохранения пандемии COVID-19 в 2020 году. По последним данным, COVID-19 вызывает системное повреждение эндотелия, что значительно ухудшает состояние пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У больных с ИБС и СД2 перенесённый COVID-19 приводит к нарушениям центральной гемодинамики, усилению эндотелиальной дисфункции и развитию осложнений, что делает эту проблему актуальной для современной кардиологии. Во всём мире, включая нашу страну, чрезвычайно важно оценивать показатели центральной гемодинамики и активности эндотелия у пациентов с ИБС и СД2, перенёвших COVID-19. Это необходимо для предотвращения постковидных осложнений и улучшения результатов лечения. Эти исследования открывают новые возможности для персонализированного подхода в терапии и вторичной профилактике.

В нашей стране предпринимаются широкие меры по улучшению качества кардиологической помощи, профилактике, раннему выявлению и эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний, созданию комфортных условий для пациентов и обеспечению их необходимыми лекарственными средствами. В «Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы»² обозначены задачи по повышению качества медицинской помощи. В этом контексте внедрение инновационных технологий для оптимизации лечения, улучшения качества жизни пациентов, а также предотвращения инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является одной из актуальнейших задач.

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2019/en/statistics.htm>; 2019.

² Указ президента республики Узбекистан №УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы» от 28 января 2022 года.

Постановления Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья за счёт повышения эффективности профилактических медицинских мероприятий», от 27 сентября 2021 года № ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» и от 26 января 2022 года № ПП-103 «О мерах по повышению качества профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний», а также задачи, определённые в других нормативно-правовых актах, касающихся данной деятельности, в определённой степени поддерживают выполнение целей данного диссертационного исследования.

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

Степень изученности проблемы.

В мире эндотелиальная дисфункция и нарушения центральной гемодинамики у пациентов с COVID-19 признаны основными факторами, способствующими развитию сердечно-сосудистых осложнений. Эти состояния усугубляют течение болезни и ухудшают прогноз. Международные исследования показывают, что инфекция COVID-19 усиливает воспаление, гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, что приводит к тяжёлым осложнениям (Paula P., 2024; Rohit W., 2022; Sangeetha P., 2023). Повреждение эндотелиальных клеток, нарушения свертываемости крови и микроциркуляции признаны важными факторами прогнозирования тяжёлого течения COVID-19.

В странах СНГ также проведён ряд исследований, направленных на изучение сердечно-сосудистых осложнений, связанных с COVID-19. В России была определена эффективность различных антикоагулянтов и средств для восстановления эндотелиальной функции (Иванов П.А., 2023). В Казахстане предложены новые подходы к лечению на основе анализа биомаркеров воспаления, коагулограммы и показателей эндотелиальной функции у пациентов, перенёсших COVID-19 (Асанов Ж.К., 2022). В других исследованиях разрабатывались терапевтические алгоритмы, направленные на снижение риска эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений у пациентов с ИБС (Николаев А.В., 2023).

В Узбекистане проведён ряд исследований по оценке эндотелиальной дисфункции у пациентов с различными патологиями после COVID-19. В частности, применение L-карнитина и антиоксидантных препаратов показало положительные результаты в восстановлении функции эндотелия (Даминов Б.Т., 2023). Подтверждена важность функциональных тестов и лабораторных показателей для полной оценки эндотелиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (Алиева А.В., 2023). Однако недостаточно изучены

особенности эндотелиальной дисфункции и гемодинамических показателей после COVID-19 у пациентов с ИБС на фоне сахарного диабета 2 типа.

На основе проведённых научных исследований и анализа существующей литературы можно сделать вывод о необходимости проведения в Узбекистане дополнительных исследований, направленных на оптимизацию диагностики тяжести заболевания и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа после COVID-19. Для этого необходимо использовать лабораторные, инструментальные и функциональные тесты. Изучение значимости факторов воспаления и биомаркеров для оценки тяжести заболевания, оптимизации тактики лечения и прогнозирования осложнений остаётся актуальной задачей.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного проекта FZ-2020103184 «Создание технологии диагностики и лечения сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. » (2023-2024 гг.).

Цель исследования: совершенствование оценки тяжести больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа, перенесших COVID-19 на основании диагностических критериев эндотелиальной дисфункции и внутрисердечной гемодинамики у больных.

Задачи исследования:

оценить клинические и антропометрические параметры, показатели периферической гемодинамики у пациентов ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа в зависимости от перенесенного COVID-19.

оценить показатели гемодинамики левых отделов сердца, малого круга кровообращения методом ЭхоКГ, толщину комплекса интима медиа и степени атеросклеротического поражения сонных артерий у больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа, перенесших COVID-19.

выявить зависимость маркеров воспалительной активности и эндотелиальной дисфункции у пациентов ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа, определяемую перенесенным COVID-19.

усовершенствовать оценку тяжести больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа, перенесших COVID-19, на основе диагностических подходов к эндотелиальной дисфункции

Объект исследования: 120 лиц больных ИБС на фоне сахарного диабета 2 типа, перенесших COVID-19, в качестве основной группы и 30 практически здоровых лиц в качестве контрольной группы.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка для определения основных лабораторных и биохимических исследований, ЭКГ, ЭхоКГ, ТИМ, анкета.

Методы исследования: клинические, инструментальные, лабораторно-биохимические и статистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Установлено, что инфекция COVID-19 ассоциируется с увеличением массы тела, ухудшением контроля артериальной гипертензии и снижением эндотелий-зависимой вазодилатации.

Исследование выявило более частое развитие лёгочной гипертензии, утолщение комплекса интима-медиа и атеросклеротическое поражение сонных артерий.

Доказано, что повышенные уровни воспалительных маркеров связаны с ухудшением эндотелий-зависимой вазодилатации.

Обоснована прогностическая значимость таких показателей, как соотношение окружности талии к бедрам, толщина комплекса интима-медиа и уровень интерлейкина-6, в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

Установлено, что антропометрические параметры, факторы риска, результаты лабораторно-биохимического и инструментального обследования имеют важное значение в прогнозировании тяжелых нарушений эндотелиальной дисфункции и течения заболевания у больных ИБС на фоне сахарного диабета 2 типа, перенесших COVID-19;

Разработаны критерии диагностики на основе лабораторно-биохимических показателей, диастолической и эндотелиальной дисфункции, у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа, перенесших COVID-19.

Достоверность результатов исследования обеспечивается использованием теоретических подходов и методов, применённых в работе, методологической корректностью проведённых исследований, достаточностью числа пациентов, современностью применённых методов, а также обработкой данных с использованием необходимых клинических, биохимических, лабораторно-инструментальных и статистических методов. Результаты сопоставлены с зарубежными и местными исследованиями, а выводы и полученные данные подтверждены авторитетными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследований состоит в том, что установлена роль лабораторно-биохимических показателей, диастолической и эндотелиальной дисфункции в диагностике тяжести заболевания у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа, перенесших COVID-19.

Практическая значимость полученных результатов. На основании установленных показателей диастолической и эндотелиальной дисфункции, лабораторно-биохимических изменений, у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом, перенесших COVID-19, с целью установления клинико-прогностического значения было выполнено построение модели многофакторной логистической регрессии.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных в рамках оптимизации подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний на первичном уровне здравоохранения.

Утверждена методическая рекомендации «Совершенствование принципов диагностики эндотелиальной дисфункции после COVID-19 у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа» для кардиологов и терапевтов (Заключение н-т/6 от 28.10.2023 года Экспертного Совета Республики специализированной научно-практической медицинский центр терапии и медицинской реабилитации). Данная методическая рекомендация будет способствовать улучшению качества жизни пациентов, уменьшению ранней инвалидизации, оптимизации тактики лечения.

Полученные научные результаты по совершенствованию принципов диагностики эндотелиальной дисфункции после COVID-19 у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа внедрены в практическое здравоохранение и используются в работе в кардиологическом отделении «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации», в кардиологическом отделении «Ташкентской областной больницы соматических заболеваний», в отделении ангиографии «Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи», в «Ташкентском областном филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи». Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить качество предиктивной диагностики, лечения и прогнозирования риска ИБС на фоне СД 2 типа после COVID-19, выбрать правильную тактику комплексного лечения, снизить сроки пребывания в стационаре и улучшить качество жизни больных.

1-научная новизна: Установлено, что инфекция COVID-19 ассоциируется с увеличением массы тела, ухудшением контроля артериальной гипертензии и снижением эндотелий-зависимой вазодилатации. Предложения по данной тактике лечения были утверждены заключением Министерства здравоохранения Республики № 01/27 от 25.06.2024 года и включены в содержание методических рекомендаций «Совершенствование принципов диагностики эндотелиальной дисфункции после COVID-19 у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа». Данная новизна внедрена в практическую деятельность на основании приказа № 53 от 30 октября 2023 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, приказа № 151 от 4 ноября 2023 года Ташкентского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, приказа № 70 от 13 ноября 2023 года Ташкентской областной больницы соматических заболеваний, а также приказа № 02-05/2417 от 22 ноября 2023 года Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.
Значение научной новизны: определена связь между ожирением, снижением

сосудистой реактивности и ухудшением контроля артериального давления у пациентов с ИБС и СД2, перенёсших COVID-19. Полученные данные подчёркивают значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов. **Социальная эффективность новизны:** результаты исследования показали необходимость персонализированного подхода к управлению массой тела и коррекции сосудистых нарушений. Это способствует улучшению качества жизни пациентов, снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и повышению эффективности вторичной профилактики. **Экономическая эффективность новизны:** внедрение рекомендаций позволяет значительно сократить экономические затраты на лечение пациентов с ИБС и СД2. До внедрения рекомендаций среднегодовые расходы на диагностику и лечение одного пациента составляли 8 125 000 сум, а после внедрения — 5 325 000 сум. Это обеспечивает экономию в размере 2 800 000 сум на одного пациента в год, значительно снижая нагрузку на систему здравоохранения. **Вывод:** тяжесть эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и СД2, перенёсших COVID-19, тесно связана с ожирением и нарушением сосудистой реактивности. Это подчёркивает необходимость персонализированного подхода к контролю массы тела и коррекции сосудистых нарушений. Такой подход важен для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, улучшения качества жизни пациентов и снижения расходов на лечение.

