

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУХИТДИНОВА ОМИНА ЮСУП ҚИЗИ

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯДАН КЕЙИН ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ
БЎЛГАН БЕМОРЛАРНИНГ ЖИГАР ДИСФУНКЦИЯСИ ФОНИДА
КЛИНИК ВА АНГИОГРАФИК КЎРСАТКИЧЛАРИ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мухитдинова Омина Юсуп қизи

Реваскуляризациядан кейин юрак ишемик касаллиги

бўлган беморларнинг жигар дисфункцияси фонида

клиник ва ангиографик кўрсаткичлари..... 3

Мухитдинова Омина Юсуп қизи

Клинико-ангиографические показатели

у больных ИБС после реваскуляризации

на фоне дисфункции печени..... 27

Muxitdinova Omina Yusup qizi

Clinical and angiographic indices in patients with

coronary heart disease after revascularization

against the background of liver dysfunction..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 56

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУХИТДИНОВА ОМИНА ЮСУП ҚИЗИ

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯДАН КЕЙИН ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ
БЎЛГАН БЕМОРЛАРНИНГ ЖИГАР ДИСФУНКЦИЯСИ ФОНИДА
КЛИНИК ВА АНГИОГРАФИК КЎРСАТКИЧЛАРИ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.1.PhD/Tib4238 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Раимкулова Нарина Робертовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Каримов Маъриф Шакирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алимов Дониёр Анварович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд Давлат тиббиёт университети

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморлар ва айниқса метаболик бузилишлар, шу жумладан жигар дисфункцияси билан биргаликда юрак-қон томир ҳодисалари ривожланишининг жуда юқори хавф гуруҳига киради. Масалан, коронар атеросклероз ва қандли диабет бўлганида ишемик ҳодисалар бошланиш хавф 2-4 баравар кўпайиши маълум¹. Адабиётларда келтирилганидек, ЮИК кечишида жигар муқаррар иштирок этадиган бузилган метаболизмнинг патогенетик таъсир механизмлари - семизлик, қандли диабет - етарлича ўзгарувчан бўлиб, тизимли сушт кечувчи яллиғланишнинг бошланишини, шу жумладан ёғ тўқимаси томонидан ишлаб чиқарилган биологик фаол моддалар ва тизимли яллиғланиш (цитокинлар, лептин ва адипонектин мувозанати бузилиши), коагулянт ҳамда антикоагулянт, ва липид алмашинуви омиллари ҳамда бошқаларни ўз ичига олади.

Тери орқали коронар аралашувдан кейин антитромботик терапиянинг ижобий таъсири шубҳасиз, аммо хавфсизроқ даволаш схемаларини танлашни ҳисобга олган ҳолда айниқса жигар дисфункциясида кўшимча тадқиқотларни талаб қилади. Жигар дисфункцияси билан биргаликда тери орқали коронар аралашувларни ўтказган сурункали юрак ишемик касаллиги мавжуд беморларда баъзи даволаш схемаларининг самарадорлиги тўлиқ аниқланмаган. Шундай шароитда, клиник ва ангиографик кўрсаткичларни чуқур таҳлил қилиш ҳамда индивидуал ёндашувни қўллаш орқали оптимал терапевтик стратегияни белгилаш муҳим аҳамият касб этади.

Сўнгги йилларда Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимида қатор узлуксиз ислохотлар амалга оширилмоқда. Аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш соҳасида ушбу мақсадлар учун ажратилаётган молиявий ва моддий имкониятлардан фойдаланган ҳолда ривожланишнинг янги йўллари изланмоқда. Замонавий ижтимоий-иқтисодий шароитларни ҳисобга олган ҳолда, даволаш-профилактика муассасалари фаолиятининг асосий мақсади бюджет ва ундан ташқари молиялаштириш шароитида аҳолини сифатли тиббий ёрдам билан таъминлаш ҳамда тиббий хизматлар бозорида пул маблағлари манбаларини топиш зарурати ҳисобланади. Бундай чора-тадбирларни амалиётга жорий этиш бюджет харажатларини пировард ижтимоий-иқтисодий натижаларга эришишга йўналтириш, жаҳон сифат стандартларига жавоб берадиган даволаш-профилактика муассасалари ва тиббиёт муассасалари фаолиятини смета асосида молиялаштиришдан пировард натижаларга ҳақ тўлашга ўтиш учун мустаҳкам пойдевор яратиш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПФ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси

¹ Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Некрасова Т.А., Бахрак Е.В. Прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом — на что обратить внимание. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6030. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6030>. EDN: DPDOQ

Вазирлар Маҳкамасининг 2022 йил 4 апрелдаги 153-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади².

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Куп сонли тадқиқотларда келтирилганидек, турли даражадаги жигар шикастланиши бўлган беморларда юрак ишемик касаллигининг (ЮИК) ривожланиши нохуш прогноз ва юқори ўлим билан боғлиқ. Жигар трансплантацияси учун навбатда турган айрим беморларда ҳам ушбу гуруҳга мансуб, Сўнгги йилларда ЮИКни эрта ташхислаш ва даволаш бўйича сезиларли ютуқларга эришилган бўлса ҳам, ушбу тоифадаги беморлар учун ҳамон кўплаб ҳал қилинмаган муаммолар мавжуд.

Ўтган асрнинг охирида жигар циррози билан оғриган беморлардаги паст қон босими ва паст холестерин даражаси сабабли юрак ишемик касаллигининг ривожланишидан ҳимояланган деб ҳисобланган. Бироқ, сўнгги маълумотлар шуни тасдиқладики, турли даражадаги жигар шикастланиши, шу жумладан унинг цирроз босқичи мавжуд беморлар популяциясида ЮИК умумий популяцияга нисбатан кўпроқ учрайди. Жигар дисфункцияси аниқланган беморларда ЮИКнинг тарқалиши 1,7 дан 27% гача ўзгариб туради ва унинг трансплантацияси жараёнида ва ундан кейин юқори ўлим билан боғлиқ. Реваскуляризацияни бошдан кечирган ёндош жигар патологияси бўлган ЮИК билан оғриган беморларнинг юрак-қон томир ва экстракардиал натижаларига таъсир қилувчи хавф омиллари масаласи ўрганилмаган.

Замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, жигар циррози билан оғриган беморларда субклиник ва клиник жиҳатдан ифодаланган атеросклероз, шу жумладан коронар артерияларнинг шикастланиши умумий популяцияга

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2022 — 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

караганда сезиларли даражада юқори (Kalaitzakis E. et al., 2009; Zhao Y. et al., 2018). Жигар касалликларида юрак асоратлари патогенезида томирлар реактивлигининг бузилиши, яллиғланиш олди цитокинларининг фаоллашуви, гиперкоагуляция ва оксидатив стресс муҳим ўрин тутди. Проспектив когорт тадқиқот маълумотларига кўра, ЮИК жигар циррози билан оғриган беморларда 20% ҳолларда аниқланган, бу тегишли ёш ва жинс учун кутилган даражадан сезиларли даражада ошган (Kalaitzakis E. et al., 2009).

Кўшимча тадқиқотлар метаболик синдром, семизлик, диабет ва артериал гипертензия негизда цирроз билан оғриган беморларда ЮИКнинг қўп тарқалишини тасдиқлади (Saleh M. et al., 2021). Шу билан бирга, миокард реваскуляризациясидан кейинги натижаларни башорат қилишда алоҳида лаборатория маркерлари - билирубин, альбумин, трансминазалар, шунингдек, композит индексларнинг роли ноаниқлигича қолмоқда. Мавжуд тадқиқотларнинг аксарияти ретроспектив характерга эга, гетероген киритиш мезонлари ва намуналарнинг чекланган ҳажми мавжуд бўлиб, бу хулосаларнинг ишончлилигини пасайтиради ва ЮИК ва ёндош жигар патологияси бўлган беморлар иштирокида катта мақсадли тадқиқотлар ўтказишни талаб қилади (Zhao Y. et al., 2018; Saleh M. et al., 2021).

Тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассаси ёки илмий-тадқиқотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 “Сурункали касалликларни замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг истиқболли йўллари ишлаб чиқиш” (2022-2025 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: ЮИК билан оғриган беморларда тери оркали коронар аралашувдан кейин клиник-функционал ўзгаришлар, коморбидлик негизи ва хавфларни шаклланишида жигар дисфункциясининг аҳамиятини аниқлаш ва асоратларни олдини олишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЮИК билан оғриган беморларнинг клиник- функционал ҳолатини ва коморбидлик негизда жигар дисфункциясига боғлиқ равишда баҳолаш;

коронар артериялар шикастланиши ва юракнинг эхокардиографик кўрсаткичлари ва эндотелиал дисфункция даражасини қиёсий баҳолашни ҳамда уларнинг тери оркали коронар аралашув ўтказилган ЮИК билан оғриган беморларда жигар дисфункцияси даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш;

ЮИК аниқланган ва жигар функцияси бузилиши мавжуд ҳамда мавжуд бўлмаган беморларда иммунологик ўзгаришларни ўрганиш;

ЮИК бўлган ва жигар функцияси бузилиши мавжуд ҳамда мавжуд бўлмаган беморларда С-реактив оқсил, интерлейкин-6 ва ўсимта некрози омили - α каби яллиғланиш маркерларининг таркибини ўрганиш;

ЮИК ва тери оркали коронар аралашув бўлган беморларда жигар шикастланишини мавжудлигига боғлиқ ҳолда стентнинг клиник рестенози

хавфининг кўп қиррали регрессия таҳлилини ўтказиш ҳамда улар учун терапевтик аралашув алгоритмини таклиф қилиш.

Тадқиқот объекти сифатида «Республика терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» муассасасида кузатув ва даволанишда бўлган, ЮИК билан оғриган, тери орқали коронар аралашув ўтказилган 45 ёшдан 70 ёшгача бўлган 124 нафар бемор – эркаклар ва аёллар иштирок этди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида коморбид фон, биокимёвий кўрсаткичлар (АЛТ, АСТ), липид профили, ферритин, Д-димер, жигар ультратовуш текшируви, тизимли яллиғланиш маркерлари (С-реактив оксил, интерлейкин-6 ва ўсимта некрози омили - α , лейкоцитлар), эхокардиография ва доплерфлоуметрия, реактив гиперемия синамаси, коронароангиографиялар ўтказилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертациядаги тадқиқотлар биокимёвий, асбобий ва кам инвазив реваскуляризация усуллари ҳамда статистик таҳлилларидан фойдаланган ҳолда олиб борилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi қуйидагилардан иборат:

юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда тери орқали коронар аралашувлар ўтказилгандан кейин жигар дисфункциясининг мавжудлиги клиник жиҳатдан аҳамиятли рестеноз ва узок муддатли прогнозларнинг ёмонлашувининг мустақил детерминанти эканлиги аниқланган;

юрак ишемик касаллиги ва ёндош жигар дисфункцияси билан оғриган беморларда тери орқали коронар аралашувдан кейинги эрта муддатларда реактив гиперемиянинг пасайиши ва тизимли яллиғланишнинг кучайиши [С-реактив оксил, интерлейкин-6] билан кечадиган эндотелий дисфункцияси кузатилиши ва у натижаларга салбий таъсир кўрсатиши асосланган;

реваскуляризациядан кейинги эрта муддатларда жигар дисфункцияси мавжуд бўлган беморларда яллиғланиш олди цитокинлари [α -ўсма некроз омили, ИЛ-6] устунлиги иммунологик бузилишлар ривожланиши билан бирга стандарт даво самарадорлигига салбий таъсир кўрсатиши асосланган;

тери орқали коронар аралашувидан кейин юрак ишемик касаллиги ва жигар дисфункцияси мавжуд беморларда комбинацияланган даво таркибида левокарнитинни қўллаш клиник натижаларни яхшилаш, яллиғланиш маркерлари даражасини пасайтириш ва эндотелиал функция кўрсаткичларини яхшилаш имконини берганлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Жигар дисфункцияси ва периферик томирларни қайта моделлаштириш даражаси ўртасидаги боғлиқликни ҳисобга олган ҳолда, комплекс баҳолаш мақсадида ЮИК мавжуд барча беморларга жигар функциясини текширишни ўтказиш тавсия этилади;

Жигар дисфункцияси кузатилган ЮИК бўлган беморларда дори терапиясининг самарадорлигини баҳолаш учун нафақат субъектив баҳолаш мезонларидан, балки эндотелия функциясини текшириш ҳам керак;

Тери орқали коронар аралашув ўтказилган жигар дисфункцияси кузатилган ЮИК бўлган беморларни даволашни муқобиллаштириш

мақсадида антиоксидант левокарнитинни қўллаш, нафақат касалликнинг клиник кўринишини, балки тизимли секин кечувчи яллиғланиш маркерларини, шунингдек, эндотелиал функцияни ҳам яхшилайти.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, тери орқали коронар аралашув ўтказган ЮИК билан оғриган беморларда жигар функционал ҳолатининг ўзига хослиги, эндотелиал функция, ушбу тоифадаги беморларда тизимли суст кечувчи яллиғланиш маркерлари ҳамда статистик тадқиқот усуллари, маълумотларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Олинган илмий ва амалий натижалар жигарнинг функционал ҳолатига боғлиқ ҳолда дифференциал ёндашув зарурлигини тавсия қилиш имконини беради. Эҳтиёткорона схемалардан, шунингдек, антиоксидантлардан қўшимча фойдаланиш турли хил антитромботик терапия режимлари негизда реваскуляризациядан кейин ЮИК бўлган беморларнинг жигар ҳолатини баҳолашнинг самарали усули сифатида тери орқали коронар аралашув ўтказилган беморларни постинвазив даволаш учун зарурий шартдир. Реваскуляризациядан сўнг, оғирлаштирувчи омиллар нафақат жигар дисфункцияси ва улар билан боғлиқ метаболик бузилишлар, балки тизимли секин кечувчи яллиғланиш маркерларининг мавжуд жигар шикастланиши даражаси билан боғлиқ.

Тадқиқотнинг амалий натижалари жигарнинг функционал ҳолатини ўрганиб, тизимли яллиғланиш ва иммунологик силжишлар мавжудлигини аниқлаб унинг дисфункцияси мавжудлигига боғлиқ ҳолда тиббий аралашув ҳажмини аниқлашга, бу эса соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғини даражасида терапевтик ва диагностик тадбирларни ўтказишга имкон беради. ЮИК мавжуд беморларда тери орқали коронар аралашувдан кейин тегишли метаболик ўзгаришларни ва жигар шикастланишини эътиборга олган ҳолда миокард реваскуляризациясидан сўнг турли хил терапия схемаларини оғиз орқали қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Реваскуляризациядан кейин юрак ишемик касаллиги бўлган беморларнинг жигар дисфункцияси фонида клиник ва ангиографик кўрсаткичларни баҳолашдан олинган илмий натижаларига асосида:

биринчи илмий янгилик: юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда тери орқали коронар аралашувлар ўтказилгандан кейин жигар дисфункциясининг мавжудлиги клиник жиҳатдан аҳамиятли рестеноз ва узок муддатли прогнозларнинг ёмонлашувининг мустақил детерминанти эканлиги аниқланганлиги Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий маркази Андижон филиали 12.02.2025 йилдаги 42-сон буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий маркази Наманган филиали

14.02.2025 йилдаги 24и/т-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025йил 25 апрелдаги 16/26 -сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: ишлаб чиқилган хавфни эрта табақалаштириш алгоритми рестеноз эҳтимоли юқори бўлган беморларни ўз вақтида аниқлаш ва кейинги давони мослаштириш имконини беради, бу эса жиддий юрак асоратлари сонини камайтиришга ва ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. Иқтисодий самарадорлиги: такрорий реваскуляризация сонини минималлаштириш бюджет маблағларини тежаш имконини беради, қўшимча муолажалар учун харажатларни олдини олади. Хулоса: тери орқали коронар аралашувдан кейин юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда хавфнинг табақаланиш алгоритмига жигарнинг функционал ҳолатини баҳолашни киритиш рестеноз ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни ва нохуш узоқ муддатли натижаларни ўз вақтида аниқлаш, даволаш тактикасини мослаштириш ва шу билан даволаш самарадорлигини ошириш, такрорий касалхонага ётқизишни камайтириш ва касалликнинг клиник кечишини яхшилаш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: юрак ишемик касаллиги ва ёндош жигар дисфункцияси билан оғриган беморларда тери орқали коронар аралашувдан кейинги эрта муддатларда реактив гиперемиянинг пасайиши ва тизимли яллиғланишнинг кучайиши [С-реактив оксил, интерлейкин-6] билан кечадиган эндотелий дисфункцияси кузатилиши ва у натижаларга салбий таъсир кўрсатиши асосланганлиги Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий маркази Андижон филиали 12.02.2025 йилдаги 42-сон буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий маркази Наманган филиали 14.02.2025 йилдаги 24и/т-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025йил 25 апрелдаги 16/26 -сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: постваскуляризация даврида эндотелиал функция ва яллиғланиш маркерларини мунтазам мониторинг қилиш зарурлигини асослаш юқори хавф гуруҳидаги беморларда иккиламчи профилактикани оптималлаштириш имконини берган. Иқтисодий самарадорлиги: эндотелиал дисфункцияни ўз вақтида аниқлаш ва яллиғланишни тузатиш такрорий касалхонага ётқизиш сонини камайтиришга ва шифохонага даволаниш учун маблағларни тежашга олиб келади. Хулоса: юрак ишемик касаллиги ва жигар дисфункцияси бўлган беморларда тери орқали коронар аралашувдан сўнг эрта эндотелиал дисфункция ва тизимли яллиғланишнинг ривожланиши кузатув дастурига қон томир тонуси ва яллиғланиш маркерларини мажбурий назорат қилишни киритишни талаб қилади, бу эса ўз вақтида профилактика ва даволаш чораларини кўриш, иккиламчи профилактика самарадорлигини ошириш, асоратлар сонини камайтириш имконини беради.

