

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ва ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ДЖУРАЕВА НИГОРА МУХСУМОВНА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИНИ НУРЛИ ВА ГЕНОТИП
ТАШХИСИГА ТУРЛИЧА ЁНДАШУВЛАР**

14.00.19 – Клиник радиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ– 2018

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации

Content of the abstract of doctoral dissertation

Джураева Нигора Мухсумовна Юрак ишемик касаллигини нурли ва генотип ташхисига турлича ёндашувлар.....	3
Джураева Нигора Мухсумовна Мультивариантные подходы к сочетанной лучевой и генотипической диагностике.....	29
с	55
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	59

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ва ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ДЖУРАЕВА НИГОРА МУХСУМОВНА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИНИ НУРЛИ ВА ГЕНОТИП
ТАШХИСИГА ТУРЛИЧА ЁНДАШУВЛАР**

14.00.19 – Клиник радиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА
ДОКТОРЛИК (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ– 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.DSc/Tib203 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Академик В.Воҳидов номидаги республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифасининг www.rscs.uz ва «Ziynet» ахборот-таълим портали www.ziynet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Икрамов Адхам Ильхамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Китаев Вячеслав Михайлович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Курбанов Равшанбек Давлетович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ходжибеков Марат Худайкулович
тиббиёт фанлари доктори

Етақчи ташкилот:

**Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш вазирлиги
«А.В. Вишневский номидаги миллий тиббий
тадқиқот маркази» федерал давлат бюджет
муассасаси**

Диссертация ҳимояси Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.49.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__»_____куни соат 14⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри Кичик халқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru, Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази мажлислар зали).

Докторлик диссертацияси билан Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (47-рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100115, Тошкент шаҳри Кичик халқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Диссертация автореферати 2018 йил «__»_____куни тарқатилди.

(2018 йил «__»_____даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ф.Г. Назиров

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

А.Х. Бабаджанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.В. Девятков

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «юрак-қон томир касалликлари (ЮҚК) ўлим сабаблари ичида ҳамон биринчи ўринда қолмоқда, улардан 42% (2016 йил) қисми эса юрак ишемик касаллиги (ЮИК) улушига тўғри келади ва йилига 7 миллион кишини ташкил этади»¹. Ўзбекистонда бу кўрсаткич 100000 аҳолига 323 ҳолатни ташкил қилади. Бунда «асосий йўқотишлар меҳнатга лаёқатли ёшни ташкил этади – 25-60 ёш. Бу кўрсаткич ЮИК эрта ва скрининг диагностикаси устувор йўналиш бўлиб ҳисобланган ва шу сабабли ўткир миокард инфаркти (ЎМИ) билан ётқизилган беморларнинг 70%дан ортиғи касалликнинг критик босқичини касалхона шароитида бошдан ўтказадиган Ғарбий Европа давлатлари, АҚШ ва Японияга нисбатан 3-3,5 баробар кўп»². Бундай кўрсаткичларга ЮИК диагностикасининг замонавий усуллари ёрдамида эришиш мумкин. Бугунги кунда ЮИК билан беморларни текшириш стандартларида ноинвазив нур ташхиси етакчи ўрин тутаяди, баъзи клиник вазиятларда эса инвазив коронароентрикулографиянинг муқобили бўлиши мумкин.

ЮИКни ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштириш мақсадида дунёда бир қатор, шу жумладан, турли этник гуруҳларда ЮИК клиник белгиларининг кўп омилли диагностикаси имкониятларининг кенг қамровли таҳлилига бағишланган мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ҳозирги вақтда ЮИК эрта, клиник белгиларгача диагностикаси концепциясини ишлаб чиқишга, касаллик ривожланишининг генофенотипик жиҳатларини ўрганишга янада катта аҳамият берилмоқда. Юқори аниқликдаги нур ташхисининг қўлланиши коронар хавзанинг атеросклеротик зарарланиш хусусиятлари, кечиш характери ва ЮИК прогнози орасида яққол боғлиқликни аниқлаш имконини беради, шунингдек касаллик оғирлик даражаси кўрсаткичларини аниқлашга ёрдам беради. Юқорида баён этилганлардан келиб чиқиб, ушбу илмий-тадқиқот иши даволаш тактикасини оптимал танлашга қаратилган диагностик қидирув рационал кетма-кетлигини тузиш имконини берувчи ЮИК эрта диагностикаси алгоритмларини ишлаб чиқишга қаратилган. Бу муаммонинг ҳал қилиниши «аҳоли ўртасида касалланиш даражаси ва ўлим кўрсаткичини камайтириш»га қаратилган 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари билан чамбарчас боғлиқ³. Бу вазифаларни амалга ошириш, шу жумладан, мультиспирал кимпьютер томография ва коронарография (МСКТ КГ) маълумотлари ва генофенотипик омилларни ассоциатив баҳолашни ҳисобга олган ҳолда касалликнинг турли клиник шаклларида тактик алгоритмларни ишлаб чиқиш асосида ЮИК комплекс нур

¹ Bangalore S, Maron DJ, Reynolds HR, Stone GW, O'Brien SM, Alexander KP, Hochman JS. ISCHEMIA: Establishing the Primary End Point. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018 May;11(5):e004791.

² Mendis S., Puska P., Norrving B. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними // Всемирная организация здравоохранения–Женева, 2013.–163с.

³ ЎзР Президентининг 07.02.2017й.даги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони. Қонун ҳужжатлари тўплами.

ташхисини оптималлаштириш долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги қарори, Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 10 майдаги 266-сонли «Жамоат соғлиғи ва соғлиқни сақлашни ташкил этиш илмий-тадқиқот институти фаолиятини ташкил этиш тўғрисида»ги қарори ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи¹. ЮИК бўлган беморларни комплекс нур ташхислашда МСКТ коронарография аҳамиятини ўрганишга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг кўпчилик етакчи илмий марказлари ва ўқув юртлари томонидан, жумладан: Department of Radiodiagnosis, Kasturba Medical college, Manipal University (India); Department of Radiology and Diagnostic Imaging, Medical Center of Postgraduate Education (Poland); Clinic of Nuclear Medicine, Friedrich-Alexander-University (Germany); Wir-belsäulenzentrum, Schön Klinik München-Harlaching (Deutschland); University Hospital Zurich (Switzerland); Department of Medical Research, 22nd Century Medical and Research Center, Faculty of Medicine, The University of Tokyo (Japan); Department of Diagnostic Radiology, Faculty of Medicine, Zagazig University (Egypt), Fu Wai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences (China); Division of Cardiology, Special Hospital for Medical Rehabilitation of Heart, Lungs and Rheumatic diseases "Thalassotherapia-Opatija" (Croatia);

¹ Enaba MM, Elsammak AA, Elgerby KM, Salem HM. Acute Chest Pain of Coronary Origin in Patients without Diabetes: How Multidetector Computed Tomography (MDCT) Angiography Helps in Diagnosis. // Pol J Radiol. 2017 Oct 20;82:625-633. doi: 10.12659/PJR.903536; Wang XZ, Zhang YJ, Fu GS, Jing QM, Xu B, Han YL. One-year clinical outcomes and multislice computed tomography angiographic results following implantation of the NeoVas bioresorbable sirolimus-eluting scaffold in patients with single de novo coronary artery lesions. // Catheter Cardiovasc Interv. 2018 Feb 15;91(S1):617-622; Phillips WJ, Johnson C, Law A, Turek M, Small AR, Inacio JR, Dent S, Ruddy T, Beanlands RS, Chow BJW, Small GR. Reporting of coronary artery calcification on chest CT studies in breast cancer patients at high risk of cancer therapy related cardiac events. // Int J Cardiol Heart Vasc. 2018 Feb 11;18:12-16; Persic V, Bastiancic AL, Rosovic I, Raljevic D, Samsa DT, Bastiancic L, Miskulin R, Boban M, Laskarin G. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. // Med Hypotheses. 2018 Jun;115:72-76. doi: 10.1016/j.mehy.2018.04.001; Cavalcante R, Onuma Y, Sotomi Y, Collet C, Thomsen B, Rogers C, Zeng Y, Tenekecioglu E, Asano T, Miyasaki Y, Abdelghani M, Morel MA, Serruys PW. Non-invasive Heart Team assessment of multivessel coronary disease with coronary computed tomography angiography based on SYNTAX score II treatment recommendations: design and rationale of the randomised SYNTAX III Revolution trial. // EuroIntervention. 2017 Mar 20;12(16):2001-2008; Heermann P, Heindel W, Schülke C. Coronary Artery Anomalies: Diagnosis and Classification based on Cardiac CT and MRI (CMR) - from ALCAPA to Anomalies of Termination. // Rofo. 2017 Jan;189(1):29-38.

Erasmus University Medical Center (Netherlands); Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш вазирлиги «А.Н. Бакулев номидаги юрак-қон томир хирургияси миллий тиббий тадқиқот маркази» федерал давлат бюджет муассасаси (Россия), Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ва академик В.Вхидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон) томонидан олиб борилмоқда.

ЮИКни эрта ташхислаш сифатини яхшилаш борасида дунёда олиб борилган глобал илмий тадқиқотлар натижасида бир қатор илмий натижалар олинган, жумладан: селектив коронар ангиография (КАГ) коронар артерияларнинг (КА) стенозларини аниқлашнинг энг яхши маълумот берувчи усули бўлиб қолмоқда, шу билан бирга, замонавий МСКТ КГ қўллаш учун аниқ кўрсатмаларга эга бўлган КА ҳолатини баҳолашнинг егил бажарилувчи ва юқри маълумотга эга бўлган усули сифатида ўзини кўрсатди (Department of Radiology and Diagnostic Imaging, Medical Center of Postgraduate Education, Poland); коронар кальций индекси (ККИ) бошқа барча анъанавий хавф омилларининг мажмуасига нисбатан ўткир коронар ҳодисаларнинг энг аҳамиятли предиктори эканлиги аниқланган (Royal Marsden, London, England); нурли юклама МСКТ КГнинг сезиларли камчиликларидан бири сифатида қабул қилиниши исботланган, бироқ аппаратлар ва улардаги дастурнинг такомиллаштирилиши ЭКГ-синхронизациядаги дозанинг модуляцияси билан томография протоколларини яратиш йўлидан бормоқда, бунда рентген найчадаги оқим юрак циклининг охириги диастолик фазасида энг юқори, охириги систолик фазада энг кичик қийматга эга бўлади. Бундан ташқари, нурли юкламани 1-3 мЗв гача камайтириш имконини берувчи томографиянинг проспектив кардиосинхронизациясига эга бўлган бир бутун МСКТ системалари мавжуд (Erasmus University Medical Center, Netherlands). Clinic of Nuclear Medicine, Friedrich-Alexander-University (Germany) тадқиқотчилари томонидан юмшоқ, фиброз ва кальцийланган пиллакчаларни аниқлашда МСКТнинг тегишли равишда 78%, 78% ва 95% аниқлиги ва 92% махсуслиги исботланган.

Ҳозирги кунда дунёда ЮИК бўлган беморларни ташхислаш ва даволаш натижаларини яхшилашга бағишланган тадқиқотлар давом эттирилмоқда, шу жумладан: соғлом шахслар билан таққослаганда клиник ва субклиник атеросклероз ва ЮИК бўлган беморларда юрак ва қон томирларнинг структур-функционал ўзгаришлар ривожланишига генетик (ядро ва митохондрийдаги ДНК генларининг полиморфизми) ва фенотипик омилларнинг таъсирини ўрганиш, шунингдек, энг аҳамиятли кўрсаткичларнинг мультифакторли таҳлили асосида ривожланиш хавфи, кечиши ва даволашнинг самарадорлигини прогноз қилувчи оптимал ташхислаш алгоритмларини ишлаб чиқиш борасида ҳам.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунга келиб, молекуляр-генетик текширувлар атеросклерозни ташхислашнинг энг

истикболли усули бўлиб ҳисобланади. Pott J.¹ тадқиқотларида аниқланишича, «геннинг касаллик билан ассоциацияси ҳамда индивидуал генетик хавф баҳоланиши алоҳида беморнинг ирсий мойиллигига боғлиқ равишда бу касаллик ва унинг асоратлари профилактикаси ва даволашга дифференциал ёндашувни ишлаб чиқишда катта аҳамиятга эга». You L.² маълумотларига кўра, генетик маркерларнинг кенг спектри таҳлили қилинганида, «ЮҚК ривожланишига таъсир кўрсатувчи бир нечта генетик маркерлар аниқланди, холос. Бу, ўз навбатида, мультифакторли касалликлар ривожланишининг генетик маркерларини аниқлашнинг мураккаблигидан далолат беради. Бошқа тарафдан, PON1 гени R191 аллелини ташувчиларда атеросклероз ва унинг асоратлари ривожланиш хавфи 8 мартагача ортган. Ушбу маркерни ташувчиларда аниқланган хавф даражаси ЮҚК ривожланиш хавфини баҳолаш бўйича замонавий шкалаларга анъанавий равишда киритилган кўрсаткичлар билан тенглашади». ЮИК бўйича кенг қамровли тўлиқ генмли тадқиқотларнинг кўплигига қарамай, «атеросклерозга боғлиқ ЮҚКда кўпчилик GWAS локуслар амалга ошиши механизмларини тушуниш анчагина чекланган. Ваҳоланки, бу локусларнинг айримлари потенциал сабабга боғлиқликни назарда тутувчи машхур хавф омиллари билан кесишади, кўпчилигигэса аввалгидек бутунлай номаълумлигича қолмоқда» ва тадқиқотларни давом эттиришни талаб этади (Blauw LL³).

Ҳзирги вақтда МСКТ КГ КАдаги атеросклеротик пилакча беқарорлигининг билвосита белгиларини аниқлаш имконини берувчи ягона ноинвазив клиник усул бўлиб ҳисобланади. «МСКТ КГнинг ривожланиши бутун дунёда рентгенологларнинг ЮИК бўлган беморларни текширишга қизиқишининг кескин қўзғалишига сабаб бўлди. Юқори диагностик самарадорликнинг исботланганлиги бу усулни коронар атеросклероз мавжудлигига скрининг текширувлар орасида биринчи ўринга кўтарди» (García-Lledó A⁴). Шундай қилиб, Wang R.⁵ тадқиқотларига кўра, юрак коронар касаллиги прогнозини баҳолашда МСКТ КГ самарадорлигини аниқлашда аниқландики, «МСКТ КГ вақтида КАда аниқланган атеросклеротик пилакча аниқланган беморларда «тоза» КА бўлган шахсларга нисбатан, гемодинамик аҳамиятли торайиш бўлмаганида ҳам, ўткир коронар синдром ёки ҳаттоки миокард инфаркти ривожланиш хавфи

¹ Pott J, Schlegel V, Teren A, Horn K, Kirsten H, Bluecher C, Kratzsch J, Loeffler M, Thiery J, Burkhardt R, Scholz M. Genetic Regulation of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Plasma Levels and Its Impact on Atherosclerotic Vascular Disease Phenotypes. // *Circ Genom Precis Med*. 2018 May;11(5):e001992.

² You L, Li C, Zhao J, Wang DW, Cui W. Associations of common variants at ALDH2 gene and the risk of stroke in patients with coronary artery diseases undergoing percutaneous coronary intervention. // *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(19):e0711.

³ Blauw LL, Li-Gao R, Noordam R, de Mutsert R, Trompet S, Berbée JFP, Wang Y, van Klinken JB, Christen T, van Heemst D, Mook-Kanamori DO, Rosendaal FR, Jukema JW, Rensen PCN, Willems van Dijk K. CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) Concentration: A Genome-Wide Association Study Followed by Mendelian Randomization on Coronary Artery Disease. // *Circ Genom Precis Med*. 2018 May;11(5):e002034.