2-научная новизна: Исследование выявило более частое развитие лёгочной гипертензии, утолщение комплекса интима-медиа и атеросклеротическое поражение сонных артерий. Предложения по данной тактике лечения были утверждены заключением Министерства здравоохранения Республики № 01/27 от 25.06.2024 года и включены в содержание методических рекомендаций «Совершенствование принципов диагностики эндотелиальной дисфункции после COVID-19 у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа». Данная новизна внедрена в практическую деятельность на основании приказа № 53 от 30 октября 2023 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, приказа № 151 от 4 ноября 2023 года Ташкентского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, приказа № 70 от 13 ноября 2023 года Ташкентской областной больницы соматических заболеваний, а также приказа № 02-05/2417 от 22 ноября 2023 года Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. **Значение научной новизны:** установлена взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией, повышением показателей ТИМ и развитием лёгочной гипертензии у пациентов с ИБС и СД2, перенёсших COVID-19. Эти данные способствуют более глубокому пониманию механизмов сосудистой ремоделизации и расширяют возможности профилактики и прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений. **Социальная эффективность новизны:** комплексная оценка состояния гемодинамики и сосудов позволяет

своевременно выявлять лёгочную гипертензию, атеросклеротические изменения и эндотелиальную дисфункцию. Это способствует снижению частоты тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений, повышению качества жизни пациентов и улучшению эффективности лечения. **Экономическая эффективность новизны:** предложенный подход к ранней диагностике ЛГ и атеросклероза значительно снижает экономические затраты на лечение. Проведён анализ минимизации затрат (SMA) по формуле:

$$SMA = TXQ \text{ (до внедрения)} - TXQ \text{ (после внедрения)},$$

где SMA — анализ минимизации затрат, а TXQ — стоимость медицинских услуг до и после внедрения рекомендаций.

Результаты расчётов:

$$SMA = 8\,125\,000 \text{ сум} - 5\,325\,000 \text{ сум} = 2\,800\,000 \text{ сум}.$$

Таким образом, внедрение рекомендаций обеспечивает экономию 2 800 000 сум на одного пациента в год. Это снижает частоту осложнений, необходимость госпитализаций и длительных курсов лечения, уменьшая общую экономическую нагрузку на систему здравоохранения. **Вывод:** у пациентов с ИБС и СД2, перенёсших COVID-19, чаще выявляются лёгочная гипертензия, повышение ТИМ и атеросклеротическое поражение сонных артерий. Эти изменения связаны с эндотелиальной дисфункцией и сосудистой ремоделизацией, требующими ранней диагностики и активного контроля. Это способствует предотвращению сердечно-сосудистых осложнений, улучшению прогноза и снижению риска их развития.

3-научная новизна: Доказано, что повышенные уровни воспалительных маркеров связаны с ухудшением эндотелий-зависимой вазодилатации. Предложения по данной тактике лечения были утверждены заключением Министерства здравоохранения Республики № 01/27 от 25.06.2024 года и включены в содержание методических рекомендаций «Совершенствование принципов диагностики эндотелиальной дисфункции после COVID-19 у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа». Данная новизна внедрена в практическую деятельность на основании приказа № 53 от 30 октября 2023 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, приказа № 151 от 4 ноября 2023 года Ташкентского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, приказа № 70 от 13 ноября 2023 года Ташкентской областной больницы соматических заболеваний, а также приказа № 02-05/2417 от 22 ноября 2023 года Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. **Значение научной новизны:** выявлена связь между ростом уровней воспалительных маркеров и ухудшением показателей FMD, что подтверждает ключевую роль воспаления в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Это открывает возможности для персонализированного подхода к терапии, направленной на снижение воспалительной активности. **Социальная эффективность новизны:** комплексный мониторинг воспалительных маркеров позволяет своевременно выявлять эндотелиальную дисфункцию и

корректировать терапию. Это способствует снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и улучшению качества жизни пациентов. **Экономическая эффективность новизны:** мониторинг воспалительных маркеров и внедрение подходов к изменению терапии снижает расходы на лечение осложнений. Профилактика инвалидности за счёт своевременного лечения позволяет экономить в среднем 747 000 сум в месяц на одного пациента (согласно постановлению №45 от 28.03.2023). **Вывод:** у пациентов с ИБС и СД2, перенёсших COVID-19, повышение уровней воспалительных маркеров тесно связано с ухудшением FMD и развитием эндотелиальной дисфункции. Комплексный мониторинг воспалительных маркеров необходим для оптимального лечения эндотелиальной дисфункции, профилактики сердечно-сосудистых осложнений и снижения затрат на их лечение.

4-научная новизна: Обоснована прогностическая значимость таких показателей, как соотношение окружности талии к бедрам, толщина комплекса интима-медиа и уровень интерлейкина-6, в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Предложения по данной тактике лечения были утверждены заключением Министерства здравоохранения Республики № 01/27 от 25.06.2024 года и включены в содержание методических рекомендаций «Совершенствование принципов диагностики эндотелиальной дисфункции после COVID-19 у больных с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа». Данная новизна внедрена в практическую деятельность на основании приказа № 53 от 30 октября 2023 года Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, приказа № 151 от 4 ноября 2023 года Ташкентского областного филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, приказа № 70 от 13 ноября 2023 года Ташкентской областной больницы соматических заболеваний, а также приказа № 02-05/2417 от 22 ноября 2023 года Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. **Значение научной новизны:** предложенные показатели улучшили точность диагностики сердечно-сосудистых осложнений и оценку тяжести состояния пациентов. Это способствует оптимизации подходов к лечению и вторичной профилактике, предотвращая прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и СД2. **Социальная эффективность новизны:** предложенные методы позволили более точно оценивать риск сердечно-сосудистых осложнений, что снижает их частоту, улучшает качество жизни пациентов и повышает эффективность терапии. Результаты подчеркнули важность индивидуализированного подхода в диагностике и лечении. **Экономическая эффективность новизны:** оптимизация диагностики на основе предложенных маркеров существенно снизила затраты на лечение осложнений. До внедрения рекомендаций годовые расходы на диагностику и лечение одного пациента составляли 8 125 000 сум, а после внедрения сократились до 5 325 000 сум. Это обеспечило экономию в 2 800 000 сум на одного пациента в год и значительно уменьшило нагрузку на систему

здравоохранения. **Вывод:** соотношение талии к бёдрам, повышение ТИМ и уровень ИЛ-6 подтверждены как прогностически значимые маркеры риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и СД2, перенёсших COVID-19. Использование усовершенствованных диагностических подходов необходимо для предотвращения осложнений, улучшения состояния пациентов и рационального использования ресурсов здравоохранения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 3 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 1 республиканской.

Публикация результатов исследования: Всего по теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 124 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Эндотелиальная дисфункция и течение заболевания у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа после COVID-19**» приведён обзор отечественной и зарубежной литературы, по изучаемой теме. В главе представлен анализ современного состояния проблемы, описаны вопросы эпидемиологии, патогенеза ИБС, приведены основные методы диагностики и лечения ИБС. В этой главе изложено современное состояние проблемы, эпидемиология, патогенез, клинические проявления ишемической болезни сердца, современные методы диагностики и лечения, а также особенности сахарного диабета 2 типа. Кроме того, на основе современных подходов подробно описаны особенности течения заболевания после COVID-19 у больных ИБС на фоне сахарного диабета 2 типа, нарушениями функции эндотелия и функционального состояния центральной гемодинамики. Определен круг вопросов, требующих дальнейшего изучения и обоснована актуальность работы.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала и методы исследования**» описаны объект, предметы и методы исследования, и примененные статистические методы.

В исследовании приняли участие 120 пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа, перенесших COVID-19 с клиническими и без клинических проявлений (основные группы), и 30 практически здоровых участников в качестве контрольной группы. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 4 группы.

1. Больные с ИБС на фоне сахарного диабета 2 типа перенёсших COVID-19 (n=40);

2. Больные ИБС без сахарного диабета, перенесшие COVID-19 (n=40);

3. Больные ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа, в период пандемии без клинических проявлений COVID-19 (n=40);

4. Практически здоровые лица (контрольная группа, n=30).

Общеклинические обследования включали изучение анамнеза, антропометрию, офисное измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, лабораторно-биохимические анализы и функциональные исследования.

Включены пациенты, перенесшие COVID-19 не менее 1 месяца и не более 12 месяцев назад, что позволяло оценить отдаленные последствия инфекции на центральную гемодинамику и эндотелиальную функцию.

По тяжести течения COVID-19 Пациенты были разделены по группам согласно следующим критериям: Легкая форма: отсутствие госпитализации; легкие симптомы (лихорадка, кашель, слабость), разрешившиеся без специфической терапии. Средняя форма: госпитализация по поводу пневмонии; сатурация кислорода $\geq 94\%$ на воздухе; отсутствие необходимости в интенсивной терапии и ИВЛ. Тяжелая форма: госпитализация в отделение интенсивной терапии; дыхательная недостаточность, требующая кислородной терапии или ИВЛ; сатурация кислорода $< 94\%$ на воздухе.

Средний возраст пациентов, страдающих ИБС на фоне сахарного диабета 2 типа перенесших COVID-19, составил $63,18 \pm 13,26$ года. Длительность заболевания варьировала от 1 до 7 лет и в среднем составила $5,4 \pm 2,3$ года. У пациентов диагностировали легкую, среднетяжелую и тяжелую формы COVID-19. У пациентов с ИБС на фоне сахарного диабета 2 типа терапия включала антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ или сартаны, бета-блокаторы, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, по показаниям нитраты, диуретики и антикоагулянты (Таблица 1). В группах были оценены эндотелийзависимая вазодилатация в плечевой артерии и биомаркеры с помощью лабораторно-биохимических методов с целью оценки функции эндотелия, а также, эхокардиографическое исследование для оценки функционального состояния центральной гемодинамики.

Таблица 1.