учинчи илмий янгилик: реваскуляризациядан кейинги эрта муддатларда жигар дисфункцияси мавжуд бўлган беморларда яллиғланиш олди цитокинлари [α -ўсма некроз омили, ИЛ-6] устунлиги иммунологик бузилишлар ривожланиши билан бирга стандарт даво самарадорлигига салбий таъсир кўрсатиши асосланганлиги Республика ихтисослаштирилган

кардиология илмий-амалий маркази Андижон филиали 12.02.2025 йилдаги 42-сон буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий маркази Наманган филиали 14.02.2025 йилдаги 24и/т-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025йил 25 апрелдаги 16/26 -сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: беморлар ҳолатини баҳолаш алгоритмларига иммунологик кўрсаткичларни киритиш касалликларнинг ривожланишини олдини олишга қаратилган шахсийлаштирилган даволаш стратегияларига ўтиш имконини берган. Иқтисодий самарадорлиги: оғир асоратлар ва такрорий инвазив муолажалар сонининг камайиши соғлиқни сақлаш тизимига молиявий юкни оптималлаштириш имконини беради. Хулоса: Реваскуляризациядан кейинги эрта муддатларда иммунологик бузилишларни, хусусан ЎНО- α ва ИЛ-6 гиперэкспрессиясини аниқлаш ЮИК ва жигарнинг ёндош дисфункцияси бўлган беморларда даволашга иммуномодуловчи ёндашувларни тавсия этиш зарурлигини асослайди.

тўртинчи илмий янгилик: тери орқали коронар аралашувидан кейин юрак ишемик касаллиги ва жигар дисфункцияси мавжуд беморларда комбинацияланган даво таркибида левокарнитинни қўллаш клиник натижаларни яхшилаш, яллиғланиш маркерлари даражасини пасайтириш ва эндотелиал функция кўрсаткичларини яхшилаш имконини берганлиги аниқланганлиги Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий маркази Андижон филиали 12.02.2025 йилдаги 42-сон буйруғи ва Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий маркази Наманган филиали 14.02.2025 йилдаги 24и/т-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025йил 25 апрелдаги 16/26-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: левокарнитинни қўллаш орқали терапевтик имкониятларни кенгайтириш беморларнинг постваскуляризация асоратларга чидамлилигини ошириш ва реал клиник амалиётда ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилаш имконини берган. Иқтисодий самарадорлиги: левокарнитинни қўллаш фонид асоратлар ривожланиши ва касалхонага ётқизиш хавфини камайтириш юқори харажатли даволаш тадбирларига бўлган эҳтиёжни камайтириш имконини беради. Хулоса: юрак ишемик касаллиги ва тери орқали коронар аралашувдан кейин жигар дисфункцияси бўлган беморларда комплекс терапия таркибида левокарнитинни қўллаш яллиғланишга қарши ва эндотелиопротектив таъсирни таъминлайди, касалликнинг клиник кечишини яхшилади, асоратлар ва такрорий касалхонага ётқизиш эҳтимолини камайтиради ва шу билан ушбу тоифадаги беморларни постинвазив даволашнинг ҳам клиник, ҳам иқтисодий самарадорлигини оширади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 5 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий

натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 95 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ушбу диссертация тадқиқотининг долзарблиги ва зарурийлиги асосланган, мақсад ҳамда вазифалари белгиланган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, ушбу тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлигини таъкидланган, унинг амалий натижалари ва илмий янгилиги тақдим этилган. Натижаларнинг ишончлилиги ва илмий-амалий аҳамияти кўрсатилган, олинган натижаларнинг тадбиқ этилганлиги, муҳокамадан ўтганлиги, чоп этилган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Миокард реваскуляризациясига муҳтож юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларни бошқариш (адабиёт шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида жаҳон адабиёти маълумотларининг, шу жумладан халқаро кўрсатмаларнинг ҳар томонлама таҳлили тақдим этилган. Унда тизимли яллиғланиш, оксидловчи стресс ва эндотелиал дисфункциянинг ролига алоҳида эътибор берилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида унинг объекти, предмети, материаллари ва усуллари ёритилган. Тадқиқот усуллари аниқ тузилган ва: ЮИК бўлган 124 беморни (жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган ҳолда) истиқболли текшириш; биокимёвий, эхокардиографик ва ангиографик тадқиқотлар ўтказиш; яллиғланиш маркерларини (СРО, ИЛ-6, ЎНО- α) ва эндотелиал функцияни ўрганиш; статистик ишлов бериш усулларини қўллаш, шу жумладан кўп ўлчовли регрессия таҳлилини ўз ичига олади.

Беморлар тери орқали коронар аралашув ўтказилганидан кейин 1 йил давомида кузатилган ва даволанган, сўнгра уларнинг маълумотлари иккиламчи нуқталарда таққосланди. Клиник-демографик тавсифлар дастлабки ва 12 ойлик терапия динамикасида амалга оширилган.

Барча субъектлар тадқиқотда қатнашиш учун ёзма маълумотли розилик тақдим этганлар. Танлаш мезонларига мос бўлган беморлар қуйидаги алгоритм бўйича текширилди: юрак-қон томир хавф омилларини аниқлаш (ёши, жинси, чекиш, гипертония, қандли диабет, дислипидемия, тана массаси индекси ва ЮИК оилавий тарихи). Коронар этишмовчиликни кўрсатадиган белгиларни баҳолаш, масалан, зўриқишда кўкрак қафасидаги типик оғриқлар ва коронар даволаш бўлимига стабил зўриқиш стенокардияси билан ётқизилиш тарихи. Бирламчи якуний нуқта МАСЕ бўлиб, у TLR, TVR, АКШ, МИ, БМҚАЎБ, стент тромбози, кучли қон кетиши, юрак ва юракдан ташқари

дарҳол ва 12 ой давомида ўлим. Иккиламчи якуний нуқта ишемик кўкрак оғриғининг такрорланиши, ижобий стресс электрокардиограммаси ва эхокардиёграфияда девор ҳаракатининг янги аномалияси билан исботланган стентнинг клиник рестенози эди. Стентнинг клиник рестенози коронар ангиография билан ҳужжатлаштирилган.

Диссертатсиянинг «**Жигар дисфункцияси бўлган беморларда юрак ишемик касаллигининг клиник белгиларини ўрганиш**» деб номланган учинчи бобида ЮИК ва жигар дисфункцияси бўлган беморларда қўшимча хавф омилларини ўрганиш ёритилган.

Ушбу муаммони ҳал қилиш учун ЮИК тасдиқланган ташхиси билан жигар дисфункцияси бўлган беморлар тадқиқотга киритилди. Улар аниқланган юрак-қон томирлар хавф омиллари бўйича мойиллик кўрсаткичлари асосида юрак-қон томир касалликлари ва жигарлари соғлом бўлган ЮИК билан оғриган назорат гуруҳи беморлари билан таққосланди.

Жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг ва назорат гуруҳининг, яъни жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг дастлабки хусусиятлари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган юрак ишек касаллиги билан оғриган беморларнинг тавсифи

	Жигар дисфункцияси бўлмаган (n=40)	Жигар дисфункцияси бўлган (n=84)
Ёши	55±1,3	53,9±0,8
ТМИ	26,2±0,5	27,4±0,7
ХНН	1,47±0,03	1,48±0,03
Тромбоцитлар × 10 ³ /мм ³	180,7±2,2	126,8±1,3***
СЮЕ д (г.)	7,9±1,9	4,8±1,1
Бел айланаси (см)	91,6±1,4	97,4±2,1*
САБ (мм рт. ст.)	163,7±3,9	165,1±4,8
ДАБ (мм рт. ст.)	108,4±2,5	104,2±3,9
Қонда холестерин (ммоль/л)	6,5±0,4	8,1±0,5*
Қонда триглицеридлар (ммоль/л)	2,3±0,2	2,9±0,6
ХСЮЗЛП (ммоль/л)	1,2±0,1	1,3±0,1
ХСПЗЛП (ммоль/л)	6,5±0,5	7,6±0,6
Атерогенлик коэффициенти	5,3±0,5	5,9±0,9

Изоҳ: * P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 - жигар дисфункцияси бўлмаган гуруҳга нисбатан статистик аҳамиятга эга.

Беморларнинг клиник тавсифлари қуйидагича тақдим этилди: беморларнинг умумий намунаси ЮИК билан жигар дисфункцияси бўлган ёки бўлмаган 124 бемордан иборат. Улардан 84 нафар беморда қуйида санаб ўтилган турли сабабларга кўра жигар дисфункцияси бўлган. ЮИК билан

оғриган 40 нафар беморларда жигар дисфункцияси бўлмаган ва назорат гуруҳини ташкил этганлар.

Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатадики, ЮИК ва жигар дисфункцияси бўлган беморлар жигар дисфункцияси бўлмаган беморларга нисбатан юқори ТИМ, катгароқ бел айланаси, тромбоцитлар сонининг камлиги ва юқори умумий холестерин даражаси билан тавсифланади. Бу фарқлар юрак-қон томир касалликлари ва жигар дисфункцияси бўлган беморларда метаболик ва липид касалликларини диққат билан кузатиш ва даволаш зарурлигини таъкидлайди.

Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва жигар дисфункцияси бўлган беморларда коморбид ҳолатларни ўрганиш ҳамдош касалликларни даволаш прогнози ва натижасига таъсирини тушуниш учун муҳимдир. 2-жадвалда жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган беморларда нобоп оқибатларнинг хавф нисбати (РР) ва имкониятлар нисбати (ОР) келтирилган.

2-жадвал

Юрак ишек касаллиги билан оғриган жигар дисфункцияси бўлган/бўлмаган беморларда коморбид негиз

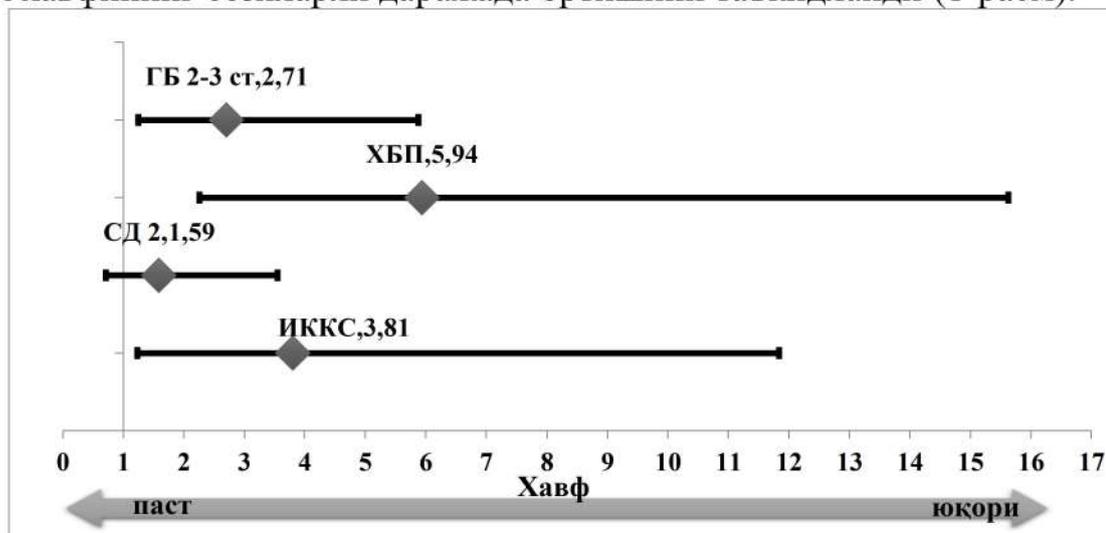
	Жигар дисфункцияси бўлмаган (n=40)	Жигар дисфункцияси бўлган (n=84)	РР (нис.хавф)	ОР (одд.нис.)
Гипертония касаллиги	17 (42,5%)	56 (66,7%)	1,57 (1,06-2,32)	2,71 (1,25-5,88)
Сурункали обструктив ўпка касаллиги	1 (2,5%)	21 (25%)	10 (1,39-71,74)	13 (1,68-100,53)
Сурункали буйрак касаллиги	6 (15%)	43 (51,2%)	3,41 (1,58-7,34)	5,94 (2,26-15,63)
2-тоифа қандли диабет	12 (30%)	34 (40,5%)	1,35 (0,79-2,32)	1,59 (0,71-3,55)
Инфарктдан кейинги кардиосклероз	4 (10%)	25 (29,8%)	2,98 (1,11-7,99)	3,81 (1,23-11,84)

Гипертония касаллиги жигар функцияси бузилган беморларда сезиларли даражада тез-тез учрайди (42,5% га нисбатан 66,7%). Ушбу гуруҳ учун нисбий хавф (РР) 1,57 (95% ИО 1,06-2,32) ни ташкил қилади, бу ушбу беморларда гипертония хавфи ортишидан далолат беради. Имкониятлар нисбати (ОР) шунингдек, жигар дисфункцияси бўлган беморларда гипертония эҳтимоли сезиларли даражада ошганини кўрсатди (ОР 2,71, 95% ИО 1,25-5,88).

Жигар дисфункцияси бўлган беморларда СОЎК мавжудлиги жигар дисфункцияси бўлмаган беморлардаги 2,5% га нисбатан 25% ни ташкил қилади. Бу ушбу соморбидлик учун нисбий хавфнинг (РР 10, 95% ИО 1,39-71,74) ва коэффициент нисбатининг (ОР 13, 95% ИО 1,68-100,53) сезиларли ўсишини акс эттиради.

Сурункали буйрак касаллиги (СБК) жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 51,2 % ида, дисфункцияси бўлмаган беморларнинг эса 15 % ида учрайди. Нисбий хавф 3,41 (95% ИО 1,58-7,34) ва эҳтимоллик нисбати

5,94 (95% ИО 2,26-15,63) бўлиб, жигар дисфункцияси бўлган беморларда СБК хавфининг сезиларли даражада ортишини таъкидлайди (1-расм).



1-расм. Коморбид негизга боғлиқ хавф ва салбий оқибатлар нисбати

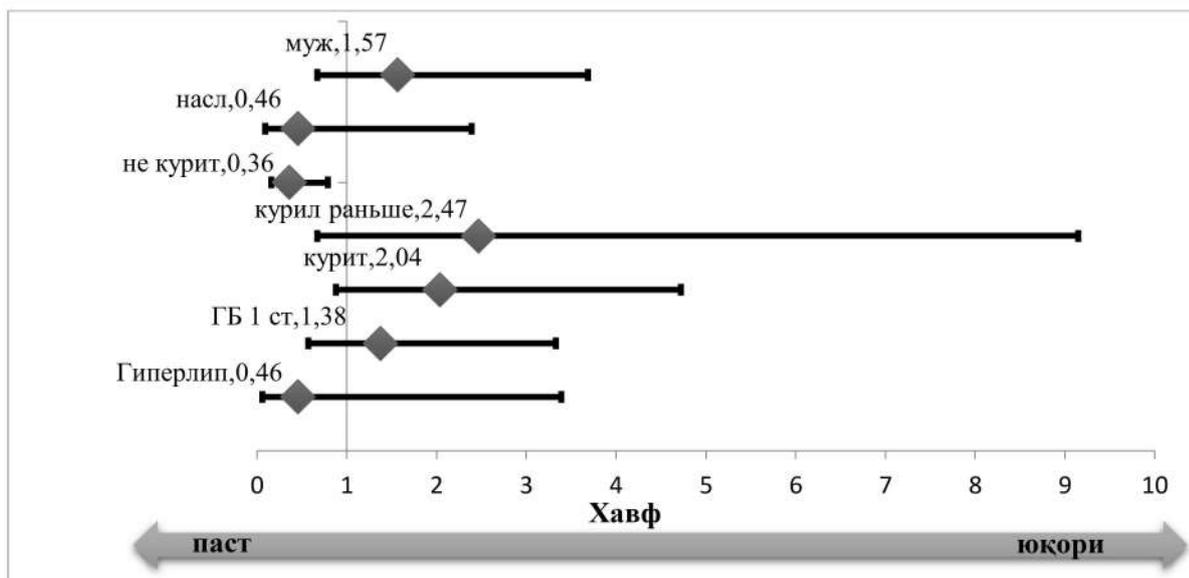
Нисбий хавф ва оддс нисбати таҳлилига асосланиб, чекиш ва қандли диабет, гиперлипидемия ЮИК ва жигар дисфункцияси бўлган беморларда муҳим хавф омиллари эканлиги ҳақида хулоса қилиш мумкин. Жинс, ирцият, артериал гипертензия каби бошқа параметрлар гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатмади. Қандли диабет ва чекиш ЮИК ва жигар дисфункцияси бўлган беморларни даволашда қўшимча эътибор талаб қиладиган энг муҳим хавф омиллари ҳисобланади

Таққосланган гуруҳлар, шунингдек, юрак ишемик касаллиги, оилавий анамнезда артериал гипертензия, қандли диабетнинг 2-тоифаси ва дислипидемия каби кўрсаткичлар бўйича қиёсланиши мумкин бўлган. ЮИКнинг клиник кўриниши биринчи ва иккинчи гуруҳдаги беморлар ўртасида статистик жиҳатдан қиёсланиши мумкин бўлган (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

Юрак ишек касаллиги бўлган беморларда жигар дисфункциясининг мавжудлиги ва турли хавф омиллари ўртасидаги боғлиқлик

Кўрсаткич	Жигар дисфункцияси бўлмаган (n=40)	Жигар дисфункцияси бўлган (n=84)	РР (нис. хавф)	ОР (отн шансов)
Эркаклар	28 (70%)	66 (78,6%)	1,12 (0,89-1,41)	1,57 (0,67-3,69)
ЮҚТК ирсий мойиллик	3 (7,5%)	3 (3,6%)	0,48 (0,1-2,27)	0,46 (0,09-2,39)
Чекмайди	27 (67,5%)	36 (42,9%)	0,63 (0,45-0,87)	0,36 (0,16-0,79)
Илгари чекиш	3 (7,5%)	14 (16,7%)	2,22 (0,68-7,29)	2,47 (0,67-9,15)
Ҳозир чекиш	10 (25%)	34 (40,5%)	1,62 (0,89-2,94)	2,04 (0,88-4,72)
Артериал гипертензия	9 (22,5%)	24 (28,6%)	1,27 (0,65-2,47)	1,38 (0,57-3,33)
Қандли диабет	3 (7,5%)	16 (19%)	2,54 (0,78-8,22)	2,9 (0,79-10,6)
Гиперлипидемия	2 (5%)	2 (2,4%)	0,48 (0,07-3,29)	0,46 (0,06-3,39)



2-расм. Хавф омиллари жигар дисфункциясининг ривожланиши эҳтимолига таъсири

Коронар ангиографиядан сўнг тақдим этилган маълумотлар ЮИК бўлган беморларда жигар дисфункциясининг мавжудлигига боғлиқ ҳолда коронар артериялар жароҳатланишининг хусусиятларини акс эттиради. Биз, жигар дисфункцияси бўлган беморларда кўптомли жароҳатланиш эҳтимоли кўпроқ аниқланишини кўрамиз: дисфункцияси бўлмаган гуруҳга нисбатан иккитадан ортиқ артерия иштирок этади. Шунингдек, жароҳатланган сегментлар сонининг кўпайиши кузатилади, хусусан: жигар дисфункцияси бўлган беморларда беш ёки ундан ортиқ сегментларнинг шикастланиши аниқланди, бу жигар дисфункцияси бўлмаган беморлардаги айнан шу кўрсаткичдан икки баравар кўпдир (4-жадвалга қаранг).

