

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШОДИКУЛОВА ГУЛАНДОМ ЗИКРИЯЕВНА

БИРИКТИРУВЧИ ТҮҚИМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАШМАГАН
ДИСПЛАЗИЯСИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИННИГ
ТАШХИСИ ВА ДАВОЛАШИГА ЯНГИЧА ЁНДАШИШ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БҮЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Шодикулова Гуландом Зикрияевна

Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган
дисплазиясида эндотелий дисфункциясининг ташхиси
ва даволашига янгича ёндашиш..... 3

Шодикулова Гуландом Зикрияевна

Новый подход к диагностике и лечению дисфункции
эндотелия при недифференцированной дисплазии
соединительной ткани..... 29

Shodikulova Gulandom

A new approach to the diagnosis and treatment of endothelial
dysfunction in undifferentiated connective tissue dysplasia55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 59

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШОДИКУЛОВА ГУЛАНДОМ ЗИКРИЯЕВНА

БИРИКТИРУВЧИ ТЎҚИМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАШМАГАН
ДИСПЛАЗИЯСИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ
ТАШХИСИ ВА ДАВОЛАШИГА ЯНГИЧА ЁНДАШИШ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib4-рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертация Самарқанд давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) веб-саҳифанинг www.tma.uz хамда «ZiyoNet» ахборот таълим портали www.ziyonet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Аляви Анис Лютфуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Цурко Владимир Викторович (Россия)
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хамраев Аброр Асрорович
тиббиёт фанлари доктори

Каюмов Улувбек Каримович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

«Leading international vision hospital» клиникаси, (Туркия)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc. 27.06.2017. Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «___» куни соат___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Докторлик (DSc) диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25.

Диссертация автореферати 2017 йил «___» да тарқатилди.
(2017 йил «___» даги ___ рақамли реестр баённомаси)

А. Г. Гадаев
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси, тиббиёт
фанлари доктори, профессор

Б. Х. Шагазатова
Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Л. Т. Даминова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси ўринбосари,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарбилиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда юрак қон-томир тизими (ЮҚТТ) патологиялари орасида митрал клапан пролапси (МКП) касаллиги кун сайн ортиб бормоқда. Ёшлар орасида бу касаллик касб танлашда чекланишларга ва ҳарбий хизматга яроқсизликка сабаб бўлмоқда. Ўз вақтида даволанмаган касалликнинг асоратлари ишемик инсульт 2–5%, транзитор ишемик хуружлар 20%, тўсатдан ўлим кузатилиш даражаси 0,2% ни ташкил этади. Бирламчи МКП бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясининг (БТДД) клиник қўринишларидан бири ҳисобланиб, унинг улуши 20%ни ташкил қилади.

Мамлакатимизда мустақиллик йилларида аҳолига тибий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш мақсадида соғлиқни сақлаш тизимининг самарали моделини татбиқ этиш ҳамда тиббиётнинг замонавий ташхис усулларидан кенг қамровли тартибда фойдаланиш натижасида болалар ва ўсмирларда бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясини эрта аниқлаш, ўз вақтида даво муолажаларининг кўлланилиши беморлар орасида жисмоний иш қобилиятини тиклаш, юрак қон-томир тизимидағи бузилишларни бартараф этиш ва касаллик асоратларининг олдини олишни таъминлайди. Соғлиқни сақлаш вазирлигининг маълумотларига кўра, туғма нуқсони бўлган болалар сони 1,3 марта, болалар ўлими эса 3,1 марта камайди¹.

Жаҳон миқёсида ёшлар орасида бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясини эрта ташхислаш, даволашга қаратилган профилактик тадбирларнинг юқори самарадорлигини таъминлаш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан, ўсмирлар ва ёш беморларда диспластик ўзгаришларнинг шаклланиши ва кечишига алоҳида аҳамият қаратишни асослаш; эрта ташхислашнинг такомиллаштириш тизимини яратиш, юрак ритми ва гемодинамикаси бузилишларининг ўзига хос хусусиятларини ҳамда коллаген тузилиши ва эндотелий функционал ҳолатидаги бузилишларини асослаш, касаллик оқибатида келиб чиқадиган асоратларнинг олдини олиш механизми, патогенетик асосланган даволаш усулларини ишлаб чиқиш, касалликни нотўғри ташхислаш ва унинг оқибатида юзага келадиган ногиронликнинг олдини олишга қартилган алгоритм яратиш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2014 йил 19 февралдаги ПҚ-2133-сон Қарори билан тасдиқланган «Соғлом бола йили» давлат дастури, Вазирлар Маҳкамасининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимининг ислоҳ қилинишини чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хукуқий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹ Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йилги ҳисоботи

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига мослиги мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи² бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси митрал клапан пролапси этиопатогенезини аниқлаш, унинг аҳоли орасида учраши, келиб чиқиш механизмлари, даволаш самарадорлигини оширишга бағишиланган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Erasmus MC-Sophia Children’s Hospital (Нидерландия), St.Francis Hospital and Medical Center (АҚШ), Malmo University Hospital (Швеция), Asan Medical Center (Корея), University of Maine (Германия), Омск давлат тиббиёт университети (Россия) ҳамда Самарқанд давлат тиббиёт институтида (Ўзбекистон) амалга оширилмоқда.

Жаҳонда олиб борилган бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясини эрта ташхислаш, келиб чикиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш ва даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотлар бўйича қатор, жумладан қўйидаги илмий натижалар олинган: касаллик ривожланишида генетик омиллар аниқланган (Asan Medical Center, (Корея)); БТДДнинг ташхислаш мезонлари, клиник белгилари, патологиянинг кечиш хусусиятлари аниқланган (Erasmus MC-Sophia Children’s Hospital, (Нидерландия)); Омск давлат тиббиёт университети, (Россия)); летал оқибатларга олиб келадиган асоратлар ва уларнинг асосий даволаш мезонлари ишлаб чиқилган (University of Maine, (Германия)), коллаген ва эластин тузилиши, уларнинг синтези учун жавобгар генлар ҳақида маълумотлар асосланган (St.Francis Hospital and Medical Center, (АҚШ); Malmo University Hospital (Швеция)); бириктирувчи тўқима туғма заифлиги бўлган шахсларда даволаш усули самарадорлигини баҳолашда томир эндотелий ўсиш омили (VEGF) ва матриксли металлопротеиназаларнинг (ММР) қондаги миқдори ва касалликнинг ташхислаш маркерлари аниқланган (Самарқанд давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон).

Дунёда бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясида эндотелий дисфункциясининг ташхиси ва даволашнинг самарали алгоритмларини яратиш бўйича қатор, жумладан қўйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, дифференциаллашмаган дисплазиясининг ташхислаш белгиларини аниқлаш; митрал клапан пролапсини даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш; турли ихтисосликдаги шифокорларнинг ҳамкорликда ишлаши кетма-кетлиги дастури ва даволаш-ташхислаш алгоритмини такомиллаштириш; бириктирувчи тўқима туғма заифлиги бўлган шахсларда томир эндотелий ўсиш омили (VEGF) ва матриксли металлопротеиназалар (ММР) миқдорини

² Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: www.erasmusmc.nl; www.mah.se; www.saintfranciscare.org; www.amc.seoul.kr; www.maine.edu; www.dissercat.com; www.omsk-osma.ru; www.sammi.uz. ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган

аниқлаш, ҳамда магний ва L-арги-нин дори воситалари билан самарали даволаш усулларини такомил-лаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда дунё миқёсида, айниқса, ёшлар орасида бириктирувчи тўқима заифлигини кенг тарқалганлиги қузатилмоқда. Адабиётлар таҳлилиниң қўрсатишича, тадқиқотчилар томонидан бириктирувчи тўқиманинг тарқалган характерда шикастланиши, ўз навбатида юрак қон-томирлар тизимини (ЮҚТТ) патологик жараёнга жалб қилиниши, касалликнинг кечиши ва унинг оқибатига салбий таъсир қилиши аниқланган. Тадқиқотлар натижаларига кўра дисплазияда бириктирувчи тўқиманинг тизимли характерда заарланиши субэндотелиал экстрацеллюляр матрикс (ЭЦМ) нинг яққол ифодаланган структурали ва функционал заифлиги, бу эндотелий дисфункцияси шаклланишига сабаб бўлиши мумкинлиги асосланган ҳамда эндотелий структураси ва функциясининг бузилиши юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) патогенезида муҳим аҳамиятга эгалиги исботланган (Malfait F., Hakim A. G. et al. 2006; Bailey S., 2007; Дедова В. О., 2011).

Эркин-радикал оксидланиш жараёнларининг фаоллашуви натижасида гликози-рланиш ва протеолиз реакцияларининг охирги маҳсулотлари таъсирида юрак қон-томирлар касалликлари бор беморларда эндотелиал омил секрецияси мувозанатининг бузилиши ва бу омиллардан бири томир эндотелий ўсиш фактори (VEGF) эканлиги аниқланган. Бу гуруҳ факторлар эндотелий пролиферацияси ва ангиогенезга босувчи таъсир кўрсатиб, гемостаз, юрак қон-томир тизимининг физиологик ўсишида муҳим ўрин тутиши исботланган (Harmey J. H., Banchier-Hayes D. J., 2005; Гладких Н. Н., 2012). VEGFR-2 нинг муҳим активатори бўлиб, эндотелийнинг асосий вазоконстриктор пептиди-эндотелин-1 (ЭТ-1) эканлиги ва у артериал гипертензия ривожланишида эндотелий шикастланишининг муҳим маркери бўлганлиги, бу ҳолат, яъни эндотелий дисфункцияси стабил зўриқиши стенокардияси мавжуд беморларда ҳамда бошқа юрак қон-томирлар касалликларида қузатилиши белгилаб берилган (Malemud C. J. 2006; Титов В. Н., 2009). Коллаген метаболизми бузилишини коррекция қилишга қаратилган бир қатор даволар ушбу патологияда келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олишда муҳим аҳамиятга эгалиги, жумладан магний сақловчи препаратларни қўллашнинг ўн беш йиллик тажрибаси илмий асослаб берилган (Kitliewski M., Stepniewski M., 2004; Westerhausen M., 2008; Мартынов И. А., 2015).

Ўзбекистонда бундай беморларни диспансер назоратига олиш, эрта ташхислаш bemорларни самарали даволаш усулларининг етарли эмаслиги, касалликнинг оқибатида юракда патологик жараёнларнинг ривожланиши, турли ихтисосликдаги шифокорларнинг даволаш-ташхислаш тактикасида ўзига хос қаршиликлар юзага келишига сабаб бўлмокда ва юқорида кўрсатилган омилларни бартараф қилиш ва касалликни самарали ташхислаш ва даволаш тизимига янгича ёндашиш ушбу тадқиқотни ўтказиш учун асос бўлиб хизмат қиласи.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим мусассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт инсти-тутининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Оналар ва болалар соғлигини муҳофаза қилиш регионал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш, даволаш ва профилактик усулларини ишлаб чиқиши» (2009-2014) мавзусида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси фонида кечувчи митрал клапан пролапси билан касалланган беморларда эндотелий дисфункциясини ташхислаш, даволаш ва асоратларнинг олдини олиш услубларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари

БТДД билан касалланган беморларда митрал регургитация даражаси ва митрал клапан клапанси пролапсига боғлиқ ҳолда клиник-функционал ва гемодинамик бузилишларнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

қондаги азот оксиди фаоллиги ва қон-томир эндотелий ўсиш фактори ҳолатини баҳолаб, БТДД нинг ривожланишида қон-томир эндотелийси реактивлик ҳолатига боғлиқлигини асослаш;

матрикс металлопротеиназ 2 ва 9 ҳамда унинг тўқима ингибиторлари, гликозамингликанлар миқдори ва гиалуринидаза фаоллиги орасида қондаги магний кўрсаткичига боғлиқ ҳолда қиёсий таҳлил ўтказиш ва уларнинг БТДД патогенезидаги ўрнини аниқлаш;

митрал регургитация турли даражалари кузатилган беморларда магний ионларини юрак функцияси ва ритмига таъсирини ҳамда уларнинг қондаги VEGF даражаси ва NO тизими кўрсаткичлари билан алоқадорлигини баҳолаш;

БТДД сида митрал клапан пролапси мавжуд беморларда аниқланган қонуниятлар ёрдамида эндотелий дисфункциясини даволаш ва олдини олиш алгоритмини ишлаб чиқиши;

мукаммал клиник патогенетик тадқиқотлар асосида касалликни прогнозлаш ва ташхислашда VEGF, қондаги магний миқдорини баҳолаш билан биргаликда матрикс металлопротеиназ ва NO тизимининг фаоллигини аниқлаш орқали БТДД билан оғриган беморларда келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш учун магний препаратлари ва L-аргининни қўллашнинг мақсадга мувофиқлигини исботлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси клиник шифохонаси ва Самарқанд вилоят ўсмиirlар ва талабалар диспансерида рўйхатга олинган МКП (түфма) этиологик белгилари мавжуд 15 дан 28 ёшгача ($20,13\pm0,66$) бўлган 208 нафар беморлар (97 нафар эркак ва 111 нафар аёл), назорат гуруҳида 20 нафар амалий соғлом кишилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети беморларнинг комплекс клиник ва инструментал ЭКГ, ЭхоКГ, УТТ текширув натижалари ва қон зардобини (беморлар ва нисбатан соғлом кишилар вена қони) таҳлил қилиш ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари тадқиқотни бажаришда умумклиниқ, биохимёвий, иммунофермент, спектрофлуориметрик, клиник-функционал, инструментал ва статистик таҳлиллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

МКП авж олишида БТДД нинг патофизиологик роли, шу билан биргаликда юрак ритми ва ўтказувчанинг бузилиши, юрак ичи гемодинамикасидаги ўзгаришлар, шунингдек, митрал клапан регургитация ва БТДД нинг ички ва ташқи фенлари намоён бўлиш даражалари орасидаги боғлиқлик аниқланган;

бириқтирувчи тўқима дисплазияси асосида ётадиган молекуляр механизмлар – магний ионларининг концентрацияси, коллаген алмашинуви, матриксли металлопротеиназа ва уларнинг ингибиторлари фаоллигининг бузилиши исботланган;

БТДД сида МКП билан оғриган беморларда юрак гемодинамикаси ва кардиомиоцитлар фаолияти бузилишида эндотелий дисфункциясининг асосий роли борлиги аниқланиб, проангиоген ва антиангиоген омиллар дисбаланси кўрсаткичлари юрак функцияси ва гемодинамикасининг бузилиш даражаларига мувофиқлиги белгилаб берилган;

илк бор эндотелий дисфункцияси ва коллаген алмашинувининг бузилишини коррекция қилиш учун таркибида магний сақловчи препаратлар ва L-аргининни биргаликда қўллаш орқали даволаш-профилактика ишлари самарадорлиги аниқланиб, юрак гемодинамикаси, юрак ритми ва ўтказувчанилиги кўрсаткичларининг яхшиланиши ҳамда касаллик клиник белгиларининг камайиши кузатилган;

БТДД да МКП ни аниқлаш мақсадида ташхислаш алгоритми ҳамда магний ионлари миқдори, ангиогенез ҳолати ва эндотелий дисфункция даражасига боғлиқ ҳолда даволаш, олдини олиш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:

бириқтирувчи тўқима дисплазияси ташқи фени мавжуд беморлар қонида магний ионлари миқдори, матрикс металлопротеиназлар фаоллиги ва бириқтирувчи тўқиманинг парчаланиши натижасида ҳосил бўлган моддаларни текшириш тавсия этилган;

БТДД фонида кечувчи МКП клиник кечишини баҳолаш учун синчковлик билан клиник кўрик ўтказиш, анамнез йиғиш, юрак ритми кўрсаткичларини текшириш ва томир эндотелийси рефаоллигини аниқлаш зарурати асосланган;

БТДД сида МКП билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволаш режасини тузиш учун эндотелий дисфункцияси ҳамда ангиогенез кўрсаткичларини текширишни ўз ичига оладиган мукаммал алгоритм ишлаб чиқилган;

МКП билан оғриган беморларда магнерот ва тивортин препаратларини 6 ой давомийликда қўллаш келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларнинг камайишига, беморларнинг ҳаёт сифати ҳамда иш қобилиятининг яхшиланишига таъсир этиши, тавсия этилаётган даво алгоритмининг юқори самарадорлиги исботланган;

БТДД да МКП билан оғриган беморларда миокард ва эндотелий функционал ҳолатини баҳоловчи комплекс дастур ишлаб чиқилган;

ўсмирлар ва ёшларда МКПсини эрта аниқлаш, диспансер назоратига олиш касалликни даволаш ва асоратларининг олдини олишга кўмак бериши аниқланган, шунингдек, БТДД сида МКП билан оғриган беморларни динамик кузатиш схемаси таклиф қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, инструментал, лаборатор ва статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилган. Бириктирувчи тўқима дифферциаллашмаган дисплазия фонида кечувчи бирламчи митрал клапан пролапси бор беморларнинг энг аҳамиятли ташқи фенотопик кўринишлар ва ўзига хос кечишини баҳолашда хусусиятли қонуниятлари асосида турли усулларни қўлланилгани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти асосланган хулосалар ва таклифлар заминида БТДД билан оғриган беморларда юрак қон-томир касалликлари авж олишида магний алмашуви, ангиогенез жараёни бузилиши ва эндотелий дисфункциясининг муҳим аҳамиятга эгалиги асосланган, шунингдек, беморларда комплекс даво муолажалари таркибига магнерот ва тивортин препараторларини қўшишнинг мақсадга мувофиқлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти БТДД да МКП билан касалланган беморларни ташхислаш ва даволаш режасини тузиб олиш учун ишлаб чиқилган оптимал ташхислаш алгоритмини қўллаш юзасидан тавсиялар ишлаб чиқилган ҳамда уларни БТДД да ангиогенез жараёни бузилиши ва эндотелий дисфункциясини эътиборга олган ҳолда беморларни даволашда амалиётга татбиқ этиш даволаш самарадорлигини ошириши, келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларни камайтириши, беморларнинг ҳаёт сифати ва иш қобилиятини яхшилаши тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Бириктирувчи тўқима дифференциялашмаган дисплазиясида митрал клапан пролапсини ташхислаш, эндотелий ҳолатини баҳолаш ва даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

бириктирувчи тўқима дифференциялашмаган дисплазиясида митрал клапан пролапсини эрта аниқлашнинг самарали даволаш усулини татбиқ этиш мақсадида олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Бириктирувчи тўқима дифференциялашмаган дисплазияси: клиникаси, диагностикаси ва асоратлар профилактикаси» услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 10 мартағи 8Н-д\20-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма аҳоли орасида бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси фонида кечувчи митрал клапан пролапси билан касалланган беморларни эрта ташхислаш ва касаллик асоратларини олдини олиш чора- тадбирларини амалага оширишга имкон берган;

аҳолини 15–28 ёшли контингенти орасида касалликни эрта аниқлаш ва даволаш, асоратларнинг олдини олиш ишлаб чиқилган алгоритмлари Самарқанд давлат тиббиёт институти клиникаси болалар ва терапия бўлимларида, Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси клиник шифохонаси терапия бўлимларида, Самарқанд вилоят кўп тармоқли болалар шифохонасида татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 10 мартағи 8Н-д\20-сонли ва 2015 йил 3 декабрдаги 8Н-з\22-сонли маълумотномалари). Ишлаб чиқилган диагностика ва даволаш алгоритмлари асосида ўтказилган комплекс даво муолажалари даволаш самарадорлигини 30,1% га оширган ва шифохонада даволаниш муддатини ўртacha 1,4 ўрин кунига қисқарганлиги билан ижобий терапевтик самарага эришилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 7 та халқаро ва 5 та республика илмий амалий анжуманларида мухокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 42 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та макола, жумладан, 10 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 192 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарбилиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, обьекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси таснифи, ташхислаш ва даволаш» деб номланган биринчи бобида муаммонинг замонавий ҳолати таҳлил этилган. БТДДнинг клиник-патогенетик аспектлари, таснифи ва диагностикаси бўйича замонавий маълумотлар келтирилган, тутғма митрал қопкок пролапси мавжуд шахсларда эндолетий дисфункцияси аҳамияти, БТДД давоси ва профилактикаси тақдим этилган. Ўрганилаётган муаммо бўйича адабиётлар таҳлили асосида жиддий ёндашувни талаб қилувчи бир қатор масалалар аниқланган, ишнинг долзарбилиги ва танланган мавзуу ўрганилишининг зарурати асослаб берилган.