⁴ García-Lledó A, Moya-Mur JL, Ponz-Mir V, Novo-Aparicio S, Sanz-Barrio A, Álvarez-Sanz C, de Santiago-Nocito A. Relationship Among Risk Score Systems and Coronary Atherosclerosis Determined by Multislice Computed Tomography. // *Clin Cardiol*. 2016 Oct;39(10):603-607. doi: 10.1002/clc.22573.

⁵ Wang R, Liu X, Wang C, Ye X, Xu X, Yang C. Higher coronary artery calcification score is associated with adverse prognosis in patients with stable angina pectoris. // *J Thorac Dis*. 2017 Mar;9(3):582-589.

ишончли ўсиб боради». Шундай қилиб, МСКТ КГ ККИни, КА торайиш даражасини ва атеросклеротик пилакчанинг морфологик характеристикасини аниқлаш йўли билан коронар атеросклероз тарқоқлигини баҳолаш имконини берувчи ноинвазив усул бўлиб ҳисобланади.

Адабиётларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, ЮИКни ташхислаш сифати ортди, лекин шу аниқ бўлдики, беморга нурли юкломани камайтириш ва КАнинг сифатли тасвирларини олиш билан янада самарали ва ҳаммабоп текширув усулларини ишлаб чиқиш ҳамда ташхислаш босқичларини оптималлаштириш ЮИК бўлган беморларда оптимал тактикани танлаш ва даволаш натижаларини яхшилашга кўмаклашади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти академик В.Вохидов номли Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази ва Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика иммунология илмий марказининг «Ўзбек популяциясида атрокальцинозли юрак-қон томир касалликларини эрта ташхислашнинг янги патогенетик асосланган ёндашувларни ишлаб чиқиш» (2015-2017йй.) мавзусидаги ФА-А10-Т010-сонли лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади МСКТ КГ ва генофенотипик омилларни ассоциатив баҳолашни ҳисобга олган ҳолда касалликнинг турли клиник шаклларида тактика алгоритмларини ишлаб чиқиш асосида ЮИКни комплекс нур ташхислашни оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЮИК бўлган беморларни комплекс нур ташхислашда МСКТ КГнинг клиник аҳамиятини баҳолаш;

ЮИКда анъанавий КАГ билан қиёсий равишда МСКТ КГнинг маълумот бериши ва ишончлилигини аниқлаш;

стабил ва ностабил стенокардия билан ЮИК бўлган беморларда ККИ даражаси хусусиятларини ўрганиш ва баҳолаш;

МСКТ КГ маълумотларига кўра коронар ўзаннинг зарарланиш оғирлигига боғлиқ равишда қоннинг липид спектри кўрсаткичларининг қиёсий таҳлилинини ўтказиш;

ЮИК клиник шаклини ҳисобга олган ҳолда атеросклеротик пилакча тури хусусиятларининг қиёсий таҳлилинини ўтказиш ва баҳолаш;

ЮИКда коронар ўзаннинг ҳолатини баҳолашда 640-кесимли МСКТ КГ имкониятларини ўрганиш;

ЮИКда КА зарарланиши даражасини ҳисобга олган ҳолда мультигенетик профил хусусиятларининг комплекс, ассоциатив таҳлилинини ўтказиш;

МСКТ КГ энг аҳамиятли кўрсаткичлари ва генетик текширув натижаларининг мультифакторли таҳлиliga асосланган ЮИКни ташхислашнинг оптимал алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида академик В.Вахидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт марказида 2014 йилдан 2018 йилгача муддатда ЮИК турли клиник шакллари билан текширилган ва даволанган 308 нафар бемор ҳамда 50 нафар амалий соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети МСКТ КГ ва КАГ, лаборатор ва генотипик текширув усуллари натижаларидан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотнинг мақсадига эришиш ва белгиланган вазифаларни бажариш мақсадида қуйидаги усуллардан фойдаланилди: умумий клиник, лаборатор, нур ташхис усуллари, генотиплаш ҳамда статистик таҳлил.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек популяциясида ЮИК ривожланишида хавф вариантлари мультигенетик таҳлили асосида 5 та энг аҳамиятли полиморфизм ва 12 та AGT, VDR ва MTHFR генотиплари аниқланган;

коронар ўзан ҳолатини баҳолашда инвазив КАГ билан қиёсий равишда МСКТ КГ диагностик қиммати ўрганилган;

МСКТ КГ натижаларининг, айниқса, манфий натижанинг прогностик қиммати борасида, оптимал мезонлари аниқланган ва юқори даражада аниқлиги исботланган;

ЮИКда КА зарарланишининг характери ва хусусиятларини ташхислашда 640-кесимли МСКТ сезгирлиги, махсуслиги ва умумий аниқлиги ўрганилган;

ЮИК клиник кечиши характерини баҳолашда иммунобиологик маркерлар интеграл коэффицентларининг (лимфоцитларнинг нейтрофилларга ва тромбоцитларга нисбати) диагностик аҳамияти аниқланган;

МСКТ КГ ва иммунобиогенетик профилни текшириш билан атерокальциноз оғирлигини индивидуал аниқлаш асосида КА кальцинацияси ривожланиши хавф омилларини баҳолашнинг клиник-диагностик мезонлари аниқлаштирилган;

нур ташхис текширув усуллари ва ўзбек популяциясидаги генотиплашни қўллаган ҳолда ЮИКнинг турли клиник шакллари бўлган беморларни ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЮИК бўлган беморларда коронар ўзан ҳолатини баҳолашда МСКТ КГ натижаларининг диагностик қиммати ўрганилган, инвазив КАГ кўрсаткичлари билан корреляцияси баоланган;

ЮИК бўлган беморлар учун КА анатомик хусусиятлари, торайиш даражаси, коронар ўзан зарарланишининг тарқалганлигини баҳолаш ҳамда атеросклеротик пиллакча турини аниқлашни ўз ичига олган ҳолда МСКТ КГ диагностик имкониятлари ва устунликлари аниқланган;

диагностик текширув натижаларини максимал оптималлаштириш ҳамда инвазив муолажалар билан боғлиқ бўлган хавфларни камайтириш имконини берувчи ЮИК бўлган беморларни ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган;

нейтрофиллар/лимфоцитлар нисбати (НЛН) ва тромбоцитлар/лимфоцитлар нисбати (ТЛН) интеграл кўрсаткичлари ҳамда 5 SNP (AGT, VDR и MTHFR) бўйича ноқулай генотиплар ташиш ЮИК ривожланиши ва кечиши хавфи прогнози борасида диагностик аҳамиятга эгаллиги кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги беморлар ҳолатини баҳолашнинг объектив мезонлари, ташхислашнинг замонавий усуллари, услубий жиҳатдан тўғри ёндашиш ва статистик таҳлил тўпламларини қўллашга асосланган. Статистик ишлов бериш олинган натижаларнинг ишончлилигини тасдиқлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олинган хулоса ва таклифлар назарий аҳамиятга эгаллиги, уларнинг ЮИК бўлган беморларни ташхислаш сифатини яхшилашда катта ҳисса қўшишидан иборат. Таклиф этилган комплекс ёндашув ва ташхислаш алгоритми ЮИК ривожланиш хавфи ва кечиш характерини ишончли ташхислашни таъминлайди, бу эса профилактика ва даволашнинг самарадорлигини ошириш имконини беради. Илк бор ўзбек популяциясида ЮИК ривожланишида хавф вариантлари мультигенетик таҳлили асосида 5 та энг аҳамиятли полиморфизм ва 12 та AGT, VDR ва MTHFR генотиплари аниқланган. Тадқиқотнинг айрим натижалари КА атеросклеротик зарарланиши бўлган беморларни ташхислаш бўйича магистрлар, клиник ординаторлар ва курсантларни ўқитиш дастурининг таркиби ва структурасини такомиллаштириш мақсадида қўлланиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ЮИК бўлган беморларда қўлланувчи ташхислаш усуллари комплекс таҳлил қилиш натижасида КА атеросклеротик зарарланишини ишончли ташхислашни таъминлайди, бу ўз навбатида, бундай беморлар гуруҳини даволаш самарадорлигини сезиларли оширишга қўмаклашади. КА ҳолатини баҳолашда МСКТ КГ юқори аниқлиги аниқ кенг диагностик имкониятлари намойиш қилинган. ЮИК ривожланиш хавфи ва кечиш характерини прогнозлаш имконини беручи қўшимча иммуногематологик маркер сифатида нейтрофилларнинг лимфоцитларга нисбати (НЛН) ва тромбоцитларнинг лимфоцитларга нисбати (ТЛН) ҳамёнбоп интеграл коэффицентларини қўллаш мақсадга мувофиқлиги кўрсатилган. Бундан ташқари, молекуляр-генетик технологиялар ва индивидуаллашган иммуногенодиагностиканинг диагностик панелининг татбиқ қилиниши ЮИКни нафақат касалликнинг эрта босқичларда аниқлаш, балки патологик жараён кечишини прогнозлаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ЮИКни биргаликдаги нур ва генотипик диагностикасига мультивариант ёндашув бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари асосида:

«Юрак ишемик касаллигини ташхислашда коронар атерияларни контрастлаш билан компьютер томография» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 2 февралдаги 8Н-д/23-сон маълумотномаси). Тавсияларни татбиқ этиш КА

патологиясини ташхислаш сифатини яхшилаш ва 3D форматда уларнинг ҳолатини баҳолаш, атеросклеротик пилакча структурасини аниқлаш, КА деворлари зарарланиши характери ва узунлигини аниқлаш, шунингдек миокардиал кўприкчалар ва КА ривожланиш аномалиялари борлигини аниқлаш имконини берган;

ЮИК клиник белгилари бўлган беморларни текшириш учун МСКТ КГ вақтида коронар артерияларни вена ичи контрастлаш методолгогияси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 2 февралдаги 8Н-д/23-сон маълумотномаси). ЮИК кечиши оғирлигини комплекс баҳолашни оптималлаштиришнинг таклиф этилган усули инвазив диагностик муолажаларнинг периперацион асоратлари хавфини пасайтиришга кўмак берган;

ЮИКни нур ва генотипик диагностикасига мультивариант ёндашув бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалий фаолиятига, хусусан, академик В.Вохидов номли Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази компьютер ва магнит-резонанс томография бўлими, Миллий олимпия кўмитаси ҳузуридаги республика спорт тиббиёти илмий-амалий марказининг нур ташхис бўлими, «Fedorovich klinikasi» МЧЖ ҚК нур ташхис бўлими, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази нур ташхис бўлими амалий фаолиятига (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 2 февралдаги 8Н-д/23-сон маълумотномаси) татбиқ этилган.

Шиш-асцит синдроми ва гепатоцеллюляр етишмовчилик билан беморларни даволашга таклиф этилган комплекс ёндашувнинг қўлланиши яқин ва узоқ муддатдаги натижаларни яхшилаш ва кўрсатилаётган ёрдам сифати даражасининг ижобий кўрсаткичини 50,9% дан 73,9% гача кўтариш имконини берган. ЮИК бўлган беморларни ташхислашга таклиф этилган комплекс ёндашувнинг қўлланиши коронар ўзан ҳолатини ўз вақтида объектив баҳолаш, эҳтимол асоратларнинг хавфини аниқлаш, беморлар яшаб қолиши ва ҳаёт сифатини яхшилаш, ҳар қандай амалиётнинг характери, тури ва шошилишчилигини аниқлаш ва умуман олганда ташхислаш сифатининг даражасининг ижобий кўрсаткичини 84,2%дан 93,9%гача ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация мавзуси бўйича, 8 та илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан 2 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий конференцияларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган, шу жумладан 11 та мақола, улардан 7 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси ОАКнинг докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этган илмий нашрларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 197 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Юрак ишемик касаллигини ташхислаш муаммосига замонавий қараш»**, деб номланган биринчи боби адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб, ЮИК ривожланиш омиллари, артерияларнинг атеросклерозда зарарланишининг асосий механизмлари, атеросклероз жараёнида зарарланган артерияларни кўриш ва атеросклероз ривожланиши даражасини баҳолаш имконини берувчи ташхислаш усуллари, коронар артериялардаги атеросклероз пиллакчаларини ташхислаш усуллари, коронар артерияларнинг атеросклероз билан зарарланиш биогенетик механизмлари тўғрисидаги замонавий тасаввурлар ва коронар артерияларнинг кальцинозли зарарланиши ва кейинчалик миокард инфарктининг фенотипли сабабларини ўрганиш бўйича илмий тадқиқот натижалари ва замонавий адабиётлар таҳлили ўтказилган бешта қисмдан иборат.

Диссертациянинг **«Материалнинг клиник тавсифи ва текширув усуллариининг шарҳи»**, деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг умумий тавсифи ҳамда текшириш пайтида қўлланган инструментал, лаборатор хулосалар тўғрисида маълумотлар келтирилган. Тадқиқот академик В.Вохидов номли Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт марказининг КТ ва МРТ бўлимида бажарилган. 2014 йилдан 2018 йилгача даврда 37 дан 77 ёшгача, ўртача ёши $59,6 \pm 0,61$ ни ташкил этган 308 нафар ЮИК бўлган беморлар текширилган. Улардан 209 таси (68%) эркак ва 99 таси (32%) аёл. ЮИК билан 308 та бемордан 208 тасида 128-кесимли КТда МСКТ КГ бажарилган (улардан 56 тасида кейинчалик КАГ бажарилган), 100 та беморда эса 640-кесимли КТда МСКТ КГ ўтказилган (улардан 26 тасида кейинчалик КАГ ҳам бажарилган). Шундай қилиб, ЮИК бўлган 82 та беморда МСКТ КГ натижаларини референс усул – инвазив КАГ натижалари билан таққослаш имкони бўлган.

ЮИК ривожланишида энг аҳамиятли бўлган иммун-яллиғланиш ва мультигенетик кўрсаткичларни чуқурлаштирилган таҳлил қилиш учун ЮИК бўлган 100 та бемор танланган, шунингдек, назорат гуруҳига 50 нафар соғлом шахслар киритилган. Генотиплаш ўтказилган 150 нафар бемор ўзбек этник гуруҳига мансуб бўлиб, гуруҳлар жинси, ёши ва биоматериални олиш шароитлари бўйича мос бўлган. Назорат гуруҳи коронар патологияси бўлмаган 50 нафар соғлом инсонлардан иборат бўлиб, уларнинг ўртача ёши $57,3 \pm 1,2$ ни ташкил қилган, ЮИК белгилари кузатилмаган, оғирлаштирувчи

оилавий анамнезга эга бўлмаган. Улардан 31 таси (62%) эркак ва 19 таси (38%) аёл эди.

ЮИК касллиги бўлганлар гуруҳига проспектив равишда ҳолатини коррекция қилиш учун ётқизилган беморлар ташкил этган.

Барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга аллергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган. МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони (ЮУС) назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари (обзидан 10-40мг қисмларга бўлиб) ёрдамида 70 тагача камайтирилган.

Беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган.

Анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаридан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади.

Барча беморлар стабил ҳолатда бўлганлар, ўткир кардиологик ёки неврологик патология бўлмаган, касалликка мос равишда стабил стенокардияни ташхислаш ва даволаш бўйича [БМОҚ миллий тавсиялари, 2008], артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш бўйича [Артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш, 2010], атеросклероз профилактикаси ва даволаш мақсадида липидлар алмашинуви бузилишларини ташхислаш ва коррекцияси [Липид алмашинувини ташхислаш ва коррекцияси, 2012] бўйича миллий клиник тавсияларга биноан даволаб борилган.

