

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРИНИ БЕРУВЧИ DSc.26.04.2018.Tib.64.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИМЛИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КУРБАНОВ НУРАЛИ АБДУРАХМОНОВИЧ

**ДИЛАТАЦИОН КАРДИОМИОПАТИЯ: АЛОХИДА ШАКЛЛАРИНИНГ
КЛИНИК-ФУНКЦИОНАЛ ЎЗИГА ХОСЛИГИ, ИММУН-ГЕНЕТИК
КАРТИНАСИ ВА БЕМОРЛАР ХАЁТ ПРОГНОЗИ**

14.00.06 – Кардиология

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Курбанов Нурали Абдурахмонович

Дилатацион кардиомиопатия: алохида шакллари клиник-
функционал ўзига хослиги, иммун-генетик картинаси ва беморлар
ҳаёт прогнози 3

Курбанов Нурали Абдурахмонович

Дилатационная кардиомиопатия: клинико-функциональные
особенности отдельных вариантов, иммуно-генетическая картина и
прогноз жизни больных 29

Kurbanov Nurali Abdurakhmonovich

Dilated cardiomyopathy: clinic and functional features of particular
variations, immunogenetic view and life expectancy of patients 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 60

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРИНИ БЕРУВЧИ DSc.26.04.2018.Tib.64.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИМЛИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КУРБАНОВ НУРАЛИ АБДУРАХМОНОВИЧ

**ДИЛАТАЦИОН КАРДИОМИОПАТИЯ: АЛОХИДА ШАКЛЛАРИНИНГ
КЛИНИК-ФУНКЦИОНАЛ ЎЗИГА ХОСЛИГИ, ИММУН-ГЕНЕТИК
КАРТИНАСИ ВА БЕМОРЛАР ХАЁТ ПРОГНОЗИ**

14.00.06 – Кардиология

**Тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (dsc) диссертацияси мавзуси ўзбекистон республикаси вазирлар маҳкамаси ҳузуридаги олий аттестация комиссиясида № B2017.2.DSc/Tib151 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Курбанов Равшанбек Давлятович
тиббиёт фанлари доктори, ЎзФА Академиги

Расмий оппонентлар:

Камилова Умида Кабировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Фомин Игорь Владимирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Носиров Шомурод Носирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Академик М. Миррахимов номидаги кардиология
ва терапия миллий маркази**
(Қирғизистон)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.26.04.2018.Tib.64.01. рақамли Илмий кенгашнинг «___»_____2018 йил соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: Тошкент шаҳар, Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4. Тел/факс (99871) 237-38-16, e-mail: info@cardiocenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ билан рўйхатга олинган) Манзил: Тошкент шаҳар, Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4. Тел/факс (99871)237-38-16.

Диссертация автореферати 2018 йил «___»_____да тарқатилди.

(2018 йил «___»_____даги № ____ рақамли реестр баённомаси).

Р.Д. Курбанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, ЎзФА Академиги

Г.А. Хамидуллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б. Шек

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Кардиомиопатиялар (КМП) диагностикаси ва даволашнинг самарали йўллари излашда охирги йиллардаги эришилган муваффақиятларга қарамасдан, ушбу муаммо юрак қон-томир тизими (ЮҚТТ) касалликлари орасида прогностик нуқтаи назардан салбий хасталиклардан бири бўлиб қолмоқда. КМПларнинг энг кенг тарқалган (60%) тури дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) бўлиб, юрак етишмовчилиги (ЮЕ) авж олиши туфайли шифохонада даволанаётган беморларнинг 25%ни ташкил қилади. Бунда 90 % беморларда ЮЕнинг оғир босқичи бўлиб, 5 йиллик яшовчанлик кўрсаткич атиги 31%ни ташкил қилади. Таъкидлаш жоиз, ДКМП асосан аҳолининг меҳнатга лаёқатли қатламини (30-50 ёшлар) зарарлаб, меҳнат қобилиятини тўлиқ йўқотишига ва ўлим кўрсаткичининг ошиши билан тавсифланади. Халқаро юрак ва ўпка трансплантацияси жамияти маълумотларига кўра, «45 ёшгача бўлган беморларда юрак трансплантациясининг асосий сабаби ДКМП ҳисобланади»¹. Юрак трансплантациясига талаб йилига дунё бўйича 40 мингдан ошади, аммо донор орган танқислиги ва иқтисодий муаммолар туфайли атиги 3500 та юрак кўчириб ўтказилади. Йилига «кутиш рўйхати»да турган ДКМПли беморларнинг 30% амалиёт бажарилгунга қадар ҳаётдан кўз юмишади.

Дунёда ДКМП ривожланиш механизмлари, эрта босқичда ташхислаш ва даволаш усуллари такомиллаштириш борасида бир қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. ДКМПни ривожланишида генетик ва иммунологик омиллар ҳамда яллиғланиш цитокинларининг иштирокига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ушбу касалликнинг ўзига хос клиник кечиши, айниқса ёш оилаларда туғруқдан кейинги ва оилавий шакллари эрта аниқлаш, касалликнинг олдини олиш мақсадида клиник белгилари пайдо булгунга қадар ДКМПни аниқлаш услубларини ишлаб чиқиш, яқин ва олис даврларда ҳаёт прогнозини башорат қилувчи прогностик моделлар яратиш, хавф-хатар омили юқори бўлган беморларни ўз вақтида аниқлаб олиш, шу ўринда керакли рационал даволаш-профилактик тадбирларини қўллаш, ҳаёт сифати яхшилаш ва давомийлигини узайтириш ҳозирги кунда долзарб масалалардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасига алоҳида эътибор берилиб, аҳолига тиббий хизмат сифатини тубдан яхшилаш мақсадида ҳукуматимиз томонидан охирги икки йил мобайнида қатор қарорлар қабул қилиниб, кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналишлар бўйича ҳаракатлар стратегиясида «соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ва сифатини яхшилаш, тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятини ташкил этишни янада такомиллаштириш, ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишнинг принципиал жиҳатдан янги тизимини ташкил қилиш» каби вазифалар белгилаб берилган. Шу

¹ Burkett E.L., Hershberger R.E. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy, J Am Coll Cardiol 2005;45:969-981

аснода аҳолининг тиббий маданиятини ошириш, соғлом турмуш тарзини шакллантириш, хавф омилларини эрта аниқлаш ва бартараф қилишда патронаж хизматининг ҳиссасини ошириш, диагностика ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолар эканлиги белгилаб берилган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»²ги Президент Фармони билан тасдиқланган, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 30 сентябрдаги ПҚ-2620-сон Қарори «Иммунология соҳасида илмий тадқиқотлар ўтказишни ташкил қилишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июнидаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ-3071-сонли Қарори ва бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажариш учун диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.³

Нокоронароген кардиомиопатиялар патогенези, диагностикасини ўрганиш, касаллик ривожланишининг генетик асосларини аниқлаш ва даволаш тактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, National Heart, Lung, and Blood Institute (АҚШ), Boston Children's Hospital, Boston, MA (АҚШ), Brigham and Women's Hospital, Boston, MA (АҚШ), Careggi University, Florence (Италия), Erasmus University, Rotterdam (Недирландия), Stanford University, Palo Alto, CA (АҚШ), University of Michigan, Ann Arbor MI (АҚШ); Akureyri Hospital Iceland, Akureyri (Исландия), Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Sao Paulo (Бразилия), Yale-New Haven Hospital, New Haven, Connecticut (АҚШ), Cincinnati Children's Hospital and Medical Center Cincinnati, Ohio (АҚШ), Royal Brompton Hospital, London (Англия), Royal Prince Alfred Hospital, Centenary Institute of life saving research, Sydney (Австралия), Texas Heart Institute (АҚШ), Vessels and Blood Institute, Paris (Франция), Quebec Heart and Lung Institute, Quebec (Канада), В.А. Алмазов номидаги Миллий тиббиёт текшириш маркази (Россия Федерацияси), Томск илмий тадқиқот илмий марказининг тиббий генетика илмий текшириш институти (Россия Федерацияси),

² 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўнали бўйича Ҳаракатлар стратегияси

³ Диссертация мавзуси бўйича чет эл илмий тадқиқотлари мунозараси: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, www.almazovcentre.ru.

шунингдек Ўзбекистонда Республика ихтисослаштирилган илмий амалий тиббиёт кардиология марказида олиб борилади.

Кардиомиопатияларнинг тарқалганлиги, диагностикаси ва даволаниши, шунингдек уларнинг ривожланишининг турли предикторлари бўйича қуйидаги қатор натижалар олинган: ДКМП кардиомиопатиялар орасида энг кўп учрайдиган тури бўлиб, ривожланиши кўп омилли табиатга эга, яъни ҳам орттирилган (яллиғланиш, токсик ва идиопатик) (Royal Bromton Hospital, London, Англия), ҳам генетик сабаблар (Careggi University, Florence, Италия), кардиомиопатияларнинг ишчи классификацияси ишлаб чиқилган (A position statement from the European Society Of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases), шунингдек даволаш ва ҳаёт прогнозини яхшилашнинг янги усуллари ишлаб чиқилди (American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, АҚШ). Жаҳонда ДКМП касаллигининг диагностикаси ва унинг клиник белгилари, яъни ЮЕни даволашни такомиллаштиришга қаратилган бир қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. ДКМП ривожланишининг анамнестик, патофизиологик ва молекуляр-генетик асосларини, шунингдек генлар ва уларнинг мутациясини аниқлаш, даволаш самарасини ошириш, диагностика усуллари, айниқса клиник белгилари пайдо бўлгунга қадар даврда такомиллаштиришга алоҳида эътибор берилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ДКМПнинг таснифланиши тарқалувчанлиги, ривожланиш патогенетик механизмлари, ҳаёт прогнозини ўрганиш ва даво муолажаларини такомиллаштиришга бағишланган кўплаб олимлар илмий ишлари мавжуд (Adler E. et al., 2005; Mestroni L. et al., 2017; Elliott P et al., 2008; Терешенко С.Н. ва ҳаммуал., 2012). ДКМПнинг тарқалганлиги бўйича охириги тадқиқотлар Европа мамлакатлари (2011й) ва Россия давлатида (2012) ўтказилган. Европада ДКМПнинг улуши СЮЕ мавжуд беморлар орасида 11%ни ташкил қилган бўлса (Mestroni L. et al., 2011), Россия давлатида бу кўрсаткич 2,6%ни ташкил қилган (Терешенко С.Н. ва ҳаммуал., 2012). ДКМПнинг оилавий шакли тарқалганлиги Япония ва Африкада 30% (Arimura T. Et al., 2007; Ntobeko B.A., 2009), Хиндистонда 20%гача (Ushasree B., 2009) етади ва касаллик тез ривожланиб, бу ўз навбатида юрак трансплантациясини талаб қилади (Miura K. et 2008; Valentine H.A. et al., 2009). Перипартал шаклида (ПКМП) асосий илмий тадқиқотлар АҚШ, жанубий Африка, Гаити, Бразилия ва Украинада олиб борилган. Учраш частотаси АҚШда 1:4025 (Brar S. et al., 2005) жанубий Африкада 1:1000 (Sliwa K. et al., 2006) энг юқори кўрсаткич Гаитида 1:300 (Fett J. et al., 2005) хомиладор ва тукқан аёлларда қайд қилинган. ДКМП структурасида ПКМП Украинада 4,4% (Амосова Е.Н., 2002) ташкил қилган. Яшовчанлик ПКМПда идиопатик ДКМПлардан биров яхши, 5 йиллик яшовчанлик 94%, аммо ЮЕ белгилари даво жараёнида 6 ойгача сақланиб қолса, ҳаёт прогнози идиопатик шаклидан фарқланмайди. Одатда 51-54% ҳолатларда чап қоринча қисқариш функцияси тўлиқ тикланади, лекин қора танли аёлларда атиги бу кўрсаткич 23%ни ташкил қилган (Sliwa K. et al., 2006). ДКМПда иммунсупрессив давонинг самараси ўз исботини топмаган бўлсада, аммо долзарб даво турларидан

хозирги даврда иммуномодуляторлар, жумладан иммуноглобулин, моноклонал антителалар, бета интерферонларни ҳамда левосимендан дори воситасини қабул қилиш (Benlono L., et al., 2014) ва иммуноадсорбция муолажалари ҳисобланади (Andrade S.E. et al., 2008). ДКМПда юқори ФС, қонда мия натрий уретик пептидлари, β -адренорецепторларга қарши антителалар ва мочевина миқдорининг ошиши нохуш прогнознинг мустақил белгилари сифатида кўрилади (Levy WC. et al., 2006; Kyuma M. et al., 2004).

Ўзбекистонда ДКМП ва ЮЕ муаммоси бўйича Р.Д. Курбанов, Т.А. Абдуллаев, У.К. Камилова, А.Г. Гадаев, Ш.Н. Носиров, Г.М. Тулабоева, М.А. Хўжамбердиев, Н.С. Мамасолиев, Б.А., Х.Х. Турсунов, Б.А. Аляви, Ч.А. Абдуллаева ва бошқалар илмий тадқиқотлар олиб бормоқдалар.

Гипертония, юрак ишемик касаллиги, бўлмачалар фибриляциясида молекуляр-генетик жихатларига бағишланган тадқиқотлар (Елисеева М.Р., 2004, Хамидуллаева Г.А., 2010, Шек А.Б., 2012, Камилова У.К., 2013, Зокиров Н.У., 2014), сурункали ЮЕ (СЮЕ)да иммунологик ўзгаришларнинг симпато-адренал тизим билан ўзаро боғлиқлиги, касалликнинг клиник кечишига таъсири аниқланган (М.А. Хужамбердиев, Н.С. Мамасолиев, 2010). ЮЕни ривожланишида климатик шароитнинг таъсири (Зунунов Х.С., 2001, Турсунов Х.Х. 2012 й), ДКМП ва СЮЕ нинг даво муолажаларини такомиллаштиришга бағишланган илмий тадқиқотлар (Абдуллаев Т.А., 2004, Гадаев А.Г., 2005, Носиров Ш.Н., 2006, Тулабоева Г.М., 2012, Аляви А.Б., 2012) қайд қилинган. Аммо илмий адабиётларда келтирилган маълумотлардан маълумки, мамлакатимизда ДКМПнинг клиник кечиш турларларининг ўзига хослиги, иммун-генетик ҳолати, яқин ва узоқ муддатда ҳаёт прогнозини ўрганишга бағишланган илмий тадқиқотлар деярли ўтказилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази илмий ишлар доирасида «Нокоронароген ва ишемик этиологияли СЮЕ мавжуд беморларда ангиотензинга ўзгартирувчи фермент (АЎФ) гени полиморфизми, қондаги цитокинлар миқдори ва гормонал ҳолатларини ҳисобга олган ҳолда фармакотерапиясини такомиллаштириш» номли №ITD-1109-11.3-41956 лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади дилатацион кардиомиопатия касаллиги алоҳида шакллариининг клиник-функционал ўзига хос хусусиятларини иммунгенетик кесим билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш ва сурункали юрак етишмовчилиги стандарт терапияси фонида касаллик динамикаси ҳамда ҳаёт прогнозини асослаш.

Тадқиқотнинг вазифалари: СЮЕ мавжуд шифохонада даволанаётган беморлар структурасида ДКМПнинг турли клиник шакллариининг солиштира нисбатини аниқлаш;

ДКМПли беморлар турли шаклларида касалликнинг клиник кечиши динамикаси ва СЮЕ гемодинамик параметрларини ҳар хил ёш категорияларида касалликнинг ривожланишига таъсир қилувчи омилларни ўрганган ҳолда баҳолаш;

ДКМПли беморларда иммунологик ҳолат (иммунитетнинг хужайра ва гуморал бўғинлари), қондаги яллиғланиш цитокинлар даражаси ва миокард тўқимаси антигенларига қарши антителалар титри нисбати кўрсаткичларини ЮЕ нинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда аниқлаш;

ўзбек миллатига мансуб ДКМПли беморларда ангиотензинга ўзгартирувчи фермент (АЎФ) генининг I/D полиморф маркерлари тақсимланишини чап қоринча (ЧҚ) структур-функционал ремоделлашув даражасини баҳолаган ҳолда аниқлаш;

АЎФ гени I/D полиморфизмига боғлиқ ҳолда ўзбек миллатига мансуб ДКМПли беморларни АЎФ ингибиторлари билан узоқ муддат даволаш жараёнида миокард ремоделлашуви ва марказий гемодинамика кўрсаткичларига таъсирини ўзига хослигини баҳолаш;

касалликнинг турли кечиш шакллари клиник-гемодинамик кўрсаткичларига СЮЕ стандарт терапиясини узоқ муддат давомида қабул қилиш самарасини қиёсий баҳолаш. Иммуномодулятор-глутатионнинг ДКМПли беморлар иммун ҳолати кўрсаткичларига таъсирини аниқлаш;

клиник босқичигача бўлган даврда ДКМП ривожланишини эрта олдини олиш мақсадида беморларда касалликнинг клиник белгилари продромал аломатлари ва функционал кўрсаткичларни эрта оғишини комплекс ўрганиш асосида касаллик ривожланиш хавфини аниқлаш усулини ишлаб чиқиш;

ДКМПли беморлар ҳаётини башоратлаш учун (1 й; 2 й; 5 йил) клиник-функционал кўрсаткичлар аҳамиятини баҳолаш ва 1, 2, 5 йиллик ўлим учун прогнозлаш моделини яратиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган кардиология марказида стационар шароитда даволанаётган 274 нафар ДКМП хасталигига чалинган беморлар ва 60 та соғлом кишилар танланган.

Тадқиқотнинг предмети. Беморлар вена қони ва зардоби тадқиқот ишида биокимёвий таҳлиллар, АЎФ генининг I/D полиморфизми, яллиғланиш цитокинлари (ЎНО-α, ИЛ-6) ва маркерлари (С-реактив оксил), иммунологик ҳолатини миқдорий аниқлаш учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, иммунофермент, иммунологик, инструментал, статистик услублар қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

ДКМПнинг перипартал ва оилавий шакли идиопатик ва яллиғланиш шаклидан фарқли ўлароқ кичикроқ ёшларда учраган; оилавий шакли 40%дан ортиқ ҳолларда она томондан авлоддан-авлодга ўтган ва 12% ҳолатда ЭКГда тўлиқ атриовентрикуляр блокада (АВ) ривожланган;

касалликнинг перипартал шаклида юрак чап бўлимларининг камроқ ифодаланган дилатацияси аниқланган ва 38% ҳолатларда ЮЕнинг СТ фониди чап қоринча отиш фракциясининг (ЧҚОФ) буткул тикланиши исботланган;

касаллик авж олиши билан қон зардобиди йирик ҳамда майда циркуляцияланувчи иммун комплекслар (ЦИК) ва яллиғланиш цитокинлари даражасининг ҳамда миокарда тўқималарига қарши антителалар (АТ) титрининг ишончли тарзда ошиши исботланган;

СТ фонида глутатион дори воситасини бирга қўллаш иммунологик ҳолатини ишончли тарзда яхшилаши исботланган;

АЎФ генлари I/D полиморф маркерларини интеграл ўрганиш асосида ДКМП беморларида ЧҚ дилатацияси ва гипертрофияси ривожланишида АЎФ гени D-аллел ташувчисининг салбий роли исботланган;

антиремоделлашув таъсири натижасида DD-генотип ташувчи гуруҳда эхокардиография кўрсаткичлари ижобий динамикаси яққолроқ намоён бўлиши аниқланган;

энг яқин салбий якун предикторлари аниқланган, улар ДКМПнинг оилавий шакли, кичик ёш, буларда касаллик тез авж олиши ва ЮЕ белгилари илк бор пайдо бўлгач, кузатувнинг биринчи 2 йиллигида ўлим ҳолатларининг ишончли ошиб бориши исботланган;

кўп омилли регрессион таҳлил асосида бемор ҳаётини прогнозловчи модел яратилган, яъни оғир ЮЕ функционал синфи (ФС) (ЮЕ III-IV ФС), артериал босимнинг пастлиги, кичик ёш, ЭКГда QRS комплекси-даги ўзгаришлар, қоринчалар экстрасистолиясининг (ҚЭ) юқори градация-лари ва охириги систолик ҳажмнинг (ОСХ) 178 млдан катталашини ДКМП беморлари ҳаёти прогнозини ишончли тарзда ёмонлаштириши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

комплекс клиник-лаборатор-инструментал текширув маълумотлари асосида касалликнинг симптомсиз босқичида ДКМП ривожланиш ҳавфини аниқлаш усули ишлаб чиқилган ва клиник амалиётга тадбиқ қилинган. «Дилатацион кардиомиопатия ривожланиш ҳавфини аниқлаш усули» (Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги, № IAP 05198 ихтиро учун патент). ДКМПли беморларда АЎФ гени полиморфизмининг ҳисобга олган ҳолда оғир ЮЕ ривожланиши предикторларини аниқлашга имкон берувчи конкрет илмий-техникавий ишланмалар олинган. Улар ёрдамида ЮЕ СТ дори воситаларини дифференциаллашган ҳолда қўллаш орқали даво натижаларини яхшилаш мумкин. Тадқиқот натижаларини амалда қўллаш мамлакатимиз аҳолиси орасида ДКМПли беморларнинг генетик «паспорт»ларини яратишнинг асоси, шунингдек кейинчалик ген терапияси каби ноёб усулларни ишлаб чиқиш учун база бўла олади;

ДКМПнинг оилавий шаклларида янада эҳтиёткорликни талаб қилади, яъни ЭКГда I-даражали АВ блокада ва Гис тутами чап оёқчаси блокадаси (ГТЧОБ) аниқланиши тўлиқ АВ блокада ривожланиш предиктори сифатида қабул қилиш лозим, бу зудлик билан юракка электрокардиостимулятор (ЭКС) ўрнатишни талаб қилади;

беморларда ўлими ҳавфини башорат қилиш шкаласи яратилди, ДКМПнинг қайси шаклидан қатъий назар хар йили динамикада ўлим ҳавфини баҳолаш шкаласи ёрдамида текширув ўтказиш зарур.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва услублар, назарий маълумотларнинг олинган тажриба натижалари билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг

ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, яллиғланишга қарши цитокинлар даражасини комплекс равишда тадқиқ қилиш, миокард тўқималарига антителалар титри, гуморал типдаги аутоиммун реакциялар ДКМПли беморларда юрак тўқимасининг шикастланиши даражасини, асоратлар ривожланиши ҳавфини баҳолаш ва яқин вақтдаги салбий прогнозга эга бўлган беморлар гуруҳини аниқлашга имкон беради. Ўзбек миллатига мансуб ДКМП беморларида чап қоринча миокарди массаси (ЧҚММ) ошиши ва яққол дилатация ривожланиши ҳавфини баҳолаш учун АЎФ гени I/D полиморф маркерини «шикастловчи» аллеллар ташувчанлигини генотиплаштиришни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир. ЧҚ ремоделлашуви билан ассоциацияланувчи АЎФ генлари полиморф маркерларини «шикастловчи» аллелларини аниқлаш ДКМП асоратларини эрта профилактикасининг янги имкониятларини очиб беради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ДКМПли беморларда глутатион билан иммунотерапия курсини ўтказиш жигар функциясини яхшилади ва ЎРИ ҳисобига ЮЕ авж олиши туфайли қайта шифохонага ётиш сонини ишончли пасайтиради. Глутатионнинг юқори самарага эга эканлигини ҳисобга олган ҳолда уни иммунологик ҳолати сусайган ДКМПли беморлар комплекс даволаш схемасига киритиш тавсия қилинади. Динамикада ДКМПли беморларга ўлим ҳавфини баҳоловчи шкала ёрдамида сўровнома ўтказиш лозим. Юқори ҳавф омили мавжуд беморларни мутахассис кўригига йўлланма бериш мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

ДКМП беморларни эрта босқичларда аниқлашда янгича ёндашувлар, дифференциал ташхислаш ва қўшимча даволаш тактикасини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида: «Дилатацион кардиомиопатия ривожланиш ҳавфини аниқлаш усули» ихтирога патент олинган (№IAP 05198, 02.03.2016 й.). Ушбу патент клиник-лаборатор-инструментал текширишлар асосида касалликнинг илк босқичида ДКМП ривожланиши ҳавфини аниқлаш имконини берган;

«Дилатацион кардиомиопатияли беморлар андроген ҳолати ва тестостерон билан бирга даволашнинг имкониятлари» номли услубий тавсия тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2009 йил 15 октябр-даги 8м/152-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсия ДКМП беморлар андроген ҳолати сусайган даврда, тестостеронни СТга қўшимча равишда қўллашда даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

илк клиник белгилари пайдо бўлгунга қадар даврда ДКМП ривожланиши ҳавфини аниқлаш ва касалликлар дифференциал диагностикасида янгича ёндашувни оптималлаштириш бўйича олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий кардиология тиббиёт маркази, Жиззах вилояти кардиология

диспансери ва кўп тармоқли тиббиёт маркази, Сирдарё, Сурхондарё, Қашқадарё ва Наманган кардиология марказлари амалиётига ҳамда Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ўқув жараёнига татбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 апрелдаги 8н-д/70-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ қилиниши ДКМП беморларни эрта аниқлаш, даво муолажаларини самарасини ошириш, ҳаёт сифатини яхшиланиши ва қайта шифохонага ётиш сонини камайтиради ва бу ўз навбатида иқтисодий самарадорликка имкон беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 39 та илмий-амалий анжуман, жумладан, 30 халқаро ва 9 республика илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 124 та илмий иш нашр қилиниб, улардан 26 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, улардан 10 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган, 1 монография ҳаммуаллифликда, «Дилатацион кардиомиопатия ривожланиш ҳавфини аниқлаш усули» мавзусида ихтиро учун патент олинган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 184 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти баён этилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Дилатацион кардиомиопатия этиопатогенези, тарқалганлиги ва классификацияси муаммоларига назарлар эволюцияси**» номли биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда ДКМП касаллиги ҳақида маълумотлар, яъни этиопатогенези, дунё бўйлаб тарқалиш кўрсаткичлари, замонавий таъсифланиши, касалликнинг ривожланиш босқичлари, ДКМПли беморлар ҳаётини башорат қилиш ва замонавий даволаш усуллари бўйича адабиётлар мунозараси келтирилган.