Медикаментозная терапия в исследуемых группах

Группы препаратов	ИБС + СД2 + COVID-19	ИБС + COVID-19	ИБС + СД2
Антиагреганты	Аспирин 75-100 мг/сут, Клопидогрел 75 мг/сут	Аспирин 75-100 мг/сут, Клопидогрел 75 мг/сут	Аспирин 75-100 мг/сут, Клопидогрел 75 мг/сут
Статины	Розувастатин 40-80 мг/сут	Розувастатин 40-80 мг/сут	Розувастатин 20-40 мг/сут
Ингибиторы АПФ / АРА II	Лизиноприл 10-40 мг/сут, Лозартан 50-100 мг/сут	Лизиноприл 10-40 мг/сут, Лозартан 50-100 мг/сут	Лизиноприл 10-40 мг/сут, Лозартан 50-100 мг/сут
Бета-блокаторы	Бисопролол 2.5-10 мг/сут	Бисопролол 2.5-10 мг/сут	Бисопролол 2.5-10 мг/сут
Препараты для лечения СД2	Метформин 500-2000 мг/сут, Инсулин Гларгин	—	Метформин 500-2000 мг/сут, Инсулин Гларгин
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	Дапаглифлозин 10 мг/сут, Эмпаглифлозин 10-25 мг/сут	—	Дапаглифлозин 10 мг/сут, Эмпаглифлозин 10-25 мг/сут
Диуретики	Фуросемид 20-80 мг/нед, Торасемид 10-20 мг/нед	Фуросемид 20-80 мг/нед	Фуросемид 20-80 мг/нед
Антикоагулянты	Эноксапарин, дозировка индивидуальная	Эноксапарин, дозировка индивидуальная	—

У пациентов всех групп было проведено сопоставление характера болей в грудной клетке, распространенности традиционных и нетрадиционных факторов риска ИБС (пол, возраст, неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, курение, сахарный диабет, повышение в крови уровня холестерина и липидного спектра, артериальная гипертония, индекс масса тела), эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии, эхокардиографические показатели и биомаркеры. Неблагоприятной наследственностью в отношении ИБС считали возникновение этого

заболевания или инсульта у ближайших родственников мужского пола в возрасте <55 лет, женского пола – в возрасте <65 лет. Диагноз диабет устанавливался в случае концентрации сахара натощак в венозной крови >7,0 ммоль/л, уровень сахара крови >11,1 ммоль/л после глюкозотолерантного теста. Дислипидемию диагностировали в случае обнаружения уровня в крови холестерина и липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) >3 ммоль/л и/или уровня холестерина и липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в крови мужчин и женщин, соответственно, <1 и 1,2 ммоль/л. Артериальную гипертензию диагностировали в случае обнаружения уровня артериального давления (АД) равному 140/90 мм рт. ст. и выше.

Общий анализ крови, уровень глюкозы в крови, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, уровень билирубина, мочевины, креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) как показатель функции почек, липидные показатели, показатели коагуляционного гемостаза, воспалительные и провоспалительные интерлейкины: Эндотелин-1, Интерлейкин-6, высокочувствительный С-реактивный белок, ММП-3, ФНО- α у всех больных оценивали клинико-лабораторными методами. Эндотелиальная функция определялась с помощью эндотелийзависимой вазодилатации сосудов плечевой артерии.

С целью оценки параметров центральной гемодинамики у всех больных с помощью ультразвукового исследования выполнялся метод эхокардиографического исследования.

Полученные данные подвергались статистической обработке. Для описательных целей использовали сравнительные таблицы, содержащие такие данные как пол, возраст и т.д. Сравнение между группами проводили при помощи одностороннего дисперсионного анализа ANOVA и критерии Крускал-Уоллиса. Возможные отклонения проверяли на достоверность хи-квадрат, p-value. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением методов вариационной статистики, рекомендованных для медико-биологических исследований, на IBMPCATPentiumIV. Результаты обработаны при помощи программ MicrosoftExcel 2003 и Statistica 6.0 на WindowsXP. Показатели представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой группе проводилась методом χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ реализован параметрическим методом с применением критерия корреляции Пирсона. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$. Относительный риск (OR) рассчитывали с использованием генетических моделей.

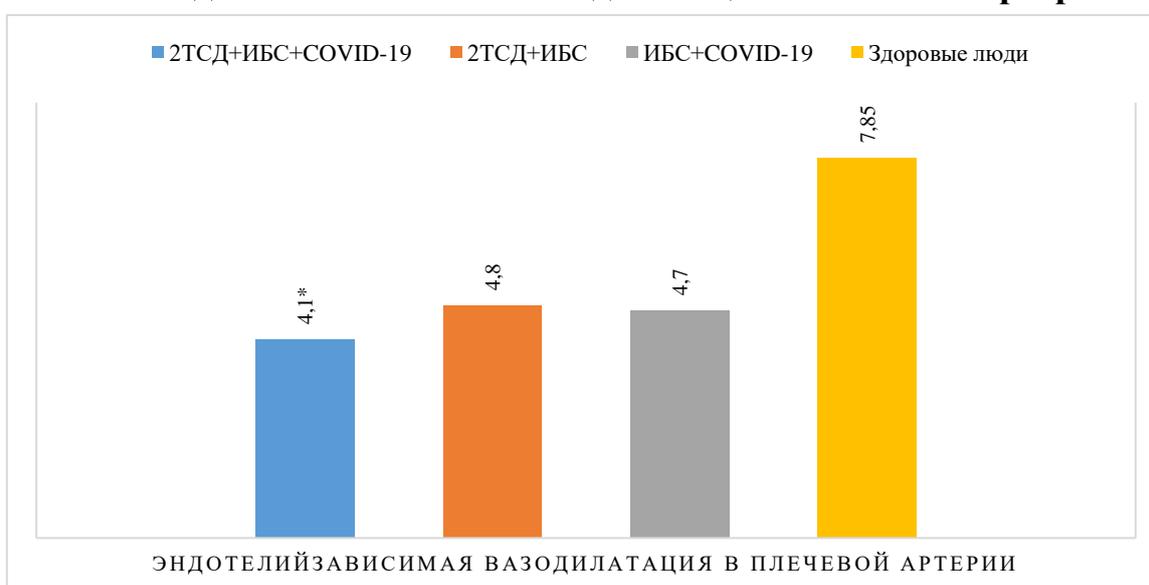
В третьей главе «**Результаты собственных исследований по клинико-лабораторным и биохимическим особенностям пациентов ИБС на фоне СД2 типа после COVID-19**» представлены результаты клинико-

инструментальных исследований с изучением показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики больных ИБС, а также показатели липидного спектра сыворотки крови, показателей биохимических маркеров, коагуляционного гемостаза, а также эндотелиальная функции у больных ИБС на фоне СД 2 типа. Больные были разделены на 2 группы по эндотелиальной дисфункции.

Установлено, что индекс эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии после COVID-19 достоверно нарушен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца по сравнению с пациентами других групп (диаграмма 1).

1 диаграмма.

Эндотелийзависимая вазодилатация в плечевой артерии



Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Согласно целям и задачам исследования 120 пациентов с ишемической болезнью сердца были разделены на 3 группы: 1 группа - пациенты с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа, перенесшие COVID-19 ($n=40$), 2 группа - пациенты с ишемической болезнью сердца без сахарного диабета, но перенесшие COVID-19 ($n=40$), в 3-ю группу вошли пациенты от 42 до 70 лет с ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа в период пандемии без клинических проявлений COVID-19 ($n=40$). Для сравнения, участниками контрольной группы были практически здоровые люди (от 25 до 62 лет, $n=30$). Для сравнения группы первоначально были рандомизированы по антропометрическим параметрам пациентов основной группы. При этом был оценен индекс массы тела ($27,6 \pm 6,8$ кг/м² в 1-й группе, $26,5 \pm 7,1$ кг/м² во 2-й группе, $29,5 \pm 7,8$ кг/м² в 3-й группе), окружность живота (в 1-й группе $98,4 \pm 12,6$ см, $95,3 \pm 11,7$ см во 2 группе, $94,5 \pm 12,2$ см в 3 группе), окружность бедер ($102,4 \pm 14,5$ см в 1 группе, $98,3 \pm 12,7$ см во 2 группе, $87,5 \pm 10,2$ см в 3 группе) и соотношение живота и

бедер ($0,94 \pm 0,11$ в 1-й группе; $0,92 \pm 0,09$ во 2-й группе; $0,88 \pm 0,08$ в 3-й группе (Таблица 2).

Таблица 2.

Антропометрические показатели

	1 группа	2 группа	3 группа
Индекс массы тела, кг/м ²	$27,6 \pm 6,8^*$	$26,5 \pm 7,1$	$29,5 \pm 7,8$
Окружность живота, см	$98,4 \pm 12,6^*$	$95,3 \pm 11,7$	$94,5 \pm 12,2$
Окружность бедер, см	$102,4 \pm 14,5^{**}$	$98,3 \pm 12,7$	$87,5 \pm 10,2$
Соотношение живота и бедер	$0,94 \pm 0,11^*$	$0,92 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,08$

Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Кроме того, для сравнения были определены возраст больных основной группы ($60,21 \pm 16,2$ года в 1-й группе, $68,3 \pm 14,6$ года во 2-й группе, $65,45 \pm 18,4$ года в 3-й группе), пол (количество мужчин 1-38%, 2-42%, 3-65%), САД ($165,3 \pm 21,5$ мм рт.ст. в 1-й группе, $149,6 \pm 14,6$ мм рт.ст. во 2-й группе, $142,9 \pm 13,4$ мм рт.ст. в 3-й группе), ДАД ($92,3 \pm 8,6$ мм рт.ст. в 1-й группе, $86,6 \pm 7,1$ мм рт.ст. во 2-й группе, $82,3 \pm 4,7$ мм.с.м.уст в 3 группе), длительность ишемической болезни сердца ($4,8 \pm 2,6$ года в 1-й группе, $8,6 \pm 3,7$ года во 2-й, $12,4 \pm 5,6$ года в 3-й группе), количество сердечных сокращений (1-я группа: $82,6 \pm 12,4$ уд/мин, 2-я группа: $78,5 \pm 8,3$ уд/мин, 3-я группа: $71,6 \pm 7,5$ уд/мин) (Таблица 3).