Биринчи босқичда КА анатомик тузилишини кўриш, уларнинг ўтказувчанлигини баҳолаш, А.Агатстон шкаласи бўйича коронар кальций индексини (ККИ) ўлчаш, кейинчалик КАГ ўтказиш учун (КА тузилиши хусусиятлари, ривожланиш аномалиялари) аҳамиятли бўлган экстракардиал патология бор-йўқлигини аниқлаш амалга оширилган.

Референт текшириш усули сифатида КАГ ҳам бажарилган 56 та беморни текширишнинг ташхис натижалари таҳлилга киритилган.

Барча беморларга қоннинг умумий ва биокимёвий таҳлили ўтказилган. Умумий холестерин, триглицеринлар, паст ва юқори зичликдаги липопротеидларни аниқлаш билан қоннинг липид спектрини ўрганиш ва атерогенлик коэффицентини ҳисоблаш автоматик биокимёвий анализатор (Mindray Medical Instrumentation) ва Orgentic, Human (Германия) ташхис тўпламлари ёрдамида ўтказилган. Қоннинг гематолгик таҳлили XP350 ва XN10 (Sysmex, Япония) аппаратларида бажарилиб, улар импеданс ва гидродинамик фокуслаш ва флуоресцент оқимли цитометрияга асосланган, уларни қон хужайраларни дифференциаллаш, уларнинг етуклик даражаси ва метаболик фаоллигини миқдорий баҳолаш, этилмаган хужайраларни

дифференциаллаш амалга оширилган. Атерогенлик коэффициентини ҳисоблаш учун формула: $AK = (Умумий\ холестерин - ЮЗЛП/ПЗЛП)$.

ЮИК бўлган беморлар клиник материали академик В.Вохидов номли Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт марказида тўпланган. Иммунобиологик, молекуляр-генетик ва биотехнологик тадқиқотлар ЎзР ССВ Республика иммунология илмий марказининг геном-хужайравий техноолгиялари бўлимида ўтказилган. Текширувлар дизайни 1-расмда келтирилган.



1-расм. Текширувлар дизайни

Изоҳ: МСКТ - мультиспирал компьютерная томография, КАГ- коронароангиография, ҚУТ – қон умумий таҳлили, ТЛН – тромбоцитларнинг лейкоцитларга нисбати, НЛН – нейтрофилларнинг лейкоцитларга нисбати

ДНК кетма-кетлигининг таҳлили реал вақт режимида бажарилди ва у пиросеквенирлаш технологияси, микрочипда электрофорез ёрдамида Q-PCR HRM ва PCR-детекциясига асосланган.

Диссертациянинг «**Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларни нур ташхис усуллари натижалари**», деб номланган учинчи бобида ЮИК бўлган беморларни нур ташхис усулларида текшириш маълумотлари келтирилган. ЮИК клиник вариантларига кўра, КАГ бажарилган 82 та бемордан 62 тасида ЮИК: стабил зўриқиш стенокардиясининг II-III ФС, 20 та беморда – ЮИК: ностабил (прогрессланувчи) стенокардия аниқланган. КА зарарланиш даражасига кўра беморларнинг тақсимланиши таҳлил қилинганида қуйидаги натижалар олинган: 12 та (14,6%) беморда бир қон томир зарарланиши, 20 та (24,4%) беморда – икки қон томир, 42 та (51,3%) беморда – кўп қон томирнинг зарарланиши кузатилган. 8 та (9,7%) беморда КА зарарланиши аниқланмаган (1-жадвал).

Беморларни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаридан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади.

Барча беморлар стабил ҳолатда бўлганлар, ўткир кардиологик ёки неврологик патология бўлмаган, касалликка мос равишда стабил стенокардияни ташхислаш ва даволаш бўйича миллий тавсиялари, артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш бўйича гипертензияни ташхислаш ва даволаш, атеросклероз профилактикаси ва даволаш мақсадида липидлар алмашинуви бузилишларини алмашинувини ташхислаш ва коррекцияси, бўйича миллий клиник тавсияларга биноан даволаб борилган.

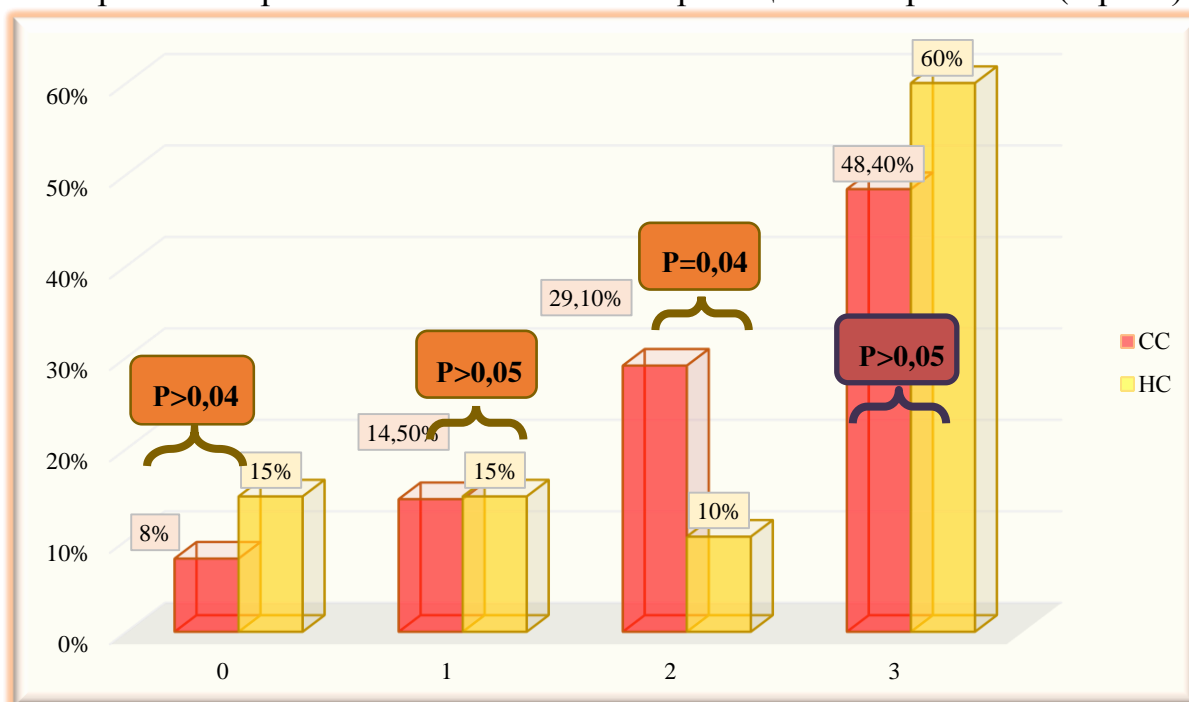
1-жадвал

Коронар ўзан зарарланиши даражасига кўра беморлар тақсимланиши

Зарарланиш даражаси	Жами N = 82, (%)	СС N = 62, (%)	НС N = 20, (%)
0	8 (9,7%)	5 (8%)	3 (14,8%)
1	12 (14,6%)	9 (14,5%)	3 (14,8%)
2	20 (24,4%)	18 (29,1%)	2 (10,4%)
3	42 (51,3%)	30 (48,4%)	12 (60%)

Изоҳ: 0 – ўзгаришлар йўқ; 1 – бир қон томир зарарланиши; 2 – икки қон томир зарарланиши; 3 – кўп қон томирлар зарарланиши; СС - стабил стенокардия, НС – ностабил стенокардия

Биринчи босқичда КА анатомик тузилишини кўриш, уларнинг ўтказувчанлигини баҳолаш, А.Агатстон шкаласи бўйича коронар кальций индексини (ККИ) ўлчаш, кейинчалик КАГ ўтказиш учун (КА тузилиши хусусиятлари, ривожланиш аномалиялари) ККИ >400 аҳамиятли бўлган экстракардиал патология бор-йўқлигини аниқлаш амалга оширилган. Референт текшириш 37,8% (p=0,02) беморларда усули сифатида КАГ ҳам бажарилган 56 та беморни текширишнинг ташхис натижалари таҳлилга киритилган (2-расм).



2-расм. Коронар ўзан зарарланиши даражасига кўра беморлар тақсимланиши

ЮИК каслиги бўлганлар гуруҳига проспектив равишда ҳолатини коррекция қилиш учун ётқизилган беморлар ташкил этган.

Барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сакловчи контраст воситаларга аллергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган. МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони (ЮУС) назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари (обзидан 10-40мг қисмларга бўлиб) ёрдамида 70 тагача камайтирилган.

Беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган. Анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаридан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади.

Барча беморлар стабил ҳолатда бўлганлар, ўткир кардиологик ёки неврологик патология бўлмаган, касалликка мос равишда стабил стенокардияни ташхислаш ва даволаш бўйича [БМОҚ миллий тавсиялари, 2008], артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш бўйича [Артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш, 2010], атеросклероз профилактикаси ва даволаш мақсадида липидлар алмашинуви бузилишларини ташхислаш ва коррекцияси [Липид алмашинувини ташхислаш ва коррекцияси, 2012] бўйича миллий клиник тавсияларга биноан даволаб борилган.

Биринчи босқичда КА анатомик тузилишини кўриш, уларнинг ўтказувчанлигини баҳолаш, А.Агатстон шкаласи бўйича коронар кальций индексини (ККИ) ўлчаш, кейинчалик КАГ ўтказиш учун (КА тузилиши хусусиятлари, ривожланиш аномалиялари) аҳамиятли бўлган экстракардиал патология бор-йўқлигини аниқлаш амалга оширилган.

Референт текшириш усули сифатида КАГ ҳам бажарилган 56 та беморни текширишнинг ташхис натижалари таҳлилга киритилган. Барча беморларга қоннинг умумий ва биокимёвий таҳлили ўтказилган. Умумий холестерин, триглицеринлар, паст ва юқори зичликдаги липопротеидларни аниқлаш билан қоннинг липид спектрини ўрганиш ва атерогенлик коэффицентини ҳисоблаш автоматик биокимёвий анализатор (Mindray Medical Instrumentation) ва Orgentic, Human (Германия) ташхис тўпламлари ёрдамида ўтказилган. Қоннинг гематолгик таҳлили ХР350 ва ХН10 (Sysmex, Япония) аппаратларида бажарилиб, улар импеданс ва гидродинамик фокуслаш ва флуоресцент оқимли цитометрияга асосланган, уларни қон хужайраларни дифференциаллаш, уларнинг етуклик даражаси ва метаболик фаоллигини миқдорий баҳолаш, этилмаган хужайраларни дифференциаллаш амалга оширилган.

Атерогенлик коэффицентини ҳисоблаш учун формула қўлланган.

Диссертациянинг «КАГ ва МСКТ КГ маълумотларига кўра коронар артериялар сегментларини текшириш натижаларини таққослаш», деб номланган тўртинчи бобида КА зарарланишини ташхислашдаги икки рақобатлашувчи усулнинг қиёсий таҳлили келтирилган. Натажалрни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, МСКТ КГ маълумотларига кўра нисбатан кўпроқ кучли стенозлар аниқланган – 8 сегментда (4,8%), КАГ маълумотларига кўра эса – 2 сегментда (1,2%).

Барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга аллергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган. МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони (ЮУС) назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари (пропранолол 10-40мг қисмларга бўлиб) ёрдамида 70 тагача камайтирилган.

ЮИК касллиги бўлганлар гуруҳига проспектив равишда ҳолатини коррекция қилиш учун ётқизилган беморлар ташкил этган.

Барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга аллергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган. МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони (ЮУС) назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари (обзидан 10-40мг қисмларга бўлиб) ёрдамида 70 тагача камайтирилган.

Беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган. Анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаридан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади.

Беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган. Анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаридан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади.

Барча беморлар стабил ҳолатда бўлганлар, ўткир кардиологик ёки неврологик патология бўлмаган, касалликка мос равишда стабил стенокардияни ташхислаш ва даволаш бўйича [БМОҚ миллий тавсиялари, 2008], артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш бўйича [Артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш, 2010], атеросклероз профилактикаси ва даволаш мақсадида липидлар алмашинуви бузилишларини ташхислаш ва

коррекцияси [Липид алмашинувини ташхислаш ва коррекцияси, 2012] бўйича миллий клиник тавсияларга биноан даволаб борилган.

Референт текшириш усули сифатида КАГ ҳам бажарилган 56 та беморни текширишнинг ташхис натижалари таҳлилга киритилган. Барча беморларга қоннинг умумий ва биокимёвий таҳлили ўтказилган. Умумий холестерин, триглицеринлар, паст ва юқори зичликдаги липопротеидларни аниқлаш билан қоннинг липид спектрини ўрганиш ва атерогенлик коэффицентини ҳисоблаш автоматик биокимёвий анализатор (Mindray Medical Instrumentation) ва Orgentic, Human (Германия) ташхис тўпламлари ёрдамида ўтказилган. Қоннинг гематолгик таҳлили ХР350 ва ХН10 (Sysmex, Япония) аппаратларида бажарилиб, улар импеданс ва гидродинамик фокуслаш ва флуоресцент оқимли цитометрияга асосланган, уларни қон хужайраларни дифференциаллаш, уларнинг етуклик даражаси ва метаболик фаоллигини миқдорий баҳолаш, етилмаган хужайраларни дифференциаллаш амалга оширилган.

2-жадвал

КАГ натижаларига кўра ЮИК клиник вариантыга боғлиқ равишда КА барча сегментлари зарарланиши даражаси бўйича беморлар тақсимланиши

	Жами N=984, (%)	СС N=744, (%)	НС N=240, (%)
0	623 (63,4%)	544(71,8%)	90 (38%)
1	70 (7,1%)	37 (5%)	33 (13,5%)
2	134 (13,7%)	79 (10,6%)	55 (22,4%)
3	50 (5%)	28 (3,7%)	22 (9,2%)
4	89 (9,1%)	55 (7,4%)	34(14,2%)
5	9 (0,9%)	6 (0,8%)	3 (1,2%)
стенг	14 (1,4%)	8 (1,1%)	6 (2,5%)

Изох: 0 – ўзгаришлар йўқ; 1 – контурлар нотекислиги; 2 – ўртача (50% гача); 3 – кучли (75% гача); 4 – кескин (75% дан ортик); 5 – окклюзия.

Тадқиқотга киритилган барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга аллергия реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган. МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари (обзидан 10-40мг қисмларга бўлиб) ёрдамида бироз камайтирилган.

Тадқиқотдаги беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган. Анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаларидан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади. Стабил стенокардия ва ностабил стенокардия бўлган беморларда МСКТ КГ маълумотларига кўра КА барча сегментлари стенозларининг тақсимланиши келтирилган (3-жадвал).

3-жадвал

СС ва НС бўлган беморларда МСКТ КГ маълумотларига кўра КА барча сегментлари стенозларининг тақсимланиши

Стеноз даражаси	СС	НС	χ^2	p	OR	
	n = 744	n = 240			кўрс.	95% CI
50%дан 75%гача	49 (6,6%)	41 (17,1%)	22,82	<0,0001	0,34	0,22 – 0,53
75% дан кўп	36 (4,8%)	25 (10,4%)	8,77	0,003	0,44	0,26 – 0,75
окклюзия	15 (2%)	23 (9,6%)	25,99	<0,0001	0,19	0,09 – 0,38

ЮИК бўлганлар гуруҳига проспектив равишда ҳолатини коррекция қилиш учун ётқизилган беморлар ташкил этган. Барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга аллергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган. МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони (ЮУС) назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари (обзидан 10-40мг қисмларга бўлиб) ёрдамида 70 тагача камайтирилган.

Беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган.

Анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаридан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади.

Барча беморлар стабил ҳолатда бўлганлар, ўткир кардиологик ёки неврологик патология бўлмаган, SNP AGT, AGTR1, AGTR2, VDR, MTHFR, APOC3 ва ABCA1 полиморфизм ўрганилган. Касалликка мос равишда стабил стенокардияни ташхислаш ва даволаш, артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш, атеросклероз профилактикаси ва даволаш мақсадида

липидлар алмашинуви бузилишларини ташхислаш ва коррекцияси бўйича миллий клиник тавсияларга биноан даволаб борилган.

Айтиб ўтиш лозимки, юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, беморларни текшириш мажмуаси ва натитжаларилдан келиб чиқиб, даволаш усуллари танлаш кетма-кетлиги ўзгартириб борилган.

Диссертациясининг «**Иммун-яллиғланиш ва мультигенетик кўрсаткичларни текшириш натижалари**», деб номланган бешинчи боби ЮИК ривожланишини прогнозлашда иммуногематологик коэффициентни ўрганиш ва ЮИК ривожланиш хавфининг мультигенетик таҳлиliga бағишланган.

Тадқиқотга киритилган барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга аллергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган ($\chi^2=4,39$; $P=0,036$). МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари ($6,92\pm 0,51$) ёрдамида биров камайтирилган.

Тадқиқотдаги беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган. Анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаларидан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади. Стабил стенокардия ва ностабил стенокардия бўлган беморларда МСКТ КГ маълумотларига кўра КА барча сегментлари стенозларининг тақсимланиши келтирилган.

ЮИК бўлганлар гуруҳига проспектив равишда ҳолатини коррекция қилиш учун ётқизилган беморлар ташкил этган. Барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга аллергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган. МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари ёрдамида 60-70 тагача камайтирилган.

Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда назратга нисбатан rs 4762, rs 699 полиморфизмлари аллел ва генотиплари частотасининг тақсимланиши 4-жадвалда келтирилган.

ЮИК бўлганлар гуруҳига проспектив равишда ҳолатини коррекция қилиш учун ётқизилган беморлар ташкил этган. Барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги

олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга аллергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган. МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони (ЮУС) назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари (обзидан 10-40мг қисмларга бўлиб) ёрдамида 70 тагача камайтирилган.

4-жадвал

ЮИК бўлган беморларда назратга нисбатан rs4762, rs699

полиморфизмлари аллел ва генотиpleri частотасининг тақсимланиши

SNP	Аллел/ генотип	ЮИК	Назорат	OR (95% CI)	χ^2	P
rs 4762	G	0.582	0.700	0.60 (0.36 – 1.00)	3.94	0.05
	T	0.418	0.300	1.68 (1.00 – 2.80)		
	GG	0.347	0.540	0.45 (0.23 – 0.91)	5.13	0.08
	GT	0.469	0.320	1.88 (0.92 – 3.84)		
	TT	0.184	0.140	1.38 (0.54 – 3.57)		
	GT+TT vs GG	0.653	0.460	2.21 (1.10 – 4.43)		
rs699	C	0.439	0.610	0.50 (0.31 – 0.82)	7.77	0.005
	T	0.561	0.390	2.00 (1.22 – 3.27)		
	CC	0.255	0.420	0.47 (0.23 – 0.97)	6.20	0.05
	CT	0.367	0.380	0.95 (0.47 – 1.91)		
	TT	0.378	0.200	2.43 (1.09 – 5.42)		

Беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган.

Анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаридан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади.

Барча беморлар стабил ҳолатда бўлганлар, ўткир кардиологик ёки неврологик патология бўлмаган, SNP AGT, AGTR1, AGTR2, VDR, MTHFR, APOC3 ва ABCA1 полиморфизм ўрганилган. Касалликка мос равишда стабил стенокардияни ташхислаш ва даволаш, артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш, атеросклероз профилактикаси ва даволаш мақсадида липидлар алмашинуви бузилишларини ташхислаш ва коррекцияси бўйича миллий клиник тавсияларга биноан даволаб борилган.

Айтиб ўтиш лозимки, юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, беморларни текшириш мажмуаси ва натитжаларидан келиб чиқиб, даволаш усулларини танлаш кетма-кетлиги ўзгартириб борилган.

Юрак ишемик касаллиги билан беморлар гуруҳига проспектив равишда ҳолатини коррекция қилиш учун ётқизилган беморлар ташкил этган. Барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий

розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга аллергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган. МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони (ЮУС) назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари (обзидан 10-40мг қисмларга бўлиб) ёрдамида 70 тагача камайтирилган.

Барча беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган.

Тадқиқотдагиларлан анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаридан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади.

Текширилган барча беморлар стабил ҳолатда бўлганлар, ўткир кардиологик ёки неврологик патология бўлмаган, SNP AGT, AGTR1, AGTR2, VDR, MTHFR, APOC3 ва ABCA1 полиморфизм ўрганилган. Касалликка мос равишда стабил стенокардияни ташхислаш ва даволаш, артериал гипертонияни ташхислаш ва даволаш, атеросклероз профилактикаси ва даволаш мақсадида липидлар алмашинуви бузилишларини ташхислаш ва коррекцияси бўйича миллий клиник тавсияларга биноан даволаб борилган.

Шуни айтиб ўтиш лозимки, юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, беморларни текшириш мажмуаси ва натитжаларидан келиб чиқиб, даволаш усулларини танлаш кетма-кетлиги ўзгартириб борилган.



3-расм. ЮИК клиник белгилари бўлган беморларни ташхислаш алгоритми

Тадқиқотга киритилган барча беморлар ўтказилаётган текширувдан хабардор этилган ва ихтиёрий розилиги олинган. Дастлаб беморларда йод ва йод сақловчи контраст воситаларга алергик реакцияларни инкор қилиш мақсадида суриштириш олиб борилган ҳамда буйраклар фаолияти баҳоланган ($\chi^2=4,39$; $P=0,036$). МСКТ КГ ўтказишга тайёргарлик доирасида барча беморларга юрак уриш сони назорат қилиниб, лозим бўлганида эҳтимол қарши кўрсатмаларни эътиборга олган ҳолда кардиолог назоратида қисқа таъсирга эга бўлган бета-блокаторлар гуруҳидаги оғиз орқали қабул қилинувчи дори воситалари ($6,92\pm 0,51$) ёрдамида бироз камайтирилган.

Тадқиқотдаги беморларни умумий текшириш таркиби даволовчи шифокор томонидан анамнез йиғиш, хавф омиллари борлигини аниқлаш, кўрик, физикал текширув, маҳаллий ҳолатни батафсил ўрганиш ва асосий қон томир хавзаларининг ҳолатини баҳолашдан иборат бўлган. СТЛ >150 , СНЛ $>4,0$, кўрсаткичлари ҳам хулосалар чиқариш учун асос бўлиб ьхизмат қилган. Анамнез йиғиш, беморни клиник текшириш, лаборатор ва инструментал текширувлар натижаларидан келиб чиқиб, дастлабки ташхис қўйилади. Стабил стенокардия ва ностабил стенокардия бўлган беморларда МСКТ КГ маълумотларига кўра КА барча сегментлари стенозларининг тақсимланиши келтирилган.

МСКТ КГ ўтказиш ва ККИ ни баҳолаш КАГ сонини қисқартириш ва шу билан инвазив амалиётлар лозимлигини инкор қилиш, беморларга нур юкламани камайтириш имконини берган.

ХУЛОСА

1. ЮИК бўлган беморларда МСКТ КГ коронар артериялар ҳолатини баҳолашнинг юқори маълумот берувчи усули бўлб ҳисобланади, у коронар ўзан зарарланишининг мавжудлиги, даражаси ва тарқалганлигини ҳамда АСБ турини аниқлаш имконини беради.

2. Стеноз даражасини баҳолашда МСКТ КГнинг диагностик маълумот бериши анъанавий инвазив КАГдан қолишмайди, шундай қилиб, коронар артерияларда ўзгаришлар бўлмаган сегментларнинг улуши тегишли равишда, 63,4% ва 63,2%, ўртача ўзгаришлар кузатилгани – 11,3% ва 13,7%, кескин торайган артериялар улуши – 6,2% ва 9,1% ни ($p>0,05$) ташкил қилди.

3. Коронар ўзан зарарланиш даражаси ортиб боргани сайин ККИ ўртача кўрсаткичи бир қон томир зарарланишида 195,4 дан кўп қон томирлар зарарланганида 620,8 гача ортиб бориши аниқланган. Бунда VDR бўйича генетик таҳлил шуни кўрсатди, А аллел ККИ кўрсаткичи юқори бўлган (>400) шахсларда G аллелга нисбатан ($OR=0,48$, $p=0,05$) ишончли даражада кўпроқ учраган ($OR=2,09$).

4. Қоннинг липид спектрининг ўзгаришлари атерогенлик коэффиценти кўрсаткичи бўйича коронар ўзан зарарланиши даражаси билан кучли боғлиқлиги аниқланган, чунки битта қон томир зарарланган беморлар гуруҳида бу кўрсаткич $2,7\pm 0,2$ ни ташкил этган, кўп қон томирлар зарарланган беморлар гуруҳида эса – $4,8\pm 0,5$ ташкил этган ($p<0,001$).

5. ЮИК турли клиник кечиши (СС ва НС) бўлган беморлардадаги КА зарарланишининг МСКТ КГ тасвирлари таққосланганида аниқландики, НСда коронар атериялар кальцинози камроқ ҳолларда учраган (5,1% га қарши 9,8%, $p=0,04$), ККИ паст кўрсаткичлари кўпроқ ҳолатларда кузатилган ККИ (30,2% га қарши 21,0%, $p=0,034$) ва юмшоқ тўқимали атеросклеротик пилакчалар аниқланган АСБ (80,3% га қарши 16,1%, $p=0,005$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ХИРУРГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА и ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА**

ДЖУРАЕВА НИГОРА МУХСУМОВНА

**МУЛЬТИВАРИАНТНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ И
ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА**

14.00.19 – Клиническая радиология

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.3.DSc/Tib203.

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.rscs.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:	Икрамов Адхам Ильхамович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Китаев Вячеслав Михайлович доктор медицинских наук, профессор Курбанов Равшанбек Давлетович доктор медицинских наук, профессор, академик Ходжибеков Марат Худайкулович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени В.А Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100115, г.Ташкент, ул. Кичик халка йули,10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова (зарегистрирована за № 47). Адрес: 100115, г. Ташкент, ул. Кичик халка йули, 10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2018 года).

Ф.Г. Назиров
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

А.Х. Бабаджанов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения «сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать первое место в мире по причине смертности, из которых 42% (2016) приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), что составляет более 17 миллионов человек в год»¹. В Узбекистане этот показатель составляет 323 случая на 100000 населения. При этом «основные потери приходятся на трудоспособный возраст – 25-60 лет. Это в среднем в 3-3,5 раза выше, чем в странах Западной Европы, США и Японии, в которых приоритетным направлением является ранняя и скрининговая диагностика ИБС, в связи, с чем более 70% пациентов, госпитализированных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), переживают критическую фазу заболевания в условиях стационара»². Такие результаты возможны благодаря современным методам диагностики ИБС. На сегодняшний день неинвазивная лучевая диагностика занимает ведущее место в стандартах обследования пациентов с ИБС, а в некоторых клинических ситуациях может явиться альтернативой инвазивной коронарорентрикулографии.

Для совершенствования диагностики, лечения и профилактики ИБС в мире проводится целый ряд целенаправленных научных исследований, в том числе, широкомасштабный анализ возможностей многофакторной диагностики клинических проявлений ИБС в различных этнических группах. В настоящий период все большее внимание уделяется разработке концепции ранней, доклинической диагностики ИБС с изучением генофенотипических аспектов развития этого заболевания. Использование высокоточной лучевой диагностики позволяет выявить четкую зависимость между особенностями атеросклеротического поражения коронарного русла, характером течения и прогнозом ИБС, а также помогают в определении показателей степени тяжести заболевания. В соответствии с вышеизложенным, данная научно-исследовательская работа посвящена разработке алгоритмов сочетанной ранней диагностики ИБС, позволяющей выстроить рациональную последовательность диагностического поиска, направленного на оптимальный выбор тактики лечения.

В настоящее время в системе отечественного здравоохранения принимаются масштабные целевые меры по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи. Решение данной проблемы тесно связано с пятью приоритетными направлениями развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы, направленных на «снижение уровня

¹ Bangalore S, Maron DJ, Reynolds HR, Stone GW, O'Brien SM, Alexander KP, Hochman JS. ISCHEMIA: Establishing the Primary End Point. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018 May;11(5):e004791.

² Mendis S., Puska P., Norrving B. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними // Всемирная организация здравоохранения–Женева, 2013.–163с.

заболеваемости и смертности среди населения»¹. Реализация данных задач, в том числе, оптимизация комплексной лучевой диагностики ИБС на основе разработки тактических алгоритмов при различных клинических формах заболевания с учетом ассоциативной оценки данных мультиспиральной компьютерной томографии с коронарографией (МСКТ КГ) и генофенотипических факторов, является одним из актуальных направлений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» за №УП-4947 от 7 февраля 2017 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан «О мерах по развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» за №ПП-3071 от 20 июня 2017 года, Постановлением Кабинета Министров №266 от 10 мая 2017 года «Об организации деятельности научно-исследовательского института общественного здоровья и организации здравоохранения», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации². Научно-исследовательские работы, направленные на изучение роли МСКТ коронарографии (МСКТ КГ) в комплексной лучевой диагностике больных ИБС, проводятся в крупных международных медицинских центрах, таких как: Department of Radiodiagnosis, Kasturba Medical college, Manipal University (India); Department of Radiology and Diagnostic Imaging, Medical Center of Postgraduate Education (Poland); Clinic of Nuclear Medicine, Friedrich-Alexander-University (Germany); Wir-belsäulenzentrum, Schön Klinik München-Harlaching (Deutschland); University Hospital Zurich (Switzerland); Department

¹Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. N УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

² Enaba MM, Elsammak AA, Elgerby KM, Salem HM. Acute Chest Pain of Coronary Origin in Patients without Diabetes: How Multidetector Computed Tomography (MDCT) Angiography Helps in Diagnosis. // Pol J Radiol. 2017 Oct 20;82:625-633. doi: 10.12659/PJR.903536; Wang XZ, Zhang YJ, Fu GS, Jing QM, Xu B, Han YL. One-year clinical outcomes and multislice computed tomography angiographic results following implantation of the NeoVas bioresorbable sirolimus-eluting scaffold in patients with single de novo coronary artery lesions. // Catheter Cardiovasc Interv. 2018 Feb 15;91(S1):617-622; Phillips WJ, Johnson C, Law A, Turek M, Small AR, Inacio JR, Dent S, Ruddy T, Beanlands RS, Chow BJW, Small GR. Reporting of coronary artery calcification on chest CT studies in breast cancer patients at high risk of cancer therapy related cardiac events. // Int J Cardiol Heart Vasc. 2018 Feb 11;18:12-16; Persic V, Bastiancic AL, Rosovic I, Raljevic D, Samsa DT, Bastiancic L, Miskulin R, Boban M, Laskarin G. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. // Med Hypotheses. 2018 Jun;115:72-76. doi: 10.1016/j.mehy.2018.04.001; Cavalcante R, Onuma Y, Sotomi Y, Collet C, Thomsen B, Rogers C, Zeng Y, Tenekecioglu E, Asano T, Miyasaki Y, Abdelghani M, Morel MA, Serruys PW. Non-invasive Heart Team assessment of multivessel coronary disease with coronary computed tomography angiography based on SYNTAX score II treatment recommendations: design and rationale of the randomised SYNTAX III Revolution trial. // EuroIntervention. 2017 Mar 20;12(16):2001-2008; Heermann P, Heindel W, Schülke C. Coronary Artery Anomalies: Diagnosis and Classification based on Cardiac CT and MRI (CMR) - from ALCAPA to Anomalies of Termination. // Rofo. 2017 Jan;189(1):29-38.

of Medical Research, 22nd Century Medical and Research Center, Faculty of Medicine, The University of Tokyo (Japan); Department of Diagnostic Radiology, Faculty of Medicine, Zagazig University (Egypt), Fu Wai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences (China); Division of Cardiology, Special Hospital for Medical Rehabilitation of Heart, Lungs and Rheumatic diseases "Thalassotherapia-Opatija" (Croatia); Erasmus University Medical Center (Netherlands); Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия), Республиканский Специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии и ГУ «Республиканский Специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. академика В.Вахидова» (Узбекистан).