Диссертациянинг «Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан беморларни тадқиқотга қўшиш мезонлари ва

текшириш усуллари» деб номланган иккинчи бобида ўтказилган беморлардаги клиник тадқиқотлар ва қўлланилган усуллар баён қилинган. Тадқиқотда клиник текширувлар учун 2009–2014 йилларда Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Самарқанд вилоят ўсмирлар поликлиникасида стационар ва амбулатор шароитда даволанган 15 дан 28 ($20,13\pm0,66$) ёшгача бўлган бирламчи МКПнинг белгилари мавжуд 208 нафар беморлар (97 нафар эркак, 111 нафар аёл), шунингдек, 20 нафар нисбатан соғлом кишилар танлаб олинган. Текширилаётган беморларнинг ёши ва жинсига кўра тақсимланиши шуни кўрсатдики, эркак ва аёлларнинг текшириш гуруҳларида касалликнинг учраши деярли бир хил. Касалланиш кўрсатикичи, асосан, 19–22 ёшдаги кишиларда юқори бўлиб чиқди (51,2%). Аёлларда МКП билан касалланиш кўрсаткичи 18 ёшгача бўлган ва 19–22 ёшдаги беморларда деярли бир хил (20% атрофида), эркакларда эса 19–22 ёшдаги беморларда ушбу кўрсаткичининг анча юқори эканлиги (30,9%) аниқланди.

МКП ташхиси Ю.М.Белозерова тавсияларига биноан клиник-лаборатор ва инструментал текширувларга асосланиб қўйилди. Саралаш мезонлари бўлиб, шикоятлар, қондаги магний миқдори, электрокардио-графиядаги ўзгаришлар ва эхокардиографиядаги (ЭхоКГ) натижалар қабул қилинди. Митрал клапан миксоматоз дегенерациясининг ЭхоКГ таснифи Г. И. Сторожков тавсиялари бўйича ўтказилди. Текширилувчи гуруҳга иккиласми митрал клапан пролапси ҳамда юрак-қон томир тизимининг бошқа касалликлари, сурункали жигар, буйрак, ўпка патологиялари бўлган беморлар киритилмади.

Юқорида кўрсатилган таснифга мувофиқ текширилаётган беморлар МКПсининг намоён бўлиш даражасига кўра 2 гуруҳга бўлинди: 1-гурух–МКП си I даражали регургитация кузатилган 97 нафар бемор (38 нафар эркак ва 59 нафар аёл), 2-гурух– МКП си II даражали 111 нафар бемор (58 нафар эркак ва 53 нафар аёл). Бундан ташқари ҳар бир гуруҳ яна учта майда гуруҳларга бўлинди: «А» гуруҳини МКП си бўлган (1-даражада 22 нафар, 2-даражада 23 нафар), 6 ой давомида кунлик 3грамм миқдорда «Вервагфарма» фирмасининг «Магнерот» препарати билан даволанган 45 нафар бемор ташкил қилди. «В» гуруҳини МКП си бўлган (1-даражада 20 нафар, 2-даражада 21 нафар), 6 ой давомида даво ва профилактика мақсадида «Магнерот» + «Тивортин» (Украина) препаратлари кунлик миқдори 4,2 г. 100 мл. физиологик эритмага эритилиб, 7–10 кун мобайнида вена ичига томчилаб, кейин 2 ой танаффус билан шу тариқа 3 марта тақрорлаш даво муолажаларини қабул қилган 41 нафар бемор ташкил қилди. «С» гуруҳини МКП си бўлган (1-даражада 55 нафар, 2-даражада 67 нафар), даво муолажалари қабул қилмаган 122 нафар бемор ташкил қилди.

Динамикада текширувлар касалхонага ётқизилган пайтда, даво муолажалари бошлангандан 3 ой ва 6 ой ўтгандан кейин ўтказилди. Даволаш самарадорлигини баҳолашда 3 ойдан сўнг клиник белгилар орқали 6 ойдан сўнг клиник-лаборатор ва асбоб-ускуна текширувлари натижаларига асосланилди. Бундай усулни танлаш ўтказилаётган давонинг узоқ вакт

кўлланилиши билан боғлиқ. ЭКГ умумқабул қилинган усул бўйича «Гиолик ЭКЗТ 12-01» (Россия) аппаратида ўтказилди.

Марказий гемодинамика кўрсаткичлари ЭхоКГ «Aloka» аппарати ёрдамида баҳоланди. Юрак чап бўлмачасининг олд орқа ўлчами (ЧБ, см.); чап қоринчанинг охирги диастолик ўлчами (ОДЎ, см.); чап қоринчанинг охирги систолик ўлчами (ОСЎ, см.); чап қоринчанинг қонни ҳайдаш кучи (ЧҚҲК,%); ўнг қоринчанинг олд орқа ўлчами (ЎҚ, см.); қон айланишининг минутлик ҳажми (л/мин.); митрал тешик майдони (трансмитрал қон оқими спектри бўйича допплер усулида ўлчанди, см); ўпка артериясидаги систолик босим (ЎАСБ, мм.с.у.); пастки ковак вена диаметрининг ўзгаришига қараб ўнг бўлмачадаги босим аниқланди. Эндотелиал фаолият 5,5–7,5 МГц.ли чизиқли датчики Sequoia 512 («Acusision», АҚШ) ультратовуш аппарати ёрдамида аниқланган эндотелийга боғлиқ томир диллятацияси (ЭБТД) маълумотлари бўйича баҳоланди. ЭБТД кўрсаткичлари елка артериясининг диаметри (ЕАД), елка артериясидаги қон оқимининг максимал тезлиги (ЕАҚОМТ) ҳамда реактивлик индекси ёрдамида аниқланди.

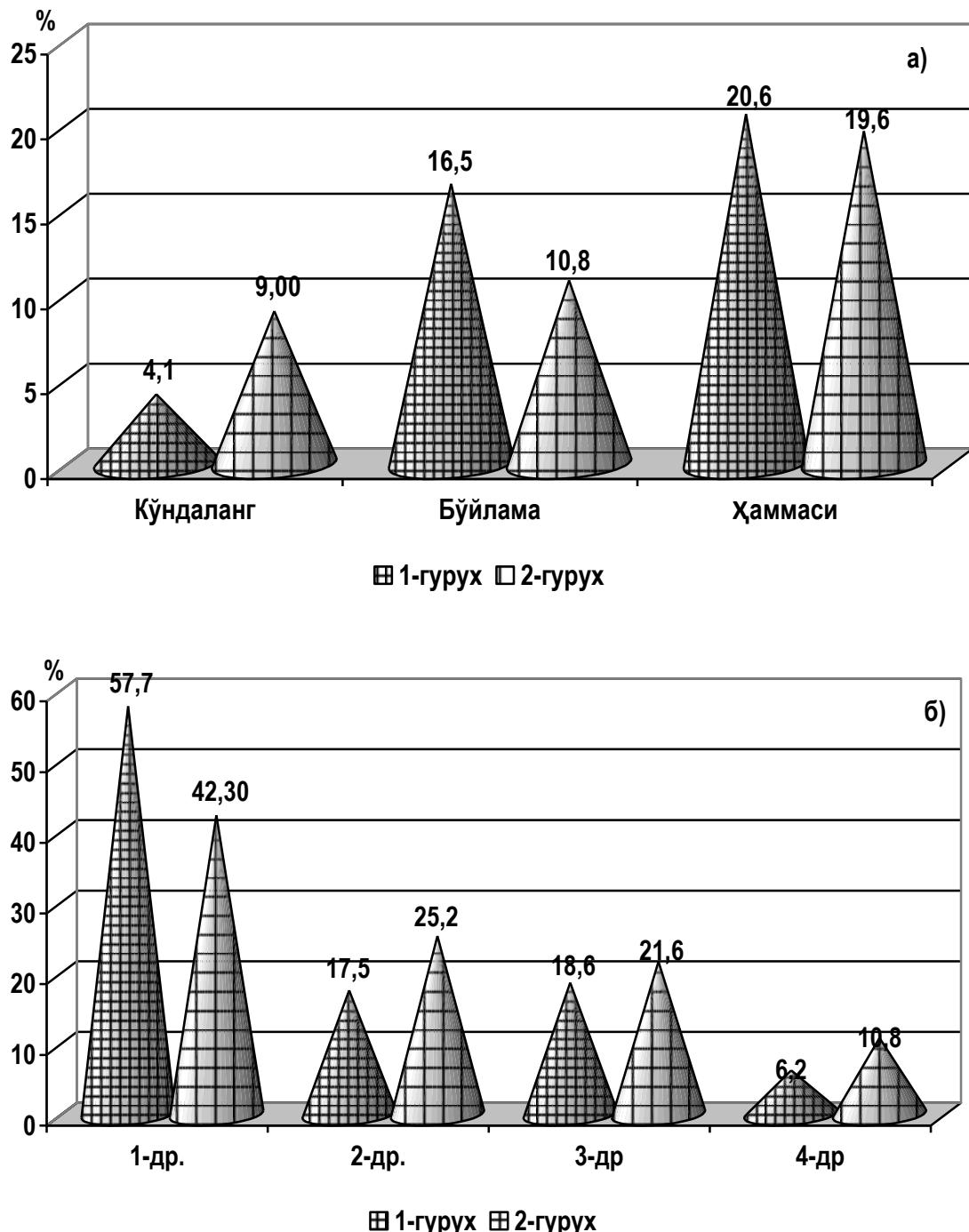
Биокимёвий текширувлар Тошкент тиббиёт академияси марказий илмий-тадқиқот ва Самарқанд шаҳар тиббиёт бирлашмаси клиник таҳлилхоналарида ўтказилди. Барча текширилувчиларда қуидаги кўрсаткичлар аниқланди: Mg^{+2} ионлари миқдори (ммоль/л.), NO концентрацияси (мкмоль/л.), эндотелиал NO-синтаза фаоллиги (eNOS) ва индуци бил NO-синтаза (iNOS), пероксинитрит миқдори (ONO_2^-), СОД ферменти фаоллиги, каталаза ферменти фаоллиги, эндотелин-1 (ЭТ-1), томир эндотелийси ўсиш омили ва унинг рецепторларини (VEGF ва VEGF-R1 (3Fl+1) VEGFR2 (SKDR), матриксли металлопротеиназа ва унинг ингибиторлари MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ва TIMP-2 фаоллиги, миқдорий гликозамингликанлар ва оксипролин, гиалуринидаза фаоллиги аниқланган.

Тадқиқотлардан олинган натижаларга Pentium IV компьютеридаги Microsoft Office Excel 2013 дастурий тўплами ёрдамида ҳамда ўрнатилган статистик ишлов беришдан фойдаланилган ҳолда статистик таҳлил қилинди.

Диссертациянинг «Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси билан оғриган беморларда клиник ва функционал бузилишларнинг ўзига хослиги» деб номланган учинчи бобида БТДД клиник белгилари, юрак фаолиятининг ўзгариши ва беморлар ирсиятини ўрганишга бағишлиланган. Текширилган беморларда сүяк-скелет ташқи фенларининг кузатилиш даражаси қуидагича: умуртқа поғонаси деформацияси 1-гуруҳда 44,3%, 2-гуруҳда 43,6% ни ташкил қиласи ҳамда сколиоз, кифосколиоз 1-, 2-даражали шаклланиши билан намоён бўлади. Кўкрак қафаси деформациясининг кузатилиши 1-гуруҳда 51,5% ни, 2-гуруҳда 36,1% ни ташкил қиласи. У асосан 1-, 2-даражали воронкасимон, астеник ва понасимон шаклдаги деформациялар кўринишида намоён бўлди. БТДД ва МКП мавжуд беморларда терининг заарланиши турли даражада ифодаланган тери чўзилувчанлиги ошганлигига намоён бўлиб, 1-гуруҳда 38,1% ва 2-гуруҳда 38,7 %ни ташкил қиласи. 1-гуруҳдаги беморларда тери чўзилувчанлигининг ошиши 1-даражаси 16,5%, 2-даражаси 11,4 %ида

кузатилган бўлса, 2-гурухдагиларда эса 1-даражаси 24,3%, 2-даражаси 19,8% ва 3- даражаси 5,4 %ида аниқланди. Мушаклар гипотонияси 1- ва 2-гурухларда 21,6 ва 28,8% мос равишда аниқланди.

БТДДнинг бўғим белгилари бўлиб яссиоёқлик ва бўғимлар гипермобиллиги ҳисобланади. Яссиоёқликнинг (кўндаланг ва бўйлама) кузатилиши 1- ва 2-гурухларда 20,6 ва 19,8 %ни ташкил қилди (1а расм). Текширилган bemорларнинг барчасида турли даражадаги гипермобиллик аниқланди (1б расм).



1-расм. БТДД ва МКП билан касалланган bemорларда 1а-яссиоёқлик ва 1б-бўғимлар гипермобиллигининг учраши.

1-гурухдаги беморларда 1-, 2-, 3- ва 4-даражали гипермобиллик 57,7; 17,5; 18,6 ва 6,2 %, 2-гурухдаги беморларда эса 42,3; 25,2; 21,6 ва 10,8% мослиқда қузатилди. БТДД билан касалланган беморларда ташқи фенлардан яна бири ривожланишнинг кичик аномалиялари бўлиб, катта қулоқлар ва қулоқ юмшоғининг ёпишиб қолиши ҳисобланади. Ушбу белгилар 1-гурухдаги беморларнинг 20,6 ва 16,5% ида, 2-гурухдагиларнинг 21,6 ва 16,2% ида аниқланди.

Беморларда турли фенларнинг қўшилиб келиш даражаси турли кўрсаткичларда аниқланди: 1- ва 2-гурухларда 6 та ташқи феннинг қўшилиб келиш частотаси 3,1 ва 4,5% мослиқда, 5 та феннинг қўшилиб келиши – 5,1 ва 10%, 4 таси – 28,9 ва 20%, 3 таси – 27,8 ва 24,3%, 2 таси – 25,8 ва 30,6% текширилувчиларда, 9,3 ва 10% беморларда эса бор йўғи битта ташқи фен аниқланди.

БТДД – прогредиент кечувчи полиорган ва полисистем жараён бўлиб, асосида бириқтирувчи тўқиманинг синтези ёки катаболизмидаги генетик дефект ётади ҳамда ички фенлар ҳисобланадиган турли орган ва тизимларни патологик жараёнга жалб қилиши билан характерланади. Кўпинча бундай ўзгаришлар кўрув аъзолари, юрак-қон томир, нафас олиш тизими, қорин бўшлиғи аъзолари, буйрак ва нерв тизимларида қузатилади. БТДД ва МКП мавжуд беморларда ички фенларни таҳлил қилганда кўрув аъзоларидаги ўзгаришлардан турли даражадаги миопия 1- ва 2- гурухдаги беморлардан 26,8% ва 23,4% ида; астигматизм, анизометропия ва тўр парда дегенерацияси 2-гурухдаги беморларнинг 25,8 % аниқланди.

Юқорида келтирилган маълумотлардан маълум бўлдики, кўрув аъзоларининг заарланиш даражаси МКП 2-даражаси билан оғриган беморларда анча юқори бўлиб, асосий касалликнинг оғир кечишидан дарак беради. Бунинг тасдиғи ҳамроҳ касалликларнинг мавжудлиги бўлиб, 1- ва 2-гурухларда сурункали бронхит 6,2 ва 10%, пиелонефрит 6,2 ва 7,2%, иккала буйракларнинг 1- ва 2-даражали нефроптози 6,2 ва 11,7%, ўт йўллари дискинезияси 18,5 ва 22,5%, вегето-томир дистонияси 49,5 ва 62,2% мослиқда қузатилади. Бундан ташқари, шуни қайд этиш жоизки, 2-гурухда гастродуоденал патологиялар (5,4%), жигар патологиялари (1,8%), умуртқа поғонаси бел қисми остеохондрози (1,8%), анемия (7,2%), ревматоид артрит (1,8%) ва бошқалар ҳам қузатилади.

Субектив текширишлар пайтида беморлар умумий характерда ҳолсизлик, тез ҷарчаш, иш қобилиятининг пасайиши, хотира сусайиши, диққатнинг пасайиши, бош айланиши, хушдан кетиш ҳолатлари, бош оғриши, апатия, уйқунинг бузилиши, жиззакилик ва ваҳима босиш белгиларидан шикоят қиласи. Юқоридаги шикоятлар психоэмоционал ва жисмоний зўриқишилар пайтида кучайиб, беморнинг ҳаёт сифатига таъсир кўрсатади.

Тадқиқотда беморларни текшириш мобайнида кўпроқ юрак-қон томир тизими учун хос шикоятлар учраши аниқланди: кардиология (34,8–76,4%), юрак соҳасидаги нохуш сезги (22,8–55,1%), юракнинг тез уриши (17,4–52,8%), юракнинг тўхтаб-тўхтаб уриши (14,7–43,8%), бош айланиши, умумий

холсизлик, ортопноэ ҳолати (13–38,2%). Юрак соҳасидаги оғриқлар асосан санчувчи характерда бўлиб, кўпроқ юрак чўққи соҳасида жойлашган. Шуни айтиш жоизки, МКП синдромининг клиник белгилари минимал кўри-нишлардан то етарли даражада ифодаланган белгиларгача ўзгариши мумкин ва у миксоматоз заарланиш даражаси билан боғлиқдир (1-жадвал).

1-жадвал

**МКП билан касалланган беморларнинг регургитация даражасига қўра
клиник симптомларнинг учраши**

| Симптомлар | 1-гурух (n=97) | 2-гурух (n=111) | P |
|--|----------------|-----------------|--------|
| Кардиология | 34 | 35,1 | 80 |
| Юрак соҳасидаги нохуш сезги | 23 | 23,7 | 59 |
| Юракнинг тез уриши | 17 | 17,5 | 55 |
| Юракнинг тўхтаб уриши | 17 | 17,5 | 48 |
| Тана ҳолатини ўзгартирганда бош айланиши | 13 | 13,4 | 41 |
| Ҳансираш | 97 | 100,0 | 111 |
| Енгил | 49 | 50,5 | 37 |
| Ўрта | 48 | 49,5 | 74 |
| Ҳаво етишмаслиги | 97 | 100,0 | 111 |
| Енгил | 79 | 81,4 | 72 |
| Ўрта | 18 | 18,6 | 39 |
| Бош оғриши | 50 | 51,5 | 84 |
| | | | 75,7 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,05 |
| | | | <0,05 |
| | | | <0,01 |
| | | | <0,01 |
| | | | <0,001 |

1-жадвалда келтирилган маълумотлардан маълум бўладики, МКП сининг клиник намоён бўлиши касаллик кечиши ва регургитация даражасига бевосита боғлиқдир.

БТДД билан оғриган беморларда ЭКГ текшируви ҳар доим ҳам юрак ишидаги бузилишларни, жумладан, аритмияларни тасдиқламайди, шунинг учун юрак ритми ва ўтказувчанлигидаги бузилишларини Холтер мониторинги орқали аниқлаш зарур. Тадқиқотлар натижасида қуидаги ўзгаришлар аниқланди. Синус тугун автоматизмининг бузилишлари орасида, кўпроқ симпатик таъсирнинг кучайиши, яъни синус тахикардия кузатилди.

Текширилган беморларда ЮУС катта фарқлар билан ўзгариб турди. 1-гуруҳидаги беморларда минутига 56 дан 96 мартагача, 2-гуруҳида 75 дан 110 мартагача кузатилди. Ушбу кўрсаткичларнинг ўртача миқдори барча гуруҳларга мос равишда минутига $81,78 \pm 0,85$ ва $87,67 \pm 0,65$ мартани ташкил қилди. Беморлар қун давомида, айниқса, жисмоний зўриқишилар вақтида ЮУС тезлашишидан шикоят қилдилар ва бу уларнинг ҳаёт сифатига таъсир кўрсатди. Кўпинча бу ҳолат МКПси 2-даражаси ва митрал регургитация 2-даражасига характерли эканлиги аниқланди. Текширилаётган беморларнинг 2–5%ида даврий равишида R-R интервалнинг ўзгариши билан намоён бўлувчи

синус аритмия аниқланди. Бунда беморлар кечки пайтда пульснинг кучайиши ва юракнинг тўхтаб қолиши ҳисси юзасидан шикоят қилдилар. Синус брадикардия текширилганларнинг 3%ида аниқланди. Шуни таъкидлаш жоизки, беморларнинг кўпчилигига, айниқса, атмосфера ҳавосининг парциал босими ўзгарганда гипотония ҳолати кузатилиб, ҳаво етишмаслиги белгилари билан намоён бўлди. Синус брадикардия ва аритмия кўпинча оқибатли ваготония мавжуд bemорларда кузатилди. МКПси 1-даражаси бор bemорларнинг 4,3% ида синус тахикардия аниқланди. Унинг кузатилиши МКПси 2-даражасида анча кўпайди 20,2% мослиқда аниқланди.