Таблица 3.

Клиническая характеристика пациентов включенных в исследование.

	1 группа	2 группа	3 группа
Возраст, лет	$60,21 \pm 16,2$	$68,3 \pm 14,6^*$	$65,45 \pm 18,4$
Пол (мужчин), %	38	42	65
САД, мм.рт.ст.	$165,3 \pm 21,5^{**}$	$149,6 \pm 14,6$	$142,9 \pm 13,4$
ДАД, мм.рт.ст.	$92,3 \pm 8,6^*$	$86,6 \pm 7,1$	$82,3 \pm 4,7$
Продолжительности ИБС, лет	$4,8 \pm 2,6$	$8,6 \pm 3,7$	$12,4 \pm 5,6^*$
ЧСС, уд в мин	$82,6 \pm 12,4^*$	$78,5 \pm 8,3$	$71,6 \pm 7,5$
ИБС стенокардия напряжения ФКЗ	87,5%	82,5%	82,5%
ПИКС (есть)	6 (15%)	12 (30%)	8 (20%)
ЧКВ в анамнезе	8 (20%)	9 (22.5%)	7 (17.5%) *
АКШ в анамнезе	2 (5%)	3 (7.5%)	2 (5%) *
АГ 1ст	12 (30%)	15 (37.5%)	17 (42.5%)
АГ 2ст	12 (30%)	14 (35%)	13 (32.5%)
АГ 3ст	16 (40%)	11 (27.5%)	10 (25%)

Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Были изучены данные клинической характеристики ишемической болезни сердца (ИБС) у исследуемых пациентов до и после перенесенного COVID-19. В ходе анализа были оценены количество приступов стенокардии в неделю (NAAPW) и количество потребляемых нитратов в неделю (NCW). Эти данные позволяют выявить влияние COVID-19 на состояние пациентов с ИБС, а также оценить изменения в их функциональных возможностях и потребностях в терапии. Сравнительный анализ до и после COVID-19 помогает понять, как инфекция могла повлиять на клинические параметры и лечение (Таблица 4).

Таблица 4.

Клиническая характеристика ишемической болезни сердца в исследуемых группах

Группы	Критерии	До COVID-19	После COVID-19	p-value
1 группа ИБС+СД2	NAAPW	1-2	3-4**	0,01
	NCW	1-2	3-4**	0,02
2 группа ИБС	NAAPW	0-1	2-3*	0,03
	NCW	0-1	2-3*	0,04
3 группа ИБС+СД2	NAAPW	0-1	-	-
	NCW	0-1	-	-

Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ (NAAPW) Number of Angina Attacks per Week; (NCW) Nitrate Consumption per Week

В таблице 5 представлены биохимические показатели пациентов. Уровень общего холестерина в группе 1 составил $7,3 \pm 2,7$ ммоль/л, что значительно превышает значения в группе 2 ($6,2 \pm 2,3$ ммоль/л, $p < 0,05$) и группе 3 ($5,5 \pm 1,6$ ммоль/л, $p < 0,05$). Уровень триглицеридов также отличается: в группе 1 он составил $6,3 \pm 1,7$ ммоль/л, что выше, чем в группе 2 ($4,2 \pm 1,3$ ммоль/л, $p < 0,05$), но сопоставим с уровнем в группе 3. Уровень ЛПНП в группе 3 ($3,7 \pm 1,8$ ммоль/л) превышает значения в группах 1 и 2 ($3,2 \pm 1,3$ и $3,5 \pm 1,6$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$). Уровень ЛПВП в группе 3 также выше, чем в группах 1 и 2 ($0,95 \pm 0,16$ ммоль/л против $0,85 \pm 0,17$ и $0,92 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$). Концентрация гемоглобина и гематокрит в группе 3 выше, чем в других группах (гемоглобин: $125,12 \pm 24,60$ г/л, гематокрит: $43,5 \pm 9,7\%$, $p < 0,05$), указывая на возможное улучшение обмена кислорода у пациентов данной группы. Уровень HbA1c в группе 1 ($8,2 \pm 2,5\%$) значительно превышает значения в группе 2 ($7,1 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$), но не различается со значением в группе 3. Активность АЛТ в группе 1 ($31,3 \pm 12,1$ ед) также значительно выше, чем в группе 2 ($26,3 \pm 13,4$ ед, $p < 0,05$) и группе 3 ($22,3 \pm 11,3$

ед, $p < 0,05$). Фибриноген также показал различия: в группе 1 он выше ($456,45 \pm 156,68$ г/л, $p < 0,05$) по сравнению с группой 2 ($412,67 \pm 136,34$ г/л), а также группой 3 ($326,83 \pm 87,74$ г/л, $p < 0,05$). Время частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в группе 3 ($29,2 \pm 8,6^{**}$ сек, $p < 0,05$) значительно превышает значения в группе 1 ($29,2 \pm 8,6$ сек, $p < 0,05$) и группе 2 ($25,2 \pm 7,4$ сек, $p < 0,05$). Тромбиновое время (ТВ) в группе 3 составило $17,1 \pm 5,4$ секунды, что немного выше, чем в группе 2 ($16,4 \pm 5,2$ секунды), но различие не является статистически значимым. Протромбиновое время (ПВ) в группе 3 составило $10,8 \pm 2,6$ секунды, превышая значения в группах 1 и 2 ($9,9 \pm 2,1$ и $10,3 \pm 2,4$ секунды соответственно, $p < 0,05$), что может указывать на изменения в системе свертывания крови у пациентов данной группы.

Таблица 5.

Сравнение биохимических показателей у больных ИБС, в зависимости от перенесенного COVID-19 и коморбидности.

	1 группа	2 группа	3 группа
Общий холестерин, ммоль/л	$7,3 \pm 2,7^{**}$	$6,2 \pm 2,3^*$	$5,5 \pm 1,6$
ЛПНП, ммоль/л	$3,2 \pm 1,3$	$3,5 \pm 1,6$	$3,7 \pm 1,8^*$
ЛПВП, ммоль/л	$0,85 \pm 0,17$	$0,92 \pm 0,13$	$0,95 \pm 0,16^*$
Триглицериды, ммоль/л	$6,3 \pm 1,7^*$	$4,2 \pm 1,3$	$5,5 \pm 1,6$
Гемоглобин, г/л	$115,25 \pm 22,45$	$112,25 \pm 20,25$	$125,12 \pm 24,60^*$
Гемокрит, %	$37,2 \pm 7,3$	$39,3 \pm 8,2$	$43,5 \pm 9,7^*$
НьА1С, %	$8,2 \pm 2,5^*$	$7,1 \pm 2,1$	$7,5 \pm 2,7$
АЛТ, ед	$31,3 \pm 12,1^*$	$26,3 \pm 13,4$	$22,3 \pm 11,3$
АСТ, ед	$28,3 \pm 8,9$	$27,4 \pm 8,4$	$25,2 \pm 7,4$
Билирубин, ммоль/л	$14,6 \pm 6,3$	$12,5 \pm 5,8$	$10,2 \pm 4,3$
Фибриноген, г/л	$456,45 \pm 156,68^{**}$	$412,67 \pm 136,34^*$	$326,83 \pm 87,74$
АЧТВ, сек	$21,0 \pm 5,6$	$25,2 \pm 7,4^*$	$29,2 \pm 8,6^{**}$
ТВ, сек	$15,6 \pm 4,8$	$16,4 \pm 5,2$	$17,1 \pm 5,4$
ПВ, сек	$9,9 \pm 2,1$	$10,3 \pm 2,4$	$10,8 \pm 2,6$

Примечание: $*P < 0,05$; $**P < 0,01$

В таблице 6 представлены показатели ультразвукового исследования сердца у пациентов, разделенные на три группы. Средний диаметр аорты в группах 1, 2 и 3 составил соответственно $3,0 \pm 0,4$ см, $2,9 \pm 0,6$ см и $3,1 \pm 0,7$ см. Размер раскрытия аортального клапана и левого предсердия между группами

не различается статистически значимо. Однако, конечный диастолический размер и конечный систолический размер левого желудочка в группе 1 превышает значения в группах 2 и 3 ($5,8 \pm 1,4$ см против $5,4 \pm 1,2$ см и $4,9 \pm 1,3$ см соответственно для конечного диастолического размера; $4,1 \pm 0,9$ см против $3,9 \pm 0,8$ см и $3,6 \pm 0,6$ см соответственно для конечного систолического размера, $p < 0,05$). Конечный диастолический и систолический объемы левого желудочка также значительно выше в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3 ($165,0 \pm 45,0$ мл и $102,6 \pm 47,0$ мл соответственно для конечного диастолического объема; $137,0 \pm 35,0$ мл и $89,6 \pm 35,0$ мл соответственно для конечного систолического объема, $p < 0,05$). Фракция выброса левого желудочка в группе 3 выше, чем в группах 1 и 2 ($54,5 \pm 11,8\%$ против $48,2 \pm 8,7\%$ и $50,6 \pm 10,2\%$ соответственно, $p < 0,05$), указывая на лучшую функцию сократимости сердца у пациентов данной группы. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в группе 1 также превышает значения в группах 2 и 3 ($11,6 \pm 3,0$ мм и $10,7 \pm 2,8$ мм соответственно для межжелудочковой перегородки; $10,7 \pm 2,8$ мм и $10,2 \pm 2,7$ мм соответственно для задней стенки, $p < 0,05$). Нарушение кинетики левого желудочка (ИНЛС) отмечено чаще у пациентов группы 1 ($11,8\%$) по сравнению с группами 2 и 3 ($9,4\%$ и $5,5\%$ соответственно).

Таблица 6.

Сравнение показателей ультразвукового исследования сердца у больных ИБС, в зависимости от перенесенного COVID-19 и коморбидности.