На основании проведенных глобальных научных исследований направленных на улучшение качества ранней диагностики ИБС, получен ряд важных научных результатов: показано, что селективная коронарная ангиография (КАГ) остается наиболее информативным способом выявления стенозов коронарных артерий (КА), вместе с тем современная МСКТ КГ, уже зарекомендовала себя как легко выполнимый и высокоинформативный метод оценки состояния КА, имеющий четко определенные показания к применению (Department of Radiology and Diagnostic Imaging, Medical Center of Postgraduate Education, Poland); определено, что коронарный кальциевый индекс (ККИ) является более значимым предиктором острых коронарных событий, чем комбинация всех традиционных факторов риска (Royal Marsden, London, England); доказано, что лучевая нагрузка рассматривается как один из существенных недостатков МСКТ-коронарографии, однако совершенствование аппаратов и их программного обеспечения идет по пути создания протоколов томографии с модуляцией дозы при ЭКГ-синхронизации, когда ток на рентгеновской трубке достигает пикового значения в конечно-диастолическую фазу сердечного цикла, а минимального в конечно-систолическую. Кроме того, уже существуют целые системы МСКТ с проспективной кардиосинхронизацией томографии, что позволяет снизить лучевую нагрузку до 1–3 мЗв (Erasmus University Medical Center, Netherlands). Исследователями из Clinic of Nuclear Medicine, Friedrich-Alexander-University (Germany), доказана точность МСКТ для выявления мягких, фиброзных и кальцинированных бляшек, которая составила, соответственно, 78%, 78% и 95%; специфичность - 92% для всех типов бляшек.

В настоящий период в мире продолжают исследования по улучшению диагностики и результатов лечения больных с ИБС, в том числе: изучение влияния спектра генетических (полиморфизм генов ядерной и митохондриальной ДНК) и фенотипических факторов на развитие структурно-функциональных изменений сердца и сосудов у больных с клиническим и субклиническим атеросклерозом и ИБС в сравнении со здоровыми лицами, а также разработка оптимальных диагностических

алгоритмов, прогнозирующих риск развития, течение и эффективность лечения, на основании мультифакторного анализа наиболее значимых показателей.

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день, одним из перспективных методов диагностики атеросклероза являются молекулярно-генетические исследования. В исследованиях Pott J.¹ установление «ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента». По данным You L², при анализе широкого спектра генетических маркеров «выявлено лишь несколько генетических маркеров, влияющих на развитие ССЗ. Это говорит о сложности выявления генетических маркеров развития мультифакториальных заболеваний. С другой стороны, риск развития атеросклероза и его осложнений возростал до 8 раз при носительстве аллеля R191 гена PON1. Полученные риски у носителей данного маркера сопоставимы с величинами, полученными для параметров, традиционно включаемых в современные шкалы по оценке рисков развития ССЗ». Несмотря на большое количество масштабных полногеномных работ при ИБС, «понимание механизмов реализации большинства GWAS локусов при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях является весьма ограниченным. Хотя некоторые из этих локусов пересекаются с известными факторами риска, что предполагает потенциальную причинную связь, большинство их них остаются по-прежнему совершенно неизвестными» и требуют дальнейшего исследования (Blauw LL³).

В настоящее время МСКТ КГ является единственным неинвазивным клиническим методом, позволяющим выявлять косвенные признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в КА. «Прогресс МСКТ КГ обусловил резкий всплеск интереса рентгенологов во всем мире к обследованию пациентов с ИБС. Доказанная высокая диагностическая эффективность ставит эту методику на первое место среди скрининговых тестов на наличие коронарного атеросклероза» (García-Lledó A⁴). Так,

¹ Pott J, Schlegel V, Teren A, Horn K, Kirsten H, Bluecher C, Kratzsch J, Loeffler M, Thiery J, Burkhardt R, Scholz M. Genetic Regulation of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Plasma Levels and Its Impact on Atherosclerotic Vascular Disease Phenotypes. // *Circ Genom Precis Med.* 2018 May;11(5):e001992.

² You L, Li C, Zhao J, Wang DW, Cui W. Associations of common variants at ALDH2 gene and the risk of stroke in patients with coronary artery diseases undergoing percutaneous coronary intervention. // *Medicine (Baltimore).* 2018 May;97(19):e0711.

³ Blauw LL, Li-Gao R, Noordam R, de Mutsert R, Trompet S, Berbee JFP, Wang Y, van Klinken JB, Christen T, van Heemst D, Mook-Kanamori DO, Rosendaal FR, Jukema JW, Rensen PCN, Willems van Dijk K. CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) Concentration: A Genome-Wide Association Study Followed by Mendelian Randomization on Coronary Artery Disease. // *Circ Genom Precis Med.* 2018 May;11(5):e002034.

⁴ García-Lledó A, Moya-Mur JL, Ponz-Mir V, Novo-Aparicio S, Sanz-Barrio A, Álvarez-Sanz C, de Santiago-Nocito A. Relationship Among Risk Score Systems and Coronary Atherosclerosis Determined by Multislice Computed Tomography. // *Clin Cardiol.* 2016 Oct;39(10):603-607. doi: 10.1002/clc.22573.

согласно данным исследований Wang R.¹ эффективность МСКТ КГ в оценке прогноза коронарной болезни сердца было отмечено, что «у пациентов с выявленными при МСКТ КГ атеросклеротическими бляшками в КА, даже без гемодинамически значимых сужений, достоверно возрастает риск развития острого коронарного синдрома или даже инфаркта миокарда, по сравнению с пациентами с «чистыми» КА». Таким образом, МСКТ КГ является неинвазивной методикой, позволяющей оценивать распространенность коронарного атеросклероза путем определения ККИ, степени стенозирования КА и морфологической характеристики атеросклеротической бляшки, а также отдаленные результаты реваскуляризирующих вмешательств.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что качество диагностики ИБС значительно улучшилось, однако остается очевидным, что разработка более эффективных и доступных методов обследования со снижением лучевой нагрузки на пациента и получением качественных изображений КА, а также оптимизация диагностических этапов будет способствовать выбору оптимальной тактики и улучшению результатов лечения пациентов с ИБС.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова совместно с Республиканским научным центром иммунологии МЗ РУз по проекту № ФА-А10-Т010 «Разработка новых патогенетически обоснованных подходов ранней диагностики атерокальцинозных сердечно-сосудистых заболеваний в узбекской популяции» (2015-2017).

Целью исследования является оптимизация комплексной лучевой диагностики ИБС на основе разработки тактических алгоритмов при различных клинических формах заболевания с учетом ассоциативной оценки данных МСКТ КГ и генофенотипических факторов.

Задачи исследования:

оценить клиническую значимость МСКТ КГ в комплексной лучевой диагностике пациентов с ИБС;

определить информативность и достоверность результатов МСКТ КГ в сравнении с традиционной КАГ при ИБС;

изучить и оценить особенности степени ККИ у пациентов с ИБС со стабильной и нестабильной стенокардией;

провести сравнительный анализ показателей липидного спектра крови в зависимости от тяжести поражения коронарного русла по данным МСКТ КГ;

¹ Wang R, Liu X, Wang C, Ye X, Xu X, Yang C. Higher coronary artery calcification score is associated with adverse prognosis in patients with stable angina pectoris. // J Thorac Dis. 2017 Mar;9(3):582-589.

провести сравнительный анализ и оценку особенностей типа атеросклеротической бляшки с учетом клинической формы ИБС;

изучить возможности 640-срезовой МСКТ КГ в оценке состояния коронарного русла при ИБС;

провести комплексный, ассоциативный анализ особенностей мультигенетического профиля с учетом степени поражения КА при ИБС;

разработать оптимальный алгоритм диагностики ИБС, основанный на мультифакторном анализе наиболее значимых МСКТ КГ показателей и результатов генетического исследования.

Объектом исследования явились 308 пациентов с различными клиническими формами ИБС, а также 50 практически здоровых людей, составивших контрольную группу, прошедших обследование и стационарное лечение в ГУ “РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова” за период с 2014 по 2018 гг.

Предмет исследования составляют результаты МСКТ КГ и КАГ, данные лабораторных и генотипических методов обследования.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы следующие методы: общеклинические, лабораторные, методы лучевой диагностики, генотипирования, а также статистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на основании мультигенетического анализа рискованных вариантов в развитии ИБС в узбекской популяции установлены 5 наиболее значимых полиморфизма и 12 генотипов AGT, VDR и MTHFR;

изучена диагностическая ценность МСКТ КГ в сравнении с инвазивной КАГ в оценке состояния коронарного русла;

определены оптимальные критерии и доказана высокая точность результатов МСКТ КГ, особенно в отношении прогностической ценности отрицательного результата;

изучена чувствительность, специфичность и общая точность 640-срезового мультислайсного КТ в диагностике характера и особенностей поражения КА при ИБС;

определена диагностическая значимость интегральных коэффициентов иммунобиологических маркеров (соотношение лимфоцитов к нейтрофилам и тромбоцитам) в оценке характера клинического течения ИБС;

уточнены клиничко-диагностические критерии оценки факторов риска развития кальциноза КА на основании МСКТ КГ и исследования иммунобиогенетического профиля с персонифицированной верификацией тяжести атерокальциноза;

разработан алгоритм диагностики пациентов с различными клиническими формами ИБС с использованием лучевых методов исследования, а также генотипирования в узбекской популяции.

Практические результаты исследования:

изучена диагностическая ценность результатов МСКТ КГ в оценке состояния коронарного русла у пациентов с ИБС, оценена корреляция с данными инвазивной КАГ;

определены диагностические возможности и преимущества МСКТ КГ для пациентов с ИБС, включая оценку анатомических особенностей КА, степени стенозирования, распространенности поражения коронарного русла, а также в определении типа атеросклеротической бляшки;

разработан алгоритм диагностики пациентов с ИБС, позволяющий максимально оптимизировать результаты диагностического обследования, а также уменьшить риски, связанные с инвазивными процедурами;

показано, что интегральные показатели соотношений нейтрофилы/лимфоциты (СНЛ) и тромбоциты/лимфоциты (СТЛ), а также носительство неблагоприятных генотипов по 5 SNP (AGT, VDR и MTHFR) имеют диагностическую значимость прогноза риска развития и течения ИБС.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, современных методов диагностики, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные результаты имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в улучшение качества диагностики пациентов с ИБС. Предложенный комплексный подход и диагностический алгоритм обеспечит достоверную диагностику риска развития и характера течения ИБС, что в свою очередь будет способствовать значительному повышению эффективности профилактики и лечения. Впервые на основании мультигенетического анализа рисков вариантов в развитии ИБС в узбекской популяции установлены 5 наиболее значимых полиморфизма и 12 генотипов AGT, VDR и MTHFR. Отдельные результаты работы дадут возможность усовершенствовать содержание и структуру программы обучения магистров, клинических ординаторов и курсантов по диагностике больных с атеросклеротическим поражением КА.

Практическая значимость работы заключается в том, что в результате комплексного анализа диагностических методов используемых у пациентов с ИБС разработан новый алгоритм обследования, который обеспечивает достоверную диагностику атеросклеротического поражения КА, что в свою очередь будет способствовать значительному повышению эффективности лечения данной группы пациентов. Продемонстрирована высокая точность и широкие диагностические возможности МСКТ КГ в оценке состояния КА. Показана целесообразность применения финансово-доступных интегральных коэффициентов соотношений нейтрофилов к лимфоцитам (СТЛ) и соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (СНЛ) в качестве дополнительного иммуногематологического маркера, которая позволит прогнозировать риск развития и характера течения ИБС. Кроме того, внедрение молекулярно-генетических технологий и диагностической панели персонифицированной иммуногенодиагностики позволит выявлять ИБС не только на ранних

стадиях заболевания, но и прогнозировать течение патологического процесса.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по мультивариантным подходам к сочетанной лучевой и генотипической диагностике ИБС:

разработаны методические рекомендации «Компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий в диагностике ишемической болезни сердца» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-д/23 от 2 февраля 2018 года). Внедрение рекомендаций позволило улучшить качество диагностики патологии КА и оценить их состояние в 3D формате, определить структуру атеросклеротической бляшки, состояние стенок КА на предмет характера и протяженности поражения, а также наличие миокардиальных мостиков и аномалий развития КА.

разработана методология внутривенного контрастирования коронарных артерий при МСКТ КГ для обследования пациентов с клиническими признаками ИБС (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-д/23 от 2 февраля 2018 года). Предложенная методика оптимизации комплексной оценки тяжести течения ИБС способствовала снижению риска периоперационных осложнений инвазивных диагностических процедур;

разработана методология ранней диагностики риска формирования атерокальциноза коронарных артерий путем комбинированной оценки взаимодействия фено-генотипических факторов (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-д/23 от 2 февраля 2018 года). Предложенная методология позволила улучшить результаты ранней диагностики и лечения больных ИБС путем внедрения комбинированной оценки взаимодействия наследственных факторов риска формирования атерокальциноза коронарных артерий с использованием интегральных коэффициентов соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (СНЛ) и соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (СТЛ);

полученные научные результаты по мультивариантным подходам к сочетанной лучевой и генотипической диагностике ИБС внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в отделение компьютерной и магнитно-резонансной томографии ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им.акад. В.Вахидова», отделение лучевой диагностики Республиканского научно-практического центра спортивной медицины при Национальном олимпийском комитете, отделение лучевой диагностики СП ООО «Fedorovich klinikasi», отделение лучевой диагностики ГУ «Республиканский Специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-д/23 от 2 февраля 2018 года). Применение предложенного комплексного подхода к диагностике пациентов с ИБС позволило обеспечить своевременную объективную

оценку состояния коронарного русла, выявить риск возможных осложнений, повысить выживаемость и качество жизни пациентов, определить характер, тип и экстренность лечебного вмешательства и в целом увеличить положительный показатель уровня качества диагностики с 84,2% до 93,9%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 6 республиканских.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 24 научные работы, в том числе 11 журнальных статей, 7 из которых в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка цитируемой литературы. Объем работы составляет 197 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуются объекты и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современный взгляд на проблему диагностики ишемической болезни сердца»** посвящена обзору литературы, состоящий из пяти подглав, в которых проводится анализ результатов научных исследований, современной литературы по изучению факторов развития ИБС, основных механизмов атеросклеротического повреждения артерий, методов диагностики, позволяющие визуализировать и оценить степень развития атеросклероза в артериях, пораженных атеросклеротическим процессом, методах диагностики, атеросклеротических бляшек коронарных артерий, современные представления о биогенетических механизмах атеросклеротического повреждения коронарных артерий и фенотипические ансамбли кальцинозных повреждений коронарных артерий с последующим инфарктом миокарда

Во второй главе **«Клиническая характеристика материала и использованных методов исследования»** - диссертации приведены данные по общей характеристике обследованных больных, а также сведения об использованных при проведении исследования инструментальных, лабораторных заключений больных с ИБС. Работа выполнена в отделении КТ и МРТ ГУ «РСНПМЦХ им. академика В.Вахидова». За период с 2014 по 2018 год всего было обследовано 308 пациентов с ИБС в возрасте от 37 до 77

лет, средний возраст которых составил $59,6 \pm 0,61$ лет. Из них 209 мужчин (68%) и 99 женщин (32%). Из 308 пациентов с ИБС у 208 была выполнена МСКТ КГ на 128-срезовом КТ (в дальнейшем у 56 из них была выполнена КАГ), у 100 пациентов МСКТ КГ была выполнена на 640-срезовом КТ (в дальнейшем у 26 из них была выполнена КАГ). Таким образом, у 82 пациентов с ИБС была получена возможность сравнить данные МСКТ КГ с референсным методом - инвазивной КАГ.