Текширилган bemорларнинг 22%ида ритм бошқарувчиси миграция-сининг бузилиши аниқланди. Уларнинг учраши клапан аппаратидаги патологик ўзгаришларнинг чуқурлашиши билан кўпайиб борди. МКПси ва митрал регургитация мавжуд bemорларда кучли жисмоний зўриқиши вақтида синус ва атриовентрикуляр тугунлар орасида ритм бошқарувчисининг миграцияси кузатилади. Bеморларнинг 12%ида турли шаклдаги экстрасистолиялар аниқланди. БТДСи белгилари яққол ифодаланган bemорларда бўлмача экстрасистолияси жисмоний зўриқиши вақтида 1,5–2 мартаға кучайиши аниқланди. Текширувларимизда қоринча экстасистолиялари МКП 2-даражали регургитацияси ва клапан клапанларининг миксоматоз дегенерацияси мавжуд bemорларда кўпроқ кузатилди ва максимал жисмоний зўриқиши даврларига тўғри келди. Шу билан бир қаторда қоринчалар экстрасистолияси келиб чиқишида вегетатив дисфункциялар, юракнинг кичик ривожланиш аномалиялари ҳамда хужайрада магний миқдорининг камайиши муҳим роль ўйнайди. Кам ҳолларда текширилувчиларда қоринчаларнинг муддатдан олдин қисқариши феномени (3,5%) кузатилди. Бу bemорларда атриовентрикуляр пароксизмал тахикардия кўринишидаги юрак ритмининг пароксизмал бузилишлари аниқланди. Бу, асосан, текширилаётган bemорларда вегетатив дисфункциялар борлиги билан боғлиқдир. Тинч ҳолатда ЭКГ қилинганда ушбу ҳолат камдан кам ҳолларда кузатилди. Шуни таъкидлаш жоизки, текширувлар давомида хуружларнинг учраши 3–6 ойда 1 мартағдан то ҳафтасига 3–4 мартағача кузатилди. ЭКГ маълумотларига кўра 13–15,7% bemорларда қоринча комплексининг охирги қисмининг ўзгарганилиги аниқланди ҳамда бу ҳолат текширувларимизда миокарда метаболик жараёнларнинг бузилиши деб таъкидланди.

Шундай қилиб, МКПнинг клиник намоён бўлиши клапан аппаратидаги бузилиш ва регургитация даражасига боғлиқ. Бу, ўз навбатида, юрак ритми ва ўтказувчанлигининг ўзгариши билан тушунтирилади. Шунинг учун ўсмирлар ва ёшларда МКПни эрта аниқлаш ва ривожланиш механизмларини ўрганиш, уларни ўз вақтида диспансер назоратига олиш, даволаш ва асоратларнинг олдини олишга ёрдам беради.

МКП билан касалланган bemорларда юрак гемодинамикасидаги ўзгаришларни аниқлаш учун допплер-ЭхоКГни ўтказиш зарурдир. Шу режадаги текширувлар юрак гемодинамикаси бузилиши билан регургитация даражалари орасида боғлиқлик борлигини кўрсатди. МКПси 1- ва 2-даражалари мавжуд bemорларда ОДў ва ОСЎ кўрсаткичлари анча юқорилиги

аниқланди. Бунда текширилган беморларнинг 23,7–53,7 ва 26,1–58,8%ида ушбу кўрсаткичларнинг ошганлиги кузатилди. ЧҚҲК кўрсаткичини контрол гуруҳ билан солиштирганда пасайганлиги аниқланди. Ушбу кўрсаткичнинг пасайишини текширилганларнинг 21,2 ва 74,2%ида кузатдик. ЮУХ кўрсаткичи ошган ҳолда, МКПси 1- ва 2- даражаси билан оғриган беморларнинг 23,7 ва 42,3%ида аниқланди. Чап қоринча орқа девори ва қоринчалараро тўсиқ кўрсаткичлари норманинг юқори даражаси чегарасида сақланди. Ушбу кўрсаткичларнинг нормага нисбатан ошиши 26,1 ва 48,1% беморларда кузатилди. Шуни айтиш керакки, САҚБ ва ДАҚБ кўрсаткичлари ёшга боғлиқ норма чегарасида сақланиб турди. Лекин барча беморларда клапан клапанси пролапси кучайиши билан юрак уриши тезлашуви кузатилди.

Эндотелий дисфункциясининг асосий инструментал диагностик усуллари бу елка – артериясининг оқимга боғлиқ дилатациясини механик таъсиргача ва ундан кейин аниқлаш, бунинг натижасида реактивлик индексини ҳисоблашдир. Ўтказилган текширувлар натижасида назорат гурухда ЕАДининг ортиши $12,6 \pm 0,49\%$ ни ҳамда РИ – $1,51 \pm 0,07$ ни ташкил қилди. Бу жараён реактив гиперемияга жавобан томирлар эндотелийсининг юқори рефаоллигидан дарак беради ва эндотелийда дилатация чақиравчи моддалар ажралиб чиқиши натижасида юзага келади. Бунда СКБ ва ДКБ Ко-ротков усули билан ўлчанганда $108,6 \pm 3,84$ мм.с.у. ва $68,5 \pm 2,84$ мм.с.у.ни ташкил қилди. Юрак уришлари сони шунга мос равишда минутига $84,3 \pm 2,15$ марта бўлди. МКПси I ва II даражалари билан оғриган беморларда ЕАД кўрсаткичлари тестгача норма чегарасида сақланиб туриб, зўриқишдан сўнг регургитация даражасига мос равишда сезиларли даражада пасайиб кетди, ўз навбатида қон оқимининг $1,56$ ($P < 0,01$) ва $1,95$ ($P < 0,001$) мартаға камайишига олиб келди. ЕАҚОМТ кўрсаткичи тест ўтказишдан олдин соғлом кишилардаги кўрсаткичлар чегарасида бўлиб, реактив гиперемиядан сўнг $1,34$ ($P < 0,01$) ва $1,68$ ($P < 0,001$) мартаға пасайиб кетди. Реактивлик индекси ҳам патологик жараённинг оғирлашувига боғлиқ равишда сезиларли даражада $1,34$ ($P < 0,05$) ва $1,63$ ($P < 0,01$) мартаға пасайиб кетди.

Пробандларда ўтказилган теширишлар шуни кўрсатдик, БТДДда МКПси шаклланиши ва оғирлик даражаси ҳамда генетик факторлар орасида маълум бир боғлиқлик мавжуд. Тадқиқот учун танлаб олинган беморларнинг 71 тасида ирсияти сўровнома ёрдамида ўрганилди. Улар орасида 1-гуруҳ беморларда БТДД белгилари 1-, 2- ва 3- авлод қариндошларида учраши 8,5, 13 ва 7%ни, 2-гуруҳ беморларда эса 18,3, 20 ва 15,5% ни ташкил қилди.

Диссертациянинг «**Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазияси мавжуд беморларда клиник-биокимёвий ўзгаришлар**» деб номланган тўртинчи бобида биокимёвий текширув натижалари келтирилган. ЭДнинг характерли жиҳати ваккулогенез, ангиогенез жараёнларининг фаоллашуви ва вазоактив моддалар ҳосил бўлиши оқибатида микроциркуляциянинг бузилиши, гипоксия, реперфузия ҳисобланади. Ушбу жараёнда VEGF мухим ўрин тутади. Шу режада ўтказилган текширувлар, МКПси бор беморларда регургитация даражасига боғлиқ равишда VEGF

миқдорининг ошганлигини кўрсатди ва вакуляризация жараёнларининг фаоллашганини исботлади. Бу беморларнинг қон зардобида рецепторлар концентрациясининг регургитация даражалари ва МКПси 1- ва 2-босқичларига мувофиқ равища: VEGF-R1 1,2 ($P<0,05$) ва 1,59 ($P<0,01$) мартаға, VEGF-R2ни эса 1,08 ва 1,24 ($P<0,05$) мартаға ошганлиги аниқланди.

Ангиогенез жараёни учун керакли шароитлардан бири эндотелий ўтказувчанлигининг ошишидир ва бунда азот оксиди таъсири муҳим аҳамиятга эга. Ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдик, регургитация 1- ва 2-даражалари мавжуд bemорларда азот оксиди стабил метаболитлари 1,12 ($P<0,05$) ва 1,34 ($P<0,05$) мартаға ошиди ва бу eNOS фаоллигининг пасайиши натижасида келиб чиқиши мумкинлиги тушунтирилди. Агар унинг миқдори МКПси ва регургитация 1-даражаси мавжуд bemорларда пасайишга мойил бўлган бўлса, регургитация 2-даражаси кузатилган bemорларда ушбу ўзгаришлар статистик муҳим аҳамият касб этиб, амалда соғлом кишилардаги кўрсаткичларга нисбатан 1,23 ($P<0,05$) мартаға камайиб кетди. NO-синтазанинг яна бир шакли – iNOSнинг фаоллиги МКПси 1-даражали регургитация мавжуд bemорларда 1,2 ($P<0,05$) мартаға, 2-даражали регургитация мавжуд бўлган bemорларда 1,36 ($P<0,01$) мартаға ошганлиги кузатилди. Бу шароитда токсик хусусияти юқори бўлган бирикма – пероксинитратнинг ҳосил бўлиши 1- ва 2- даражали регургитация кузатилган bemорларда мос равища 1,15 ($P<0,05$) ва 1,31 ($P<0,01$) мартаға кўпайди. Бу ўз навбатида ЭТ-1нинг фаоллиги ошишига: клапанлар регургитацияси 1- ва 2-даражаларида $0,671\pm0,027$ ва $0,780\pm0,043$ пг/мл. сабаб бўлди, жумладан, нисбатан соғлом кишиларда бу кўрсаткич $0,611\pm0,031$ пг/мл. га тенг. ЭТ-1 фаолланиши эркин радикал жараёнларнинг инициациясига NO ҳосил бўлишини eNOS иштирокидаги синезига нисбатан 3–5 мартаға кучайтирувчи iNOS фаоллигининг экспрессиясига олиб келди. Пероксинитрит шаклланишининг кучайиши антиоксидланиш фаоллигининг этишмовчилиги фонида кечади.

СОД фаоллиги ва каталаза кўрсаткичларини таҳлил қилганда МКП ва 1-даражали регургитация мавжуд bemорларда уларни етарли даражада $2,518\pm0,284$ УЕ оз/мл. ва $29,27\pm0,90$ мккат/л. ($P<0,01$)га ошгани кузатилди, жумладан, нисбатан соғлом кишиларда бу кўрсаткич $1,997\pm0,161$ УЕ оз/мл. ва $21,90\pm0,67$ мккат/л.ни ташкил қилди. Регургитация 2-даражаси мавжуд bemорларда СОД фаоллигини $1,800\pm0,085$ УЕ оз/мл. гача камайишга мойиллиги кузатилган бир пайтда, каталаза фаоллиги соғлом кишилардаги кўрсаткичлар чегарасида $20,59\pm0,68$ мккат/л.да сақланиб турди ва ўз навбатида компенсатор механизмларнинг сусая бошлашидан дарак беради. Бу пероксинитрит, ЭТ-1 ва VEGFR-2нинг юқори кўрсаткичлари билан мос келиб, ЭД ва вазоконстрикция ривожланишини аниқлаб берди.

Хозирги вақтда шу аниқланганки, MMP тўқима ремоделизациясининг етакчи эфектори бўлиб ҳисобланади. MMP-2 фаоллигини таҳлил қилганда уни 1-гурух bemорларда ошишига мойиллиги, 2-гурухда эса 1,16 ($P<0,05$) мартаға ошганлиги кузатилди. Худди шундай ўзгаришлар MMP-9 фаоллигини таҳлил қилганда ҳам кузатилди, кўрсаткичлар 2-даражали

регургитация мавжуд беморларда нисбатан соғлом кишилардаги күрсаткичларга қараганда 1,13 мартага ошди. Қон зардобидаги TIMP-1 текширилганда 1-даражали регургитация мавжуд беморларда концентрациясининг камайишга мойиллиги ва 2-даражали беморларда эса 1,16 ($P<0,05$) мартагача камайганлиги аниқланди. TIMP-1 ангиогенез жараёнини ингибирилаши ва ЭЦМ ремоделизацияси жараёнида коллаген толаларнинг деградациясида иштирок этувчи фибробластлардаги MMP ишлаб чиқарилишини стимуллашини ҳисобга олган ҳолда уни ингибириланиши ангиогенез жараёнларини тезлаштиради ва хондроцит, кератиноцит, эндотелиал хужайралар, фибробластлар, макрофаглардаги коллаген толалар емирилишининг фаоллиги ошишига олиб келади. Шу билан биргаликда, TIMP-2 1-даражали регургитация мавжуд беморларда концентрациясининг ошишга мойиллиги ва 2-даражали беморларда эса 1,36 ($P<0,01$) мартагача ошганлиги қузатилди. Систем склерозларда унинг миқдори ошишини ҳисобга олган ҳолда қон зардобида TIMP-2 концентрациясининг юқори бўлишини, БТД шаклланишида мойиллик қилувчи омиллардан бири, десак бўлади. Марказий гемодинамика параметрлари, протеиназ синфи ҳисобланган MMP-2, MMP-9 ҳамда тўқима ингибиторлари TIMP-1 ва TIMP-2 орасидаги корреляцион алоқа таҳлил қилинганда касаллик авж олиши билан улар орасидаги алоқа ҳам шунча ошиши аниқланди. 1-даражали регургитация мавжуд беморларда MMP ва TIMPлар орасидаги корреляцион кўрсаткичлар $r=0,63-0,67$, сезгирилик 70,5% ($P<0,01$), спецификалик – 49,4% ($P<0,05$)ни, 2-даражали беморларда эса $r=0,77-0,83$, сезгирилик 53,4% ($P<0,01$), спецификалик – 76,5% ($P<0,001$)ни ташкил қилди.

Юрак клапан аппарати бузилишларнинг муҳим хусусияти бўлиб, бириктирувчи тўқима элементларининг, ЭЦМ, коллаген толалари ва эластин, глюкозаминогликанлар (ГАГ) аморф моддаси ва гиалуронидаза (ГН)нинг структур қайта кўрилиши ҳисобланади. Шунга кўра, биз МКП билан касалланган беморларда регургитация даражасига боғлиқ равишда қон зардобидаги магний, ГАГ ва ГН ҳамда оксипролинлар миқдорини текширдик. Шу режада ўтказилган текширувлар натижасида 1-даражали регургитация мавжуд беморларда магний миқдори камайишга мойиллиги ва 2-даражали беморларда эса яққол камайиши қузатилди. Қонда Mg^{+2} ионларининг камайиши фонида протеолитик ферментлар, жумладан, 2-даражали регургитация мавжуд беморларда гиалуронидаза фаоллигининг ошиши содир бўлади. Бу, ўз навбатида, ЭЦМ маҳсулотлари (ГАГ ва оксипролин)нинг қонга чиқишининг ортиши ва экспрессиясининг кучайиши билан содир бўлувчи ЭЦМ компонентлари емирилишининг тезлашувига олиб келади.

Касаллик патогенезида MMP-2, MMP-9 ва TIMP-1лар миқдорининг ошишини, Mg^{+2} , ГАГ ва гиалуронидаза миқдорлари камайиши билан боғлиқлигини асослаш учун ушбу кўрсаткичлар ўртасида Пирсон корреляцион таҳлили ўтказилди. 1-даражали регургитация мавжуд беморларда назорат гуруҳдаги маълумотлар билан таққослаганды MMP-2 ва MMP-9 кўрсаткичлари ошиши билан TIMP-1, Mg^{+2} ионлари ($r=-0,22-0,28$,

$P>0,05$) кўрсаткичларининг камайиши, ГАГ миқдорининг ва гиалуронидаза фаоллигининг ошиши ($r=+0,24-0,31$, $P>0,05$) орасида аниқ боғлиқлик борлиги кузатилди. Ўз навбатида, 2-даражали регургитация мавжуд bemорларда MMP-2 ва MMP-9 экспрессияси, TIMP-1 фаоллиги кўрсаткичлари ($r=-0,83-0,82$, $P<0,01$), ҳамда Mg^{+2} ионлари кўрсаткичлари пасайиши ($r=-0,69-0,80$, $P<0,02$ и $P<0,01$) билан тескари, ГАГ ($r=-0,80-0,832$, $P<0,01$) ва ГН ($r=-0,77-0,81$, $P<0,01$) кўрсаткичлари билан тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди. TIMP-1 экспрессияси қонда Mg^{+2} ионларининг камайиши ($r=-0,75$, $P<0,01$) билан тўғри ва ГАГ ($r=-0,84$, $P<0,01$) ва гиалуронидаз фаоллиги кўрсаткичлари ($r=-0,86$, $P<0,01$) билан тескари алоқа бўлди.

Шундай қилиб, туғма МКП си бор bemорларда митрал регургитация даражасининг кучайиб боришига сабаб бўлиб MMP, гиалуронидазанинг фаолланиши, ўз навбатида TIMP-1 нинг ингибитор таъсирининг, Mg^{+2} ионлари миқдорининг камайиши ҳисобланади. МКП си мавжуд bemорларда MMP-2 ва MMP-9 ҳамда TIMP-1нинг экспрессияси регургитация даражаси кучайиши билан ўзгаришини ҳисобга олган ҳолда, уларни патологик жараёнининг авж олиши ва касалликни олдиндан айтиб бериш маркерлари сифатида қўллаш мумкин.

Диссертациянинг «БТДси бирламчи МКПси билан касалланган bemорлар фармакологик коррекциясининг патогенетик, терапевтик ва профилактик аспектлари» деб номланган бешинчи бобида МКПга чалинган bemорларни даволаш натижалари келтирилган.

Магний ионлари миқдорининг пасайиши ва ЭДси ривожланишининг патогенетик ролини ҳисобга олган ҳолда МКПси давосида магнерот ва тивортин препаратларини узоқ вақт қўллаш тавсия этилади. Ўтказилган тадқиқотлар БТДси МКПси даволашда тавсия этилаётган давонинг самарадорлигини кўрсатди. «Магнерот»нинг «Тивортин» билан биргаликда қўллашнинг МКП клиник симптомлари регрессига кўрсатаётган ижобий таъсири «Тивортин»нинг антигипоксант, мемранани мустаҳкамловчи, цито-протектор, антиоксидант, антиаритмик ва антигипертензив ҳусусиятлари билан боғлиқ. А гуруҳдаги bemорларда юракнинг қисқарувчанлиги ва ритми кўрсаткичларининг яхшиланганлиги аниқланди. Бу юракнинг қонни ҳайдаш кучи, уриш ҳажми, қон айланиш минутлик ҳажми кўрсаткичларининг ошиши фонида ОДў, ОСЎ кўрсаткичлари, систолик ва диастолик АҚБ, юрак қисқаришлар сонининг камайиши тарзида намоён бўлди. Юқоридаги ўзгаришлар 6 ой давомида даво муолажалари қабул қилингандан сўнг аниқланди.

Магнерот ва тивортинни биргаликда қабул қилган bemорларда бу кўрсаткичларнинг кўпроқ ўзгаришини кузатдик. Ушбу препаратлар билан 6 ой давомида даволангандан кейин ЭхоКГ текширувларида ОДў ва ОСЎ кўрсаткичлари 1-даражали регургитация мавжуд bemорларда 20% ($P>0,05$) ва 29,1% ($P<0,01$)га, 2-даражада эса 21,4% ($P<0,05$) ва 32,5% ($P<0,01$)га камайганлиги аниқланди. Юрак уриш ҳажми кўрсаткичлари ҳам сезиларли даражада 19 ва 17,6% га камайди. Чап қоринча орқа девори қалинлиги 9,2 ва

19,6% ($P<0,05$) га, қоринчалараро тўсиқ қалинлиги эса 21,9 ($P<0,05$) ва 18,5% ($P<0,05$) га, сезиларли даражада камайди, юракни қонни ҳайдаш кучининг паст кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 10,3 ва 20,6% ($P<0,05$) га кўтарилиди. Шу билан бирга, СКБ ва ДКБ кўрсаткичларининг кўтарилишга мойиллиги бўлган бир вақтда юрак қисқаришлари сонининг камайганлиги аниқланди. БТДД ва МКП билан касалланган беморларда тавсия этилган давонинг яққол ифодаланган клиник самарадорлиги даво бошланганидан 6 ой ўтгачина кузатилди. Эндотелийга боғлиқ томир диллятация кўрсаткичларини таҳлил қилиш натижасига кўра А гуруҳидаги беморларда 6 ой даволашдан кейин сезиларли ўзгаришлар аниқланмади, лекин В гуруҳидаги беморларда бу кўрсаткичлар ижобий томонга ўзгара бошлади.

МКПси мавжуд беморларда регургитация даражасига боғлиқ равища магнерот препаргини узоқ вақт буюриш организмда магний заҳирасини етарли даражада тўлдирди: 1-даражали регургитация кузатилган беморларда қон зардобида магний миқдори $0,833\pm0,018$ моль/л.дан $0,882\pm0,010$ моль/л. ($P<0,05$)гача, 2-даражада $0,732\pm0,008$ моль/л.дан $0,827\pm0,011$ моль/л. ($P<0,05$)гача ошди. Магнерот+тивортинни узоқ вақт қабул қилган В гуруҳ беморларда, қон зардобида магний миқдори статистик аҳамиятли 1-даражали пролапс мавжуд беморларда $0,842\pm0,008$ моль/л.дан $0,920\pm0,007$ моль/л. ($P<0,05$)гача, 2-даражада эса $0,736\pm0,009$ моль/л.дан $0,882\pm0,007$ моль/л. ($P<0,05$)гача ошди. МКПси 1-даражали регургитация мавжуд беморларда магнерот препаргини 6 ой давомида кўллаганда VEGF ва VEGF-R2 миқдорини пасайишга мойиллик ҳамда 2-даражали регургитацияда сезиларли ўзгариши кузатилди (2-жадвал).