Диссертациянинг «**Клиник материаллар умумий характеристикаси ва тадқиқот усуллари**» номли иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва фойдаланилган усуллар, шунингдек, тадқиқот натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар ёритилган. Ушбу тадқиқотга 14 йил давомида

(1998-2012йй) Республика ихтисослаштирилган кардиология марказида (РИКМ) стационар шароитда даволанган 514 нафар ДКМПга чалинган беморлар жалб қилинган. Анамнез натижасига кўра тадқиқотнинг клиник-функционал усуллари бўйича ДКМПли беморлар касаллик кечишининг 4 шаклига бўлинган. Оилавий шакли 58 нафар беморда аниқланиб, бу 11,3% ни ташкил қилган; улардан 50 тасида ҳаёт прогнози (I-гуруҳ) маълум бўлган. ДКМПнинг перипартал шакли 68 та аёлда аниқланиб, бу 13,2 % ни ташкил қилган, улардан 50 нафари тадқиқотга (II-гуруҳ) киритилди. III-гуруҳни 154 нафар беморлар (29,9 %) ташкил қилиб, уларда ДКМП симптомлари ўткир респиратор инфекцияни (ЎРИ) бошдан ўтказгандан сўнг бошланган. Улардан тадқиқотда 79 та беморлар иштирок этган. IV- гуруҳга 234 та (45,5 %) бемор киритилиб, уларда касаллик ривожланиши ноаниқ бўлган, улардан 95 нафари жалб қилинган.

Тадқиқотга ҳаёт прогнози маълум бўлган жами 274 нафар ДКМПли беморлар жалб қилиниб, уларнинг ўртача ёши $38,5 \pm 0,7$ ёшни ташкил қилган. Беморлар ЮЕ ФС оғирлик даражасига мувофиқ равишда 5 гуруҳга бўлинди. I-гуруҳга 12 нафар (4,4%) беморлар касалликнинг «тасодифий топилма босқичида» (ТТБ), яъни симптомсиз босқичида, II-гуруҳга 30та (10,9%) II ФС, III-гуруҳга 147 нафар (53,6%) беморлар III ФС, VI-гуруҳга 85 та (31%) беморлар VI ФС босқичида, улардан 35 нафари (41,2%) V-гуруҳга киритилиб, ЮЕнинг рефрактер босқичи ва юрак кахексияси (ЮК) аломатлари аниқланган. ДКМП ташхиси кардиомиопатиялар бўйича Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) ишчи гуруҳи томонидан таклиф қилинган мезонлар (1995 й.) асосида аниқланди.

Беморларга лаборатор ва инструментал текширувлар, яъни электрокардиограмма (ЭКГ), ЮҚТТ фаолиятини баҳолаш учун эхокардиография (Эхо-КГ), юрак аритмиялари турлари ва миқдорини аниқлаш учун суткалик холтер ЭКГ мониторинг (ХМЭКГ), кардиоторакал индексни аниқлаш мақсадида рентгенкардиометрия, жисмоний юкламага чидамлилиқни аниқлаш учун 6 дақиқалик юриш синамаси, клиник ҳолатни баҳолаш учун клиник ҳолатни баҳолаш (КХБШ) шкаласи каби усулларидадан фойдаланилди. ЭКГда ўчоғли ўзгаришлар мавжуд беморларда дифференциал ташхис мақсадида коронароангиография муолажаси амалга оширилди. Қондаги яллиғланиш цитокинлари ва иммунологик ҳолатни аниқлаш мақсадида иммунофермент усули ($n=100$) ўтказилди. Молекуляр-генетик тадқиқот учун 102 нафар ўзбек миллатига мансуб ДКМП беморлар ДНК намуналаридан фойдаланилди. Назорат гуруҳни 60 нафар ўзбек миллатига мансуб соғлом, жинси ва ёши бўйича беморлар билан таққослана оладиган инсонлар ташкил қилган.

Стандарт терапия (СТ) таркибига қуйидагилар: АЎФ ингибиторлари - лизиноприл суткасига 5-10 мг, бета-блокатор-бисопролол 5-10 мг, спиронолактон 50-100 мг дозада ва халқали диуретиклар буюрилди. Дигоксин суткасига 25 мг, амиодарон 200-400 мг ва варфарин 2,5 мг дозада кўрсатма асосида буюрилди.

Олинган натижаларнинг статистик ишлови учун «Biostatistics for windows, 4,03 версияси» дастурлар пакетидан фойдаланилди. Ўрганилаётган

кўрсаткичнинг ўртача арифметик бирлиги (M), ўртача квадратик чекланиши ва ўртача birlik стандарт хатоси (m) ҳисобланди. Фарқлар аҳамияти аломатларнинг нормал тақсимланиши ҳолатларида Студент критерийсига (t) биноан аниқланди. Сифат белгилари бўйича таққослаганда χ^2 мезони қўлланилди. Ўлим хавфини баҳолаш мақсадида бирламчи ва кўпламчи қадамли логистик регрессия усулидан фойдаланилган. Кўпламчи логистик регрессия «SPSS. Statistics 20.0» статистик дастурлари пакети ёрдамида ўтказилди. Статистик аҳамиятга эга ўзгаришлар деб $p < 0,05$ ишончлилиқ даражаси қабул қилинди.

Диссертациянинг «Дилатацион кардиомиопатиянинг турли шакллари билан хасталанган беморлар тарқалганлиги, клиник-функционал ўзига хослиги, иммунологик ҳолати ва прогнози» деб номланган учинчи бобида ДКМП турли шакллариининг шифохонада учраш нисбати, ўзига хос хусусиятлари ва ЭКГсида мавжуд ўзгаришларга боғлиқ ҳолда кечиш хоссалари ёритилган. Ўтган давр мобайнида ДКМПга чалинган 514 нафар беморлар РИКМ клиникасида даволанишди. Бунда агар 1998 йилдан 2005 йилгача 7040та СЮЕ мавжуд беморлар орасида 110 (1,6 %) нафарида ДКМП аниқланган бўлса, кейинги 2006-2012 йилларда бу нисбат 6370 нафар СЮЕ мавжуд беморлар орасида 404 (6,3 %) тани ташкил қилган (1-жадвал) .

1-жадвал

ДКМП турли шакллариининг учраш частотаси

Клиник шакллари (n=514)	1998-2005 й., (n=110)		2006-2012 й.,(n=404)	
Идиопатик шакли	46	41,8%	188	46,5%
Яллиғланувчи шакли	49	44,5%	105	25,9%
Оилавий шакли	10	9,1%	48	11,8%
Туғруқдан сўнги шакли	5	4,5%	63	15,6%*

Изоҳ: * – кўрсаткичларнинг гуруҳлараро фарқлари ишончлилиги.

Ушбу касаллик ҳомиладор ва туғруқдан сўнги даврда аёлларда учраши ишончли тарзда кўпайган.

Маслаҳат поликлиникасига мурожаат қилган беморлар орасида НУНА бўйича СЮЕ II ФС 10,9%, III ФС 53,6% ва IV ФС 31% да қайд қилинган ҳамда 12 (4,4%) нафар беморлар ТТБда аниқланган.

ЭКГ ва ХМЭКГ маълумотларидан энг кўп учрайдиган аломатлари куйидагилар; ўнг кўкрак узатмаларида «R» тишчаси амплитудаси ўсмаслиги ва чуқур «S» тишча мавжудлиги ҳамда чап кўкрак узатмаларида «R» тишчаси амплитудасининг энг юқорилиги (45,2 %) қайд қилинган. 47 нафар (17%) ДКМПларда Гис тутами чап оёқчаси тўлиқ блокадаси (ГТЧОТБ), бу Гис тутамининг ўнг оёқчаси блокадасига (ГТЎОБ) нисбатан (n=16) уч карра кўп учраган ($p < 0,01$). 44 нафар (16 %) беморларда юрак мушаклари яққол фибрози оқибатида Q ёки QS типиди патологик тишчалар аниқланган.

ЭКГ таҳлили асосида беморлар 3 гуруҳга бўлинди. I-гуруҳга (n=47) ЭКГ да ГТЧОТБ мавжуд беморлар, II-гуруҳга (n=44) ЭКГ да псевдо-Q ва/ёки QS тишча мавжуд беморлар, III-гуруҳга 124 нафар беморлар, яъни ўнг кўкрак

узатмаларида «R» тишчаси амплитудаси ўсмаслиги ва чуқур «S» тишча мавжудлиги ҳамда чап кўкрак узатмаларида «R» тишчаси амплитуда-сининг юқорилиги мавжуд беморлар киритилди. Қолган беморлар (n=16) ЭКГда ГТЎОБ ва 44 нафарида ГТЧО олд ва орт шохчаси блокадаси аниқланганлар тадқиқотнинг бу қисмидан четлатилди.

Солиштирилган гуруҳлар ёши, жинси, касаллик давомийлиги бўйича фарқланмаган. Тинч ҳолатда хансираш, асцит, периферик шишлар каби ўнг қоринча (ЎҚ) ЮЕ мавжудлигидан дарак берувчи белгилар ГТЧОТБси ва Q-тишчаси мавжуд гуруҳда шубҳасиз кўпроқ учраган, шунингдек ЮЕнинг оғир формалари I ($3,5 \pm 0,1$) ва II ($3,3 \pm 0,1$) гуруҳда III гуруҳга нисбатан ($3,1 \pm 0,1$; $p < 0,01$) кўпроқ қайд қилинди. Беморларда ГТЧОТБ ва Q-тишчаси мавжуд гуруҳларда қоринчалар экстрасистолиясининг (ҚЭ) юқори градациялари, яъни жуфт-жуф ва гуруҳ ҳолда келувчи ҚЭ ва қоринчалар тахикардиясининг (ҚТ) турғун бўлмаган шакли ҳамда ва I- даражали АВ блокада ишончли тарзда кўпроқ қайд қилинган.

Юрак ичи гемодинамикасининг қиёсий таҳлили сезиларли фарқлар мавжудлигини исботлади: охириги диастолик хажмнинг (ОДХ) - 9,2 % ва 3,2 % га, охириги систолик хажм(ОСХ)- 12,5 % ва 5,1 % га ошиши ҳамда I ва II гуруҳларда чап қоринча отиш фракцияси (ЧҚОФ) кўрсаткичи 12,1%га ($33 \pm 1,6\%$) ва 16%га ($32 \pm 1,2\%$) мувофиқ равишда III-гуруҳга ($37 \pm 0,8\%$) нисбатан паст эканлиги аниқланди ($p < 0,05$).

Тадқиқотимизнинг кейинги бўлаги ДКМПнинг оилавий ва перипартал шаклли беморларда касалликни клиник кечишини ўзига хослиги, ЮЕ СТсининг самараси ва ҳаёт прогнозини ўрганиш бўлди. Қиёсий баҳолаш учун икки гуруҳ шакллантирилди: I-гуруҳга 50 нафар ДКМПнинг оилавий шакли ва II гуруҳга 95та идиопатик шаклига мансуб беморлар жалб қилинди. Бу икки гуруҳ ЮЕнинг оғирлиги, жинси ва касаллик давомийлиги бўйича фарқланмади, аммо ДКМПнинг оилавий шакли ёшроқ даврда ривожланиши аниқланди ($37,5 \pm 1,5$ ва $41,4 \pm 1,2$ ёш; $p < 0,01$). ЭКГ-параметрларининг қиёсий таҳлилида, АВ-блокада I даражаси иккила гуруҳда (мувофиқ равишда 22,2 % ва 23 %) бир хил сонларда учраган. Шу билан бирга идиопатик шаклида 1(1,05 %) ҳолатда касаллик авж олиш мобайнида 5 йилдан сўнг АВ блокаданинг III даражаси қайд қилинди, оилавий шаклида эса кузатув давомида 50та бемордан 6 (12 %) нафарида АВ блокада III даражагача ривожланган ($p < 0,01$).

Оилавий шаклида 21 (42 %) ҳолатда касаллик она томонидан (12 та оилада) авлоддан авлодга ўтган бўлса, 5 (10%) ҳолатда ота томонидан (5 та оилада) кейинги авлодга ўтган. 11 (22%) ҳолатда (7 та оила) шунингдек қондош қариндошлар касалланган, қолган 13 (26%) нафар беморларда оилавий тарих шуни кўрсатдики, оиланинг камида битта аъзоси 35 ёшгача бўлган даврда қўқисдан ёки ЮЕ белгилари кучайишидан нобуд бўлган.

Оилавий шаклли беморлар ҳаётининг яқин ва узоқ прогнозини ўрганиш натижасида, 1- йил охирига келиб ўлим ҳолати 17та (34 %) беморларда (ўртача ёш $32,7 \pm 2,7$ йил) қайд этилди. Кузатувнинг 2-йилида яна 6 нафари (46 %) нобуд бўлган, улардан 5 тасида (83%) беморлар ёши 35 ёшдан

ошмаган. Кузатувнинг 24-ойидан сўнг ўлганлар сони 11 тага (22 %) етган, яъни кузатувнинг 24-ойигача ўлганларга нисбатан ишончли равишда кам қайд қилинган ($p<0,01$), бунда уларнинг ўртача ёши ($46,4\pm2,7$ ва $32,6\pm2,1$ ёш) кузатувнинг 2- йилигача ўлганлар ёшидан баланд бўлган.

ДКМПнинг идиопатик шаклли гуруҳида ($n=95$) биринчи йил давомида 18 та (18,9 %) ўлим қайд қилинди, бу эса оилавий шаклига нисбатан ишончли кам бўлган (34 %; $p<0,05$). Бунда 35 ёшгача бўлган беморларда ўлим ҳолати 27 нафаридан 9 тасида (33,3 %), 35 ёшдан катта беморлар орасида эса 68 та бемордан 9 нафарида (12,8%) қайд қилинган ($p<0,05$). Узоқ муддатли кузатиш давридаги ўлим билан якунланувчи ҳолат I ва II гуруҳларда мувофиқ равишда 68% ($n=34$) ва 64% ($n=61$)ни ($p>0,05$) ташкил қилган, яъни яшовчанлик кўрсаткичи оилавий ва идиопатик шаклида мувофиқ равишда 32% ва 36%ни ташкил қилган.

Тадқиқотимизнинг кейинги қисмини ПКМПли беморларда касалликнинг клиник кечишини ўзига хослиги ва ҳаёт прогнозини баҳолаш бўлди. Тадқиқотга 50 нафар ПКМПли беморлар киритилди (I-гуруҳ). Қиёсланувчи гуруҳ (II-гуруҳ) 43 нафар аёл жинсига мансуб идиопатик шаклли ДКМП беморлардан иборат бўлган. ПКМП беморларининг ўртача ёши идиопатик шаклига нисбатан анча ёш ($28,2\pm0,8$ ва $38,1\pm2,1$ ёш; $p<0,001$) бўлган.

Юрак ички гемодинамикаси параметрларининг таҳлили идиопатик шаклида юрак чап бўлимлари чизиқли ўлчамлари ишончли тарзда юқори эканини кўрсатди. ЧҚ ОФ бўйича гуруҳлар ўртасида фарқлар бўлмасда ($36\pm1,4$ ва $33,3\pm1,3\%$; $p>0,05$), ПКМПли беморларга нисбатан идиопатик шаклида қуйидаги кўрсаткичлар юқори бўлган: ўнг қоринча (ЎҚ) чизиқли ўлчами- $14,7\%$ га ($3,4\pm0,1$ ва $3,9\pm0,1$ см), ЧҚ охири диастолик ўлчами (ОДЎ)- $10,7\%$ га ($6,5\pm0,1$ ва $7,1\pm0,1$ см) ва охири систолик ўлчами (ОСЎ) - $11,3\%$ га ($5,3\pm0,1$ ва $5,9\pm0,1$ см) ($p<0,01$).

Узоқ муддат кузатишдан маълум бўлишича, перипартал шаклида 12 ойлик ЮЕ стандарт терапияси фонида ЧҚ функциясининг (ОФ $>55\%$) бутунлай тикланиши 38%($n=19$) ҳолатда қайд этилган бўлса, бу қиёсий гуруҳларда аналогик даво самарадорлигидан тўрт карра юқорилигини кўрсатади, яъни идиопатик шаклида 9,3% ($n=4$) ва оилавий шаклида 8% ни ($n=4$) ташкил қилган. ПКМП беморлари ҳаёти яқин прогнозини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, 1-йил якунида ўлим билан якунланувчи ҳолат 4тани (8%) ташкил қилган бўлса, идиопатик шаклида аналогик кўрсаткичлар 5 та (11,6 %) бўлди. Умумий ҳисобда ўлим билан якунланиш 5 йил давомида икки гуруҳда мувофиқ равишда 15та (30%) ва 17тани (39,5%) ташкил қилган. Қолган 35нафар (70 %) беморлар 4 йилдан 12 йилгача кузатилди. Кейинчалик ПКМП гуруҳида 2 ҳолатда ўлим қайд қилиниб, яшовчанлик кўрсаткичи 66%ни ($n=33$) ташкил қилган. II- гуруҳда кейинги 5 йилликда қўшимча яна 5 та бемор ва 4 ҳолатда 12-13 йиллик кузатиш мобайнида нобуд бўлишган. Жами ўлим ҳолатларини сони бўйича идиопатик шаклида уларнинг ишончли юқорилиги қайд қилинди (60,4% қарши 34%; $p=0,02$).

Диссертациянинг «Дилатацион кардиомиопатиянинг турли шаклларида иммун тизим фаолиятининг ўзига хослиги, АЎФ гени полимор-

физмининг ўзбек миллатига мансуб ДКМП беморларининг клиник-функционал кўрсаткичларига таъсири ва касаллик ривожланиши хавфини аниқлаш усули» номли тўртинчи бобида ДКМПнинг турли шаклларида СЮЕни оғирлик даражасини қондаги яллиғланиш маркерлари (СРО), яллиғланиш цитокинлари (α -ўсма некрози омили (α -ЎНО) ва интерлейкин -6 (ИЛ-6) ва миокард тўқималарига қарши антителалар (АТ) титри билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш натижалари келтирилган. Лаборатория маълумотлари ДКМПли беморларда соғлом инсонларга нисбатан қон зардобиди миокард тўқималарига қарши антителалар ($101,7 \pm 14,3$ ва $33,3 \pm 2,6$; $p < 0,01$), яллиғланиш цитокинлари, яъни α -ЎНО миқдори ($8,6 \pm 0,8$ ва $4,6 \pm 0,8$; $p < 0,01$), ИЛ-6 ($7,9 \pm 0,5$ ва $3,4 \pm 0,3$; $p < 0,001$) ва С-реактив оксилнинг ($7,2 \pm 0,6$ ва $2,3 \pm 0,6$; $p < 0,01$) юқори концентрацияси қайд қилинган.

СЮЕнинг ФС га қараб 5та гуруҳ шакллантирилди: I-гуруҳни ТТБда аниқланган 10 нафар (10%) беморлар, II-гуруҳни СЮЕ II ФС га оид 15 нафар (15 %), III-гуруҳга СЮЕ III ФС га оид 40 нафар (40 %), IV-гуруҳга СЮЕ IV ФС га оид 35 та (35 %) беморлар, улардан 12 нафарида (34,3%) (V-гуруҳ) юрак кахексияси (ЮК) ҳолати аниқланган.

ДКМПли беморлар қон зардобидидаги ўрганилаётган яллиғланиш цитокинлари ва маркерлари концентрацияси юрак етишмовчилиги (ЮЕ) оғирлик даражаси ортиши билан статистик тарзда ошиши аниқланди: ТТБда аниқланган дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) беморларда минимал оғишидан, СЮЕ IV ФС гуруҳида максимал даражагача, айниқса ушбу кўрсаткичлар юрак кахексия (ЮК) ҳолатларида яққол намоён бўлди (2-жадвал).

2-жадвал

ДКМПли беморларда СЮЕ оғирлигига боғлиқ ҳолда қон зардобиди яллиғланиш цитокинлари (α -ўсма некрози омили, ИЛ-6), СРО, миокард тўқималарига қарши АТ титри даражаси (M+m)

Кўрсаткич	I-гуруҳ (ТТБ) (n=10)	II-гуруҳ (II ФС) (n=15)	III-гуруҳ (III ФС) (n=40)	IV-гуруҳ (IV ФС) (n=23)	V- гуруҳ (IVФС+ЮК) (n=12)
СРО, мг/л	$2,2 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,9$	$6,8 \pm 0,9^*$	$8,4 \pm 1,1^{**}$	$10,6 \pm 1,4^{***\Delta}$
ИЛ-6, пг/мл	$4,9 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,6^{**}$	$10,4 \pm 1,5^{**}$	$11,1 \pm 0,6^{**}$
α -ЎНО, пг/мл	$6,2 \pm 1,1$	$5,2 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,5$	$12,7 \pm 1,3^{***\Delta}$	$15,3 \pm 3,8^{***\Delta}$
Миокард тўқимасига АТ	128 ± 24	$92,5 \pm 16,8$	$88,2 \pm 21,2$	$69,6 \pm 12,4^*$	$66,1 \pm 17,5^*$
ЧҚ ОДЎ, см	$6,5 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,1^*$	$7,3 \pm 0,1^{***\Delta}$	$8,1 \pm 0,3^{***\Delta}$
ЧҚ ОСЎ, см	$5,1 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,1^{**}$	$6,2 \pm 0,1^{***\Delta}$	$6,8 \pm 0,2^{***\Delta}$
ЧҚОФ, %	$41,5 \pm 1,8$	$42,8 \pm 3$	$34 \pm 1,3^{**}$	$30 \pm 2^{**}$	$29 \pm 2^{**}$

Изох. Кўрсаткичлар фарқлари (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$) гуруҳлар ўртасидаги солиштиришда ишончлилик: ♠ - I гуруҳ; ♣ - II гуруҳ; ♥ - III гуруҳ; ♦ - IV гуруҳ; Δ - V гуруҳ.

Сурункали юрак етишмовчилиги функционал синфига боғлиқ холда иммунологик мониторинг қилинганда тасодифий топилма босқичида (ТТБ) миокард тўқималарига антителалар (АТ) титрининг миқдори назорат гуруҳига нисбатан тўрт карра ошган бўлса, IVФС ва юрак кахексия ҳолатларида минимал титри аниқланган. Бунда ТТБда аниқланган ДКМПда қондаги миокард тўқима-ларига АТ титри энг юқори даражаси қайд қилиниб, бу IVФС беморлар кўрсаткичларидан 84%га юқори бўлган. СЮЕ функционал синфи (ФС) оғирлашиши билан чап қоринча (ЧҚ) чизикли ўлчамларининг катталашиши, шунингдек чап қоринча отиш фракциясининг (ЧҚОФ) прогрессив тарзда пасайиши қайд қилинди.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи ЮЕ турли ФС мавжуд ДКМП беморларда иммун ҳолатида хўжайравий ва гуморал бўғинларнинг силжишларини баҳолаш бўлди.