Для углубленного анализа наиболее значимых иммуновоспалительных и мультигенетических показателей в развитии ИБС были отобраны 100 пациентов с ИБС, а также 50 пациентов контрольной группы здоровых пациентов. 150 пациентов, прошедших генотипирование принадлежали к узбекской этнопринадлежности, группы были сопоставимы по полу, возрасту и паритетности условий забора биоматериала. Контрольную группу составили 50 человек без коронарной патологии, средний возраст которых составил $57,3 \pm 1,2$ лет, без клинических признаков ИБС, не имеющие отягощенного семейного анамнеза. Из них 31 мужчин (62%) и 19 женщин (38%).

В группу пациентов с ИБС путем проспективного набора включались больные, госпитализированные с целью коррекции их состояния.

Все пациенты были информированы о предполагаемом обследовании, получено их добровольное согласие. Предварительно проводился опрос больных с целью исключения возможных аллергических реакций на йод и йодсодержащие контрастные препараты, а также оценка функции почек. В рамках подготовки к проведению МСКТ КГ всем больным также проводился контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) со снижением в случае необходимости до уровня менее 70 ударов в минуту короткодействующими лекарственными препаратами пероральных форм из группы бета-блокаторов (обзидан – 10-40 мг дробно) под контролем кардиолога и с учетом возможных противопоказаний.

Общеклиническое обследование пациента включало в себя сбор лечащим врачом анамнеза, выяснения наличия факторов риска, осмотр, физикальное обследование, детальное изучение местного статуса с оценкой состояния основных сосудистых бассейнов.

Диагноз устанавливался лечащими врачами на основании сбора анамнеза, клинического обследования пациента, данных лабораторных и инструментальных исследований.

Все пациенты были в стабильном состоянии, без острой кардиологической и неврологической патологии, получали терапию в соответствии с нозологией согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии [Национальные рекомендации ВНОК., 2008], по диагностике и лечению артериальной гипертензии [Диагностика и лечение артериальной гипертензии, 2010], по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена, 2012].

Первым этапом производилась МСКТ–коронарография для визуализации анатомического строения КА, оценки их проходимости, измерения коронарного кальциевого индекса (ККИ) по шкале А.Агатстона и наличия или отсутствия в поле зрения экстракардиальной патологии, имеющей значение для последующего проведения КАГ (особенности строения, аномалии развития КА).

В анализ были включены диагностические результаты обследования 56 пациентов, которым также была выполнена КАГ как референтный метод исследования.

Всем больным проводился клинический и биохимический анализ крови. Изучение липидного спектра крови с определением общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности и вычислением коэффициента атерогенности проводилось с использованием автоматического биохимического анализатора (Mindray Medical Instrumentation) и диагностических наборов Orgentic, Human (Германия). гематологический анализ крови проводился с использованием аппаратов XP350 и XN10 (Sysmex, Япония), основанные на методе импеданса с гидродинамической фокусировкой и на методе флуоресцентной проточной цитометрии для дифференциальной диагностики клеток крови, с количественной оценкой степени зрелости и метаболической активности клеток крови, включая дифференциацию незрелых клеток.

Расчет коэффициента атерогенности проводился по формуле:

$$КА = (\text{Холестерин общий} - \text{ЛПВП})/\text{ЛПВП}.$$

Для углубленного анализа наиболее значимых иммуновоспалительных и мультигенетических показателей в развитии ИБС были отобраны 150 чел. узбекской этнопринадлежности, сопоставимые по полу, возрасту и паритетности условий забора биоматериала: 100 пациентов с ИБС (стабильной и нестабильной стенокардией) и 50 пациентов без коронарной патологии, которые составили контрольную группу.

Группу нестабильной (прогрессирующей) стенокардии (NS) II ФК по Braunwald E. et al. (1989) составили пациенты со средним возрастом $55,7 \pm 1,32$ лет. Из них 72% составили мужчины, а 28% - женщины.

В группу контроля были включены лица, при обследовании которых признаков поражения коронарных артерий выявлено не было.

Сбор клинического материала лиц с ИБС осуществлялся на базе ГУ “РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова” г. Ташкента. Иммунобиологические, молекулярно-генетические и биотехнологические работы проводились в отделе геномно-клеточных технологий Республиканского научного центра иммунологии МЗ РУз. Дизайн исследования приведен на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Примечания: МСКТ- мультиспиральная компьютерная томография, КАГ- коронароангиография, ОАК-общий анализ крови, СТЛ-соотношение тромбоцитов к лейкоцитам, СНЛ-соотношение нейтрофилов к лейкоцитам

Анализ последовательности ДНК проводился в режиме реального времени, основанный на технологии пиросеквенирования, Q-PCR HRM и PCR-детекции электрофорезом на микрочипе.

В третьей главе диссертации **«Результаты лучевых методов обследования пациентов с ишемической болезнью сердца»** приводятся данные по изучению лучевых методов исследования больных с ИБС. Согласно клиническим вариантам ИБС из 82 пациентов у которых была проведена КАГ, 62 пациента были с диагнозом ИБС стабильная стенокардия напряжения ФК II-III, у 20 пациентов – ИБС нестабильная (прогрессирующая) стенокардия. При анализе распределения больных по степени поражения КА были получены следующие результаты: у 12 (14,6%) пациентов выявлено однососудистое поражение, у 20 (24,4%) – двухсосудистое, а 42 (51,3%) пациента имели мультисосудистое поражение. У 8 (9,7%) пациентов поражение КА не выявлено (табл. 1).

После проведения МСКТ КГ у пациентов (80,4%) был посчитан и анализирован коронарный кальциевый индекс (ККИ). На рисунке 2 представлено распределение пациентов в зависимости от показателя ККИ. У 31,5% женщин при отсутствии АСБ вероятность ИБС очень низкая, ССР очень низкий. Но несмотря на низкий риск, количество женщин в этой группе пациентов значительно превалирует ($p=0,04$). В группе, где значение ККИ 1–10 и минимальные АСБ, ИБС маловероятна, ССР низкий – доля мужчин и женщин практически одинакова. В группе где 10–100 – небольшие АСБ, вероятен минимальный или умеренный стеноз, ССР умеренный – доля

женщин на 2,6% больше. В группе 101–400 – умеренное количество АСБ, высокая вероятность ИБС, ССР умеренно высокий, женщин почти в 2 раза больше, а в последней группе, где значение ККИ >400 – выраженный атеросклероз, высокая вероятность значимого стеноза, ССР высокий, значимо большую часть пациентов составили мужчины. Такие показатели были выявлены у 37,8% ($p=0,02$) пациентов мужского пола. При сравнительном анализе среди мужчин группы без риска ССР по ККИ 0 и высокого риска ККИ >400 отмечается их тенденция к увеличению в 2 раза в группе с выраженным атеросклерозом.

Таблица 1

Распределение больных по степени поражения коронарного русла

Степень поражения	Всего N=82 (%)	СС N=62 (%)	НС N=20 (%)
0	8 (9,7%)	5 (8%)	3 (14,8%)
1	12 (14,6%)	9 (14,5%)	3 (14,8%)
2	20 (24,4%)	18 (29,1%)	2 (10,4%)
3	42 (51,3%)	30 (48,4%)	12 (60%)

Примечание: 0-нет изменений; 1-однососудистое поражение; 2- двухсосудистое поражение; 3- мультисосудистое поражение ; СС- стабильная стенокардия, НС – нестабильная стенокардия

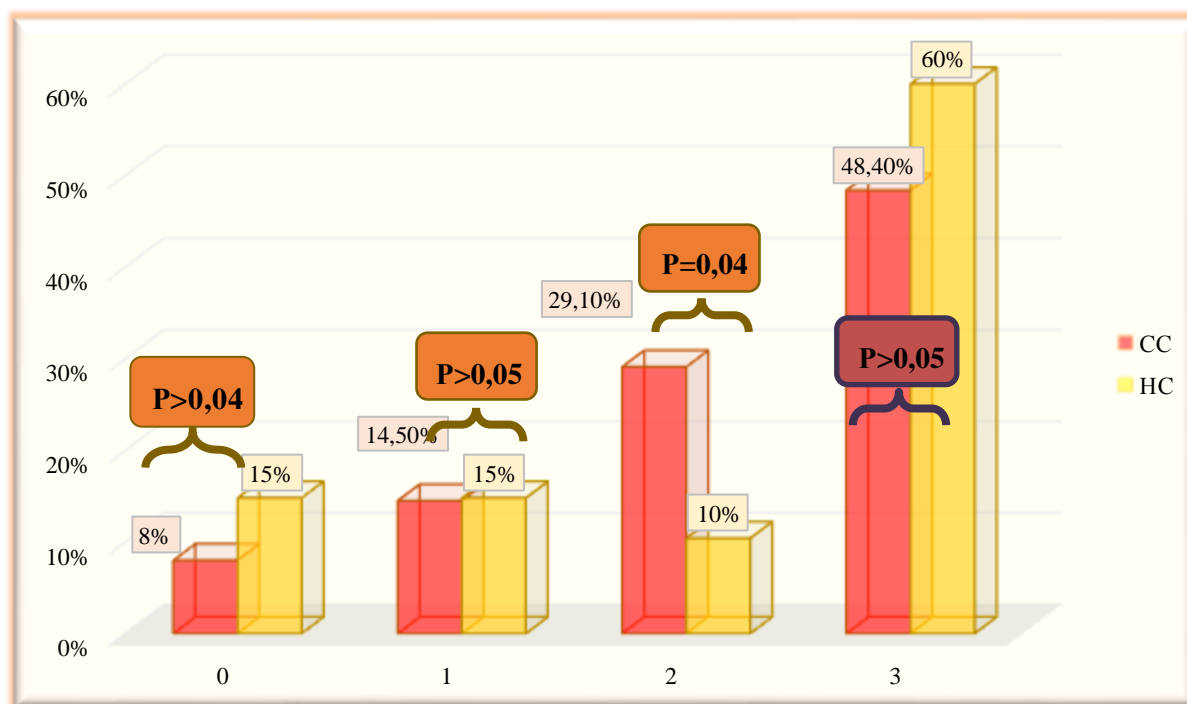


Рис. 2. Распределение больных по степени поражения коронарного русла.

Проведенный анализ степени поражения коронарного русла у пациентов с ИБС показан на рисунке 2. Разделении клинических вариантов ИБС показало, что двухсосудистые поражения достоверно больше в 3 раза были у

пациентов со СС ($p=0,04$), хотя мультисосудистые поражения чаще отмечались в группе пациентов с НС, но не имел достоверной значимости.

Также был проведен анализ изменений липидного спектра в зависимости от степени поражения коронарного русла. У пациентов без выявленных поражений коронарного русла уровни общего холестерина, индекса атерогенности, а также триглицеридов. Вероятно, это связано с небольшим количеством пациентов в группе с интактными КА. Было выявлено, что у пациентов с 2- и мультисосудистым поражением КА средние значения уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов выше, чем в группе с однососудистым поражением (во всех случаях $p<0,05$). Наиболее выраженное повышение было выявлено для коэффициента атерогенности. Если в группе пациентов с однососудистым поражением он составил 2,7; в группах с двух- и мультисосудистым поражением – более 4, что свидетельствует о высокой вероятности развития коронарного атеросклероза.

Далее проведен сравнительный анализ данных КАГ и МСКТ КГ. По данным КАГ у 8 (9,7%) пациентов был выявлен кальциноз КА, у 68 (83%) были обнаружены атеросклеротические изменения КА, у 6 пациентов (7,3%) патологии не отмечалось. По данным МСКТ КГ атеросклероз КА диагностировался в 87,5% случаев, по данным КАГ частота выявления атеросклероза составила на 3,5% меньше (был выявлен в 84% наблюдений). Частота выявления кальциноза совпала как по данным МСКТ КГ, так и КАГ – это состояние было выявлено в 9% случаев по данным обоих методов.

Отсутствие патологии несколько реже отмечалось по результатам проведения МСКТ КГ, чем при КАГ – у 6,8% пациентов против 7%, соответственно (однако различия по этим показателям были статистически незначимы).

Таким образом, по результатам исследования выявлена зависимость тяжести поражения коронарного русла от пола: среди пациентов с однососудистым поражением преобладают женщины (26,3%), а среди пациентов с мультисосудистым поражением – мужчины (59,5%), при этом тяжесть поражения сосуда (в процентах от диаметра) от пола не зависела.

Выявлена зависимость степени поражения коронарного русла от ККИ: по мере увеличения степени поражения коронарного русла, возрастает среднее значение ККИ: от 195,4 при однососудистом до 620,8 при мультисосудистом. Кроме того, количество пациентов с ККИ более 400 увеличивается по мере увеличения степени поражения коронарного русла: от 12,5 % пациентов при однососудистом поражении до 31,1% - при мультисосудистом.

Из результатов биохимических методов обследования наиболее выраженная связь с тяжестью поражения коронарного русла выявлена для коэффициента атерогенности. Если в группе пациентов с однососудистым поражением он составил 2,7; в группах с двух- и мультисосудистым поражением – более 4.

При сопоставлении МСКТ КГ картины поражения КА у пациентов со СС и НС выявлены важные отличия: в группе с НС существенно реже

отмечался кальциноз КА (5 против 9,78%, $p=0,04$), было существенно больше пациентов с низкими значениями ККИ (30 против 21%, $p=0,034$), чаще обнаруживались МТБ (80 против 16,1%, $p=0,005$). Все это свидетельствует в пользу того, что у пациентов с НС АСБ в КА были менее стабильны и больше подвержены повреждению, что и приводило к развитию у них характерной клинической картины НС.

В четвертой главе «Сравнение результатов исследования сегментов коронарных артерий по данным КАГ и МСКТ КГ» представлен сравнительный анализ двух конкурирующих методик в диагностике поражения КА. Анализ результатов показал, что по данным МСКТ КГ чаще выявлялись выраженные стенозы: в 8 сегментах (4,8 %), по данным КАГ – 2 (1,2%).

Резкое сужение КА при МСКТ КГ встречалось в 2 раза чаще, чем при КАГ. Оклюзия при МСКТ КГ встречалась в 3 (1,8%) сегментах, при КАГ данные изменения не выявлены. Результаты КАГ несколько чаще свидетельствовали об отсутствии изменений в этой артерии – 145 (86,2%) сегментов, в то время как МСКТ КГ показала 131 (78%) сегмент с отсутствием стеноза.