2-жадвал

МКП билан касалланган беморларнинг юрак клапанлари регургитация даражасига боғлиқ равища қон зардобида про ва антиангиоген омилларга турли хил фармакотерапиянинг таъсири, $M\pm m$

| Гуруҳлар | ЭТ-1, пг/мл | VEGF, пг/мл | VEGF-R2, нг/мл. |
|-----------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| А гуруҳ: | | | |
| ПМК 1, n=20 | $0,64\pm0,023$ | $148,5\pm5,30$ | $4,0\pm0,19$ |
| | $0,60\pm0,026$ | $139,3\pm6,93$ | $3,7\pm0,25$ |
| ПМК 2, n=22 | $0,77\pm0,028$ | $176,5\pm7,11$ | $4,9\pm0,22$ |
| | $0,68\pm0,005^{**}$ | $141,5\pm6,93^{***}$ | $4,1\pm0,20^{***}$ |
| В гуруҳ: | | | |
| ПМК 1, n=21 | $0,66\pm0,039$ | $151,9\pm7,15$ | $4,2\pm0,22$ |
| | $0,62\pm0,021$ | $141,2\pm5,32$ | $3,9\pm0,27$ |
| ПМК 2, n=23 | $0,78\pm0,045$ | $176,6\pm9,18$ | $4,8\pm0,23$ |
| | $0,63\pm0,037^{*}$ | $141,7\pm6,12^{**}$ | $4,0\pm0,26^{*}$ |
| Контрол (n=20) | $0,61\pm0,030$ | $138,6\pm7,48$ | $3,9\pm0,21$ |

Изоҳ: 1) суратда даволашдан олдинги кўрсаткичлар, маҳражда – даволашдан кейин; 2) * - фарқлар даволашдан олдин гурухи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Магнерот ва тивортин препаратларини ҳамкорликда қўллаш 1-гуруҳ беморларда ушбу кўрсаткичларнинг бир оз, 2-гуруҳ bemорларда статистик аҳамиятли пасайиши аниқланди. А гуруҳ bemорларда ЭТ-1 миқдори 1-даражали регургитацияда камайишга мойил бўлди ва 2-гуруҳда статистик аҳамиятли 1,13 мартаға камайди. Шундай ўзгаришлар В гуруҳ bemорларда ҳам кузатилди, лекин уларда янада яққолроқ намоён бўлди.

Магнерот препаратини узоқ муддат қўллаш МҚП си 1-даражаси мавжуд bemорларда азот оксиди тизими дисбалансини бир қанча коррекция қилишга ёрдам берди, ўз навбатида МҚП си 2-даражаси мавжуд bemорларда бу яққолрок намоён бўлди. Магнерот ва тивортин билан ўтказилган фармакотерапия азот оксиди тизимидағи бузилишларни тўлиқ коррекция қилишга кўмаклашди (3-жадвал).

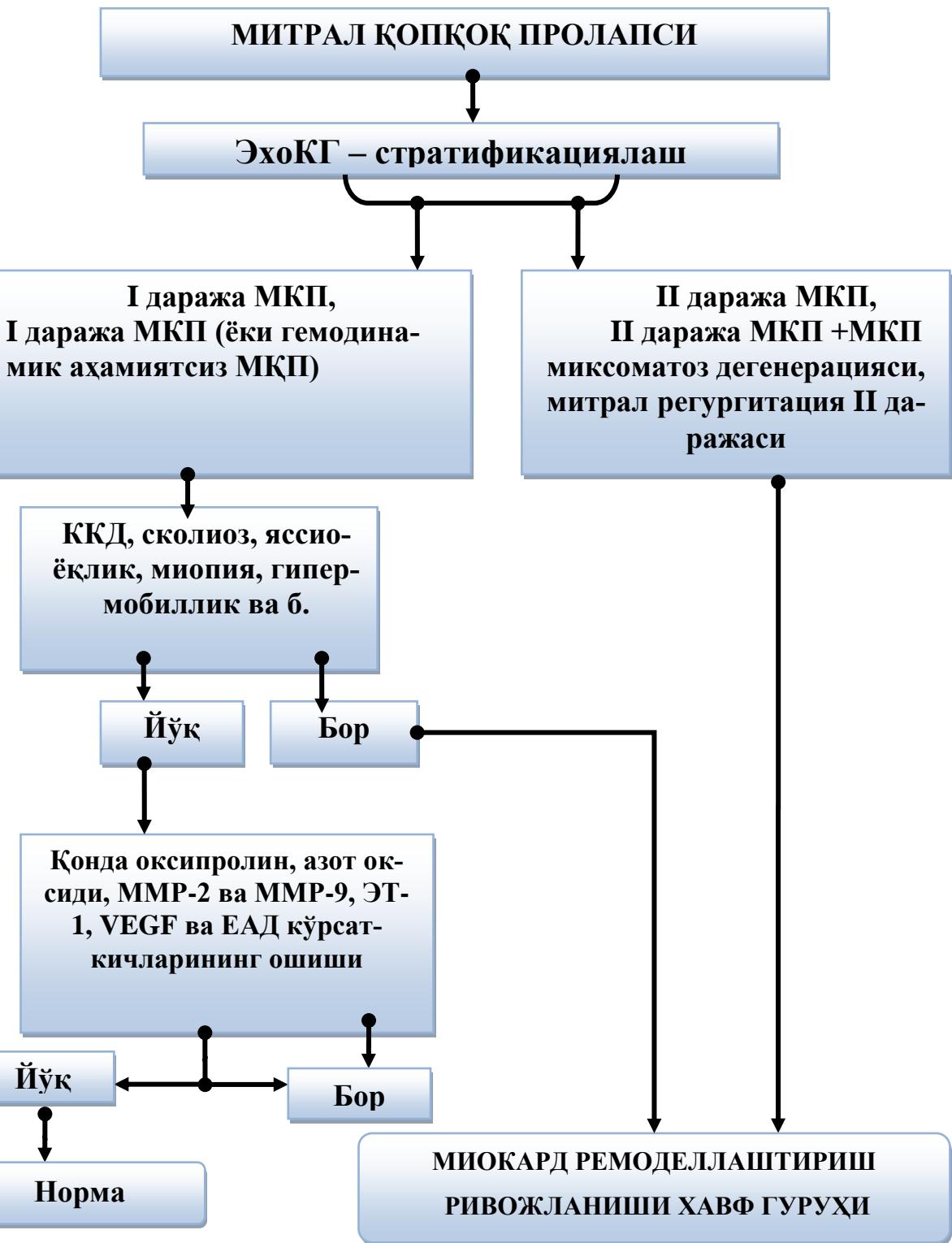
3-жадвал

МҚП билан касалланган bemорларнинг регургитация даражасига кўра азот оксидига турли хил фармакотерапиянинг таъсири, $M\pm m$

| | NO ММОЛЬ/Л | eNOS МКМОЛЬ/МИН/Л | iNOS МКМОЛЬ/МИН/Л | ONO ₂ ⁻ МКМОЛЬ/Л |
|-------------------|---------------|----------------------|----------------------|---|
| А гуруҳ: | | | | |
| МҚП 1, n=20 | 10,1±0,28 | 16,9±0,53 | 0,78±0,03 | 0,118±0,005 |
| | 9,5±0,33 | 18,8±0,77* | 0,65±0,03** | 0,096±0,004** |
| МҚП 2, n=22 | 12,9±0,35 | 12,8±0,65 | 0,87±0,03 | 0,135±0,003 |
| | 9,3±0,32*** | 15,1±0,51** | 0,79±0,04 | 0,127±0,005 |
| В гуруҳ: | | | | |
| МҚП 1, n=21 | 10,3±0,52 | 17,6±0,40 | 0,79±0,04 | 0,119±0,006 |
| | 10,4±0,41 | 18,5±0,63 | 0,69±0,03* | 0,101±0,004* |
| МҚП 2, n=23 | 12,2±0,51 | 13,0±0,39 | 0,88±0,04 | 0,134±0,006 |
| | 10,3±0,44** | 17,1±0,49*** | 0,67±0,048** | 0,107±0,005** |
| Назорат (n=20) | 9,6±0,49 | 18,7±1,13 | 0,66±0,03 | 0,103± 0,004 |

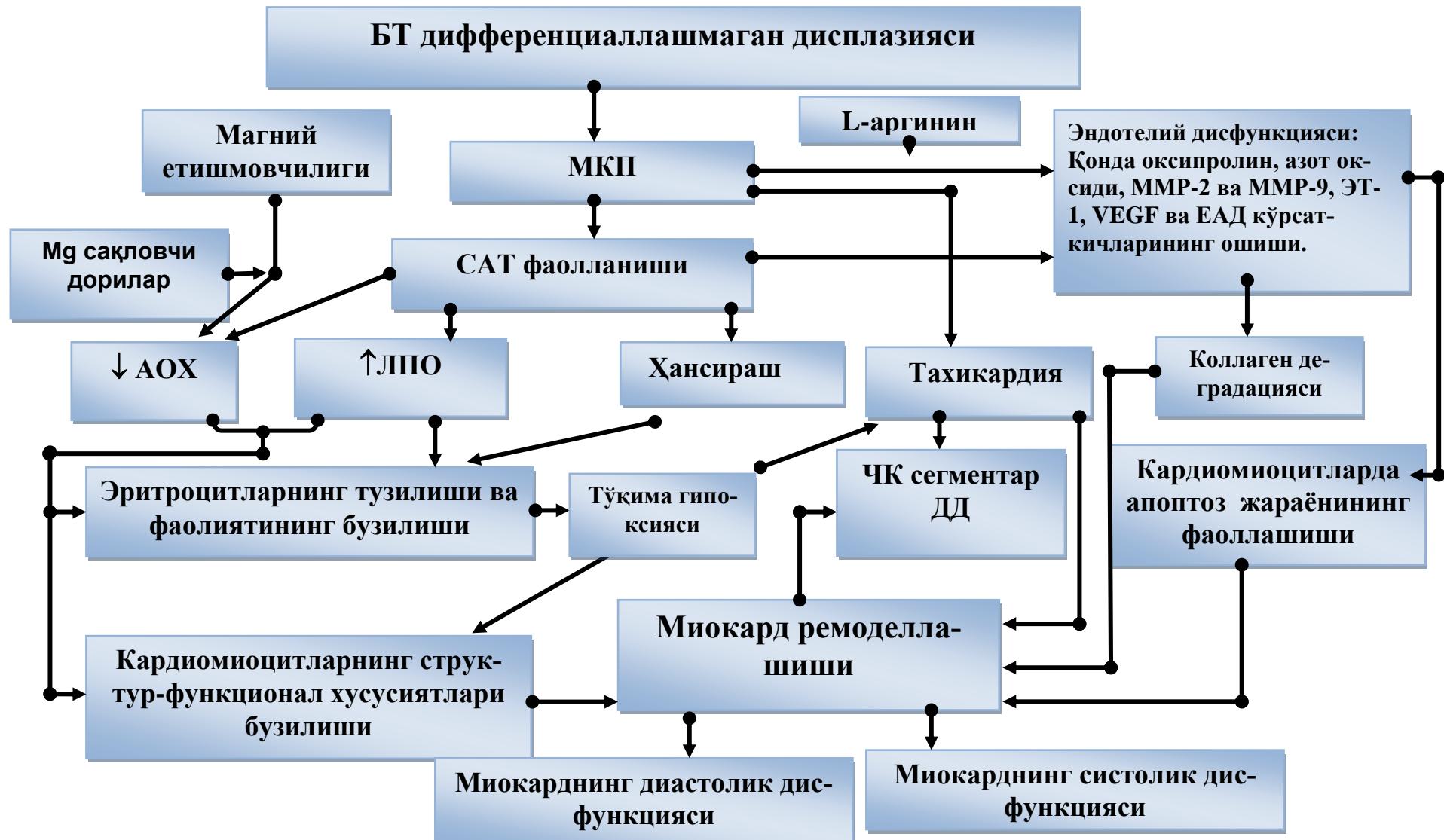
Изоҳ: 1) суратда даволашдан олдинги кўрсаткичлар, маҳражда – даволашдан кейин; 2)* - фарклар даволашдан олдин гурухи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

Эришилган натижаларни таҳлил қилиб шуни айтиш жоизки, препуберрат ва пуберрат даврда БТДДни аниқлаш учун комплекс текширишлар ўтказиш зарур (2-расм). Ўсмирлар хонасида шифокорлар ўсмирлар ва ёшларда, айниқса, хизмат сафарига чақирилувчилар орасида БТДД, МҚПси борлигини инкор қилиш учун ташқи ва ички фенлар мавжудлигига эътибор беришлари, ўз вақтида профилактик чора-тадбирлар ўтказишлари керак. Шунингдек, ушбу категория кишиларда гавда тузилиши бузилишлари, кўкрак қафаси деформацияси ва яссиоёқликни аниқлаш мақсадида



**2-расм. МКП беморлар популяциясида миокард
ремоделлаширишда хавф гурухи ривожланишининг алгоритмини
стратификациялаш**

Беморларда аниқланган ўзгаришларни эътиборга олган ҳолда қиёсий даволаш алгоритми



Рентген текширувлар, изчил объектив кўриқдан ўтказиш, рефлюкс-эзофагит ва овқат ҳазм қилиш трактининг бошқа патологияларини белгилаш, кўрув аъзоларидаги ўзгаришларни таҳлил қилиш мақсадида окулист маслаҳати, юрак ритми, ўтказувчанлиги бузилиши ва клапанлар етишмовчилиги борлигини аниқлаш учун ЭхоКГ ҳамда қон зардобида магний ионлари миқдорини текшириш ўта муҳим аҳамиятга эга.

Шу билан бир қаторда ушбу категория bemорларда аниқланган бузилишларни турига кўра дифференциаллашган даво алгоритми ишлаб чиқилган (3-расм). Хавф гуруҳидаги барча bemорлар организмида магний етишмовчилиги бўлганда 6 ой давомида суткалик 3,0 грамм миқдорда магний препаратларини буюриш ва эндотелий дисфункцияси мавжуд бўлган ҳолларда қўшимча равишда “Тивортин” препаратини қўшиш керак. Бу асоратлар ривожланиш хавфини сезиларли даражада камайтириб, bemорлар саломатлигини яхшилашга ёрдам беради.

ХУЛОСАЛАР

«Бириктирувчи тўқима дифференциаллашмаган дисплазиясида эндотелий дисфункциясининг ташхиси ва даволашига янгича ёндашиш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуидаги хулосалар тақдим этилди:

1. БТДД мавжуд беморларда МКПнинг намоён бўлиш даражаси кўп ҳолларда бириктирувчи тўқима дисплазияси ташқи ва ички фенларнинг кўшилиб келиш сони ва учраш даражасига боғлиқлиги аниқланган.

2. МКПси 2-даражали регургитация мавжуд беморларнинг 42,8 фоизида юрак ичи гемодинамик кўрсаткичларининг ўзгариши кузатилиб, улар юракнинг чап бўлимларининг ҳажмий зўриқиши билан характерланди ҳамда охирги диастолик ҳажм индекси ва юрак уриш ҳажмининг ортиши билан намоён бўлиши исботланган.

3. Бириктирувчи тўқима дисплазияси мавжуд беморларда юрак ритми бузилишлари: синус аритмиялар 5 фоиз, синус бради ва тахикардия 3 ва 14,2 фоиз, ритм бошқарувчиси миграциясининг бузилиши 25 фоиз, экстрасистолиялар 12 фоиз, қоринча комплекси охирги қисмининг ўзгариши 16 фоиз ҳолларда аниқланди. Юрак ритмининг бузилиши юрак ичи гемодинамикасининг бузилиши ва митрал регургитация даражаси билан бевосита боғлиқ.

4.БТДД ва МКП мавжуд беморларда юрак гемодинамикаси бузилишнинг механизми эндотелий томонидан антиангиоген факторларни ноадекват тарзда ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ, бу, ўз навбатида, релаксация компенсатор механизмларининг пасайишига олиб келади ва, айниқса, жисмоний зўриқишларда реактивлик индексининг пасайиши ҳамда гипертензион ҳолатлар ривожланиш хавфини юзага келтириши аниқланган. Бу узгаришлар асосида VEGF ва VEGF-R2 микдорини ошиши ёташи исботланган.

5. БТДД ва МКП мавжуд беморларда азот оксиди тизимида дисбаланс аниқланади ва бу iNOS гиперэкспрессияси ва пероксинитритнинг тўпланиши, eNOS фаоллигининг пасайишида намоён бўлади. У СОД фаоллигининг камайиши натижасида келиб чиқади ва бу шароитда ЭТ-1 микдори ошиши кузатилади. Эндотелий дисфункция митрал клапанинг пролапсланиши даражаси ва клапанларда миксоматоз дегенерация борлиги билан бевосита боғлиқлиги асосланди.

6. БТДД ва МКП мавжуд беморларда магний микдорини конда камайиши, гиалуронидаза, MMP-2 ва MMP-9 металлопротеиназаларнинг фаоллаши, ҳамда тўқима ингибиторлари ТИМР-1 ва ТИМР-2 микдорини пасайиши аниқланди. Бу ҳолат ЭЦМ компонентларини ҳаддан зиёд парчаланиши ўз навбатда ГАГ ва оксипролин микдорини конда ошишига олиб келиши тасдиқланди.

7. Олинган натижалар ёрдамида БТДДни прогнозлаш алгоритми ишлаб чиқилди. Бу алгоритм асосида ЭхоКГ ва клиник ўзгаришлар фонида беморлар қон зардобида магний микдори, MMP фаоллиги, VEGF ва VEGF-R2, eNOS фаоллиги ва ЭТ-1 микдорини аниқлаш имкони яратилди.

8. БТДД ва МКПни даволаш ва профилактика учун узоқ вақт “Магнерот” ва “Тивортин” дори воситаларини қўллаш максадга мувофиқдир. Бу дорилар ҳамкорликда қўлланилганда организмда магний заҳирасини тиклайди ҳамда экстрацеллюляр матрикс парчаланишини секинлаштиради. Бундай ижобий динамика касаллик клиник симптомлари, ЭКГ ўзгаришлар, юрак гемодинамикаси ва эндотелийга боғлиқ томирлар диллятацияси кўрсаткичларини яхшилаши асосланди.

9. БТДД ва МКП мавжуд bemорларда магнерот препаратини қўллаш VEGF, VEGF-R2 ва ЭТ-1 юқори кўрсаткичларининг бир қанча пасайишига олиб келади ва азот оксиди тизими кўрсаткичларига суст таъсир кўрсатади. Кўшимча равища “Тивортин”ни буюриш эндотелий функциясини юқори даражада тиклашга ёрдам бериши исботланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ШОДИКУЛОВА ГУЛАНДОМ ЗИКРИЯЕВНА

**НОВЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИСФУНКЦИИ
ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2017

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1. DSc /Tib4.

Докторская диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” www.ziyonet.uz.

Научный консультант:

Аляви Анис Лутфуллаевич

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Цурко Владимир Викторович (Россия)

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Клиника «Leading international

Vision hospital» (Турция)

Защита состоится «___»_____ 2017 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби - 2. Тел./факс: (+99871)150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2017 года.
(протокол рассылки № _____ от _____ 2017 г.).

А. Г. Гадаев

Председатель научного совета

по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Б. Х. Шагазатова

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

Л. Т. Даминова

Заместитель председатель научного
семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире, наблюдается рост заболеваемости пролапса митрального клапана (ПМК) в структуре патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Данная патология среди молодежи в ряде случаев приводит к ограничению профессионального выбора и непригодности к военной службе. Частота развития осложнений таких, как ишемический инсульт при ПМК составляет 2-5%, транзиторные ишемические атаки выявляются у 20%, частота внезапной смерти составляет 0,2%. Первичный ПМК является одним из клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и его встречаемость составляет 20%.

В нашей стране с целью повышения качества медицинской помощи населению за годы независимости была реализована программа преобразования системы здравоохранения и внедрено широкомасштабное использование новейших методов диагностики. Так, эффективное медицинское обслуживание детей и подростков обеспечило своевременное выявление, раннюю диагностику, лечение и профилактику возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. По данным Министерство здравоохранения рождаемость детей с врожденными пороками уменьшилось 1,3 раза и детская смертность в 3,1 раз¹.

В мире среди молодых с целью повышения эффективности ранней диагностики, лечения и профилактики возможных осложнений недифференцированной дисплазии соединительной ткани были проведены многочисленные научные исследования, в том числе обоснование формирования и течения диспластических изменений у лиц подросткового и молодого возраста; усовершенствование системы ранней диагностики; оценка состояния коллагенообразования и эндотелиальной функции; в особенности нарушения ритма сердца и центральной гемодинамики; разработка современных методов лечения и профилактики возможных осложнений в свете современных требований. Вместе с тем, на сегодняшний день отсутствует диагностический алгоритм, который включил бы в себя наиболее информативные методы исследования и определял бы порядок взаимодействия и очередности работы врачей различных специальностей при НДСТ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-2133 от 19 февраля 2014 года «О государственной программе «Год здорового ребёнка» и № ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения», а также в других нормативных документах, принятых в данной сфере.