Иммунитетнинг хўжайравий бўғини кўрсаткичлари таҳлилида Т-лимфоцитлар (CD3+,%) умумий популяциясининг назорат гуруҳига нисбатан 14,8%га ($59 \pm 1,5$ ва $51 \pm 0,6$; $p < 0,01$) ва Т-хелперлар (CD4+) концентрациянинг 21,6% га ($33,8 \pm 1,08$ ва $26,5 \pm 0,3$; $p < 0,01$) пасайганлиги аниқланди. Т-супрессорлар (CD8+) концентрацияси эса беморларда 31% га ($24 \pm 0,5$ ва $18,4 \pm 0,5$; $p < 0,01$) баланд бўлган, оқибатда ДКМПда назорат гуруҳига нисбатан ИРИнинг (CD4+/CD8+) 23%га ($1,15 \pm 0,02$ ва $1,5 \pm 0,05$; $p < 0,01$) пасайиши қайд қилинган. ДКМПли беморларда иммунитетнинг гуморал бўғини фаоллашиши тасдиғи сифатида қонда циркуляцияланувчи иммун комплекслар (ЦИК) даражаси ошиши аниқланди. Йирик ЦИКнинг ўртача концентрацияси назорат гуруҳини кўрсаткичларидан ишончли баландлиги ($24 \pm 1,5$ ва $8,5 \pm 1,3$; $p < 0,01$), шунингдек майда ЦИК ҳам уч карра юқорилиги ($43 \pm 2,4$ ва $14,2 \pm 1,2$; $p < 0,01$) аниқланди, бу эса ДКМПда аутоиммун жараёнларнинг авж олганлигидан дарак беради. ДКМП турли шаклларида иммунитетнинг хўжайравий бўғини параметрлари таҳлилида маълум бўлдики, барча гуруҳларда назорат гуруҳига нисбатан Т-хўжайралар танқислиги аниқланган. Т-лимфоцитлар (CD3) миқдорининг пасайиши (CD4)-лимфоцитларнинг шикастланиши эвазига содир бўлган. Т-хелперлар (CD4) миқдорининг пасайиши иммунитетнинг хўжайравий бўғинининг етарли фаолликда эмаслигидан далолат беради. Иммунитет пасайишини акс эттирувчи муҳим мезонлардан бири иммунорегулятор индексдир (ИРИ), бу иммунитетнинг хўжайра бўғинида иммунтанқислик мавжудлиги мезони сифатида қаралади. Буни назорат гуруҳига нисбатан барча гуруҳларда CD4/CD8 нисбатлари ишончли тарзда пасайиб кетганлиги тасдиқлайди.

ДКМПнинг турли ЮЕ ФСга боғлиқ холда иммунологик силжишлар характери ўрганилди (3-жадвал). ЮЕ ривожланиши билан иммунитетнинг хўжайравий бўғинининг сусайиши аниқланди. Таъкидлаш жоиз, ТТБ да аниқланган беморларда Т-лимфоцитлар и Т-хелперлар даражаси энг паст эканлиги, бу эса организмда илгаридан ўзгарган иммунореактивлик фонида ДКМП ривожланиши эҳтимолини кўзда тутди.

СЮЕ ФС га боғлиқ ҳолда ДКМПда иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал ҳолатлари, ($M \pm m$)

Иммунологик параметрлар	Назорат (n=29)	I гуруҳ (ТТД)	II гуруҳ (II ФС)	III гуруҳ (III ФС)	IV гуруҳ (IV ФС)
CD3+, %	59,4 $\pm$ 1,5	46 $\pm$ 1***	52 $\pm$ 1,3**	50 $\pm$ 1***	50 $\pm$ 1***
CD4+, %	33,8 $\pm$ 1,1	25 $\pm$ 0,6***	27 $\pm$ 0,9***	27 $\pm$ 0,6***	25 $\pm$ 0,4***
CD8+, %	18,4 $\pm$ 0,5	22 $\pm$ 1,4**	25 $\pm$ 1,1***	23 $\pm$ 0,7***	24,5 $\pm$ 1,1***
CD4+ / CD8+	1,5 $\pm$ 0,05	1,2 $\pm$ 0,1**	1,1 $\pm$ 0,1**	1,2 $\pm$ 0,04***	1,1 $\pm$ 0,05***
ЦИК 3%, <20	8,5 $\pm$ 1,3	17 $\pm$ 3**	22 $\pm$ 3***	23 $\pm$ 3***	25 $\pm$ 2***
ЦИК 4%, <40	14,2 $\pm$ 1,2	25 $\pm$ 5**	40 $\pm$ 5***	48 $\pm$ 4***	52 $\pm$ 4***

Изох. Назорат гуруҳи ва беморлар ўртасида фарқлар ишончилиги: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

СЮЕ зўрайиши билан аутоиммун реакциялар прогрессив равишда ўсиб борди, жумладан, барча гуруҳларда йирик ЦИК ўртача концентрацияси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли тарзда баланд бўлди, худди шу ҳолат майда ЦИК томонидан ҳам кузатилган ($p = 0,01$).

СЮЕ стандарт ва комбинацияланган терапиясининг (СТ+глутатион) иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғини кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш учун иммунологик ҳолати сусайган 46 нафар ДКМПли беморлар текширувга жалб қилинди. Беморлар икки гуруҳга бўлинди: I-гуруҳга СТ ни глутатион (Гл) билан биргаликда ($n = 25$), II- гуруҳга ($n = 21$) фақат СЮЕ СТсини қабул қилишди. Вена томирига Гл нинг 600 мг дозасини бир ой мобайнида юборилди. I- гуруҳда бир ойлик Гл олгандан сўнги натижаларни таққослашда аниқ фарқлар асосан иммунитетнинг Т-ҳўжайравий бўғинига тааллуқли бўлди. Иммунитет ҳўжайравий бўғинида аниқланган ижобий динамика CD3+ даражасининг 5,4% га ($p > 0,05$), CD4+ нинг 14% га ($p < 0,001$) ва CD8+ нинг 2,8% га ($p > 0,05$) ошганлиги билан тавсифланди, бу ИРИ нинг 22,6 % га ($p < 0,001$) ишончли тарзда ошишига сабаб бўлди. ЮЕни фақат СТни олган гуруҳда Т-лимфоцитлар популяцияси деярли ўзгаришсиз қолди.

Бунда ҳам йирик, ҳам майда ЦИК концентрацияси барқарорлашди, аммо фақат ЮЕ СТни олаётганларда таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар (ЦИК) юқориликча қолган. Глутатион олган беморларда бир йил давомида ЮЕ авж олиш сони кам бўлган (4,8 $\pm$ 0,2 дан 2,1 $\pm$ 0,1гача ва 4,7 $\pm$ 0,1дан 4,3 $\pm$ 0,1гача мувофиқ ҳолда; $p < 0,01$). Даво фонида иккала гуруҳда ҳам жигар функцияси барқарорлашиши аниқланди, бироқ глутатион олганларда ишончли яхшиланиб, боғланган билирубин 36% га пасайиши ҳисобига умумий билирубин даражаси 38%га пасайди (29,1 $\pm$ 2,9дан 18,3 $\pm$ 2,1мл/мол/л гача; $p < 0,01$).

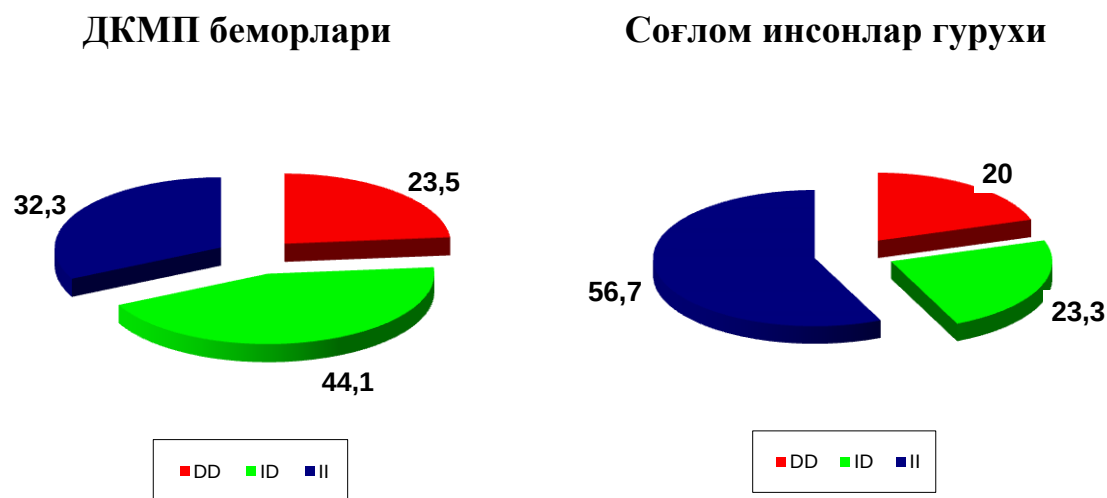
Тадқиқот вазифаларидан бири АЎФ гени I/D полиморфизмнинг ЧҚ миокарди структур-функционал характеристикаси билан ассоциацияла-

нишини аниқлаш ва ДКМПга чалинган ўзбек миллатига мансуб беморларда АЎФ гени I/D полиморфизмига боғлиқ равишда ЮЕ СТсининг юрак ичи гемодинамикаси кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш бўлди. 102 нафар ДКМПли беморлар тадқиқотга жалб қилинди. Барча беморлар ЮЕни СТни қабул қилишди.

Ўзбек миллатига мансуб ДКМП беморларида АЎФ гени полиморфизми I/D генотипларини тақсимланиш частотаси қуйдагича, яъни DD-генотип 24 (23,5%), ID-генотип 45 (44,1%), II-генотип 33 нафар (32,3%) беморларда учраган ($\chi^2=10,09$, $df=2$, $P=0,006$) (1-расм).

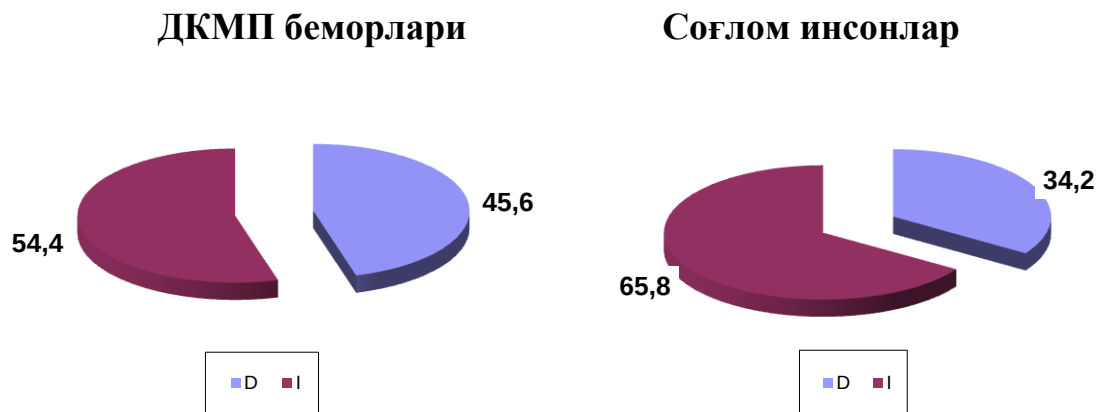
1-расм.

Ўзбек миллатига мансуб шахсларда АЎФ гени полиморфизми I/D генотиплари ва аллеллари тақсимланиши



$$\chi^2=10,09, df=2, P=0,006;$$

Аллеллар



$$\chi^2=6,08, df=1, P=0,01;$$

ДКМП беморларида аллеллар тақсимланиши частотаси: I-аллель 111 (54,4 %), D-аллель 93 (45,6%) ҳолатларда аниқланди. Назорат гуруҳида АЎФ гени I/D полиморфизми генотиплари ва аллеллари қуйдагича тақсимланган: DD-генотип 12 (20%), ID-генотип 14 (23,3%), II-генотип 34 нафар (56,7%)

инсонларда учраган, бунда D-аллель 38 (31,6%) ва I-аллель 82 (68,3%) ҳолатларда аниқланган ($\chi^2=6,08$, $df=1$, $P=0,01$).

Олинган натижаларни соғломлар билан солиштирганда ўзбек миллатига мансуб ДКМП беморларида АЎФ гени I/D полиморфизми D-аллеллар ва I/D генотиби учраш частотаси ишончли равишда кўпроқ эканини намоён бўлди. АЎФ гени I/D полиморфизми D-аллели ва I/D генотиби ташувчилиги ўзбек миллатига мансуб инсонларда ДКМП ривожланиши нисбий хавфи ишончли ўсиши билан ассоциацияланган [OR1,81; (95% ДИ: 1,13-2,90, $\chi^2=6,08$, $p=0,01$) ва OR2,59; (95% ДИ: 1,27-5,30, $\chi^2=10,09$, $p=0,006$), мувофиқ равишда].

АЎФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда беморларнинг клиник маълумотлари таҳлил қилинди. Солиштирилган гуруҳлар ёши, жинси ва касаллик муддати бўйича бир бирига мос бўлсада, аммо ЮЕ оғирлиги бўйича тафовутлар қайд қилинди. Юрак ичи гемодинамикасини баҳолашда эътиборга молик томони, D-аллелли беморларда I-аллел ташувчиларига нисбатан, ҳам гомозигот, ҳам гетерозигот ҳолатида юрак ўлчамлари кўрсаткичлари юқори эканлиги қайд қилинди.

Ренгенкардиомертия натижалари қиёсий таҳлилида DD-генотип ($72,6\pm0,9\%$) ташувчиларида ID- ($65,5\pm0,4\%$) ва II-генотипли ($61,3\pm0,6\%$) беморларга нисбатан кардиоторакал индекс (КТИ) 9,6 % ($p<0,05$) ва 15,5 % ($p<0,01$)га баланд бўлган, бу ЭхоКГ маълумотлари билан ҳам тасдиқланади. Айнан DD-генотип ($7,5\pm0,1\text{см}$) ташувчиларида ID- ($7,3\pm0,1\text{см}$) ва II-генотипларига ($7,1\pm0,1\text{см}$) нисбатан ЧҚОДЎ 2,7 % ($p>0,05$) ва 5,3 %га ($p=0,03$) мувофиқ равишда юқори бўлган. Бунда ЧҚ деворининг қалинлигида, яъни қоринчалар аро тўсик қалинлигида (ҚОТҚ) ҳам фарқлар қайд қилинди, яъни D-аллелга эга беморларда ЧҚ девори қалинлиги ($0,98\pm0,02\text{см}$) II-генотипнинг аналогик кўрсаткичларига ($0,9\pm0,02$; $p<0,5$) нисбатан ишончли юқори бўлган. Натижада DD-генотип ташувчиларида ID- ва II-генотиплар ташувчиларига нисбатан чап қоринча миокард массаси (ЧҚММ) 4,4% ($p>0,05$) ва 17,1%га ($p<0,05$) юқори бўлган.

Лизиноприлнинг (Л) самарадорлиги 90 нафар ДКМП беморларида АЎФ гени I/D-полиморфизмига боғлиқ ҳолда баҳоланди. У ёки бу генотип ташувчилигига қараб беморлар 3 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ DD-гомозиготлар ($n=18$), 2-гуруҳ ID-гетерозиготлар ($n=42$), 3-гуруҳ II-гомозиготлар ($n=30$).

АЎФ гени турли полиморфизмли беморларда 6 ойлик лизиноприл қўшиб амалга оширилган ЮЕ СТ фонида ЭхоКГ параметрларига бир йўналишли, аммо турли даражада ифодаланган таъсир ўтказди. DD-генотип ташувчи беморларда 6 ойлик даводан сўнг ЧҚнинг ўлчами дастлабки кўрсаткичларга нисбатан кичрайиши яққолроқ бўлиб, бу ҳақда ОДЎ ва ОСЎ нинг 4% ($p>0,05$) ва 8,1%га ($p<0,05$) кичрайгани ҳамда ЧҚ ОФ 24,3% га ($p=0,02$) ортиши гувоҳлик беради.

D-аллелли 2-гуруҳда гетерозигот (ID) ҳолатида худди шундай ЧҚ ОФнинг 12,1% га ($p=0,04$) кўпайиши билан ифодаланувчи ЧҚ функцияси кўрсаткичлари яхшиланиши кузатилган, аммо 3-гуруҳ, яъни (II) генотипли беморларда 6 ойлик СТдан сўнг юрак ўлчамлари томонидан ишончли ўзгаришлар бўлмади. Бир йилдан сўнг 2-гуруҳда (ID) 1-гуруҳга (DD)

нисбатан ЧҚ ўлчами кичрайишида яққоллик камроқ кузатилди, аммо ОСЎнинг 8,5% га ($p=0,02$), 3- гуруҳда (II генотипли) эса унинг 5,8% га ($p>0,05$) кичрайиши аниқланди.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи касалликнинг продромал аломатлари ва функционал кўрсаткичларининг эрта оғишини комплекс ўрганиш асосида ва унинг эрта профилактикасини таъминлаш мақсадида клиник босқичгача бўлган даврда ДКМП ривожланиши хавфини аниқлаш усулини ишлаб чиқиш бўлди. Олдинга қўйилган вазифа шу билан ҳал этилдики, бемор 5 босқичли стандарт текширувидан ўтади. Босқичлар қуйидагилардан иборат: 1-босқич шифокорнинг бирламчи кўриги, 2-босқич 12 стандарт узатмаларда ЭКГ регистрацияси, 3-босқич кўкрак қафасини рентгенографияси орқали КТИни ҳисоблаш ($КТИ > 55\%$), 4-босқич трансто-ракал ЭхоКГ ўтказиш. Ушбу текшириш усулининг янгилиги шундаки, агар стандарт текширув натижасида олинган маълумотлар ЖССТ мезонларига мос келмаса, яъни улар беморда ДКМП ривожланаётганини тасдиқ-ламаганда, унда қонда миокард тўқималарига қарши антителалар титри даражасини аниқлаш таҳлили ўтказилади. 5-босқич беморлар қон зардобиди миокард тўқималарига қарши махсус антителалар титри аниқланиши, шу асосда ДКМП ривожланиши хавфи аниқланади. Намоён бўлишича, нормал умумклиник таҳлилларга қарамасдан, миокард тўқималарига қарши АТ титри даражаси нормага нисбатан анча юқори бўлиши мумкин. Аниқландики, айнан бундай беморларда ДКМП ривожланиши хавфи юқори бўлади. Таҳлил натижаси қуйидаги кўрсаткичларда акс этиши мумкин: титрлар 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256 и 1:512. Ўзаро нисбат 1:8, 1:16, 1:32 норма ҳисобланади, чунки улар соғлом одамларда ҳам аниқланган. Ўзаро нисбат 1:64 шартли равишда ДКМП ривожланиши хавфининг паст даражаси деб олинган, ўзаро нисбат 1:128 - ўрта, ўзаро нисбат 1:256- баланд хавфлилик даражаси ва ўзаро нисбат 1:512 ва ундан юқориси - ўта юқори хавфлилик даражаси ҳисобланади. ДКМП ривожланиш хавфи турли даражаларининг бундай градациялари шу билан боғлиқки, бу ўзаро нисбатлар миокард шикастланиши даражасига боғлиқ равишда организмнинг иммун жавоби даражасини кўрсатади. Тўғри пропорционал боғлиқлик кўринади: миокард тўқималарига АТ ўзаро нисбати нечоғлик баланд бўлса, юрак тўқималари шикастланиш даражаси шу қадар юқори бўлиб, ДКМП ривожланиши хавфи ҳам шунчалик баланд бўлади.

Тадқиқотимиз фрагментларидан бири электрокардиостимулятор (ЭКС) ўрнатилганда бўлмачалар фибриляциясининг (БФ) бради-систолик шакли ва тўлиқ АВ блокада ривожланган ДКМПли беморлар клиник ҳолати ва марказий гемодикамика параметрларига таъсирини ўрганиш бўлди.

Кузатув даврида 8 нафар беморда тўлиқ АВ-блокада ривожланди, 2 та ҳолатда БФнинг брадисистолик шакли қайд қилинди, шу сабаб ЭКС имплантацияси ўтказилди.

4 нафар беморда тўлиқ АВ-блокада кузатувнинг эрта даврида, яъни касаллик бошлангандан кейин 12 ой давомида ривожланди, бунда барча беморлар ДКМПнинг оилавий шаклига оид эдилар. Қолган (50%) ҳолатлар-

да тўлиқ АВ-блокада юрак ичи дилатацияси ривожланиши мобайнида олис даврларда ривожланди (24 ойдан сўнг ва ундан кўпроқ).

Юқорида кўрсатилганларни инобатга олган ҳолда, ДКМП оилавий шаклига оид беморларда тўлиқ АВ-блокада кузатувнинг ҳам эрта ($n=4$, 8 %), ҳам олис даврларида ($n=2$, 4 %) ривожланган бўлса, яллиғланиш ва идиопатик шаклларида ўтказувчанлик бузилиши камроқ ривожланиб, асосан, кузатувнинг олис даврида қайд қилинди. ПКМП беморларида бирор ҳолатда ҳам ўтказувчанлик бузилишининг ушбу тури аниқланмади. Таъкидлаш жоизки, бир ҳолатда ДКМП оилавий шаклида дефибриллятор функциясига эга икки камерали ЭКС, 7та (70 %) ҳолатда бир камерали ЭКС имплантация бажарилди. Икки (20%) ҳолатда психологик ва иқтисодий сабабларга кўра ЭКС имплантация бажарилмади. Бир камерали ЭКС имплантациясидан сўнг беморларда (80 %) синкопал ҳолатлар бартараф этилиши, бош айланиши камайиши, ЮЕ белгиларининг пасайиши кузатилди.

ЭКС имплантациясидан аввал ва кейинги юрак ичи гемодинамикаси параметрларида статистик равишда сезиларли ўзгаришлар бўлмасада, юрак ичи гемодинамикаси барқарорлашиши билан миокард инотроп функцияси яхшилангани қайд қилинди (ЧҚОФ $27,9 \pm 3,3\%$ ва амалиётдан кейин $30,9 \pm 4,5\%$). Адекват танланган СТ фонида индивидуал равишда стимуляция режимларини танланиши хатто биркамерали стимуляция ҳам марказий гемодинамика параметрларини оғирлаштирмаслиги намоён бўлган.

Диссертациянинг «Дилатацион кардиомиопатиянинг турли кечиш шаклларида ўлим хавфини баҳолашда клиник-функционал кўрсаткичлар аҳамиятини кўп омилли регрессион таҳлил қилиш асосида прогностик моделини ишлаб чиқиш» номли бешинчи бобида ДКМП беморлар ҳаёт прогнозини ўрганиш учун клиник-функционал кўрсаткичларнинг аҳамиятини баҳолаш ва 1-, 2-, 5 йиллик ўлим учун прогностик моделни яратиш келтирилган.

Ушбу тадқиқот вазифасини бажариш учун 205 нафар ДКМПли беморларнинг 5 йиллик проспектив кузатуви ўтказилган. Ушбу беморларда бирламчи кўрикда аниқланган барча зарур клиник-лаборатор ва инструментал кўрсаткичлар ва кузатув нихоясида ҳаёт прогнози маълум бўлган. Биринчи йил якунида 55 (26,8%) нафар; 2 йил кузатувида яна 34та (22,7%, 150 та қолганлардан) бемор нобуд бўлган. Кузатувнинг 5-йили нихоясида тирик қолганлар 1/3 қисм беморларни (64 та 205нафардан; 31,2%) ташкил қилган. Ўлим хавфи аҳамиятли предикторларини аниқлаш учун бирламчи кўрикда олинган 76 кўрсаткичларнинг таҳлили ўтказилди.

Тадқиқотнинг ушбу бўлими бошида ҳар бир ўрганилаётган клиник-функционал кўрсаткичлар ва кузатувнинг бир йили давомида ўлим билан яқунланадиган ҳолат ўртасидаги ўзаро боғлиқлик Пирсоннинг χ^2 критерийси ва биромилли регрессион таҳлил ёрдамида аниқланди. Нисбий ўлим хавфи (OR) регрессия тенгламаси экспоненциал коэффиценти ($\text{Exp}(\beta)$) қиймати бўйича баҳоланди. Таҳлилда ўрганилган 76та кўрсаткичдан 9 тасида OR бирдан баланд бўлган. Шу муносабат билан 9та белгиланган кўрсаткичларнинг ҳар бири ўлим билан яқун топувчи хавф омили сифатида баҳоланди.