	1 группа	2 группа	3 группа
Аорта, см	$3,0 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,7$
Раскрытые аортального клапана, см	$1,7 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,6$	$1,75 \pm 0,8$
Размер левого предсердия, см	$3,5 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,6$
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	$5,8 \pm 1,4^*$	$5,4 \pm 1,2$	$4,9 \pm 1,3$
Конечный систолический размер левого желудочка, см	$4,1 \pm 0,9^*$	$3,9 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,6$
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	$165,0 \pm 45,0^{**}$	$158,5 \pm 38,6^*$	$137,0 \pm 35,0$
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	$102,6 \pm 47,0^*$	$96,6 \pm 44,5$	$89,6 \pm 35,0$
Фракция выброса ЛЖ, %	$48,2 \pm 8,7$	$50,6 \pm 10,2$	$54,5 \pm 11,8^*$
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	$11,6 \pm 3,0^*$	$10,8 \pm 2,6$	$9,6 \pm 2,4$

Продолжение таблицы 6.

Толщина задней стенки левого желудочка, мм	10,7±2,8*	10,2±2,7	10,1±2,0
Индекс нарушения локальной сократимости, %	11,8*	9,4	5,5

Примечание: * $P<0,05$; ** $P<0,01$

Кроме того, у пациентов, включенных в исследование, оценивалась функция эндотелия с помощью функциональных тестов. При этом сравнивали уровень эндотелий зависимой вазодилатации в плечевой артерии (3,9±2,0% в 1-й группе, 4,3±1,8% в 2-й группе, 5,2±1,6% в 3-й группе, 6,4±1,2 в 4-й группе) между пациентами основной и пациентами контрольной групп. Среди биомаркеров активности эндотелия сравнивали эндотелин-1, металлопротеиназу-3, высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α у пациентов, включенных в исследование с пациентами контрольной группе. По результатам исследования отмечено, что биомаркеры активности эндотелия были достоверно повышены у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа, перенесших COVID-19 ($P<0,005$). Установлено достоверное увеличение содержания эндотелина-1, металлопротеиназы-3, высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α у пациентов всех основных групп по сравнению с практически здоровыми лицами. Установлено, что количество этих биомаркеров было достоверно выше у пациентов 1-й и 2-й групп (Таблица 7).

Таблица 7.

Сравнение уровней провоспалительных маркеров и эндотелиальной вазодилатации у больных ИБС, в зависимости от перенесенного COVID-19 и коморбидности.

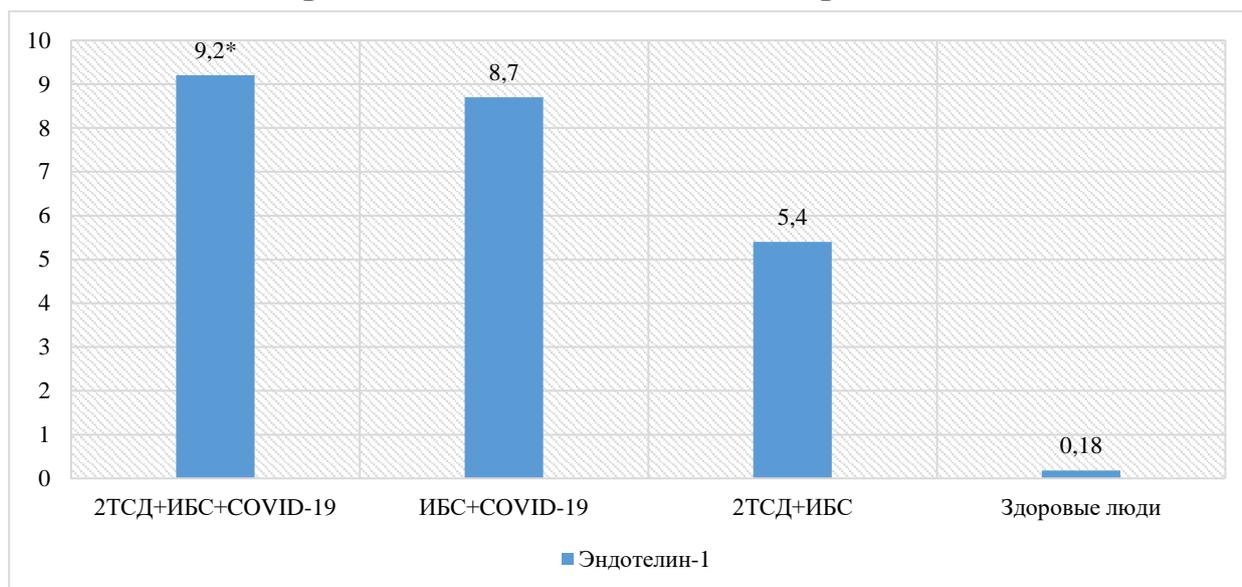
	1 группа	2 группа	3 группа	Контрольная группа
FMD, %	3,9±2,0**	4,3±1,8 [^]	5,2±1,6	6,4±1,2
Эндотелин-1, пг/мл	9,24±2,10**	8,74±1,82 [^]	5,42±1,50	0,18±0,04
ММП-3, нг/мл	1,83±0,67**	1,54±0,58 ^{^^}	1,24±0,43	0,26±0,08
вчСРБ, мг/л	1,52±0,46*	1,24±0,38 [^]	0,75±0,29	0,18±0,04
ИЛ-6, пг/мл	3,82±1,14**	3,13±1,05 [^]	2,14±0,89	0,52±0,28
TNF- α , пг/мл	3,85±0,96**	3,17±1,08 ^{^^}	2,74±0,85	0,46±0,18

Примечание: * $P<0,05$; ** $P<0,01$ 1 группы против 3 группы. [^] $P<0,05$; ^{^^} $P<0,01$ 2 группы против 3 группы.

За счёт гиперактивации нейрогуморальной системы и эндотелиальной дисфункции у больных ИБС на фоне сахарного диабета 2 типа после COVID-19, были обнаружены высокие показатели эндотелина-1 (диаграмма 2). Кроме того, уровни ММП-3 и вЧСРБ были достоверно выше у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа перенесших COVID-19, по сравнению с практически здоровыми лицами, что возможно связано с наличием остаточных воспалительных поражений (диаграмма 3).

2 диаграмма.

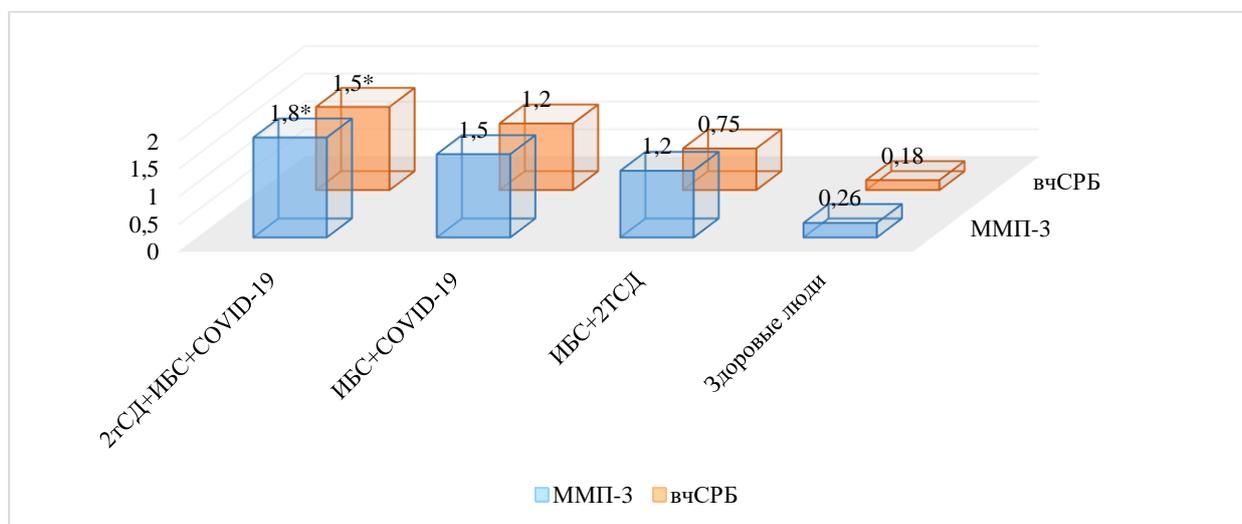
Сравнение уровня Эндотелин-1 у больных ИБС, в зависимости от перенесенного COVID-19 и коморбидности.



Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

3 диаграмма.

Сравнение уровня ММП-3 и вЧСРБ у больных ИБС, в зависимости от перенесенного COVID-19 и коморбидности.