¹ Отчет министерство здравоохранение за 2015 год

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации².

Научные исследования, посвященные изучению первичного ПМК при НДСТ, направленные на выявление, определение этиопатогенеза, исследование механизма развития и повышения эффективности лечения проводятся в ряде ведущих научных центров и высших образовательных учреждениях мира, в том числе Erasmus MC-Sophia Children's Hospital (Нидерланды), St.Francis Hospital and Medical Center (США), Malmo University Hospital (Швеция), Asan Medical Center (Корея), University of Maine (Германия), Омский государственный медицинский университет (Россия), а также в Самаркандский государственный медицинский институт (Узбекистан).

В результате проведенных исследований по разработке критерии ранней диагностики, профилактики возможных осложнений и усовершенствованию методов лечения получен ряд значимых научных результатов: выявлены генетические факторы развития дисплазии соединительной ткани (Asan Medical Center, Seoul); определены диагностические критерии НДСТ, клинические признаки, особенности течения патологии (Erasmus MC-Sophia Children's Hospital (Нидерланды), ОмГМУ (Россия)); разработаны основные принципы лечения осложнений, приводящих к летальному исходу (University of Maine (Германия)); обоснована структура коллагена и эластина, гены ответственные за их синтез (St.Francis Hospital and Medical Center (USA); Malmo University Hospital (Швеция)); использование показателей фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксных металлопротеиназ (ММР) в крови в качестве маркеров диагностики и оценки эффективности лечения (Самаркандский государственный медицинский институт (Узбекистан)).

В настоящее время в мировом масштабе с целью дальнейшего определения дисфункции эндотелия при НДСТ и создания эффективного алгоритма лечения ведутся научно-исследовательские работы по ряду приоритетных направлений, в том числе: определение диагностических критерии НДСТ, разработка эффективных методов лечения первичного ПМК, усовершенствование программы порядка взаимодействия и очередности работы врачей различных специальностей при НДСТ и лечебно-диагностического алгоритма, применение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксных металлопротеиназ (ММР) в качестве маркеров диагностики НДСТ у лиц с врожденной слабостью соединительной ткани, разработка на их основе патогенетически обоснованных методов лечения с целью профилактики развития осложнений.

Степень изученности проблемы. В последние годы в мире отмечается тенденция к увеличению частоты распространенности врожденной слабости

² Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.erasmusmc.nl; www.mah.se; www.saintfranciscare.org; www.amc.seoul.kr; www.maine.edu; www.dissercat.com; www.omsk-osma.ru; www.sammi.uz. и другие источники.

соединительной ткани среди молодых. Анализируя имеющиеся литературные данные, следует отметить, что генерализованный характер поражения соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс сердечнососудистой системы, отрицательно сказывается на течении заболевания и его прогнозе. Системный характер поражения соединительной ткани при дисплазии предполагает индивидуально выраженную структурную и функциональную неполноценность субэндотелиального экстрацеллюлярного матрикса, следствием чего является формирование дисфункции эндотелия (ДЭ). Вместе с тем известно, что нарушение структуры и функции эндотелия является одним из важных аспектов патогенеза сердечнососудистых заболеваний (ССЗ) (Malfait F., Hakim A. G. et al., 2006; Bailey S., 2007; Дедова В. О., 2011). Активация процессов свободно-радикального окисления (СРО), продукты конечного гликозилирования и протеолиза, приводят у больных с ССЗ к нарушению сбалансированной секреции эндотелиальных факторов: семейство сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), основой которого является гепариносвязывающий гликопротеид. Эта группа факторов оказывает индуцирующее влияние на ангиогенез и пролиферацию эндотелия, играет важную роль в физиологическом росте сосудистой системы, гемостаза (Harmey J. H., Banchier-Hayes D. J., 2005; Гладких Н. Н. 2012). Важным активатором VEGFR-2 является эндотелин 1 (ЭТ-1) – главный вазоконстрикторный пептид эндотелия. ЭТ-1 является важным маркером повреждения эндотелия при развитии артериальной гипертензии (АГ), дисфункция эндотелия наблюдается и у больных со стенокардией напряжения II и III функционального классов (ФК) и при других заболеваниях ССЗ (Malemud C. J., 2006; Титов В. Н., 2009).

Лечение, направленное на коррекцию нарушенного метаболизма коллагена, выступает существенным фактором профилактики возможных осложнений указанной патологии. Особое значение в связи с этим привлекают препараты магния. В последние годы показано, что магний участвует в коллагенообразовании, функционировании иммунной и свертывающей системах. Эффективность подобного лечения у лиц с врожденной неполноценностью соединительной ткани нуждается в дополнительном уточнении (Kitliewski M., Stepniewski M., 2004; Westerhausen, M. 2008; Мартынов И. А. 2015).

Отсутствие в Узбекистане рекомендаций по ведению таких больных, критерии ранней диагностики, эффективных методов лечения у лиц с поражением сердечнососудистой системы, приводит к затруднениям и различиям в лечебно-диагностической тактике врачей разных специальностей. Все выше перечисленные факторы явились обоснованием для проведения данного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ прикладного исследовательского проекта Самаркандского государственного медицинского института по

теме: «Разработка методов диагностики, лечения и профилактики с учетом региональных особенностей охраны здоровья матери и ребенка» (2009-2014гг).

Цель исследования заключается в усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложнений дисфункции эндотелия у больных недифференцированной дисплазии соединительной ткани с пролапсом митрального клапана.

Задачи исследования:

определить особенности клинико-функциональных и гемодинамических нарушений у больных с НДСТ в зависимости от степени митральной регургитации и пролабирования створок митрального клапана;

обосновать характер реактивности сосудистого эндотелия в динамике развития НДСТ в совокупности с оценкой состояния сосудисто-эндотелиального фактора роста и активности системы оксида азота крови;

проводить сравнительный анализ показателей матриксных металлопротеиназ 2 и 9, их тканевых ингибиторов, содержания глюкозамингликанов и активности гиалуронидазы во взаимосвязи с уровнем ионов магния в крови для определения их роли в патогенезе НДСТ;

выявить влияние ионов магния на ритм и функцию сердца, их взаимосвязь с уровнем VEGF и показателей NO-системы в крови у больных с различной степенью митральной регургитации;

на основе раскрытых закономерностей разработать алгоритм прогнозирования, профилактики и коррекции дисфункции эндотелия у больных НДСТ с пролапсом митрального клапана;

на основании углубленных клинико-патогенетических исследований доказать целесообразность проведения профилактики осложнений у больных НДСТ, назначением препаратов магния и L-аргинина, включения в мониторинг диагностики и прогнозирования заболевания показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста, активности NO-системы и матриксных металлопротеиназ с оценкой уровня в крови ионов магния.

Объектом исследования являлись 208 пациентов, обследованных на базе клинической больницы Самаркандинского городского медицинского объединения и Самаркандинской областной подростковой поликлиники (97 мужского и 111 женского пола) в возрасте от 15 до 28 ($20,13 \pm 0,66$) лет с этиологическими признаками (врождённого) ПМК и 20 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста и пола.

Предмет исследования анализ результатов клинического и инструментального (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ) комплексного обследования больных, сыворотка крови (венозная кровь пациентов и практически здоровых лиц).

Методы исследования. В диссертационной работе при исследовании использовались общеклинические, биохимические, иммуноферментные, спектрофлуориметрические, клинико-функциональные, инструментальные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснована патофизиологическая роль НДСТ в прогрессировании ПМК, особенности изменений электрической проводимости и ритма сердца, внутрисердечной гемодинамики, а также установлена связь степени выраженности внешних и внутренних фенов НДСТ и регургитации митральных клапанов;

доказаны молекулярные механизмы, лежащие в основе дисплазии соединительной ткани: роль нарушения концентрации ионов магния, обмена коллагена, активности металлопротеиназ и их ингибиторов;

показана ведущая роль дисфункции эндотелия у пациентов НДСТ с ПМК в формировании нарушений сердечной гемодинамики и функциональной активности кардиомиоцитов: дисбаланс проангиогенных и антиангиогенных факторов, выраженная изменение которых соответствовала степени нарушения сердечной функции и гемодинамики;

впервые установлена эффективность лечебно-профилактического применения магний содержащих препаратов и L-аргинина в коррекции дисфункции эндотелия и нарушении обмена коллагена, что проявлялось улучшением показателей сердечной гемодинамики, проводимости и ритма сердца, обусловливая уменьшение клинических проявлений заболевания;

разработан алгоритм обследования с целью выявления НДСТ с ПМК, а также лечебно-профилактический алгоритм в зависимости от тяжести заболевания, содержания ионов магния, нарушений ангиогенеза и степени ДЭ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

рекомендовано у пациентов с внешними фенами дисплазии соединительной ткани: определение содержания магния, активности ММР и продуктов распада соединительной ткани.

обоснована оценка клинического течения ПМК, протекающего на фоне НДСТ, где важную роль играет тщательный клинический осмотр, сбор анамнеза, исследование показателей ритма сердца и определение реактивности эндотелия сосудов;

для диагностики и составления плана лечения больных НДСТ с ПМК рекомендуется применение разработанного алгоритма оптимальной лечебно-диагностической тактики, включающей исследование показателей дисфункции эндотелия и ангиогенеза.

доказана высокая эффективность предлагаемого алгоритма лечения больных ПМК с включением препаратов магнериот и тивортина на протяжении 6 месяцев, позволяющий снизить частоту возможных осложнений, улучшающий качество жизни и трудоспособность пациентов;

разработана комплексная программа оценки функционального состояния миокарда и эндотелия у больных ПМК при НДСТ

раннее выявление нарушений ПМК, а также изучение механизмов их развития у подростков и лиц молодого возраста позволит проводить диспансерный учет, лечение и профилактику осложнений, а также предложена схема динамического наблюдения больных с ПМК при НДСТ.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и

практических подходов и методов, достаточным объемом выборки больных. Достоверность результатов подтверждена примененными в исследованиях современными, взаимодополняющими клиническими, инструментальными, лабораторными и статистическими методами. Использование разных методов позволило установить наиболее значимые внешне-фенотипические проявления заболевания, а также характерные закономерности течения недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц с первичным пролапсом митрального клапан. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, обоснованность выводов и заключения подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость проведенных исследований заключается в обосновании концепции важности нарушений процесса ангиогенеза, дисфункции эндотелия и обмена магния в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний у больных с НДСТ, а также целесообразностью включения в комплекс лечебных мероприятий препаратов магнерот и тивортин.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что для диагностики и составления плана лечения больных НДСТ с ПМК рекомендуется применение разработанного алгоритма оптимальной лечебно-диагностической тактики. Разработанный алгоритм и рекомендации с внедрением в практику лечения больных НДСТ с нарушением ангиогенеза и дисфункцией эндотелия позволит повысить эффективность лечения, снизить частоту возможных осложнений, улучшить качество жизни и трудоспособность. Раннее выявление нарушений ПМК, а также изучение механизмов их развития у подростков и лиц молодого возраста позволит проводить диспансерный учет, лечение и профилактику осложнений.

Внедрение результатов исследования. Результаты, полученные в ходе исследования, направленного на усовершенствование диагностики, оценки состояния эндотелия и лечения недифференцированной дисплазии соединительной ткани с первичным пролапсом митрального клапана отражены в:

методической рекомендации «Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: диагностика и профилактика осложнений» (Заключение Министерства здравоохранения от 10 марта 2015года №8Н-д\20), на основании методической рекомендации, среди населения были проведены мероприятия для ранней диагностики и профилактики заболевания НДСТ с первичным ПМК;

для населения в возрасте от 15-28 лет разработан алгоритм ранней диагностики и лечебно-диагностический алгоритм, которые были внедрены в терапевтических и детских отделениях клиники Самаркандского государственного медицинского института, в клинической больнице Самаркандского городского медицинского объединения и Самаркандской областной детской многопрофильной больнице (Заключение Министерства здравоохранения от 10 марта 2015года №8Н-д\20 и от 3 декабря 2015года №8Н-з\22). В результате применения разработанных алгоритмов у больных с ПМК на фоне дисплазии

соединительной ткани эффективность лечения возросла на 30,1%, а количество койко-дней в стационаре сократилось в 1,4 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 7 международных и на 5 республиканских научно практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 42 научных работ, в том числе 12 журнальных статей из них 10 в республиканских и 2 в зарубежных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация, изложенная на 192 страницах компьютерного набора, состоит из введения, пяти глав собственных исследований, выводов и списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении показана актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость. Представлены основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе «**Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: вопросы классификации, диагностики и лечения**» представлен анализ литературы: современные данные о классификации и диагностике, клинико-патогенетические аспекты НДСТ; ПМК и состояние внутрисердечной гемодинамики, электрическая стабильность сердца; дисфункция эндотелия у лиц с врожденными пролапсом митрального клапана; лечение и профилактика НДСТ. На основании данных литературы по изучаемой проблеме определен ряд вопросов, требующих детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость дальнейшего изучения выбранной темы.

Во второй главе «**Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: критерии выбора больных и методы исследования**» диссертации приводятся сведения, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных и инструментальных методов исследования. В основу диссертационной работы положены клинические исследования 208 пациентов (97 мужского и 111 женского пола) в возрасте от 15 до 28 ($20,13 \pm 0,66$) лет с этиологическими признаками (идиопатического, врождённого) ПМК, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в Самаркандском городском медицинском объединении и Самаркандской областной подростковой поликлинике за период 2009-2014 гг., а также 20 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста.

Распределение больных с учетом пола и возраста показало, что мужчин и женщин было приблизительно одинаково. В основном заболевание было характерно для возрастной группы 19-22 лет (51,2%). У лиц женского пола заболеваемость ПМК была одинаковой в возрастных группах до 18 лет и 19-22 го-

да (в пределах 20%), тогда как у лиц мужского пола с высокой частотой (30,9%) выявлялась в возрастной группе 19-22 года.

Диагноз ПМК устанавливали на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований на основании рекомендаций Белозерова Ю.М. Критериями включения были жалобы, изменения на ЭКГ и ЭхоКГ. ЭхоКГ классификацию миксоматозной дегенерации митрального клапана проводили согласно рекомендациям Г.И.Сторожкова миксоматозная дегенерация 0 (отсутствие поражений); миксоматозная дегенерация I ст. (минимально выраженная); миксоматозная дегенерация II ст. (умеренно выраженная); миксоматозная дегенерация III ст. (резко выраженная). В группу обследования не были включены лица с вторичным ПМК при тщательном изучении анамнеза и результатов инструментального обследования, а также лица, у которых выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания печени, почек и лёгких. Согласно этим классификациям ПМК I степени был установлен у 97 пациентов, ПМК II степени – у 111 обследованных больных и разделены на 2 группы: 1-я группа – 97 пациентов ПМК с регургитацией I степени (38 мужчин и 59 женщин); 2-я группа – 111 пациентов ПМК со II степенью регургитации (58 мужчин и 53 женщин). При этом каждая группа была подразделена на три подгруппы: подгруппу «А» составили 45 пациентов с ПМК (1-я степень – 22, 2-я степень – 23), получившие лечение препаратом Магнерот (фирмы «Вервагфарма») в суточной дозе 3,0 в течение 6 месяцев. Подгруппу «В» составили 41 пациента с ПМК (1-я степень ПМК – 20, 2-я степень – 21), которым в течение 6 месяцев назначили курс терапии с профилактической и лечебной целью препаратом Магнерот + Тивортин (Украина) в суточной дозе 4,2 гр в 100 мл физиологическом растворе в течение 7–10 дней ежедневно внутривенно капельно, с интервалом 2 месяца повторными курсами трехкратно. Подгруппу «С» составили 122 пациента с ПМК (55 и 67 с 1-я и 2-й степенями ПМК, соответственно) не получавшие лечение.

Обследование проводили в динамике при поступлении, через 3 и 6 месяцев от начала лечения. Оценку эффективности проводили на основании рецесса клинических симптомов через 3 месяца, клинико-лабораторных и инструментальных исследований – через 6 месяцев. Выбор такой тактики был обусловлен необходимостью длительной лечебной терапии.

ЭКГ проводили по общепринятой методике на аппарате “Гиолик ЭКЗТ 12-01» (Россия). Параметры центральной гемодинамики оценивали с помощью ЭхоКГ «Aloka». Определяли: переднезадний размер левого предсердия (ЛП, см); конечный диастолический размер левого желудочка (КДР, см); конечный систолический размер левого желудочка (КСР, см); фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ, %); переднезадний размер правого желудочка (ПЖ); минутный объем кровообращения (в л/мин); площадь митрально-го отверстия (измеряли допплеровскими методами по спектру трансмитрального кровотока, см²); систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст); величину давления в правом предсердии определяли по изменению просвета нижней полой вены. Эндотелиальную функцию оценивали по дан-

ным ЭЗВД, которую определяли на ультразвуковом аппарате Sequoia 512 («Acuson», США) линейным датчиком 5,5–7,5 МГц. Рассчитывали потокозависимую дилатацию диаметр плечевой артерии (ДПА), показатель максимальной скорости потока в плечевой артерии (МСППА) и индекс реактивности.

Биохимические исследования были проведены в центральной научно-исследовательской лаборатории ТМА и в клинической лаборатории Самаркандинского городского медицинского объединения. У всех обследованных утром натощак из локтевой вены брали кровь для выделения сыворотки, в которой определяли: ионы Mg^{+2} (в ммоль/л), концентрацию NO (мкмоль/л), активность ферментов эндотелиальной (eNOS) и индуцибильной NO-синтазы (iNOS), содержание пероксинитрита (ONO_2), активность фермента СОД, катализы, эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора роста эндотелия сосудов и его рецепторов (VEGF и VEGF-R1(3Fl+1) VEGFR2 (SKDR), активность металлопротеиназ и их ингибиторов MMP-2, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2, суммарных гликозамингликанов и оксипролина, активность гиалуринидазы.

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке на компьютере Pentium IV с помощью пакета Microsoft Office Excel 2013.

Третья глава диссертации «**Особенности клинических и функциональных нарушений у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани**» посвящена изучению генетических факторов, клиническим проявлениям и исследованию ритма сердца при НДСТ.

Анализ частоты костно-скелетных внешних фенов у пациентов обеих групп показал, что у 44,3 и 43,6% пациентов 1-й и 2-й группы выявлена деформация позвоночника. Она проявлялась формированием сколиоза, кифосколиоза 1-й и 2-й степени. Анализ частоты деформаций грудной клетки у пациентов 1-й группы показал наличие у 51,5 и 36,1% обследованных 1-й и 2-й групп, соответственно. В основном они проявлялись воронкообразной, астенической и килевидной формами 1-й и 2-й степенью деформации. Кожные проявления НДСТ у пациентов с ПМК в виде различной степени выраженности растяжимости кожи отмечены у 38,1 и 38,7% больных 1-й и 2-й групп. Так, если у пациентов 1-й группы в основном они проявлялись растяжимостью кожи 1-й и 2-й степени у 16,5 и 11,4% обследованных, то у больных 2-й группы растяжимость кожи 1-й, 2-й и 3-й степени были выявлены у 24,3; 19,8 и 5,4% обследованных, соответственно. Гипотония мышц была отмечена у 21,6 и 28,8% пациентов 1-й и 2-й групп, соответственно.

Суставными проявлениями НДСТ являются плоскостопие и гипермобильность суставов. Анализ частоты плоскостопия (поперечное и продольное) показал наличие его у 20,6 и 19,8% пациентов 1-й и 2-й групп (рис.1-а). Гипермобильность различной степени выраженности была выявлена у всех обследованных больных (рис.1-б). Если у пациентов 1-й группы гипермобильность суставов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й степенями была установлена у 57,7; 17,5; 18,6 и 6,2% больных, то у пациентов 2-й группы – у 42,3; 25,2; 21,6 и 10,8% обследованных.