Биромилли регрессион таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, ўлим хавфи ДКМП оилавий шаклида 10 баробарга, ёши ёш бўлган беморлар ва юрак етишмовчилиги функционал синфининг оғир шаклларида 6 карра ошган. Артериал систолик гипотензия, электрокардиограммада (ЭКГ) QRS комплексининг патологик ўзгаришлари, ҚЭ юқори градациялари, чап қоринча отиш фракцияси пастлиги (ФВ<34%) ва чап қоринча охириги систолик ҳажми (ЧҚ ОСХ) катталашганлиги каби бундай хавф омиллари ўлим хавфини 1,5-2,5 мартага оширади (4-жадвал).

4-жадвал

**Ўлим билан яқунланувчи хавф омиллари (1 йил).
Биромилли логистик регрессион таҳлил натижалари**

	Хавф омиллари	χ^2 критерийси	Нисбий ўлим хавфи (OR) (Exp (β))	95% ДИ	Ишончли-лик
1	Ёши <40 ёш	15,4 (P<0,01)	6,1	2,9-37,1	P<0,05
2	Оилавий шакли	18,2 (P<0,01)	10,1	3,1-42,4	P<0,05
3	ЮЕ ФС>III	10,8 (P<0,01)	6,3	2,8-16,2	P<0,05
4	САБ<100 мм. рт. ст.	4,9 (P<0,05)	2,6	1,6-10,2	P<0,05
5	ЭКГ да Гис тутами оёқча-лари блокадалари ва/ёки Q-тишча	3,8 (P<0,05)	1,8	1,2-6,4	P<0,05
6	ҚЭнинг юқори градациялари	4,5 P<0,05)	2,4	1,5-9,9	P<0,05
7	ОСХ>178 мл	2,0 (P<0,05)	1,5	1,7-4,5	P<0,05
8	ЧҚ ОФ<34%	2,5 (P<0,05)	1,5	1,2-4,8	P<0,05
9	ОСХ/ОДХ>0,66	3,1 (P<0,01)	1,6	1,3-5,7	P<0,05

Тадқиқотнинг кейинги босқичи ўлим хавфини комплекс баҳолаш мақсадида прогностик моделни яратиш бўлди. Бунинг учун кўпламчи қадамли логистик регрессия усулидан фойдаланилди (5-жадвал). Кўпомилли регрессион таҳлилнинг натижаларига кўра, яқин бир йил ичида ўлим билан яқунланиш эҳтимолига аҳамиятли хисса қўшувчи клиник-функционал кўрсаткичлар қуйидагилардир: юрак етишмовчилиги юқори функционал синфи; бемор ёши ёшлиги; артериал гипотония; электрокардиограммада (ЭКГ) Гис тутами оёқчалари блокадалари ва/ёки Q/QS патологик тишчалар; кетма-кет, жуфт, гуруҳли қоринчалар экстрасистолиялари (ҚЭ); ОСХ/ОДХ > 0,66.

**Яқин даврларда (1 йил) ўлим билан якунланувчи хавф омиллари.
Кўпомилли логистик регрессион таҳлил натижалари**

	Хавф омиллари		$K\beta^*$	B_{exp}^{**}	ДИ 95%	$P<0,05$	Баллар
1	ЮЕ ФС >III	X1	2,58	14,65	4,6-48,5	$P<0,01$	15
2	Ёши 40 ёшдан паст	X2	1,52	5,03	2,7-16,2	$P<0,01$	5
3	САБ<100 мм рт. ст.	X3	1,44	4,26	1,6-11,8	$P<0,01$	4
4	ЭКГ да Гис тутами оёқчалари блокадалари ва/ёки Q-тишча	X4	1,42	3,95	1,5-10,2	$P<0,01$	4
5	ҚЭнинг юқори градациялари	X5	1,58	5,29	3,4-18,9	$P<0,01$	5
6	ОСХ/ОДХ >0,66	X6	1,18	3,54	1,4-9,8	$P<0,01$	4
	Константа β_0		-5,97			$P=0$	

*Коэффициент β **Экспоненциал коэффициент β

Нисбий ўлим хавфини ҳисоблашни соддалаштириш мақсадида яқин йилларда ҳар бир аломатнинг ўлим билан якунланиш эҳтимолига қўшадиган хиссасини акс эттирувчи баллар шкаласи татбиқ қилинди. Ҳар бир хавф омили учун баллар сони экспоненциал коэффициент ($\text{Exp}(\beta)$) катталигига мос бўлган. Ўлим хавфнинг балларда ифодаланган даражаси қуйидагича: 15 балгача - ўлим хавфи паст; 16-22 бал - ўлим хавфи ўртача; 23-28 бал - юқори хавф; 28 балдан баланд - ўта юқори хавф (6-жадвал).

**ДКМП беморларида яқин бир йил ичида ўлим хавфини
прогноз қилиш учун шартли баллар жадвали.**

	Хавф омили	Ҳа	Йўқ
1	> ЮЕ III ФС	15	0
2	Бемор ёши 40 ёшдан паст	5	0
3	САБ 100 мм рт. ст. дан паст	4	0
4	ГТО блокадалари ва/ёки Q-тишча	4	0
5	ҚЭ юқори градациялари	4	0
6	ОСХ/ОДХ>0,66 мл	5	0
	Бемор баллари жамланмаси		

Ушбу бўлими нихоясида беморлар ҳаёт прогнозини олис даврларда (2 ва 5 йил) ўрганишда аниқланган хавф омиллари самарадорлиги баҳоланди. Ҳар бир босқич учун кетма-кетликда аввал: биромилли логистик регрессион таҳлил, кўпомилли логистик регрессион таҳлил ва самарадорлигини ҳисобга олган ҳолда прогностик моделни яратиш бўлди (7-жадвал). Икки йилдан сўнг барча белгиланган омиллар ўз прогностик аҳамиятини сақлаб қолган. 5-

йиллик прогноз учун оғир ЮЕФС, бемор ёши ёшлиги, ҚЭ юқори градацияси ва $ОСХ/ОДХ > 0,66$ индекси ишончли аҳамияти сақланган, бунда бирламчи текширувда рўйхатга олинган ЭКГдаги QRS комплекси ўзгаришлари ва САБ паст рақамлари ўзининг прогностик аҳамиятини йўқотган. Ушбу модел сифатини текшириш учун унинг таъсирчанлиги, спецификлиги ва прогностик аниқлиги баҳоланди. Олинган натижалар кўпомилли логистик регрессия усули билан яратилган моделнинг юқори прогностик самарасини исботлайди.

7-жадвал

**2 ва 5 йилдан кейин ўлим билан якунланувчи хавф омиллари.
Кўпомилли логистик регрессион таҳлил натижалари.**

	Хавф омиллари		2 йил		5 йил	
			Кβ*		Кβ*	
1	ЮЕ ФС>III	X1	2,03	P<0,01	2,07	P<0,01
2	Бемор ёши 40 ёшдан паст	X2	1,27	P<0,01	1,02	P<0,01
3	САБ<100 мм рт. ст.	X3	1,42	P<0,01	0,78	P>0,05
4	Гис тутами оёқчалари блокадалари ва/ёки Q-тишча	X4	1,35	P<0,05	0,97	P>0,05
5	ҚЭ юқори градацияси	X5	1,46	P<0,05	1,27	P<0,05
6	$ОСХ/ОДХ > 0,66$	X6	1,07	P<0,01	1,13	P<0,05
	Константа β ₀		-3,89	P=0	-2,87	P=0

* Коэффициент β

Моделнинг ДКМП беморларида бир йиллик ўлим хавфи баҳоланда сезувчанлиги, спецификлиги ва аниқлиги мувофиқ равишда 83,6 %; 79, 3% ва 80,4 %ни ташкил қилган.

ХУЛОСАЛАР

1. СЮЕ туфайли стационарда даволанаётган беморлар орасида ДКМП 6,3 % да аниқланган. Аксариятида (45%) касаллик ривожланиши сабаблари ноаниқ, маълум бўлган сабаблар орасида энг кенг тарқалгани (30%) ўткир респиратор инфекция, 13% ҳолатларда касаллик ривожланишида хомиладорлик ва туғруқ билан боғлиқлиги аниқланиб, 11% ДКМПли беморлар оилавий характерга эга бўлган. Охирги йилларда касалликнинг перипартал (4,5% дан 15,6% гача) шакли аниқланиши кўпайган.

2. ЭКГда Гис тутами чап оёқчаси тўлиқ блокадаси ёки псевдо-Q тишчаси мавжуд ДКМПли беморларда ушбу ўзгаришлар қайд қилинмаган беморларга нисбатан миокардда яққол деструктив ўзгаришлар кузатилган, бунга

миокард қисқариш қобилятининг пастлиги, қоринчалар аритмияси юқори градациялари ва АВ ўтказувчанлик бузилишининг кўпроқ учраши далолат беради.

3. ДКМПнинг оилавий шаклида кўпинча тўлиқ АВ-блокада (12%) ривожланади, бу ҳолат кузатувнинг ҳам эрта муддатларида (12 ойгача, 8 %), ҳам олис даврида (24 ойдан сўнг, 4%) қайд қилинган, яллиғланиш (1,3%) ва идиопатик (1,05%) шаклларида ўтказувчанлик бузилиши камроқ, ва асосан кузатувнинг узок даврларида пайдо бўлган.

4. Касалликнинг оилавий ва перипартал шакли идиопатик шаклига нисбатан ёшроқ ёш билан ассоциацияланади; оилавий шакли 40%дан ортиқ ҳолларда она томонидан авлоддан авлодга ўтади; перипартал шакли юрак чап бўлаги камроқ яққолликда дилатацияси, СЮЕнинг кўпроқ барқарорликда кечиши (70 %) билан характерланади.

5. Ҳаёт прогнозини ўрганишдан маълум бўлишича, узок кузатув даврида ($61,8 \pm 2,5$ ой) ижобийроқ якун касалликнинг перипартал шаклида (66%) қайд қилинган, ушбу кўрсаткич оилавий шаклида 32%ни ва идиопатик шаклида 35%ни ташкил қилган. ДКМПнинг оилавий шакли ва 35 ёшдан кичик ёшларда ушбу касаллик тез авж олиши ҳамда кузатувнинг биринчи 24 ойида ўлимнинг ишончли тарзда ўсиши билан тавсифланади.

6. Касаллик кечишининг клиник шаклларида қатъий назар соғлом гуруҳга нисбатан яллиғланиш маркерлари даражаси (СРО) ($7,2 \pm 0,6$ мг/л), циркуляцияланувчи иммун комплекслар (ЦИК) ($43 \pm 2,4$), яллиғланувчи цитокинлар (ЎНО- α - $8,6 \pm 0,9$ пг/мл; ИЛ-6- $7,9 \pm 0,5$ пг/мл), қон зардобиди миокард тўқимасига АТ титрининг ($101,7 \pm 14,3$) уч қарра ўсиши аниқланган. Бунда СЮЕ юқори ФС яллиғланиш цитокинлар (ЎНО- α - $15,3 \pm 3,8$ пг/мл; ИЛ-6- $11,1 \pm 0,6$ пг/мл), яллиғланиш маркерлар (СРО- $10,6 \pm 1,4$ мг/л), ЦИК ($43 \pm 2,4$) юқори концентрацияси ва миокард тўқималарига АТ титри нисбатан паст даражаси билан характерланади.

7. ДКМПли беморларда бутун гуруҳ бўйича кечиш шакли ва ЮЕ оғирлигидан қатъий назар назорат гуруҳига нисбатан ИРИнинг 23% га ишончли пасайиши кузатилган. Бунда миокард тўқималарига АТ титри энг юқори даражаси касалликнинг тасодифий топилма босқичида ва ДКМПнинг оилавий шаклида аниқланган.

8. Ўзбек миллатига мансуб ДКМПли беморларда соғлом кишиларга нисбатан АЎФ гени I/D полиморфизми D-аллели ва I/D гетерозигот генотипи (44,1%) учраши частотаси ишончли тарзда юқорилиги аниқланди ҳамда D-аллел ва I/D генотип ташувчанлиги ДКМП ривожланиши нисбий хавфи ишончли ошиши билан ассоциацияланади. АЎФ гени DD-генотипи ташувчиларида юрак ўлчами катталашиши (КТИ, ОДХ ва ЧҚММ) II генотип ташувчиларига нисбатан юқорилиги ва бунда I/D генотип оралиқ ҳолатга эга бўлган. Лизиноприлнинг антиремоделловчи самараси АЎФ генининг DD-генотипи гуруҳидада яққолроқ намоён бўлган.

9. Перипартал кардиомиопатияли беморларда 12 ойлик ЮЕ стандарт терапияси таъсирида ЧҚ функциясининг буткул тикланиши 38% ҳолатларда қайд қилинди, бу эса ушбу даволаш самарадорлигининг солиштирма

гуруҳлардан тўрт баробар юқорилигини кўрсатади; яъни идиопатик шакли (9,3%) ва оилавий шаклида (8%).

10. ЮЕ стандарт даволаш фонида глутатион билан иммунотерапия курсини ўтказиш (бир ой давомида 600 мг/сутка) иммунологик параметрларнинг 22,6%га яхшиланиши ва жигар фаолияти кўрсаткичларининг барқарорлашиши, бунда ЮЕ авж олиши билан боғлиқ такрорий шифохонага ётиш сони ишончли тарзда пасайиши кузатилган.

11. Бирламчи кўрикда рўйхатга олинган ЮЕни юқори ФС, бемор ёши ёшлиги, ҚЭнинг юқори градациялари, $ОСХ/ОДХ > 0,66$ индекси кузатувнинг 1, 2 ва 5 йиллик даври учун мустақил ўлим хавф омили ҳисобланади.

12. Кузатувнинг биринчи йили давомида ўлим хавфи биромилли регрессион таҳлил натижалари бўйича ДКМПнинг оилавий шаклида 10 баробар, ёши ёш ва ЮЕ юқори ФС мавжуд беморларда 6 карра ортади. Артериал систолик гипотензия ($САБ < 100$ мм. см уст.), ЭКГда QRS комплекси патологик ўзгаришлари, ҚЭ юқори градациялари, ЧҚ паст ОФ ($< 34\%$) ва ЧҚнинг катталашгани ($ОСХ > 178$ мл) каби хавф омиллари ўлим хавфини 1,5-2,5 баробарга оширади.

13. Кўп омилли логистик регрессион услуби асосида яратилган ўлим хавфини баҳоловчи юқори самарали прогнозловчи модел кузатувнинг биринчи йили мобайнида бирламчи кўрикда рўйхатга олинган қуйидаги параметрларни ўз ичига олади: ЮЕ юқори ФС; бемор ёши ёшлиги; артериал гипотония; Гис тутами оёқчалари блокадаси ва/ёки Q/QS патологик тишчалари; тез-тез, жуфт, гуруҳли қоринчалар экстрасистолиялари; $ОСХ/ОДХ > 0,66$ нисбати. Модел прогнози аниқлиги 80 % ни ташкил қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

КУРБАНОВ НУРАЛИ АБДУРАХМОНОВИЧ

**ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ:
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ОТДЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ, ИММУНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
КАРТИНА И ПРОГНОЗ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ**

14.00.06 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в высшей аттестационной комиссии при кабинете министров республики узбекистан за № B2017.2.DSC/Tib151.

Докторская диссертация выполнена в республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.cardiocenter.uz) и информационно-образовательном портале «ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:	Курбанов Равшанбек Давлятович доктор медицинских наук, Академик АН РУз
Официальные оппоненты:	Камилова Умида Кабировна доктор медицинских наук, профессор Фомин Игорь Владимирович доктор медицинских наук, профессор (Российская Федерация) Носиров Шомурод Носирович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (Киргизия)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.26.04.2017.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, 4. Тел./факс (99871)234-16-67, e-mail: info@cardiocenter.uz).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (зарегистрирована за № _____). Адрес: Узбекистан, 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, 4. Тел./Факс: (99871) 234-16-67.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2018 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2018 года.)

Р.Д. Курбанов
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, академик АН РУз

Г.А. Хамидуллаева
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.Б. Шек
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на очевидные в последние годы успехи в области изучения диагностики и поиска эффективных путей лечения, кардиомиопатии (КМП) по-прежнему остаются одними из самых прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Среди них наиболее широко распространенной формой является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), так как удельный вес ДКМП среди других кардиомиопатий составляет более 60%, что сопровождается высокими показателями инвалидности и смертности у лиц трудоспособного возраста (30-50 лет). Среди стационарных больных, поступивших с проявлением хронической сердечной недостаточности (ХСН), около 25% составляют пациенты с ДКМП, причем в момент установления диагноза 90% из них имели тяжелый функциональный класс (ФК) ХСН, а пятилетняя выживаемость у данной категории пациентов составляет всего лишь 31%. По данным Международного Общества по трансплантации сердца и легких, «45% трансплантаций сердца у молодых пациентов обусловлено ДКМП»¹ и ежегодная необходимость к трансплантации сердца в мире составляет более 40 тысяч случаев. Однако из-за дефицита донорского органа ежегодно пересаживается менее 10% от потребности - около 3500 органов. До операции ежегодно не доживают приблизительно 30% больных, поставленных в «лист ожидания».

В мире проводится ряд научно-исследовательских работ, направленных на новые подходы к диагностике на доклинической стадии ДКМП и усовершенствование методов лечения. Для понимания механизмов развития ДКМП научные исследования последних лет сосредотачиваются на оценке вклада генетических факторов и констатации участия иммунной системы и провоспалительных цитокинов. Представляется важным изучить особенности клинического течения при различных вариантах ДКМП, при этом особый интерес представляет перипартальная форма данной патологии. Особого внимания заслуживает изучение прогностической ценности различных клиничко-функциональных методов исследования, с тем, чтобы создать прогностическую модель для прогнозирования ближайшего и отдельного исхода заболевания; разработка новых способов определения риска развития ДКМП на доклинической стадии с целью ее ранней профилактики является одной из актуальных задач на сегодняшний день.

В нашем государстве проводятся широкомасштабные комплексные мероприятия по коренному улучшению качества оказания медицинской помощи населению. С этой целью последние 2 года принят ряд постановлений. В Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы определены следующие задачи такие, как «в первую очередь, поднятие на новый уровень качества оказания медицинской помощи, комплекс мер по совершенствованию организации

¹ Burkett E.L., Hershberger R.E. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy, J Am Coll Cardiol 2005;45:969-981.

деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи медицинской помощи, созданию новых принципов оказания специализированной медицинской помощи населению». Следовательно, для специалистов данной отрасли повышение вклада патронажной службы, направленной на рост медицинской культуры населения, формирование здорового образа жизни среди населения, раннее выявление факторов риска и их профилактику, разработку современных методов диагностики и лечения заболеваний являются актуальными задачами.

Данное диссертационное исследование служит для выполнения задач, отмеченных Указом Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 гг»² от 7 февраля 2017 года, Постановлением Президента Республики Узбекистана №ПП-2620 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организации проведения научных исследований в области иммунологии» от 30 сентября 2016 года и Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года и в других нормативно-правовых документах.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики по направлению VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научно-исследовательские работы, направленные на изучение патогенеза, диагностики и совершенствование тактики лечения ДКМП, а также определение генетических детерминант развития и ответа терапии, проводятся в ведущих международных научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в National Heart, Lung, and Blood Institute (США), Boston Children's Hospital, Boston, MA (США), Brigham and Women's Hospital, Boston, MA (США), Careggi University, Florence (Италия), Erasmus University, Rotterdam (Нидерландия), Stanford University, Palo Alto, CA (США), University of Michigan, Ann Arbor MI (США), Akureyri Hospital Iceland, (Исландия), Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Sao Paulo, (Бразилия), Yale-New Haven Hospital, New Haven, Connecticut (США), Cincinnati Children's Hospital and Medical Center Cincinnati, Ohio, (США), Royal Brompton Hospital, London, (Англия), Royal Prince Alfred Hospital, Centenary Institute of life saving research, Sydney, (Австралия), Texas Heart Institute, (США), Vessel and Blood Institute, Paris (Франция), Quebec Heart and Lung Institute, Quebec (Канада), ФГБУ Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова и НИИ Медицинской генетики Томского НИМЦ (Российская Федерация), а также в Узбекистане - РСНПМЦ

² Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 гг.

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации выполнен по следующим источникам: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed и www.almazovcentre.ru.

Кардиологии МЗ РУз. Получен следующий ряд результатов по определению распространенности, диагностике и лечению, а также различных предикторов развития КМП: доказано, что ДКМП встречается чаще из всех форм КМП, имеет мультифакториальную природу, как приобретенную (воспалительную, токсическую и идиопатическую) (Adler E. et.al., 2005), так и генетически обусловленную (Mestroni L.et.al., 2017; Burkett E.L. et.al., 2005), разработана рабочая классификация КМП (Elliott P. et al., 2008), а также новые способы лечения и улучшения прогноза (Bozkurt B.et. al.,2016). В мире проводятся научные исследования по ряду приоритетных направлений, ориентированных на решение проблем диагностики и оптимизации лечения ДКМП и его основного проявления - СН: определение анамнестических, патофизиологических и молекулярно-генетических основ развития ДКМП, а также генов и их мутаций, повышение эффективности лечения, совершенствование методов диагностики, особенно на доклинических стадиях.

Степень изученности проблемы. Научно-исследовательские работы по изучению распространенности, классификации, патогенетическим механизмам развития, прогноза жизни и оптимизации терапевтических мероприятий посвящены труды многих ученых (Adler E. et al., 2005; Mestroni L.et al., 2017; Elliott P et al.,2008; Терешенко С.Н. соавт., 2012). Последние данные по распространенности ДКМП были получены в 2001 году в Европе, в России в 2012 году: доля ДКМП среди других КМП в Европе составила 11% (Mestroni L. et al., 2011), в России - 2,6% (Терешенко С.Н. и соавт, 2012). Распространенность семейной формы ДКМП в Японии и в Африке достигает 30% (Arimura T. et al., 2007; Ntobeko B.A et al., 2009), в Индии – 20% (Ushasree B., 2009), данный вариант имеет злокачественное течение и часто требует трансплантации сердца. Научно-исследовательские работы, посвященные перипартальной КМП, в основном проведены в США, Южной Африке, Гаити, Бразилии и Украине. Частота встречаемости в США 1:4025 (Brar S.et al,2005), В Южной Африке 1:1000 (Sliwa K. et al.,2006) и самый высокий показатель был зарегистрирован на Гаити 1:300 среди беременных и родивших женщин (Fett J.et al.,2005). В Украине этот показатель составил 4,4% в структуре ДКМП (Амосова Е.Н., 2002). Выживаемость ПКМП по сравнению с идиопатической формой ДКМП несколько лучше: 5-летняя выживаемость 94%, однако если признаки ХСН сохраняются до 6 и более месяцев, прогноз жизни не отличается от такового при идиопатической ДКМП. Обычно в 51-54% случаев ПКМП сократительная функция ЛЖ полностью восстанавливается, но среди представительниц негроидной расы прогноз хуже: восстановление систолической функции наблюдается лишь у 23% пациенток (Sliwa K. et al.,2006). При ДКМП обнаружено наличие аутоантител (АТ) к определенным сердечным структурам и повышение уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-6), что свидетельствует о причастности аутоиммунных нарушений к прогрессированию заболевания, особенности течения которого во многом связаны с состоянием иммунной

системы [BuseC., 2008; LarpeJ.M., 2008]. Эффективность применения иммуно-супрессивных препаратов при ДКМП в настоящее время не доказана, но в лечении сохраняет актуальность применение иммуномодуляторов, в том числе иммуноглобулинов, моноклональных антител, бета-интерферонов (Benlono L., et al., 2014), а также процедура иммуноабсорбции и лечение лево-сименданом (Andrade S.E. et al., 2008). У больных ДКМП факторами, отягощающими прогноз, являются высокий ФК ХСН, повышение уровня натрийуретических пептидов, высокие уровни антител к β -адренорецепторам и мочевины крови (Levy WC. et al., 2006).