Анализ результатов показал, что по данным МСКТ КГ в 17 (10,1%) сегментах выявлено выраженное стенозирование до 75%, по данным КАГ – в 12 (7,2%). Также при МСКТ КГ в 8 (4,8%) сегментах выявлена окклюзия ПКА, а при КАГ - 5 (2,9%). Результаты КАГ несколько чаще свидетельствовали об отсутствии изменений в этой артерии – 97 (57,7%) сегментов, тогда как МСКТ КГ показала отсутствие изменений в 92 (54,8%) случаях. Частота выявления гемодинамически незначимых стенозов была примерно одинакова: 16,3% и 17,3%.

Далее проведено сравнение данных МСКТ КГ и КАГ о состоянии передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА. Анализ результатов показал, что по данным МСКТ КГ резкое сужение ПМЖВ выявлялось несколько реже – в 18 (10,7%) сегментах, тогда как при КАГ чаще – в 38 сегментах (22,6%). Также чаще, по данным КАГ, были отмечены умеренные стенозы – в 28 сегментах (16,8%), тогда как при МСКТ КГ этот вариант стеноза был отмечен в 22 случаях (13,1%).

Следующим этапом проведено сравнение данных МСКТ КГ и КАГ о состоянии ОВ ЛКА. Анализ результатов показал, что по данным МСКТ КГ выраженные стенозы были выявлены в 11 (6,5 %), при КАГ – в 9 сегментах (5,4%). Также чаще, по данным МСКТ КГ, были отмечены умеренные стенозы – в 17 сегментах (10,1%), тогда как при КАГ этот вариант стеноза был отмечен в 5 (2,9%). При МСКТ КГ в 7 (4,2%) сегментах выявлена окклюзия, а при КАГ такого варианта поражения выявлено не было.

Далее проведен сравнительный анализ данных, полученных с помощью МСКТ КГ и КАГ при расчете на общее количество сегментов исследованных КА. При посегментном анализе гемодинамически значимых стенозов КА от 50% до 75% (табл. 2) при КАГ были выявлены 50 (5,1%) сегментов, а при МСКТ КГ их было выявлено чаще, что составило 90 (9,1%) случаев.

Большинство таких стенозов КА были обнаружены у пациентов с НС что составило 22 (9,2%)случая при КАГ и 41 (17,1%) случай при МСКТ КГ.

Таблица 2

Распределение больных по степени поражения всех сегментов КА в зависимости от клинического варианта ИБС по данным КАГ

	Всего N =984, (%)	СС N=744, (%)	НС N=240, (%)
0	623 (63,4%)	544(71,8%)	90 (38%)
1	70 (7,1%)	37 (5%)	33 (13,5%)
2	134 (13,7%)	79 (10,6%)	55 (22,4%)
3	50 (5%)	28 (3,7%)	22 (9,2%)
4	89 (9,1%)	55 (7,4%)	34(14,2%)
5	9 (0,9%)	6 (0,8%)	3 (1,2%)
стент	14 (1,4%)	8 (1,1%)	6 (2,5%)

Примечание: 0-нет изменений; 1-неровность контуров ; 2-умеренное (до 50%); 3-выраженное (до 75%); 4-резкое (более 75%); 5-окклюзия.

По данным инвазивной КАГ при посегментном исследовании гемодинамически значимых стенозов более 75% было выявлено 89 (9,1%) случаев, по данным МСКТ КГ при посегментном анализе было выявлено 61 (6,2%) случай гемодинамически значимых стенозов КА более 75%. Что касается случаев окклюзии КА было отмечено, что при КАГ наблюдалось наличие 9 (0,9%), случаев, а при проведении МСКТ КГ их было выявлено в 4 раза больше и составило 38 (3,9%) случаев, основное их количество отмечалась у больных с НС.

Результаты анализа по степени поражения всех сегментов КА по данным МСКТ КГ у больных ИБС выявило достоверные различия. У пациентов с НС по сравнению СС по поражению всех сегментов КА отмечались достоверно выше частота встречаемости стенозов КА от 50% до 75% в 2,6 раза ($\chi^2=22,8$ $p<0,0001$), стенозов КА выше 75% - в 2,2 раза ($\chi^2=8,77$ $p=0,003$), окклюзии – в 4,8 раза ($\chi^2=25,99$ $p<0,0001$) (табл. 4).

Таблица 4

Распределение выявленных стенозов всех сегментов КА по данным МСКТ КГ у больных СС и НС.

степень стеноза	СС	НС	χ^2	p	OR	
	n = 744	n = 240			знач	95% CI
от 50% до 75%	49 (6,6%)	41 (17,1%)	22,82	<0,0001	0,34	0,22 – 0,53
выше 75%	36 (4,8%)	25 (10,4%)	8,77	0,003	0,44	0,26 – 0,75
окклюзия	15 (2%)	23 (9,6%)	25,99	<0,0001	0,19	0,09 – 0,38

Далее проведено сравнение результатов 128 и 640-срезового МСКТ КГ с данными инвазивной коронарографии. По нашим данным, чувствительность 128-срезового МСКТ КГ составила 77,7%, специфичность — 86,2%. Прогностическое значение положительного теста (вероятность того, что пациент действительно имеет значимое поражение КА при положительном результате исследования) составило 64,8%. Прогностическое значение отрицательного теста (вероятность того, что у пациента нет значимого поражения КА при отрицательном результате исследования) составило 92,2%. Общая точность составила 84,2%.

По нашим данным, чувствительность 640-срезового МСКТ КГ составила 91,2%, специфичность — 94,6%. Прогностическое значение положительного теста (вероятность того, что пациент действительно имеет значимое поражение КА при положительном результате исследования) составило 83,4%. Прогностическое значение отрицательного теста (вероятность того, что у пациента нет значимого поражения коронарных артерий при отрицательном результате исследования) составило 96,3%. Общая точность составила 93,6%.

Следует отметить, что доза облучения (ДО) на 128 срезовом КТ при проспективных исследованиях составляла 4,5-8,0 мЗв, при ретроспективных исследованиях 9,0-17,0 мЗв, что значительно выше, чем при исследовании на широкодетекторном томографе, при исследовании на 640 срезовом КТ ДО составила 1,4-3,2 и 2,5-7,5 мЗв соответственно.

Пятая глава диссертации **«Результаты исследования иммуновоспалительных и мультигенетических показателей»** посвящена изучению иммуногематологического коэффициента в прогнозе развития ИБС и мультигенетическому анализу риска развития ИБС.

Для изучения иммуновоспалительных и мультигенетических показателей было обследовано 216 чел., из них для углубленного анализа наиболее значимых показателей в развитии ИБС были отобраны 150 человек узбекской этнопринадлежности, сопоставимые по полу, возрасту и паритетности условий забора биоматериала: 1 группа - 50 лиц с нестабильной ИБС, 2 группа - 50 пациентов стабильной ИБС и 50 человек без коронарной патологии - контрольная группа. Сравнительный анализ показателей клинического состояния в основных группах показал, что они были сопоставимы по возрасту, половой принадлежности и по длительности ИБС. Пациенты в основных сравниваемых группах статистически значимо различались по частоте встречаемости постинфарктного кардиосклероза ($\chi^2=4,39; P=0,036$), индексу массы тела, длительности возникновения ИБС; по остальным показателям статистически значимых различий не получено. В группе больных с нестабильной стенокардией выявлено относительно больше сахарного диабета, чем в группе стабильной стенокардии, но это явление не имело достоверную значимость ($\chi^2=3,3; P=0,072$). Возможно вследствие этого в группе ИС отмечался более высокий уровень глюкозы ($6,92\pm 0,51$), относительно группы СС ($5,16\pm 0,43$), что носило достоверный характер ($P<0,01$).

Далее проведен мультигенетический анализ риска развития ИБС. На этом этапе исследования нами были отобраны и изучены 10 кандидатных полиморфизмов: ADD1, два SNP AGT, AGTR1, AGTR2, VDR, MTHFR, APOC3 и ABCA1. Среди изученных полиморфизмов, кроме APOC3 (-482 C>T, rs2854117), отклонений от равновесия Харди-Вайнберга как среди случаев, так и среди контролей выявлено не было. Согласно полученным нами данным сравнительного анализа случай/контроль, аллельные и генотипические частоты всех SNP, кроме AGT, MTHFR, APOC3, VDR и VDR, статистически достоверно не отличаются в группах ИБС и контрольной группе. Анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизмам rs4762 и rs699 в группе с ИБС и в контрольной выборке выявил между ними статистически значимые различия (табл. 2) Так, значение OR аллеля Т полиморфизма AGT (rs4762) составили 3.94 ($\chi^2=3.94$, $p=0.05$), что характеризует Т-аллель как рисковый, в то время как аллель G данного полиморфизма можно рассматривать как незначимый и/или протективный маркер в развитии данной патологии. Оценка суммарного вклада генотипов G/T+T/T в развитие ИБС показал достоверные отличия при сравнении с генотипом G/G – OR=2.21 ($\chi^2=5.09$, $p=0.02$).

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs4762, rs699 среди лиц с ИБС в сравнении с контролем.

SNP	Аллель/ генотип	ИБС	Контроль	OR (95% CI)	χ^2	P
rs 4762	G	0.582	0.700	0.60 (0.36 – 1.00)	3.94	0.05
	T	0.418	0.300	1.68 (1.00 – 2.80)		
	GG	0.347	0.540	0.45 (0.23 – 0.91)	5.13	0.08
	GT	0.469	0.320	1.88 (0.92 – 3.84)		
	TT	0.184	0.140	1.38 (0.54 – 3.57)		
	GT+TT vs GG	0.653	0.460	2.21 (1.10 – 4.43)		
rs699	C	0.439	0.610	0.50 (0.31 – 0.82)	7.77	0.005
	T	0.561	0.390	2.00 (1.22 – 3.27)		
	CC	0.255	0.420	0.47 (0.23 – 0.97)	6.20	0.05
	CT	0.367	0.380	0.95 (0.47 – 1.91)		
	TT	0.378	0.200	2.43 (1.09 – 5.42)		

Таким образом, анализ иммуногематологических биомаркеров не выявил достоверно значимых отличий по отдельным показателям. Однако нами показаны диагностическая значимость интегральных коэффициентов соотношений нейтрофилов к лимфоцитам (СТЛ) и соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (СНЛ) не только в плане развития ИБС, но также в качестве дополнительного иммуногематологического маркера характера течения ИБС. Установлены достоверные различия расчетных коэффициентов СНЛ среди пациентов с ИБС и группой контроля, пороговым коэффициентом СНЛ был принят <4.0. Кроме того, в рамках этой задачи исследования нами установлены достоверные различия и диагностическая значимость коэффициента СТЛ, по частоте встречаемости лиц с СТЛ выше 150 с нестабильной стенокардией.

Мультигенетический анализ рисков вариантов и генотипов показал, что из изученных 10 полиморфизмов наиболее значимыми оказались 5 SNP – два SNP гена AGT, VDR и два SNP гена MTHFR. Эти результаты показывают патогенетическую роль в развитии ИБС не только кодирования предшественников ангиотензина II, но и метаболизма витамина D. Вероятно, генотипические особенности по данному полиморфизму обуславливают транскрипционный фактор в противовоспалительных и антиатеросклеротических эффектах. Достоверные различия по гену MTHFR демонстрируют значимую роль нарушения ферментативной активности фолатного метаболизма и генеза функционирования тромбоцитов.

Результаты сравнительного популяционного анализа показали необходимость учитывать популяционные (расовая и этническая принадлежность) и эволюционные особенности (гео-климатические условия проживания, пищевой рацион и др.) в изучении гено-фенотипических ассоциаций мультифакторных патологий.

На основании результатов исследования нами был предложен следующий алгоритм диагностики пациентов с клиническими признаками ИБС, с особым акцентом на место МСКТ КГ (рис. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее эффективным может быть использование МСКТ КГ до инвазивной КАГ для уточнения наличия стенозов КА у пациентов со средней вероятностью наличия ИБС. У таких пациентов широкое использование МСКТ КГ позволит существенно снизить необходимость проведения КАГ, а также значительно уменьшить количество случаев, при которых при выполнении КАГ стенозы КА не выявляются. Это, в свою очередь, позволит существенно оптимизировать расходы на обследование пациентов с клиническими признаками ИБС, уменьшить среднюю стоимость обследования и снизить риск послеоперационных осложнений.

Для выявления у пациентов ИБС на этапе до выполнения МСКТ КГ предлагается использовать стандартную оценку риска, предложенную в рекомендациях Европейского Общества кардиологов 2013 года [2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct; 34(38): 2949-3003], а также в клинических рекомендациях МЗ РФ «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца», 2013 года:

При выраженной клинической картине стенокардических болей у пациентов с ИБС и значений СТЛ >150, СНЛ >40, а также выявлении при генотипировании рисков аллелей генов AGT, VDR, MTHFR, рекомендуется проведение МСКТ КГ - метод выбора для визуализации КА. При отсутствии стенозирования КА пациент находится под наблюдением кардиолога. При наличии стенозирования КА на следующем этапе проводится анализ ККИ: при ККИ 0-3 степени рекомендуется проведение МСКТ КГ и при необходимости инвазивная

КАГ, при ККИ 4 степени рекомендуется хирургическое лечение – проведение аорто-коронарного шунтирования, т.к. проведение стентирования КА при КИ выше 400 не представляется возможным.



Рис 3. Алгоритм диагностики пациентов с клиническими признаками ИБС

На основании результатов исследования нами был предложен следующий алгоритм диагностики пациентов с клиническими признаками ИБС, с особым акцентом на место МСКТ КГ.

При выраженной клинической картине стенокардических болей у пациентов с ИБС и значений $СТЛ > 150$, $СНЛ > 4,0$, а также выявлении при генотипировании рискованных аллелей генов *AGT*, *VDR*, *MTHFR*, рекомендуется проведение МСКТ КГ. При отсутствии стенозирования КА пациент находится под наблюдением кардиолога. При наличии стенозирования КА на следующем этапе проводится анализ ККИ: при ККИ 0-3 степени рекомендуется проведение инвазивной КАГ при необходимости, при ККИ 4 степени рекомендуется хирургическое лечение – проведение аорто-коронарного шунтирования.

Если клиническая картина приступа стенокардии не выражена, $СТЛ$ и $СНЛ$ в пределах референсных значений и генотипирование не выявило наличие рискованных аллелей, рекомендуется проведение ЭКГ. При отсутствии признаков ишемии на ЭКГ больной находится под наблюдением кардиолога, при выявлении признаков ишемии, рекомендуется проведение велоэргометрии. При отсутствии отклонений на ВЭМ пациент находится под наблюдением кардиолога. В случае если велоэргометрия подтверждает

наличие ишемии рекомендуется проведение МСКТ КТ с дальнейшей оценкой ККИ и определения наличия стенозирования КА.

Проведение МСКТ КГ с оценкой ККИ позволяет сократить количество КАГ, тем самым исключить инвазивное вмешательство и сократить лучевую нагрузку на пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. МСКТ КГ является высокоинформативным методом оценки состояния коронарных артерий у больных с ИБС, которое позволяет выявить наличие, степень и распространенность поражения коронарного русла, а также определить тип АСБ.

2. Диагностическая информативность МСКТ КГ в оценке степени стеноза не уступает традиционной инвазивной КАГ, так доля сегментов с отсутствием изменений в коронарных артериях составила 63,4% против 63,2% соответственно, умеренных - 11,3% против 13,7% и резких сужений - 6,2% против 9,1% ($p>0,05$).