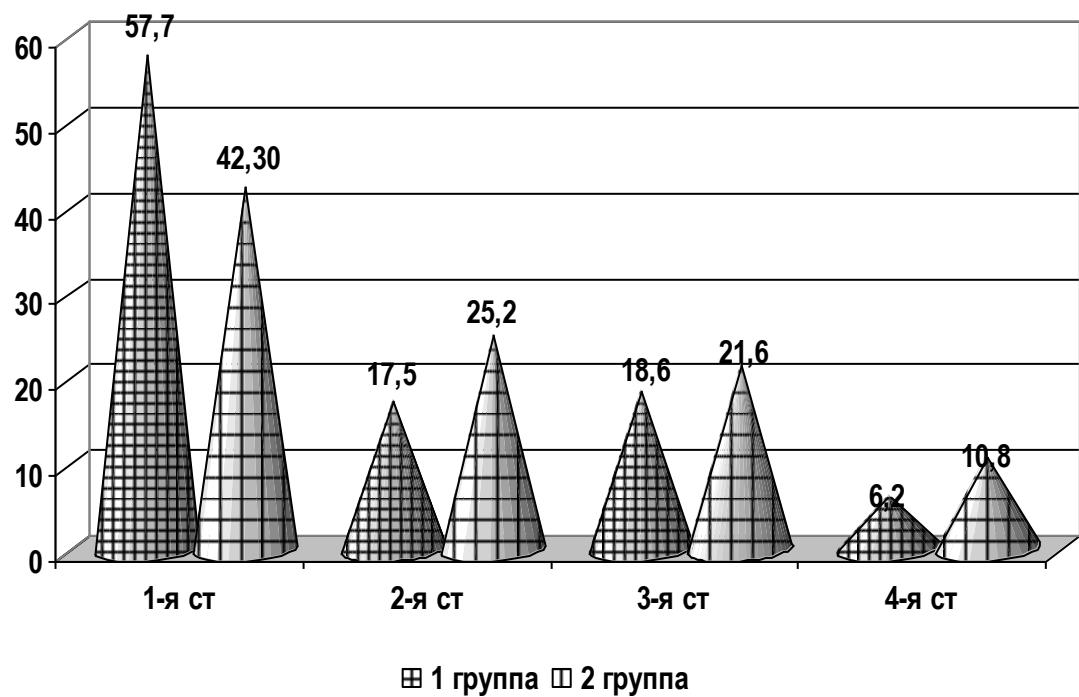
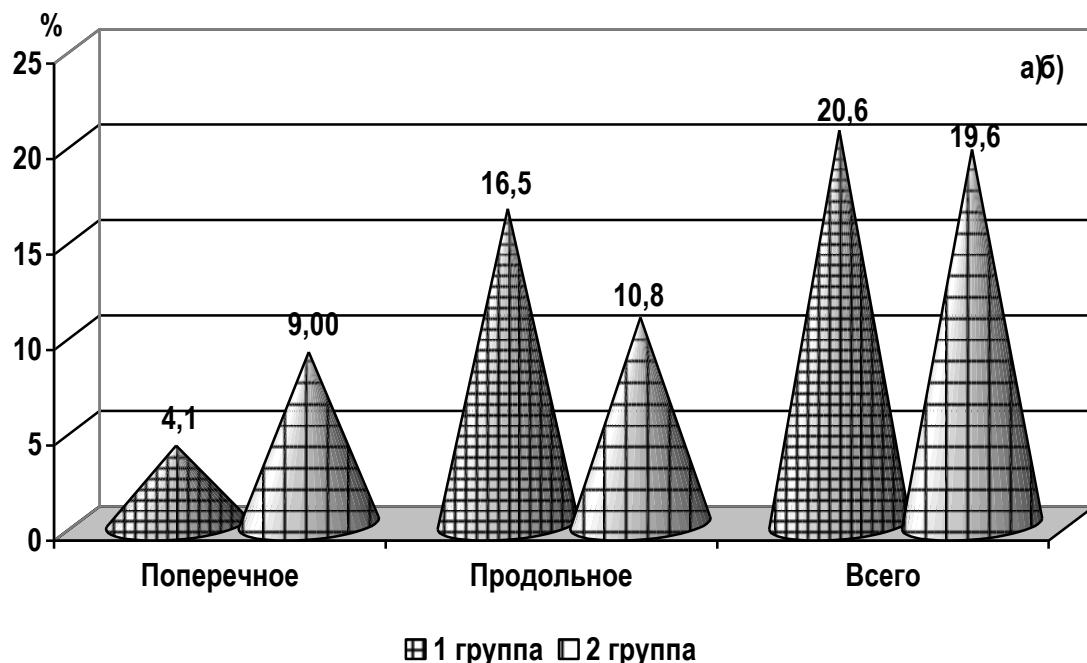


Рис.1. Частота встречаемости плоскостопия и гипермобильности суставов у пациентов с НДСТ и ПМК.

Еще одним внешним феноменом у пациентов с НДСТ являются малые аномалии развития, которые проявляются большими торчащими ушами и приросшей мочкой уха. Эти признаки нами выявлены у 20,6 и 16,5% больных 1-й группы и у 21,6 и 16,2% обследованных 2-й группы.

Частота сочетаний различных фенов у пациентов была различной: частота сочетания 6 внешних фенов выявлена у 3,1 и 4,5%, 5-и – у 5,1 и 10%, 4-х – у 28,9 и 20%, 3-х – у 27,8 и 24,3%, 2-х – у 25,8 и 30,6% обследованных, у 9,3 и

10% больных были выявлены по одному фену, соответственно 1-й и 2-й группам.

НДСТ – это полиорганный и полисистемный процесс с прогредиентным течением, в основе которого лежит генетический дефект синтеза или катаболизма соединительной ткани, клинически проявляющийся вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, которые обычно обозначаются внутренними фенами. В основном это изменения со стороны органа зрения, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, органов брюшной полости и почек, нервной системы. Анализ внутренних фенов у пациентов с НДСТ и ПМК в зависимости от ее выраженности показал, что глазные проявления в виде миопии различной степени выявлены у 26 пациентов 1-й и 2-й групп, астигматизм, анизометропия и дегенерация сетчатки выявлены у 26 пациентов 2-й группы.

Как видно из приведенных данных, частота поражения органов зрения была наибольшей у пациентов с ПМК 2-й степени, что свидетельствует о тяжелом течении основного заболевания. Подтверждением этому является наличие сопутствующей патологии: хронический бронхит у 6,2 и 10%, пиелонефрит в 6,2 и 7,2%, нефроптоз обеих почек 1-й и 2-й степени у 6,2 и 11,7%, дискинезия желчевыводящих путей 18,5 и 22,5%, вегето-сосудистая дистония 49,5 и 62,2%, соответственно группам. Особо следует отметить наличие у пациентов 2-й группы гастродуоденальной патологии (5,4%), патологии печени (1,8%), остеохондроза поясничного отдела позвонка (1,8%), анемии (7,2%), ревматоидного артрита (1,8%) и др.

В основном пациенты предъявляли жалобы общего характера, в частности, нарастающая слабость и быстрая утомляемость, в связи, с чем нарушался биоритм и отмечалось снижение работоспособности. Наряду с этим больные жаловались на ухудшение памяти и сложность концентрировать внимания, особенно это отрицательно отражалось в учебном процессе. У них часто наблюдались головокружение, обморочные состояния и головные боли. Вегетативные дисфункции проявлялись сложностью уснуть, тяжелым сном, чувством беспокойства и нервозностью. Зачастую это переходило на чувство внутреннего напряжения и тревоги. По мнению пациентов, вышеуказанные жалобы учащались и имели более выраженный характер в период умственной и физической деятельности.

Субъективные жалобы пациентов имели широкий размах и в основном были представлены жалобами со стороны сердца. Так, 34,8-76,4% обследованных пациентов жаловались на боли в области сердца, 22,8-55,1% - на неприятные ощущения в области сердца, 17,4-52,8% - на сердцебиение и 17,4-43,8% - на перебои в работе сердца, 13-38,2% опрошенных указывали на головокружение и общую слабость при резком изменении положение туловища. Частота вышеуказанных симптомов была выше у больных 2-й группы, при этом нами установлена прямая зависимость частоты встречаемости этих симптомов от степени пролапса и регургитации.

Следует сказать, что клинические проявления синдрома ПМК варьируют от минимальных до значительных в зависимости от степени выраженности

миксоматозных изменений. Проведенные в этом плане исследования показали, что у пациентов 1-й и 2-й групп такие клинические симптомы, как одышка и нехватка воздуха выявлялись у всех пациентов, однако степень их выраженности зависела от степени регургитации (табл. 1).

Таблица 1
Частота клинических симптомов у пациентов с ПМК в зависимости от степени регургитации

| Признаки | 1 группа (n=97) | 2 группа (n=111) | P |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|--------|
| Кардиалгия | 34 | 35,1 | 80 |
| Ощущение «сердечного дискомфорта» | 23 | 23,7 | 59 |
| Сердцебиение | 17 | 17,5 | 55 |
| Перебои в работе сердца | 17 | 17,5 | 48 |
| Головокружение при резкой смене позы | 13 | 13,4 | 41 |
| Жалобы на одышку | 97 | 100,0 | 111 |
| Легкая | 49 | 50,5 | 37 |
| Средняя | 48 | 49,5 | 74 |
| Жалобы на нехватку воздуха | 97 | 100,0 | 111 |
| Легкая | 79 | 81,4 | 72 |
| Умеренная | 18 | 18,6 | 39 |
| Головные боли | 50 | 51,5 | 84 |
| | | | 75,7 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,001 |
| | | | <0,05 |
| | | | <0,05 |
| | | | <0,01 |
| | | | <0,01 |
| | | | <0,001 |

Как видно из 1 таблицы, клинические проявления зависели как от степени ПМК, так и степени регургитации. Видимо, это было обусловлено нарушением сердечной гемодинамики, которое вызывало явления гипоксии, особенно головного мозга, приводящего у части больных к развитию головных болей.

Примерно в 50% случаев указанные проявления электрокардиографически не подтверждаются. У пациентов с НДСТ ЭКГ исследование не всегда подтверждает жалобы на перебои в работе сердца. Холтеровское мониторирование позволяет уточнить наличие нарушений ритма и проводимости сердца у лиц с различной степенью дисплазии соединительной ткани.

Проведенные в этом плане исследования показали, что в остальных случаях ПМК сопровождается определенными изменениями ЭКГ. Так, нарушение функции автоматизма синусового узла, как отражение избыточных симпатических влияний наиболее часто регистрировались синусовой тахикардией. У обследованных нами больных ЧСС колебалась в широких пределах: от 56 до 96 уд/мин у пациентов 1-й группы, от 75 до 110 уд/мин – 2-й группы. В среднем эти значения составили $81,78 \pm 0,85$; и $87,67 \pm 0,65$ уд/мин, соответственно группам. Следует сказать, что больные часто жаловались на эпизоды учащения ЧСС в течение суток, особенно при активной физической нагрузке, что влияло на качество жизни пациентов. В большей степени это было характерно для больных с ПМК 2-й степенью и наличием регургитации 2-й степени. У 2-

5% обследованных больных была выявлена синусовая аритмия, которая проявлялась существенными периодическими изменениями интервала R-R. При этом пациенты указывали на урежение пульса в ночное время, чувство «остановки сердца». Синусовая брадикардия нами была установлена у 3% обследованных. При этом следует отметить, что в основном у этих пациентов были признаки гипотонии, особенно при изменении парциального давления атмосферного воздуха, что проявлялось признаками нехватки воздуха. Синусовая брадикардия и аритмия чаще отмечалась у пациентов с исходной ваготонией. У 4,3% больных с ПМК 1-й степени отмечена синусовая тахикардия. Частота ее возрастала при ПМК 2-й степени, выявляясь у 20,2% обследованных 2-й группы. Синусовая тахикардия обычно наблюдалась у пациентов с признаками симпатикотонии и гиперсимпатикотонии, в основном была связана с физическими нагрузками. Она сочеталась с умеренной одышкой, умеренной или выраженной нехваткой воздуха, что существенно сказывалось на качестве жизни пациентов. Нарушение в виде миграции водителя ритма у обследованных нами больных выявлено у 22% пациентов, при этом частота их возрастала по мере усугубления патологических изменений клапанного аппарата. Частота выявления данного нарушения ритма увеличивалась при проведении электрофизиологических исследований. Видимо, у пациентов с ПМК и наличием регургитации при усиленной физической нагрузке отмечается миграция водителя ритма между синусовым и атриовентрикулярным узлом. Это, по нашему мнению, связано с возбуждением сердца под влиянием импульсов, исходящих последовательно из синусового узла, предсердий, атриовентрикулярного соединения и снова синусового узла при усиливающейся физической нагрузке.

Анализ различных форм экстрасистолии у пациентов с ПМК в зависимости от ее степени и выраженности регургитации показал наличие ее у 12% обследованных. По нашим наблюдениям у пациентов с выраженными проявлениями НДСТ предсердная экстрасистолия покоя возрастает при физической нагрузке в 1,5-2 раза; желудочковые экстрасистолии наблюдались у пациентов с ПМК со 2-й степенью регургитации с миксоматозной дегенерацией пролабирующих створок, и совпадала с периодами максимальных физических нагрузок. Видимо, возникновение наджелудочковых экстрасистол связано с увеличением и изменением электрической активности клеток левого предсердия, подвергающегося раздражению в период систолы пролабирующей миксоматозно измененной створкой митрального клапана и митральной регургитации. Наряду с этим в развитии желудочковой экстрасистолии важную роль играют вегетативные дисфункции, малые аномалии развития сердца, а также снижение тканевого содержания магния. В наших исследованиях они сочетались с гипомагниемией, воронкообразной или килевидной деформациями грудной клетки II степени. В редких случаях у обследованных больных мы наблюдали феномен преждевременного возбуждения желудочков (3,5%), видимо, обусловленный функционированием дополнительных путей проведения импульса. У пациентов отмечались нарушения сердечного ритма в виде атриовентрикулярных пароксизмальных тахикардий. В основ-

ном они были связаны с наличием вегетативной дисфункции обследованных нами больных. Видимо, это было связано с тем, что на ЭКГ в покое они регистрируются в редких случаях. Следует сказать, что частота пароксизмов варьировалась от 1 раза в 3–6 месяцев до 3–4 раз в неделю, при этом приступы возникали как при физической нагрузке, так и в покое или во время сна, особенно если для пациентов была характерна плохая субъективная переносимость аритмии. По данным ЭКГ у 13–15,7% пациентов выявлялись изменения конечной части желудочкового комплекса, которые мы трактовали в аспекте нарушений метаболических процессов в миокарде.

Таким образом, клинические проявления ПМК зависят от степени нарушения клапанного аппарата и степени регургитации. Это связано с нарушением проводимости и автоматизма сердца. В тяжелых случаях они могут определять риск развития аневризмы аорты и внезапную смерть. Раннее выявление нарушений при ПМК, а также изучение механизма их развития у подростков и лиц молодого возраста позволит проводить диспансерный учет, лечение и профилактику осложнений.

Для более четкого выявления изменений в сердечной гемодинамике у пациентов с ПМК необходимо проведение допплер-ЭхоКГ. Проведенные в этом плане исследования показали зависимость нарушений сердечной гемодинамики в зависимости от степени регургитации. Так, у пациентов с ПМК 1-й и 2-й степени значения КДР и КСР имели лишь тенденцию к повышению, сохраняясь в пределах верхних значений нормы, при этом превышение нормативных величин мы наблюдали у 23,7–53,7 и 26,1–58,8% обследованных больных. Значения ФВ имели тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой, наблюдали у 21,2 и 74,2% обследованных, значения УОС имели тенденцию к увеличению, превышение нормативных величин было выявлено у 23,7 и 42,3% больных с ПМК 1-й и 2-й степени. Показатели задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки сохранялись в пределах верхних значений нормы, превышение нормативных величин наблюдали у 26,1 и 48,1% пациентов. Следует сказать, что значения САД и ДАД сохранялись в пределах возрастной нормы. Однако у всех больных наблюдалось учащение сердцебиения по мере увеличения степени пролабирования створок.

Основным инструментальным методом диагностики дисфункции эндотелия является определение потокозависимой дилатации плечевой артерии до и после механического воздействия с вычислением индекса реактивности. Проведенные в этом плане исследования показали, что в контрольной группе прирост ДПА составил $12,6 \pm 0,49\%$, а ИР – $1,51 \pm 0,07$. Это свидетельствует о высокой реактивности эндотелия сосудов в ответ на реактивную гиперемию, осуществляя выброс эндотелиальных дилатирующих субстанций, при этом уровень САД и ДАД составили $108,6 \pm 3,84$ мм.рт.ст. и $68,5 \pm 2,84$ мм.рт.ст., оцениваемых по Короткову. Частота сердечных сокращений соответствовала $84,3 \pm 2,15$ уд в минуту. У больных с I и II степенью ПМК показатель ДПА до теста сохраняется в пределах контрольных значений, тогда как после нагрузки его значения статистически значимо снижаются, способствуя уменьше-

нию прироста потока крови в 1,56 ($P<0,01$) и 1,95 ($P<0,001$) раза, соответственно степени регургитации. Значения МСППА до теста были также в пределах значений практически здоровых лиц, однако после реактивной гиперемии они достоверно снизились в 1,34 ($P<0,01$) и 1,68 ($P<0,001$) раза, соответственно. Индекс реактивности при этом достоверно снизился в 1,34 ($P<0,05$) и 1,63 ($P<0,01$) раза, по мере утяжеления патологического процесса.

Исследование пробандов показало определенную зависимость генетических факторов в формировании НДСТ с развитием ПМК и его тяжестью. Так, если в 1-й группе пациентов частота встречаемости признаков НДСТ в 1-й, 2-й и 3-й линии родства выявлены у 8,5, 13 и 7% пациентов из 71 обследованных, а во 2-й группе они выявлялись у 18,3, 20 и 15,5% обследованных лиц.

В четвертой главе диссертации «**Клинико-биохимические особенности у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани**» приводятся результаты исследования биохимических показателей. Характерной особенностью ДЭ является нарушение микроциркуляции, гипоксия, ре-перфузия, как следствие включение процессов васкулогенеза, ангиогенеза и образование вазоактивных веществ. Важную роль в этом процессе играют VEGF. Проведенные в этом плане исследования показали нарастание содержания VEGF в сыворотке крови больных с ПМК в зависимости от степени регургитации, указывая на активизацию процессов васкуляризации. Подтверждением этому является повышение концентрации его рецепторов в сыворотке крови обследованных больных: VEGF-R1 в 1,2 ($P<0,05$) и 1,59 ($P<0,01$) раза, а VEGF-R2 повышается в 1,08 и 1,24 ($P<0,05$) раза, соответственно степени выраженности регургитации ПМК I и II степени. Одним из условий ангиогенеза является повышение проницаемости эндотелия, особенно под воздействием оксида азота. Проведенные исследования показали повышение стабильных метаболитов оксида азота в 1,12 ($P<0,05$) и 1,34 ($P<0,05$) раза у пациентов с 1-й и 2-й степенью регургитации, видимо, обусловленной снижением активности eNOS. Так, если ее уровень имел тенденцию к снижению у пациентов с ПМК и 1-й степенью регургитации клапанов, тогда как у пациентов со 2-й степенью регургитации эти изменения носили статистически значимый характер, снижаясь в 1,23 ($P<0,05$) раза относительно значений практически здоровых лиц. Другая изоформа NO-синтазы – iNOS у пациентов с ПМК 1-й степенью регургитации активность iNOS возрастает в 1,2 ($P<0,05$) раза, то у больных со 2-й степенью регургитации это повышение составило 1,36 ($P<0,01$) раза относительно значений практически здоровых лиц. В этих условиях повышалось образование высокотоксичного соединения – пероксинитрита в 1,15 ($P<0,05$) и 1,31 ($P<0,01$) раза, соответственно 1-й и 2-й степени регургитации. Это способствовало активизации ЭТ-1: при 1-й и 2-й степени регургитации клапанов до $0,671\pm0,027$ и $0,780\pm0,043$ пг/мл, при значении этого показателя у практически здоровых лиц $0,611\pm0,031$ пг/мл. Активация ЭТ-1 сопряжена с инициацией свободно-радикальных процессов, экспрессией активности iNOS, усиливающей образование NO в 3-5 раз больше, чем NO синтезированного с участием eNOS. Ускоренное образование ONO_2^- протекает на фоне недостаточности анти-

окислительной активности. Анализ активности СОД и каталазы у пациентов с ПМК и 1-й степенью регургитации клапанов показал статистически значимо ее повышение до $2,518 \pm 0,284$ УЕ оп/мл и $29,27 \pm 0,90$ мккат/л ($P < 0,01$) при значении этого показателя у практически здоровых лиц $1,997 \pm 0,161$ УЕ оп/мл и $21,90 \pm 0,67$ мккат/л. У пациентов со 2-й степенью регургитации клапанов мы наблюдали тенденцию к снижению активности СОД до $1,800 \pm 0,085$ УЕ оп/мл, активность каталазы сохранялась в пределах значений практически здоровых лиц, составляя $20,59 \pm 0,68$ мккат/л, свидетельствуя о начале срыва компенсаторных механизмов. Это совпало с высокими значениями пероксигенита, ЭТ-1 и VEGFR-2, определяя развитие ДЭ и вазоконстрикции.