В Узбекистане исследования по изучению проблем ХСН и ДКМП занимаются Р.Д. Курбанов, Т.А. Абдуллаев, У.К. Камилова, А.Г. Гадаев, Г.М. Тулабоева, Ш.Н. Носиров, М.А. Хўжамбердиев, Н.С. Мамасолиев, Х.Х. Турсунов, Б.А. Аляви. Исследованиям, посвященным молекулярно-генетическим аспектам заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе АГ, ИБС, фибрилляции предсердий, также уделяется достаточное внимание (Елисеева М.Р., 2004, Хамидуллаева Г.А., 2010, Шек А.Б., 2012, Камилова У.К., 2013, Зокиров Н.У., 2014). Определены взаимосвязь иммунологических сдвигов и состояния симпатико-адреналовой системы при ХСН и их влияние на клиническое течение (М.А. Хужамбердиев, Н.С. Мамасолиев, 2010), а также изучены влияние климатических условий на распространенность ХСН (Зунунов Х.С., 2001, Турсунов Х.Х., 2012), выполнены научно-исследовательские работы, посвященные оптимизации терапии ХСН (Абдуллаев Т.А., 2004, Гадаев А.Г., 2005, Носиров Ш.Н., 2006 г, Тулабоева Г.М., 2012, Аляви А.Б., 2012). Исследование полиморфизма гена АПФ при ДКМП, в нашей Республике ранее не проводилось. А также актуальным остается диагностика ДКМП на ранних стадиях и возможность её дифференциации с кардиомегалиями иного генеза.

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

Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного гранта, контракт №ITD-1109-11.3-41956.»Совершенствование фармакотерапии ХСН у больных некоронарогенной и ишемической этиологии с учетом полиморфизма гена АПФ, содержание цитокинов и гормонального статуса».

Целью исследования является определить клинико-функциональные особенности отдельных вариантов дилатационной кардиомиопатии во взаимосвязи с иммуногенетическим профилем и оценить динамику заболевания и прогноз жизни больных на фоне стандартной терапии ХСН.

Задачи исследования:

удельный вес различных клинических вариантов течения ДКМП в структуре стационарных больных с хронической сердечной недостаточностью;
оценить динамику клинического течения заболевания и гемодинамических параметров ХСН у больных с различными вариантами течения ДКМП с оценкой факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, в различных возрастных группах;

оценить показатели иммунологического статуса (клеточного и гуморального звена иммунитета), уровень провоспалительных цитокинов и титр антител к антигенам ткани миокарда у пациентов ДКМП во взаимосвязи с выраженностью сердечной недостаточности;

определить распределение I/D полиморфных маркеров генов ангиотензин-превращающего фермента у больных ДКМП узбекской национальности с оценкой выраженности структурно-функционального ремоделирования левого желудочка;

оценить особенности влияния длительной терапии ингибиторами АПФ на показатели ремоделирования миокарда и центральной гемодинамики в зависимости от полиморфизма гена АПФ у лиц узбекской национальности, страдающих ДКМП;

провести сравнительную оценку длительного приема стандартной терапии ХСН на клинико-гемодинамические показатели при различных вариантах течения заболевания. Оценить действие иммуномодулятора – глутатиона на показатели иммунного статуса у больных ДКМП ;

на основании комплексного изучения продромальных признаков клинических проявлений заболевания и ранних отклонений функциональных показателей разработать способ определения риска развития ДКМП на доклинической стадии с целью ее ранней профилактики; оценить значимость клинико-функциональных показателей для прогноза жизни больных ДКМП (1год; 2 год;5 лет) и построить прогностическую модель для 1,2,5 летней смертности.

Объектом исследования явились 274 больных с ДКМП, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии, а также 60 здоровых лиц, мужского пола узбекской национальности.

Предметом исследования были венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных биохимических показателей, I/D полиморфизма гена АПФ, провоспалительных цитокинов и иммунологического статуса.

Методы исследования. В работе использованы клинические, биохимические, иммунологические, генетические, инструментальные, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

и перипартальная форма в отличие от идиопатической формы ДКМП ассоциировалась с более молодым возрастом; семейная форма более, чем в 40% случаев наследуется по материнской линии и чаще отмечалось (12%) развитие полной АВ-блокады;

перипартальная форма патологии характеризовалась менее выраженной дилатацией левых отделов сердца и в 38% случаях на фоне стандартной терапии СН сопровождалась полным восстановлением ФВ ЛЖ;

доказано, что по мере ухудшения СН выявлено прогрессивное повышение уровня как крупных, так и мелких ЦИК, при этом высокий уровень титра АТ к тканям миокарда определялся у пациентов, выявленных в

стадии случайной находки, на основании этих результатов был разработан способ определения риска развития ДКМП;

применение глутатиона фоне стандартной терапии СН способствовал достоверному улучшению параметров иммунологического статуса;

на основе интегрального изучения полиморфных маркеров генов РААС были определены генетические детерминанты развития гипертрофии и дилатации ЛЖ у больных ДКМП, доказана негативная роль носительства D-аллеля I/D полиморфного маркера гена АПФ в риске развития выраженной дилатации ЛЖ у больных ДКМП лиц узбекской национальности;

были определены особенности антире моделирующих влияний лизиноприла с учетом полиморфных маркеров генов АПФ, при этом показана позитивная динамика показателей эхокардиографии в большей степени проявлявшаяся в группе больных с DD-генотипом;

были выявлены предикторы ближайшего неблагоприятного исхода, которыми являлись семейная форма, молодой возраст, которые характеризовались быстро прогрессирующим течением и сопровождалась достоверным увеличением смертности в течение первых 2 лет наблюдения от манифестации явлений СН;

на основании многофакторного регрессионного анализа была создана прогностическая модель; регрессионный анализ показал, что высокий ФКСН (III-IVФК), низкий уровень АД, молодой возраст, изменения комплекса QRS, желудочковые аритмии высоких градаций и увеличение КСО более 178 мл достоверно ухудшали прогноз жизни больных ДКМП.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

на основании данных комплексного лабораторно-инструментального обследования разработаны и внедрены в клиническую практику способ определения риска развития ДКМП в доклинической стадии; «Способ определения риска развития дилатационной кардиомиопатии» (Агентство по интеллектуальной собственности РУз, патент на изобретение № IAP 05198;

по результатам исследования получены конкретные научно-технические разработки, позволяющие выявить предикторы развития тяжелой СН у больных ДКМП с учетом полиморфизма гена АПФ, что, возможно, позволит улучшить результаты лечения с дифференцированным использованием препаратов стандартной терапии СН. Реализация результатов исследований станет основой создания генетического «паспорта» больных ДКМП среди населения Узбекистана, а также базой для разработки в дальнейшем уникальных методов генной терапии;

следует иметь повышенную настороженность в отношении развития высоких степеней нарушения АВ проводимости у пациентов с семейной формой ДКМП, особенно при наличии блокад (АВ блокада I степени с БЛНПГ). Этим пациентам предпочтительно проводить установку ЭКС при минимальных ЭКГ признаках нарушений проведения;

Достоверность результатов исследования обосновывается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных исследований, достаточным объемом выборки больных

ДКМП, с применением современных статистических методов клинических, лабораторно-инструментальных, генетических, иммунологических методов исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в следующем: комплексное исследование уровня провоспалительных цитокинов, титра АТ к тканям миокарда, аутоиммунных реакций гуморального типа позволит определить степень повреждения тканей сердца у больных с различными вариантами ДКМП, оценить риск развития осложнений и выявить группы больных с ближайшим неблагоприятным прогнозом. Для оценки риска развития выраженной дилатации и большей массы миокарда ЛЖ у больных ДКМП лиц узбекской национальности представляется целесообразным проводить генотипирование на носительство «повреждающих» аллелей I/D полиморфного маркера гена АПФ. Выявление «повреждающих» аллелей полиморфных маркеров генов РААС, ассоциируемых с патологическим ремоделированием ЛЖ, открывает новые возможности ранней профилактики осложнений ДКМП.

Практическая значимость результатов исследования: исследованием доказано - проведение курсов неспецифической иммунотерапии препаратом глутатиона у больных ДКМП позитивно влияет на клинический статус, улучшает печеночную функцию и достоверно снижает частоту повторных госпитализаций связанных с дестабилизациями СН. С учетом более высокой эффективности глутатиона можно рекомендовать его для включения в схему комплексного лечения ДКМП со сниженным иммунологическим статусом. Больным с ДКМП необходимо проводить оценку риска смертельного исхода. Для этих целей разработана шкала баллов. Повторную оценку риска, следует проводить не реже, чем 1 раз в год.

Внедрение результатов исследования.

На основании полученных результатов для диагностики ДКМП на ранних стадиях развития, улучшения дифференциальной диагностики и оптимизации тактики лечения с внедрением дополнительных методов терапии:

был получен патент на изобретение № IAP 05198 «Способ определения риска развития дилатационной кардиомиопатии». Способ с использованием клинико-лабораторных и инструментальных данных дает возможность определить риск развития ДКМП на доклинической стадии заболевания и на основании ранней диагностики предотвратить развитие осложнений;

была внедрена методическая рекомендация «Андрогенный статус больных дилатационной кардиомиопатией и возможности комбинированной тестостероном» (Заключение министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/113от 30 мая 2018 г.), оценивающая андрогенный статус пациентов; методика позволяет оптимизировать терапию ДКМП с использованием тестостерона у лиц с низким его уровнем;

выявление ДКМП в доклинической стадии, оценка риска развития заболевания, новые подходы к дифференциальной диагностике и лечению

были внедрены в практическое здравоохранение, в практику отделений Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (РСНПМЦК), Сырдарьинского, Сурхандарьинского, Кашкадарьинского, Джизакского и Наманганского кардиодиспасера. Методические рекомендации были внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии Ташкентского института усовершенствования врачей (Заключение министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/70 от 4 апреля 2018 г.). Внедрение результатов исследования в практику позволило улучшить раннее выявление, оптимизировать терапию, улучшить качество жизни пациентов и снизить необходимость в частых госпитализациях.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования доложены и обсуждены на 39 научно-практических конференциях, в частности на 30 международных и 9 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 124 печатных работы, из них 26 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 10 в зарубежных научных журналах, получен патент на изобретение на тему: «Способ определения риска развития дилатационной кардиомиопатии», 1 монография в соавторстве.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 184 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Эволюция взглядов на проблему классификации, распространенности и этиопатогенеза дилатационной кардиомиопатии**» представляется обзор литературы, состоящий из трех подглав, в которых приводятся сведения о ДКМП, этиология, классификация кардиомиопатий, распространенность данной патологии, а также современные принципы лечения и прогноз жизни больных с ДКМП на фоне консервативной и немедикаментозной терапии.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала и методы исследования**» приведены данные по общей характеристике обследованных больных, клинические, функциональные,

иммуноферментные и молекулярно-генетические методы исследования. За 14 летний период (1998-2012) сформирован банк данных 514 больных с ДКМП. По результатам анамнеза, клинико-функциональных методов исследования больные ДКМП были разделены на 4 варианта течения. Семейная форма была диагностирована у 58 больных, что составило 11,3%; из них у 50 больных был известен прогноз жизни (I-группа). Перипартальная форма кардиомиопатии была диагностирована у 68 пациенток, что составило 13,2%, из них 50 пациенток включены в исследование (II гр). III группу составили 154 пациента ДКМП (29,9%), у которых симптомы ХСН дебютировали после перенесенной острой респираторной инфекции (ОРИ), из них в исследование участвовали 79 больных. В IV группу вошли 234 больных (45,5%), у которых не удалось выявить каких-либо причинных факторов. Из них в исследование включено 95 пациентов. Таким образом, всего в исследование было включено 274 больных ДКМП с известным прогнозом жизни, средний возраст составил $38,5 \pm 0,7$ лет. Давность заболевания варьировала в среднем $12,1 \pm 0,8$ мес.

Научное исследование выполнено на базе РСНПМЦК. Диагноз ДКМП устанавливался в соответствии с критериями Рабочей группы ВОЗ по кардиомиопатиям (1995г).

Всем больным проводились лабораторные и инструментальные методы диагностики, включающие ЭКГ, для оценки параметры внутри сердечной гемодинамики проводили эхокардиографию (ЭхоКГ), Качественная и количественная характеристика аритмий изучалась по данным суточного Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ), с целью определения кардиоторакального индекса (КТИ) проводилась рентгенкардиографию, в качестве теста с физической нагрузкой использовался 6-минутный прогулочный тест, оценка клинического состояния оценивалась по шкале «ШОКС». У части больных проводилась коронароангиография и иммуноферментные исследования крови. Для молекулярно-генетического исследования использованы образцы ДНК 102 больных с ДКМП узбекской национальности. Контрольную группу составили 60 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными. В схему стандартной терапии (СТ) входили: ингибиторы АПФ - лизиноприл в дозе 5-10 мг в сутки, β -блокатор-бисопролол 5-10 мг в сутки, спиронолактон в дозе 50-100 мг в сутки, петлевые диуретики. Дигоксин 25 мг в сутки, амиодарон 200-400 мг в сутки, варфарин 2,5 мг в сутки по показаниям.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ «Biostaticsforwindows, версия 4,03». Вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное (стандартное) отклонение (SD), стандартную ошибку среднего арифметического (m). Значимость различий определяли согласно критерию t Стьюдента в случае нормального распределения признака. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовался критерий χ^2 . С целью оценки риска смерти использовался метод множественной пошаговой логистической регрессии. Множественной логистической регрессии

проводилось с помощью пакета статистических программ «SPSS. Statistics 20.0». Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Распространенность, особенности клинико-функционального состояния, иммунологической картины и прогноз у больных с различными формами дилатационной кардиомиопатии»** освещены характерные особенности различных вариантов ДКМП. За прошедший срок в клинике РСЦК прошли стационарное лечение 514 больных с ДКМП. При этом если с 1998 г до 2005 г среди 7040 больных ХСН ДКМП выявлялось у 110 (1,6%) пациентов, то последующие 2006-2012 гг. это соотношение увеличилось до 404 (6,3%) пациентов среди 6370 больных ХСН (таблица №1). Обращает на себя внимание достоверное увеличение встречаемости этой патологии у женщин с диагнозом послеродовой кардиомиопатии.

Таблица №.1

Частота встречаемости различных вариантов ДКМП

Клинические варианты, n=514	1998-2005 г, n=110		2006-2012 гг, n=404	
Идиопатическая форма	46	41,8%	188	46,5%
Воспалительная форма	49	44,5%	105	25,9%
Семейная форма	10	9,1%	48	11,8%
Послеродовая форма	5	4,5%	63	15,6%*

Различия показателей достоверны (*- $p < 0,05$) в сравнении между группами.

Среди обследованных нами больных (n=274) симптомы СН при первичном обращении регистрировались у всех больных, за исключением пациентов, выявленных в стадии случайной находки (ССН) (4,4%). Пациенты, обратившиеся в консультативную поликлинику, имели III (53,6%) и IV (31%) ФК ХСН по NYHA. Анализ данных ЭКГ и ХМЭКГ показал, что наиболее часто встречающимися ЭКГ-признаками являются следующие: отсутствие нарастания амплитуды зубца «R» и глубокий зубец «S» в правых грудных отведениях, а также высокий зубец «R» в левых грудных отведениях (45,2%). Полная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) - у 47 (17%) больных, которая встречалась в 3 раза чаще, чем блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) - 16 (6%) случаев ($p < 0,01$). У 44 (16%) больных были выявлены патологические зубцы Q или QS, как следствие выраженного фиброза сердечной мышцы. В результате анализа ЭКГ больные с ДКМП были разделены на 4 группы. В 1-ю группу включали больных (n=47), у которых на ЭКГ регистрировалась блокада ЛНПГ. 2-ю группу составили 47 пациентов, у которых на ЭКГ был выявлен псевдо-Q и/или QS зубец. 3-ю группу составили 124 пациента, для которых характерным на ЭКГ явилось лишь снижение амплитуды зубца R, глубокий зубец S в правых грудных, и высокий зубец R в левых грудных отведениях. У остальных пациентов на ЭКГ была выявлена БПНПГ - 16 (5,8%) пациентов и блокада передний и

задней ветви ЛНПГ (44 пациентов), эти пациенты были исключены из данного фрагмента исследования.

Сравниваемые группы достоверно не различались ни по возрасту, ни по длительности заболевания. Ряд объективных показателей, свидетельствующих о наличии правожелудочковой СН, таких как асцит, периферические отеки, достоверно чаще встречались в группе с блокадой ЛНПГ и псевдо зубцом-Q, а также более тяжелый ФК ХСН также наблюдался в I ($3,5 \pm 0,1$) и II ($3,3 \pm 0,1$) группах по сравнению III гр ($3,1 \pm 0,1$; $p < 0,01$). Наличие БЛНПГ и патологический зубец-Q ассоциировались с более частой регистрацией желудочковой экстрасистолы высоких градаций и АВ-блокадой I ст. Сравнительный анализ внутрисердечной гемодинамики установил наличие значимых различий: повышение показателей КДР - на 9,2% и 3,2%, КСР - на 12,5% и 5,1%, при этом показатель ФВ был ниже на 12,1% ($33 \pm 1,6\%$) и 16% ($32 \pm 1,2\%$) в I и II группах, соответственно (III гр. ФВЛЖ $37 \pm 0,8$; все $p < 0,05$).

Следующим фрагментом нашего исследования явилось изучение особенностей клинического течения и прогноза жизни больных с семейной и перипартальной (ПКМП) формой кардиомиопатии. Для сравнительной оценки были сформированы две группы: I гр.- 50 больных с семейной формой ДКМП и II гр. – 95 больных со идиопатической формой, сопоставимой по тяжести СН, полу и давности болезни. При сравнительном анализе выявлено развитие семейной формы заболевания в более молодом возрасте ($37,5 \pm 1,5$ и $41,4 \pm 1,2$ лет; $p < 0,001$). Сравнительный анализ ЭКГ-параметров показал, что нарушение АВ-проводимости I- степени встречалось с одинаковой частотой в обеих (22,2% и 23%, соответственно) группах. Вместе с тем, в группе пациентов с идиопатической формой, у 1 (1,05%) больного спустя 5 лет произошло усугубление нарушения АВ-проводимости до III степени, в то время как в группе с семейной формой ДКМП - у 6 (12%) из 50 больных, АВ-блокада достигла III степени ($p < 0,01$).

Было выявлено, что в 21 (42%) случае заболевание передавалось по материнской линии (у 12 семей); в 5 (10%) случаях передавалось по отцовской линии (у 5 семей). В 11 (22%) случаях (у 7 семей) также страдали кровные родственники (братья и сестры), у остальных 13 (26%) пациентов семейный анамнез показал, что, как минимум, один из членов семьи умирал внезапно или от нарастания явлений СН в возрасте до 35 лет.

В результате изучения ближайшего и отдаленного прогноза жизни больных с семейной формой заболевания к концу 1 года наблюдения было зафиксировано 17 (34%) случаев (сред. возраст $32,7 \pm 2,7$ лет) с летальным исходом. В течение второго года наблюдения умерло еще 6 больных (46%), из них 5 (83%) случаях возраст пациентов не превышал 35 лет. Необходимо отметить, что число умерших после 24 месяцев наблюдения, составило 11 (22%), т.е. статистически значимо меньше ($p < 0,01$) по сравнению с количеством больных, умерших до 24 месяцев наблюдения ($n=23$), причем их средний возраст ($46,4 \pm 2,7$ vs $32,6 \pm 2,1$ лет) достоверно превышал возраст пациентов, умерших в первые 2 года наблюдения. В группе с идиопатической формой ДКМП ($n=95$) было зарегистрировано 18 (18,9%) летальных

исходов в течение первого года, что было достоверно меньше по сравнению с семейной формой ДКМП (34%; $p < 0,05$). При этом в целом по группе у больных в возрасте до 35 лет летальный исход был установлен у 9 (33,3%) из 27 больных, а в возрасте старше 35 лет зарегистрировано 9 (12,8%) случаев смерти из 68 пациентов ($\chi^2 = 3,8; p < 0,05$). Изучение прогноза жизни больных с длительным периодом наблюдения выявил, что летальность в I и II группе составила 68% ($n = 34$) и 64% ($n = 61$) соответственно ($p > 0,05$).

Следующим фрагментом нашего исследования явилось изучение особенностей клинического течения и прогноза жизни пациентов с ПКМП. В исследование включено 50 пациенток ПКМП (I группа). Группу сравнения составили 43 больных с идиопатической ДКМП женского пола (II группа). Средний возраст пациенток с ПКМП оказался достоверно моложе, чем у пациенток с спорадической формой ДКМП ($28,2 \pm 0,8$ и $38,1 \pm 2,1$ лет; $p < 0,001$).

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики выявил превалирование линейных размеров левых отделов сердца у пациенток с идиопатической ДКМП. Так, у данной группы значения линейного размера ПЖ – на 14,7% ($3,4 \pm 0,1$ vs $3,9 \pm 0,1$), КДР – на 10,7% ($6,5 \pm 0,1$ vs $7,1 \pm 0,1$) и КСР – на 11,3% ($5,3 \pm 0,1$ vs $5,9 \pm 0,1$) были достоверно больше, чем в группе с ПКМП (все $p < 0,01$), при отсутствии разницы между группами по ФВ ЛЖ ($36 \pm 1,4$ и $33,3 \pm 1,3\%$; $p > 0,05$).

Изучение динамики заболевания при длительном наблюдении показало, что у пациенток с ПКМП на фоне 12-ти месячной стандартной терапии СН полное восстановление функции ЛЖ (ФВ ЛЖ $> 55\%$), отмечалось в 38% случаев, что четырехкратно превышало эффективность аналогичной терапии в группах сравнения: у пациенток с идиопатической ДКМП (9,3%) и семейной формой заболевания (9,8%). Результаты изучения ближайшего прогноза жизни больных с ПКМП выявили, что к концу 1 года наблюдения летальность составила 4 (8%) случая. Во II гр. аналогичные показатели составили: 5 (11,6%) случаев. В общей сложности летальность за 5 лет составила 15 (30%) и 17 (39,5%) человек, соответственно, остальные 35 (70%) пациенток наблюдались от 4 до 12 лет. В последующем (13 и 14 летнего наблюдения) в группе с ПКМП в 2 случаях летальный исход наблюдался по причине прогрессирования СН ($n = 17/34\%$), при этом выживаемость составила 66% ($n = 33$). Изучение прогноза жизни больных во II группе показало, что в последующие 5 лет дополнительно погибли еще 5 пациенток. В 4 случаях больные скончались за периоды 12- и 13-летнего наблюдения. По общему количеству смертельных исходов отмечено достоверное их превалирование в группе с идиопатической ДКМП ($n = 26/60,4\%$; $\chi^2 = 5,5/ p = 0,02$).

В четвертой главе диссертации **«Особенности функционирования иммунной системы при различных формах дилатационной кардиомиопатии, влияние полиморфизма гена АПФ на клинико-функциональные показатели у больных ДКМП узбекской национальности и способ определения риска развития заболевания»** представляются результаты изучения взаимосвязи маркеров воспаления (СРБ), АТ к тканям миокарда

ипровоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) с клинико-функциональными параметрами тяжести течения ХСН у больных с различными формами ДКМП. Со стороны лабораторных данных регистрировались более высокая концентрация провоспалительных цитокинов, (ФНО- α ; $8,6 \pm 0,8$ vs $4,6 \pm 0,8$ пг/мл), (ИЛ-6; $7,9 \pm 0,5$ vs $3,4 \pm 0,3$ пг/мл), маркеров воспаления ($7,2 \pm 0,6$ vs $2,3 \pm 0,6$ пг/мл) и АТ к тканям миокарда ($101,7 \pm 14,3$ vs $33,3 \pm 2,6$; все $p < 0,01$) в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц.

В зависимости от ФК СН были сформированы 5 групп: I группу составили 10 больных (10%) выявленных в стадии случайной находки (ССН), II группу - 15 (15%) пациентов с ХСН II ФК, III группу - 40 (40%) больных с ХСН III ФК, IV группу - 35 (35%) больных с ХСН IV ФК, из которых, 12 (34,3%) пациентов (V группа) имели рефрактерную СН (РСН) с явлениями сердечной кахексии (СК) (Таблица №2).

Таблица №2

Уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), СРБ, АТ к тканям миокарда в сыворотке крови и показатели Эхо-КГ у больных ДКМП в зависимости от тяжести ХСН (M+m)

Показатель	I группа (ССН) (n=10)	II группа (II ФК) (n=15)	III группа (III ФК) (n=40)	IV группа (IV ФК) (n=23)	V группа (IVФК+СК) (n=12)
СРБ, мг/л	$2,2 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,9$	$6,8 \pm 0,9^*$	$8,4 \pm 1,1^{**}$	$10,6 \pm 1,4^{**\heartsuit}$
ИЛ-6, пг/мл	$4,9 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,6^{**}$	$10,4 \pm 1,5^{**}$	$11,1 \pm 0,6^{**}$
ФНО- α , пг/мл	$6,2 \pm 1,1$	$5,2 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,5$	$12,7 \pm 1,3^{**\heartsuit}$	$15,3 \pm 3,8^{**\heartsuit}$
АТ к тканям миокарда, титр	128 ± 24	$92,5 \pm 16,8$	$88,2 \pm 21,2$	$69,6 \pm 12,4^*$	$66,1 \pm 17,5^*$
КДР ЛЖ, см	$6,5 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,1^*$	$7,3 \pm 0,1^{**\heartsuit}$	$8,1 \pm 0,3^{**\heartsuit\spadesuit}$
КСРЛЖ, см	$5,1 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,1^{**}$	$6,2 \pm 0,1^{**\heartsuit}$	$6,8 \pm 0,2^{**\heartsuit\spadesuit}$
ФВ, %	$41,5 \pm 1,8$	$42,8 \pm 3$	$34 \pm 1,3^{**}$	$30 \pm 2^{**}$	$29 \pm 2^{**}$

Примечание. Различия показателей достоверны (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$) в сравнении между группами: $\spadesuit$ - I группа; $\clubsuit$ - II группа; $\heartsuit$ - III группа; $\diamondsuit$ - IV группа; Δ - V группа.