ЮИК билан оғриган ва жигар дисфункцияси бўлган ҳамда бўлмаган беморларда коронар артериялар жароҳатланишининг нисбий хавфи ва оддс нисбати маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, баҳоланмаган сегментлар мавжудлиги жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг 2,5 % ида ва жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 3,6 % ида кузатилган. Нисбий хавф (RR) 1,43 (95% ИО: 0,15-13,32) ва оддс нисбати (OR) 1,44 (95% ИО: 0,15-14,29) эди. Ушбу маълумотлар гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ мавжуд эмаслигини кўрсатади.

Жалб этилган артериялар сонини ҳисоблаш шуни кўрсатдики, жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг 72,5% ва жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 59,5 % ида битта артерия жалб этилган. RR 0,82 (95% ИО: 0,63-1,06) ва OR 0,56 (95% ИО: 0,25-1,27) ни ташкил этди. Жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг 12,5 % ида ва жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 25 % ида иккита артерия иштирок этади. RR 2 (95% ИО: 0,81-4,92) ва OR 2,33 (95% ИО: 0,81-6,72) ташкил этди. Жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг 15 % ида ва жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 15,5 % ида учта артерия иштирок этади. RR 1,03 (95% ИО: 0,42-2,51) ва OR 1,04 (95% ИО: 0,36-2,97) ташкил этди.

Юрак ишек касаллиги билан оғриган ва жигар дисфункцияси бўлган ҳамда бўлмаган коронар артериялар жароҳатланишининг нисбий хавфи ва имконият нисбати

	Жигар дисфункцияси бўлмаган (n=40)	Жигар дисфункцияси бўлган (n=84)	PP (нис.хавф)	OP (им. нис.)
Баҳоланмаган сегментларнинг мавжудлиги	1 (2,5%)	3 (3,6%)	1,43 (0,15-13,32)	1,44 (0,15-14,29)
Стенозловчи ЮИК	3 (7,5%)	8 (9,5%)	1,27 (0,36-4,53)	1,3 (0,33-5,19)
Жалб этилган артериялар сони				
1	29 (72,5%)	50 (59,5%)	0,82 (0,63-1,06)	0,56 (0,25-1,27)
2	5 (12,5%)	21 (25%)	2 (0,81-4,92)	2,33 (0,81-6,72)
3	6 (15%)	13 (15,5%)	1,03 (0,42-2,51)	1,04 (0,36-2,97)
Жароҳатланган сегментлар сони				
1-4	38 (95%)	73 (86,9%)	0,91 (0,82-1,02)	0,35 (0,07-1,66)
≥5	2 (5%)	11 (13,1%)	2,62 (0,61-11,27)	2,86 (0,6-13,57)
Стенозламайдиган ЮИК	10 (25%)	27 (32,1%)	1,29 (0,69-2,4)	1,42 (0,61-3,32)
Жалб этилган артериялар сони				
1	26 (65%)	39 (46,4%)	0,71 (0,51-0,98)	0,47 (0,22-1,02)
2	10 (25%)	33 (39,3%)	1,57 (0,86-2,86)	1,94 (0,84-4,49)
3	4 (10%)	12 (14,3%)	1,43 (0,49-4,16)	1,5 (0,45-4,98)
Жароҳатланган сегментлар сони				
1-4	37 (92,5%)	71 (84,5%)	0,91 (0,8-1,03)	0,44 (0,12-1,64)
≥5	3 (7,5%)	13 (15,5%)	2,06 (0,62-6,82)	2,26 (0,61-8,43)

Жароҳатланган сегментлар сонини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг 95% ида ва жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 86,9% ида 1-4 та сегмент жароҳатланган. PP 0,91 (95% ИО: 0,82-1,02) ва OP 0,35 (95% ИО: 0,07-1,66) ни ташкил этди.

Жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг 5% ида ва жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 13,1% ида ≥5 сегментлар жароҳатланган. PP 2,62 (95% ИО: 0,61-11,27) ва OP 2,86 (95% ИО: 0,6-13,57) ни ташкил этди. Стенозсиз ЮИК жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг 25 % ида ва жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 32,1 % ида кузатилади. PP 1,29 (95% ИО: 0,69-2,4) ва OP 1,42 (95% ИО: 0,61-3,32) ни ташкил этди.

Жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг 92,5 фоизида ва жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 84,5 фоизида 1-4 сегментлари жароҳатланган. PP 0,91 (95% ИО: 0,8-1,03) ва OP 0,44 (95% ИО: 0,12-1,64) ни ташкил этди. Жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг 7,5 фоизида ва

жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг 15,5 фоизда ≥ 5 сегмент жароҳатланган. РР 2,06 (95% ИО: 0,62-6,82) ва ОР 2,26 (95% ИО: 0,61-8,43) ни ташкил этди.

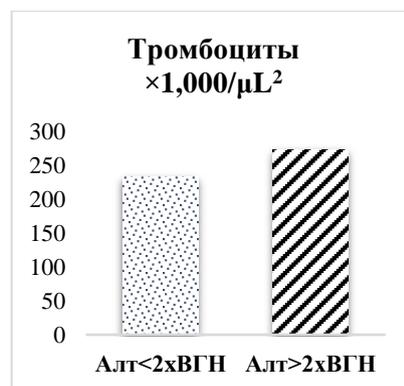
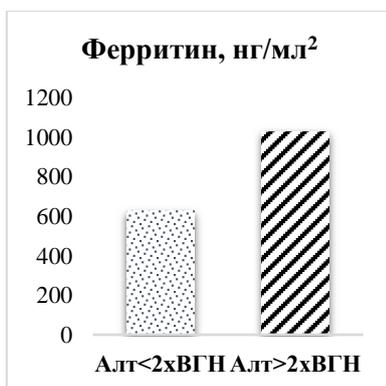
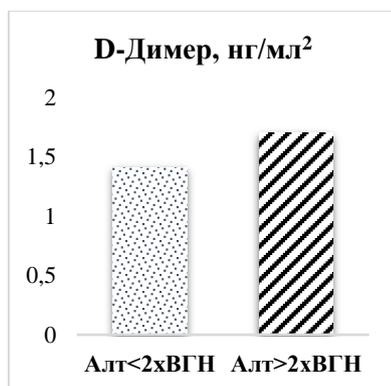
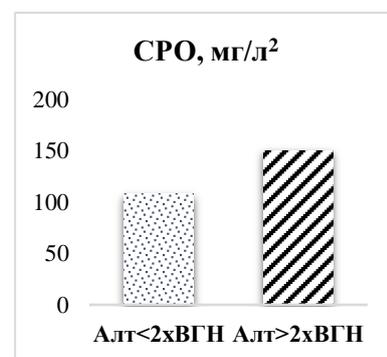
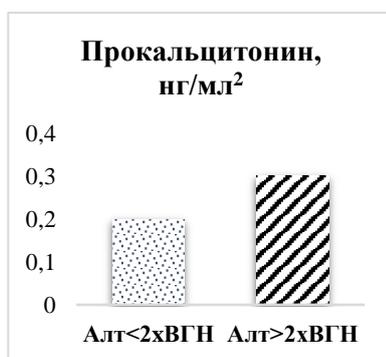
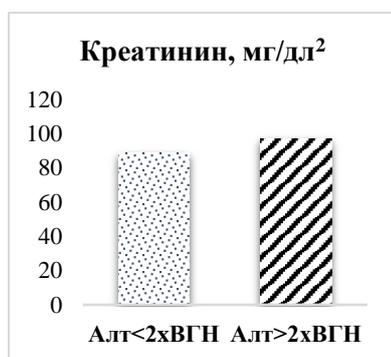
5-жадвалда АЛТ даражаси $2 \times$ МЮЧ дан кам ва $2 \times$ МЮЧ дан юқори бўлган беморларда биокимёвий, яллиғланиш ва гематологик маркерлар келтирилган.

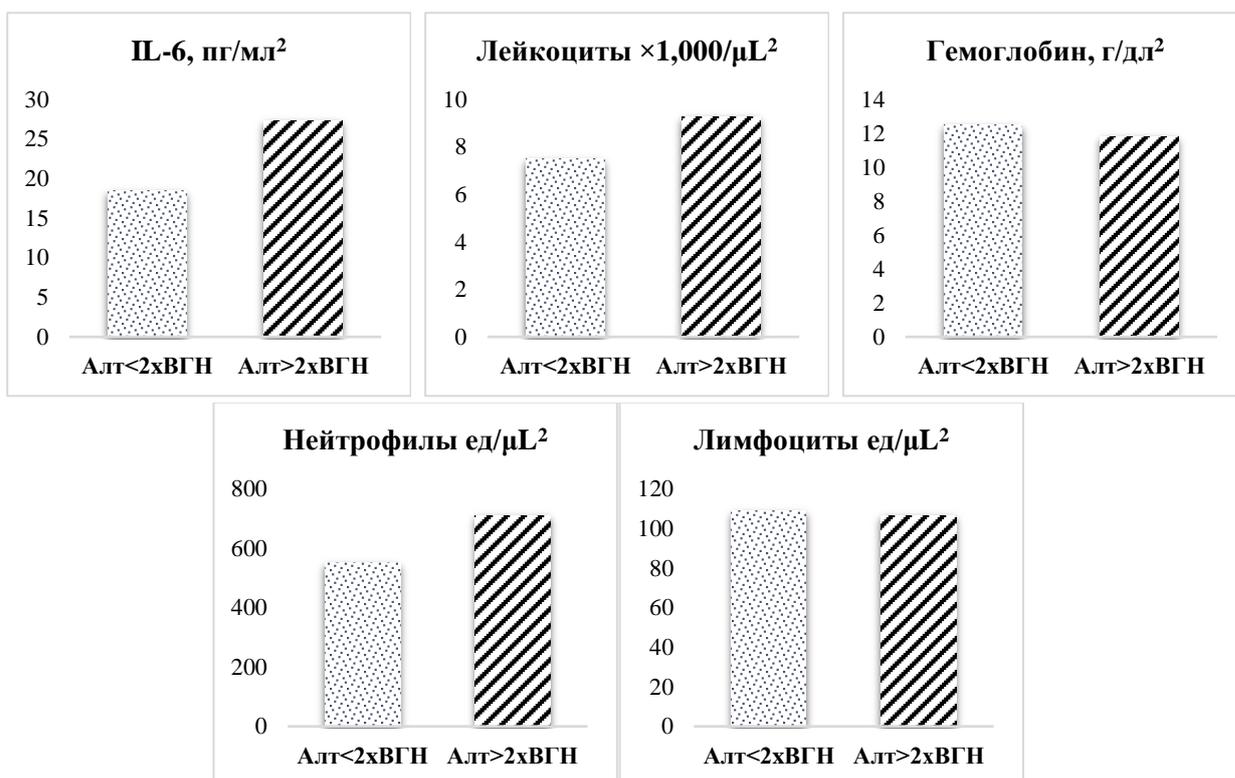
5-жадвал

Жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган беморларда аланинаминотрансферазанинг энг юқори кўтарилиши тоифалари бўйича биокимёвий, яллиғланиш ва гематологик маркерлар

Кўрсаткич	АЛТ<2х меъёрнинг юқори чегараси	АЛТ>2х меъёрнинг юқори чегараси
Креатинин, мг/дл	88,7 \pm 2,1	96,9 \pm 2**
Прокалцитонин, нг/мл	0,199 \pm 0,003	0,301 \pm 0,01***
СРО, мг/л	108 \pm 1,9	150,5 \pm 4,9***
Д-Димер, нг/мл	1,41 \pm 0,03	1,7 \pm 0,05***
Ферритин, нг/мл	625,9 \pm 11,8	1026,7 \pm 32,9***
Лейкоцитлар $\times 1,000/\mu\text{L}$	7,51 \pm 0,14	9,29 \pm 0,32***
Гемоглобин, г/дл	12,5 \pm 0,3	11,81 \pm 0,34*
Тромбоцитлар $\times 1,000/\mu\text{L}$	233 \pm 4	272,7 \pm 8,1***
Нейтрофиллар бр / μL	551,2 \pm 12,4	711,2 \pm 19,7***
Лимфоцитлар бр / μL	108,8 \pm 2,5	106,7 \pm 3,1

Изох: *-P<0,05, **-P<0,01, ***-P<0,001 – АЛТ<2х МЮЧ гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан статистик аҳамияти.





3-расм. Жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган беморларда аланинаминотрансферазанинг энг юқори кўтарилиши тоифалари бўйича биокимёвий, яллиғланиш ва гематологик маркерлар

Тадқиқотимиз натижалари АЛТ даражалари турли хил бўлган беморларда маркерларнинг таҳлили биокимёвий, яллиғланиш ва гематологик белгиларда сезиларли фарқларни аниқлади. АЛТ>2× МЮЧ бўлган беморлар прокалситонин, СРО, Д-димер ва ферритиннинг юқори даражалари билан тасдиқланадиган яққол яллиғланиш реакцияси билан тавсифланади. Гематологик кўрсаткичлардаги ўзгаришлар ҳам қайд этилиб, бу фаол яллиғланиш жараёнини кўрсатади. Ушбу маълумотлар эҳтимолий асоратларнинг олдини олиш учун АЛТ даражаси юқори бўлган беморларни диққат билан кузатиш ва даволаш зарурлигини таъкидлайди.

6-жадвал

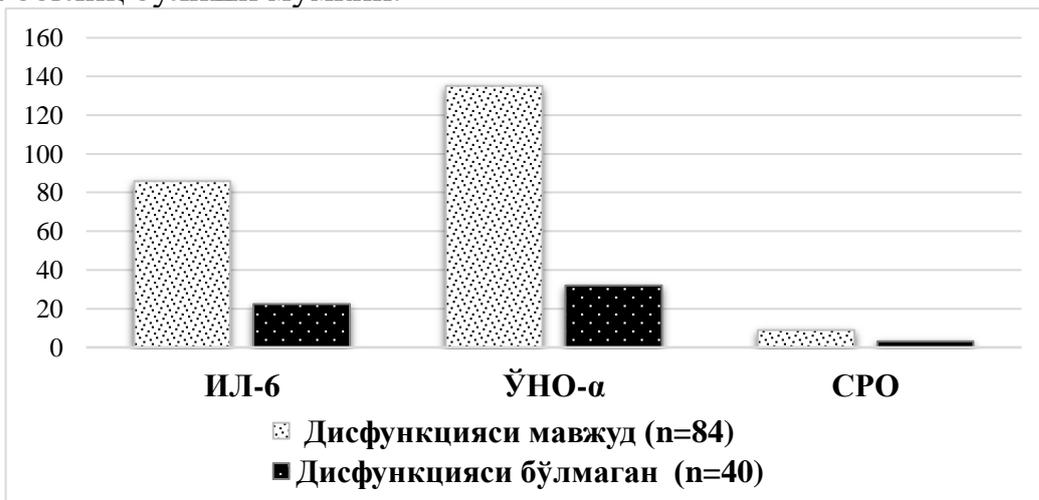
Жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган стабил юрак ишек касаллиги бўлган беморларда яллиғланиш маркерларининг таркибини ўрганиш

Кўрсаткич	Жигар дисфункцияси бўлган (n=84)	Жигар дисфункцияси бўлмаган (n=40)
Интерлейкин-6	86,0±2,0	22,3±0,3***
Ўсимта некрози омили - α	135,1±2,5	32±0,6***
С-реактив оксил	150,5±4,9	108±1,9***

Изоҳ: * P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001 — жигар дисфункцияси бўлмаган гуруҳга нисбатан статистик аҳамиятга эга.

Жигар дисфункцияси бўлган беморларда ИЛ-6 нинг ўртача даражаси 86,0±2,0 ни ташкил этган бўлса, жигар дисфункцияси бўлмаган беморларда у сезиларли даражада паст бўлган ва 22,3±0,3 ни ташкил этган (p<0,001). Бу

яллиғланиш жараёнлари қонда яллиғланиш цитокинларининг тўпланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.



4–расм. Жигар дисфункцияси мавжуд ва бўлмаган стабил ЮИК аниқланган беморларда яллиғланиш маркерларининг таркибини ўрганиш

Жигар дисфункцияси бўлган беморларда ИЛ-6 нинг ўртача даражаси $86,0 \pm 2,0$ ни ташкил этган бўлса, жигар дисфункцияси бўлмаган беморларда у сезиларли даражада паст бўлган ва $22,3 \pm 0,3$ ни ташкил этган ($p < 0,001$). Бу яллиғланиш жараёнлари қонда яллиғланиш цитокинларининг тўпланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Ўсимта некрози омили (ЎНО-α) макрофаглар ва моноцитлар томонидан ишлаб чиқарилади. ЮИК ва жигар дисфункцияси бўлган беморларда ўртача ТНФ даражаси $135,1 \pm 2,5$ ни, жигар дисфункцияси бўлмаган беморларда эса $32 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) ни ташкил этди. ЮИК билан кечган жигар дисфункциясида ТНФа нинг юқори даражаси яллиғланишнинг ривожланиши ва жигар тўқималарининг хужайравий деструкцияси билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Жигар дисфункцияси бўлган беморларда СРО ўртача даражаси $150,5 \pm 4,9$, жигар дисфункцияси бўлмаган беморларда эса $108 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) ни ташкил этди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, жигар дисфункцияси бўлган беморларда ўрганилган барча яллиғланиш маркерлари (ИЛ-6, ЎНО-α ва СРО) даражаси жигар дисфункцияси бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган. Бу ушбу беморлар гуруҳлари ўртасидаги яллиғланишга жавобан фарқларни кўрсатиши мумкин.