В настоящее время установлено, что ММР являются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования. Анализ активности ММР-2 показал тенденцию к увеличению у больных 1-й степенью регургитации, тогда как у больных со 2-й степенью мы наблюдали достоверное ее повышение в 1,16 ($P < 0,05$) раза. Такие же изменения нами были выявлены и при активности ММР-9, значения которой у пациентов со 2-й степенью регургитации достоверно возросли в 1,13 раза по сравнению с показателями практически здоровых лиц. Исследование содержания ТИМП-1 в сыворотке крови показало тенденцию к снижению ее концентрации у пациентов с 1-й степенью регургитации и достоверное ее уменьшение в 1,16 ($P < 0,05$) раза у больных со 2-й степенью регургитации клапанов. Учитывая, что он ингибирует ангиогенез и стимулирует выработку ММР-2 в фибробластах, которая принимает участие в деградации коллагеновых нитей в процессе ремоделирования ЭЦМ, можно предположить, что ингибирование его ускоряет процессы ангиогенеза и активизацию распада коллагеновых нитей хондроцитов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток, фибробластов, макрофагов. В то же время мы наблюдали тенденцию к увеличению ТИМП-2 у пациентов с 1-й степенью регургитации, и достоверное повышение его уровня в 1,36 ($P < 0,01$) раза у больных со 2-й степенью регургитации клапанов. Учитывая, что уровень его возрастает при системном склерозе, можно предположить, что выявленное нами повышение содержания ТИМП-2 в сыворотке крови является одним из предрасполагающих факторов формирования НДСТ.

Анализ корреляционной связи между параметрами центральной гемодинамики и классами протеиназ ММР-2 и ММР-9, а также тканевыми ингибиторами ТИМП-1 и ТИМП-2 показал, что с увеличением прогрессирования заболевания их связь возрастает. У больных с 1-й степенью регургитации показатель корреляции между параметрами ММР и ТИМП укладывается в пределах $r = 0,63-0,67$, чувствительность 70,5% ($P < 0,01$), специфичность – 49,4% ($P < 0,05$), тогда как у больных со 2-й степенью регургитации она составляла $r = 0,77-0,83$, чувствительность 53,4% ($P < 0,01$), специфичность – 76,5% ($P < 0,001$).

Важной особенностью нарушения клапанного аппарата сердца являются структурные перестройки элементов соединительной ткани, ЭЦМ, волокон коллагена и эластина, аморфного вещества глюкозаминогликанов (ГАГ) и гиалуронидаз (ГН). В связи с этим нами были также исследованы уровень

магния, ГАГ и ГН, а также суммарный оксипролин в сыворотке крови больных с ПМК в зависимости от степени регургитации. Проведенные в этом плане исследования показали тенденцию к снижению уровня магния у пациентов с 1-й степенью регургитации и достоверное снижение его у пациентов со 2-й степенью регургитации клапанов. На фоне снижения ионов Mg^{+2} в крови отмечается повышение активности протеолитических ферментов, в частности гиалуронидаз у пациентов со 2-й степенью регургитации относительно значений практически здоровых лиц. Это способствовало ускорению распада компонентов ЭЦМ с увеличением выхода его продуктов (ГАГ и оксипролина) в кровь и их усиленной экспрессии.

Чтобы обосновать важность повышения MMP-2 и MMP-9 с ТИМП-1 в генезе и их взаимосвязь со снижением содержания Mg^{+2} , ГАГ и гиалуронидазы нами проведен корреляционный анализ Пирсона между этими показателями. Так, у больных с 1-й степенью регургитации прослеживалась определенная зависимость между повышением параметров MMP-2 и MMP-9 со снижением показателя ТИМП-1, ионов Mg^{+2} ($r = -0,22-0,28$, $P > 0,05$) и повышением уровня ГАГ и активности гиалуронидазы ($r = +0,24-0,31$, $P > 0,05$) по сравнению с данными в контроле. Вместе с тем, у больных со 2-й степенью регургитации экспрессия MMP-2 и MMP-9 имела отчетливую, обратную корреляцию с параметром активности ТИМП-1 ($r = -0,83-0,82$, $P < 0,01$), а также при установлении связи со снижением параметра ионов Mg^{+2} ($r = -0,69-0,80$, $P < 0,02$ и $P < 0,01$), и прямую с параметрами ГАГ ($r = -0,80-0,832$, $P < 0,01$) и ГН ($r = -0,77-0,81$, $P < 0,01$). Экспрессия ТИМП-1 коррелировала со снижением уровня в крови ионов Mg^{+2} ($r = -0,75$, $P < 0,01$) и обратно с показателями ГАГ ($r = -0,84$, $p < 0,01$) и активности гиалуронидазы ($r = -0,86$, $p < 0,01$).

Таким образом, можно полагать, что причиной прогрессирования степени митральной регургитации у больных с врожденной ПМК является активация MMP, вследствие снижения ингибиторного влияния ТИМП-1, содержания ионов Mg^{+2} , активацией гиалуронидазы. Учитывая, что у больных ПМК экспрессия MMP-2 и MMP-9, а также ТИМП-1 изменяется с увеличением степени регургитации, можно говорить о возможности их использования в качестве маркеров прогрессирования патологического процесса и прогноза заболевания.

В пятой главе «**Патогенетические терапевтические и профилактические аспекты фармакологической коррекции больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при первичном пролапсе митрального клапана**» представлены результаты лечения больных с ПМК. Учитывая патогенетическую роль снижения уровня ионов магния и развитие ДЭ, предложено длительное применение препарата магнерот и тивортина в лечении ПМК. Проведенные в этом плане исследования показали высокую эффективность предлагаемых методов лечения НДСТ с ПМК. Более выраженное положительное действие сочетания магнерота с тивортином на регресс клинических симптомов ПМК, по нашему мнению, связано с антигипоксантным, мембраностабилизирующим, цитопротекторным, антиоксидант-

ным действием тивортина, который в кардиологии широко используется в качестве антиаритмического и антигипертензивного средства.

У пациентов подгруппы А выявлено улучшение основных показателей, характеризующих ритм и сократительную активность сердца. Это проявлялось снижением показателей КДР, КСР, уровня систолического и диастолического АД, числа сердечных сокращений на фоне увеличения параметров фракции выброса, УО сердца, минутного объема кровообращения. Более четкие изменения сердечной гемодинамики мы наблюдали у пациентов с комбинированной терапией магнеротом и тивортином. После 6-месяцев курсового лечения этим препаратом по данным ЭхоКГ исследований КДР и КСР снизились по сравнению с данными до лечения на 20% ($P>0,05$) и 29,1% ($P<0,01$) при 1-й степени регургитации, 21,4% ($P<0,05$) и 32,5% ($P<0,01$) при 2-й степени регургитации. Значения УО сердца также достоверно снижались на 19% и 17,6% относительно исходных параметров. Толщина задней стенки левого желудочка уменьшилась на 9,2 и 19,6% ($P<0,05$), тогда как значения межмембранный перегородки достоверно снизились на 21,9 ($P<0,05$) и 18,5% ($P<0,05$), соответственно степени регургитации ПМК. Низкие значения фракции выброса возрастили на 10,3% и 20,6% ($P<0,05$) относительно исходных параметров, соответственно. Наряду с этим отмечалось достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений, тогда как значения САД и ДАД имели лишь тенденцию к увеличению. Более выраженная клиническая эффективность предлагаемой терапии у больных НДСТ с ПМК была нами отмечена после 6 месяцев лечения.

Анализ показателей потокозависимой вазодилатации в сравниваемых группах у лиц ПМК с различной степенью регургитации кровотока в процессе 6 месячного лечения показал, что терапия магнеротом оказывала незначительное влияние на диаметр плечевой артерии до и после теста у пациентов с ПМК 1-й степени подгруппы «А». У пациентов со 2 степенью эти показатели существенно не менялись. У больных лечены препаратами магнерот+тивортин подгруппа «Б», положительная динамика наблюдалась у пациентов с ПМК 1-й степени, а в группе со 2-й степенью регургитации значения показателей существенно не отличались от исходных параметров.

Длительное назначение магнерота больным с ПМК в зависимости от степени регургитации показало существенное пополнение запасов магния в организме больных: у пациентов с 1-й степенью регургитации митральных клапанов уровень магния в сыворотке крови статистически значимо возрос с $0,833\pm0,018$ моль/л до $0,882\pm0,010$ моль/л ($P<0,05$), со 2-й степенью – с $0,732\pm0,008$ моль/л до $0,827\pm0,011$ моль/л ($P<0,05$). У пациентов В группы, получавших длительно магнерот+тивортин, уровень магния в сыворотке крови статистически значимо возрос с $0,842\pm0,008$ моль/л до $0,920\pm0,007$ моль/л ($P<0,05$) у больных с 1-й степенью пролапса, с $0,736\pm0,009$ моль/л до $0,882\pm0,007$ моль/л ($P<0,05$) – у пациентов со 2-й степенью пролапса митрального клапана. При фармакотерапии пациентов с ПМК 1 степени регургитации магнеротом в течение 6 месяцев наблюдалась тенденция к снижению уровня VEGF и VEGF-R2 (табл. 2).

Таблица 2

Влияние различных видов фармакотерапии на содержание про- и анти-ангиогенных факторов в сыворотки крови у больных с ПМК в зависимости от степени регургитации клапанов сердца, М±m

| Группы | ЭТ-1, пг/мл | VEGF, пг/мл | VEGF-R2, нг/мл. |
|--------------------|--------------|---------------|-----------------|
| А группа: | | | |
| ПМК 1, n=20 | 0,64±0,023 | 148,5±5,30 | 4,0±0,19 |
| | 0,60±0,026 | 139,3±6,93 | 3,7±0,25 |
| ПМК 2, n=22 | 0,77±0,028 | 176,5±7,11 | 4,9±0,22 |
| | 0,68±0,005** | 141,5±6,93*** | 4,1±0,20*** |
| В группа: | | | |
| ПМК 1, n=21 | 0,66±0,039 | 151,9±7,15 | 4,2±0,22 |
| | 0,62±0,021 | 141,2±5,32 | 3,9±0,27 |
| ПМК 2, n=23 | 0,78±0,045 | 176,6±9,18 | 4,8±0,23 |
| | 0,63±0,037* | 141,7±6,12** | 4,0±0,26* |
| Контрольная (n=20) | 0,61±0,030 | 138,6±7,48 | 3,9±0,21 |

Примечание: 1) в числителе представлены значения до лечения, в знаменателе – после лечения; * - различия относительно данных групп до лечения значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Таблица 3

Влияние различных видов фармакотерапии ПМК с различной степенью регургитации на показатели системы оксида азота, М±m

| | NO ммоль/л | eNOS мкмоль/мин/л | iNOS мкмоль/мин/л | ONO ₂ мкмоль/л |
|-----------------------|---------------|----------------------|----------------------|------------------------------|
| А группа: | | | | |
| ПМК 1, n=20 | 10,1±0,28 | 16,9±0,53 | 0,78±0,03 | 0,118±0,005 |
| | 9,5±0,33 | 18,8±0,77* | 0,65±0,03** | 0,096±0,004** |
| ПМК 2, n=22 | 12,9±0,35 | 12,8±0,65 | 0,87±0,03 | 0,135±0,003 |
| | 9,3±0,32*** | 15,1±0,51** | 0,79±0,04 | 0,127±0,005 |
| В группа: | | | | |
| ПМК 1, n=21 | 10,3±0,52 | 17,6±0,40 | 0,79±0,04 | 0,119±0,006 |
| | 10,4±0,41 | 18,5±0,63 | 0,69±0,03* | 0,101±0,004* |
| ПМК 2, n=23 | 12,2±0,51 | 13,0±0,39 | 0,88±0,04 | 0,134±0,006 |
| | 10,3±0,44** | 17,1±0,49*** | 0,67±0,048** | 0,107±0,005** |
| Контрольная (n=20) | 9,6±0,49 | 18,7±1,13 | 0,66±0,03 | 0,103±0,004 |

Изотх: 1) в числителе представлены данные до лечения, в знаменателе после лечения. 2) * - различия относительно данных групп до лечения значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Более выражено это проявлялось у больных со 2-й степенью регургитации. Сочетанное применение магнерота и тивортина в течение 6-ти месяцев

способствовало некоторому снижению высоких значений этих показателей у пациентов с 1-й степенью пролабирования клапанов, и статистически значимые изменения – у пациентов со 2-й степенью.

При применении магнерота у пациентов с ПМК 1-й степени уровень ЭТ-1 имел тенденцию к снижению. У больных со 2-й степенью ПМК данный показатель статистически значимо снизился в 1,13 раза. Такая же динамика, но более выраженная была отмечена у пациентов В группы.

Длительное применение магнерота у пациентов ПМК 1-й степени несколько корректировала дисбаланс в системе оксида азота, тогда как у больных с ПМК 2-й степени это проявлялось более отчетливо. Фармакотерапия с магнеротом и тивортином способствовала более полной коррекции нарушений в системе оксида азота (табл. 3).

Анализируя полученные данные надо сказать, что уже в препубертатном и пубертатном возрасте необходимо проводить комплексные исследования для выявления НДСТ (рис. 2). В подростковых кабинетах врачи должны уделять внимание на наличие внешних и внутренних фенов у лиц юношеского и молодого возраста, особенно призывающих с целью исключить наличие НДСТ и ПМК, проведение своевременных профилактических мероприятий. По нашему мнению, у данной категории лиц необходимо проведение Р-исследований для выявления нарушений осанки, деформации грудной клетки и плоскостопия, тщательный осмотр, выявление рефлюкс-эзофагита и другие патологии ЖКТ, консультация окулиста и ЭКГ, ЭхоКГ для изучения сердечного ритма, нарушений проводимости сердца и наличия недостаточности клапанов, а также определение в сыворотке крови ионов магния.

Также нами разработан алгоритм лечения данной категории больных дифференцированно с учетом выявленных нарушений (рис 3). Всем пациентам группы риска обязательно при наличии недостаточности в организме магния необходимо назначение препаратов магния в суточной дозе 3,0 гр в течение 6 месяцев. При наличии ДЭ необходимо дополнительное назначение препарата Тивортин в течение 7–10 дней ежедневно внутривенно капельно, с последующим интервалом 2 месяца курсами 3-кратно. Это позволит существенно снизить риск развития осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

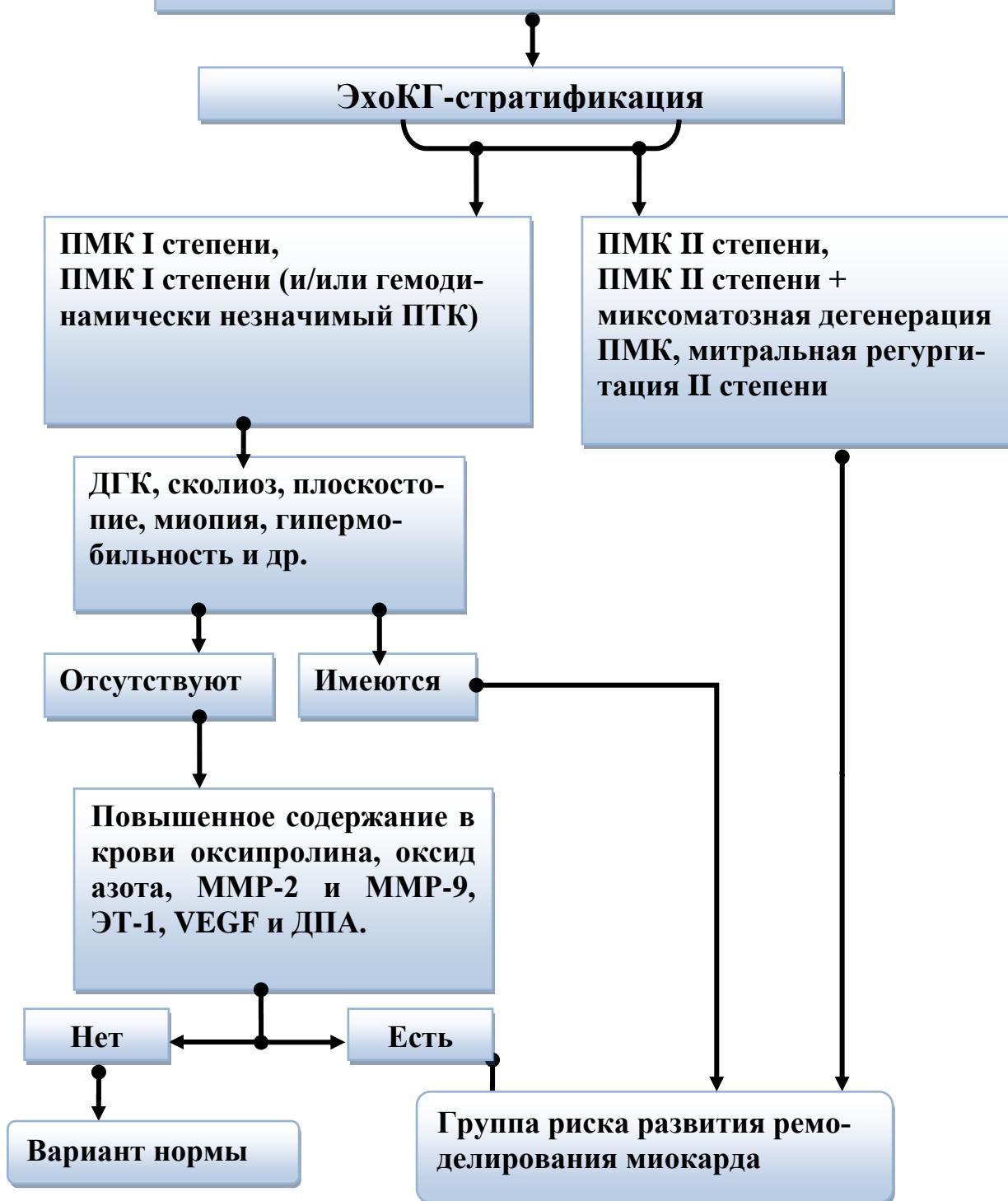


Рис. 2. Алгоритм стратификации групп риска развития ремоделирования миокарда в популяции больных ПМК

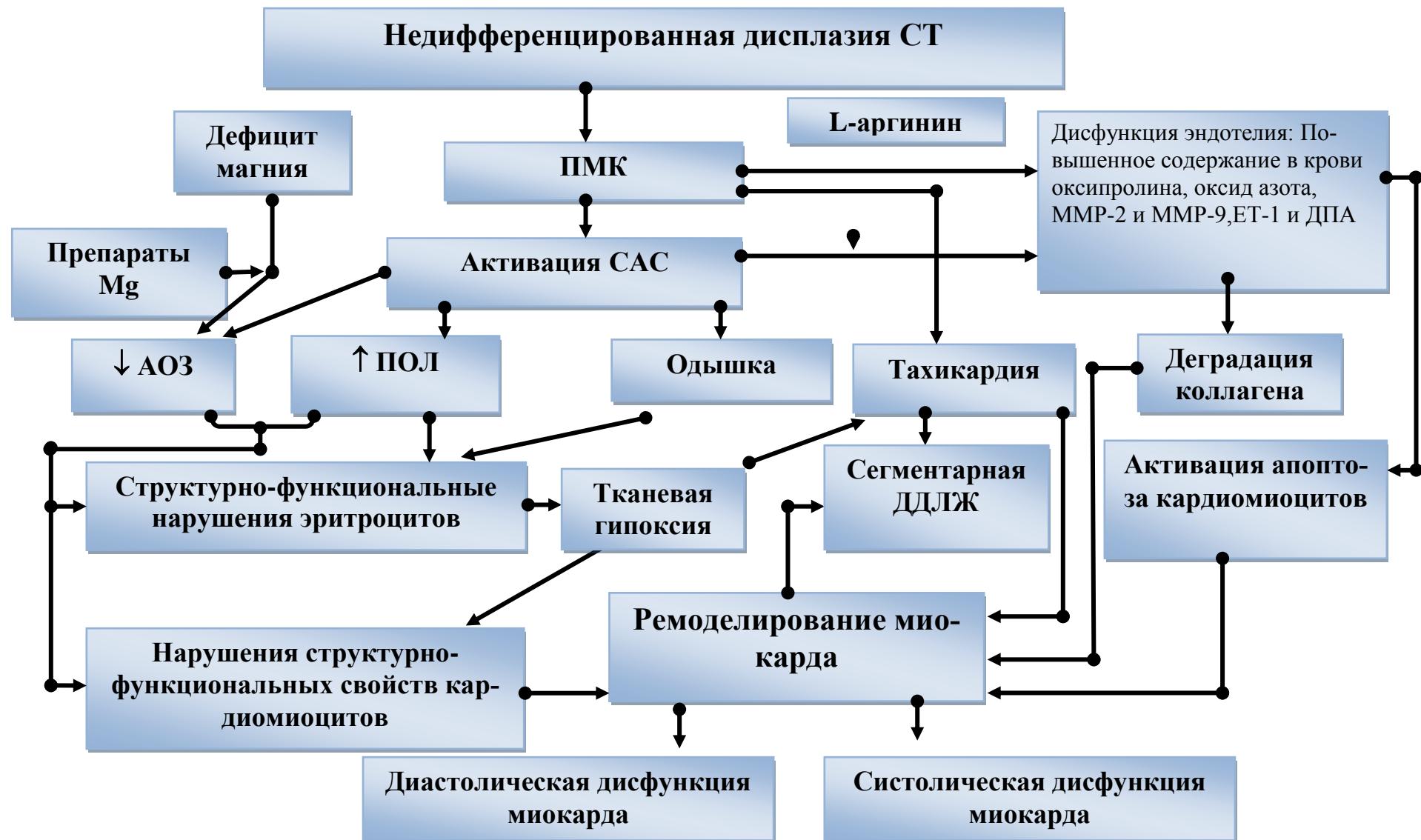


Рис. 3. Алгоритм лечения данной категории больных дифференцированно с учетом выявленных нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Степень выраженности ПМК у пациентов с НДСТ в большинстве случаев связана с частотой встречаемости и количеством сочетаний внешних и внутренних фенов дисплазии соединительной ткани.