3. Выявлено, что по мере увеличения степени поражения коронарного русла возрастает среднее значение ККИ от 195,4 при однососудистом до 620,8 при мультисосудистом поражении. При этом, генетический анализ по VDR показал, что аллель А достоверно чаще встречался среди лиц с высокими значениями ККИ (>400) ($OR=2,09$), чем аллель G ($OR=0,48$, $p=0,05$).

4. Определена выраженная связь изменений липидного спектра крови по показателю коэффициента атерогенности со степенью поражения коронарного русла, так в группе пациентов с однососудистым поражением он составил $2,7\pm 0,2$, тогда как в группах с многососудистым поражением - $4,8\pm 0,5$ ($p<0,001$).

5. При сопоставлении МСКТ КГ картины поражения КА у пациентов с различным клиническим течением ИБС (СС и НС) установлено, что при НС существенно реже отмечался кальциноз коронарных артерий (5,1% против 9,8%, $p=0,04$), значительно чаще выявлялись низкие значения ККИ (30,2% против 21,0%, $p=0,034$) и обнаруживались мягкотканые АСБ (80,3% против 16,1%, $p=0,005$).

6. Чувствительность МСКТ КГ на 640-срезовом томографе составила 91,2%, специфичность - 94,6%, прогностическое значение положительного теста - 83,4%, прогностическое значение отрицательного теста - 96,3%, а общая точность - 93,6%.

7. Интегральные показатели соотношений нейтрофилы/лимфоциты (СНЛ) и тромбоциты/лимфоциты (СТЛ) выявили диагностическую значимость последних в оценке клинического течения ИБС: $СНЛ > 4$ ($OR=1,3$, $P=0,0066$) и $СТЛ > 150$ для лиц с НС ($OR=2,08$, $P=0,0022$).

8. Анализ распределения частот аллелей и генотипов выявил 5 наиболее значимых SNP генов AGT (rs4762 и rs699), VDR и MTHFR в развитии ИБС в узбекской популяции: AGT - G/T+T/T $OR=2,21$ ($\chi^2=5,09$,

p=0.02) и T/T – OR=2.43 ($\chi^2=6.20$, p=0.05), VDR генотип A/A OR=4,83 (p=0,02); MTHFR генотип CC - OR=1.94 ($\chi^2=5.2$, p=0.02). Сравнительный анализ распределения генотипов VDR среди пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией показал также различия: генотипы A/G и A/A - OR=6,82 и OR=3,12, соответственно (P=0,08).

9. Включение данных ККИ и лучевых методов диагностики (МСКТ КГ и КАГ), показателей СТЛ и СНЛ, генотипирования значимых аллелей генов AGT (rs4762 и rs699), VDR и MTHFR, а также анализа клинического течения заболевания, позволило разработать оптимальный диагностический алгоритм для больных ИБС.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARD SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 at REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC
and PRACTICAL MEDICAL CENTER OF SURGERY NAMED after
ACADEMICIAN V.VAKHIDOV and TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC and PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF SURGERY NAMED after ACADEMICIAN V.VAKHIDOV**

JURAEVA NIGORA MUHSUMOVNA

**MULTIVARIANT APPROACHES TO COMBINED RAY AND
GENOTYPIC DIAGNOSTICS OF ISCHEMIC HEART DISEASE**

14.00.19 - Clinical radiology

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

Subject of doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for the № B2017.3.DSc/Tib203.

The doctoral dissertation carried out at the Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after academician V.Vakhidov.

Abstract of the dissertation is available in two languages (Uzbek, Russian and English (abstract)) on the web page of the Scientific Council (www.rscs.uz) and Informational and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Research consultant:	Ikramov Adham Ilhamovich doctor of medical science
Official opponents:	Kitaev Vyacheslav Mikhailovich doctor of medical science, professor Kurbanov Ravshanbek Davletovich doctor of medical sciences, professor, academician Khodjibekov Marat Khudaykulovich doctor of medical science, professor
Leading organization:	Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after VA Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

The defense will be take place on «___» _____ 2018 at ___ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.49.01 at the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov and Tashkent Medical Academy. (Address: 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str. 10, Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after academician V.Vakhidov; Phone: (99891) 227-69-10; fax: (99871) 227-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru).

The doctoral dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov (Registration number №___), (Adress 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str., 10. Phone: (99871) 227-69-10; fax (99871) 227-26-42).

Abstract of the dissertation sent out on «___» _____ 2018.
(mailing report № ___ of _____ 2018).

F.G. Nazyro

Chairman of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, professor, academician

A.Kh. Babadjanov

Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine

A.V. Devyatov

Chairman of the scientific seminar at the scientific council to award a scientific degrees, doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

The aim of the research work is to optimizing complex radiotherapy of IHD based on the development of tactical algorithms in various clinical forms of the disease, taking into account the associative assessment of MSCT coronarography and genophenotypic factors.

Research objectives: were 308 patients with different clinical forms of IHD, as well as 50 practically healthy people who made up a control group, who underwent examination and inpatient treatment at the RSSPMCS named after acad. V. Vahidov for the period from 2014 to 2018.

The scientific novelty of the research consists of following:

the first time on the basis of a multigenetic analysis of risk variants in the development of IHD in the Uzbek population, five most significant polymorphisms and 12 genotypes of AGT, VDR and MTHFR;

the diagnostic value of MSCT coronary angiography in comparison with invasive coronary angiography in assessing the state of coronary blood flow;

the optimal criteria were determined and the high accuracy of MSCT coronarography results was proved, especially with regard to the prognostic value of the negative result;

sensitivity, specificity and overall accuracy of 640-cut multislice CT in the diagnosis of the character and features of coronary artery lesions in IHD;

the diagnostic significance of the integral coefficients of immunobiological markers (ratio of lymphocytes to neutrophils and platelets) in the evaluation of the clinical course of CHD;

clinical and diagnostic criteria for assessing the risk factors for the development of coronary artery calcification based on MSCT coronary angiography and the study of the immunobiogenetic profile with a personified verification of the severity of atherocalcinosis;

An algorithm for diagnosing patients with different clinical forms of IHD using radiation research methods as well as genotyping in the Uzbek population has been developed.

Introduction of research results. Based on the results of a scientific study on multivariate approaches to combined radiotherapy and genotypic diagnosis of ischemic heart disease:

methodical recommendations "Computed tomography with contrasting coronary arteries in the diagnosis of coronary heart disease" (reference of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8Н-д / 23 of February 2, 2018). The introduction of recommendations allowed improving the quality of diagnostics of coronary artery pathology and assessing their condition in 3D format, determining the structure of atherosclerotic plaque, the condition of the walls of the coronary arteries for the nature and extent of the lesion, and the presence of myocardial bridges and coronary artery anomalies.;

the methodology of intravenous contrasting of the coronary arteries in the MSCT coronary angiography was developed for the examination of patients with clinical signs of ischemic heart disease (reference 8N-d / 23 of the Ministry of

Health of the Republic of Uzbekistan on February 2, 2018). The proposed method for optimizing the complex assessment of the severity of IHD progressed to reduce the risk of perioperative complications of invasive diagnostic procedures;

a methodology for early diagnosis of the risk of atherocalcinosis of the coronary arteries was developed by combining the evaluation of the interaction of phenotypes genotypic factors (reference from the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8N-d / 23 of February 2, 2018). The proposed methodology made it possible to improve the results of early diagnosis and treatment of patients with IHD by introducing a combined assessment of the interaction of hereditary risk factors for the formation of coronary artery atherosclerosis using the integral ratios of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio;

the obtained scientific results on multivariate approaches to combined radiotherapy and genotypic diagnostics of ischemic heart disease are implemented in practical healthcare activities, in particular, in the department of computer and magnetic resonance imaging of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after the doctor. V.Vakhidova, Department of Radiation Diagnostics of the Republican Scientific and Practical Center for Sports Medicine under the National Olympic Committee, Department of Radiation Diagnostics of JV Fedorovich klinikasi, Department of Radiation Diagnostics of the Republican Specialized Scientific Medical Center for Cardiology (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8N-d / 23 of February 2, 2018). The use of the proposed integrated approach to the diagnosis of patients with coronary artery disease has made it possible to provide a timely objective assessment of the coronary bed, to identify the risk of possible complications, improve survival and quality of life of patients, determine the nature, type and urgency of the intervention, and in general increase the positive indicator of the diagnostic quality level from 84, 2% to 93.9%.

Structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of quoted literature and applications. The volume of work is 197 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Амирхамзаев А.Т., Буз Г.В. Role of AGT and NOS3 genes in progression of the coronary heart disease in Uzbek population // Proceeding of the Tashkent International Innovation Forum, - Ташкент, -2015г, - С. 222-225. (14.00.00)
2. Джураева Н.М. Ранняя неинвазивная диагностика ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы // Хирургия Узбекистана, - Ташкент, - 2016, - №2, С. 80-84. (14.00.00, № 9)
3. Djuraeva N., Zakhidova N., Hegay T., Ismatova M. Genetic diversity of MTHFR gene in Uzbek population // Теоретическая и клиническая медицина, - Ташкент, - 2016г, - №1, С. 31-35. (14.00.00, № 3)
4. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Зулина Т.А., Пирназаров М.М., Максудов М.Ф. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от ствола легочной артерии: оценка роли ангиографии сердца (клиническое наблюдение) // Медицинская визуализация, - Москва, Российская Федерация, - 2016, - №5, С. 36-42. (14.00.00, № 78)
5. Хегай Т.Р., Джураева Н.М. Современные представления о биогенетических механизмах атерогенеза. // Теоретическая и клиническая медицина, - Ташкент, - 2017, - №1, С. 6-12. (14.00.00, № 3)
6. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Зуфаров М.М., Пирназаров М.М., Максудов М.Ф. Coronary CT angiography and conventional coronary angiography: Comparative analysis of diagnostic capabilities. // European Science Review, - Вена, Австрия, - 2017, - №3-4, Р. 23-31 (14.00.00, № 19)
7. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Пирназаров М.М., Максудов М.Ф., Абдукадыров Д.А. Оценка информативности и методологические особенности компьютерной томографии коронарных артерий в диагностике ишемической болезни сердца. // Диагностическая интервенционная радиология, - Москва, Российская Федерация, - 2017, - №2, С. 24-29. (14.00.00, № 46)
8. Хегай Т.Р., Джураева Н.М., Каримова Ф.А., Касимова М.С., Исмадова М.К., Шайимкулов Ф.У., Амирхамзаев А.Т. Ассоциации полиморфизмов генов VDR,ADD1, AGTR1 и AGTR2 с атерокальцинозом сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца. // Теоретическая и клиническая медицина, - Ташкент, - 2017, - №4, С. 37-40 (14.00.00, № 3)
9. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Максудов М.Ф., Хайдаров У.О. МСКТ-ангиография в диагностике аномалий развития и вариантов строения коронарных артерий. // Диагностическая интервенционная радиология, - Москва, Российская Федерация, - 2017, - №3 (11), С. 25-32. (14.00.00, № 46)
10. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Максудов М.Ф., Тураев Ф.Ф., Хайдаров У.О. МСКТ-ангиография сердца и магистральных сосудов у

пациентов с некоронарными заболеваниями. // Кардиология Узбекистана, - Ташкент, - 2018, №1, С. (14.00.00, № 10)

11. Ikramov A.I., Zufarov M.M., Djuraeva N.M., Amirhamzaev A.T., Maksudov M.M., Vakhidova N.T., Sultanov A.T., Makhkamov N.K. The first experience of 3D – volumetric Computed Tomography applying in the diagnostics of coronary arteries diseases, American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2018, 8(5): 99-102. (14.00.00, № 2)

II бўлим (II часть; II part)

12. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Пирназаров М.М., Амирхамзаев А.Т., Максудов М.Ф. Компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий в диагностике ишемической болезни сердца. // методическая рекомендация, 2018 год, Ташкент, 47 стр.

13. Джураева Н.М., Арипова Т.У., Хегай Т.Р., Амирхамзаев А.Т., Буз Г.В. Role of AGT and NOS3 genes in progression of the coronary heart disease in Uzbek population // Proceeding of the Tashkent International Innovation Forum, Узбекистан, Ташкент, 2015г., P.222-225.

14. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Пирназаров М.М., Амирхамзаев А.Т., Чекериди А.Н. Myocardial viability in Patients with Coronary Heart Disease: MR-diagnostics // Сборник тезисов ESR, Вена Австрия, 3-8 марта 2016г. Стр. В-1305

15. Икрамов А. И., Джураева Н.М., Амирхамзаев А. Т., Пирназаров М. М., Зулина Т.А. Конечно диастолический объем и фракции выброса левого желудочка у пациентов без значимого стенозирования коронарных артерий – МСКТ-диагностика // Юбилейный конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва Россия, 7-9 ноября 2016г., Стр. 88-89,

16. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Амирхамзаев А.Т., Пирназаров М.М., Зулина Т.А. Оценка жизнеспособности миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца: МР-диагностика. // Юбилейный конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, 7-9 ноября 2016г., Стр. 89

17. Икрамов А. И., Джураева Н.М., Абралов Х.К., Амирхамзаев А. Т., Абдукадыров Д.Ф. Врожденные пороки сердца: оценка эффективности мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием // Невский радиологический форум, Санкт-Петербург Россия, 21-23 апреля 2017 г., Стр. 104

18. Икрамов А. И., Джураева Н.М., Пирназаров М.М., Зулина Т.А. МСКТ-коронарография у пациентов с ишемической болезнью сердца: диагностическая значимость и методологические особенности. // Невский радиологический форум, Санкт-Петербург Россия, 21-23 апреля 2017 г., Стр. 105

19. Икрамов А. И., Джураева Н.М., Zufarov M.M., Пирназаров М. М., Амирхамзаев А. Т., Зулина Т.А. Конечно диастолический объем и фракции

выброса левого желудочка у пациентов без значимого стенозирования коронарных артерий – МСКТ диагностика // XI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2017», Москва Россия, 23-25 мая 2017 года, Стр. 68

20. Икрамов А. И., Джураева Н.М., Бахритдинов Ф.Ш., Зулина Т.А., Амирхамзаев А. Т. Аневризма аорты: роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике и планировании хирургического лечения // НП конференция «Вахидовские чтения», Журнал «Хирургия Узбекистана», Ташкент, Узбекистан, №3 2017г., Стр. 128.

21. Икрамов А. И., Джураева Н.М., Абдукадыров Д.Ф., Пирназаров М. М. Роль МСКТ-ангиографии в диагностике и прогнозировании хирургического лечения атеросклероза дуги аорты и ее ветвей. // НП конференция «Вахидовские чтения», Журнал «Хирургия Узбекистана», Ташкент, Узбекистан, №3, 2017г., Стр. 129,

22. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Амирхамзаев А.Т., Максудов М.Ф., Алиев Ш.М., Вахидова Н.Т., Султанов А.Т. Редкий случай ВПС – перерыв дуги. // Невский радиологический форум, Санкт-Петербург, Россия, 26-27 апреля 2018 г., Стр. 91,

23. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Амирхамзаев А.Т., Максудов М.Ф., Шамирзаев Х.И., Вахидова Н.Т., Султанов А.Т. КТ коронарография: преимущества применения широкодетекторного компьютерного томографа. // Невский радиологический форум, Санкт-Петербург, Россия, 26-27 апреля 2018 г., Стр. 92.

24. Икрамов А.И., Джураева Н.М., Амирхамзаев А.Т., Абралов Х.К., Вахидова Н.Т., Султанов А.Т. Новые возможности применения широкодетекторного КТ в диагностике ВПС у детей // Невский радиологический форум, Санкт-Петербург, Россия, 26-27 апреля 2018 г., Стр. 91

Босишга рухсат этилди: 24.01.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 5. Адади: 100. Буюртма: № _____.

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

АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.