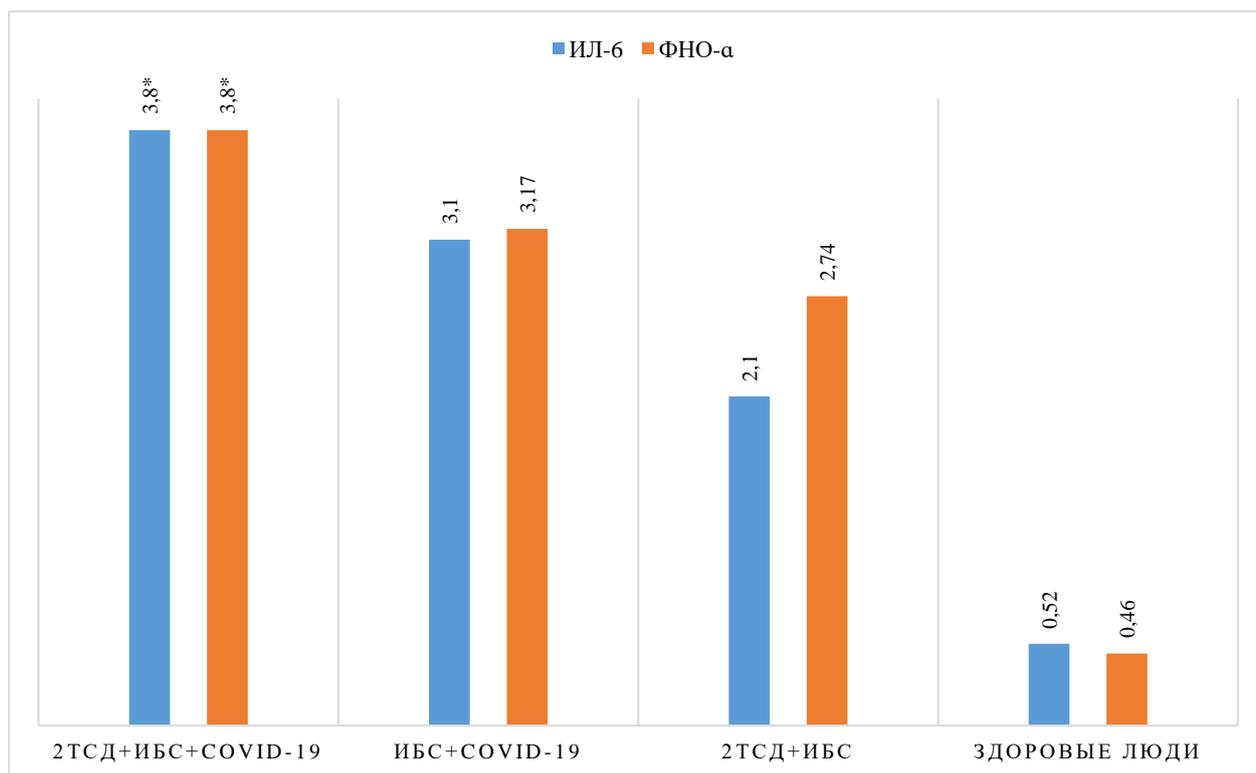


Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

По причине цитокиновой реакции и наличию остаточных провоспалительных процессов показатели ИЛ-6 и ФНО-α были достоверно выше у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа, перенесших COVID-19, в сравнении с группой без сахарного дитабета 2 типа и группе пациентов без клинических проявлений в период пандемии COVID-19. (диаграмма 4).

4 диаграмма.

Сравнение уровня ИЛ-6 и ФНО-α у больных ИБС, в зависимости от перенесенного COVID-19 и коморбидности.

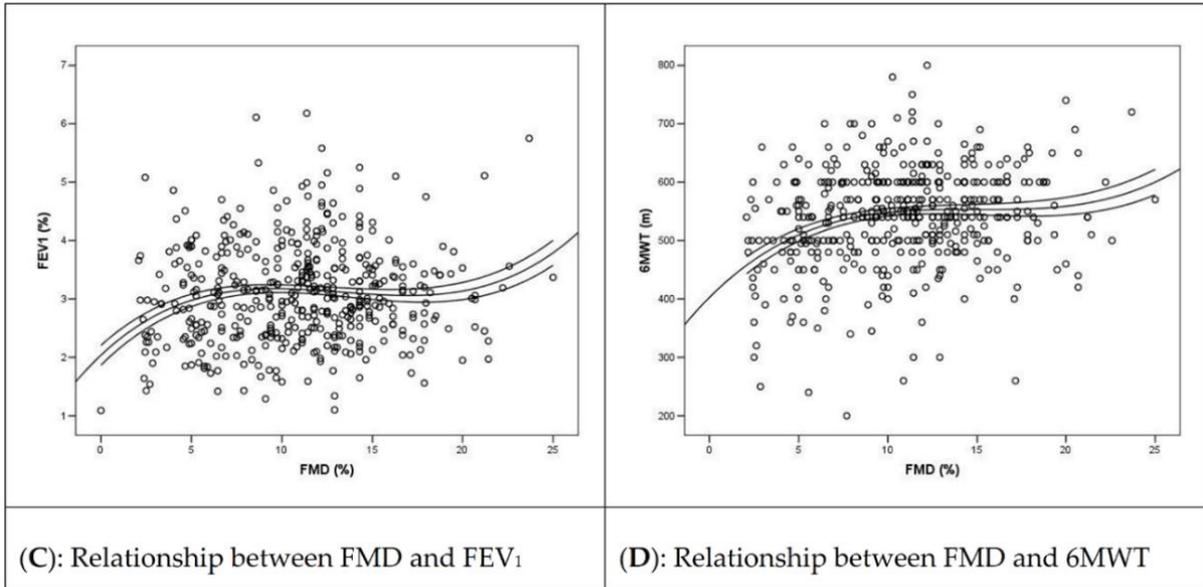


Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Кроме того, были изучены FMD (flow mediated dilation of the brachial artery; эндотелий зависимая вазодилатация (ЭЗВД)) с помощью функциональных проб в зависимости от тяжести заболевания и течения COVID-19, а также устойчивости пациента к физическим нагрузкам (диаграммы 5, 6).

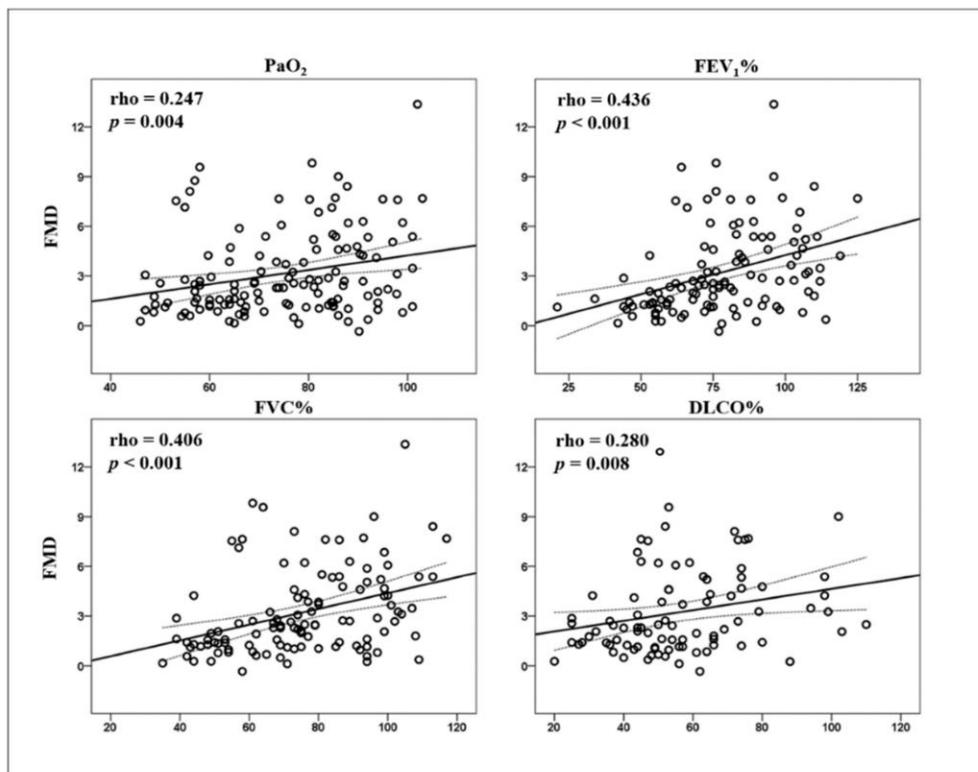
5 диаграмма.

Корреляция эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в плечевой артерии с насыщением тканей кислородом ($r=0,57$, $P<0,05$) и устойчивостью больных к физической нагрузке ($r=0,43$, $P<0,05$);



6 диаграмма.

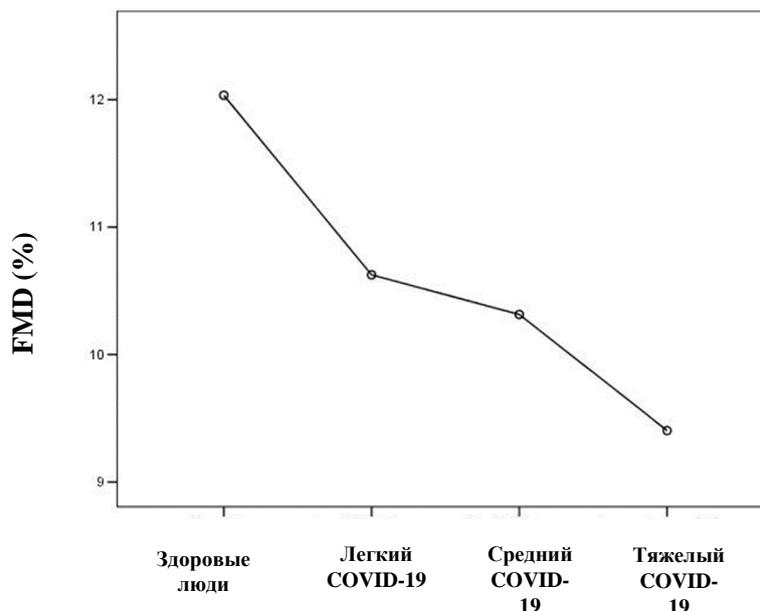
Корреляция между эндотелий зависимой вазодилатацией и насыщением тканей кислородом в плечевой артерии у пациентов.



При сравнении эндотелиальнозависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии практически здоровых людей с больными ИБС на фоне сахарного диабета, перенесших COVID-19 учитывая тяжесть поражения, выявлено значительное нарушение функции эндотелия у пациентов, перенесших тяжелую (1,78; 1,34-2,42; КИ 95; $P < 0,0$) и среднетяжелую форму (1,53; 1,12-2,08; КИ 95; $P < 0,05$) COVID-19 (7 диаграмма).

7 диаграмма.

Изменение эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии от степени тяжести COVID-19



На протяжении одного года мы наблюдали три группы пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом 2 типа (СД2) и перенесших COVID-19. Целью нашего исследования было оценить состояние этих пациентов по ряду клинических показателей, таких как частота острых инфарктов миокарда (ОИМ), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), необходимость чрезкожных коронарных вмешательств (ЧКВ), случаи внезапной сердечной смерти, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), развитие фибрилляции предсердий (ФП), а также количество повторных госпитализаций. На основе этих данных мы вычислили частоту возникновения **MACE** (major adverse cardiovascular events — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события) для каждой из групп.

Результаты наблюдений за пациентами показали значительные различия в частоте сердечно-сосудистых осложнений между тремя группами, что подтверждает гипотезу о более тяжелом течении ИБС и СД2 у пациентов, перенесших COVID-19 (Таблица 8).

Таблица 8.

МАСЕ в группах после 1 года наблюдения.