Изменение концентраций исследуемых цитокинов и маркеров воспаления в сыворотке крови у больных ДКМП характеризовались статистически значимым их повышением по мере прогрессирования тяжести СН: от минимальных отклонений в группе ДКМП в ССН до максимального уровня в группах с ХСН IV ФК, особенно с явлениями СК (Таблица №2). Иммунологический мониторинг в зависимости от ФК ХСН выявил 4х-кратное увеличение титров АТ к тканям миокарда у больных ДКМП в ССН и минимальный титр у больных с IV ФК и с явлениями СК по сравнению с контрольной группой. При этом у пациентов ДКМП, выявленных в ССН зарегистрирован самый высокий уровень АТ к тканям миокарда в крови, превышающий данный показатель у пациентов с IV ФК на 84% (оба $p < 0,05$).

По мере усугубления СН отмечалось увеличение линейных показателей ЛЖ, а также прогрессивное снижение ФВ ЛЖ. Следующим этапом нашего исследования явились изучение и оценка сдвигов клеточного и гуморального звеньев иммунного статуса (ИС) у больных ДКМП с различными ФК ХСН.

При анализе параметров клеточного звена иммунитета наблюдалось достоверное снижение общей популяции Т- лимфоцитов (CD3+,%) на 14,8% ($59 \pm 1,5$ vs $51 \pm 0,6$) и концентрации Т-хелперов (CD4+) на 21,6% ($33,8 \pm 1,1$ vs $26,5 \pm 0,3$) по сравнению с группой контроля (все $p < 0,01$). Концентрация Т-супрессоров (CD8+) была на 31% выше, вследствие чего отмечается достоверное низкое соотношение ИРИ(CD4+/CD8+) у лиц ДКМП на 23% ($1,5 \pm 0,05$ vs $1,15 \pm 0,02$) по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$).

Подтверждением активации гуморального звена иммунитета у больных с ДКМП явилось повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Средние концентрации крупных ЦИК (3%) достоверно превышали показатель контрольной группы ($8,5 \pm 1,3$ vs $24 \pm 1,5$), также как и мелких ЦИК(4%) (трехкратно) ($14,2 \pm 1,2$ vs $43 \pm 2,4$), что свидетельствует о развитии аутоиммунных процессов в организме пациентов ДКМП.

При анализе параметров клеточного звена иммунитета с различными вариантами ДКМП выявлен Т-клеточный дефицит у всех обследованных групп по сравнению с контрольной группой. Снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3) во всех группах произошло за счет угнетения (CD4)-лимфоцитов. Одним из важнейших критериев, отражающих состояние иммунодефицита, является иммунорегуляторный индекс (ИРИ), об этом свидетельствует достоверное снижение отношения CD4/CD8 или ИРИ во всех группах, по сравнению с контрольной группой.

Следующим этапом наших исследований явилось изучение характера иммунологических изменений у больных ДКМП с различными ФК ХСН.

По мере прогрессирования СН было выявлено достоверное угнетение клеточного звена иммунитета (Таблица №3). Интересно отметить, что у пациентов, выявленных в ССН оказались самыми низкими уровни Т-лимфоцитов и Т-хелперов, что предполагает вероятность развития ДКМП на фоне исходно измененной иммунореактивности организма, т.е. зависит от наследственных дефектов иммунной системы. Так, по мере усугубления ХСН прогрессивно нарастали аутоиммунные реакции, в частности, средние концентрации крупных ЦИК во всех группах достоверно превышали показатель контрольной группы, аналогичная картина наблюдалась и со стороны мелких ЦИК(все $p = 0,01$).

Для изучения влияния стандартной и комбинированной терапии (СТ +глутатион) на показатели клеточного и гуморального звена иммунитета проводилось исследование у 46 больных ДКМП, у которых наблюдалось снижение иммунологического статуса. Больные были разделены на 2 группы: пациенты I-группы получали стандартную терапию (СТ) ХСН в сочетании с глутатионом ($n=25$); пациенты II-группы ($n=21$) получали лишь СТ ХСН. Суточная доза глутатиона составила 600 мг, вводилась внутривенно струйно (1 месяц).

Таблица №3

**Состояние клеточных и гуморальных факторов иммунитета при ДКМП
в зависимости от ФК ХСН, (M±m)**

Иммунологические параметры	Контроль (n=29)	I группа (СН)	II группа (II ФК)	III группа (III ФК)	IV группа (IV ФК)
CD3+, %	59,4±1,5	46±1***	52±1,3**	50±1***	50±1***
CD4+, %	33,8±1,1	25±0,6***	27±0,9***	27±0,6***	25±0,4***
CD8+, %	18,4±0,5	22±1,4**	25±1,1***	23±0,7***	24,5±1,1***
CD4+ / CD8+	1,5±0,05	1,2±0,1**	1,1±0,1**	1,2±0,04***	1,1±0,05***
ЦИК 3%, <20	8,5±1,3	17±3**	22±3***	23±3***	25±2***
ЦИК 4%, <40	14,2±1,2	25±5**	40±5***	48±4***	52±4***

Примечание. Различия между контрольной группой и больными достоверны: *-
p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Достоверные различия при сравнении исходных данных и данных, полученных после месячной терапии Гл в I-группе, в основном, касались Т-клеточного звена иммунитета. Выявленная положительная динамика в клеточном звене иммунитета характеризовалось повышением уровня CD3+ на 5,4 % (с 49,5±1,3 до 52±1,1; p>0,05), CD4+ на 14% (с 24,4±0,9 до 27,8±0,4; p<0,01) и CD8+ на 2,8% (с 24,4±0,9 до 25,2±1,1; p>0,05), что способствовало достоверному улучшению ИРИ на 22,6% (с 1,06±0,03 до 1,3±0,03; p<0,001). В то же время, в группе больных ДКМП, получающих лишь СТ ХСН, анализируемые показатели иммунитета оставались практически неизменными.

При этом концентрации ЦИК, как крупных, так и мелких, имели тенденцию к стабилизации, в то время как в группе, получающих лишь СТ ХСН, анализируемые параметры оставались на высоком уровне, касающиеся как крупных (p<0,01), так и мелких ЦИК (p<0,01).

У пациентов, получавших глутатион, при наблюдении в течение года количество декомпенсации СН было достоверно меньше (с 4,8±0,2 до 2,1±0,1 и с 4,7±0,1 до 4,3±0,1 соответственно I и II гр; p<0,01). На фоне терапии отмечается тенденция к уменьшению активности ферментов АлАТ и АсАТ в обеих исследуемых группах. Тем не менее, в группе больных получавших глутатион, печеночная функция улучшилась значительно, при этом общего билирубина снизился на 38% (с 29,1±2,9 до 18,3±2,1мг/моль/л; p<0,01) за счет снижения непрямого билирубина на 36%.

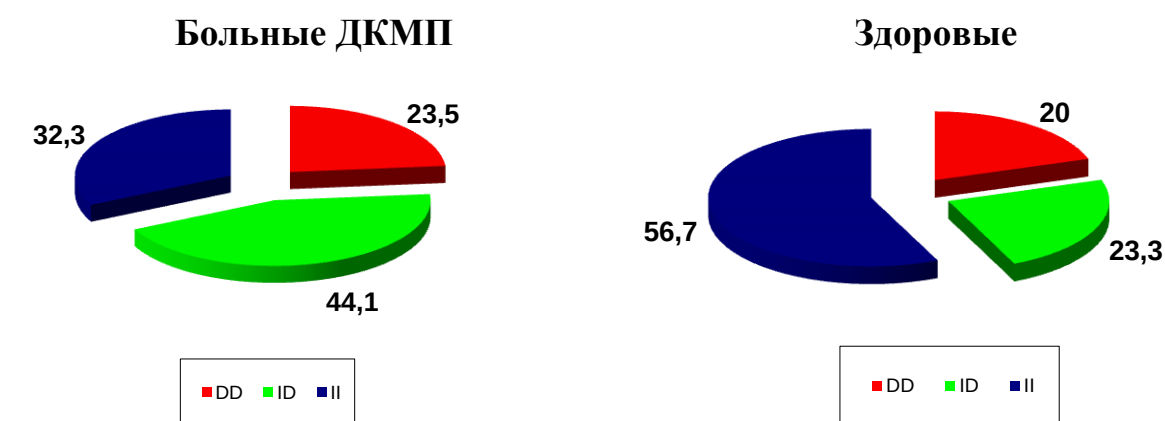
Одной из задач исследования явилось изучение ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ со структурно-функциональными состояниями миокарда ЛЖ и оценка влияния стандартной терапии СН на параметры внутрисердечной гемодинамики в зависимости от полиморфизма гена АПФ у лиц узбекской национальности, страдающих ДКМП.

Было обследовано 102 больных с ДКМП со II-IV ФК ХСН (по NYHA). Все больные находились на стандартной терапии СН. Среднесуточная доза лизиноприла составила 9,7±0,4мг/сут.

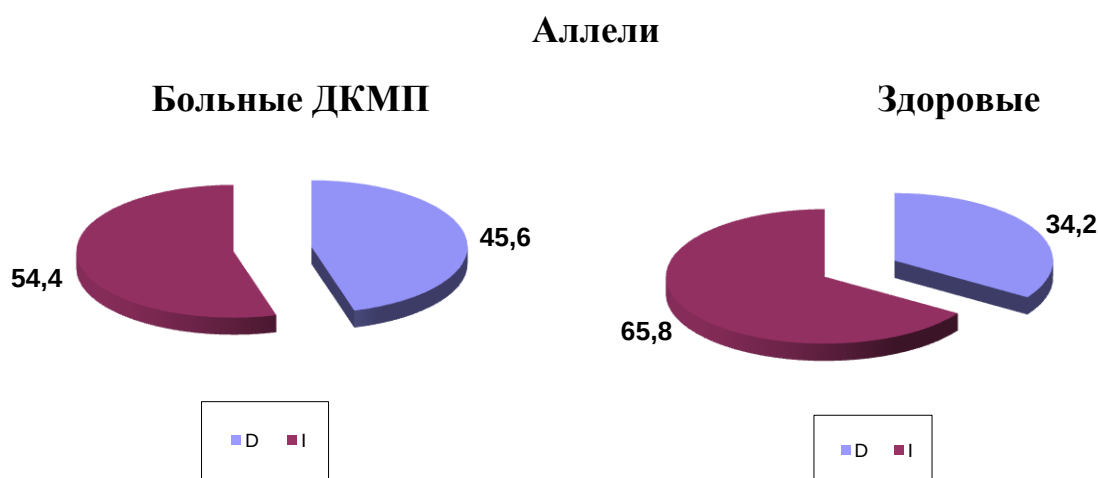
Анализ частоты распределения генотипов I/D полиморфизма гена АПФ у больных с ДКМП узбекской национальности выявил, что DD-генотип встречался у 24 (23,5%) пациентов, ID-генотип у 45 (44,1%), II-генотип у 33 (32,3%) , ($\chi^2=10,09$, $df=2$, $P=0,006$) (Рис1). Частота распределения аллелей у больных с ДКМП было следующим: I-аллель выявлен в 111 (54,4%) случаях, D-аллель – в 93 (45,6%) случаях.

В группе контроля генотипы и аллели I/D полиморфизма гена АПФ были распределены следующим образом: DD-генотип встречался у 12 (20%), ID-генотип – у 14 (23,3%), II-генотип – у 34 (56,7%) здоровых лиц, при этом D-аллель был выявлен в 38(31,6%) случаях и I-аллель – в 82 (68,3%) случаях ($\chi^2=6,08$, $df=1$, $P=0,01$).

Полученные результаты демонстрируют достоверное преобладание частоты встречаемости D-аллеля и I/D генотипа I/D полиморфизма гена АПФ у больных с ДКМП узбекской национальности по сравнению со здоровыми лицами.



$$\chi^2=10,09, df=2, P=0,006;$$



$$\chi^2=6,08, df=1, P=0,01;$$

Рисунок 1. Распределение генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена АПФ у лиц узбекской национальности.

Носительство D-аллеля и I/D генотипа I/D полиморфизма гена АПФ ассоциировалось с достоверным увеличением относительного риска развития ДКМП у лиц узбекской национальности [OR1,81; (95% ДИ: 1,13-2,90, $\chi^2=6,08$, $p=0,01$) и OR 2,59; (95% ДИ: 1,27-5,30, $\chi^2=10,09$, $p=0,006$), соответственно].

Изучение особенностей клинических данных обследованных больных, в зависимости от полиморфизма гена АПФ: сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и давности заболевания. Отличия имелись по тяжести течения ХСН. При оценке внутрисердечной гемодинамики обращают на себя внимание более значимые размеры сердца, которые были отмечены у больных с D-аллелем, находящемся как в гомозиготном, так и гетерозиготном положениях по сравнению с носителями I-аллеля.

Сравнительный анализ результатов рентгенкардиометрии показал, что у носителей DD-генотипа ($72,6\pm0,9\%$) КТИ был на 9,6% и 15,5% выше, чем у лиц с ID- ($65,5\pm0,4\%$; $p<0,05$) и II-генотипами ($61,3\pm0,6\%$; $p<0,01$), что подтверждается и по ЭхоКГ данным. А именно, у носителей DD-генотипа КДР ($7,5\pm0,1\text{см}$) преобладал на 2,7% ($p>0,05$) и 5,3% ($p=0,03$), по сравнению с носителями ID- ($7,3\pm0,1\text{см}$) и II-генотипов ($7,1\pm0,1\text{см}$), соответственно. При этом отмечались различия в толщине стенок ЛЖ, т.е. у пациентов, имеющих D-аллель ($0,98\pm0,02\text{см}$), толщина стенок ЛЖ была более выраженной по сравнению с аналогичными показателями II-генотипа ($0,9\pm0,02$; $p<0,01$). Как следствие, у носителей DD-генотипа, ММЛЖ была больше на 4,4% ($p>0,05$) и 17,1% ($p<0,05$) по сравнению с пациентами, имеющими ID- и II-генотипы.

Эффективность лизиноприла определялась в зависимости от I/D- полиморфизма гена АПФ у 90 больных ДКМП. В зависимости от носительства того или иного генотипа больные были разделены на 3 группы: 1-я группа – DD-гомозиготы ($n=18$), 2-я группа – ID-гетерозиготы ($n=42$), 3-я группа - II-гомозиготы ($n=30$).

6-месячная стандартная терапия с подключением Л у больных с разным полиморфизмом гена АПФ оказывала однонаправленное влияние на параметры ЭхоКГ, но в разной степени выраженности. У больных 1-й группы, т.е. с DD-генотипом, через 6 мес. терапии лизиноприлом было отмечено выраженное уменьшение размеров ЛЖ, по сравнению с исходными значениями, о чем свидетельствует уменьшение КДР и КСР на 4% ($p>0,05$) и 8,1 % ($p<0,05$) и существенный прирост ФВЛЖ на 24,3% ($p=0,02$). Во 2-й группе с D-аллелем в гетерозиготном (ID) состоянии также наблюдалось улучшение показателей функций ЛЖ, выражающееся в увеличении ФВЛЖ на 12,1% ($p=0,04$). У больных 3-й группы через 6 месяцев терапии Л достоверных изменений со стороны размеров сердца выявлено не было. Через год во 2-й группе наблюдалась менее выраженная динамика размеров ЛЖ по сравнению с 1-й группой, однако, определялось уменьшение КСР на 8,5% ($p=0,02$), а в 3-й группе - на 5,8 % ($p>0,05$).

Таким образом, отмечена позитивная динамика показателей ЭхоКГ, в большей степени проявлявшаяся в группе больных с DD-генотипом.

Следующим этапом нашего исследования явилось разработка способа определения риска развития ДКМП на доклинической стадии с целью ее ранней профилактики на основании комплексного изучения продромальных признаков заболевания и ранних отклонений функциональных показателей. Поставленная задача решается тем, что пациент проходит стандартное обследование, включающее пять этапов: 1 этап: Первичный осмотр врача.

2 этап: Регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях. 3 этап: Рентгенография грудной клетки с определением КТИ ($\text{КТИ} > 55\%$). 4 этап: Проведение трансторакальной эхокардиографии. Новизна такого способа обследования состоит в том, что если полученные в результате стандартного обследования данные не соответствуют критериям ВОЗ, то есть они не констатируют, что у пациента развивается ДКМП, то ему проводят анализ крови на уровень антител к тканям миокарда. 5 этап: Выявление специфических аутоантител к тканям миокарда в сыворотке больных в титре, на основании чего определяются риск развития ДКМП. Было выявлено, что, несмотря на нормальные результаты общеклинических анализов, уровень АТ к тканям миокарда может быть значительно больше по сравнению с нормой. Было также выявлено, что именно у таких больных риск развития ДКМП наиболее высок. Результат такого анализа может выражаться в следующих показателях: титры 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256 и 1:512. Соотношения 1:8, 1:16, 1:32 считаются нормой, так как определены у здоровых людей. Соотношение 1:64 условно было определено как низкая степень риска развития ДКМП, соотношение 1:128 - как средняя, соотношение 1:256 - как высокая и соотношение 1:512 и выше - как очень высокая. Такая градация на различные степени риска развития ДКМП связана, прежде всего, с тем, что эти соотношения показывают уровень иммунного ответа организма в зависимости от степени поражения миокарда. Проявляется прямо пропорциональная зависимость: чем выше соотношение АТ к тканям миокарда, тем выше степень поражения тканей сердца.

Таким образом, чем выше указанные соотношения, тем больше гибель кардиомиоцитов и тем выше риск развития ДКМП.

Одним из фрагментов нашего исследования явилось изучение влияния однокамерной ЭКС на параметры центральной гемодинамики, клинический статус пациентов ДКМП, осложненной АВ блокадой III степени и брадисистолической формой фибрилляции предсердий.

За указанный период наблюдения у 8 больных с ДКМП развилась полная АВ-блокада, у 2 пациентов ФП перешла в брадисистолическую форму, в связи с чем им требовалась имплантация ЭКС.

Анализ клинического статуса пациентов с АВ-блокадой III степени выявил, что все пациенты относились тяжелой категории больных, которые имели III (75%) и IV (25%) ФК ХСН. У 4 (50%) больных АВ-блокада III степени развилась в раннем периоде наблюдения, т.е. в течение 12 месяцев от начала заболевания, причем все пациенты относились к семейному варианту ДКМП. В остальных (50%) случаях развитие полной АВ-блокады наблюда-

лось в отдаленные сроки (через 24 месяца и более) на фоне прогрессирования дилатации полостей сердца.

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что у пациентов с семейной формой ДКМП полная АВ-блокада развивается как в ранние сроки наблюдения (n=4, 8%), так и в отдаленном периоде (n=2, 4%), в то время как у пациентов с воспалительной и идиопатической формой ДКМП нарушение проводимости развивается редко и, в основном, в отдаленном периоде наблюдения. У пациентов ПКМП ни в одном случае данный вид нарушения проводимости не выявлен.

Следует отметить, что в одном случае с семейной формой ДКМП нам удалось установить двухкамерный ЭКС с функцией дефибриллятора. В 7 (70%) случаях был имплантирован однокамерный ЭКС. В двух (20%) случаях по психологическим и экономическим причинам не был имплантирован ЭКС. После имплантации однокамерного ЭКС в режиме VVI с навязанной частотой импульса от 64-70 уд/мин у всех пациентов (80%) отмечено улучшение общего состояния в виде отсутствия синкопальных состояний, уменьшения головокружений, уменьшения симптомов СН, что и было отмечено у 8 (80%) пациентов. Параметры внутрисердечной гемодинамики до и после имплантации ЭКС, свидетельствуют об улучшении инотропной функции сердечной мышцы со стабилизацией внутрисердечной гемодинамики, без статистически значимого характера, при этом в целом по группе ФВЛЖ до и после имплантации ЭКС составила $27,9 \pm 3,3$ и $30,9 \pm 4,5\%$ соответственно. Результаты нашего исследования могут свидетельствовать о том, что при индивидуальном подборе режимов стимуляции на адекватно подобранной лекарственной терапии, даже однокамерная стимуляция способна не усугублять параметры центральной гемодинамики.

В пятой главе диссертации **«Разработка прогностической модели на основе многофакторного анализа значимости клинико-функциональных показателей в оценке риска смерти больных с различным вариантом течения дилатационной кардиомиопатии»** представлены оценка значимости для прогноза жизни больных ДКМП клинико-функциональных показателей и построение прогностической модели для 1,2,5 летний смертности.

Для решения данной исследовательской задачи проведено 5-летнее проспективное наблюдение за 205 больными с ДКМП. В данный раздел исследования включены больные, имеющие полный набор необходимых клинико-инструментальных показателей, полученных на первичном этапе обследования, с точно установленным исходом на конец наблюдения. К концу первого года наблюдения умерло 55 (26,8%) больных; к концу 2 года - еще 34 (22,7% из оставшихся 150 больных). К окончанию 5-летнего наблюдения в живых осталось менее 1/3 пациентов (64 из 205; 31,2%).

Для выявления значимых предикторов летальности у больных с ДКМП проведен анализ 76 показателей, полученных при первичном обследовании, включавшем сбор анамнеза, ЭКГ, ЭХОКГ, ХМЭКГ, анкетирование, функциональные тесты и иммунологические маркеры.

На начальном этапе данного раздела исследования взаимосвязь между каждым из изучаемых клинико-функциональных показателей и наступлением летального исхода в течение 1 года наблюдения изучена с помощью критерия χ^2 Пирсона и однофакторного регрессионного анализа. Относительный риск смерти (**OR**) оценивался по величине экспоненциального коэффициента уравнения регрессии (**Exp(β)**). OR больше 1 имели 9 из 76 изученных показателей. При этом во всех этих случаях доверительные интервалы оценки риска не пересекали значение меньше единицы.

Таблица №4

Факторы риска ближайшего (1 год) смертельного исхода. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

	Факторы риска	Критерий χ^2	Относительный риск смерти(OR) (Exp (β))	95% ДИ	Достоверность
1	Возраст <40 лет	15,4 (P<0,01)	6,1	2,9-37,1	P<0,05
2	Семейная форма	18,2 (P<0,01)	10,1	3,1-42,4	P<0,05
3	ФК СН>III	10,8 (P<0,01)	6,3	2,8-16,2	P<0,05
4	САД<100 мм.рт. ст.	4,9 (P<0,05)	2,6	1,6-10,2	P<0,05
5	Блокады ножек пучка Гиса и/или зубец- Q	3,8 (P<0,05)	1,8	1,2-6,4	P<0,05
6	ЖЭ высоких градаций	4,5 (P<0,05)	2,4	1,5-9,9	P<0,05
7	КСО>178 мл	2,0 (P<0,05)	1,5	1,7-4,5	P<0,05
8	ФВ<34%	2,5 (P<0,05)	1,5	1,2-4,8	P<0,05
9	КСО/КДО>0,66	3,1 (P<0,01)	1,6	1,3-5,7	P<0,05

В связи с этим каждый из 9 обозначенных показателей рассматривался как фактор риска смертельного исхода (Таблица №4). Результаты однофакторного регрессионного анализа свидетельствуют, что риск летального исхода увеличивается в 10 раз при семейной форме ДКМП, в 6 раз - у пациентов молодого возраста и у пациентов с высоким ФК СН. Такие факторы риска, как артериальная систолическая гипотензия, патологические изменения комплекса QRS на ЭКГ, желудочковые экстрасистолы высоких градаций, низкая ФВЛЖ и увеличенный КСО ЛЖ увеличивают риск смерти в 1,5-2,5 раза.