7-жадвал

Юрак ишек касаллиги ва жигар дисфункцияси бўлган беморларда яллиғланиш маркерлари ва аланинаминотрансфераза даражаларининг корреляцион таҳлили

Кўрсаткич	АЛТ < 2 МЮЧ	АЛТ > 2 МЮЧ
Фибриноген, нг/мл	-0,34	-0,51 (P < 0,05)
С-реактив оқсил, мг/дл	+0,33	+0,63 (P < 0,05)
Интерлейкин-6	-0,23	-0,48 (P < 0,05)
Ўсимта некрози омили - α	-0,29	-0,59 (P < 0,05)

ЮИК ва жигар дисфункцияси бўлган беморларда яллиғланиш маркерлари ва АЛТ кўрсаткичларининг корреляцион таҳлили қуйидагиларни кўрсатди. Жадвалда ЮИК ва жигар дисфункцияси бўлган беморларда яллиғланиш маркерлари ва аланин аминотрансфераза (АЛТ) даражалари ўртасидаги корреляцион таҳлил натижалари келтирилган. АЛТ даражалари икки тоифага бўлинади: меёрнинг икки юқори чегарасидан (МЮЧ) кам ва 2 МЮЧ дан юқори. Шундай қилиб, АЛТ < 2 МЮЧ да фибриноген даражаси билан корреляция -0,34 эканлиги аниқланди. АЛТ > 2 МЮЧ да корреляция сезиларли даражада ошади -0,51 ($p < 0,05$), бу гуруҳдаги АЛТ ва фибриноген даражалари ўртасидаги статистик жиҳатдан аҳамиятли тескари муносабатни кўрсатади.

С-реактив оқсил (СРО) контсентрациясини таҳлил қилиш қуйидагиларни кўрсатди. АЛТ < 2 МЮЧ да СРО даражаси билан корреляция +0,33 ни ташкил этди. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) даражаси билан корреляция таҳлили АЛТ < 2 МЮЧ да бу кўрсаткич -0,23 ни ташкил қилади. Ниҳоят, АЛТ < 2 МЮЧ да ўсимта некрози омили альфа (ЎНО- α) билан корреляция таҳлили ўтказилганда ЎНО- α даражаси билан корреляция -0,29 ни ташкил этди.

8-жадвал

Жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган барқарор коронар артер касаллиги бўлган беморларда эндотелиал функция ва қон томир кўрсаткичларини ўрганиш

Кўрсаткич	Жигар дисфункцияси бўлмаган (n=40)	Жигар дисфункцияси бўлган (n=84)	P
d1(тинч ҳолатдаги бошланғич (базал) диаметри (мм));	4,2±0,1	4,6±0,09	P>0,05
d2 (реактив гиперемиядан кейинги диаметр (эндотелийга боғлиқ кенгайиш, мм));	4,2±0,09	4,5±0,08	P>0,06
d3(нитроглицериндан кейинги диаметр (эндотелиал-мустикал кенгайиш, мм));	4,7±0,12	5±0,08	P>0,07
Эндотелийга боғлиқ вазодилатация	1,101±0,025	0,1±0,002	P<0,001
Эндотелийдан мустикал вазодилатация	12,92±0,28	9,71±0,17	P<0,05

Жигар дисфункцияси бўлган беморларда ўртача ЭБВД қиймати 0,1±0,002 ни ташкил этди, бу жигар дисфункцияси бўлмаган беморларга (1,101 ± 0,025, P<0,001) нисбатан сезиларли даражада паст эди. Бу жигар дисфункцияси ҳамдош бўлган беморларда яққол эндотелиал дисфункцияни кўрсатади. ЭБВД нинг камайиши яллиғланиш фаоллигининг ошиши ва азот оксиди (NO) алмашинувидаги ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиши мумкин, бу жигар функцияси бузилган беморларга хосдир.

Жигар дисфункцияси бўлган беморларда (9,71±0,17) ЭМВД кўрсаткичлари жигар дисфункцияси бўлмаган беморларга (12,92±0,28, P<0,05) нисбатан сезиларли даражада паст эди. Бу жигар дисфункцияси бўлган

беморларда қон томир реактивлигининг умумий ёмонлашувини кўрсатиши мумкин, бу қон томир девори ҳолатининг умумий ёмонлашуви билан боғлиқ бўлиши мумкин.

9-жадвал

Жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган барқарор коронар артериал касаллигида мавжуд беморларни эндотелийга боғлиқ ва ундан мустақил вазодилатация даражаси бўйича тақсимланиши

Кўрсаткич	Жигар дисфункцияси бўлмаган (n=40)	Жигар дисфункцияси бўлган (n=84)
ЭБВД 10% дан ортиқ	3 (7,5%)	11 (13,1%)
ЭБВД 10-0% дан ортиқ	26 (65%)	35 (41,7%)
ЭБВД 0% дан кам	11 (27,5%)	38 (45,2%)
ЭМБВД 10% дан ортиқ	25 (62,5%)	37 (44%)
ЭМБВД 10-0% дан кам	14 (35%)	41 (48,8%)
ЭМБВД 0% дан кам	1 (2,5%)	6 (7,1%)

Жигар дисфункцияси бўлган 13,1% беморларда ЭБВД 10% дан ортиқ бўлган, бу жигар дисфункцияси бўлмаган беморларга қараганда юқори (7,5%).

Жигар дисфункцияси бўлмаган беморларнинг кўпчилигида (65%) ЭБВД 10% дан 0% гача бўлган, жигар дисфункцияси бўлган беморларда эса бу улуш 41,7% ни ташкил этди.

Жигар дисфункцияси бўлган беморларнинг аҳамиятли даражада юқори сони (45,2%), жигар дисфункцияси бўлмаган беморларга (27,5%) нисбатан 0% дан кам ЭБВД га эга бўлганлар.

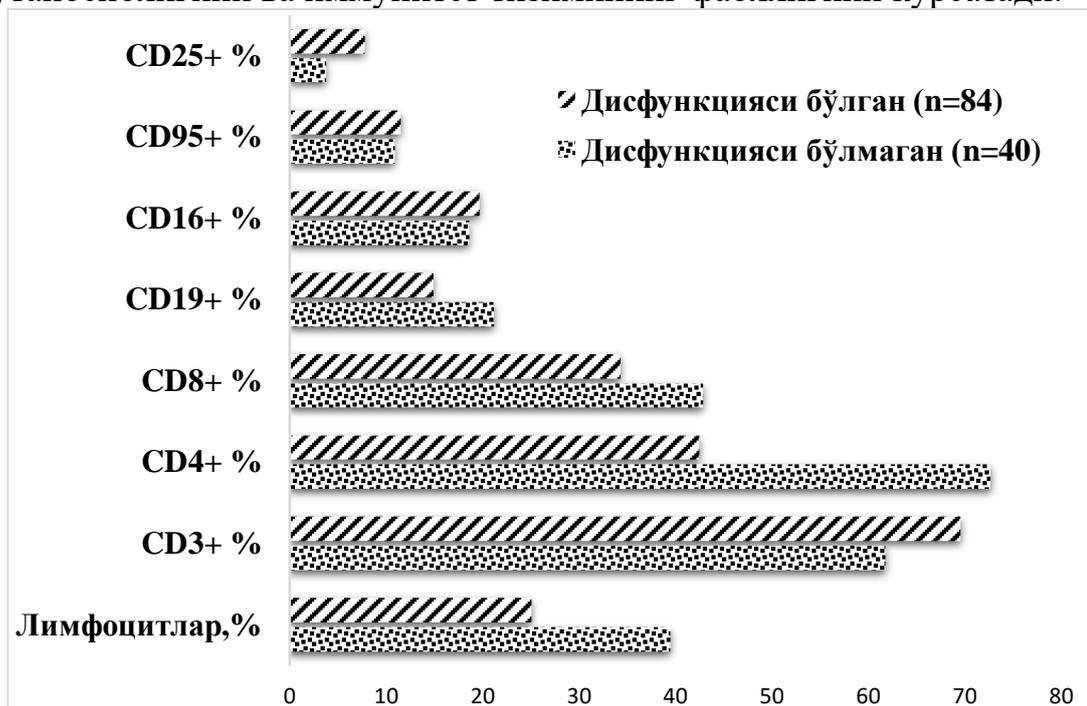
Диссертациянинг «Кардиометаболик бузилишлар таҳлили ва уларнинг жигар шикастланиши билан боғлиқлиги» деб номланган тўртинчи бобида қуйидаги натижалар келтирилган.

5-расмдаги маълумотлардан кўришиб турибдики, жигар шикастланиши бўлмаган ЮИК, барқарор зўриқиш стенокардияси билан оғриган беморларда СД3+ маркерини ифодаловчи хужайраларнинг мутлақ даражаси меъёр чегараларда бўлади, жигар дисфункциясида эса – бу кўрсаткич ортган.

Жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган ЮИК билан оғриган беморларда иммунологик силжишлар таҳлили қуйидагиларни кўрсатди. Жигар дисфункцияси бўлган беморларда лейкоцитлар сони жигар дисфункцияси бўлмаган беморларга (8,94±0,22) нисбатан сезиларли даражада паст (5,6±0,08) бўлиб, бу жигар дисфункциясида вирусли, токсик ва метаболик омиллар таъсирида ($p < 0,001$) иммунитет тизимининг бостирилишини кўрсатиши мумкин.

Шу тариқа, ЮИК билан оғриган ва жигар дисфункцияси бўлган ҳамда бўлмаган беморларда иммунологик ўзгаришларни таҳлил қилиш бизга ЮИК ва жигар дисфункцияси билан оғриган беморларда иммунологик кўрсаткичларда сезиларли ўзгаришлар, шу жумладан лейкоцитлар ва лимфоцитлар умумий сонининг камайиши, шунингдек СД3+, СД4+, СД8+, СД19+ ва СД16+ хужайраларининг мутлақ сонининг камайиши ҳақида хулоса қилиш имконини берди. Ушбу ўзгаришлар иммунитетнинг заифлашишини ва

инфекциялар ва бошқа асоратлар хавфининг ошишини кўрсатиши мумкин. CD4+/CD8+ нисбатининг юқорилиги ва CD25+ хужайраларининг юқори фоизи жигар дисфункцияси бўлган беморларда иммунитет бошқарувининг номуносиблигини ва иммунитет тизимининг фаоллигини кўрсатади.



5-расм. Жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган юрак томирлари касаллиги бўлган беморларда иммунологик ўзгаришлар

Мақсад ЮИК бўлган беморларда жигар дисфункциясининг мавжудлиги ёки йўқлигига қараб юрак-қон томир ҳодисаларининг хавф омилларини аниқлашдан иборат эди. Хавфларни баҳолаш учун жигар дисфункцияси бўлган ва бўлмаган беморлар ўртасидаги таққослашни ўз ичига олган кўпўлчамли Кокс регрессион таҳлили ўтказилди.

10-жадвал

12 ойлик кузатувда юрак-қон томир ҳодисалари асосида хавфларни кўп ўлчамли регрессион таҳлили

Ўзгарувчи	Жигар дисфункцияси бўлган беморлар учун дисфункцияси бўлмаган беморларга нисбатан коррекция қилинмаган ХН нисбат (95% ИО)			Жигар дисфункцияси бўлган беморлар учун дисфункцияси бўлмаган беморларга нисбатан коррекция қилинган ХН нисбат (95% ИО)		
	HR	95% ИО	р қиймати	HR	95% ИО	р қиймати
Юрак-қон томир ҳодисаларининг хавф омиллари	0,75	0,64-1,40	0,197	0,64	0,41-1,03	0,2172

Жигар дисфункцияси бўлган беморларда юрак-қон томир касалликларининг юзага келиши учун коррекция қилинмаган хавф нисбати (ХН) жигар дисфункцияси бўлган беморларга нисбатан 0,75 ни ташкил этди

(95% ИО: 0,64-1,40, $p = 0,197$). Ушбу натижа жигар функцияси меъёрида бўлган беморларда жигар дисфункцияси бўлмаган беморларга нисбатан 12 ойлик кузатувда бироз пастроқ юрак-қон томир касалликлари хавфига эга эканликларидан далолат беради.

Жигар функцияси меъёрида бўлган беморларда хавфнинг пасайишга мойиллиги кузатилган бўлсада, бу натижаларни тасдиқлаш ва ушбу беморлар тоифасида юрак-қон томирлар ҳодисалари ривожланишига таъсир қилувчи қўшимча омилларни аниқлаш учун кейинги тадқиқотлар талаб қилинади.

Бизнинг мақсадимиз жигар дисфункциясининг мавжудлиги ёки йўқлигига боғлиқ ҳолда ЮИК бўлган беморларда стентнинг клиник рестенозининг кумулятив частотасини баҳолаш эди. Бунинг учун стент ўрнатилганидан кейин 12 ойлик кузатувдан сўнг беморларнинг маълумотлари таҳлил қилинди. Қуйидаги жадвалда жигар дисфункцияси мавжуд бўлган ва бўлмаган беморларда коронар ангиография орқали тасдиқланган стентнинг клиник рестенози частотаси ҳақидаги маълумотлар акс эттирилган.



6-расм. Жигар дисфункцияси мавжуд бўлган ва бўлмаган беморларда коронар ангиография орқали тасдиқланган стентнинг клиник рестенози сони

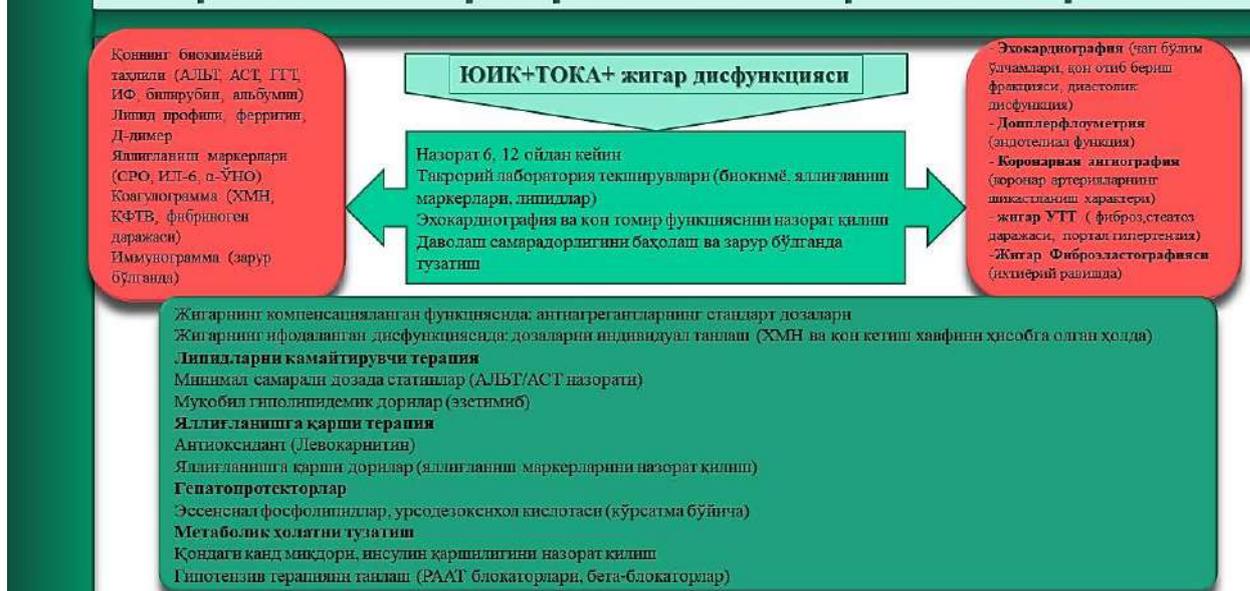
Такдим этилган маълумотлар ЮИК билан оғриган беморларда жигар дисфункциясининг мавжудлиги ёки йўқлигига, шунингдек, қўлланилаётган терапияга боғлиқ ҳолда 1 йиллик кузатувдан сўнг стентнинг клиник рестенозининг кумулятив частотасини акс эттиради.

Диаграммадан кўриниб турибдики, жигар дисфункцияси бўлмаган беморларда рестеноз частотаси 1% ни ташкил этди. Фақат стандарт терапияни олган жигар дисфункцияси бўлган беморлар гуруҳида бу кўрсаткич аҳамиятли даражада юқори бўлган - 6,0%, бу жигар дисфункциясининг қон томирларининг қайта моделлаштирилиши ва рестеноз ривожланишига салбий таъсирини тасдиқлайди.

Натижалар шуни кўрсатдики, Левокарнитинни қабул қилган беморлар гуруҳида рестеноз частотаси 3,0% ни ташкил этди. Шу тарзда, Левокарнитинни қўшиш стент рестенози хавфини сезиларли даражада камайтириш ва беморларнинг ушбу тоифасида прогнозни яхшилаш имконини берди.

Сўнгра биз юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва жигар дисфункцияси бўлган беморларни кузатиш алгоритмини ишлаб чиқдик. Алгоритмда диагностика босқичлари, жумладан, биокимёвий, коагуляцион, липид ва яллиғланиш маркерларини, шунингдек, эхокардиография, жигар УТТ ва кўрсатмаларга кўра, фиброэластометрия каби инструментал усуллар аниқ белгиланган.