2. Изменения показателей внутрисердечной гемодинамики наблюдаются у 42,8% пациентов ПМК со 2-й степенью регургитации и характеризируются объемной перегрузкой левых отделов сердца, проявляющиеся увеличением индексов конечного диастолического объема и ударного объема.

3. У пациентов с дисплазией соединительной ткани выявлено нарушение ритма сердца: синусовые аритмии встречается в 5%, синусовые бради- и тахикардии в 3% и 14,2%, нарушения миграции водителя ритма в 25%, экстрасистолии в 12%, изменения конечной части желудочкового комплекса в 16% случаях. Наличие нарушения ритма сердца ассоциируется с нарушениями внутрисердечной гемодинамики и объемом митральной регургитации.

4. Механизм нарушения сердечной гемодинамики у пациентов НДСТ с ПМК связан с неадекватной выработкой эндотелием антиангиогенных факторов, что приводит к снижению компенсаторных механизмов релаксации, определяя снижение индекса реактивности и риск развития гипертензивных состояний, особенно при физической нагрузке. В основе развития таких изменений лежит повышение содержания VEGF и VEGF-R2 в сыворотке крови, определяя риск стимуляции ангиогенеза.

5. У пациентов НДСТ с ПМК выявлен дисбаланс в системе оксида азота, проявляющийся гиперэкспрессией iNOS и накоплением пероксинитрита, угнетением активности eNOS. Он обусловлен угнетением активности СОД, что приводит к повышению содержания ЭТ-1. Дисфункция эндотелия ассоциируется с глубиной пролабирования митральных створок и наличием миксоматозной дегенерации створок.

6. У пациентов НДСТ с ПМК выявлено снижение уровня магния в крови, активизация гиалуронидазы, металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, на фоне снижения уровня ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2. Это способствует повышенному распаду компонентов ЭЦМ с увеличением уровня ГАГ и оксипролина в сыворотке крови больных.

7. На основе полученных данных разработан алгоритм прогнозирования НДСТ, основанный на определении уровня магния и активности MMP, для стратификации ПМК – Эхо-мониторирование с определением уровня VEGF и VEGF-R2, активности eNOS и ЭТ-1.

8. Для профилактики и лечения НДСТ с ПМК целесообразно длительное назначение магнерота и тивортина. Они восстанавливают баланс магния в организме, замедляют распад экстрацеллюлярного матрикса. Такие положительные сдвиги приводят к регрессу клинических симптомов и ЭКГ-изменений, сердечной гемодинамики и эндотелийзависимой вазодилатации, особенно при комплексном их использовании.

9. Применение магнера у пациентов НДСТ с ПМК приводит к некоторому снижению высокого уровня VEGF, VEGF-R2 и ЭТ-1, слабо корректирует с показателями системы оксида азота. Включение дополнительно тибортини в большей степени восстанавливает функцию эндотелия.

**SCENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCEINTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT TASHKENT
MEDICAL ACADEMY**

SAMARKAND STATE MEDICAL INSTITUTE

SHODIKULOVA GULANDOM ZIKRIYAEVNA

**A NEW APPROACH TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN INDIFFERENTIAL DYSPLASIA OF
CONNECTIVE TISSUE**

14.00.05 – Internal diseases

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

TASHKENT - 2017

The theme of doctoral dissertation (DSc) was is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.1.DSc/Tib.4

The doctoral dissertation has been prepared at the at the Samarkand State Medical Institute.

The abstract of the thesis in too languages (Uzbek, Russian and English) is placed on web-page of tta2005@mail.ru and on informational- educational portal "ZiyoNet" (www. ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Alyavi Anis Lyutfullaevic

Doctor of medical sciences, Professor

Official Reviewers:

Tsurko Vladimir Victorovich

Doctor of medical sciences, Professor

Khamraev Abror Asrorovich

Doctor of medical sciences

Kayumov Ulugbek Karimovich

Doctor of medical sciences, Professor

Leading organization:

«Leading international vision hospital», (Turkey)

The defense will take place «____ » _____ 2017 ____ at ____ at the meeting of the Scientific Council № DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address:100109, Tashkent city, Olmazor district, Pharoby street-2. Tel./Fax: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The doctoral dissertation (DSc) can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (is registered under №____). (Address:100109, Tashkent city, Olmazor district, Pharoby street-2. Tel./Fax: (+99871)150-78-25)

Abstract of the thesis sent to "____" _____ 2017
(Distributionprotocolby № ____ mailing _____ 2017).

A.G.Gadaev

Chairman of the Scientific Council

awarding scientific degrees

Doctor of medical sciences., Professor

B.Kh. Shagazatova

Scientific Secretary of the Scientific Council

awarding scientific degrees

Doctor of medical sciences., Professor

L. T. Daminova

Deputy Chairman of the scientific seminar of the

Scientific Council awarding scientific degrees

Doctor of medical sciences., Professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral thesis)

The urgency and relevance of the dissertation topic. At present growth of mitral valve prolapsed (MVP) disease in the structure of cardiovascular system (CVS) pathology is observed. This pathology in a number of cases results in limited professional choice and unfitness to military service among the young. The incidence of complications such as ischemic insult in MVP makes 2-5%, transitory ischemic attacks are revealed in 20%, the incidence of sudden death makes 0,2%. The primary MVP is one of clinical manifestations of indifferential dysplasia of connective tissue (IDCT) and its frequency makes 20%.

The aim of research work: development of new approaches for increase of efficacy in diagnosis, treatment and prophylaxis of possible complications of endothelial dysfunction in IDCT patients with mitral valve prolapse.

The tasks of the research work:

to study peculiarities of clinicofunctional and hemodynamic disturbances in IDCT patients depending on the degree of mitral regurgitation and prolapsing of mitral valve cusps;

to determine the character of vascular endothelial reactivity in dynamics of IDCT development in combination with estimation of vascular endothelial growth factor condition and blood nitrogen oxide system activity;

to carry out comparative analyses of matrix metal-proteinase 2 and 9 indices, their tissue inhibitors, contents of glucoseaminoglycans and hyaluronidase activity in interconnection with magnesium ions level in blood for determination of their role in IDCT pathogenesis;

to reveal magnesium ions effect on the rhythm and function of the heart, their interconnection with VEGF level and NO-system indices in the blood of the IDCT patients with different degree of mitral regurgitation;

on the basis of discovered regularities to develop the algorithm of prognosis, prophylaxis and correction of endothelial dysfunction in IDCT patient with mitral valve prolapsed;

on the basis of deepened clinicopathogenetic research to develop expediency of severe complications prophylaxis in IDCT patients by administration of magnesium preparations and L-arginine, including vascular endothelial growth factor indices into diagnostics and prognosis of the disease monitoring, NO-system activity and matrix metal-proteinase with estimation of magnesium ions level in the blood.

The objects of the research work. 208 patients (97 males and 111 females) aged 15-28 ($20,13 \pm 0,66$) years with etiological (congenital) signs of MVP.

Scientific novelty of the research work is as follows:

estimation of IDCT pathophysiological role in MVP progress, peculiarities of electric conductivity and cardiac rhythm changes, intracardiac hemodynamics and connection of the marked enternal and external IDCT phenotypic degree and mitral valve regurgitation was determined;

molecular mechanisms making the basis of the connective tissue dysplasia were revealed, i.e. the role of magnesium ions concentration disturbance, collagen metabolism, metal-proteinase activity and their inhibitors;

the leading role of endothelial dysfunction in IDCT patients with MVP information of cardiac hemodynamics and functional cardiomyocytes activity disturbance is shown;

efficacy of therapeutic prophylactic use of preparations including magnesium and L-arginine was established in correction of endothelial dysfunction and collagen exchange disturbance that resulted in improvement of cardiac hemodynamic indices, cardiac conductivity and rhythm, decrease of clinical manifestations of the disease;

algorithm of examination in order to reveal IDCT with MVP, medical prophylactic algorithm depending on the disease severity, collagen contents, angiogenesis and ED disturbances were developed.

The outline of the thesis. Changes of intracardiac hemodynamic indications are observed in 42.8% of MVP patients with 2^d regurgitation degree and are characterized by bulky overexertion of the left cardiac sections, which are marked by increase of indices of final diastolic volume and the volume of heart beat. In patient with connective tissue dysplasia the disturbance of cardiac rhythm has revealed: sinus arrhythmia occurs in 5%, sinus bradycardia and tachycardia in 3% and 14.2%, migration disturbance of rhythmic marker in 25%, extrasystole in 12%, changes in final part of ventricular complex in 16% of cases. Presence of cardiac rhythm disturbances are associated with impairment of endocardial hemodynamics and volume of mitral regurgitation.

Mechanism of endocardial hemodynamics impairment is associated with inadequate development of antiangiogenic factors that results in decrease of relaxation compensatory mechanisms, determining the decrease of reactivity index and risk of hypertensive conditions development, especially in physical exertion. In the basis of such changes development is increase of VEGF and VEGF-R2 contents in blood serum which defines the risk of angiogenesis stimulation. In IDCT patients with MVP dysbalance in nitric oxide system is revealed, resulting in iNOS hyperexpression and accumulation of peroxinitrite, eNOS activity inhibition. It takes place due to inhibition of SOD activity contributing to increase of ET-1 contents. Endothelial dysfunction is associated with depth of prolapsed mitral cusps and presence of myxomatosis degeneration of cusps.

In IDCT patients with MVP decrease of magnesium level in blood hyaluronidase activation is revealed. MMP-2 and MMP-9 metalloproteinase have been revealed on the background of TIMP-1 and TIMP-2 inhibitors level decrease. It contributes to increased ECM components disintegration with increase of GAG and oxiproline levels in patients' blood serum. On the basis of the received data the algorithm of IDCT prognosis has been developed, founded on estimation of magnesium level and MMP activity, for MVP stratification – Echo monitoring with estimation of VEGF-2 levels, eNOS and ET-1 activity. For prevention and treatment of IDCT with MVP prolonged administration of magnerot and tivortin is motivated.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РУЙҲАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS**

I бўлим (I часть; I part)

1. Шодикулова Г. З., Аляви А. Л. Влияние ионов магния на ритм и функцию сердца у больных впервые выявленной НДСТ // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2012. – №4 – С. 89-92. (14.00.05; № 7).
2. Шодикулова Г. З., Ярмухамедова С. Х., Махмудова Х. Д. Влияние магнерота на функцию эндотелия у больных с врождённым ПМК // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2013. – №6 – С. 24-27. (14.00.05; № 8).
3. Шодикулова Г. З., Аляви А. Л., Курбанова З. П. Взаимосвязь активности матриксных металлопротеиназ, глюкозамингликанов и глюкуронидазы с уровнем ионов магния в крови больных недифференцированной дисплазии соединительной ткани с пролапсом митрального клапана // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014 – №1 – С. 80-83. (14.00.05; № 7).
4. Шодикулова Г. З. Клинико-диагностическое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных с врожденным пролапсом митрального клапана // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2014, №6 – С. 66-69. (14.00.05; № 8).
5. Аляви А. Л., Шодикулова Г. З. Состояние ангиогенных и антиангиогенных факторов при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2015 – № 3 – С. 43-45. (14.00.05; № 13).
6. Аляви А. Л., Шодикулова Г. З. Состояние реактивности сосудистого эндотелия у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2015, № 3. С. 24-28. (14.00.05; № 17).
7. Аляви А. Л., Шодикулова Г. З. Особенности изменений основных показателей дисплазии соединительной ткани у больных с прогрессирующими диспластическими нарушениями клапанного аппарата сердца // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2015 – №2 – С. 17-20. (14.00.05; № 7).
8. Шодикулова Г. З. Особенности фармакотерапии больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при первичном пролапсе митрального клапана // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2015 – № 4 – С. 16-20. (14.00.05; № 17).
9. Шодикулова Г. З., Тоиров Э. С., Бабамурадова З.Б. Clinical biochemical features in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia// European Science Review. – Vena, 2016. – Volume 1, May. – P.129-131. (14.00.05; № 19).
10. Шодикулова Г. З. Особенности клинического течения заболевания у больных недифференцированной дисплазией соединительной ткани при первичном пролапсе митрального клапана // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016 – №2-3 – С. 94-102. (14.00.05; № 7).

11. Шодикулова Г. З. Особенности диагностики и лечения дисфункции эндотелия у больных с первичным пролапсом митрального клапана //Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2017 – № 2(94) – С. 147-150.(14.00.05; № 21).

12. Шодикулова Г. З. Special features of clinical and functional disorders in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia// European Science Review. – Vena, 2017. – Volume 3-4, March. – P.72-74 (14.00.05; № 19).

II бўлим (II часть; II part)

13. Шодикулова Г. З. Маркеры функции эндотелия и антиоксидантной системы в оценки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с врожденным пролапсом митрального клапана //Врач и аспирант. – Воронеж, 2012 – № 5.1(54) – С.217-223.

14. Шодикулова Г. З., Ташкенбаева Э. Н. Состояние функции эндотелия и протективный эффект ионов магния (Mg^{+2}) у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с врожденным пролапсом митрального клапана // Вестник проблемы биологии и медицины. – Полтава, 2012. – № 2 (93) – С.170-172.

15. Шодикулова Г. З. Assessment of activity of matrix metalloproteases 2 and 9 in their interconnection with the level of magnesium ions in the blood of patients with congenital prolapsed of mitral valve//Medical & Health Science Journal. – Praha, 2013. – Volume 1, April. – P.87-90.

16. Шодикулова Г. З. Study of endothelial condition in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia // British Journal of Science, Education and Culture. – London, 2014 –№1(5) – С.365-369.

17. Шодикулова Г. З. Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана // Казанский Медицинский Журнал. – Казань,2014 –№3 – С . 326-331.(№128 IF – 0,308).

18. Шодикулова Г. З., Ташкенбаева Э. Н., Курбанова З. П. «НДСТ: клиника, диагностика, лечение и профилактика осложнений»: Метод. рекомендации. – Самарканд, 2013– 24с.

19. Шодикулова Г. З., Пулатов У. С. «Диагностика, лечение, профилактика и диспансерное наблюдения больных с первичным пролапсом митрального клапана»: Метод. рекомендации. – Самарканд, 2015. – 37 с.

20. Шодикулова Г. З., Ташкенбаева Э. Н., Курбанова З. П. Изучение взаимосвязи матриксных металлопротеиназ 2 и 9 с уровнем ионов магния у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Все-российская научно-практическая конференция. «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – Профилактическая медицина. – М., 2012 – №2 –С. 165-166.

21. Шодикулова Г. З., Ярмухамедова С. Х., Курбанова З. П. Оценка параметров функции эндотелия у больных с недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Московский международный форум Кардиологов. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – М., 2012 – №11 –С. 123-124.

22. Шодикулова Г. З., Ташкенбаева Э. Н. Взаимосвязь параметров антиоксидантной системы со степенью регургитации в крови больных врожденным пролапсом митрального клапана // Московский международный форум Кардиологов. –Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – М., 2012 – №11 – С. 124.
23. Шодикулова Г. З., Ярмухамедова С. Х., Курбанова З. П. Влияние ионов магния (mg^{2+}) на функцию эндотелия у больных с недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Проблемы экологии, здоровья, паразитологии и фармации: Научные труды Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. – М., 2012 – С. 329-330.
24. Аляви А. Л., Шодикулова Г. З., Ташкенбаева Э. Н. Изучение параметров функции сердца у больных с врожденным пролапсом митрального клапана // Материалы научно-практической конференции. –Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2012 – №2-3 – С. 55.
25. Шодикулова Г. З., Ярмухамедова С. Х., Курбанова З. П. Воздействие ионов магния на ритм и функцию сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Материалы научно-практической конференции. – Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2012 – №2-3 – С. 156-157.
26. Шодикулова Г. З., Курбанова З. П., Саматов Д. К. Изучение действия препаратов магния на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана (ПМК) // Проблемы экологии, здоровья, паразитологии и фармации: Научные труды Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. – М., 2013. – С. 331-332.
27. Шодикулова Г. З., Ярмухамедова С. Х., Махмудова Х. Д. Активность суммарных гликозамингликанов и глюкуронидаз в крови у больных с врожденным пролапсом митрального клапана во взаимосвязи с уровнями ионов магния // III международный медицинский конгресс «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы». – Медицина и качество жизни. – М., 2013 – №2 – С. 38.
28. Шодикулова Г. З., Курбанова З. П., Махмудова Х. Д. Изучение состояния функции эндотелия у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Проблемы экологии, здоровья, паразитологии и фармации: Научные труды Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. – М., 2013 – С.331.
29. Аляви А.Л., Шодикулова Г.З. Оценка эффективности заместительной терапии препаратом магния у больных ПМК с дисфункцией эндотелия // Материалы VI съезда терапевтов Узбекистана. –Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013 – № 4 – С.108.
30. Шодикулова Г.З., Ташкенбаева Э.Н., Курбанова З.П. Показатели функции эндотелия и основные маркеры прогрессирования НДСТ у больных с врождённым ПМК // Материалы VI съезда терапевтов Узбекистана. – Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013 – № 4 – С.109.
31. Шодикулова Г.З., Курбанова З.П. Влияние магнерота на дисфункцию эндотелия у больных с недифференцированной дисплазией соедини-

тельной ткани (НДСТ) с врожденным пролапсом митрального клапана (ПМК) // Материалы научно-практической конференции. – Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2013 – №3 (74) – С.107-108.

32. Шодикулова Г.З., Ибадова О.А. Оценка прогноза течения беременности у женщин недифференцированной дисплазией соединительной ткани с пролапсом митрального клапана // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья». – Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2013 – №3 (74) – С.113-114.

33. Шодикулова Г.З. Значение матриксных металопротеиназ и их тканевых ингибиторов в диагностике недифференцированной дисплазии соединительной ткани // The First International Conference on Biology and Medical Sciences. –Vienna, 2014 – Pg. 111-116.

34. Аляви А.Л., Шодикулова Г.З. Эффективность действия L-аргинина на восстановление функции эндотелия в зависимости от степени регургитации у лиц с первичным ПМК // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины». – Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2014 – №4 (80) – С.19.

35. Аляви А.Л., Шодикулова Г.З. Клиническое значение определения матриксных металопротеиназ у лиц недифференцированной дисплазии соединительной ткани с врожденным пролапсом митрального клапана // Материалы научно-практической конференции. – Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014 – № 4 – С.43.

36. Шодикулова Г.З., Курбанова З.П. Основные маркеры прогноза и прогрессирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с пролапсом митрального клапана // Материалы IV Международного форума кардиологов и терапевтов. – М., 2015 –С.248.

37. Шодикулова Г.З., Ибадова О.А. Оценка показателей антиоксидантной системы и состояние функции эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана // Материалы IV Международного форума кардиологов и терапевтов. – М., 2015 –С.249.

38. Шодикулова Г.З., Пулатов У.С.Показатели фактора роста эндотелия сосудов в крови больных с первичным пролапсом митрального клапана // Материалы 3-го международного образовательного форума: Российские дни сердца. –Российский кардиологический журнал.– М., 2015 – № 4(120) –С. 112.

39. Шодикулова Г.З., Ибадова О.А. Действия препарата магнерот на функцию эндотелия у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при первичном пролапсе митрального клапана // Материалы 3-го международного образовательного форума: Российские дни сердца. – Российский кардиологический журнал.– М., 2015 – № 4(120) –С. 112.

40. Шодикулова Г.З. Лабораторно-диагностическое значение определения матриксных металопротеиназ, тканевых ингибиторов и оксипролина у больных недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Ак-

туальные вопросы клинико-лабораторной и функциональной диагностики». – Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2015 – №4 (85) – С.162.

41. Шодикулова Г.З., Бабамурадова З.Б. Влияние Тивортина на биохимические показатели крови у лиц с недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы клинико-лабораторной и функциональной диагностики». – Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2015 – № 4 (85) – С.163.

42. Аляви А.Л., Шодикулова Г.З., Действие препарата L-аргинин на функцию эндотелия у лиц с первичным пролапсом митрального клапана при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов». – Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016 – № 4 – С.15.

Автореферат «Тил ва адабиёт таълими» журналида
тахрирдан ўтказилди (30.06.2017 йил).

Босишга рухсат этилди: 12.09.2017 йил
Бичими 60x45 $\frac{1}{8}$, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 4. Адади: 100. Буюртма: № 193.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.