	ИБС+СД2 +COVID- 19	ИБС+ COVID-19	ИБС+СД2	p-value
Острый инфаркт миокарда	2	1	0	-
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	0	0	-
Чрезкожное коронарное вмешательство	4	3	1*	0,03
Внезапная сердечная смерть	1	0	0	-
Тромбоэмболия легочной артерии	1	0	0	-
Фибрилляция предсердий	2	1	0	-
Повторная госпитализация	10	6	3*	0,02
МАСЕ	21	11	4**	0,01

Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

Острый инфаркт миокарда (ОИМ): Наиболее часто встречался в группе пациентов с ИБС, СД2 и перенесенным COVID-19 (2 случая), что подтверждает отягощенное течение сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов.

ОНМК: Зафиксирован только один случай у пациентов первой группы (ИБС + СД2 + COVID-19), что также свидетельствует о возможной связи между перенесенным COVID-19 и повышенным риском мозговых нарушений.

ЧКВ: Наибольшее количество коронарных вмешательств (4 случая) потребовалось пациентам первой группы, что указывает на необходимость более агрессивного вмешательства в этой группе.

Внезапная сердечная смерть: Один случай зарегистрирован среди пациентов первой группы, что подчеркивает высокий риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сочетанием ИБС, СД2 и перенесенного COVID-19.

ТЭЛА и Фибрилляция предсердий: Тромбоэмболия легочной артерии и фибрилляция предсердий также встречались преимущественно в первой группе, что подчеркивает тяжелую сердечно-сосудистую нагрузку у этих пациентов.

Повторные госпитализации: Наибольшее число повторных госпитализаций наблюдалось среди пациентов первой группы (10 случаев), что свидетельствует о более частом ухудшении состояния этих пациентов.

МАСЕ: Совокупность всех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) была значительно выше в первой группе — 21 случай, по сравнению с 11 случаями во второй группе (ИБС + COVID-19) и всего 4 случаями в третьей группе (ИБС + СД2).

Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов с сочетанием ИБС, СД2 и перенесенного COVID-19 наблюдается значительно более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с пациентами, перенесшими только COVID-19, или пациентами с ИБС и СД2 без перенесенного COVID-19. Данные подтверждают важность тщательного мониторинга и агрессивного лечения данной группы пациентов для снижения частоты МАСЕ (Таблица 9).

Таблица 9.

Однофакторный логистический регрессионный анализ влияния различных факторов на вероятность возникновения МАСЕ в течение одного года.

Переменная	Коэффициент В	OR (95% ДИ)	p-value
Наличие COVID-19	0.336	1.40 (1.20-1.60)	<0.001
Наличие сахарного диабета 2 типа	0.300	1.35 (1.10-1.60)	<0.001
Соотношение окружности талии к бедрам (на 0.05 ед.)	0.223	1.25 (1.10-1.40)	<0.001
Систолическое артериальное давление (на 10 мм рт. ст.)	0.113	1.10 (1.02-1.25)	<0.05
Фракция выброса левого желудочка (на 5%)	-0.163	0.90 (0.80-1.05)	<0.01
Толщина комплекса интимамедиа (на 0.1 мм)	0.300	1.30 (1.15-1.45)	<0.001
Эндотелий-зависимая вазодилатация (на 1%)	-0.223	0.85 (0.75-0.95)	<0.01
Эндотелин-1 (на 1 пг/мл)	0.223	1.20 (1.10-1.35)	<0.01
Матричная металлопротеиназа-3 (ММП-3) (на 10 нг/мл)	0.182	1.15 (1.05-1.30)	<0.01
Интерлейкин-6 (на 1 пг/мл)	0.262	1.28 (1.15-1.45)	<0.001

Наличие COVID-19: Коэффициент В равен 0.336, что свидетельствует о том, что наличие перенесённого COVID-19 увеличивает риск

неблагоприятного исхода в 1.40 раза по сравнению с пациентами, не болевшими COVID-19. Это подтверждается значимым доверительным интервалом (1.20–1.60) и высоко достоверным значением $p < 0.001$.

Наличие сахарного диабета 2 типа: Коэффициент $B = 0.300$, что указывает на повышение риска на 35% ($OR = 1.35$) у пациентов с СД2. Доверительный интервал (1.10–1.60) также показывает статистическую значимость с $p < 0.001$.

Соотношение окружности талии к бедрам (на 0.05 ед.): Коэффициент $B = 0.223$ показывает, что увеличение этого соотношения на 0.05 единиц увеличивает риск неблагоприятного исхода на 25% ($OR = 1.25$), что подтверждается доверительным интервалом (1.10–1.40) и значением $p < 0.001$.

Систолическое артериальное давление (на 10 мм рт. ст.): Систолическое артериальное давление также является значимым предиктором. Коэффициент $B = 0.113$ означает, что каждое повышение давления на 10 мм рт. ст. увеличивает риск на 10% ($OR = 1.10$), что подтверждено $p < 0.05$.

Фракция выброса левого желудочка (на 5%): Отрицательное значение коэффициента $B (-0.163)$ указывает на то, что увеличение фракции выброса снижает риск неблагоприятного исхода на 10% ($OR = 0.90$), при этом доверительный интервал (0.80–1.05) и $p < 0.01$ подтверждают значимость.

Толщина комплекса интима-медиа (на 0.1 мм): Толщина интима-медиа является значимым фактором риска. Коэффициент $B = 0.300$ показывает, что увеличение толщины на 0.1 мм увеличивает риск на 30% ($OR = 1.30$), что подтверждается доверительным интервалом (1.15–1.45) и $p < 0.001$.

Эндотелий-зависимая вазодилатация (на 1%): Коэффициент $B = -0.223$ свидетельствует о том, что улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации снижает риск на 15% ($OR = 0.85$), что подтверждается $p < 0.01$.

Эндотелин-1 (на 1 пг/мл): Эндотелин-1, как маркер эндотелиальной дисфункции, также оказывает значительное влияние на риск. Коэффициент $B = 0.223$ означает, что увеличение уровня эндотелина-1 на 1 пг/мл повышает риск на 20% ($OR = 1.20$), что подтверждается $p < 0.01$.

Матричная металлопротеиназа-3 (ММП-3) (на 10 нг/мл): Коэффициент $B = 0.182$ свидетельствует о том, что увеличение уровня ММП-3 на 10 нг/мл повышает риск на 15% ($OR = 1.15$), что подтверждается $p < 0.01$.

Интерлейкин-6 (на 1 пг/мл): Интерлейкин-6, как ключевой маркер воспаления, оказывает значительное влияние на риск. Коэффициент $B = 0.262$ указывает на увеличение риска на 28% при увеличении уровня ИЛ-6 на 1 пг/мл ($OR = 1.28$), что подтверждается высоким уровнем достоверности ($p < 0.001$).

В результате многофакторного логистического регрессионного анализа (Таблица 10) были выделены следующие приоритетные факторы, оказывающие значительное влияние на вероятность возникновения неблагоприятных исходов (MACE) в течение одного года:

Таблица 10.

Многофакторный логистический регрессионный анализ влияния различных факторов на вероятность возникновения МАСЕ в течение одного года.

Переменная	Коэффициент В	OR (95% ДИ)	p-value
Наличие COVID-19	0.336	1.40 (1.20-1.60)	<0.001
Наличие сахарного диабета 2 типа	0.300	1.35 (1.10-1.60)	<0.001
Соотношение окружности талии к бедрам	0.223	1.25 (1.10-1.40)	<0.001
Толщина комплекса интима-медиа (на 0.1 мм)	0.300	1.30 (1.15-1.45)	<0.001
Интерлейкин-6 (на 1 пг/мл)	0.262	1.28 (1.15-1.45)	<0.001

Данные результаты подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке риска МАСЕ, учитывающего как клинические, так и биомолекулярные показатели. Эти приоритетные переменные должны быть интегрированы в клиническую практику для улучшения стратегий прогнозирования и управления пациентами с высоким риском.

Таблица 11.

Сравнение применяемой терапии для коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов ИБС, СД2 типа, перенесших COVID-19.

Показатель	1А-группа		1Б-группа	
	До лечения	После лечение (1мес)	До лечения	После лечение (1мес)
ЭЗВД (%)	3,9±2,0	6,5±1,8	3,9±2,0	4,2±1,9
Легочная артериальная гипертензия (sPAP, мм рт. ст.)	32,1±7,4	28,5±6,8*	32,1±7,4	31,5±7,2**
Интерлейкин-6 (ИЛ-6, пг/мл)	3,82±1,14	2,75±1,05*	3,82±1,14	3,55±1,10**
Матричная металлопротеиназа-3 (ММП-3, нг/мл)	1,83±0,67	1,50±0,55*	1,83±0,67	1,72±0,63**

Продолжение таблицы 11

Высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ, мг/л)	1,52±0,46	1,10±0,40*	1,52±0,46	1,42±0,44*
---	-----------	------------	-----------	------------

Примечание: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

В ходе исследования были проанализированы две группы пациентов: одна получала терапию с включением препаратов SGLT-2 (группа 1А), вторая — без них (группа 1Б). Через один месяц после начала терапии в группе 1А отмечены значимые улучшения в ряде показателей: увеличилась эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), снизился уровень легочной артериальной гипертензии (sPAP), а также уменьшились уровни воспалительных маркеров (ИЛ-6, ММП-3 и вчСРБ). В группе 1Б, где препараты SGLT-2 не использовались, изменения были менее выраженными (Таблица 11).

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с ИБС и СД2, перенесших COVID-19, наблюдаются значительные изменения антропометрических и клинических показателей: выраженное повышение ИМТ с развитием ожирения I-II степени, неконтролируемая артериальная гипертензия 2 степени и выраженная эндотелиальная дисфункция, подтверждённая снижением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) по данным манжеточной пробы. Установлена отрицательная корреляция между уровнем ИМТ и ЭЗВД, что свидетельствует о прямом влиянии ожирения на ухудшение сосудистой функции.

2. Визуализационные исследования показали, что у пациентов с ИБС и СД2, перенесших COVID-19, достоверно чаще выявляется лёгочная гипертензия 1 степени, которая тесно связана с ухудшением эндотелий-зависимой вазодилатации. Также наблюдается значительное утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ > 1,16 мм) и выраженное атеросклеротическое поражение сонных артерий у 65% обследованных пациентов, что свидетельствует о прогрессировании сосудистого ремоделирования.

3. У пациентов с ИБС и СД2, перенесших COVID-19, отмечены значимо повышенные уровни маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1, ММП-3, вчСРБ, ИЛ-6 и ФНО- α) по сравнению с контрольными группами. Выявлена тесная взаимосвязь между повышенными уровнями этих маркеров и снижением ЭЗВД, что указывает на роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе осложнений.

4. Перенесённый COVID-19 в сочетании с СД2, увеличением соотношения окружности талии к бедрам (>0,9), утолщением комплекса интима-медиа (ТИМ > 1,15 мм) и повышенным уровнем интерлейкина-6 (>3,0 пг/мл) являются достоверными предикторами риска развития сердечно-

сосудистых осложнений у пациентов с ИБС. Эти параметры могут быть использованы для стратификации риска и разработки индивидуализированных подходов к лечению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью совершенствования диагностики эндотелиальной дисфункции, обусловленной COVID-19, у пациентов ИБС, СД2 типа, определены предрасполагающие факторы к ее прогрессированию (соотношения окружности талии к бедрам ($p < 0,001$), ТИМ ($p < 0,001$) и показателей ИЛ-6 ($p < 0,001$)), предложенные в качестве диагностических критериев (алгоритм).

2. Показано, что включение препаратов SGLT-2 в терапию ($p < 0,05$) улучшает эндотелиальную функцию, снижает воспаление и легочную гипертензию, что подтверждает их эффективность в лечении пациентов ИБС, СД2 типа, перенесших COVID-19.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF THERAPY AND MEDICAL REHABILITATION**

UBAYDULLAEV SHAKHBOZ ABBOSOVICH

**FUNCTIONAL STATUS OF CENTRAL HEMODYNAMICS AND
ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART
DISEASE ON THE BACKGROUND OF DIABETES AND PATIENTS
WITH COVID-19**

14.00.06 - Cardiology

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

TASHKENT 2023

The topic of the thesis of Doctor of Philosophy (PhD) is registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2022.1.PhD/Tib2414.

The dissertation was performed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.cardiocenter.uz) and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal (www.ziyo.net).

Scientific consultant:	Alyavi Anis Lyutfullaevich Doctor of medical science, professor, academician
Official opponents:	Gadayev Abdigaffor Gadayevich Doctor of medical science, professor Sirojiddinova Nigora Zaynutdinovna Doctor of medical science
Leading organization:	Samarkand state medical University

The defense of the dissertation will take place on "___" _____ 2024 y., at ___ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Cardiology (Address: 100109, Tashkent, Yunusobod district, Osiyo st., 4. Tel / Fax (+99871) 268 94 94, e-mail: cardiocenter@ssv.uz).

The dissertation (PhD) can be reviewed at the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Cardiology (registered No. ____). Address: 100109, Tashkent, st. Osiyo, 4. (Address: 100109, Tashkent, Yunusobod district, Osiyo st., 4. Tel / Fax (+99871) 268 94 94, e-mail: cardiocenter@ssv.uz).

The abstract of the dissertation sent out on "___" _____ 2024
(Registry record No. ____ dated "___" _____ 2024 year).

R.D.Kurbanov

Chairman of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

G.U.Mullabaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

A.B.Shek

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of (PhD) dissertation)

The aim of the study improving the assessment of the severity of patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes mellitus who underwent COVID-19 based on diagnostic criteria of endothelial dysfunction and intracardiac hemodynamics in patients.

The object of the study: 120 patients with coronary heart disease on the background of type 2 diabetes mellitus who underwent COVID-19 as the main group and 30 practically healthy individuals as the control group.

The scientific novelty of the research is as follows:

It was proven that COVID-19 infection is associated with weight gain, deterioration in blood pressure control, and a decrease in endothelium-dependent vasodilation.

The study confirmed a higher incidence of pulmonary hypertension, thickening of the intima-media complex, and atherosclerotic lesions of the carotid arteries in this patient group.

It was proven that elevated levels of inflammatory markers are closely associated with the deterioration of endothelium-dependent vasodilation.

The waist-to-hip ratio, intima-media complex thickness, and interleukin-6 levels were confirmed as important indicators for assessing the risk of cardiovascular complications.

Implementation of the research results. Based on scientific findings obtained in the framework of optimizing approaches to the prevention of cardiovascular diseases at the primary healthcare level.

A methodological guide titled "Improving diagnostic principles of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus after COVID-19" has received endorsement from the Ministry of Health (Conclusion No. 01/27, dated June 25, 2024). This guide aims to enhance patients' quality of life, reduce early disability rates, and optimize treatment strategies.

The scientific results obtained on improving diagnostic principles of endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus after COVID-19 have been implemented into the healthcare system. These results are actively used in the clinical practice of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation (Order No. 53, October 30, 2023), the Tashkent Region Branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medicine (Order No. 151, November 4, 2023), the Tashkent Regional Somatic Diseases Hospital (Order No. 70, November 13, 2023), and the Republican Scientific Center for Emergency Medicine (Order No. 02-05/2417, November 22, 2023). The practical application of these results has made it possible to improve the quality of early diagnosis, treatment, and prognosis of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus after COVID-19. It has also helped to select optimal strategies for comprehensive treatment, reduce hospital stays, and enhance patients' quality of life.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 124 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ubaydullaev Sh.A., Alyavi A.L. Changes of the endothelial properties in patients with coronary artery disease after COVID-19 // GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 2022, 21(02), 269–273 (IF: 6,25; 35:CrossRef).

2. Ubaydullaev Sh.A., Alyavi A.L. Central hemodynamic parameters and endothelial function in patients with coronary artery disease with diabetes mellitus who underwent COVID-19 // Magna Scientia Advanced Research and Reviews, 2023, 07(01), 129–133 (IF: 4,25; 12:Index Copernicus).

3. Аляви А.Л., Убайдуллаев Ш.А. Covid-19 да эндотелий дисфункцияси, ривожланиш механизми ва даволаш тамоиллари // Терапевтический вестник Узбекистана. - 2023, №1, С.200-205 (14.00.00; №7).

4. Ubaydullaev Sh.A., Alyavi A.L. Endothelial function after COVID-19 in patients with coronary artery disease // O'zbekiston harbiy tibbiyoti. - 2023. № 1. С.20-24 (14.00.00; №26).

5. Ubaydullaev Sh.A., Alyavi A.L. Ubaydullaeva Sh.M. Latipov N.M. Нарушение эндотелиальной функции после COVID-19 у больных ИБС на фоне сахарного диабета // Tibbiyotda yangi kun. – 2024. 4 (66). С.476-484 (14.00.00; №22).

II бўлим (II часть; II part)

6. Аляви А.Л., Убайдуллаев Ш.А. Yurak ishemik kasalligi hamda 2 tip qandli diabet bilan og'riqan bemorlarda COVID-19 dan keyingi endoteliy disfunktsiyasini tashxislash tamoyillarini takomillashtirish // Услужий тавсиянома, 2023.

7. Ubaydullaev Sh.A. Qandli diabet fonida yurak ishemik kasalligi bilan og'riqan va COVID-19 o'tkazgan bemorlarda markaziy gemodinamika funksional holatni va endothelial funksiyasini tashxislash algoritmi // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur. 12.02.2024. DGU 202401439.

8. Alyavi A.L., Ubaydullaev Sh.A. Assessment of endothelial function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus after COVID-19 // Кардиология Узбекистана (Ўзбекистон Кардиологияси). - 2022, №3, С.107.

9. Alyavi A.L., Ubaydullaev Sh.A. Assessment biochemical parameters of blood in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus after COVID-19 // Кардиология Узбекистана (Ўзбекистон Кардиологияси). - 2022, №3, С.108.

10. Alyavi A.L., Ubaydullaev Sh.A. Functional state of the central hemodynamic indexes in patients with coronary artery disease and type two

diabetets mellitus after COVID-19 // Кардиология Узбекистана (Ўзбекистон Кардиологияси). - 2022, №3, С.109.

11. Alyavi A.L., Ubaydullaev Sh.A. Changes of the endothelial functional properties in ischemic heart disease on the background of the type 2 diabetes mellitus after COVID-19 // Терапевтический вестник Узбекистана (Ўзбекистон терапия ахборотномаси). - 2022, №3, С. 48-49.

12. Alyavi A.L., Ubaydullaev Sh.A. Changes of the biochemical indexes after COVID-19 in patients with ischemic heart disease on the background of the type 2 diabetes mellitus // Терапевтический вестник Узбекистана (Ўзбекистон терапия ахборотномаси). - 2022, №3, С. 49.

13. Alyavi A.L., Ubaydullaev Sh.A. Central hemodynamic indexes in coronary artery disease on the background of the type 2 diabetes mellitus after COVID-19 // Терапевтический вестник Узбекистана (Ўзбекистон терапия ахборотномаси). - 2022, №3, С. 55-56.

14. Uzokov J.K., Alyavi B.A., Ubaydullaev Sh.A. Endothelial functional status in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus after COVID-19 // Journal of hypertension. – 2023, 41(1), e207-e207.

15. Аляви А.Л., Убайдуллаев Ш.А. Қандли диабет фонида кечаётган юрак иемик касаллиги билан оғриган беморларда COVID-19 дан кейинги эндотелий фаолиятининг кўрсаткичлари // Терапевтический вестник Узбекистана (Ўзбекистон терапия ахборотномаси). - 2023, №2, С. 42.

16. Ubaydullaev Sh.A., Alyavi A.L. Endothelial functional status in patients with atherosclerotic coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus after COVID-19 // European journal of clinical investigation. - 2023, 53(S1):59.

17. Ubaydullaev Sh.A., Alyavi A.L., Uzokov J.K. Endothelial functional status in patients with atherosclerotic coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus after COVID-19 // Atherosclerosis. – 2023, 379, S155.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 4,25. Адади 100 дона. Буюртма № 49/24.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирограф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.