Жигар дисфункцияси бўлган ЮИК билан оғриган беморларни олиб бориш алгоритми



7-расм. ЮИК ва жигар дисфункцияси бўлган беморларни олиб бориш алгоритми

Беморларни кузатишнинг асосий жиҳати жигар дисфункцияси даражасидан келиб чиққан ҳолда шахсийлаштирилган ёндашувдан иборат. Таклиф этилаётган алгоритм ЮИК ва жигарнинг комбинацияланган патологияси бўлган беморларни кузатишни стандартлаштириш, прогнозни яхшилаш ва асоратлар хавфини камайтириш имконини беради.

ХУЛОСАЛАР

«Реваскуляризациядан кейин ЮИК бўлган беморларнинг жигар дисфункцияси фонида клиник ва ангиографик кўрсаткичлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Гипертония касаллиги, сурункали юрак этишмовчилиги, сурункали жигар касалликлари, сурункали буйрак касаллиги, 2-тоифа қандли диабет кўринишидаги коморбид фоннинг мавжудлиги ЮИК бўлган беморларда миёкард реваскуляризациясидан кейин прогнозни сезиларли даражада ёмонлаштиради.

2. Жигар дисфункцияси бўлган беморларда ҳамдош патология сезиларли даражада тез-тез ($p < 0,05$) аниқланади, шунингдек, коронар артерияларнинг кўп томирли жароҳатланиши жигар дисфункциясида 67%, у бўлмаганда эса — 42% ҳолларда кузатилган. Чап бўлмача ҳажми жигар дисфункцияси фонида юқорироқ бўлган — 48 мл/м², жигарнинг меъерий кўрсаткичларида эса, у меъёр чегарасида бўлган. Чап қоринча деворларининг янада яққол қалинлашиши қайд этилган (1,1 см га қарши 1,3 см). Эндотелиал функция бузилган бўлган: вазодилатация даражаси паст эди — дисфункция бўлмагандаги 11,5% га нисбатан 6,8%.

3. Иммунологик параметрларнинг аҳамиятли ўзгариши иммун жавобнинг заифлашишини ва инфекциялар ва бошқа асоратлар хавфи ортишини кўрсатиши мумкин. СД4+/СД8+ нисбатининг юқорилиги ва СД25+ хужайраларининг юқори фоизи жигар дисфункцияси бўлган беморларда иммунитет бошқарувидаги номуносибликни ва иммунитет тизимининг фаоллиги ортишини кўрсатади.

4. Тизимли сустраслаш маркерлари кўрсаткичлари бўйича (СРО, ЎНО-α ва Ил-6) гуруҳлараро аҳамиятли фарқлар аниқланди, шу билан бирга, ўтказилган корреляция таҳлили ЮИК билан оғриган беморларда жигар дисфункцияси мавжудлигида иммун тизимининг хужайра ҳалқасидаги иммунологик ўзгаришлар намоён бўлиши даражаси, шунингдек, цитокин профил номуносиблиги билан бевосита боғлиқликни аниқланди.

5. Антиоксидант Левокарнитинни қўллаш 12 ой давомида СРО даражасини 30% га камайтириш ва вазодилатацияни 20% га яхшилашга имкон берди. 12 ойлик кузатувдан сўнг стентнинг клиник рестенози частотаси жигар дисфункцияси мавжуд бўлганда 3,0% ни ташкил этди, бу жигарнинг меъерий функцияси кўрсаткичидан аҳамиятли даражада юқори. Ишлаб чиқилган алгоритм ЮИК ва жигарнинг комбинацияланган патологияси бўлган беморларни кузатишни стандартлаштириш, прогнозни яхшилаш ва асоратлар хавфини камайтириш имконини беради.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

МУХИТДИНОВА ОМИНА ЮСУП КИЗИ

**КЛИНИКО-АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ
ИБС ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ
ПЕЧЕНИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ - 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за B2024.1.PhD/Tib4238.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Раимкулова Нарина Робертовна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Каримов Маъриф Шакирович**
доктор медицинских наук, профессор

Алимов Дониёр Анварович
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Самаркандский Государственный
медицинский университет**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 год.

(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Пациенты с ишемической болезнью сердца и особенно при сочетании с нарушениями метаболизма, в том числе при дисфункции печени, относятся к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. Так, например, известно, что при наличии коронарного атеросклероза и сахарного диабета повышается риск развития ишемических событий в 2-4 раза¹. Рассматриваемые в литературе механизмы патогенетического действия нарушенного метаболизма, в котором неизбежно участвует печень - ожирение, воспаление, сахарный диабет - на течение ИБС достаточно вариабельны и включают в себя инициацию системного вялотекущего воспаления, в том числе и за счет биологически активных веществ, продуцируемых жировой тканью, и системное воспаление (дисбаланс цитокинов, лептина и адипонектина), коагулянтные и антикоагулянтные факторы, факторы липидного обмена и т.п.

После чрескожного коронарного вмешательства положительный эффект антитромботической терапии не вызывает сомнений, однако выбор более безопасных схем лечения, особенно при дисфункции печени, требует дополнительных исследований. У пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, перенёсших чрескожные коронарные вмешательства на фоне печёночной дисфункции, эффективность некоторых схем терапии остаётся не до конца определённой. В таких условиях особое значение приобретает глубокий анализ клинических и ангиографических показателей, а также применение индивидуального подхода для определения оптимальной терапевтической стратегии.

В последние годы здравоохранение Республики Узбекистан переживает серию непрерывных реформаторских преобразований. Ведется поиск новых путей развития в области охраны здоровья населения с использованием выделяемых на эти цели финансовых и материальных ресурсов. В соответствие с этими законами созданы рыночные механизмы взаимодействия между субъектами медицинского обслуживания. С учетом современных социально экономических условий основной целью деятельности лечебно-профилактических учреждений является обеспечение населения качественной медицинской помощью в условиях бюджетного и внебюджетного финансирования и необходимости нахождения в ней источников денежных средств на рынке медицинских услуг. Дальнейшее внедрение в практику подобного рода беспрецедентных мер дает возможность сориентировать бюджетные затраты на достижение конечных социально-экономических результатов, создать прочный фундамент для перехода от сметного финансирования к оплате конечных результатов деятельности

¹ Некрасов А.А., Тимошенко Е.С., Некрасова Т.А., Бахрак Е.В. Прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом — на что обратить внимание. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6030. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6030>. EDN: DPDOQ

лечебно-профилактических учреждений и медицинских учреждений, отвечающих мировым стандартам качества.

Представленное диссертационное исследование служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан от 25 мая 2021 года №УП-5124 «О дополнительных мерах по всестороннему развитию сектора здравоохранения», установленных в УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы» и №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», Указу Президента Республики Узбекистан №УП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также другими нормативно-правовыми документами данной сферы².

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Опубликованные к настоящему времени данные показали, что развитие ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с различной степенью печеночного поражения связано с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью, в том числе у пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени. Несмотря на то, что в последние годы был достигнут значительный прогресс в отношении ранней диагностики и лечения ИБС, для данной категории пациентов все еще остается много нерешенных вопросов.

В конце прошлого столетия считалось, что пациенты с циррозом печени защищены от развития ишемической болезни сердца вследствие низкого артериального давления и низкого уровня холестерина. Однако недавние данные подтвердили, что ИБС более распространены в популяции больных с наличием различной степени печеночного поражения, включая стадию цирроза, по сравнению с общей популяцией. Распространенность ИБС у пациентов с дисфункцией печени колеблется от 1,7 до 27% и связана с высокой смертностью во время и после операции по трансплантации печени. Остается неизученным вопрос факторов риска, которые влияют как на сердечно-сосудистый, так и экстракардиальные исходы больных ИБС с сопутствующей печеночной патологией, перенесших реваскуляризацию.

Современные исследования показали, что у пациентов с циррозом печени значительно выше частота субклинического и клинически выраженного атеросклероза, в том числе поражения коронарных артерий, чем в общей

² Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2022–2026 годах.

популяции (Kalaitzakis E. et al., 2009; Zhao Y. et al., 2018). Нарушения сосудистой реактивности, активация провоспалительных цитокинов, гиперкоагуляция и оксидативный стресс играют важную роль в патогенезе кардиальных осложнений при заболеваниях печени. Согласно данным проспективного когортного исследования, у пациентов с циррозом ИБС выявлялась в 20% случаев, что существенно превышало ожидаемый уровень для соответствующего возраста и пола (Kalaitzakis E. et al., 2009).

Дополнительные исследования подтвердили высокую распространённость ИБС у пациентов с циррозом, особенно на фоне метаболического синдрома, ожирения, диабета и артериальной гипертензии (Saleh M. et al., 2021). При этом остаются неясными роль отдельных лабораторных маркеров — билирубина, альбумина, трансаминаз, а также композитных индексов (APRI, MELD) — в прогнозировании исходов после реваскуляризации миокарда. Большинство имеющихся исследований имеют ретроспективный характер, гетерогенные критерии включения и ограниченные размеры выборок, что снижает достоверность выводов и требует проведения крупных целенаправленных исследований с участием больных ИБС и сопутствующей печеночной патологией (Zhao Y. et al., 2018; Saleh M. et al., 2021).

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научной организации или образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данная диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института (номер государственной регистрации: № 01980006703 в рамках темы «Разработка перспективных путей повышения эффективности современной диагностики и лечения хронических заболеваний» (2022-2025 гг.).

Цель исследования – определить роль дисфункции печени в формировании клинико-функциональных изменений, коморбидного фона и рисков у пациентов с ИБС после ЧКВ, с последующей разработкой алгоритма для оптимизации лечения и профилактики осложнений.

Задачи исследования:

оценить клинико-функциональное состояние и коморбидный фон больных ИБС в зависимости от дисфункции печени;

дать сравнительную оценку поражения коронарных артерий и эхокардиографических параметров сердца, степени эндотелиальной дисфункции и определить их связь со степенью печеночной дисфункции у больных с ИБС, перенесших ЧКВ;

по показателям иммунограммы исследовать иммунологические сдвиги у больных ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени;

исследовать содержание маркеров воспаления, таких как СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α у пациентов ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени;

у пациентов с ИБС и ЧКВ провести многомерный регрессионный анализ рисков клинического рестеноза стента в зависимости от наличия поражения

печени и предложить алгоритм терапевтического вмешательства этой категории пациентов.

Объектом исследования явились 124 больных ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, которые находились на наблюдении и лечении в ГУ «Республиканский научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» - мужчин и женщин в возрасте от 45 до 70 лет.

Предмет исследования коморбидный фон, биохимические параметры (АЛТ, АСТ), липидный профиль, ферритин, Д-димер, УЗИ печени, маркеры системного воспаления (СРБ, лейкоцитов, интерлейкин-6, ФНО- α), ЭхоКГ и доплерфлоуметрия, проба с реактивной гиперемией, коронароангиография.

Методы исследования. Исследования в диссертации проведены с использованием биохимических, инструментальных методов, малоинвазивных методов реваскуляризации, а также статистических методов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что наличие дисфункции печени у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) является независимым детерминантом клинически значимого рестеноза и ухудшения долгосрочных прогнозов;

у пациентов с ИБС и сопутствующей дисфункцией печени уже в ранние сроки после ЧКВ наблюдается выраженная дисфункция эндотелия, сопровождающаяся снижением реактивной гиперемии и усилением системного воспаления (СРБ, ИЛ-6), что оказывает неблагоприятное влияние на исходы;

выявлено, что в ранние сроки после реваскуляризации у пациентов с дисфункцией печени развиваются иммунологические нарушения с преобладанием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), ассоциированные с неблагоприятными исходами и снижением эффективности стандартной терапии;

обосновано, что использование Лецитина в составе комбинированной терапии у пациентов с ИБС и дисфункцией печени после ЧКВ способствует улучшению клинических исходов, снижению уровней воспалительных маркеров и улучшению показателей эндотелиальной функции.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Учитывая связь между степенью печеночной дисфункции и степенью ремоделирования периферических сосудов, с целью комплексной оценки всем больным ИБС рекомендуется проведение исследования функции печени.

Для оценки эффективности медикаментозной терапии у пациентов с ИБС с дисфункцией печени следует использовать не только субъективные критерии оценки, но исследование функции эндотелия.

С целью оптимизации подходов терапии больных ИБС с дисфункцией печени, подвергшихся ЧКВ, следует применять антиоксидант левокарнитин, который способствует не только улучшению клиническую картину заболевания, но маркеров системного вялотекущего воспаления, а также эндотелиальной функции.

Достоверность результатов исследования основана на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической правильности проведенного исследования, подборе достаточного материала, современности используемых методов, особенностью функционального состояния печени у пациентов ИБС, подвергшихся ЧКВ, эндотелиальной функции, маркеров системного вялотекущего воспаления у данной категории больных и статистических методов исследования, сопоставлении данных с международным и отечественным опытом, подтверждением выводов, сделанных на основании полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Полученные научно-практические результаты позволяют рекомендовать необходимость дифференцированного подхода, в зависимости от функционального состояния печени. Назначение щадящих схем, а также дополнительное назначение антиоксидантов является необходимым условием для постинвазивной терапии пациентов ИБС, перенесших ЧКВ в качестве эффективного способа оценки состояния печени больных ИБС после реваскуляризации на фоне проведения различных схем антитромботической терапии. После реваскуляризации отягощающими факторами являются не только степень дисфункции печени и связанных с ней метаболических нарушений, а также наличие маркеров системного медленнотекущего воспаления, что связано также и со степенью поражения печени.

Практические результаты исследования позволяют определить объем медицинского вмешательства, в зависимости от наличия нарушений функции печени, изучив функциональное состояние печени, определив наличие системного воспаления и иммунологических сдвигов, что позволит проводить лечебно-диагностические вмешательства на уровне первичного и специализированного звена здравоохранения. Обоснована целесообразность перорального применения различных схем терапии после реваскуляризации миокарда с учетом поражения печени и соответствующих метаболических сдвигов у больных ИБС после ЧКВ.

Внедрение результатов исследований. На основании результатов научного исследования по изучению роли дисфункции печени в формировании клинико-функциональных изменений, коморбидного фона и рисков у пациентов с ИБС после ЧКВ, с последующей разработкой алгоритма для оптимизации лечения и профилактики осложнений получена:

первая научная новизна: установлено, что наличие дисфункции печени у пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) является независимым детерминантом клинически значимого рестеноза и ухудшения долгосрочных прогнозов.

Результаты внедрены в практику приказами Республиканского специализированного кардиологического научно-практического центра, филиалов в Андижане (приказ №42 от 12.02.2025 года) и Намангане (приказ №24i/t от 14.02.2025 года). Социальная эффективность: разработанный алгоритм раннего стратифицирования риска позволяет своевременно идентифицировать пациентов с повышенной вероятностью рестеноза и адаптировать постинвазивную терапию, что способствует снижению частоты серьёзных кардиальных осложнений и повышению качества жизни. Экономическая эффективность: минимизация частоты повторных реваскуляризаций позволяет экономить бюджетные средства, предотвращая затраты на дополнительные процедуры, стоимость которых в среднем составляет 18–25 млн сумов на одного пациента. Заключение: включение оценки функционального состояния печени в алгоритм стратификации риска у больных ИБС после ЧКВ позволяет своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития рестеноза и неблагоприятных отдалённых исходов, адаптировать лечебную тактику и тем самым повысить эффективность терапии, снизить повторную госпитализацию и улучшить клиническое течение заболевания.

вторая научная новизна: Доказано, что у пациентов с ИБС и сопутствующей дисфункцией печени уже в ранние сроки после ЧКВ наблюдается выраженная дисфункция эндотелия, сопровождающаяся снижением реактивной гиперемии и усилением системного воспаления (СРБ, ИЛ-6), что оказывает неблагоприятное влияние на исходы. Результаты внедрены в практику Республиканского специализированного кардиологического научно-практического центра, филиалов в Андижане и Намангане. Социальная эффективность: обоснование необходимости рутинного мониторинга эндотелиальной функции и маркеров воспаления в постреваскуляризационном периоде позволило оптимизировать вторичную профилактику у пациентов высокого риска. Экономическая эффективность: своевременное выявление эндотелиальной дисфункции и коррекция воспаления приводит к снижению частоты повторных госпитализаций и экономии средств на стационарное лечение в среднем на сумму 10–12 млн сумов на пациента. Заключение: У пациентов с ИБС и дисфункцией печени развитие ранней эндотелиальной дисфункции и системного воспаления после ЧКВ требует включения в программу наблюдения обязательного контроля сосудистого тонуса и воспалительных маркеров, что позволяет своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия, повышать эффективность вторичной профилактики, снижать частоту осложнений и экономически обоснованно оптимизировать ресурсы системы здравоохранения.

третья научная новизна: Впервые выявлено, что в ранние сроки после реваскуляризации у пациентов с дисфункцией печени развиваются иммунологические нарушения с преобладанием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), ассоциированные с неблагоприятными исходами и снижением эффективности стандартной терапии. Результаты внедрены в

практику приказами Республиканского специализированного кардиологического научно-практического центра, филиалов в Андижане и Намангане. Социальная эффективность: включение иммунологических показателей в алгоритмы оценки состояния пациентов позволило перейти к персонализированным стратегиям терапии, направленным на предупреждение прогрессирования заболеваний. Экономическая эффективность: снижение числа тяжёлых осложнений и повторных инвазивных процедур позволило оптимизировать финансовую нагрузку на систему здравоохранения, обеспечивая экономию порядка 12–15 млн сумов на одного пациента. Заключение: Идентификация иммунологических нарушений, в частности гиперэкспрессии ФНО- α и ИЛ-6 в ранние сроки после реваскуляризации, обосновывает необходимость включения иммуномодулирующих подходов в лечебную тактику у пациентов с ИБС и сопутствующей дисфункцией печени. Это позволяет повысить эффективность терапии, предупредить ухудшение течения заболевания и обеспечить клинически и экономически оправданный персонализированный подход в кардиологической практике.