Следующим этапом исследования являлось построение прогностической модели с целью комплексной оценки риска смерти. Для этого использовался метод множественной пошаговой логистической регрессии (Таблица №5). По результатам многофакторного регрессионного анализа клинико-функциональными показателями, вносящими наиболее существенный вклад в вероятность смертельного исхода в течение ближайшего года являются - высокий ФК СН; молодой возраст; артериальная гипотония; блокады ножек

пучка Гиса и/или патологические зубцы Q/QS; частые, парные, групповые желудочковые экстрасистолы; отношение КСО/КДО > 0,66.

Таблица №5

Факторы риска ближайшего (1год) смертельного исхода. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа.

	Факторы риска		$K\beta^*$	$\beta \text{ exp}^{**}$	ДИ 95%	$P < 0,05$	Баллы
1	ФК СН	X1	2,58	14,65	4,6-48,5	$P < 0,01$	15
2	Возраст менее 40 лет	X2	1,52	5,03	2,7-16,2	$P < 0,01$	5
3	САД < 100 мм рт. ст.	X3	1,44	4,26	1,6-11,8	$P < 0,01$	4
4	Блокады ножек пучка Гиса и/или зубец- Q	X4	1,42	3,95	1,5-10,2	$P < 0,01$	4
5	ЖЭ высоких градац	X5	1,58	5,29	3,4-18,9	$P < 0,01$	5
6	КСО/КДО > 0,66	X6	1,18	3,54	1,4-9,8	$P < 0,01$	4
	Константа β_0		-5,97			$P = 0$	

*Коэффициент β **Экспоненциальный коэффициент β

Для упрощения расчета относительного риска смерти на ближайший год введена шкала баллов, отражающая условный вклад каждого признака в вероятность летального исхода. Количество баллов для каждого фактора риска соответствовало величине экспоненциального коэффициента ($\text{Exp}(\beta)$), «восстановленного» до целого числа. Далее проведено сопоставление сумм условных баллов и значений P .

Таким образом, дифференциация степени риска, выраженная в баллах, имеет вид: до 15 баллов – низкий риск смерти; 16-22 балла – средний риск смерти; 23-28 балла высокий риск; более 28 баллов очень высокий риск (таблица №6). Оценка риска смерти на ближайший год, базирующаяся на суммировании условных баллов проста и удобна для использования в клинической практике.

Таблица №6

Таблица условных баллов для прогнозирования риска смерти у больных с ДКМП в течение ближайшего года.

	Фактор риска	Да	Нет
1	> III ФК СН	15	0
2	Возраст менее 40 лет	5	0
3	САД менее 100 мм рт. ст.	4	0
4	Блокады НПГ и/или зубец- Q	4	0
5	ЖА высоких градаций	4	0
6	КСО/КДО > 0,66 мл	5	0
	Сумма баллов пациента		

На последнем этапе данного раздела исследования оценивалась эффективность обозначенных факторов риска в прогнозировании более отдаленных исходов: за 2 года и 5 лет наблюдения. Для каждого этапа последовательно были проведены: однофакторный логистический регрессионный анализ, многофакторный логистический регрессионный анализ, построение прогностической модели с расчетом ее эффективности. Результаты данного раздела исследования представлены в таблице №7.

Таблица №7

Факторы риска смертельного исхода через 2 и 5 лет. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа.

	Факторы риска		2 года		5 лет	
			Кβ*		Кβ*	
1	ФК СН	X1	2,03	P<0,01	2,07	P<0,01
2	Возраст менее 40 лет	X2	1,27	P<0,01	1,02	P<0,01
3	САД<100 мм рт. ст.	X3	1,42	P<0,01	0,78	P>0,05
4	Блокады ножек пучка Гиса и/или зубец- Q	X4	1,35	P<0,05	0,97	P>0,05
5	ЖА высоких градаций	X5	1,46	P<0,05	1,27	P<0,05
6	КСО/КДО >0,66	X6	1,07	P<0,01	1,13	P<0,05
	Константа β ₀		-3,89	P=0	-2,87	P=0

* Коэффициент β

Полученные данные свидетельствуют о том, что через 2 года коэффициенты регрессии, рассчитанные для всех обозначенных факторов, сохраняют свою достоверность и, следовательно, прогностическую значимость. Для 5-летнего прогноза достоверно значимыми остаются ФК СН, молодой возраст, ЖА высоких градаций и значение индекса КСО/КДО >0,66, тогда как изменения комплекса QRS на ЭКГ и низкие цифры САД, зарегистрированные при первичном обследовании, утрачивают свою прогностическую значимость. Для проверки качества созданной модели были оценены ее чувствительность, специфичность и прогностическая точность. Полученные результаты свидетельствуют о высокой прогностической эффективности модели, построенной методом многофакторной логистической регрессии. Ее чувствительность, специфичность и точность в оценке риска одногодичной летальности у больных ДКМП составили 83,6%; 79,3% и 80,4% соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных, поступивших в стационар с синдромом ХСН, ДКМП определяется у 6,3% больных. У большинства из них (45%) не удается определить причины развития заболевания, а среди возможных инициирующих причин наиболее распространенной (30%) была ОРИ, в 13% случаях прослеживалась связь развития заболевания с родами и в 11% ДКМП имела

семейный характер. Следует отметить, что за последние годы отмечается к росту выявляемости пациентов с перипартальной (с 4,5% до 15,6%) заболевания среди обследованного нами контингента.

2. У больных ДКМП с блокадой ЛНПГ или с наличием на ЭКГ псевдо-Q зубца наблюдаются более выраженные деструктивные изменения в миокарде, о чем свидетельствует низкая сократительная способность миокарда, превалирование наличия высоких градаций желудочковых аритмий и нарушение атриовентрикулярной проводимости, сравнительно с больными, у которых эти изменения не регистрируются.

3. У пациентов с семейной формой ДКМП часто (12%) развивается полная АВ-блокада, как в ранние сроки (до 12 месяцев, 8%) наблюдения, так и в отдаленном периоде (через 24 мес, 4%), в то время как у пациентов с воспалительной и идиопатической формой ДКМП нарушение проводимости развивается редко (1,3% и 1,05% соответственно) и, в основном, в отдаленном периоде наблюдения.

4. Семейная и перипартальная формы заболевания в отличие от идиопатической формы ассоциируются с более молодым возрастом; семейная форма в более 40% случаев передается по материнской линии; перипартальная форма характеризуется менее выраженной дилатацией левых отделов сердца, более стабильным течением ХСН (70%).

5. Изучение прогноза жизни продемонстрировало, что более благоприятный прогноз при длительном наблюдении ($61,8 \pm 2,5$ месяцев) отмечался у больных с перипартальной (66%) по сравнению с семейной (32%) и идиопатической (36%) формами данной патологии. Характерно, что у пациентов с семейной формой и у больных ДКМП в возрасте менее 35 лет, заболевание характеризуется быстро прогрессирующим течением, сопровождается достоверным увеличением смертности в течение первых 24 месяцев наблюдения.

6. У больных ДКМП независимо от клинического варианта течения выявлено трехкратное повышение уровня маркеров воспаления (СРБ) ($7,2 \pm 0,6$ мг/л), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ($43 \pm 2,4$), провоспалительных цитокинов (ФНО- α - $8,6 \pm 0,9$ пг/мл; ИЛ-6- $7,9 \pm 0,5$ пг/мл) и титра АТ к тканям миокарда в сыворотке крови ($101,7 \pm 14,3$) относительно группы здоровых лиц, при этом высокий ФК ХСН характеризуется наибольшей концентрацией провоспалительных цитокинов (ФНО- α - $15,3 \pm 3,8$ пг/мл; ИЛ-6- $11,1 \pm 0,6$ пг/мл), воспалительных маркеров (СРБ- $10,6 \pm 1,4$ мг/л), ЦИК ($43 \pm 2,4$) и относительно низким уровнем титра АТ к тканям миокарда ($66,1 \pm 17,5$).

7. У пациентов ДКМП в целом по группе, независимо от вариантов течения и тяжести СН наблюдается достоверное снижение иммуно-регуляторного индекса на 23% по сравнению с группой контроля. При этом самый высокий уровень титра АТ к тканям миокарда определяется у пациентов ДКМП, выявленных в стадии случайной находки и семейной формы данной патологии.

8. У больных с ДКМП узбекской национальности по сравнению со здоровыми лицами выявлено достоверное преобладание частоты встречаемости D-аллеля и ID гетерозиготного генотипа (44,1%) I/D полиморфизма гена АПФ, при этом носительство D-аллеля и ID генотипа ассоциировалось с увеличением относительного риска развития ДКМП. Увеличения размеров сердца (КТИ, КДРЛЖ и ММЛЖ) у пациентов с DD-генотипом гена АПФ были значимо больше сравнительно с пациентами, имеющими II генотип, носители I/D генотипа занимали промежуточное положение. При этом антиремоделирующий эффект лизиноприла был наиболее выражен при DD-генотипе гена АПФ.

9. У пациенток с перипартальной формой заболевания на фоне 12-ти месячной стандартной терапии СН полное восстановление функции ЛЖ отмечалось в 38% случаев, что четырехкратно превышало эффективность аналогичной терапии в группах сравнения: у пациенток с идиопатической ДКМП (9,3%) и семейной формой заболевания (8%).

10. Проведение курсов неспецифической иммунотерапии глутатионом в виде внутривенной инъекций 600 мг/сутки (1 месяц) на фоне стандартного лечения способствует улучшению параметров иммунологического статуса на 22,6% и стабилизации отдельных показателей печеночной функции, при достоверном снижении числа повторных госпитализаций, связанных с дестабилизациями ХСН.

11. Высокий ФК СН, молодой возраст, ЖА высоких градаций и значение индекса КСО/КДО $>0,66$, зарегистрированные при первичном обследовании являются самостоятельными факторами риска смерти для 1, 2 и 5-ти летнего периода наблюдения.

12. Риск летального исхода у больных ДКМП в течение 1 года наблюдения по результатам однофакторного регрессионного анализа увеличивается в 10 раз при семейной форме ДКМП, в 6 раз - у пациентов молодого возраста и у пациентов с высоким ФК СН. Такие факторы риска, как артериальная систолическая гипотензия (САД <100 мм.рт.ст.), патологические изменения комплекса QRS на ЭКГ, желудочковые экстрасистолы высоких градаций, низкая ФВЛЖ ($<34\%$) и увеличенный КСО ЛЖ (>178 мл) увеличивают риск смерти в 1,5-2,5 раза.

13. Высокоэффективная прогностическая модель оценки риска смерти у больных ДКМП в течение 1 года наблюдения, построенная методом многофакторной логистической регрессии включает высокий ФК СН; молодой возраст; артериальную гипотонию; блокады ножек пучка Гиса и/или патологические зубцы Q/QS; частые, парные, групповые желудочковые экстрасистолы; отношение КСО/КДО $>0,66$, зарегистрированные при первичном обследовании. Точностьпрогнозамоделисоставляет 80%.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.26.04.2018.TIB.64.01. ON AWARDING THE
SCIENTIFIC DEGREES AT REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC
AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

KURBANOV NURALI ABDURAKHMONOVICH

**DILATED CARDIOMYOPATHY: CLINIC AND FUNCTIONAL
FEATURES OF PARTICULAR VARIATIONS, IMMUNOGENETIC VIEW
AND LIFE EXPECTANCY OF PATIENTS**

14.00.06 – Cardiology

**DISSERTATION ABSTRACT
of the doctor (DSc) on medical sciences**

TASHKENT – 2018

The theme of the doctoral dissertation (DSc) registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.2.DSc/Tib151.

The dissertation was carried out at the Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology.

The abstract of the doctoral dissertation in the three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been posted on the website of the Scientific Council (www.cardiocenter.uz) and the information – educational portal «Ziyonet» at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Kurbanov Ravshanbek Davletovich
Doctor of Medicine, Academic

Official opponents:

Kamilova Umida Kabirovna
Doctor of Medicine, Professor

Fomin Igor Vladimirovich
Doctor of Medicine, Professor
(Russian Federation)

Nosirov Shomurod Nosirovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization:

**National center of cardiology and internal medicine
named after Mirrahimov**

The defense of the dissertation will be held on «_____» _____2018, at _____ at the meeting of the Scientific Council number DSc.26.04.2018.Tib.64.01. at Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology (Address: 4 Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Uzbekistan. Tel/Fax: (99871) 234-16-67, e-mail: : info@cardiocenter.uz).

The doctoral (DSc) dissertation can be reviewed at the Information-resource center of Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology (is registered under № _____). Address: 4 Osiyo str., Mirzo Ulugbek district, 100052 Tashkent. Uzbekistan. Tel/Fax: (99871) 234-16-67.

The abstract of dissertation sent out «_____» _____2018 year.

(Protocol of mailing № _____ from «_____» _____2018 year).

R.D. Kurbanov

Chairman of the Scientific Council on Award of the
Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Doctor of
Medicine academician

G.A. Khamidullaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

A.B. Shek

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of the Scientific Degrees, Professor

INTRODUCTION (annotation of doctoral dissertation)

Aim of the study: To determine clinical and functional features of individual variants of dilated cardiomyopathy in relation to the immunogenetic profile and to assess the dynamics of the disease and the prognosis of patients' life against the background of standard therapy of CHF.

Objectives of the study:

to determine the specific weight of various clinical variants of DCM in the structure of inpatients with chronic heart failure;

to evaluate the dynamics of the clinical course of the disease and hemodynamic parameters of CHF in patients with different variants of DCM course with an assessment of the factors influencing the progression of the disease in different age groups;

to assess the parameters of the immunological status (cellular and humoral immunity), the level of proinflammatory cytokines and the titer of antibodies to myocardial tissue antigens in patients with DCM in association with the severity of heart failure;

determine the distribution of I/D polymorphic markers of angiotensin-converting enzyme genes in patients with DCM of Uzbek nationality with an assessment of the severity of structural and functional remodeling of the left ventricle;

to evaluate the effects of prolonged therapy with ACE inhibitors on the indices of myocardial remodeling and central hemodynamics, depending on the polymorphism of the ACE gene in patients of Uzbek nationality suffering from DCM;

conduct a comparative evaluation of the long-term intake of standard CHF therapy for clinical hemodynamic parameters in various variants of the course of the disease. To assess the effect of the immunomodulator glutathione on immune status in patients with DCM;

based on a comprehensive study of the prodromal signs of clinical manifestations of the disease and early deviations of functional indices, develop a method for determining the risk of DCM developing in preclinical stage with the aim of its early prevention;

estimate the significance of s clinical and functional parameters for the prediction of life in patients with DCM (1, 2, 5 years) and to develop a predictive model for the 1, 2, 5 year mortality.

The subject of the study was 274 patients with DCM (WHO, 1995), as well as 60 healthy Uzbek males.

The scientific novelty it was shown that the family and peripartum form, unlike the idiopathic and inflammatory form of DCM, is associated with a younger age; the family form more than 40% of cases is inherited on the maternal line with more often (12%) development of the full AV blockade; peripartum form of pathology is characterized by less pronounced dilatation of the left heart and in 38% of patients with standard therapy is accompanied by a complete restoration of left ventricular EF;

it is proved that in all variants of DCM, autoimmune reactions of the humoral type of various manifestations develop. It was noted that as the HF deteriorated, a progressive increase in the level of both large and small CICs in serum was detected;

the ID polymorphism of the ACE gene was studied in patients with DCM of Uzbek nationality. Based on an integral study of polymorphic markers of the RAAS genes, genetic determinants of the development of hypertrophy and dilatation of the left ventricle in patients with DCM have been determined. The negative role of the carriage of the D-allele of the I/D polymorphic marker of the ACE gene in the risk of development of severe dilatation of the LV in patients suffering from DCM was determined. For the first time, the features of the anti-remodeling effects of lisinopril with the polymorphic markers of the ACE genes were determined, while the positive dynamics of the echocardiography indicators was shown to a greater degree in the group of patients with the DD genotype;

predictors of the nearest unfavorable outcome are identified, which are the family form, the young age, which is characterized by a rapidly progressive course, is accompanied by a significant increase in mortality during the first 2 years of observation from the manifestation of HF phenomenon. At the same time, in patients with PCM, the maximum unfavorable outcomes are observed in the first 5 years of follow-up (30%) and the leading cause of death is the development of refractory heart failure;

multivariate regression analysis showed that high FC of HF (III-IV FC), low blood pressure, young age, changes in the QRS complex, ventricular arrhythmias of high grades and an increase in ESV of more than 178 ml significantly worsen the prognosis of patients with DCM.

Introduction of research results. On the basis of the obtained results for the diagnosis of DCM in the early stages of development, improvement of differential diagnosis and optimization of treatment tactics with the introduction of additional therapies:

patent for invention No. IAP 05198 «Method for determining the risk of DCM development». This patent, using clinical and laboratory and instrumental data, makes it possible to determine the risk of DCM developing at preclinical stage of the disease and on the basis of early diagnosis to prevent the development of complications;

the methodical recommendation «Androgenic status of patients with dilated cardiomyopathy and the possibility of combined therapy with testosterone» was introduced (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-d/113 of May 30, 2018), assessing the androgenic status of patients; the technique allows to optimize the therapy of DCM with the use of testosterone in people with a low level of it;

detection of DCM in the preclinical stage, assessment of the risk of developing the disease, new approaches to differential diagnostics and treatment are introduced into practical health care, into the practice of the branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Syrdarya, Surkhandarya, Kashkadarya, Djizak and Namangan cardiologic

dispensaries. Methodical recommendations are introduced into the educational process of the Department of Cardiology of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-d/70 of April 4, 2018).

Introduction of the research results into practice allows improving early detection, optimizing therapy, improving the quality of life of patients and reducing the need for frequent hospitalizations.

Structure and scope of the dissertation .The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, and a list of used literature. The dissertation is illustrated by 52 tables and 11 figures. The volume of the dissertation is 184 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Способ определения риска развития дилатационной кардиомиопатии// Патент на изобретение.- № IAP 05198.

2. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., Ганиева Н.П., Курбанов Н.А. Клинико-функциональные отличия ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатий//Сердечная недостаточность.- Россия, 2007.- №4.-С 182-183. (14.00.00, №131).

3.Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Марданов Б.У. Особенности электрокардиограммы у больных дилатационной кардиомиопатией// Кардиология Узбекистана. - Узбекистан,2007.- №3-4. - С. 29-31(14.00.00, №10).

4. Абдуллаев Т.А.,Марданов Б.У., Курбанов Н.А. Клинико-морфофункциональные параллели у больных тяжелой сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической и дилатационной кардиомиопатиями//Кардиология Узбекистана.-Узбекистан,2008.- №1.- С. 35-38. (14.00.00, №10).

5.Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. Клинико-функциональные предикторы отдаленного неблагоприятного исхода у больных дилатационной кардиомиопатией//Кардиология Узбекистана.- Узбекистан, 2008.- №4.-С.19-23. (14.00.00, №10).

6. Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У., Курбанов Н.А. Особенности биохимических параметров и андрогенного статуса у больных сердечной недостаточностью различной этиологии//Сердечная недостаточность.- Россия, 2009.-том 10,№3.-С. 166-167. (14.00.00, №131).

7. Абдуллаев Т.А.,Курбанов Н.А.,Марданов Б.У., Бекбулатова Р.Ш. Особенности течения дилатационной кардиомиопатии с очаговоподобными изменениями миокарда//Вестник аритмологии.- Россия, 2009.- №56.- С31-36.(14.00.00, №10).

8. Курбанов Н.А. Клинико-функциональные особенности и течение сердечной недостаточности у пациентов с семейной формой дилатационной кардиомиопатии//Теоретической и клинической медицины. - Узбекистан, 2010.- №7.- С. 13-21.(14.00.00, №3).

9. Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т., Курбанов Н.А., Марданов Б.У. Особенности клинических проявлений и параметров гемодинамики при перипартальной кардиомиопатии//Кардиология Узбекистана. - Узбекистан, 2011.- №1-2.-С. 20-23.(14.00.00, №10).

10.Курбанов Н.А. Структурный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и его взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у больных с дилатационной кардиомиопатией

узбекской национальности// Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2011.- №1-2.-С. 47-51.(14.00.00, №10).

11.Курбанов Н.А. Взаимосвязь между нарушением внутрижелудочковой проводимости, ремоделированием сердца и прогнозом жизни больных дилатационной кардиомиопатией//Кардиология Узбекистана.-Узбекистан, 2011.- №3-4. – С. 23-29. (14.00.00, №10).

12. Ravshanbek D. Kurbanov, PhD, ScD, Nurali A. Kurbanov, PhD, Temur A. Abdullaev, PhD,ScD. Features of the Clinical Courses and Life Prognosis of Patients with the Familial Form of Dilated Cardiomyopathy// IJBM International Journal Biomedicine.- USA, 2011.- №1 (3).-P. 139-142. (14.00.00, GlobalIF (5)-0,654).

13.Курбанов Н.А. Особенности функционирования иммунной системы при дилатационной кардиомиопатии в зависимости от тяжести сердечной недостаточности// Журнал теоретической и клинической медицины.- Узбекистан,2011.- №7.-С.18-25.(14.00.00, №3).

14. Т.А. Абдуллаев, С.Т. Мирзарахимова, Б.У. Марданов, Н.А. Курбанов. Знакомьтесь, послеродовая кардиомиопатия//Новости дерматологии и репродуктивного здоровья.-Узбекистан,2011.-С. 83-88. (14.00.00, №14).

15. Курбанов Н.А., Курбанов Р.Д. Иммунологические нарушения при различных формах дилатационной кардиомиопатии//Теоретической и клинической медицины. – Узбекистан, 2012.- №7.- С.28-31.(14.00.00, №3).

16. Курбанов Н.А., Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Особенности клинической картины и течения семейной формы дилатационной кардиомиопатии//Терапевтический архив.-Россия, 2012.-№10. С 79-85.(14.00.00, №140).

17. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Давирова Ш.Ш., Цой И.А. Особенности клинического течения кардиомиопатии, индуцированной тиреотоксикозом//Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Узбекистан, 2014.-.№3.- С.124-129.(14.00.00, №17).

18. Курбанов Н.А., Нагаева Г.А., Курбанов Р.Д., Ганиева Н.П. Перипаритальная кардиомиопатия. Описание клинического случая с благоприятным исходом//Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана.- Узбекистан,2014.-.№3.-С.111-115.(14.00.00, №17).

19. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р. Морфофункциональные параметры сердца и особенности иммунологических сдвигов у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией// Сердечная недостаточность.- Россия, 2014.-том 15, №2.-С. 76-82.(14.00.00, №131).

20. Курбанов Н.А., Амиркулов Б.Дж, Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Атаниязов Х.Х. Имплантация однокамерного ЭКС у больного с дилатационной кардиомиопатией, как возможность преодоления резистентности к медикаментозной терапии//Кардиология Узбекистана.- Узбекистан,2014.- №1-2.-С 117-122. (14.00.00; №10).

21. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Мирзарахимова С.Т. Спорные вопросы диагностики дилатационной кардиомиопатии//Сердечная недостаточность.- Россия, 2014.-том 15, №3.-С. 202-204. (14.00.00, №131).

22. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Амиркулов Б.Дж, Цой И.А., Давирова Ш.Ш., Эркабоев Ш.М. Возможности продления жизни больных ДКМП с помощью электрокардиостимуляции//Кардиология Узбекистана. - Узбекистан, 2015.- №3.- С.107-111. (14.00.00, №10)

23. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т. Цой И.А. Перипартальная кардиомиопатия. Особенности клинического течения и иммунологической картины заболевания//Терапевтический вестник Узбекистана.-Узбекистан, 2015.-№2.-С. 19-27.(14.00.00, №7)

24. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Цой И.А. Хроническая сердечная недостаточность различной этиологии в клинко-гуморальном и иммунологическом аспектах//Журнал теоретической и клинической медицины. - Узбекистан, 2015.- №5. - С. 36-41.(14.00.00, №3).

25. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. Цой И.А. Семейная форма дилатационной кардиомиопатии в реальной клинической практике//Кардиология в Беларуси.-Белорусия,2015.-№4(41).- С. 63-73. (14.00.00, №62).

26. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Сирождидинова Н.З., Цой И.А. Распространенность I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у лиц узбекской национальности, страдающих ДКМП и ассоциация с морфо-функциональным состоянием сердца.//Кардиология Узбекистана.- Узбекистан,2017.-№1.-С.23-28(14.00.00, №10).

27. Nuruly A. Kurbanov, PhD; Ravshanbek D. Kurbanov, PhD, ScD; Timur A. Abdullaev, PhD, ScD; Igor A. Tsoy, PhD; Regina Sh. Bekbulatova, PhD. A Risk Prediction Model for Mortality in Patients with Dilated Cardiomyopathy// IJBM International Journal of Biomedicine.- USA, 2018.- №8 (2).- P 118-122. (14.00.00, GlobalIF(5)- 0,654).

II бўлим (II часть; partII)

28. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Дилатацион кардиомиопатия муаммолари.// Монография.- «Янги аср авлоди». - Тошкент, 2016.-208 бет.

30. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Сурункали юрак етишмовчилигини диагностикаси ва даволаш//Методик қўлланма-Тошкент, 2010.-52 б

31.Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У., Туропов Б. В., Курбанов Н.А. Андрогенный статус больных дилатационной кардиомиопатией и возможности комбинированной терапии тестостероном// Методические рекомендации. -Ташкент, 2009.-23 с.

32. Абдуллаев Т.А., Рахимова Ю.К., Курбанов Н.А., Цой И.А. Инфарктоподобные изменения ЭКГ у здоровых лиц и больных некоронарогенными заболеваниями миокарда// Методические рекомендации-Ташкент, 2015.-29с.

33. Шукуров Р.Т. Курбанов Н.А. Сурункали юрак етишмовчилиги// Услубий қўлланма. -Тошкент, 2018.-18 бет.

34. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, клиническое течение и структурно-функциональное состояние сердца у лиц узбекской национальности, страдающих дилатационной кардиомиопатией//Евразийский кардиологический журнал. - Россия, 2014.- №2.- С. 63-70.

35. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Амиркулов Б.Д., Бекбулатова Р.Ш., Эркабаев Ш.А., Цой И.А. Эффективность электрокардиостимуляции при хронической сердечной недостаточности неишемической и ишемической этиологии// Центрально-Азиатский медицинский журнал имени М.Миррахимова.- Киргизия, 2015.- Том XXI, № 4.-С. 246-253.

36. T.A. Abdullaev, N.A. Kurbanov, I.R. Bekbulatova, G.A. Nagaeva. Long-term acceptance of nebivolol in idiopathic dilated cardiomyopathy patients// European journal of Heart Failure Supplements, Abstracts of the Heart Failure Congress,-Stogolm, 2006.-Vol 126.

37. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Ганиева Н.П. Особенности течения дилатационной кардиомиопатии с псевдозубцом-Q на ЭКГ//Программа и сборник тезисов международного симпозиума «Центральная нервная система и патология органов кровообращения».-Россия, 2006.-С. 2.

38. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Отдаленные предикторы неблагоприятного прогноза жизни у больных дилатационной кардиомиопатией//Российский национальный конгресс кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям», материалы конгресса.- Россия, 2006.-С. 10.

39. Ганиева Н.П., Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Рефрактерная сердечная недостаточность у больных ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатией//Российский национальный конгресс кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям», материалы конгресса.- Россия, 2006.-С. 83-84.

40. R.D. Kurbanov., T.A. Abdullaev., N.A. Kurbanov, I.R. Bekbulatova. Prognostic value of electrocardiographic abnormalities in dilated cardiopathy.- Греция, 2006.- EURO 2006 PREVENT Abstract 015.

41. Курбанов Н.А., Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Клинико-функциональные предикторы отдаленного неблагоприятного исхода у больных дилатационной кардиомиопатией// Тезисы I Конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность - '2006».- Россия, 2006.-С. 5.

42. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Ганиева Н.П. Предикторы раннего неблагоприятного исхода у больных дилатационной кардиомиопатией// Тезисы I Конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность-'2006».- Россия, 2006.-С. 53.

43. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У., Мамарасулов Т.М., Бекбулатова Р.Ш. Прогноз жизни больных рефрактерной сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией// Кардиологии Узбекистана.-Узбекистан, 2007.- №4.-С135.

44. Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У., Курбанов Н.А., Кадыров М.А. Влияние комбинированной терапии бисопрололом и амиодароном на

функцию левого желудочка и частоту желудочковых аритмий у больных дилатационной кардиомиопатией// Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.- Россия, 2007.-С. 6.

45. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. Прогноз жизни у больных дилатационной кардиомиопатией за 5-летний период наблюдения// Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.- Россия, 2007.-С. 169-170.

46. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Бекбулатова Р.Ш., Пяк В.Е. Взаимосвязь между толщиной стенок левого желудочка и прогнозом жизни больных дилатационной кардиомиопатией// Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.-Россия, 2007.-С. 170.

47. Курбанов Н.А. Взаимосвязь между дисфункцией миокарда, нарушением внутрижелудочковой проводимости и прогнозом жизни больных ДКМП, осложненной сердечной недостаточностью//Кардиологии Узбекистана.-Узбекистан, 2008.- №4.-С.76

48. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Влияние 3-месячной терапии бисопрололом на показатели систолической и диастолической сердечной недостаточности у больных дилатационной кардиомиопатией// Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца:диагностика, лечение, профилактика», материалы конференции.- Россия, 2008.-С 6.

49. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. Взаимосвязь между концентрацией миоглобина, интерлейкина-6, ФНО- α , С-реактивного белка и тяжестью сердечной недостаточности, обусловленной дилатационной кардиомиопатией// Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика», материалы конференции.- Санкт-Петербург, Россия, 2008.-С 50.

50. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Марданов Б.У. Влияние карведилола на систолическую и диастолическую функцию сердца у больных дилатационной кардиомиопатией//Тезисы III Конгресс Общества специалистов по СН «Сердечная недостаточность-'2008».- Россия, 2008.-С. 38-39

51. Курбанов Н.А. Взаимосвязь между дисфункцией миокарда, нарушением внутрижелудочковой проводимости и прогнозом жизни больных ДКМП, осложненной сердечной недостаточностью//Кардиологии Узбекистана. - Узбекистан, 2009.- №1-2-С.82.

52. Курбанов Н.А. Влияние длительного приема бисопролола на клинический статус, параметры вариабельности сердечного ритма и внутрисердечной гемодинамики у больных дилатационной кардиомиопатией с хронической сердечной недостаточностью//Кардиологии Узбекистана.- Узбекистан, 2009.- №1-2-С.82-83.

53. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У. Взаимосвязь структурно-функционального состояния миокарда и инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ у больных дилатационной кардиомиопатией// IV

Конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность '2009».-Россия,2009.-С.12.

54. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Марданов Б.У. Структурный полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента у больных дилатационной кардиомиопатией узбекской национальности// IV Конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности, тезисы «Сердечная недостаточность'2009».- Россия,2009.-С.67.

55. Курбанов Н.А. Некоторые особенности электрокардиограммы при дилатационной кардиомиопатии// Международная выставка и научная конференция под девизом «Эпоха Великого Возрождения Туркменистана и достижения в здравоохранении 2010», сборник тезисов.- г Ашхабад, Туркмения,2010.-С.450.

56. Абдуллаев Т.А. Курбанов Н.А. Влияние длительного приема бисопролола на параметры вариабельности сердечного ритма и внутрисердечной гемодинамики у больных дилатационной кардиомиопатией. //Международная выставка и научная конференция под девизом «Эпоха Великого Возрождения Туркменистана и достижения в здравоохранении 2010», сборник тезисов.- г Ашхабад, Туркмения,2010.-С.443.

57. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Мирзарахимова С.Т. Марданов Б.У. Особенности клинического течения и внутрисердечной гемодинамики при идиопатической и перипартальной дилатационной кардиомиопатиях// Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.- Россия, 2010.-С.177.

58. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Эшпулатов А.С.,Мирзарахимова С.Т.,Марданов Б.У. Взаимосвязь между фибрилляцией предсердий и клинико-гемодинамическими параметрами у больных дилатационной кардиомиопатией// V Конгресс «Сердечная'2010недостаточность», сборник тезисов.-Россия,2010.-С.7.

59. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А.,Абдусаттаров У.А. Дилатационная кардиомиопатия и реальная клиническая картина заболевания//V Конгресс «Сердечная '2010 недостаточность», сборник тезисов.-Россия,2010.-С.10.

60. Курбанов Н.А., Мирзарахимова С.Т. Течение сердечной недостаточности у больных дилатационной кардиомиопатией//V Конгресс «Сердечная '2010 недостаточность», сборник тезисов.-Россия,2010.-С.52.

61. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А.,Марданов Б.У. Клинико-функциональные особенности и течение сердечной недостаточности у больных с семейной формой дилатационной кардиомиопатии//Стендовые доклады «Сердечная '2010 недостаточность».-Россия,2010.-С.58.

62. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. Параметры внутрисердечной гемодинамики и прогноз жизни больных семейной формой дилатационной кардиомиопатии//Стендовые доклады «Сердечная '2010 недостаточность».-Россия,2010.-С.59.

63. T.Abdullaev., N.Kurbanov.,B. Mardanov. The value of myoglobin, interleukin-6, and TNF- α plasma concentration in patients with dilated

cardiomyopathy// World Congress of Cardiology, Scientific Sessions.-Beijing, China, 2010,P-125.

64. Курбанов Н.А., Давирова Ш.Ш., Мирзарахимова С.Т. Влияние бисопролола на показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с перипартальной ДКМП//Кардиологии Узбекистана -Узбекистан, 2011.- №1-2.-С.159.

65. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т. Влияние бисопролола на клинический статус и параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов перипартальной ДКМП//Кардиологии Узбекистана -Узбекистан, 2011.- №1-2.-С.160.

66. Курбанов Н.А. Состояние иммунного статуса и определение анти-тел к тканям миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией// Кардиологии Узбекистана - Узбекистан, 2011.- №1-2.-С.161-162 .

67. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Оценка эффективности терапии бисопролола и карведилолом у пациентов перипартальной ДКМП// Международная выставка и научная конференция под девизом «Эпоха Великого Возрождения Туркменистана и достижения в здравоохранении 2011», сборник тезисов.- Ашхабад, Туркмения, 2011.-С515.

68. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т. Дифференциальные клинические признаки между перипартальной и дилатационной кардиомиопатией//Международная выставка и научная конференция под девизом «Эпоха Великого Возрождения Туркменистана и достижения в здравоохранении 2011», сборник тезисов.- г. Ашхабад, Туркмения, 2011.-С516.

69. Курбанов Н.А. Состояние иммунного статуса и определение антител к тканям миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией//Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика». - Санкт-Петербург, Россия, 2011.-С.32.

70. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Марданов Б.У. Течение хронической сердечной недостаточности и прогноз при семейной форме дилатационной кардиомиопатии//Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика».- Санкт-Петербург, Россия, 2011.-С.32-33.

71. Kurbanov N.A. The influence of allapynin on QT-duration and heart rate variability at patients with dilated cardiomyopathy// 14th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE2011), Moscow, Russia, 2011.- Book of abstracts, page 135.P-2-088.

72. Kurbanov N.A., T.A. Abdullaev, B.U. Mardanov. Cardiac function and prognosis of patients with familial form of dilated cardiomyopathy// European Journal of Heart Failure Supplements, 2011, Abstracts. S22.- P241.

73. N.A. Kurbanov, T.A. Abdullaev, B.U. Mardanov. Insertional-deletional polymorphism of ACE- gene at patients with dilated cardiomyopathy and its relations hips with cardiac function// European Journal of Heart Failure Supplements, 2011, Abstracts. S69- P 430.

74. N.AKurbanov, BU. Mardanov.YK. Rakhimova. Some differences of peripartum and idiopathic dilated cardiomyopathy// European Journal of Heart Failure Supplements, 2011, Abstracts. S69.- P 431.

75. N.AKurbanov, T.A. Abdullaev, BU. Mardanov. The Features of electrocardiographic changes at dilated cardiomyopathy patients//European Journal of Heart Failure Supplements, 2011, Abstracts. S125.- P 761.

76. N.A Kurbanov, T.A. Abdullaev,BU. Mardanov.UA.Abdusattarov. Structural polymorphism of ACE-gene at Uzbek patients with dilated cardiomyopathy// European Journal of Heart Failure Supplements, 2011, Abstracts. S177.P 959.

77. Курбанов Н.А., Давирова Ш.Ш., Абдуллаев Т.А. Особенности иммунного статуса у больных с различными клиническими вариантами дилатационной кардиомиопатии//Сборник тезисовVI Конгресс «Сердечная `2011 недостаточность».-Россия,2011.-С.27.

78. Курбанов Н.А., Давирова Ш.Ш. Дилатационная кардиомиопатия и хроническая сердечная недостаточность: предикторы неблагоприятного прогноза//Кардиологии Узбекистана.-Узбекистан,2012.- №1-2.-С 224.

79. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Давирова Ш.Ш. Оценка влияния глутатиона на показатели иммунного статуса у больных идиопатической дилатационной кардиомиопатией//Кардиологии Узбекистана.-Узбекистан, 2012.- №1-2.-С 225.

80. Курбанов Н.А., Давирова Ш.Ш. Анализ динамики летальных исходов у больных ДКМП//Кардиологии Узбекистана.-Узбекистан,2012.- №1-2.-С 225-226.

81. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Давирова Ш.Ш. Состояние клеточного звена иммунитета при дилатационной кардиомиопатии, осложненной сердечной недостаточностью//Кардиологии Узбекистана.-Узбекистан,2012.- №1-2.-С 226.

82. Курбанов Н.А., Давирова Ш.Ш., Марданов Б.У. Особенности клеточного звена иммунитета у больных с различными вариантами течения дилатационной кардиомиопатии//Сборник тезисов «Сердечная `2012 недостаточность».- Россия,2012.-С.27.

83.Курбанов Н.А., Давирова Ш.Ш.,Марданов Б.У. Изучение состояния гуморального звена иммунитета у больных с различными вариантами течения дилатационной кардиомиопатии//Сборниктезисов «Сердечная `2012 недостаточность».-Россия,2012.-С.28.

84.NuraliKurbanov, ShakhistaDavirova, TimurAbdullaev,The Association Of Myocardium Antibody Titers And Disease Severity At Dilated Cardiomyopathy Patients// Special Issue: Abstracts of the 3 rd World Heart Failure Congress.- Harbiye Military Museum, Istanbul, Turkey,2012.- page 43.

85. N.AKurbanov, T.A. Abdullaev,R.D. Kurbanov. State of humoral immunity in patients dilated cardiomyopathy// Heart Failure -2012, Belgrade Serbia, 2012.- P338.

86. N.A.Kurbanov, T.A. Abdullaev, S.S. Davirova. State of cellular immunity in patients with dilated cardiomyopathy//Heart Failure -2012, Belgrade Serbia, 2012.- P541.

87. N.A.Kurbanov, T.A. Abdullaev, Y.K. Rakhimova. Relationship between the cytokine concentration and severity of heart failure// HeartFailure -2012, Belgrade Serbia, 2012.- P914.

88. Курбанов Н.А., Давирова Ш.Ш. Влияние гуморальных нарушений на течение дилатационной кардиомиопатии//Московский международный форум кардиологов, материалы форума.-Россия, 2012.-С. 61.

89. Курбанов Н.А., Давирова Ш.Ш. Состояние иммунного статуса больных с различными формами дилатационной кардиомиопатии// Московский международный форум кардиологов, материалы форума.-Россия, 2013.- С. 99.

90. Курбанов Н.А. Эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла у больных дилатационной кардиомиопатией в зависимости от полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента//Московский международный форум кардиологов, материалы форума. - Россия, 2013.-С. 100.

91. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Хамидулаева Г.А., Цой И.А., Марданов Б.У. Структурно-функциональное состояние миокарда в зависимости от инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных дилатационной кардиомиопатией// Московский международный форум кардиологов, материалы форума.-Россия, 2013.-С. 100.

92. Курбанов Н.А., Курбанов Р.Д., Цой И.А. Взаимосвязь между концентрацией различных цитокинов и тяжестью сердечной недостаточности обусловленной дилатационной кардиомиопатией// Московский международный форум кардиологов, материалы форума.-Россия, 2013.-С. 100.

93. Курбанов Н.А., Ганиева Н.П., Давирова Ш.Ш. Взаимосвязь между концентрацией циркулирующих иммунных комплексов, систолической функцией сердца и тяжестью сердечной недостаточности, обусловленной дилатационной кардиомиопатией//Московский международный форум кардиологов, материалы форума.-Россия, 2013.-С. 100-101.

94. Курбанов Н.А., Марданов Б.У., Абдуллаев Т.А., Ганиева Н.П. Влияние длительного приема бисопролола на клинический статус, параметры variability сердечного ритма и внутрисердечной гемодинамики у больных дилатационной кардиомиопатией// Московский международный форум кардиологов, материалы форума.-Россия, 2013.-С. 101-102.

95. Курбанов Н.А., Мирзамухамедова С.Т., Цой И.А. Влияние стандартной терапии сердечной недостаточности на клинико-функциональные показатели у пациентов перипартальной и семейной формами дилатационной кардиомиопатии//Московский международный форум кардиологов, материалы форума.-Россия, 2013.-С. 102.

96. Давирова Ш.Ш., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Курбанов Н.А. Сравнительная оценка ЭхоКГ параметров клапанной и дилатационной кардиомио-

паций//Терапевтический вестник. Материалы III съезда терапевтов, V Конгресса кардиологов Казахстана.-Казахстан,2013.- специальный выпуск, №4.-С.119.

97. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т., Ахматов Я.Р. Влияние 6-ти месячной терапии карведилола на параметры внутрисердечной гемодинамики и маркеры воспаления у больных перипартальной кардиомиопатией//Терапевтический вестник. Материалы III съезда терапевтов, V Конгресса кардиологов Казахстана.- Казахстан, 2013.- специальный выпуск, №4.-С.138.

98. Курбанов Н.А., Мирзарахимова С.Т., Цой И.А., Ганиева Н.П. Влияние 6 месячной терапии карведилола на показатели систолической и диастолической функции левого желудочка у больных перипартальной кардиомиопатией//Терапевтический вестник. Материалы III съезда терапевтов, V Конгресса кардиологов Казахстана.-Казахстан, 2013.- специальный выпуск, №4.-С.139.

99. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Мирзарахимова С.Т. Некоторые особенности электрокардиограммы при дилатационной кардиомиопатии// Сборник тезисов, «сердечная '2013 недостаточность».-Россия, 2013.

100. Курбанов Н.А., Нурбаев Ш.Т., Абдуллаев Т.А., Каримов А.К. Клинико-функциональные особенности течения сердечной недостаточности у пациентов с семейной формой дилатационной кардиомиопатии//Сборник тезисов, «сердечная '2013 недостаточность».-Россия, 2013.

101. N.AKurbanov, S.S. Davirova, T.A. Abdullaev. Assessment of baroref-lex regulation depended on the humoral changes// The Heart Failure Specialist of Tomorrow From Diagnosis to Intervention.- Lisbon, Portugal, 2013.-P592.

102. N.AKurbanov, T.A. Abdullaev, S.S. Davirova, I.A. Choi. The relationship of cytokine, myocardial antibodies and disease severity at patients with dilated cardiomyopathy//The Heart Failure Specialist of Tomorrow From Diagnosis to Intervention.- Lisbon, Portugal, 2013.-P643. Moderated poster session1.

103. N.AKurbanov, T.A. Abdullaev, S.S. Davirova, I.A. Choi. Structural polymerphism of angiotensin –converting enzyme gene at patients with dilated cardiomyopathy of Uzbek nationality//The Heart Failure Specialist of Tomorrow From Diagnosis to Intervention.- Lisbon, Portugal, 2013.-P879. Moderated poster session1.

104. N.AKurbanov, T.A. Abdullaev, S.S. Davirova, I.A. Choi. The immune system of dilated cardiomyopathy patients, depending on the severity of heart failure//The Heart Failure Specialist of Tomorrow From Diagnosis to Intervention.- Lisbon, Portugal, 2013.-P1022. Moderated poster session1.

105. Курбанов Н.А., Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Эффективность применения глутатиона на показатели иммунологического статуса у пациентов дилатационной кардиомиопатией//Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.- Казань, Россия, 2014.-С. 275-276 (0341).

106. Курбанов Н.А., Мирзарахимова С.Т. Состояние иммунологического статуса у больных перипартальной кардиомиопатией//Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.- Казань, Россия, 2014.-С. 276-277 (0342).

107. Курбанов Н.А., Цой И.А., Абдуллаев Т.А., Ганиева Н.П. Иммунологический статус больных дилатационной кардиомиопатии в зависимости от тяжести течения сердечной недостаточности//Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.- Казань, Россия, 2014.-С. 277

108. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т. Особенности клинического течения больных перипартальной кардиомиопатией// Сборник тезисов, «сердечная '2014 недостаточность».-Россия, 2014.

109. Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А., Цой И.А. Особенности течения перипартальной и семейной формы дилатационной кардиомиопатией//V Международный форум кардиологов и терапевтов, материалы форума.-Россия, 2015.-С.9.

110. Курбанов Н.А., Цой И.А. Клинико-функциональные особенности течения сердечной недостаточности у пациентов с семейной формой дилатационной кардиомиопатии// V Международный форум кардиологов и терапевтов, материалы форума.-Россия, 2015.-С.122.

111. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Исмаилова А.А., Цой И.А. Взаимосвязь содержания в крови провоспалительных цитокинов и антител к тканям миокарда у больных ДКМП в зависимости от выраженности сердечной недостаточности//Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.-Россия, 2015.- С.378.

112. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Петрова Т.А., Цой И.А. Состояние иммунологического статуса при дилатационной кардиомиопатии в зависимости от выраженности сердечной недостаточности//Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.-Россия, 2015.- С.379-380.

113. Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Курбанов Р.Д., Ганиева Н.П. Особенности течения семейной формы дилатационной кардиомиопатии// Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.-Россия, 2015.- С.380.

114. Курбанов Н.А., Давирова Ш.Ш., Абдуллаев Т.А. Прединдикторы развития АВ блокады у больных ДКМП//Российский национальный конгресс кардиологов, материалы конгресса.-Россия, 2015.- С.204.

115. N.A. Kurbanov. The effectiveness of glutathione on the immunological status of patients with dilated cardiomyopathy// European Journal of Heart Failure, 2015.- 17(Suppl),5-441. Abstracts. P 394.

116. N.A.Kurbanov, Choi I.A., Abdullaev T.A.,Ganieva N.P. The immunological status of patients with dilated cardiomyopathy depending on the severity of heart failure// European Journal of Heart Failure, 2015.- 17(Suppl),5-441. Abstracts. P 855.

117. N.A.Kurbanov, S.T. Mirzarahimova. The state of immunological status in patients with peripartum cardiomyopathy// European Journal of Heart Failure, 2015.- 17(Suppl), 5-441. Abstracts. P869.

118. N.A.Kurbanov, Choi I.A.,YAR Ahmatov, SHSH Davirova. The impact of 6-months therapy of carvedilol on systolic and diastolic left ventricular function in patients with peripartum cardiomyopathy//European Journal of Heart Failure, 2015.- 17(Suppl),5-441. Abstracts. P1475.

119. N.A. Kurbanov, S.T. Mirzarahimova, T.A. Abdullaev, I.A. Choi. The efficacy of 6-monts therapy with carvedilol on cardiac function and inflammatory markers at peripartum cardiomyopathy patients// European Journal of Heart Failure, 2015.- 17(Suppl),5-441. Abstracts. P1830.

120.Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т., Курбанов Н.А., Цой И.А. Нарушениеритмаипроводимостиубольныхперипартальнойкардиомиопатией// Сборник тезисов» Сердечная `2015 недостаточность».-Россия,2015.-С.91.

121. Курбанов Н.А., Мирзарахимова С.Т., Цой И.А. Особенности течения перипартальной формы дилатационной кардиомиопатией//V международный форум кардиологов и терапевтов. Материалы форума.- Россия, 2016.-130.

122. T.A. Abdullaev, S.T. Mirzarakhimova, N.A. Kurbanov, A. Igor Tsoy, SHSH Davirova. Analysis of death dynamics in patients with peripartum cardiomyo-pathy//European Journal of Heart Failure,2016, 18 (Suppl.1,8-521.-P 1531.

123. T.A. Abdullaev, S.T. Mirzarakhimova, N.A. Kurbanov, YU.K. Yuldasheva, A. Igor Tsoy, SHSH Davirova. Clinical features of peripartum cardiomyopathy //European Journal of Heart Failure,2016, 18 (Suppl.1),8-521.-P 1942.

124. N.A. Kurbanov, T.A. Abdullaev, A.A. Ismailov, A. Igor Tsoy, Sh.Sh. Davirova. The relationship in blood levels of proinflammatory cytokines and antibodies to myocardial tissue in patients with dilated cardiomyopathy depending on the severity of heart failure// European Journal of Heart Failure,2016, 18 (Suppl.1),8-521.-P 1968.

Автореферат «Ўзбекистон Кардиологияси» журнали таҳририятида таҳрирдан
ўтказилди (_____ 2018 йил).

Босишга рухсат этилди: _____ 2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4,5. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.