четвертая научная новизна: Обосновано, что использование левокарнитина в составе комбинированной терапии у пациентов с ИБС и дисфункцией печени после ЧКВ способствует улучшению клинических исходов, снижению уровней воспалительных маркеров и улучшению показателей эндотелиальной функции. Результаты внедрены в практику в филиалах Республиканского кардиологического центра. Социальная эффективность: расширение терапевтических возможностей за счёт применения левокарнитина позволило повысить устойчивость пациентов к постреваскуляризационным осложнениям и улучшить показатели качества жизни в реальной клинической практике. Экономическая эффективность: снижение риска развития осложнений и госпитализаций на фоне применения левокарнитина позволяет экономить до 8–10 млн сумов бюджетных средств на одного пациента за счёт уменьшения потребности в высокотратных лечебных мероприятиях. Заключение: Применение левокарнитина в составе комплексной терапии у пациентов с ИБС и дисфункцией печени после ЧКВ обеспечивает противовоспалительный и эндотелиопротективный эффект, улучшает клиническое течение заболевания, снижает вероятность осложнений и повторных госпитализаций, тем самым повышая как клиническую, так и экономическую эффективность постинвазивного ведения данной категории больных.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 5 международных и 1 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 17 научных работ, из них 7 научных статей, в том числе 4 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертационное исследование состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 95 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обоснованы актуальность и востребованность данного диссертационного исследования, изложены цели и задачи, охарактеризован объект и предмет исследования, отмечено соответствие данного исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, представлены практические результаты и научная новизна исследования, показана достоверность результатов и их научно-практическая значимость, даны сведения о внедрении полученных результатов, апробации, опубликованных научных работ и структуре самой диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **Ведение пациентов с ишемической болезнью сердца, нуждающихся в реваскуляризации миокарда (обзор литературы)**, представлен всесторонний анализ данных мировой литературы, включая международные рекомендации. Автор исследует механизмы влияния дисфункции печени на сердечно-сосудистую систему, что позволяет выделить ключевые факторы риска. Особое внимание уделено роли системного воспаления, оксидативного стресса и дисфункции эндотелия.

Вторая глава диссертации, названная **«Материалы и методы исследования»**, описывает объект, предмет, материалы и методы исследования. Методы исследования четко структурированы и включают: проспективное обследование 124 пациентов с ИБС (с наличием и без дисфункции печени); проведение биохимических, эхокардиографических и ангиографических исследований; изучение маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФНО-а) и эндотелиальной функции; применение методов статистической обработки, включая многомерный регрессионный анализ.

Наблюдение и лечение больных проводилось в течение 1 года после проведенного ЧКВ, после чего сравнивались данные пациентов на вторичных точках. Клинико-демографическая характеристика была проведена как исходно, так и в динамике 12-месячной терапии.

Все испытуемые предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты, соответствующие критериям отбора, обследовались по следующему алгоритму: выявление сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, пол, курение, гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, индекс массы тела и семейный анамнез ИБС). Оценка симптомов, указывающих на коронарную недостаточность, таких как типичная боль в груди при нагрузке и история поступления в отделение коронарной терапии со стабильной стенокардией напряжения. Первичной конечной точкой были MACE, которые включали TLR (реваскуляризацию

целевого поражения), TVR (ревазуляризацию целевого сосуда), АКШ, ИМ, ОНМК, тромбоз стента, сильное кровотечение, а также сердечную и несердечную смерть сразу и в течение периода 12 месяцев. Вторичной конечной точкой был клинический рестеноз стента, о чем свидетельствовали рецидив ишемической боли в груди, положительная стрессовая электрокардиограмма и новые аномалии подвижной стенки по данным эхокардиографии. Клинический рестеноз стента документировался коронарной ангиографией.

В третьей главе диссертации, которая называется «Изучение клинических проявлений ишемической болезни сердца у больных дисфункцией печени» описаны дополнительные факторы риска у пациентов с ИБС и дисфункцией печени.

Для решения этой задачи в исследование были включены пациенты с дисфункцией печени с верифицированным диагнозом ИБС. Они были сопоставлены с больными контрольной группы больных ИБС со здоровой печенью на основе показателей предрасположенности в соответствии с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска.

Исходная характеристика пациентов с наличием дисфункции печени и контрольной группы, то есть с отсутствием дисфункции печени представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени

	Без дисфункции печени (n=40)	С дисфункцией печени (n=84)
Возраст	55±1,3	53,9±0,8
ИМТ	26,2±0,5	27,4±0,7
МНО	1,47±0,03	1,48±0,03
Тромбоциты ×10 ³ /mm ³	180,7±2,2	126,8±1,3***
Длительность ХСН (г.)	7,9±1,9	4,8±1,1
ИМТ (кг/м ²)	27,6±0,9	30,3±1,6
Объем талии (см)	91,6±1,4	97,4±2,1*
САД (мм рт. ст.)	163,7±3,9	165,1±4,8
ДАД (мм рт. ст.)	108,4±2,5	104,2±3,9
Холестерин крови (ммоль/л)	6,5±0,4	8,1±0,5*
Триглицериды крови (ммоль/л)	2,3±0,2	2,9±0,6
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,2±0,1	1,3±0,1
ХС ЛПНП (ммоль/л)	6,5±0,5	7,6±0,6
Коэффициент атерогенности	5,3±0,5	5,9±0,9

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе без дисфункции печени

Клиническая характеристика больных была представлена следующим образом: всего выборка пациентов составила 124 больных ИБС с наличием или отсутствием дисфункции печени. Из них 84 пациента имели дисфункцию печени ввиду разнообразных причин, перечисленных ниже. 40 пациентов ИБС не имели дисфункции печени и составили контрольную группу.

Анализ данных показывает, что пациенты с ИБС и дисфункцией печени характеризуются более высоким ИМТ, большим объемом талии, сниженным количеством тромбоцитов и повышенным уровнем общего холестерина по сравнению с пациентами без дисфункции печени. Эти различия подчеркивают необходимость более тщательного контроля и лечения метаболических и липидных нарушений у пациентов с ИБС и дисфункцией печени.

Изучение коморбидных состояний у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и дисфункцией печени важно для понимания влияния сопутствующих заболеваний на прогноз и исход лечения. Таблица 2 представляет данные о соотношении риска (RR) и отношении шансов (OR) неблагоприятного исхода у пациентов с и без дисфункции печени.

Таблица 2

Коморбидный фон у пациентов ИБС с наличием/отсутствием дисфункции печени

Показатель	Без дисфункции печени (n=40)	С дисфункцией печени (n=84)	RR (отн. риск)	OR (отн. шансов)
Гипертоническая болезнь	17 (42,5%)	56 (66,7%)	1,57 (1,06-2,32)	2,71 (1,25-5,88)
ХОБЛ	1 (2,5%)	21 (25%)	10 (1,39-71,74)	13 (1,68-100,53)
Хроническая болезнь почек	6 (15%)	43 (51,2%)	3,41 (1,58-7,34)	5,94 (2,26-15,63)
Сахарный диабет 2-го типа	12 (30%)	34 (40,5%)	1,35 (0,79-2,32)	1,59 (0,71-3,55)
ПИКС	4 (10%)	25 (29,8%)	2,98 (1,11-7,99)	3,81 (1,23-11,84)

Гипертоническая болезнь значительно чаще встречается у пациентов с дисфункцией печени (66,7% против 42,5%). Относительный риск (RR) для этой группы составляет 1,57 (95% ДИ 1,06-2,32), что свидетельствует о повышенном риске гипертонии у этих пациентов. Отношение шансов (OR) также показывает значительное увеличение вероятности гипертонии у пациентов с дисфункцией печени (OR 2,71, 95% ДИ 1,25-5,88).

Присутствие ХОБЛ у пациентов с дисфункцией печени составляет 25% по сравнению с 2,5% у пациентов без дисфункции печени. Это отражает значительное увеличение относительного риска (RR 10, 95% ДИ 1,39-71,74) и отношения шансов (OR 13, 95% ДИ 1,68-100,53) для данной коморбидности.

Хроническая болезнь почек (ХБП) встречается у 51,2% пациентов с дисфункцией печени по сравнению с 15% у пациентов без дисфункции. Относительный риск составляет 3,41 (95% ДИ 1,58-7,34), а отношение шансов - 5,94 (95% ДИ 2,26-15,63), что подчеркивает значительное увеличение риска ХБП у пациентов с дисфункцией печени (рис. 1).

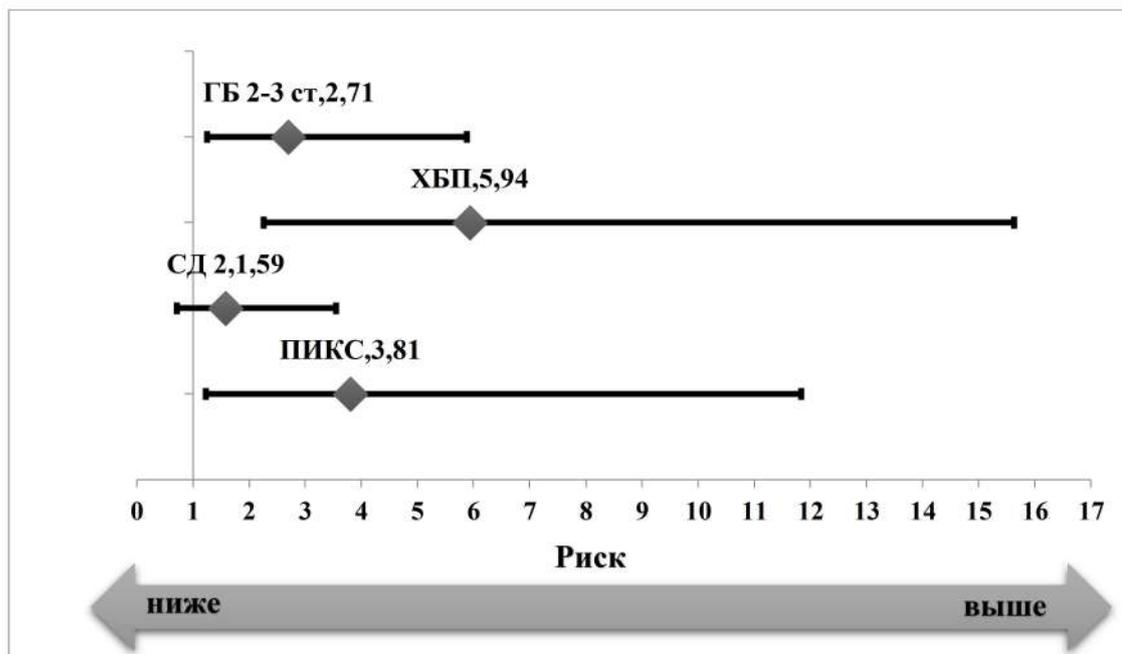


Рис. 1. Отношение риска и отношение шансов неблагоприятного исхода в зависимости от коморбидного фона

На основании анализа относительного риска и отношения шансов, можно заключить, что курение и сахарный диабет, гиперлипидемия являются значимыми факторами риска у пациентов с ИБС и дисфункцией печени. Остальные параметры, такие как пол, наследственность, артериальная гипертензия, не показали значимых различий между группами. Сахарный диабет и курение является наиболее значимым фактором риска, требующим дополнительного внимания в лечении пациентов с ИБС и дисфункцией печени.

Сравниваемые группы были сопоставимы между собой также в отношении таких показателей как наличие ишемической болезни сердца в семейном анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, а также дислипидемии. Клиническая картина ИБС была статистически сопоставима между больными первой и второй группы (табл. 3).

Представленные после коронарографии данные отражают особенности поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС в зависимости от наличия дисфункции печени. Мы видим, что у пациентов с дисфункцией печени чаще выявляется многососудистое поражение: имеют вовлечение более двух артерий, по сравнению с группой, без дисфункции.

Таблица 3

Связь между наличием дисфункции печени и различными факторами риска у пациентов с ИБС

Показатель	Без дисфункции печени (n=40)	С дисфункцией печени (n=84)	RR (отн. риск)	OR (отн шансов)
Мужчины	28 (70%)	66 (78,6%)	1,12 (0,89-1,41)	1,57 (0,67-3,69)
Наследственная предрасположенность к ССЗ	3 (7,5%)	3 (3,6%)	0,48 (0,1-2,27)	0,46 (0,09-2,39)
Не курит	27 (67,5%)	36 (42,9%)	0,63 (0,45-0,87)	0,36 (0,16-0,79)
Курение раньше	3 (7,5%)	14 (16,7%)	2,22 (0,68-7,29)	2,47 (0,67-9,15)
Курит сейчас	10 (25%)	34 (40,5%)	1,62 (0,89-2,94)	2,04 (0,88-4,72)
АГ	9 (22,5%)	24 (28,6%)	1,27 (0,65-2,47)	1,38 (0,57-3,33)
СД	3 (7,5%)	16 (19%)	2,54 (0,78-8,22)	2,9 (0,79-10,6)
Гиперлипидемия	2 (5%)	2 (2,4%)	0,48 (0,07-3,29)	0,46 (0,06-3,39)

Также наблюдается увеличение количества пораженных сегментов, а именно: у пациентов с печеночной дисфункцией выявлено поражение пяти и более сегментов, что более чем в два раза превышает аналогичный показатель у пациентов без дисфункции печени (см. таблицу 4).

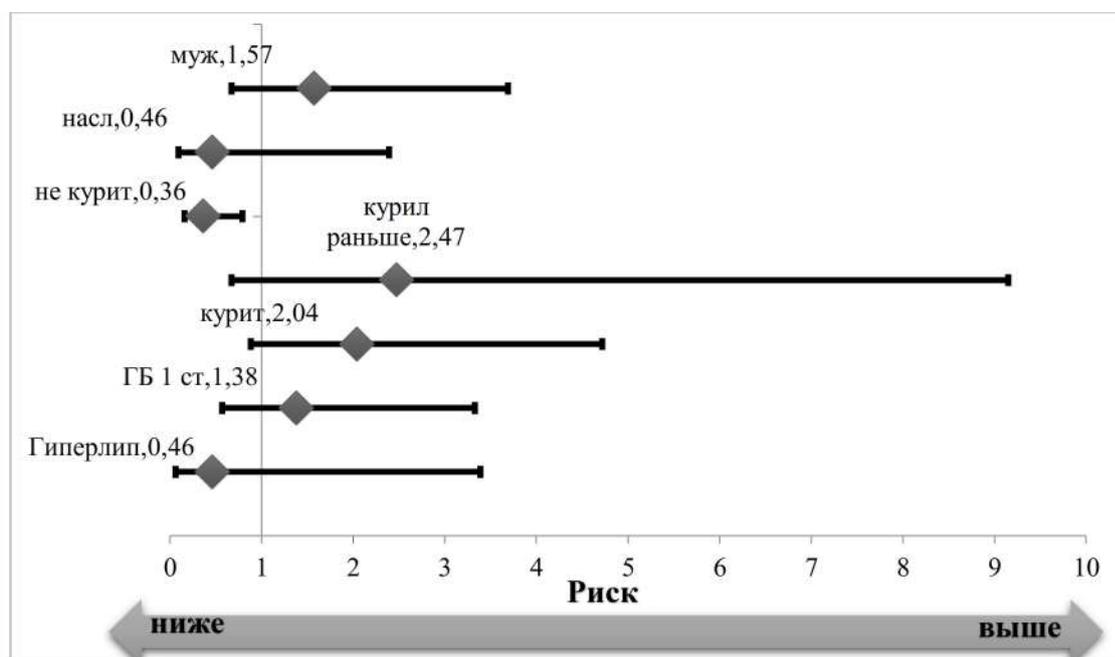


Рис. 2. Влияние факторов риска на шанс возникновения дисфункции печени

Анализ данных относительного риска и отношения шансов поражения коронарных артерий у пациентов ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени показал, что присутствие неочевидных сегментов наблюдается у 2,5% пациентов без дисфункции печени и у 3,6% пациентов с дисфункцией печени. Относительный риск (RR) составляет 1,43 (95% ДИ: 0,15-13,32), а отношение

шансов (OR) — 1,44 (95% ДИ: 0,15-14,29). Эти данные указывают на отсутствие значимого различия между группами.

Таблица 4

Относительный риск и отношение шансов поражение коронарных артерий у пациентов ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени

	Без дисфункции печени (n=40)	С дисфункцией печени (n=84)	RR (отн риск)	OR (отн шансов)
Присутствие неоцененных сегментов	1 (2,5%)	3 (3,6%)	1,43 (0,15-13,32)	1,44 0,15-14,29)
Стенозирующая ИБС	3 (7,5%)	8 (9,5%)	1,27 (0,36-4,53)	1,3 (0,33-5,19)
Количество вовлеченных артерий				
1	29 (72,5%)	50 (59,5%)	0,82 (0,63-1,06)	0,56 (0,25-1,27)
2	5 (12,5%)	21 (25%)	2 (0,81-4,92)	2,33 (0,81-6,72)
3	6 (15%)	13 (15,5%)	1,03 (0,42-2,51)	1,04 (0,36-2,97)
Количество пораженных сегментов				
1-4	38 (95%)	73 (86,9%)	0,91 (0,82-1,02)	0,35 (0,07-1,66)
≥5	2 (5%)	11 (13,1%)	2,62 (0,61-11,27)	2,86 (0,6-13,57)
Нестенозирующая ИБС	10 (25%)	27 (32,1%)	1,29 (0,69-2,4)	1,42 (0,61-3,32)
Количество вовлеченных артерий				
1	26 (65%)	39 (46,4%)	0,71 (0,51-0,98)	0,47 (0,22-1,02)
2	10 (25%)	33 (39,3%)	1,57 (0,86-2,86)	1,94 (0,84-4,49)
3	4 (10%)	12 (14,3%)	1,43 (0,49-4,16)	1,5 (0,45-4,98)
Количество пораженных сегментов				
1-4	37 (92,5%)	71 (84,5%)	0,91 (0,8-1,03)	0,44 (0,12-1,64)
≥5	3 (7,5%)	13 (15,5%)	2,06 (0,62-6,82)	2,26 (0,61-8,43)

Подсчет количества вовлеченных артерий показал, что у 72,5% пациентов без дисфункции печени и у 59,5% пациентов с дисфункцией печени вовлечена одна артерия. RR составляет 0,82 (95% ДИ: 0,63-1,06), а OR — 0,56 (95% ДИ: 0,25-1,27). У 12,5% пациентов без дисфункции печени и у 25% пациентов с дисфункцией печени вовлечены две артерии. RR составляет 2 (95% ДИ: 0,81-4,92), а OR — 2,33 (95% ДИ: 0,81-6,72). У 15% пациентов без дисфункции печени и у 15,5% пациентов с дисфункцией печени вовлечены три артерии. RR составляет 1,03 (95% ДИ: 0,42-2,51), а OR — 1,04 (95% ДИ: 0,36-2,97).

Анализ количества пораженных сегментов показал, что у 95% пациентов без дисфункции печени и у 86,9% пациентов с дисфункцией печени поражены 1-4 сегмента. RR составляет 0,91 (95% ДИ: 0,82-1,02), а OR — 0,35 (95% ДИ: 0,07-1,66).

У 5% пациентов без дисфункции печени и у 13,1% пациентов с дисфункцией печени поражены ≥5 сегментов. RR составляет 2,62 (95% ДИ: 0,61-11,27), а OR — 2,86 (95% ДИ: 0,6-13,57). Нестенозирующая ИБС

наблюдается у 25% пациентов без дисфункции печени и у 32,1% пациентов с дисфункцией печени. RR составляет 1,29 (95% ДИ: 0,69-2,4), а OR — 1,42 (95% ДИ: 0,61-3,32).

У 92,5% пациентов без дисфункции печени и у 84,5% пациентов с дисфункцией печени поражены 1-4 сегмента. RR составляет 0,91 (95% ДИ: 0,8-1,03), а OR — 0,44 (95% ДИ: 0,12-1,64). У 7,5% пациентов без дисфункции печени и у 15,5% пациентов с дисфункцией печени поражены ≥ 5 сегментов. RR составляет 2,06 (95% ДИ: 0,62-6,82), а OR — 2,26 (95% ДИ: 0,61-8,43).

В таблице 5 представлены биохимические, воспалительные и гематологические маркеры у пациентов с уровнем АЛТ менее $2 \times \text{ВГН}$ и более $2 \times \text{ВГН}$.

Таблица 5

Биохимические, воспалительные и гематологические маркеры по категориям пикового повышения АЛТ среди пациентов с и без дисфункции печени

Показатель	АЛТ<2хВГН	АЛТ>2хВГН
Креатинин, мг/дл	78,7 \pm 2,1	96,9 \pm 2**
Прокальцитонин, нг/мл	0,199 \pm 0,003	0,301 \pm 0,01***
СРБ, мг/л	108 \pm 1,9	150,5 \pm 4,9***
D-Димер, нг/мл	1,41 \pm 0,03	1,7 \pm 0,05***
Ферритин, нг/мл	625,9 \pm 11,8	1026,7 \pm 32,9***
Лейкоциты $\times 1,000/\mu\text{L}$	7,51 \pm 0,14	9,29 \pm 0,32***
Гемоглобин, г/дл	12,5 \pm 0,3	11,81 \pm 0,34*
Тромбоциты $\times 1,000/\mu\text{L}$	180,7 \pm 2,2	126,8 \pm 1,3***
Нейтрофилы ед/ μL	551,2 \pm 12,4	711,2 \pm 19,7***
Лимфоциты ед/ μL	108,8 \pm 2,5	106,7 \pm 3,1

Примечание: *-P<0.05, **-P<0.01, ***-P<0.001 – статистическая значимость по отношению к показателям группы АЛТ<2хВГН

Анализ показателей у пациентов с различными уровнями АЛТ выявил значительные различия в биохимических, воспалительных и гематологических маркерах. Пациенты с АЛТ>2хВГН характеризуются более выраженным воспалительным ответом, что подтверждается повышенными уровнями прокальцитонина, СРБ, D-димера и ферритина. Также отмечаются изменения в гематологических показателях, что указывает на активный воспалительный процесс. Эти данные подчеркивают необходимость более тщательного мониторинга и лечения пациентов с высоким уровнем АЛТ для предотвращения возможных осложнений.

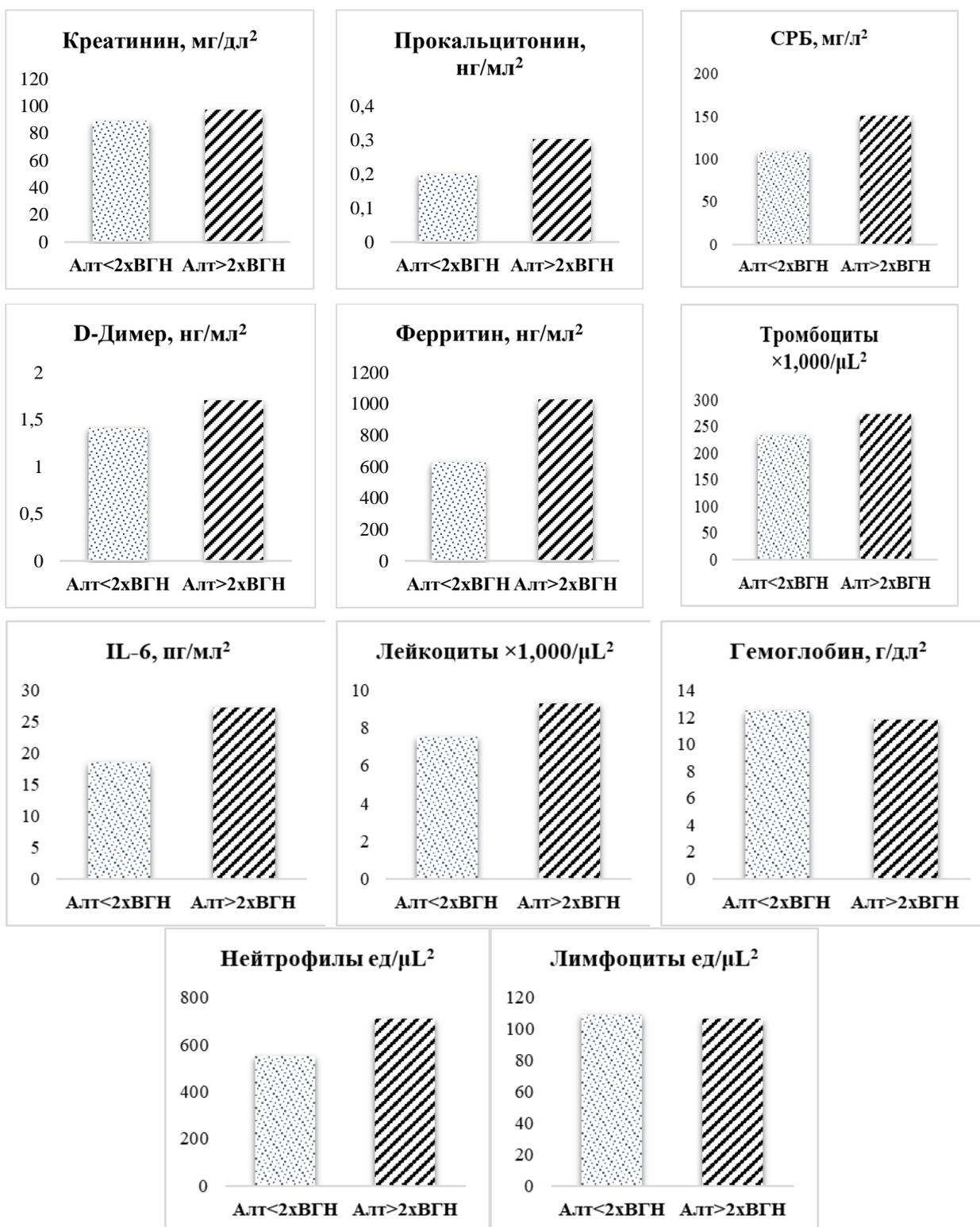


Рис. 3. Биохимические, воспалительные и гематологические маркеры по категориям пикового повышения АЛТ среди пациентов с и без дисфункции печени

У пациентов с дисфункцией печени средний уровень ИЛ-6 составил $86,0 \pm 2,0$, тогда как у пациентов без дисфункции печени он был значительно ниже и составил $22,3 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Это может быть связано с тем, что воспалительные процессы сопровождаются накоплением в крови воспалительных цитокинов.

Таблица 6

Исследование содержания маркеров воспаления у пациентов стабильной ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени

Показатель	С дисфункцией печени (n=84)	Без дисфункции печени (n=40)
ИЛ-6	86,0±2,0	22,3±0,3***
ФНО	135,1±2,5	32±0,6***
СРБ	150,5±4,9	108±1,9***

Примечание: * P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 – статистическая значимость по отношению к группе без дисфункции печени.

У пациентов с дисфункцией печени средний уровень ИЛ-6 составил 86,0±2,0, тогда как у пациентов без дисфункции печени он был значительно ниже и составил 22,3±0,3 (p<0,05). Это может быть связано с тем, что воспалительные процессы сопровождаются накоплением в крови воспалительных цитокинов.

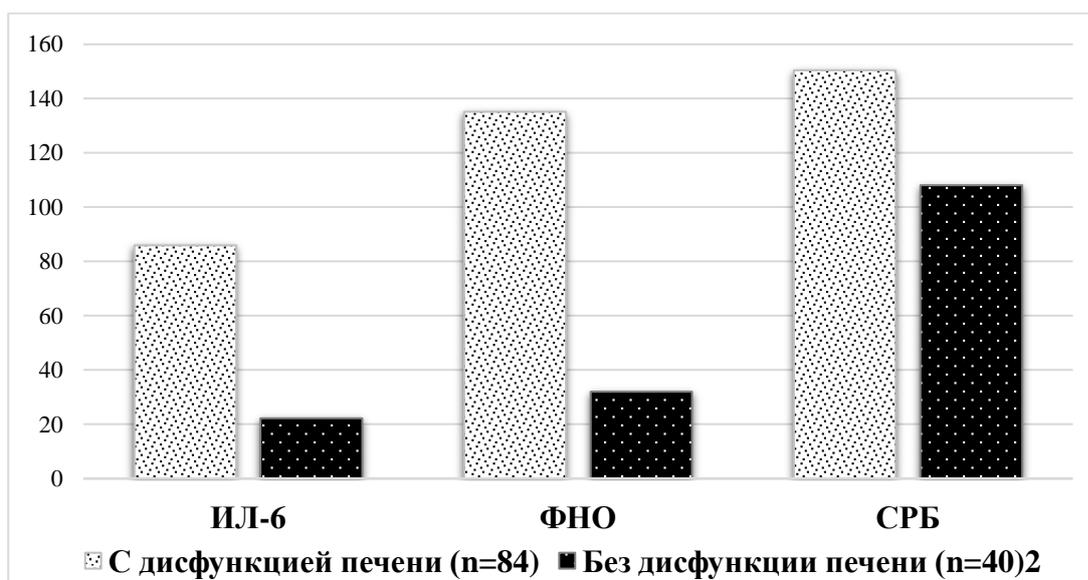


Рис. 4 Исследование содержания маркеров воспаления у пациентов стабильной ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени

Фактор некроза опухоли α (ФНО α) продуцируется макрофагами и моноцитами. У пациентов с ИБС и дисфункцией печени средний уровень ФНО составил 135,1±2,5, а у пациентов без дисфункции печени — 32±0,6 (p<0,001). Повышенный уровень ФНО α при ИБС с дисфункцией печени может быть обусловлен развитием воспаления и клеточной деструкцией печеночной ткани.

Средний уровень СРБ у пациентов с дисфункцией печени составил 150,5±4,9, тогда как у пациентов без дисфункции печени — 108±1,9 (p<0,001).

Результаты исследования показывают, что у пациентов с дисфункцией печени уровни всех исследованных маркеров воспаления (ИЛ-6, ФНО и СРБ) были значительно выше по сравнению с пациентами без дисфункции печени.

Это может указывать на различия в воспалительном ответе между этими группами пациентов.

Таблица 7

Корреляционный анализ маркеров воспаления и показателей АЛТ у пациентов с ИБС и дисфункцией печени

Показатель	АЛТ<2 ВГН	АЛТ>2 ВГН
Фибриноген, нг/мл	-0,34	-0,51 (P<0.05)
СРБ, мг/дл	+0,33	+0,63 (P<0.05)
ИЛ-6, пг/мл	-0,23	-0,48 (P<0.05)
ФНО α , пг/мл	-0,29	-0,59 (P<0.05)

Корреляционный анализ маркеров воспаления и показателей АЛТ у пациентов с ИБС и дисфункцией печени показал следующее. В таблице 5 представлены результаты корреляционного анализа между маркерами воспаления и уровнями аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с ИБС и дисфункцией печени. Уровни АЛТ разделены на две категории: менее 2 верхних границ нормы (ВГН) и более 2 ВГН. Таким образом выявлено, что при АЛТ < 2 ВГН корреляция с уровнем фибриногена составляет -0,34. Тогда как при АЛТ > 2 ВГН корреляция значительно усиливается до -0,51 (p<0,05), что указывает на статистически значимую обратную связь между уровнями АЛТ и фибриногена в этой группе.

Анализ с концентрацией С-реактивного белка (СРБ) показал следующее. При АЛТ < 2 ВГН корреляция с уровнем СРБ составила +0,33. Корреляционный анализ с уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) показал, что при АЛТ < 2 ВГН корреляция с этим показателем составляет -0,23. Наконец, при проведении корреляционного анализа с фактором некроза опухоли альфа (ФНО α) при АЛТ < 2 ВГН корреляция с уровнем ФНО α составила -0,29.

Таблица 8

Исследование эндотелиальной функции и сосудистых параметров у пациентов стабильной ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени

Показатель	Без дисфункции печени (n=40)	С дисфункцией печени (n=84)	P
d1	4,2 \pm 0,1	4,6 \pm 0,09	P>0,05
d2	4,2 \pm 0,09	4,5 \pm 0,08	P>0,06
d3	4,7 \pm 0,12	5 \pm 0,08	P>0,07
ЭЗВД	1,101 \pm 0,025	0,1 \pm 0,002	P<0,001
ЭНВД	12,92 \pm 0,28	9,71 \pm 0,17	P<0,05

Средний показатель ЭЗВД у пациентов с дисфункцией печени составил 0,1 \pm 0,002, что значительно ниже по сравнению с пациентами без дисфункции печени (1,101 \pm 0,025, P<0,001). Это свидетельствует о выраженной

эндотелиальной дисфункции у пациентов с сопутствующей дисфункцией печени. Снижение ЭЗВД может быть связано с повышенной воспалительной активностью и изменением обмена оксида азота (NO), что характерно для пациентов с нарушением функции печени.

Таблица 9

Распределение пациентов по уровням эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации при стабильной ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени

Показатель	Без дисфункции печени (n=40)	С дисфункцией печени (n=84)
ЭЗВД более 10%	3 (7,5%)	11 (13,1%)
ЭЗВД более 10-0%	26 (65%)	35 (41,7%)
ЭЗВД менее 0%	11 (27,5%)	38 (45,2%)
ЭНВД более 10%	25 (62,5%)	37 (44%)
ЭНВД более 10-0%	14 (35%)	41 (48,8%)
ЭНВД менее 0%	1 (2,5%)	6 (7,1%)

Показатели ЭНВД также были значительно ниже у пациентов с дисфункцией печени ($9,71 \pm 0,17$) по сравнению с пациентами без дисфункции печени ($12,92 \pm 0,28$, $P < 0,05$). Это может указывать на общее ухудшение сосудистой реактивности у пациентов с дисфункцией печени, что может быть связано с общим ухудшением состояния сосудистой стенки.

У пациентов с дисфункцией печени 13,1% имели ЭЗВД более 10%, что выше по сравнению с пациентами без дисфункции печени (7,5%).

Большинство пациентов без дисфункции печени (65%) имели ЭЗВД в диапазоне от 10% до 0%, в то время как у пациентов с дисфункцией печени эта доля составила 41,7%.

Значительно большее число пациентов с дисфункцией печени (45,2%) имели ЭЗВД менее 0% по сравнению с пациентами без дисфункции печени (27,5%).

В четвертой главе диссертации, озаглавленной **«Анализ кардиометаболических нарушений и их связь с поражением печени»** приведены следующие результаты.

Как видно из данных рисунка 5 у больных с ИБС, стабильной стенокардией напряжения без поражения печени абсолютный уровень клеток, экспрессирующих CD3+ маркер, находится в пределах нормы, а при дисфункции печени - этот показатель был повышен.

Анализ иммунологических сдвигов у больных ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени продемонстрировал следующее. У пациентов с дисфункцией печени количество лейкоцитов значительно ниже ($5,6 \pm 0,08$) по сравнению с пациентами без дисфункции печени ($8,94 \pm 0,22$), что может указывать на подавление иммунной системы при дисфункции печени ($p < 0,001$), обусловленное вирусными, токсическими, метаболическими факторами.

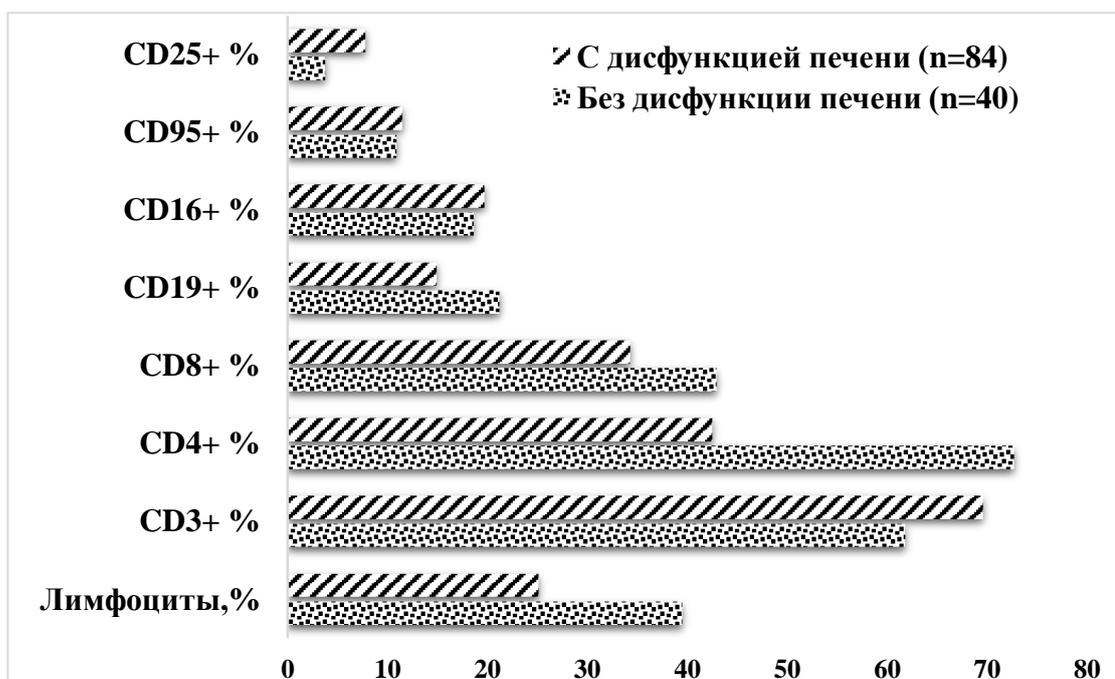


Рис. 5. Иммунологические сдвиги у больных ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени

Анализ иммунологических сдвигов у больных ИБС с наличием и отсутствием дисфункции печени позволил заключить, что пациенты с ИБС и дисфункцией печени демонстрируют значительные изменения в иммунологических параметрах, включая снижение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов, а также абсолютного количества CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ и CD16+ клеток. Эти изменения могут указывать на ослабление иммунного ответа и повышенный риск инфекций и других осложнений. Высокое отношение CD4+/CD8+ и повышенное процентное содержание CD25+ клеток свидетельствуют о дисбалансе в иммунной регуляции и повышенной активности иммунной системы у пациентов с дисфункцией печени.

Задачей было выявление факторов риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия дисфункции печени. Для оценки рисков был проведен многомерный регрессионный анализ, включающий сравнение между пациентами с дисфункцией печени и без нее.

Таблица 10

Многомерный регрессионный анализ риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС через 12 месяцев наблюдения

Переменная	Нескорректированное соотношение ОР (95% ДИ) для больных с дисфункцией печени по сравнению с больными без дисфункции			Скорректированное соотношение ОР (95% ДИ) для больных с дисфункцией печени по сравнению с больными без дисфункции		
	HR	95% ДИ	значение <i>p</i>	HR	95% ДИ	значение <i>p</i>
Риск возникновения сердечно-сосудистых событий	0,75	0,64-1,40	0,197	0,64	0,41-1,03	0,2172

Нескорректированное соотношение рисков (HR) для возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с дисфункцией печени по сравнению с пациентами без дисфункции печени составило 0,75 (95% ДИ: 0,64-1,40, $p=0,197$). Этот результат свидетельствует о том, что пациенты с нормальной функцией печени имеют несколько меньший риск возникновения сердечно-сосудистых событий через 12 месяцев наблюдения по сравнению с пациентами без дисфункции печени.

Хотя наблюдается тенденция к снижению риска у пациентов нормальной функцией печени, дальнейшие исследования необходимы для подтверждения этих результатов и выявления дополнительных факторов, влияющих на развитие сердечно-сосудистых событий в данной когорте пациентов.

Нашей задачей было оценить кумулятивную частоту клинического рестеноза стента у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия дисфункции печени. Для этого были проанализированы данные пациентов через 12 месяцев наблюдения после установки стента. Таблица ниже представляет данные о частоте клинического рестеноза стента, подтвержденного коронарной ангиографией, у пациентов с дисфункцией печени и без нее.



Рис. 6. Кумулятивная частота клинического рестеноза стента

Представленные данные демонстрируют кумулятивную частоту клинического рестеноза стента через 1 год наблюдения у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия дисфункции печени, а также от применяемой терапии.

Как видно на диаграмме, у пациентов без дисфункции печени частота рестеноза составила 1%. В группе пациентов с дисфункцией печени, получавших только стандартную терапию, этот показатель был значительно выше – 6,0%, что подтверждает негативное влияние печеночной дисфункции на сосудистое ремоделирование и развитие рестеноза.

Результаты показали, что в группе пациентов, получавших Левокарнитин, частота рестеноза составила 3,0%. Таким образом, добавление Левокарнитина позволило значительно уменьшить риск рестеноза стента и улучшить прогноз у данной категории пациентов.

Далее нами был разработан алгоритм ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и дисфункцией печени. В алгоритме четко выделены этапы диагностики, включая биохимические, коагуляционные, липидные и воспалительные маркеры, а также инструментальные методы, такие как эхокардиография, УЗИ печени и по показаниям - фиброэластометрия.

Алгоритм ведения больных ИБС с дисфункцией печени



Рис. 7. Алгоритм ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и дисфункцией печени

Ключевым аспектом ведения пациентов является персонифицированный подход в зависимости от степени печеночной дисфункции. Предложенный алгоритм позволяет стандартизировать ведение пациентов с ИБС и сочетанной патологией печени, улучшить прогноз и снизить риск осложнений.

ВЫВОДЫ

В результате исследований, проведенных по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Клинико - ангиографические показатели у больных ИБС после реваскуляризации на фоне дисфункции печени» были сделаны следующие выводы:

1. Наличие коморбидного фона в виде гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности, хронических заболеваний печени, хронической болезни почек, сахарного диабета 2-го типа существенно ухудшают прогноз после реваскуляризации миокарда у больных ИБС.

2. У пациентов с дисфункцией печени достоверно чаще выявляется сопутствующая патология ($p < 0,05$), а также многососудистое поражение коронарных артерий, которое наблюдалось в 67% случаев при дисфункции печени, в то время как при ее отсутствии — в 42%. Объем левого предсердия был выше - 48 мл/м² на фоне дисфункции печени, тогда как при нормальных показателях печени он в пределах нормы. Было отмечено более выраженное утолщение стенок левого желудочка (1,3 см против 1,1 см). Эндотелиальная функция оказалась нарушенной: уровень вазодилатации был ниже - 6,8% в сравнении с 11,5% при отсутствии дисфункции.

3. Значительные изменения в иммунологических параметрах могут указывать на ослабление иммунного ответа и повышенный риск инфекций и

других осложнений. Высокое отношение CD4+/CD8+ и повышенное процентное содержание CD25+ клеток свидетельствуют о дисбалансе в иммунной регуляции и повышенной активности иммунной системы у пациентов с дисфункцией печени.

4. Выявлены значимые межгрупповые различия по показателям маркеров системного вялотекущего воспаления (СРБ, ФНО- α и ИЛ-6), вместе с тем, проведенный корреляционный анализ выявил прямую связь между наличием дисфункции печени у больных ИБС со степенью выраженности иммунологических нарушений клеточного звена иммунной системы, а также дисбаланса цитокинового профиля.

5. Применение антиоксиданта Левокарнитина позволило снизить уровни СРБ на 30% и улучшить вазодилатацию на 20% в течение 12 месяцев. Частота клинического рестеноза стента через 12 месяцев наблюдения составила 3,0% при наличии печеночной дисфункции, что значительно превышает показатель при нормальной функции печени. Разработанный алгоритм позволяет стандартизировать ведение пациентов с ИБС и сочетанной патологией печени, улучшить прогноз и снизить риск осложнений.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

MUXITDINOVA OMINA YUSUP QIZI

**CLINICAL AND ANGIOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH
CORONARY ARTERY DISEASE AFTER REVASCULARIZATION
AGAINST THE BACKGROUND OF LIVER DYSFUNCTION**

14.00.05 – Internal diseases

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2024.1.PhD/Tib4238.

The dissertation was prepared at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:

Raimkulova Narina Robertovna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Official opponents:

Karimov Ma`rif Shakirovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Alimov Doniyor Anvarovich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2025 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2025 year.

(mailing report №.____ on «____» _____ 2025 year).

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

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

A.L. Alavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the PhD)

The aim of the study is to determine the role of liver dysfunction in the development of clinical and functional changes, comorbid background, and risks in patients with coronary artery disease after PCI, followed by the development of an algorithm for optimizing treatment and preventing complications.

The object of the study. A total of 124 patients with coronary artery disease (CAD) who had undergone percutaneous coronary intervention (PCI) were included in the study. These patients, both male and female, aged between 45 and 70 years, were under observation and treatment at the State Institution 'Republican Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation.

The scientific novelty of the research is as follows:

it has been established that the presence of liver dysfunction in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary interventions (PCI) is an independent determinant of clinically significant stenosis and a worsening of long-term prognosis;

in patients with coronary heart disease and concomitant liver dysfunction, already in the early stages after PCV, pronounced endothelial dysfunction is observed, accompanied by a decrease in reactive hyperemia and an increase in systemic inflammation (CRP, IL-6), which negatively affects the outcome;

it was revealed that in the early stages after revascularization, patients with liver dysfunction develop immunological disorders with a predominance of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6), associated with adverse outcomes and a decrease in the effectiveness of standard therapy;

it has been substantiated that the use of levokarnitin as part of combined therapy in patients with coronary artery disease and liver dysfunction after PCV contributes to improved clinical outcomes and a decrease in the levels of inflammatory markers.

Implementation of the results of research. Based on scientific research into the role of liver dysfunction in the development of clinical-functional changes, comorbid background, and risk formation in patients with ischemic heart disease (IHD) after percutaneous coronary interventions (PCI), an algorithm has been developed to optimize treatment and prevent complications:

the first scientific novelty: It was identified that in patients with ischemic heart disease, the presence of liver dysfunction after PCI is an independent determinant of clinically significant restenosis and deterioration in long-term prognosis. The results have been implemented into practice at the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology, branches in Andijan (Order No. 42 dated 12.02.2025) and Namangan (Order No. 24i/t dated 14.02.2025). Social Impact: The developed algorithm for early risk stratification enables timely identification of patients at high risk of restenosis and facilitates the adjustment of post-invasive therapy. This helps reduce the frequency of serious cardiac complications and improves the quality of life. Economic Impact: Minimizing the frequency of repeat revascularization procedures helps save budget funds and prevent additional treatment expenses, which average 18–25 million Uzbek soums per patient. Conclusion: Incorporating liver function assessment into the risk stratification

algorithm for IHD patients after PCI enables timely identification of those at high risk of restenosis and poor long-term outcomes, adjustment of treatment strategy, improved treatment efficiency, reduced rehospitalizations, and enhanced clinical outcomes.

the second scientific novelty: It was proven that patients with IHD and concomitant liver dysfunction show pronounced endothelial dysfunction in the early period after PCI, characterized by reduced reactive hyperemia and increased systemic inflammation (CRP, IL-6), which negatively affects clinical outcomes. These results were implemented in the clinical practice of the Republican Center of Cardiology, Andijan and Namangan branches. Social Impact: Justifying the need for regular monitoring of endothelial function and inflammatory markers in the post-revascularization period allows for optimized secondary prevention in high-risk patients. Economic Impact: Timely detection and correction of endothelial dysfunction and inflammation reduce rehospitalization rates and save 10–12 million soums per patient in inpatient treatment costs. Conclusion: In IHD patients with liver dysfunction, the post-PCI monitoring program must include mandatory control of vascular tone and inflammatory markers. This ensures timely implementation of preventive and therapeutic measures, improved secondary prevention, reduced complication rates, and more rational use of healthcare system resources.

the third scientific novelty: For the first time, it was identified that in the early period after revascularization, patients with liver dysfunction develop immunological disorders characterized by a predominance of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6), which are associated with poor outcomes and reduced effectiveness of standard therapy. The findings were implemented into practice by orders from the Andijan and Namangan branches of the Republican Cardiology Center. Social Impact: Incorporating immunological indicators into patient assessment algorithms made it possible to move toward personalized treatment strategies aimed at preventing disease progression. Economic Impact: Reducing the number of severe complications and repeated invasive procedures helped optimize the financial burden on the healthcare system, saving approximately 12–15 million soums per patient. Conclusion: Detection of immunological disorders, particularly TNF- α and IL-6 hyperexpression, in the early period after revascularization justifies the inclusion of immunomodulatory approaches into treatment strategies for patients with IHD and concomitant liver dysfunction. This enhances therapy effectiveness, prevents disease progression, and provides a clinically and economically justified personalized approach in cardiology practice.

the fourth scientific novelty: It was substantiated that the use of levocarnitine in the composition of combination therapy in patients with IHD and liver dysfunction after PCI helps improve clinical outcomes, reduce inflammation marker levels, and enhance endothelial function indicators. The findings were implemented in practice in the branches of the Republican Cardiology Center. Social Impact: Using levocarnitine expanded therapeutic possibilities, increased patients' resistance to post-revascularization complications, and improved quality of life indicators in real clinical settings. Economic Impact: By reducing the risk of complications and hospital admissions, levocarnitine use lowered the need for high-cost treatments and

helped save up to 8–10 million soums per patient in budget funds. Conclusion: Including levocarnitine in the complex therapy of patients with IHD and liver dysfunction after PCI provides anti-inflammatory and endothelium-protective effects, improves clinical progression, reduces complications and rehospitalizations, and increases the clinical and economic efficiency of post-invasive treatment for this patient group.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation was 95 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Раимкулова Н.Р., Мухитдинова О.Ю. Оценка влияния коморбидного фона на течение болезни у больных ИБС на фоне реваскуляризации миокарда // O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti. – 2023. – №4. – С.101-103. (14.00.00; ОАКнинг 2023 йил 26 августдаги №01-07/1410/33 сонли маълумотномаси)

2. Раимкулова Н.Р., Мухитдинова О.Ю. Клиническая характеристика больных ИБС на фоне коронарной реваскуляризации при наличии сопутствующего поражения печени // O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti. – 2023. – №4. – С.171-175. (14.00.00; ОАКнинг 2023 йил 26 августдаги №01-07/1410/33 сонли маълумотномаси)

3. Раимкулова Н.Р., Мухитдинова О.Ю. Механизмы патогенетического действия нарушенного метаболизма печени на течение ИБС // O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti. – 2024. – №2. – С.205-207. (14.00.00; ОАКнинг 2023 йил 26 августдаги №01-07/1410/33 сонли маълумотномаси)

4. Raimkulova N.R., Mukhitdinova O.Y. Angiographic indicators in patients with coronary artery disease after revascularization against the background of liver dysfunction // European Journal of Molecular medicine. – 2025. – Vol. 5. – № 2. – P. 4-6. (14.00.00; (23) SJIF 2023: 4.74)

5. Mukhitdinova O.Y., Raimkulova N.R. Clinical characteristics of patients with coronary artery disease undergoing coronary revascularization with concomitant liver damage // European Journal of Molecular medicine. – 2025. – Vol. 5. – № 2. – P. 7-14. (14.00.00; (23) SJIF 2023: 4.74)

6. Raimkulova N.R., Mukhitdinova O.Yu. Mechanisms of pathogenetic effect of disturbed liver metabolism on the course of ischemic heart disease // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент. Узбекистан. – 2024.– №2(20). – С.50-55. (14.00.00; ОАКнинг 30.08.2019 йилдаги 268/7 сон баённомаси)

7. Раимкулова Н.Р., Мухитдинова О.Ю. Коморбидный фон и функция печени у больных с ИБС на фоне реваскуляризации // O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti. – 2024. – №2. – С.208-210. (14.00.00; ОАКнинг 2023 йил 26 августдаги №01-07/1410/33 сонли маълумотномаси)

II бўлим (II часть; II part)

8. Muxitdinova O.Y., Payziev D.D., Alyavi B.A., Abdullaev A.X. Microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease // 59th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation, Genoa, Italy May 21-23 2025.

9. Раимкулова Н.Р., Мухитдинова О.Ю. Ангиографические показатели у больных ИБС после реваскуляризации на фоне дисфункции печени // Интернаука. – 2023. – № 34 (304), часть 1. – С.39–41.

10. Раимкулова Н.Р., Мухитдинова О.Ю. Изучение постоперационного течения у больных ИБС на фоне проведения реваскуляризации с учетом нарушенного печеночного метаболизма // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi. “Ichki kasalliklarning dolzarb muammolari” xalqaro terapevtlar forumi tezislari. – № 4. – 20-21 sentyabr 2023 yil. – 60-61-b.

11. Раимкулова Н.Р., Мухитдинова О.Ю. Течение ИБС на фоне коморбидной патологии после реваскуляризации миокарда // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi. “Ichki kasalliklarning dolzarb muammolari” xalqaro terapevtlar forumi tezislari. – № 4. – 20-21 sentyabr 2023 yil. – 61-b.

12. Раимкулова Н.Р., Мухитдинова О.Ю. Течение ИБС после коронарной реваскуляризации при наличии сопутствующего поражения печени // O‘zbekiston terapiya axborotnomasi. “Ichki kasalliklarning dolzarb muammolari” xalqaro terapevtlar forumi tezislari. – № 4. – 20-21 sentyabr 2023 yil. – 62-63-b.

13. Raimkulova N.R., Muxitdinova O.Y. Клинико-ангиографические показатели у больных ИБС после реваскуляризации на фоне дисфункции печени // Proceedings of X International Scientific and Practical Conference London, United Kingdom 1-3 May 2025.

14. Raimkulova N.R., Muxitdinova O.Y. Miokard revaskularizatsiyasidan keyin komorbid patologiya fonida YUIKning kechishi // Ilm-fan va Innovatsiya ilmiy amaliy konferensiyasi 5(26) son, 20/05/2025, Toshkent.

15. Raimkulova N.R., Muxitdinova O.Y. Jigar zararlanishi hamdosh bo'lgan yuikning koronar revaskularizatsiyasidan keyingi kechishi // Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «инновационные технологии в области охраны здоровья населения» сборник тезисов 29 апреля 2025, 176-177 стр.

16. Raimkulova N.R., Muxitdinova O.Y. Yurak ishemik kasalligi bilan og'rigan bemorlarning klinik holatini jigar disfunktsiyasi fonida revaskulyarizatsiyadan so'ng aniqlash // Uslubiy tavsiyanoma. – Toshkent, 2024. – 40 bet.

17. Raimkulova N.R., Muxitdinova O.Y. Revaskulyarizatsiyadan keyin yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarning jigar disfunktsiyasi fonida klinik va angiofrafik ko'rsatkichlari // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan Dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi Guvohnoma №DGU 41492, Toshkent.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 22 августа 2025 года
Объем – 2,8 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»
Заказ № 4943 - 2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru