

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

ҚУРБОНОВ АБДУҚОДИР КЕНЖАЕВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА
ФИБРОЗ ЖАРАЁНЛАРИНИНГ ЎРНИ ВА УНДА ДАВОЛАШНИ
МУВОФИҚЛАШТИРИШ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ - 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Қурбонов Абдуқодир Кенжаевич

Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида
фиброз жараёнларининг тутган ўрни ва унда даволашни
мувофиқлаштириш 3

Қурбонов Абдуқодир Кенжаевич

Роль фиброзных процессов при хронической
сердечной недостаточности
и оптимизации её лечения 22

Qurbonov Abdukodir Kenjaevich

The role of fibrotic processes in the
development of chronic heart failure
and optimization of its therapy 42

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 46

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.PhD/Tib338 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Гадаев Абдиғаффор Гадаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Тулабоева Гавхар Миракбаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кенжаев Мажид Латипович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий – амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.26.04.2018. Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100052, Тошкент, Мирзо-Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4 уй. Тел./Факс: (+99871) 2373157, e-mail: Info@cardiocenter.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий – амалий тиббиёт марказининг Ахборот - ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100052, Тошкент, Мирзо-Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4 уй. Тел/факс: (+99871) 2373157.

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси)

Р.Д.Курбанов

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

Г.А.Хамидуллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б.Шек

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

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

ҚУРБОНОВ АБДУҚОДИР КЕНЖАЕВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА
ФИБРОЗ ЖАРАЁНЛАРИНИНГ ЎРНИ ВА УНДА ДАВОЛАШНИ
МУВОФИҚЛАШТИРИШ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТОШКЕНТ - 2018

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) hozirgi kunda nafoqat tibbiy baliki ijtimoiy muammolardan biri b'lib, jahon aholisi orasida ulim va nogironlikning etakchi sabablariidan biri hisoblanadi. «Rivojlangan mamlatlarda СЮЕга чалинган беморлар умумий аҳолининг 1 - 3% ни ташкил этади. Ушбу кўрсаткич ёш ўзгаришига қараб кўпайиб, популяцияда аҳоли ўртача умр кўриши давомийлигининг ошиши билан боғлиқ равишда 70 ёшдан юқоридагиларда 20% гача етиб боради¹». СЮЕнинг патогенези ва кечишини ўрганишга оид ўтказилган тадқиқотларда эришилган ютуқлар ҳамда даволашда самараси исботланган дори воситаларини амалиётда кенг қўлланилишига қарамасдан, у юрак қон - томир тизими касалликларининг энг кўп тарқалган, авж олиб борувчи ва нохуш оқибатлар билан тугайдиган асорати сифатида тиббиётнинг асосий муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Бу эса ўз навбатида СЮЕни эрта ташхислаш, самарали даволаш ва унинг олдини олиш зарурлигини тақозо қилади.

Жаҳонда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида фиброз жараёнларининг ўрни ва унда даволашни мувофиқлаштиришни юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада СЮЕни клиник белгилари яққол номоён бўлгунга қадар организмдаги нейрогуморал омиллар мувозанати бузилиши ҳамда касалликнинг оғирлик даражасини белгиловчи миокарднинг систолик ва диастолик дисфункциясини эрта аниқлаш, даволашда муқобиллаштирилган усулларни ишлаб чиқиш йўналишидаги тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади. Дарҳақиқат, СЮЕнинг кам ўрганилган диастолик фенотипи патогенези асосида ётувчи фиброз жараёнлари ва нейрогуморал омилларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш ва касалликнинг оғирлашишига олиб келувчи фибропролефератив жараёнларни камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш мазкур муаммога оид илмий тадқиқотларнинг долзарб йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда мустақиллик йилларида аҳолига сифатли tibbiy хизмат кўрсатишни тубдан яхшилаш, жумладан юрак қон томир касалликларини эрта аниқлаш, мувофиқлаштирилган даволаш ва асоратларни камайтириш борасида манзилли чора - тадбирлар амалга оширилмоқда. Шунга қарамасдан, СЮЕнинг фенотипларини дифференциал ташхислаш, самарали ва сифатли даволашга йўналтирилган 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «юрак қон томир тизими касалликлари мавжуд беморларда tibbiy ва ijtimoiy-tibbiy хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, тиббиёт муассасаларининг моддий техника базасини

¹ Агеев Ф. Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. – 2010. – Том 9, №7. – С. 96-104.

мустахкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилишч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустахкамлаш²» вазифаси белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда ҳозирги кунда СЮЕнинг диастолик фенотипи ривожланишида фиброз жараёнлари юзага келиш механизмларини аниқлаш ва патогенетик омиллар фаоллигини пасайтиришга қаратилган самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб бориш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 12 июндаги ПҚ – 3052 - сон «Соғлиқни сақлаш тизими фаолиятини янада такомиллаштириш чора - тадбирлари тўғрисида» ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ - 3071 - сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017 - 2021 йилларда ихтисослаш - тирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора - тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий - ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қатор мамлакатларда ўтказилган кўп сонли тадқиқотлар ва СЮЕни ташхислаш ҳамда даволашда эришилган ютуқларга қарамасдан, касалликни авж олиб бориши ва нохуш асоратлари ривожланишига сабаб бўлувчи омилларни аниқлаш ва шу асосда мувофиқлаштирилган даволашни танлаш, ушбу беморларни умрини узайтиришга қаратилган ёндашувлар тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда (Мареев В. Ю., 2013). СЮЕнинг систолик ва диастолик фенотиплари патофизиологияси, ҳар иккала фенотиплардаги юрак ремоделланиши фарқини ўрганиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда ва бу чет эл адабиётларида кенг ёритилмоқда (Borlaug, B.A. et al. 2011, Van Heerebeek L. et al. 2012, Gupta A. et al. 2014, Ponikowski P. et al. 2016). Ўтказилган тадқиқотларда қон зардобдаги фиброз маркерлари - матрикс металлопротеиназа-1 (ММП-1) ва матрикс металлопротеиназа - 1 нинг тўқима ингибитори (ММПТИ-1) юрак қон томир касалликларида бириктирувчи тўқиманинг шикастланиши ва фиброз жараёнларини ривожланишида муҳим ўрин тутиши аниқланиб, уларни коллаген тизими шикастланишини ифодаловчи биологик маркер ва дори воситаларини таъсири учун “терапевтик нишон” сифатида амалиётда фойдаланиш мумкинлиги тавсия этилган (Соломахина Н.И.,2010; Беленков Ю.Н., 2013). Хаммуаллифлар (Berk B.C. ва Fujiwara K., 2007) фикрича, ММП -1 ва

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони, Ўзбекистон Республикаси қонун ҳужжатлари тўплами, 2017 йил.

ММПТИ-1 миқдорий кўрсаткичлари ҳамда уларнинг ўзаро нисбатини кескин бузилиши СЮЕнинг авж олиши, нохуш асоратлар жумладан, тўсатдан ўлим ривожланиши хавфидан дарак беради.

Тадқиқотларда исботланишича, альфа – ўсма некроз омили (α – ЎНО), интерлейкин (IL) - 1, - 6 кардиомиоцитлар апоптозини ҳамда ММПТИ-1 экскрециясини кучайтириб, юрак ремоделланишига сабаб бўлади (Li Y Y., 2010).

СЮЕни даволашда нейрогуморал модуляторлар [ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) ёки ангиотензин (АТ) II АТ₁ рецепторлари антогонистлари (АРА), β - адреноблокаторлар (β -АБ), минералокортикоид рецепторлари антогонисти (МКРА)] ни қўлланилиши бўйича ўтказилган йирик рандомизирланган тадқиқотлар хулосасига кўра, касаллик оқибатида юзага келадиган асоратларни фақат 30 – 35 % га камайтирган. Бироқ биз ўрганган тадқиқотларда, АРА ва МКРА ни СЮЕнинг сўнгги нуқталарига таъсири аниқланган бўлиб, касалликнинг авж олиб бориши ва нохуш асоратлари юзага келишида муҳим ўрин тутган фиброз жараёнларига таъсири баҳоланмаган.

Ўтказилган илмий тадқиқотлар ва мавжуд адабиётлар тахлиliga кўра, Республикамизда СЮЕ фенотиплари шаклланишида фиброз жараёнлари ва нейрогуморал омилларни ўзаро ҳамжиҳатликдаги таъсирини тахлил қилиш, унинг диастолик фенотипини муқобиллаштирилган даво усуллари ишлаб чиқилишига қаратилган кенг миқёсдаги тадқиқотларни ўтказиш зарурияти етилиб келганлиги тўғрисида хулоса қилиш мумкин. Бу эса ўз навбатида, муаммо устида тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий - тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, “Ички касалликлар ташхисоти, профилактикаси ва даволашни такомиллаштиришнинг янги усуллари ишлаб чиқиш ” (2015 - 2017 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида фиброз жараёнларининг тутган ўрнини аниқлаш ҳамда даволашни такомиллаштириш ва самарадорлигини оширишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

систолик ва диастолик СЮЕнинг турли функционал синфларида юракда ривожланган фиброз жараёни маркерларини аниқлаш ва уларни патогенетик аҳамиятини қиёсий баҳолаш;

СЮЕнинг систолик ва диастолик фенотиплари турли функционал синфларида юракда ривожланган фиброз жараёнлари билан нейрогуморал омиллар орасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш;

сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморлар қон зардобидаги альдостерон миқдорини аниқлаш ва уни систолик ҳамда диастолик сурункали юрак етишмовчилигининг кечишига таъсирини тахлил қилиш;

систолик ва диастолик СЮЕнинг турли функционал синфларида α -

ЎНО, ИЛ-1 ва ИЛ-6 ни нейрогуморал омиллар билан ўзаро боғлиқлигини тахлил қилиш;

систолик ва диастолик СЮЕни даволашда телмисартан ва эплеренонни биргаликда қўлланилишида беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилигига таъсирини таққослама баҳолаш;

диастолик СЮЕни муқобиллаштирилган давосига оид тавсиялар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида юрак ишемик касаллиги ва гипертония касаллиги негизида ривожланган СЮЕнинг II ҳамда III функционал синфидаги 95 нафар бемор ва 20 нафар соғлом кўнгилли шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети веноз қондаги – фиброз маркерлари – ММП-1, ММПТИ-1, нейрогуморал омиллар – альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ЎНО, ЭХОКГ кўрсаткичлари натижаси ташкил этди.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация тадқиқотларини олиб боришда клиник, биохимик, иммунофермент, ультратовуш, электро - ва эхокардиографик ҳамда статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

диастолик сурункали юрак етишмовчилигининг юқори функционал синфларида миокардда фиброз жараёнлари яққол ривожланганлигини ифодаловчи маркерлардан ММП-1ни камайиши ва ММПТИ-1ни кескин ошиши исботланган;

ММПТИ-1ни нейрогуморал омиллар - альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α – ЎНО билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги СЮЕнинг оғирлик даражасига ҳамоҳанг юқори бўлиши ва уларни юрак ремоделланишига салбий таъсири асосланган;

СЮЕда телмисартан ва эплеренонни биргаликда қўлланилиши натижасида миокардда фиброз жараёнлари камайганлигини англатувчи маркерлардан ММП-1 кўрсаткичини ишончли ортиши, ММПТИ-1, альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ЎНО миқдорларини эса ишончли пасайиши исботланган;

СЮЕда даволашни мувофиқлаштириш натижасида миокардиал фиброз жараёнлари жадаллигини пасайиши, юрак ремоделланиши регрессияси, беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланиши ва жисмоний юкламаларга чидамлилигини ошиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

сурункали юрак етишмовчилигининг систолик ва диастолик фенотипларида миокардиал фиброз маркерлари – ММП-1, ММПТИ-1, ММП-1/ММПТИ-1 нисбати, альдостерон, яллиғланиш олди цитокинлари - ИЛ-1, ИЛ-6, α -ЎНО миқдорий кўрсаткичларини аниқлаб борилиши касалликнинг ноҳуш оқибатлари юзага келишини олдини олишда, мувофиқлаштирилган патогенетик даво буюрилишида алоҳида аҳамият касб этиши исботланган;

диастолик сурункали юрак етишмовчилигининг II - III ФСда ММПТИ-1 миқдорий кўрсаткичларини юқорилиги аниқланганда даволашда кунига

телмисартан 80 - 160 мг (2 махал) ва эплеренон 50 мг дан биргаликда қўлланилиши натижасида юракнинг патологик ремоделланиши регрессияси, трансмитрал қон оқими (ТМҚО) кўрсаткичларининг ижобий ўзгариши, беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати яхшиланиши ва жисмоний юкламаларга чидамлилигини ошиши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, иммунофермент, ультратовуш, электро - ва эхокардиографик ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилган. СЮЕ ривожланишида фиброз жараёнларининг ўрни ва унда даволашни яхшилашга қаратилган профилактик тадбирлар изоҳлашда турли усуллар қўлланилгани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти сурункали юрак етишмовчилигида қон зардобидаги фиброз маркерлари – ММП-1 ва ММПТИ-1, нейрогуморал омиллар, жумладан альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6 ва α -ЎНОни аниқланиши касалликнинг кечиши ва авж олиб боришида муҳим ўрин тутган фиброз жараёнлари тўғрисида бошқа ноинвазив усуллардан кўра аниқ маълумот бериши ҳамда уларни динамикасини аниқлаб борилиши буюрилган патогенетик даво самарасини баҳолаш имкониятини яратиши, СЮЕнинг ҳар иккала фенотипини даволашда АРА ва МКРАни биргаликда қўлланилиши ижобий гемодинамик ва нейрогуморал самара бериши, касаллик авж олиб кетишини секинлаштириши, телмисартан ва эплеренонни таъсири натижасида кўпроқ диастолик сурункали юрак етишмовчилигида юрак ремоделлашиши регрессияси ва чап қоринча (ЧҚ) диастолик фаолиятини яхшиланиши билан номоён бўлди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган натижалар асосида шаклланган амалий тавсияларни амалиётга тадбиқ этилиши СЮЕнинг авж олишини секинлаштиришга ва касаллик оқибатида юзага келиши мумкин бўлган нохуш асоратларни олдини олишга ва даволашни муқобиллаштиришга олиб келиши билан ифодаланди. Бу натижалардан шифохонага қайта ётиш ва содир бўлиши мумкин бўлган ўлим ҳолатларини олдини олиш, шунингдек беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилигини ошишига, ўртача умр кўришини ўзайишига эришиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида фиброз жараёнларининг ўрни ва унда даволашни мувофиқлаштириш бўйича олиб борилган илмий тадқиқот натижалари асосида:

«Сурункали юрак етишмовчилигини патогенетик даволашда фиброз маркерлари ва гемодинамик кўрсаткичлар динамикасини баҳолаш» услубий

тавсияномаси тасдиқланди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 6 апрелдаги 8 н-д/76 сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома СЮЕда коллаген алмашинуви бузилишини ифода этувчи фиброз маркерларини аниқлаш йўли билан унинг систолик ва диастолик фенотипларида бир биридан фарқ қилувчи ривожланган фиброз жараёнларини замонавий ташхислаш, ушбу маркерларнинг миқдорий кўрсаткичлари динамикасини аниқлаб борилиши касаллик кечиши ҳамда даволаш жараёнини мониторинг қилиш имкониятини берган;

сурункали юрак етишмовчилигининг систолик ва диастолик фенотиплари ривожланишида фиброз жараёнларининг патогенетик аҳамияти турличалиги аниқланган бўлиб, даволашда антифибротик таъсир кўрсатувчи дори воситаларини биргаликда қўлланилиши ҳисобига касалликнинг диастолик фенотипи давосини муқобиллаштириш, беморлар умрини ўзайтириш ва яшаш сифатини яхшилаш бўйича олинган илмий натижаларни соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Тошкент тиббиёт академияси 3-клиникаси кардиология, кардиореанимация ва кардиореабилитация бўлимлари, 2-сонли Республика клиник шифохонасининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 майдаги 8 н - д / 98 сонли маълумотномаси). Тадбиқ қилинган натижалар сурункали юрак етишмовчилигининг муқобиллаштирилган даво самарадорлигини ошириш, касаллик фенотиплари юзага келиши ва авж олишига фиброз жараёнлари таъсирини камайтириш, беморларнинг клиник ҳолати ҳамда ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа фанлари доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, унинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари,

эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишига замонавий қарашлар”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шархи келтирилган. Бунда СЮЕ ривожланиши ва авж олиб боришининг энг муҳим патогенетик бўғинлари, асосий текшириш ва даволаш тадбирлари, жумладан СЮЕ мавжуд беморларда нейрогуморал омилларнинг фаоллашиши натижасида касалликнинг систолик ва диастолик фенотиплари ривожланиши, уларда фиброз жараёнлари сифат ва миқдор жиҳатдан турличалиги ёритилган бўлиб, изчил изланишни талаб қилувчи саволлар жамланмаси белгиланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини ишлаб чиқиш муҳимлигини асослаб берган.

Диссертациянинг **“Беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида объект, предметлар ва тадқиқот усуллари, ҳамда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Тадқиқотга 95 нафар СЮЕ ташхиси қўйилган беморлар ва 20 нафар юрак касаллиги бўлмаган кўнгилли соғлом шахслар жалб қилинди. СЮЕ ташхиси уларнинг шикоятлари, анамнези, объектив кўрик ва лаборатор - асбобий текширувлар асосида Стражеско - Василенко таснифи ҳамда унинг функционал синф (ФС) лари Нью - Йорк кардиологлар уюшмаси (New - York Heart Association, 1964) мезонлари ва олти дақиқалик юриш синамаси орқали аниқланди.

Барча беморлар клиник - гемодинамик ҳолати ва ЭХОКГ текширув натижаларига кўра, 2 гуруҳга бўлинган бўлиб, I - гуруҳни 47 нафар (24 нафар – СЮЕ II ФС, ўртача $64,5 \pm 1,43$ ёш, 13 эркак ва 11 аёл; 23 нафар – СЮЕ III ФС, ўртача $63,5 \pm 1,7$ ёш, 15 эркак ва 8 аёл) чап қоринча қон отиш фракцияси (ЧҚҚОФ) пасайган (систолик СЮЕ, ЧҚҚОФ < 40%) беморлар, II - гуруҳни 48 нафар (25 нафар – СЮЕ II ФС, ўртача $64,5 \pm 1,2$ ёш, 10 эркак ва 15 аёл; 23 нафар – СЮЕ III ФС, ўртача $64 \pm 1,3$ ёш, 13 эркак ва 10 аёл) ЧҚ ҚОФ сақланган (диастолик СЮЕ, ЧҚ ҚОФ > 50%) СЮЕ мавжуд беморлар ташкил этди. Хар иккала гуруҳдаги беморларда СЮЕ ривожланишига барча ҳолатларда юрак ишемик касаллиги ва унга ҳамроҳ гипертония касаллиги сабаб бўлди. Беморларнинг I – гуруҳида 6 ой олдин миокард инфаркти ўтказганлар сони 19 нафар (40,4%) ни, аорта коронар шунтлаш амалиёти ўтказганлар - 5 нафар (10,6 %) ни, ритм бузилиши қайд этилган беморлар сони 12 нафар (25,5 %) ни ташкил этди. Шунингдек кузатувдагиларда каморбид ҳолатлар ҳам, яъни семизлик - 13 (27,6%), камқонлик - 4 (8,5%) нафарида аниқланди. II - гуруҳдаги беморларда 6 ой олдин миокард инфаркти ўтказганлар сони 17 нафар (36,1%) ни, ритм бузилиши қайд этилган беморлар сони – 10 нафар (21,3%) ни ташкил этди. Ушбу гуруҳдаги беморларнинг 17 (36,1%) нафарида ёндош касалликлар сифатида семизлик аниқланди.

Тадқиқотга жалб этилган беморларга 6 ой давомида Европа кардиологлар уюшмаси тавсияси (2013) га асосан стандарт даво (ААФИ ёки АРА, β – блокаторлар, МКРА) дан СЮЕнинг ривожланиб боришини олдини

олиш ва фиброз жараёнларини камайтириши мумкин бўлган АРА вакили тельмисартан ва МКРА вакили – эплеренон биргаликда қўлланилди. Бунда I – гуруҳдаги беморларга телмисартан кунига 80 мг дан (2 маҳал), II – гуруҳдаги беморларга эса кунига 80 мг дан буюрилиб, улар томонидан дори воситаси қабулини маъқуллигига кўра, кунига 160 мг гача кўтарилди (препаратнинг ўртача дозаси $124,3 \pm 25,6$ мг). Хар иккала гуруҳдаги беморлар эплеренонни кунига 25 – 50 мг (препаратнинг ўртача дозаси $37,4 \pm 5,7$) дан қабул қилди.

Кузатувдаги барча беморларда даволаш бошланишидан олдин ва 6 ойдан сўнг умумклиник, биокимёвий ва иммунофермент тахлиллар – қон зардобдаги ММП-1, ММПТИ-1, альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ЎНО ва асбобий текширувлар - ЭКГ, эхокардиография (ЭХОКГ) текширувлари ўтказилиб, беморларнинг клиник ҳолати (Мареєв В.Ю. модификацияси, 2000), ҳаёт сифати (Миннесот сўровномаси, Т. Rector, J. Cohn, 1985), жисмоний юкламаларга чидамлилиги (олти дақиқалик юриш синамаси) баҳоланди.

Иммунофермент тахлилларнинг барчаси Республика Иммунология илмий маркази иммунопатология лабораториясида ўтказилди.

Қон зардобдаги фиброз маркерлари: ММП-1 “AbFrontier human MMP-1 ELISA” (Жанубий Корея) реагентларидан фойдаланилган ҳолатда “сэндвич” иммунофермент тахлили ёрдамида, ММПТИ-1 “Human TIMP-1 ELISA” (Австрия) реагентларидан фойдаланилган ҳолатда қаттиқ фазали иммунофермент тахлили ёрдамида аниқланди. Альдостерон “DBC Aldosterone ELISA” (Канада) реагентларидан фойдаланилган ҳолда иммунофермент тахлили ёрдамида аниқланди. Қон зардобдаги яллиғланиш олди цитокинлари: ИЛ-1, ИЛ-6 ва α -ЎНО нинг миқдорий кўрсаткичлари “eBioscience (Bender Med Systems)” реагентларидан фойдаланилган ҳолда қаттиқ фазали иммунофермент текшируви ёрдамида аниқланди.

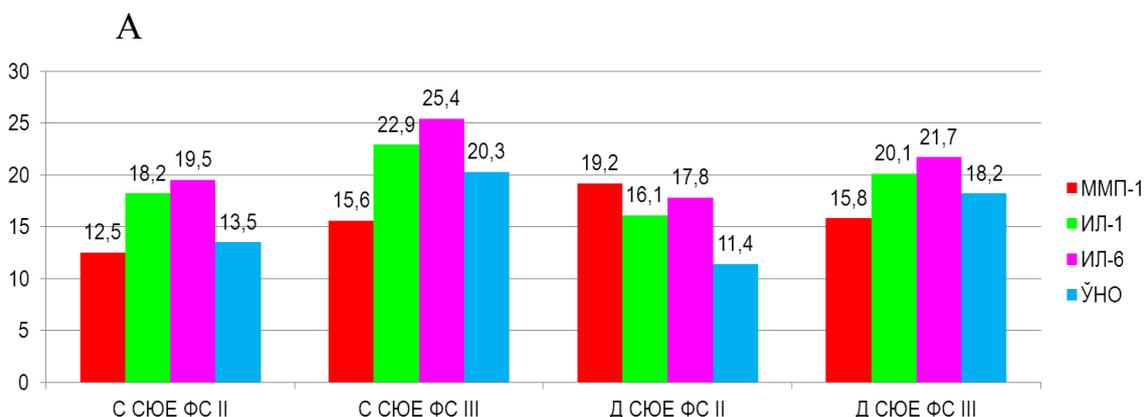
ЭхоКГ текшируви трансоракал услубида Toshiba SSH-YO (60) А ускунасида (Япония), 3,5 Мгц ли датчикда амалга оширилди. Унда юракнинг структур тузилиши аниқ номоён бўлишини таъминлаш мақсадида беморнинг турли ҳолатида, М ва В тартибларда Америка эхокардиография уюшмаси (ASE, 2015) тавсияларига мувофиқ ўтказилди. Текширишда куйидаги кўрсаткичлар аниқланди: ЧҚ нинг сўнгги диастолик ва сўнгги систолик ўлчови (СДУ ва ССУ), сўнгги диастолик ва сўнгги систолик ҳажми (СДХ ва ССХ), ЧҚ орқа девори қалинлиги (ЧҚОДҚ) ва қоринчалараро тўсик қалинлиги (ҚАТҚ), чап бўлмача ўлчови, Simpson усули ёрдамида ЧҚ қон отиш фракцияси (ҚОФ), зарб ҳажми (ЗХ) - СДХ ва ССХ орасидаги фарқ, R. В. Devereux формуласи ёрдамида ЧҚ миокарди вазни (ЧҚМВ) ҳисоблаб чиқилди: $ЧҚМВ = 0,8 (1,04 (СДУ + ЧҚОДҚ + ҚАТҚ)^3 - СДУ^3) + 0,6$ г. Чап қоринча миокарди вазни индекси (ЧҚМВИ) – ЧҚМВ нинг тана сатҳига нисбати асосида ҳисобланди: $ЧҚМВИ = ЧҚМВ / \text{Стана, г/м}^2$. ЧҚ миокардининг ремоделланиши унинг девори нисбий қалинлиги (ЧҚДНҚ) асосида аниқланди. $ЧҚДНҚ = ҚАТҚ + ЧҚОДҚ / СДУ$. Миокард тузилмавий геометрик

ремоделланиши (А. Ganau.,1992) қуйидагича фарқланди: ЧҚ меёрий геометрияси ЧҚМВИ=N, ЧҚДНҚ<0,42; концентрик гипертрофия ЧҚМВИ>N, ЧҚДНҚ>0,42; концентрик ремоделланиш ЧҚМВИ =N, ЧҚДНҚ >0,42; экцентрик гипертрофия ЧҚМВИ >N, ЧҚДНҚ <0,42.

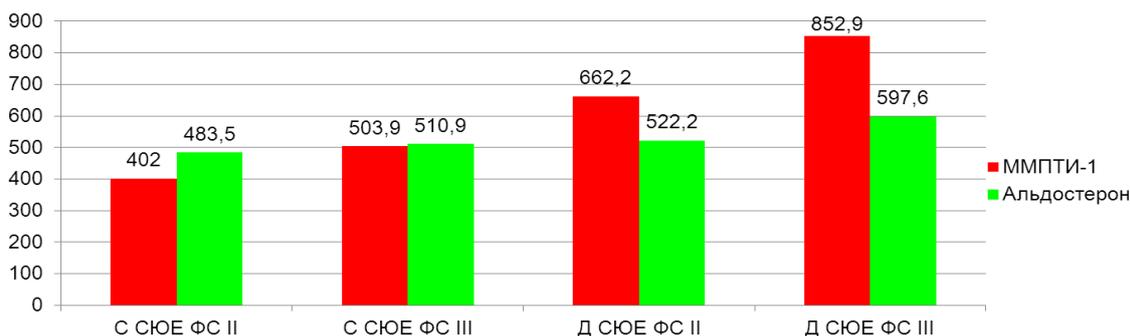
ЧҚ диастолик дифункцияси доплер эхокардиография текшируви ёрдамида ўпка веналари орқали ТМҚО кўрсаткичларини аниқлаш орқали ташхисланди. ТМҚО ни баҳолашда ЧҚ ни эрта (Е) ва сўнгги диастолик тўлиши (А), уларнинг муносабати (Е/А), ЧҚ нинг изоволюмик бўшашиши (IVRT), ЧҚ нинг эрта диастолик тулишининг секинлашиш вақти (DT) аниқланди. ЧҚ диастолик дисфункцияси 3 типда баҳоланди: I тип – ЧҚ бўшашини секинлашиши, II тип – псевдонормаллашиш ва III тип - рестриктив. Бунда I тип - $E/A \leq 1$, $IVRT > 110$ мс ва $DT > 240$ мс; III тип - $E/A > 1,6$, $IVRT < 70$ мс ва $DT < 150$ мс (Nagueh SF., 2009).

Тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда MS Excel (2010) пакетли компьютер дастуридан фойдаланилди. Барча жадвалларда келтирилган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик ва стандарт оғишлари ($M \pm m$) ҳисобланилди. Гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар ишончилиги Студент мезонларини тоқ ва жуфт фарқларини қўллаш орқали аниқланди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончилик жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди.

Диссертациянинг **“Систолик ва диастолик сурункали юрак етишмовчилигида фиброз жараёнлари ҳамда нейрогуморал омилларнинг тутган ўрни ва унинг коррекция усуллари”** деб номланган учинчи бобида СЮЕнинг систолик ва диастолик фенотипларида фиброз маркерларини альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ЎНО билан ўзаро боғлиқлиги, уларни юрак ремоделланиши, марказий гемодинамика ва беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ҳамда жисмоний юкламаларга чидамлилигига таъсири аниқланиб, олти ой давомида даволаш негизида ушбу кўрсаткичлар динамикаси баҳоланди. Ўтказилган тадқиқотга кўра, СЮЕнинг систолик ва диастолик фенотипларида даволашдан олдин фиброз жараёнларини ифодаловчи биологик маркерлар мувозанати ўзгарганлиги, нейрогуморал омиллар фаоллиги эса СЮЕнинг ФС ошиб боришига ҳамоҳанг равишда ўта ошганлиги аниқланди (1-, 2- расм).

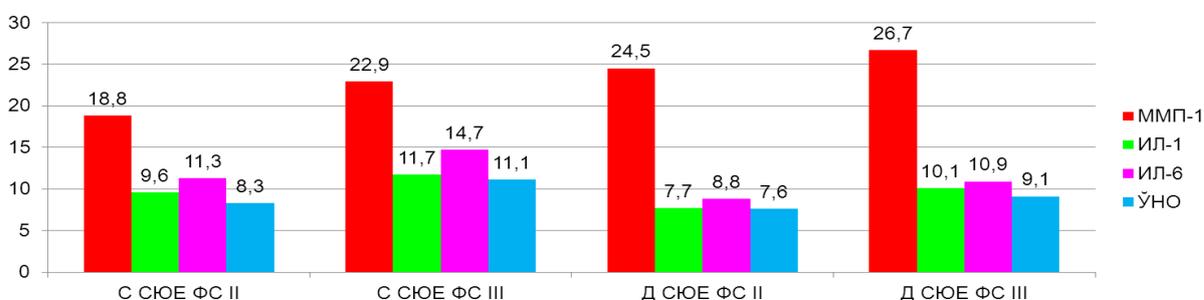


Б

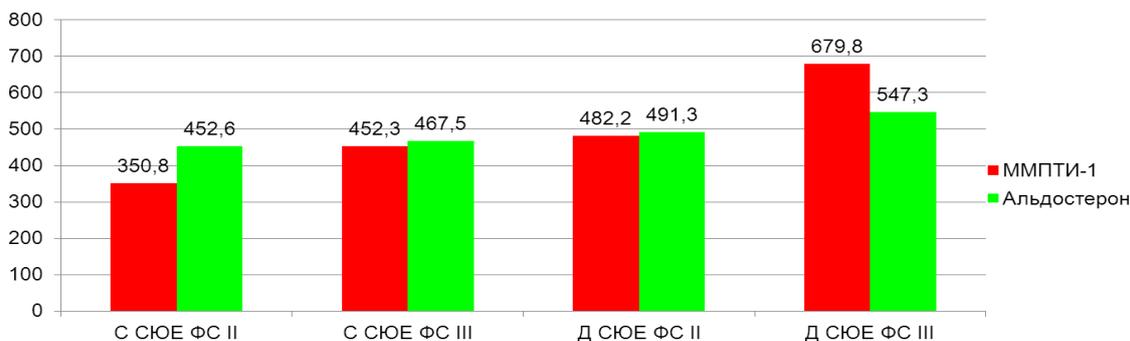


1-расм (А,Б). Систолик (С СЮЕ) ва диастолик (Д СЮЕ) мавжуд беморларнинг қон зардобидаги нейрогуморал омилларнинг даволашдан олдинги кўрсаткичлари (n=95)

В



Г



2-расм (В,Г). Систолик (С СЮЕ) ва диастолик (Д СЮЕ) мавжуд беморларнинг қон зардобидаги нейрогуморал омилларнинг даволашдан кейинги кўрсаткичлари (n=95)

Даволашдан олдин I – гуруҳдаги систолик СЮЕ мавжуд беморларда ММП-1 миқдори II - III ФСда мос равишда 12,5 - 15,6 нг/мл (референс кўрсаткичнинг пастки чегараси даражаси) ни, ММПТИ-1 миқдори эса 402,0 - 503,9 нг/мл ни ташкил этиб, референс кўрсаткичдан 4,6 - 5,8 баробар юқорилиги аниқланди ($P<0,001$). II - гуруҳдаги диастолик СЮЕ мавжуд беморларнинг II - III ФСда қон зардобидаги ММП -1 миқдори мос равишда

19,23±0,72 - 15,92±1,93 нг/мл (референс кўрсаткич даражасида) ни ($P>0,05$), ММПТИ-1 миқдори эса мос равишда 662,2±13,78 - 852,98±17,31 нг/мл ни ташкил этиб, референс кўрсаткичдан 7,6 - 9,8 баробар юқорилиги аниқланди ($P<0,001$). Ўтказилган қатор тадқиқотларда тўқималарда фиброз жараёнларини кўпайиши ММП-1 ни камайиши ва ММПТИ-1ни ошиши билан ифодаланган бўлса, коллагенлар парчаланисида эса унинг акси кузатилган. Биз кузатган беморларда ҳам ортиқча коллагенларни парчаловчи ММП-1ни референс кўрсаткичнинг пастки чегарасидалиги, ММП-1 фаоллигини қамаллаш ҳисобига миокардда фиброз жараёнлари жадаллигини ифодаловчи ММПТИ-1ни юқори фаоллиги аниқланди. Бунда ММПТИ-1 кўрсаткичи диастолик СЮЕ мавжуд беморларда систолик СЮЕ мавжуд беморларга қараганда 64 – 69 %га юқорилиги, диастолик СЮЕда фиброз жараёнлари яққолроқ ривожланганлигидан далолат беради. Шу билан бир қаторда СЮЕнинг ФСлари ошиб бориши билан қон зардобидаги ММПТИ-1нинг миқдорий кўрсаткичини ҳамоҳанг равишда юқори, ММП-1ни эса референс кўрсаткичларнинг пастки чегарасида бўлиши касалликнинг авж олиши ва нохуш асоратлар ривожланиши хавфини акс эттиради. Олти ой давомида даволаш негизида ММПТИ-1 миқдори систолик СЮЕда 10 - 13% га, диастолик СЮЕда 20 – 27 %га ишонарли камайди, ортиқча коллагенларни парчаловчи ММП -1 миқдори эса систолик СЮЕда 47 - 50%га, диастолик СЮЕда 28 – 68 %га дастлабки кўрсаткичга қараганда статистик аҳамиятга эга даражада ошганлиги аниқланди ($p<0,05$), бу эса миокарддаги фиброз жараёнлари реверсияси ва нохуш асоратлар хавфи камайганлигидан далолат беради.

Даволашдан олдин қон зардобидаги альдостерон миқдори I - гуруҳнинг II ФС да 483,5±54,4 нг/мл га тенг бўлиб, назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан 8,7 баробарга ошган. СЮЕнинг клиник белгилари яққол ривожланган III ФСда эса альдостероннинг миқдори 510,94±20,8 нг/мл га тенг бўлиб, II ФСдаги беморлардаги кўрсаткичдан 5,7 % га, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан эса 9,2 баробар юқорилиги аниқланди ($P<0,05$). Унинг миқдори II – гуруҳ II ФСда 522,3 ± 36,7нг/мл га тенг бўлиб, назорат гуруҳи кўрсаткичидан 9,4 баробар юқорилиги, СЮЕнинг клиник белгилари яққол ривожланган III ФСда 597,6±20,1нг/мл га тенг бўлиб, II ФСдаги кўрсаткичга қараганда 14 % га, назорат гуруҳи кўрсаткичидан эса 10,7 баробарга юқорилиги аниқланди ($P<0,05$). Даво негизида беморларнинг қон зардобидаги альдостерон миқдори референс кўрсаткич (55,4 [42 ; 124,6]) га нисбатан систолик СЮЕ мавжуд беморларда 7 - 9,3 % га, диастолик СЮЕда эса 6,3 – 9,1% га ишонарли камайди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, хар иккала гуруҳда ҳам қон зардобидаги альдостерон миқдори юқорилиги, уни СЮЕнинг ФС ошишига ҳамоҳанглиги, бу эса диастолик СЮЕда яққол кўзга ташланиб, фиброз жараёнлари жадаллигини англатди.

Қон зардобидаги яллиғланиш олди цитокинлари миқдорий кўрсаткичлари ҳам даволашдан олдин хар иккала гуруҳда СЮЕ ФС ошиши билан ҳамоҳанг эканлиги номоён бўлди: I-гуруҳ II - III ФСда ИЛ - 1 мос

равишда $18,2 \pm 1,3 - 22,9 \pm 0,8$ нг/мл ($P < 0,01$), ИЛ - 6 мос raviшда $19,5 \pm 0,5 - 25,4 \pm 0,6$ нг/мл ($P < 0,001$), α - ЎНО мос raviшда $13,5 \pm 0,6 - 20,3 \pm 0,7$ нг/мл ($P < 0,001$) га oшганлиги аниқланди. II-гурух II - III ФСда ИЛ-1 мос raviшда $16,1 \pm 1,47 - 20,1 \pm 1,1$ нг/мл ($P < 0,05$), ИЛ – 6 мос raviшда $17,8 \pm 0,61 - 21,7 \pm 0,9$ нг/мл ($P < 0,001$), α - ЎНО мос raviшда $11,4 \pm 0,76 - 18,2 \pm 0,4$ нг/мл ($P < 0,001$) га ишонарли oшганлиги кузатилди. Даво негизда беморларнинг қон зардобидаги ИЛ-1, ИЛ-6, α -ЎНО миқдори систолик СЮЕда 1,7-1,9 баробарга, диастолик СЮЕда 1,5 – 2,0 баробарга ишонарли камайди ($p < 0,05$). Телмисартан ва эплеренонни бундай плейотроп таъсири СЮЕ мавжуд беморларда даво негизда яллиғланиш олди цитокинлари синтезини рағбатлантирувчи АТ II ва альдостерон миқдорини камайиши, эндотелин-1 ишлаб чиқарилишини ошиши, цитокинлар синтезида иштирок этувчи преадипоцитлар етилишига тўсқинлик қилиниши билан тушунтирилиши мумкин.

1-жадвал

Сурункали юрак етишмовчилигининг систолик ва диастолик фенотипларида ММПТИ-1 ни нейрогуморал омиллар билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	I гуруҳ (систолик СЮЕ)		II гуруҳ (диастолик СЮЕ)	
	СЮЕ ФС II, n=25	СЮЕ ФС III, n=25	СЮЕ ФС II, n=25	СЮЕ ФС III, n=25
ММП -1	-0,07	- 0,27	- 0,64	-0,66
Альдостерон	0,07	0,11	0,42	0,45
Интерлейкин – 1	0,48	0,51	0,52	0,57
Интерлейкин – 6	0,35	0,39	0,68	0,7
Альфа ЎНО	0,28	0,37	0,52	0,58

ММПТИ-1 I - гуруҳ (систолик СЮЕ) III ФС беморларида ММП -1 билан кучсиз манфий ($r = -0,27$), II – гуруҳ (диастолик СЮЕ) II – III ФС беморларда статистик аҳамиятга эга бўлган кучли манфий (мос raviшда, $r = -0,64; -0,66, P < 0,001$), фақат II – гуруҳ II – III ФС беморларида альдостерон кўрсаткичи билан ўртача мусбат (мос raviшда, $r = 0,42; 0,45, P < 0,01$), I - гуруҳда интерлейкин -1 ва – 6 билан ўртача мусбат (мос raviшда, $r = 0,48; 0,51, P < 0,01$ ва $r = 0,35; 0,39, P < 0,05$), II – гуруҳда кучли мусбат ($r = 0,52; 0,57, P < 0,001$ ва $r = 0,68; 0,70, P < 0,001$), альфа – ЎНО омили билан I - гуруҳда ўртача мусбат ($r = 0,37, P < 0,05$), 2 – гуруҳда эса кучли мусбат ($r = 0,52; 0,58, P < 0,001$) ишонарли корреляцион боғлиқлик аниқланди (1-жадвал).

Биз кузатган беморларда ҳар иккала гуруҳдаги СЮЕ мавжуд беморларнинг ФС юқори бўлганда коллаген алмашинувида бевосита иштирок этувчи нейрогуморал омиллар фаоллашиши ва уларнинг ўзаро ишонарли корреляцион боғлиқлиги фиброз жараёнларнинг жадаллигидан далолат

беради ва бу жараён II-гурухдаги беморлар (диастолик СЮЕ) да якқол кўзга ташланди.

Кузатувдаги беморларда ММПТИ-1ни юрак ремоделланиш кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилганда, систолик СЮЕ II - III ФСда СДХ, ССХ, ҚТҚ ва ЧҚДНҚ билан (мос равишда $r = 0,41 - 0,42$, $p < 0,05$, $r = 0,40 - 0,43$, $p < 0,05$, $r = 0,34 - 0,36$, $p > 0,05$, $r = 0,32 - 0,35$, $p > 0,05$) билан мусбат, III ФСда ЧҚ ҚОФ билан ($r = - 0,42$, $p < 0,05$) манфий, ЧҚМВИ ($r = 0,41$, $p < 0,05$) ишонарли мусбат боғлиқлик аниқланди. ММП -1 II - III ФС да СДХ ва ССХ билан (мос равишда $r = 0,39 - 0,41$, $p < 0,05$, $r = 0,39 - 0,40$, $p < 0,05$) ишонарли мусбат, III ФС да ЧҚМВИ билан ($r = 0,39$, $p < 0,05$) мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланди. ММПТИ-1 диастолик СЮЕнинг II - III ФС беморларида СДХ, ССХ, ҚТҚ, ЧҚДНҚ ва ЧҚ кечки диастолик тўлиши билан (мос равишда $r = 0,44 - 0,49$, $p < 0,05$, $r = 0,47 - 0,51$, $p < 0,001$, $r = 0,39 - 0,58$, $p < 0,001$, $r = 0,39 - 0,55$, $p < 0,001$ ва $r = 0,41$, $p < 0,05$) билан ишонарли мусбат, ЧҚ ҚОФ билан манфий ($r = - 0,40/0,48$, $p < 0,05$), ЧҚОДҚ билан III ФСда ($r = 0,43$, $p < 0,05$) мусбат боғлиқлик аниқланди. ММП -1 II - III ФСда СДХ ва ССХ билан (мос равишда $r = 0,41 - 0,44$, $p < 0,05$, $r = 0,39 - 0,43$, $p < 0,05$) ишонарли мусбат, III ФСда ЧҚМВИ, ЧҚҚОФ билан ($r = 0,39$, $p < 0,05$, $r = 0,46$, $p < 0,05$) мусбат, ЧҚДНҚ, ҚТҚ билан эса ($r = - 0,44$, $p < 0,05$, $r = 0,47$, $p < 0,05$) манфий корреляцион боғлиқлик аниқланиб, бошқа кўрсаткичлар билан ишонарли боғлиқлик аниқланмади. Тадқиқот натижаларига кўра, ММП -1 ва ММПТИ -1ни юрак ремоделланиш кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқлик даражаси СЮЕ ФС ошиб боришига ҳамоҳанг равишда юқори бўлиши аниқланиб, уларни касалликни авж олиб боришида муҳим ўрин тутиши маълум бўлди.

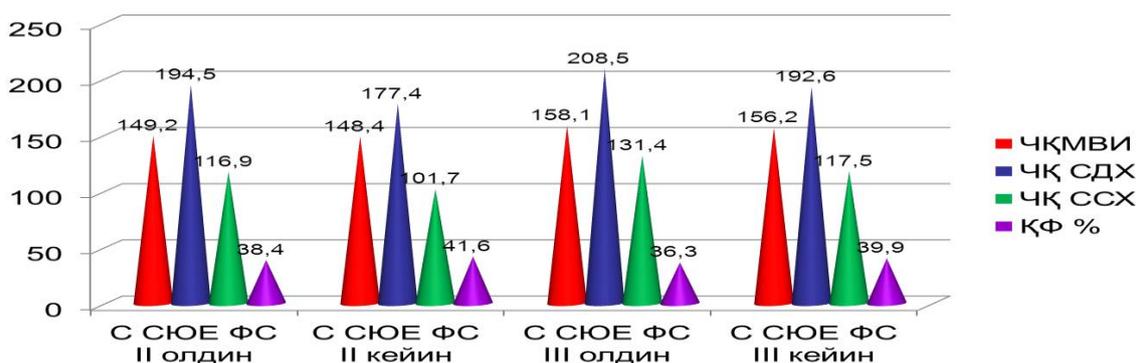
СЮЕ мавжуд беморларда ММП-1/ММПТИ-1 нисбатини ўзгариши организмда коллаген алмашинуви бузилиши даражасини аниқлашда муҳим аҳамият касб этади. Беморларда ушбу нисбатнинг пасайиши миокардда фиброз жараёнини якқол ривожланганлигидан далолат беради (E. Cavusoglu et al, 2006).

Бизнинг текширувимизда ММП-1/ММПТИ-1 нисбати референс кўрсаткичи 0,14 ни тенг бўлди. Бу нисбат I - гуруҳ беморларнинг II - III ФСда мос равишда, 0,031 - 0,03, II - гуруҳ беморларнинг II - III ФС да мос равишда, 0,028 - 0,017 ни ташкил этди. Бунда ушбу нисбат СЮЕнинг ФС ошган сари камайиши кузатилди ва бу диастолик СЮЕда якқол кўзга ташланди.

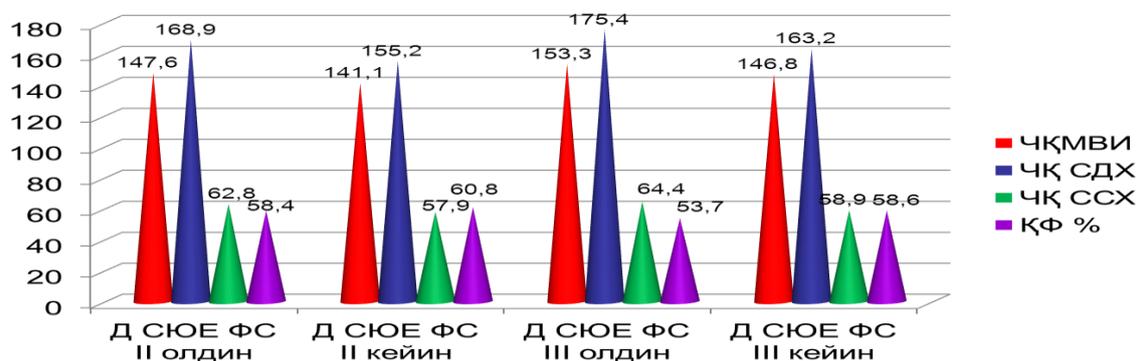
Кузатувдаги систолик СЮЕда юрак ремоделланиши эксцентрик тип (ЧҚМВИ $> N$, ЧҚДНҚ $< 0,42$) да бўлиб, даволаш негизида: II - III ФСдаги беморларда ЧҚ СДХ мос равишда, 194,5 мл дан 177,4 мл га; 208,5 мл дан 192,6 мл га ($p < 0,05$) ва ЧҚ ССХ мос равишда 116,9 мл дан 101,7 мл га; 131,4 мл дан 117,5 мл га ($p < 0,05$) ишонарли камайиб, ЧҚ ҚОФ мос равишда 38,4 дан 41,6 % га; 36,3 дан 39,9% га кўтарилди ($p < 0,05$). Диастолик СЮЕ мавжуд беморларнинг 40 нафарида миокарднинг концентрик гипертрофияси (ЧҚМВИ $> N$, ЧҚДНҚ $> 0,42$), 8 нафарида концентрик ремоделланиши

(ЧҚМВИ = N, ЧҚДНК > 0,42) аниқланиб, даволаш негизиди: II - III ФСдаги беморларда ЧҚ СДХ мос равишда, 168,9 мл дан 155,2 мл га; 175,4 мл дан 163,2 мл га ($p < 0,05$) ва ЧҚ ССХ мос равишда 62,8 мл дан 57,9 мл га; 64,4 мл дан 58,9 мл га ($p < 0,05$) ишонarli камайиб, ЧҚ ҚОФ мос равишда 58,4 дан 60,8 % га; 53,7 дан 58,6 % га кўтарилди ($p < 0,05$). (3-,4-расм).

ЧҚ гипертрофияси СЮЕда хавфли оқибатлар юзага келишига сабабчи омиллардан бири бўлиб, унинг регрессиясига эришиш касаллик кечишида ижобий самара беради. Кузатувдаги беморларнинг ЧҚМВИ 6 ой давомида даволаш негизиди I - гуруҳда статистик ахамиятли даражада ўзгармади, II – гуруҳда эса II ФСда 147,6±3,8 дан 141,1±3,6 га, III ФСда 153,3±3,2 дан 146,8±2,8 га ишонarli даражада камайишига эришилди. Бу эса миокарднинг қалинлашиши ва вазни ортишига нафақат унинг гипертрофияси, балки миокардда коллаген тўқимасининг миқдори ошганлиги ҳам сабаб бўлишини англатиб, даво негизиди систолик СЮЕ мавжуд беморларга қараганда диастолик СЮЕда ЧҚМВИнинг ишонarli камайиши яққол кўзга ташланганлиги миокардда фиброз жараёнлари жадаллигини камайганлигидан далолат беради.



3 – расм. Систолик СЮЕ (С СЮЕ) мавжуд беморларда юрак ремоделланиш кўрсаткичларини даво негизиди динамикаси

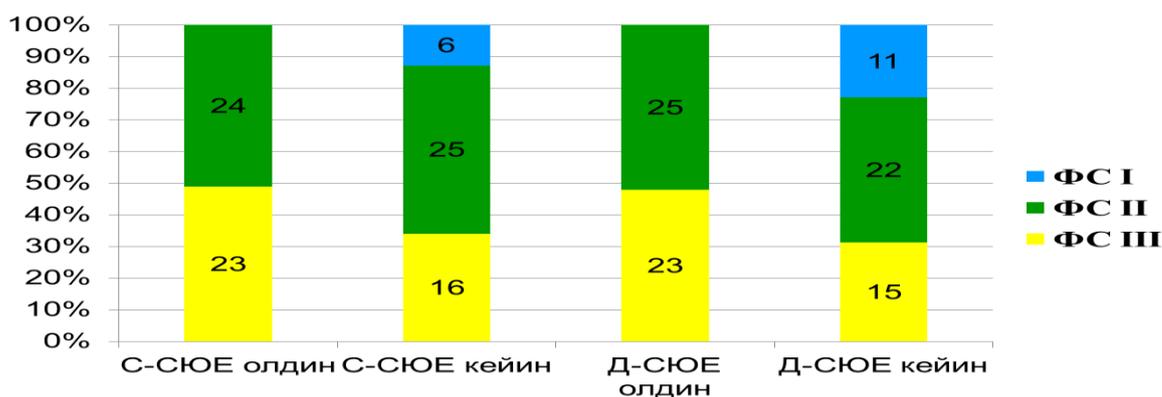


4 – расм. Диастолик СЮЕ (Д СЮЕ) мавжуд беморларда юрак ремоделланиш кўрсаткичларини даво негизиди динамикаси

Даволаш негизида фиброз жараёнлари жадаллигини ифодаловчи ММПТИ-1ни камайишини ТМҚО кўрсаткичларига таъсири баҳоланди: бунда систолик СЮЕ мавжуд беморларда статистик ахамиятли ўзгариш кузатилмади, бироқ диастолик СЮЕ мавжуд беморларда ЧҚ нинг эрта диастолик тўлиши (Е) II - III ФС да мос равишда $0,47 \pm 0,02$ дан $0,55 \pm 0,03$ га; $0,44 \pm 0,02$ дан $0,53 \pm 0,02$ га ошганлиги, ЧҚ нинг кечки диастолик тўлиши (А) эса мос равишда $0,71 \pm 0,03$ дан $0,65 \pm 0,02$ га, $0,76 \pm 0,03$ дан $0,67 \pm 0,03$ га камайганлиги, Е/А нисбати II - III ФС да мос равишда $0,66 \pm 0,09$ дан $0,84 \pm 0,04$ га; $0,57 \pm 0,09$ дан $0,79 \pm 0,07$ га ошганлиги, ЧҚ изовольюмик бўшашиш вақти (IVRT) ни 11-15% га, эрта диастолик тўлиши секинлашиши вақти (DT) ни 8 - 11% га камайганлиги аниқланди ва бу бизнинг фикримизча, миокардда фиброз жадаллиги пасайиши ҳисобига ЧҚ бўшашиш хусусиятини яхшиланганлигини аниқлатади.

Даволаш негизида ҳар иккала гуруҳдаги беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати, жисмоний юкламаларга чидамлилиги ошиши кузатилди. Беморларнинг клиник ҳолати (В.Ю.Мареев бўйича, 2000) ни баҳолаш шкаласи систолик СЮЕда 5,9 дан 4,56 балл (22%) га, диастолик СЮЕда 4,86 дан 3,48 балл (29%) га камайди ($p < 0,05$). Беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланиб, Миннесот сўровномаси бўйича, систолик СЮЕда 48,9 дан 32,7 балл (34%) га, диастолик СЮЕда 46,02 дан 25,1 балл (46%) га камайди. Беморларнинг жисмоний юкламаларга чидамлилиги 6 дақиқалик юриш синамаси натижасига кўра аниқланиб, систолик СЮЕ да 284,6 дан 355,1 метр (25%) га диастолик СЮЕ да 298,4 дан 366,9 метр (23%) га ишонarli ошди.

Даволашдан сўнг систолик СЮЕ мавжуд беморларнинг 7 нафари СЮЕ III ФСдан II ФСга, 6 нафар беморлар СЮЕ II ФСдан I ФСга, диастолик СЮЕ мавжуд беморларнинг 8 нафари СЮЕ III ФСдан II ФСга, 11 нафар беморлар СЮЕ II ФСдан I ФСга ўтиб, ижобий ўзгарди (5 - расм).



5 – расм. Даво негизида СЮЕ ФС динамикаси

Кузатувимиз СЮЕнинг ҳар иккала фенотиплари юзага келиши ва ривожланиб бориши нейрогуморал омилларнинг фаоллиги билан боғлиқлигини кўрсатди. Унинг патогенезида нафақат нейрогуморал омиллар, балки фиброз жараёнлари ҳам муҳим ўрин тутиши, фиброз маркерлари

ҳисобланган, экстрацеллюляр матриксада ортиқча коллагенлар тўпланиб боришига сабаб бўлувчи ММПТИ -1ни миқдорий кўрсаткичи СЮЕнинг ФС ошиб боришига ҳамоҳанглиги, организмдаги ортиқча коллагенларни парчаловчи ММП -1ни СЮЕнинг юқори ФСда ММПТИ -1га тескари равишда паст бўлиши, уларнинг ўзаро мувозанатини бузилганлигини ифодаловчи ММП-1/ММПТИ-1 нисбати хар иккала гуруҳда пасайганлиги ортиқча коллагенларнинг парчаланиши камайганлиги ва унинг синтези эса ошганлигини англатиб, фиброз жараёнларининг жадаллигини кўрсатади ва бу ҳолат диастолик СЮЕда яққол кузга ташланди. ММП -1 ва ММПТИ -1 нейрогуморал омиллар – альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6 ва α – УНО ва юрак ремоделланиш кўрсаткичлари билан корреляцион боғлиқлик даражаси СЮЕ ФС ошиб боришига ҳамоҳанг равишда юқори бўлиши аниқланди ва уларни касалликни авж олиб боришида муҳим ўрин тутиши маълум бўлди.

Хулоса қилиб айтганда, СЮЕнинг юзага келиши ва авж олиб боришини патогенетик механизми асосида нейрогуморал омиллар, жумладан РААТ, САТ, яллиғланиш олди цитокинларининг ўта фаоллашиши билан бир қаторда улар таъсирида ривожланган фиброз жараёнлари ётади. Миокардда ривожланган фиброз туфайли экстрацеллюляр матрикс оксиллари ҳисобига кардиомиоцитларни ўзаро электрик муносабати бузилиб, капилярлар сони камайиши ҳисобига кислород диффузияси ёмонлашади. Оқибатда тўқималарда гипоксия кучайиб, қоринчалар қисқариши (систола) ва бўшашиши (диастола) бузилишига, систолик ва диастолик СЮЕда юрак камераларини турлича ремоделланишига олиб келади. СЮЕнинг систолик ва диастолик фенотипларида фиброз жараёнлари сифат ҳамда миқдорий жиҳатдан бир биридан фарқ қилиб, патогенетик даво танланишида унга эътибор қаратилиши касалликни даволаш самарасини оширади. СЮЕ мавжуд беморларда РААТ фаоллигини АТII АТI–рецепторлари ва альдостерон рецепторлари орқали тўлиқ қамал қилиниши касалликнинг авж олиб боришини олдини олишда ва даволашда самарага эришишда долзарб ҳисобланади. Бироқ, клиник белгилари яққол ривожланган СЮЕ оғир ФС ларида кутилган самарага эришиш учун юқоридаги дори воситаларини узок муддат биргаликда қўлланилиши талаб этилади.

Шу ўринда, кузатувимизда бўлган СЮЕ мавжуд беморларга тельмисартан ва эплеренонни биргаликда буюрилиши хар иккала гуруҳда, айниқса диастолик СЮЕда ЧҚ ремоделланиши регрессияси, нейрогуморал омиллар, жумладан РААТ, яллиғланиш олди цитокинлари, фиброз маркерлари фаоллигини статистик аҳамиятли даражада пасайиши, беморлар клиник ҳолатини яхшиланиши, ҳаёт сифати ижобий ўзгариши олиб келиб, патогенетик ижобий самара берди.

Биз томондан тавсия этилган СЮЕни даволаш схемаси беморлар томонидан ижобий қабул қилинди ва у касалликни авж олиб бориши ҳамда ноҳуш оқибатлари юзага келишини олдини олади.

ХУЛОСА

«Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида фиброз жараёнларининг ўрни ва унда даволашни мувофиқлаштириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1.Систолик ва диастолик СЮЕ мавжуд беморларда қон зардобидаги фиброз маркерлари кўрсаткичлари турличалиги фарқланиб, диастолик СЮЕнинг II - III ФСда миокардиал фиброз жараёнлари яққол ривожланганлигини ифодаловчи маркерлардан ММП-1 миқдорий кўрсаткичини пасайиши ва ММПТИ-1ни кескин ошиши, ММП-1/ММПТИ-1 нисбатини камайиши исботланди;

2.Систолик ва диастолик СЮЕни кечиши ҳамда ривожланиб боришида нохуш асоратлар юзага келишида ММПТИ -1 хабарчи бўлиб, уни миқдорий кўрсаткичлари СЮЕнинг оғирлик даражасига мутаносиб равишда ошиб бориши, уни юрак ремоделланиши ва нейрогуморал омиллар, жумладан альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α - ЎНО билан ўзаро яқин боғлиқлиги маълум бўлди;

3.Систолик ва диастолик СЮЕнинг II - III функционал синфларида қон зардобидаги альдостерон миқдори ФС ошиб боришига монанд юқори бўлиши, касалликнинг авж олиб боришида яллиғланиш олди цитокинлари ҳамда фиброз маркерлари билан биргаликдаги иштироки баҳоланди;

4.СЮЕнинг систолик ва диастолик фенотипларини даволашда тельмисартан ва эплеренонни биргаликда қўлланилиши экстрацеллюляр матриксдаги ортиқча коллагенларни парчаловчи - ММП - 1 миқдорий кўрсаткичини 47 – 68% га оширди, ММПТИ – 1ни 10 – 27% га, альдостерон, ИЛ - 1, ИЛ - 6, α - ЎНО миқдорларини эса ишонarli камайтирди;

5. СЮЕ мавжуд беморларни даволашда тельмисартан ва эплеренонни биргаликда қўлланилиши юрак ремоделланиши регрессияси ва диастолик СЮЕ мавжуд беморларда ЧҚ миокардининг диастолик бўшашиш жараёнларини яхшилади ва ТМҚО кўрсаткичларини ижобий динамикаси билан номoён бўлди;

6. Диастолик СЮЕ мавжуд беморларни даволашда тельмисартан кунига 80 – 160 мг ва эплеренонни кунига 50 мгдан биргаликда қўлланилиши миокардиал фиброз жараёнлари жадаллигини пасайтиради, беморларнинг клиник ҳолати ва ҳаёт сифати яхшиланиши ҳамда жисмоний юкламаларга чидамлилиги ошишига олиб келади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.26.04.2018.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМ НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ
КАРДИОЛОГИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КУРБАНОВ АБДУКОДИР КЕНЖАЕВИЧ

**РОЛЬ ФИБРОЗНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЕЁ
ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.06 – Кардиология

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.3.PhD/Tib338

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cardiocenter.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Гадаев Абдигаффор Гадаевич, доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Тулабаева Гавхар Миракбаровна, доктор медицинских наук, профессор Кенжаев Мажид Латипович, доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в «___» часов на заседании научного совета DSc.26.04.2018.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно – практическом центре кардиологии. (Адрес: 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, д.4. Тел./Факс: (+99871) 2373157, e-mail: Info@cardiocenter.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно – практического центре кардиологии. (зарегистрирована №___). Адрес: 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, д.4. Тел/факс: (99871) 2373157.

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

Р.Д.Курбанов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, академик

Г.А.Хамидуллаева

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

А.Б.Шек

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

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день хроническая сердечная недостаточность (ХСН) считается не только медицинской, но и социальной проблемой, являясь ведущей причиной смертности и инвалидизации среди населения. Несмотря на достигнутые успехи в исследовании патогенеза и течения данного патологического процесса и применение в практике препаратов доказанной эффективности, сердечная недостаточность прогрессируя, приводит к неблагоприятным осложнениям и остается одной из самых актуальных проблем современной медицины. «В развитых странах мира ХСН составляет 1-3% от общего населения. Данный показатель меняется соответственно возрасту, связан со средней продолжительностью жизни пациента и к 70 годам достигает 20%¹». Все это определяет востребованность изучения и поиска новых методов ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики ХСН.

В настоящее время во всех странах мира проводится ряд целенаправленных научных исследований по ранней диагностике, лечению и профилактике ХСН. В связи с этим, изучение процессов, развивающихся ещё до начала клинического проявления ХСН, это нарушение баланса в нейрогуморальной системе, ранняя диагностика систолической и диастолической дисфункции миокарда, как предиктора определения тяжести заболевания, а также разработка дифференцированного лечения играет важную роль в исследованиях по данному направлению. В действительности, исследование малоизученного в настоящее время взаимного влияния процессов фиброза у больных ХСН с диастолической дисфункцией с нейрогуморальными факторами, замедление фибро - пролиферативных процессов, которые приводят к ухудшению течения заболевания, разработка мероприятий по обеспечению улучшения качества жизни у больных с ХСН остается одним из важных направлений изучения данной проблемы.

За годы независимости в нашей стране приняты масштабные целевые меры по улучшению качества медицинских услуг, оказываемых населению, особенно по ранней диагностике, дифференцированному лечению и профилактике сердечно – сосудистой заболеваний. Несмотря на достигнутое в области медицины и в соответствии со “Стратегиями действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан” на 2017-2021 годы по пяти приоритетным направлениям, важными задачами были определены повышение качества оказания медицинских и медико – социальных услуг больным сердечно – сосудистой патологией, пропаганда здорового образа

¹Агеев Ф. Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. – 2010. – Том 9, №7. – С. 96-104.

жизни среди населения, укрепление материально – технической базы медицинских учреждений, дальнейшее реформирование первичного звена здравоохранения и скорой медицинской помощи а также укрепление здоровья семьи²”. Исходя из этого, на сегодняшний день важное значение имеет проведение научных исследований по изучению механизмов процессов фиброза, разработка методов эффективного лечения направленных на уменьшение активности патогенетических факторов у больных с диастолической ХСН.

Настоящая диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3052 от 12 июня 2017 года “О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности органов здравоохранения”, № УП-3071 от 20 июня 2017 года “О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению республики Узбекистан на 2017 – 2021 годы”, а также других нормативно - правовых документов, имеющих отношение к данной области деятельности.

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

Степень изученности проблемы. Несмотря на достигнутые успехи в проводимых в ряде стран многоцентровых исследованиях по диагностике и лечению ХСН, выявление факторов, приводящих к прогрессированию заболеваний и развитию её осложнений, применение комбинации препаратов доказанной эффективности при лечении, улучшение качества жизни данных пациентов остается одной из важных направлений медицины (Мареев В. Ю., 2013). В зарубежной литературе широко описываются проводимые многочисленные исследования по изучению патофизиологии систолического и диастолического фенотипов ХСН, а также разнообразие ремоделирования миокарда при каждом фенотипе ХСН (Borlaug, B.A. et al. 2011, Van Heerebeek L. et al. 2012, Gupta A. et al. 2014, Ponikowski P. et al. 2016).

По данным исследования определено, что маркеры фиброза – матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1) и тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) играют важную роль в поражении соединительной ткани и развитии фиброзных процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях и было принято использовать их как биологический маркер поражения коллагеновой системы, а также использовать как “терапевтическую мишень” при оценке эффективности проводимой терапии лекарственными препаратами. (Соломахина Н.И., 2010; Беленков Ю.Н., 2013). По мнению соавторов (Berk B.C. va Fujiwara K., 2007)

² Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. № УП – 4947 «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 – 2021 годах». Сборник законодательных актов.

изменение количественных показателей ММП-1 и ТИМП-1 в сыворотке крови, а также резкое нарушение соотношения между ними, могут говорить о прогрессировании ХСН, а также о возможности возникновения неблагоприятных осложнений, в частности внезапной смерти.

Результаты исследований показали, что фактор некроза опухоли - α (α -ФНО), интерлейкин (IL) - 1, - 6 усиливая апоптоз кардиомиоцитов и экскрецию ТИМП-1, могут стать причиной ремоделирования миокарда (Li Y Y., 2010).

По данным многоцентрового рандомизированного исследования по использованию ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов II, β - адреноблокаторов (β -АБ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) при лечении ХСН уменьшали число возможных осложнений в результате заболевания только лишь на 30-35%.

В изученных нами ряде исследований отмечается положительное влияние ингибиторов АПФ, АРА и АМКР на конечные точки ХСН, однако вопросы влияния их на процессы фиброобразования при прогрессировании заболевания и на возникновение нежелательных осложнений у больных ХСН остается малоизученным.

На основании проведенных исследований и изученной литературы оценка влияния фиброзных процессов на формирование фенотипов ХСН, а также изучение совместного взаимодействия нейрогуморальных факторов при развитии заболевания, можно сделать вывод, что подошло время и необходимость для широкомасштабного исследования по изучению и разработке дифференцированных методов лечения диастолического фенотипа ХСН. Что в свою очередь, говорит о необходимости продолжения работы над данной проблемой.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно исследовательских работ Ташкентской медицинской академии «Поиск новых путей повышения эффективности диагностики и лечения внутренних болезней. Рациональные пути профилактики» (2015-2017 гг.).

Цель исследования является изучение роли фиброзных процессов при развитии хронической сердечной недостаточности, а также повышение эффективности и оптимизации лечения у больных ХСН.

Задачи исследования:

провести сравнительную оценку патогенетического значения маркеров фиброза миокарда при различных функциональных классах систолической и диастолической ХСН;

изучить взаимодействие фиброзных процессов и нейрогуморальных факторов при различных ФК систолической и диастолической ХСН;

определить концентрации альдостерона в сыворотке крови у больных с ХСН и провести анализ его влияния на течение систолической и

диастолической ХСН;

оценить взаимосвязь α -ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6 с нейрогуморальными факторами при различных ФК у больных с систолической и диастолической ХСН;

провести сравнительную оценку совместного применения телмисартана и эплеренона на клиническое течение, качество жизни и переносимость физических нагрузок у больных с систолической и диастолической ХСН;

разработать оптимальную тактику ведения больных с диастолической ХСН с учетом полученных результатов.

Объект исследования составили 95 больных со II, III ФК ХСН, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, а также группа контроля - 20 практически здоровых добровольца.

Предметом исследования явились венозная кровь, в которой определяли содержание маркеров фиброза - ММП-1, ТИМП-1, нейрогуморальные факторы - альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО, показатели ЭХОКГ.

Методы исследования. Исследования в диссертации проведены с использованием общеклинических, биохимических, иммуноферментных, ультразвуковых и электро- и эхокардиографических, а также статистических методов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в республике доказано, что у больных с высокими функциональными классами диастолической ХСН имеют место изменения показателей маркеров фиброза: выявлено снижение уровня ММП-1 и резкое увеличение показателей ТИМП-1, что говорит о прогрессировании процессов фиброза миокарда у данной категории пациентов;

доказано, что показатели нейрогуморальных факторов ТИМП-1 и альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО ассоциированы повышаются с увеличением степени тяжести ХСН и оказывают отрицательное действие на ремоделирование миокарда;

обосновано совместное применение телмисартана и эплеренона при лечении систолического и диастолического фенотипов ХСН, что привело к изменению показателей маркеров фиброза: повышению уровня ММП-1, которая расщепляет излишние коллагены во внеклеточном матриксе и уменьшению показателей гуморальных факторов - ТИМП-1, альдостерона, ИЛ - 1, ИЛ - 6, α -ФНО, которые способствуют избыточному накоплению коллагенов в организме;

патогенетически обоснованы результаты дифференцированного лечения больных с диастолической ХСН. На фоне лечения было отмечено замедление скорости процессов миокардиального фиброза, регрессия процессов ремоделирования миокарда, улучшение качества жизни, повысилась толерантность к физической нагрузке у данной категории больных.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

В работе доказано, что при систолическом и диастолическом фенотипах ХСН раннее выявление уровней миокардиальных маркеров фиброза ММП-1, ТИМП-1, отношения ММП-1/ТИМП-1, альдостерона, провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО в сыворотке крови, играет важную роль в прогнозе и профилактике неблагоприятных исходов, а также в подборе дифференцированного патогенетического лечения;

При выявлении у больных со II-III ФК диастолической ХСН повышенных показателей ТИМП-1 совместное применение в лечении телмисартана 80 - 160 мг (2 раза) и эплеренона по 50 мг /сут показало улучшение гемодинамических показателей, привело к регрессии патологического ремоделирования ЛЖ, положительную динамику показателей трансмитрального потока крови (ТМПК), улучшение клинического состояния больных, качества их жизни и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными, апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов, теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научно-практическая значимость результатов исследования.

Научно-практическая значимость результатов исследования заключается в следующем: определение уровня маркеров фиброза в сыворотке крови - ММП-1 и ТИМП-1, нейрогуморальных факторов, в частности альдостерона, ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО, играющих важную роль в течении и прогрессировании процессов миокардиального фиброза по сравнению с другими неинвазивными методами оказалось наиболее информативным и дает возможность проводить динамическое наблюдение, создает условия для оценки эффективности проводимой патогенетической терапии, совместное применение у обоих фенотипов ХСН АРА и АМКР оказало положительное влияние на гемодинамику и нейрогуморальный фон, замедление прогрессирования заболевания, отмечена регрессия процессов ремоделирования ЛЖ, у больных диастолической ХСН улучшились процессы диастолического расслабления ЛЖ.

Практическая значимость полученных результатов для притворения практических рекомендаций в практику выражается в замедлении прогрессирования ХСН на фоне проводимого лечения, раннее прогнозирование и профилактика неблагоприятных исходов, что в конечном счете приводит к оптимизации методов лечения данной патологии. Данные результаты могут помочь прогнозировать и заниматься профилактикой

повторных госпитализаций, уменьшить возможное количество внезапных смертей, а также привести к улучшению качества жизни, повышению толерантности к физическим нагрузкам и удлинению средней продолжительности жизни

Внедрение результатов исследования. На основании результатов научного исследования по изучению роли фиброзных процессов при развитии ХСН и оптимизации её лечения было издана и одобрена методическая рекомендация на тему “Оценка динамики показателей маркеров фиброза и гемодинамических показателей у больных с ХСН на фоне патогенетической терапии” (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-д/76 от 6 апреля 2018 года). Данные методические рекомендации посвящены изучению нарушения обмена коллагена и выявлению маркеров фиброза у больных ХСН, современной диагностике процессов фиброза у больных с систолическим и диастолическим фенотипом ХСН; динамическое наблюдение за изменением данных показателей дали возможность мониторировать этапы течения заболевания и выбирать в зависимости от этого тактику лечения.

Наши наблюдения показали важную патогенетическую роль фиброзных процессов при развитии сердечной недостаточности и различия их у больных с систолическим и диастолическим фенотипами ХСН, улучшение качества и эффективности лечения на фоне совместного приема препаратов обладающих антифибротическим действием, привело к увеличению длительности и качества жизни у больных с диастолической ХСН. Результаты исследования по совершенствованию диагностики и лечению ХСН внедрены в практическое здравоохранение, в частности отделениях кардиологии, кардиореанимации и кардиореабилитации 3-клиники ТМА, во 2 Республиканской клинической больнице (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/98 от 23 мая 2018 года). Полученные результаты данного исследования предоставили возможность для повышения эффективности дифференцированного лечения ХСН, улучшению клинического состояния и качества жизни больных, а также уменьшения влияния процессов фиброза на развитие и прогрессирование фенотипов сердечной недостаточности.

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 18 научных трудов, из них 6 научных статей, в том числе 5 в республиканских и 1 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторской диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **“Современные взгляды на развития ХСН”** описан литературный обзор. Здесь представлены основные патогенетические этапы развития ХСН, основные методы обследования и тактика лечения, в частности развитие систолического и диастолического фенотипов ХСН, возникшей в результате активации нейрогуморальных факторов, расписаны количественные и качественные показатели процессов фиброза, последовательно изложены результаты всех изучаемых вопросов и подчеркнута важность и актуальность изучения выдвигаемой проблемы.

Во второй главе диссертационной работы **“Клиническая характеристика больных и методы исследования”** представлены объект, предмет, материалы и методы исследования, а также статистические методы, с помощью которых проводилась оценка полученных результатов.

В исследование включено 95 больных с ХСН, 20 практически здоровых – группа контроля. Диагноз ХСН верифицировали на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и лабораторно-инструментального исследования, на основании классификации Стражеско-Василенко и его функциональных классов на основании Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New - York Heart Association, 1964) а также на основании теста шестиминутной ходьбы.

Все больные на основании гемодинамических изменений и ЭХОКГ поделены на 2 группы: I - группа 47 человек (24 –с ХСН II ФК, средний возраст $64,5 \pm 1,43$ лет, 13 мужчин и 11 женщин; 23 человека – ХСН III ФК, средний возраст $63,5 \pm 1,7$ года, 15 мужчин и 8 женщин) со сниженной фракцией выброса (систолическая ХСН, ФВ < 40%) больных; II – группа 48 человек (25 - с ХСН II ФК, средний возраст $64,5 \pm 1,2$ года, 10 мужчин и 15 женщин; 23 пациента - с ХСН III ФК, средний возраст $64 \pm 1,3$ года, 13 мужчин и 10 женщин) с сохраненной фракцией выброса (диастолическая ХСН, ФВ > 50%). В каждой группе причиной развития ХСН явилась ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь. Больные I группы перенесшие инфаркт миокарда в течение 6 мес 19 больных (40,4%), перенесшие аортокоронарное шунтирование 5 человек (10,6 %), больные с нарушениями ритма 12 человек (25,5 %). Кроме того, были выявлены коморбидные состояния: ожирение - 13 (27,6%), анемия - 4 (8,5%) пациента. Во II группе перенесшие инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев

составили 17 человек (36,1%), с нарушением ритма – 10 пациентов (21,3%). У данной группы пациентов у 17 (36,1%) человек было выявлено ожирение.

Больные, принимавшие участие в исследовании на протяжении 6 месяцев получали представитель АРА - телмисартан и АМКР– эплеренон, в соответствие со стандартами принятыми Европейской ассоциацией кардиологов от 2013 г. для лечения ХСН (АРА или ИАПФ, β -адрено-блокаторы, АМКР).

Так I группа больных получала телмисартан по 80 мг/сут (в два приема), II группа получала 80 мг, при хорошей переносимости доза препарата увеличивалась до 160 мг/сут (средняя суточная доза составила $124,3 \pm 25,6$ мг). В обеих группах больные принимали эплеренон по 25 – 50 мг (средняя суточная доза составила $37,4 \pm 5,7$). Всем больным проводились обследования до лечения и через 6 мес после лечения - общеклинические, биохимические и иммуноферментные анализы - определяли содержание в крови ММП-1, ТИМП-1, альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО и инструментальные исследования - ЭКГ, эхокардиография (ЭХОКГ). Кроме того было оценено клиническое состояние больных (по модификации В.Ю.Мареева, 2000), качество жизни (Миннесотский опросник, T. Rector, J. Sohn, 1985), тест на толерантность к физической нагрузке (тест шестиминутной ходьбы).

Имуноферментные исследования были проведены в лаборатории иммунопатологии на базе Республиканского иммунологического научного центра. Определение матриксной металлопротеиназы (ММП-1) в сыворотке крови определяли по “сэндвич” методу иммуноферментного анализа с помощью реагентов “AbFrontier human MMP-1 ELISA” (Южная Корея), определение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов “Human TIMP-1 ELISA” (Австрия). Альдостерон определяли методом иммуноферментного анализа с помощью реагента “DBC Aldosterone ELISA” (Канада). Провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью реагентов “eBioscience (Bender Med Systems)”.

ЭхоКГ проводилось трансторакальным методом с помощью аппарата Toshiba SSH-YO (60) А (Япония), с датчиком 3,5 Мгц. С целью получения полного представления о строении сердца, обследование проводилось в режиме М и В в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографов (ASE, 2015). В процессе обследования были выявлены следующие параметры : конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка (КДР и КСР ЛЖ), конечный систолический и диастолический объемы (КДО и КСО), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), размер левого желудочка, фракция выброса ЛЖ по Simpson (ФВ), ударный объем (УО) – разница между КДО и КСО, по формуле R. V. Devereux

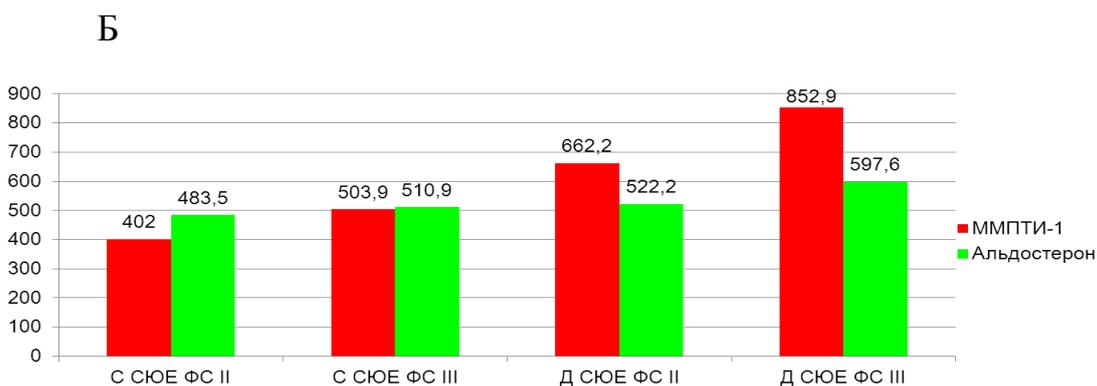
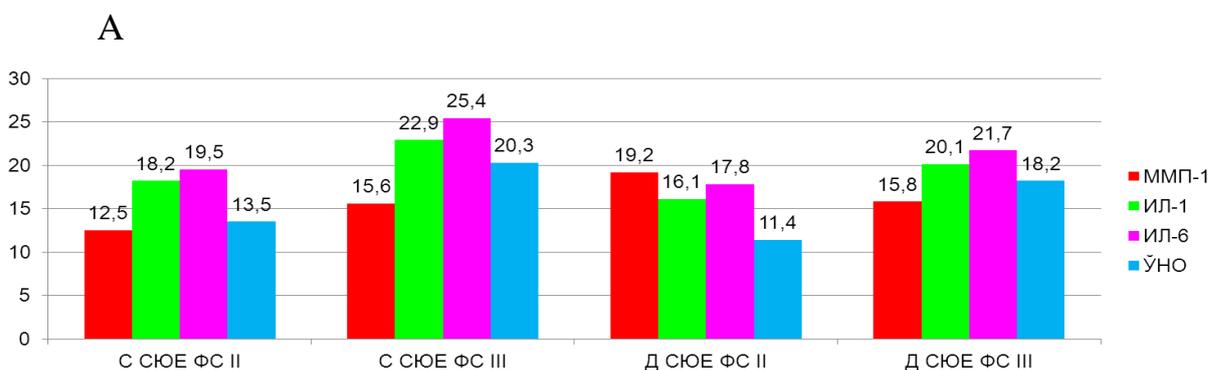
высчитывали массу миокарда левого желудочка $ММЛЖ=0,8 (1,04 (КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3 - КДР^3) + 0,6$ г. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – ММЛЖ высчитывается относительно площади поверхности тела человека: $ИММЛЖ=ММЛЖ / S$ тела, $г/м^2$. Ремоделирование миокарда левого желудочка выявляли по относительной толщине стенки левого желудочка. $ОТСЛЖ = ТМЖП + ТЗСЛЖ / КДР$. Структурное - геометрическое ремоделирование ЛЖ по А. Ganau (1992) различают следующим образом: нормальная геометрия левого желудочка $ИММЛЖ=N$, $ОТСЛЖ<0,42$; концентрическая гипертрофия $ИММЛЖ>N$, $ОТСЛЖ>0,42$; концентрическое ремоделирование $ИММЛЖ =N$, $ОТСЛЖ >0,42$; эксцентрическая гипертрофия $ИММЛЖ>N$, $ОТСЛЖ <0,42$.

Диастолическую дисфункцию ЛЖ диагностировали методом доплер эхокардиографии, путем исследования легочных вен с помощью определения показателя ТМПК. При оценке показателя ТМПК использовали показатели раннего (Е) и позднего (А) наполнения ЛЖ, их отношение (Е/А), изоволюмическое расслабление (IVRT), время замедления диастолического наполнения ЛЖ (DT). Диастолическая дисфункция ЛЖ делится на 3 типа: I тип – замедление расслабления левого желудочка, II тип – псевдонормализация, III тип - рестриктивный. При этом - $E/A \leq 1$, $IVRT>110$ мс и $DT>240$ мс; III тип - $E/A > 1,6$, $IVRT<70$ мс и $DT<150$ мс (Nagueh SF., 2009).

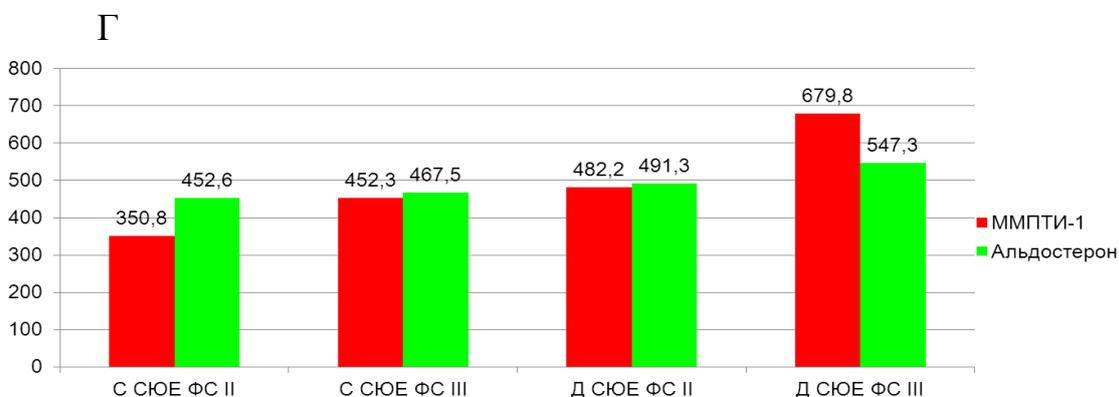
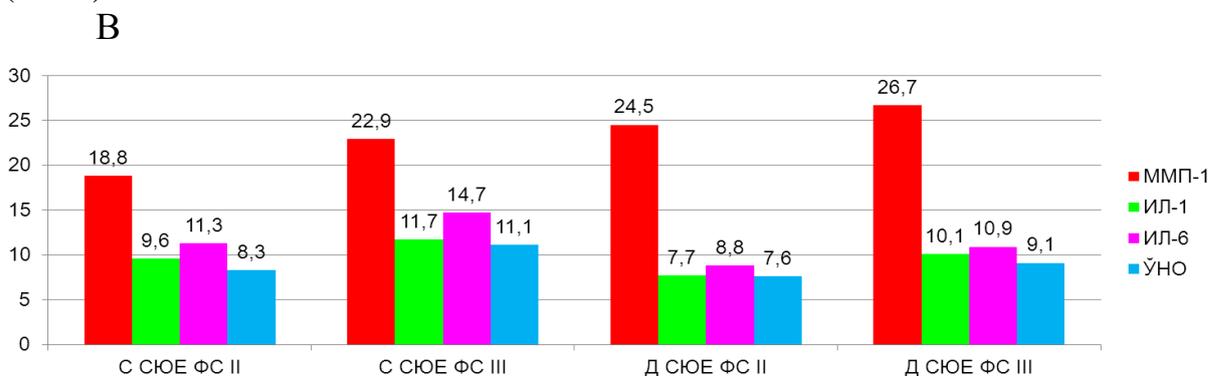
Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакетной компьютерной программы MS Excel (2010). Все приведенные в таблице показатели высчитывали по средней арифметической и стандартной ошибке ($M \pm m$). Достоверность межгруппового различия определялась с использованием критерия Стюдента для парных и непарных различий. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона и определением его значимости по таблицам достоверности.

В третьей главе диссертации **“Роль фиброзных процессов и нейрогуморальных факторов при систолическом и диастолическом фенотипе ХСН и пути её коррекции”** описана взаимосвязь маркеров фиброза с ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО, альдостероном и между собой, влияние их на ремоделирование миокарда, на центральную гемодинамику, клиническое состояние больного, качество жизни и толерантность к физической нагрузке, а также оценена динамика данных показателей на фоне лечения в течение 6 месяцев.

Проведенные исследования показали, что при систолическом и диастолическом фенотипах ХСН до лечения отмечается изменение в равновесии показателей маркеров фиброзных процессов, отмечается резкое повышение активности показателей нейрогуморальных факторов соответственно росту функциональных классов ХСН. (1-, 2- рисунок).



1-рисунок (А,Б). Показатели нейрогуморальных факторов в сыворотке крови у больных с систолической (С ХСН) и диастолической (Д ХСН) до лечения (n=95)



2 – расм. (В,Г). Показатели нейрогуморальных факторов в сыворотке крови у больных с систолической (С ХСН) и диастолической (Д ХСН) после лечения (n=95)

До лечения в первой группе больных с систолической ХСН в сыворотке крови выявлено снижение показателей ММП-1 во II - III ФК соответственно, до 12,5 - 15,6 нг/мл (нижняя граница референсных значений), и увеличение показателей ТИМП-1 соответственно, до 402,0 - 503,9 нг/мл, что в 4,6 - 5,8 раз выше референсных показателей ($P < 0,001$). Во II - группе больных с диастолической ХСН в сыворотке крови показатели ММП-1 составили во II - III ФК соответственно, $19,23 \pm 0,72 - 15,92 \pm 1,93$ нг/мл (на уровне референсных показателей) ($P > 0,05$), а также показатели ТИМП-1 составили соответственно $662,2 \pm 13,78 - 852,98 \pm 17,31$ нг/мл, что в 7,6 - 9,8 раз выше референсных значений ($P < 0,001$).

Если в проведенных исследованиях мы наблюдали увеличение процессов фиброза, о чем говорит уменьшение показателей ММП-1 и повышение ТИМП-1, то при расщеплении коллагена мы увидели противоположные значения. У обследуемых больных выявлено, что показатели расщепляющие избыточный коллаген - ММП-1 были на нижней границе референсных значений, а в результате блокады активности ММП-1 отмечалась высокая активность показателя процессов фиброза, в частности ТИМП-1. При этом повышение показателей ТИМП-1 у больных с диастолической ХСН по сравнению с систолической ХСН на 64 - 69 %, говорит о более явном прогрессировании процессов фиброза у больных с диастолической ХСН. Наряду с этим повышение в сыворотке крови у больных с ХСН показателей ТИМП-1 соответственно росту функционального класса ХСН, а пребывание показателей ММП-1 на нижних границах референсных значений говорит о прогрессировании заболевания и риске развития возможных неблагоприятных исходов и осложнений.

На протяжении 6 месяцев лечения уровень ТИМП-1 достоверно уменьшился при систолической ХСН на 10 - 13%, а при диастолической ХСН на 20 - 27%, содержание же показателя расщепляющего избыточный коллаген ММП-1 статистически значимо увеличилось при систолической ХСН на 47-50%, а при диастолической на 28 - 68 % по сравнению с первичными показателями ($p < 0,05$). Все это говорит о реверсии процессов фиброза и уменьшение риска возникновения неблагоприятных исходов и осложнений.

До лечения содержание альдостерона в сыворотке крови I группы больных ХСН во II ФК составило $483,5 \pm 54,4$ нг/мл, что по сравнению с группой контроля в 8,7 раз больше. В III ФК больных с ХСН с явно выраженной клинической симптоматикой содержание альдостерона составило $510,94 \pm 20,8$ нг/мл, что по сравнению с группой II ФК в 5,7% выше, и по сравнению с группой контроля в 9,2 раза больше ($P < 0,05$).

Его содержание во II группе II ФК составило $522,3 \pm 36,7$ нг/мл, что по сравнению с группой контроля в 9,4 раза больше, а у больных с явно выраженной клинической симптоматикой ХСН III ФК составило $597,6 \pm 20,1$ нг/мл, что по сравнению с больными II ФК на 14 %, а по сравнению с группой контроля в 10,7 раз выше, соответственно ($P < 0,05$).

На фоне лечения содержание альдостерона в сыворотке крови по сравнению с референсными значениями (55,4 [42 ; 124,6]) достоверно снизились: у больных с систолической ХСН на 7 - 9,3 %, а в группе с диастолической ХСН на 6,3 - 9,1% . Результаты исследования показали, что в обеих группах содержание альдостерона повышено, соответственно росту ФК ХСН, это более явно выражено в группе с диастолической ХСН, что говорит о прогрессировании процессов фиброза в миокарде у данных пациентов. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в обеих группах также было завышенным: так в I группе больных с II - III ФК содержание ИЛ-1 повысилось на $18,2 \pm 1,3 - 22,9 \pm 0,8$ нг/мл ($P < 0,01$), ИЛ - 6 на $19,5 \pm 0,5 - 25,4 \pm 0,6$ нг/мл ($P < 0,001$), α -ФНО на $13,5 \pm 0,6 - 20,3 \pm 0,7$ нг/мл ($P < 0,001$), соответственно. В II группе II-III ФК содержание ИЛ-1 достоверно повысилось на $16,1 \pm 1,47 - 20,1 \pm 1,1$ нг/мл ($P < 0,05$), ИЛ-6 на $17,8 \pm 0,61 - 21,7 \pm 0,9$ нг/мл ($P < 0,001$), α -ФНО на $11,4 \pm 0,76 - 18,2 \pm 0,4$ нг/мл ($P < 0,001$), соответственно.

На фоне лечения содержание в сыворотке крови ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО достоверно снизилось у больных с систолической ХСН в 1,7-1,9, при диастолической ХСН в 1,5 – 2,0 ($p < 0,05$).

Такое плеiotропное действие телмисартана и эплеренона у больных ХСН можно объяснить уменьшением концентрации альдостерона и стимулирующих АТ II провоспалительных цитокинов, увеличением выработки эндотелина-1, а также препятствием созревания преадипоцитов, которые участвуют в синтезе цитокинов.

1-таблица

Корреляционная связь ТИМП-1 с нейрогуморальными факторами у больных с систолическим и диастолическими фенотипами ХСН

Показатели	I группа (систолическая ХСН)		II группа (диастолическая ХСН)	
	ХСН ФК II, n=24	ХСН ФК III, n=23	ХСН ФК II, n=25	ХСН ФК III, n=23
ММП -1	-0,07	- 0,27	- 0,64	-0,66
Альдостерон	0,07	0,11	0,42	0,45
Интерлейкин – 1	0,48	0,51	0,52	0,57
Интерлейкин – 6	0,35	0,39	0,68	0,7
ФНО -Альфа	0,28	0,37	0,52	0,58

В процессе исследования была выявлена достоверная корреляционная связь. Так в I группе больных с систолической ХСН в III ФК между ТИМП-1 с ММП-1 слабо отрицательная связь ($r = -0,27$), во II группе (диастолическая ХСН) у больных со II – III ФК статистически значимая резко отрицательная связь соответственно, ($r = -0,64$; $-0,66$, $P < 0,001$), и только лишь во II группе с II – III ФК с показателями альдостерона умеренно положительная

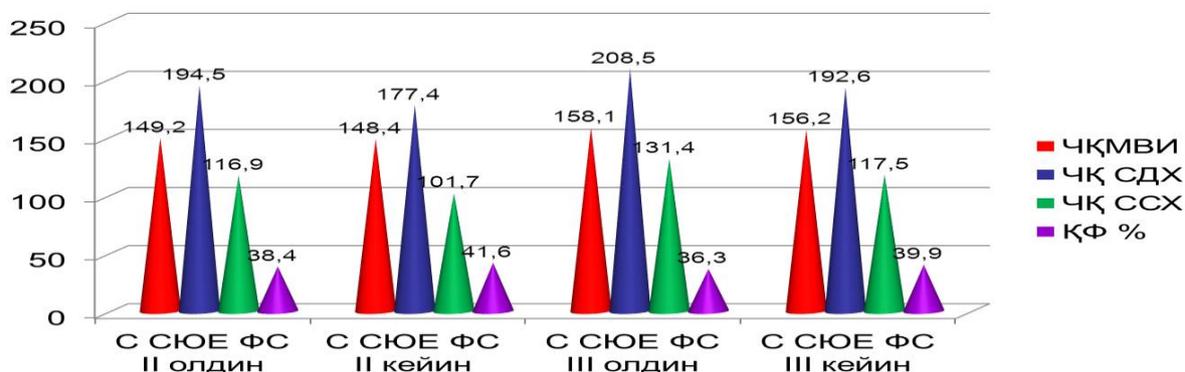
(соответственно, $r = 0,42; 0,45, P < 0,01$), в I - группе интерлейкин -1 с интерлейкином – 6 – умеренно положительная (соответственно, $r = 0,48; 0,51, P < 0,01$ и $r = 0,35; 0,39, P < 0,05$), во II – группе резко положительная ($r = 0,52; 0,57, P < 0,001$ и $r = 0,68; 0,70, P < 0,001$), с α -ФНО у I – группы больных умеренно положительная ($r = 0,37, P < 0,05$), а во 2 – группе резко положительная ($r = 0,52; 0,58, P < 0,001$). (1-таблица). У наблюдаемых больных с ХСН в обеих группах с высоким функциональным классом выявлена активация нейрогуморальных факторов, которые непосредственно напрямую участвуют в обмене коллагена, выраженная корреляционная связь между ними свидетельствует об ускорении процессов фиброза и эти процессы были явно выражены во II группе больных (с диастолической ХСН).

При изучении корреляционной связи между ТИМП-1 и показателем ремоделирования миокарда у больных с систолической ХСН со II - III ФК КДО, КСО, ТМЖП и ОТСЛЖ (соответственно $r = 0,41- 0,42, p < 0,05, r = 0,40 - 0,43, p < 0,05, r = 0,34 - 0,36, p > 0,05, r = 0,32-0,35, p > 0,05$) выявлена положительная связь, в III ФК ФВЛЖ ($r = - 0,42, p < 0,05$) отрицательная, ИММЛЖ ($r = 0,41, p < 0,05$) выявлена достоверная положительная связь. ММП-1 во II - III ФК с КДО и КСО (соответственно $r = 0,39- 0,41, p < 0,05, r = 0,39 - 0,40, p < 0,05$) достоверно положительная связь, в III ФК с ИММЛЖ ($r = 0,39, p < 0,05$) выявлена положительная корреляционная связь. ТИМП-1 у больных с диастолической ХСН во II - III ФК с КДО, КСО, ТМЖП, ОТСЛЖ и поздним диастолическим наполнением ЛЖ (соответственно $r = 0,44 - 0,49, p < 0,05, r = 0,47 - 0,51, p < 0,001, r = 0,39 - 0,58, p < 0,001, r = 0,39 - 0,55, p < 0,001$ и $r = 0,41, p < 0,05$) достоверно положительная связь, с ФВ ЛЖ отрицательная ($r = - 0,40 - 0,48, p < 0,05$), с ТЗСЛЖ во III ФК ($r = 0,43, p < 0,05$) выявлена положительная связь. ММП -1 во II - III ФК КДО и КСО (соответственно $r = 0,41- 0,44, p < 0,05, r = 0,39 - 0,43, p < 0,05$) достоверно положительная, в III ФК с ИММЛЖ, ФВ ЛЖ ($r = 0,39, p < 0,05, r = 0,46, p < 0,05$) положительная, с ОТСЛЖ и ТМЖП ($r = - 0,44, p < 0,05$ и $r = 0,47, p < 0,05$) выявлена отрицательная корреляционная связь, с другими показателями достоверной связи выявлено не было. Основываясь на результатах исследования, мы пришли к выводу, что усиление корреляционной связи ММП-1 и ТИМП-1 с показателем ремоделирования миокарда ассоциировано увеличению ФК ХСН, что играет важную роль в прогрессировании заболевания.

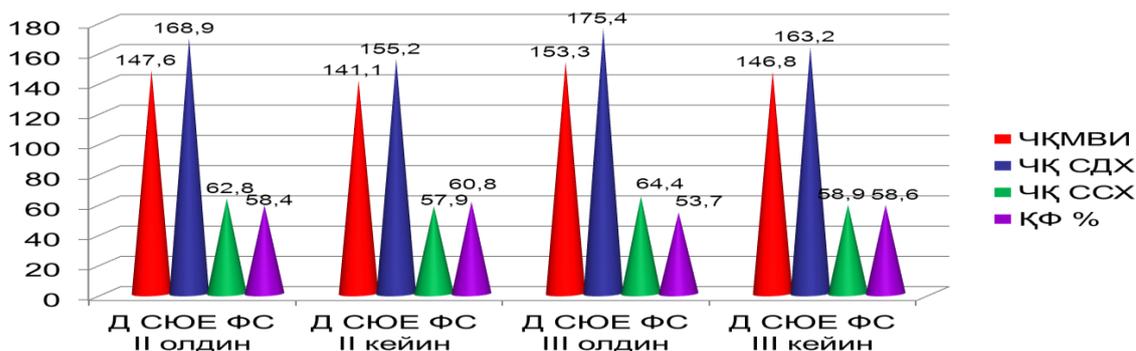
Изменение у больных с ХСН в сыворотке крови отношения ММП-1 / ТИМП-1 играет важную роль в определении степени нарушений в коллагеновом обмене. Уменьшение значения данного отношения говорит о явно выраженных процессах фиброза. (E. Cavusoglu et al, 2006).

В нашем исследовании отношение ММП-1/ТИМП-1 равнялось референсным значениям 0,14. Это отношение в I группе больных во II - III ФК составило 0,031 - 0,03 соответственно, во II группе больных во II - III ФК составило 0,028 - 0,017 соответственно. В данном случае показатели отношения уменьшались с увеличением ФК ХСН, при чем более выражено у больных с диастолической ХСН.

При наблюдении у больных с систолической ХСН ремоделирование миокарда имеет эксцентрический тип (ИММЛЖ > N, ОТСЛЖ < 0,42), на фоне лечения: у больных II - III ФК КДО ЛЖ с 194,5 мл до 177,4 мл; с 208,5 мл до 192,6 мл, соответственно (p<0,05) и КСО ЛЖ с 116,9 мл до 101,7 мл; с 131,4 мл до 117,5 мл соответственно (p<0,05), достоверно снизилось, ФВЛЖ с 38,4 до 41,6 %; с 36,3 до 39,9% (p<0,05) соответственно повысилось. У 40 больных с диастолической ХСН отмечал концентрическая гипертрофия миокарда (ИММЛЖ > N, ОТСЛЖ > 0,42), у 8 больных выявлена концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ = N, ОТСЛЖ > 0,42), на фоне лечения : у больных с II - III ФК КДО ЛЖ, достоверно снизилось с 168,9 мл до 155,2 мл; с 175,4 мл до 163,2 мл, соответственно (p<0,05) и КСО ЛЖ с 62,8 мл до 57,9 мл; с 64,4 мл до 58,9 мл, соответственно (p<0,05), ФВ ЛЖ повысилось с 58,4 до 60,8 %, ; с 53,7 до 58,6 % соответственно (p<0,05). (3-,4-рисунок).



3 – рисунок. Динамика показателей ремоделирования миокарда на фоне лечения у больных с систолической ХСН (С ХСН)



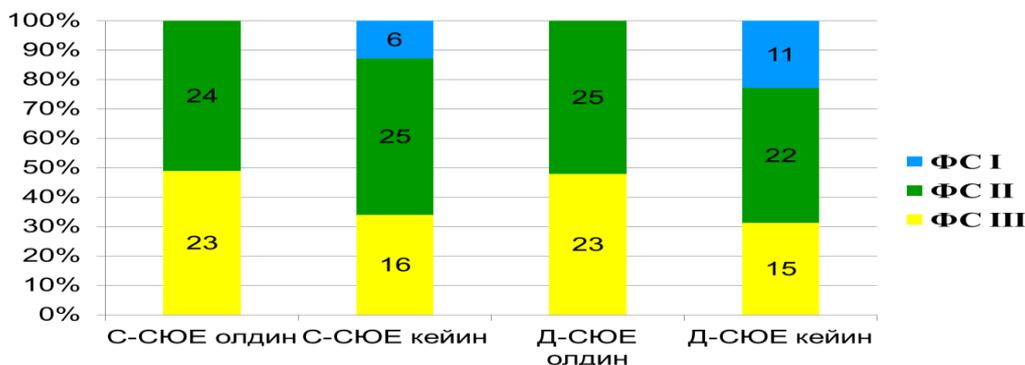
4 – рисунок. Динамика показателей ремоделирования миокарда на фоне лечения у больных с диастолической ХСН (Д ХСН).

Гипертрофия левого желудочка, является одной из причин, приводящих к серьёзным осложнениям и исходам ХСН, и достижение регрессии ГЛЖ оказывает положительный эффект на течение заболевания. На протяжении 6 месяцев наблюдения и лечения у исследуемых больных ИММЛЖ в I группе статистически не изменился, во II группе же больных II

ФК достоверно снизилось с $147,6 \pm 3,8$ до $141,1 \pm 3,6$, в III ФК с $153,3 \pm 3,2$ до $146,8 \pm 2,8$. В свою очередь можно думать что к утолщению и увеличению массы миокарда приводит не только гипертрофия кардиомиоцитов, но и увеличение количества коллагеновой ткани. На фоне лечения в группе с диастолической ХСН по сравнению с систолической ХСН ИММЛЖ достоверно уменьшался, что в свою очередь говорит о замедлении прогрессирования фиброзных процессов.

На фоне лечения оценивалось влияние ТИМП-1, который свидетельствует о выраженности процессов фиброза на ТМПК. Уменьшение ТИМП-1 влияло на показатели ТМПК следующим образом: при этом у больных с систолической ХСН статистически значимых изменений выявлено не было, только лишь у больных с диастолической ХСН раннее наполнение левого желудочка увеличилось (Е) во II - III ФК с $0,47 \pm 0,02$ до $0,55 \pm 0,03$; с $0,44 \pm 0,02$ до $0,53 \pm 0,02$, соответственно, а позднее диастолическое наполнение (А) снизилось с $0,71 \pm 0,03$ до $0,65 \pm 0,02$, с $0,76 \pm 0,03$ до $0,67 \pm 0,03$, соответственно, а отношение Е/А во II - III ФК соответственно повысилось с $0,66 \pm 0,09$ до $0,84 \pm 0,04$; с $0,57 \pm 0,09$ до $0,79 \pm 0,07$, время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) снизилось до 11 - 15%, а время раннего диастолического наполнения (DT) на 8 - 11% , по нашему мнению это связано с уменьшением выраженности фиброзных процессов, что улучшает расслабление левого желудочка.

На фоне лечения в обеих группах отмечалось улучшение клинического состояния, качества жизни и толерантность больных к физической нагрузке. Оценивая клиническое состояние больных по шкале (В.Ю.Мареева, 2000) было отмечено уменьшение показателей у больных с систолической ХСН с 5,9 до 4,56 балла (22%) , у больных с диастолической ХСН с 4,86 до 3,48 балла (29%) ($p < 0,05$). Улучшилось и качество жизни больных, при этом по Миннесотскому опроснику, у больных с систолической ХСН показатели уменьшились с 48,9 до 32,7 балла (34%), у больных с диастолической ХСН с 46,02 до 25,1 баллов (46%). Оценивая толерантность к физической нагрузке при помощи теста 6 минутной ходьбы, было отмечено достоверное повышение показателей при систолической ХСН с 284,6 до 355,1 метра (25%) , а при диастолической ХСН с 298,4 до 366,9 метров (23%).



5 – рисунок. Динамика ФК на фоне проводимого лечения

После проведенного лечения у 7 больных с систолической ХСН отмечалась положительная динамика. Так больные с ХСН III ФК перешли во II ФК, 6 больных ХСН с II ФК в I ФК, 8 больных с диастолической ХСН III ФК перешли во II ФК, 11 пациентов с ХСН II ФК перешли в I ФК (5 – рисунок). Таким образом, наши наблюдения показали, что развитие и прогрессирование обоих фенотипов ХСН связано с активацией нейрогуморальных факторов.

В патогенезе ХСН участвуют не только нейрогуморальные факторы, но также важное место занимают процессы фиброза, повышение ТИМП-1, накапливающая остаточный коллаген из экстрацеллюлярного матрикса, параллельно с ростом ФК ХСН, и противоположное резкое снижение уровня ММП-1, отвечающего за расщепление избыточного коллагена, в высоких ФК ХСН.

В обеих группах было отмечено нарушение равновесия между нейрогуморальными факторами и отношение ММП-1/ТИМП-1. В обеих группах показатели были снижены, снижено и расщепление избыточного коллагена, отмечалось увеличение его синтеза, все это доказывало выраженность и прогрессирование процессов фиброза и это состояние было более выражено у больных с диастолической ХСН.

Повышение показателей ТИМП-1 и нейрогуморальных факторов - альдостерона, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , снижение уровня ММП-1, находящихся в тесной корреляционной связи с показателями ремоделирования миокарда ассоциировался с увеличением ФК ХСН, что играет важную роль в прогрессировании заболевания.

Делая заключение, можно сказать, что в основе патогенеза возникновения и прогрессирования ХСН лежат нейрогуморальные факторы, имеют большое значение РААС, САС, резкая активация провоспалительных цитокинов и развивающиеся процессы фиброза. В результате развивающегося фиброза нарушается электрическое взаимоотношение между кардиомиоцитами, в результате уменьшения числа капилляров ухудшается диффузия кислорода. В итоге усиливается тканевая гипоксия, нарушается сокращение (систола) и расслабление (диастола) желудочков, и в зависимости от систолической или диастолической ХСН происходит разнообразное ремоделирование камер сердца.

У больных с систолическим и диастолическим фенотипами имеет место различия в качестве и количестве процессов фиброза, что необходимо учитывать при выборе патогенетического лечения, от чего зависит эффективность проводимой терапии. У больных с ХСН активность РААС обеспечивается альдостероновыми и АТ II АТ1-рецепторами, блокада которых предупреждает прогрессирование заболевания, что улучшает эффективность проводимой терапии. При тяжелых формах ХСН с тяжелыми ФК для достижения желаемого эффекта выше приведенные препараты приходится принимать совместно в течение длительного периода.

В нашем случае, прием исследуемыми пациентами телмисартана и эплеренона в обеих группах ХСН, особенно в группе с диастолическим фенотипом мы видим регрессию ремоделирования миокарда, статистическое достоверное снижение значений нейрогуморальных факторов, провоспалительных цитокинов, активность маркеров фиброза. Также в результате лечения мы наблюдали улучшение клинического состояния больных, изменение качества жизни в лучшую сторону, что привело к положительным патогенетическим сдвигам.

Предложенная с нашей стороны схема лечения ХСН была одобрена пациентами применение которой предупреждает прогрессирование ХСН и возникновение неблагоприятных осложнений и исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему **«Роль фиброзных процессов при хронической сердечной недостаточности и оптимизации её лечения»** представлены следующие выводы:

1. Сравнительная оценка уровней фиброзных маркеров в сыворотке крови у больных с систолической и диастолической ХСН выявили, что у пациентов II – III ФК диастолической ХСН отмечалось снижение показателя ММП-1 и резкое увеличение показателей ТИМП-1 (по сравнению с референсными значениями в 7,6 - 9,8 раз), а также снижение показателей отношения ММП-1/ТИМП-1, что подтверждает выраженное развитие процессов миокардиального фиброза.

2. В течении и прогрессировании развития систолической и диастолической ХСН, ТИМП-1 является предиктором возникновения неблагоприятных осложнений, значения которого увеличиваются пропорционально показателям тяжести ХСН. Выявлено отрицательное влияние на ремоделирование миокарда, а также тесная взаимосвязь ТИМП-1 с нейрогуморальными факторами, в частности с альдостероном, ИЛ-1, ИЛ-6, α – ФНО.

3. При систолической и диастолической ХСН со II – III ФК содержание альдостерона в сыворотке крови повышается прямо пропорционально с повышением ФК, провоспалительные цитокины с маркерами фиброза играют немаловажную роль в прогрессировании ХСН.

4. При лечении больных с систолической и диастолической ХСН совместное применение телмисартана и эплеренона привело к повышению показателей расщепления избыточного коллагена из экстрацеллюлярного матрикса - ММП - 1 на (47 – 68 %), а показатели ТИМП– 1 до (10 – 27 %), альдостерона, ИЛ - 1, ИЛ - 6, ФНО- α достоверно уменьшились.

5. У больных с ХСН при лечении телмисартаном и эплереноном отмечается регрессия ремоделирования миокарда, а у больных с

диастолической ХСН улучшение процессов расслабления ЛЖ и показателей ТМПК.

6. У больных с диастолической ХСН применение телмисартана и эплеренона приведёт к уменьшению прогрессирования процессов фиброза, к улучшению клинического состояния больных и качества жизни, а также повышению толерантности к физическим нагрузкам.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREE
DSc.26.04.2018.Tib.64.01 AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC – PRACTICAL CENTER OF CARDIOLOGY
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

KURBANOV ABDUKADIR KENJAYEVICH

**THE ROLE OF FIBROTIC PROCESSES IN CHRONIC HEART FAILURE
AND WAYS TO OPTIMIZE ITS TREATMENT**

14.00.06 - Cardiology

**ABSTRACT OF THE THESIS OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD)
MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The theme of the thesis of doctor of philosophy (PhD) is registered in the higher attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for № B2017.3.PhD/Tib338

The thesis is executed in the Tashkent medical Academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the web page of the Scientific Council (www.cardiocenter.uz) and Information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:	Gadaev Abdugaffor Gadayevich, doctor of medical Sciences, Professor
Official opponents:	Tulabaeva Gavkhar Mirakbarovna, doctor of medical Sciences, Professor Kenjayev Majid Latipovich, doctor of medical Sciences
Leading organization:	Andijan State Medical Institute

The defense of the dissertation will be held on «_____» _____ 2018 y. on «_____» at the meeting of the Scientific Council DSc.26.04.2018.Tib.64.01 at the Republican Specialized Scientific – Practical Center Of Cardiology (Adress: 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Asia street-4. Tel./Fax: (+99871) 2373157, e-mail: Info@cardiocenter.uz).

The doctor of philosophy (PhD) dissertation can be reviewed at the Information Resourse Cenrte of Republican Specialized Scientific – Practical Center of Cardiology (registered under №____). (Adress: 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Azia street-4. Tel./Fax: (+998712373157)).

The abstract of the dissertation is distributed on «_____» _____ 2018 y.
(Registry record № _____ dated «_____» _____ 2018 y).

R. D. Kurbanov
Chairman of the scientific Council for the award
academic degrees, MD, Academician

G. A. Hamidullaev
Scientific Secretary of the scientific Council for the award
of academic degrees, MD

A. B. Shek
Chairman of the scientific seminar
Council for awarding academic degrees,
MD, Professor.

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation PhD)

The aim of the study is to study the role of some neurohumoral factors in the development of myocardial fibrosis in patients with systolic and diastolic CHF and to evaluate the effectiveness of telmisartan and eplerenone in these patients.

The object of the study were 95 patients with II, III PC CHF, developed against the background of coronary heart disease and hypertension, as well as a control group - 20 healthy patients.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time it is proved that when comparing the indicators of fibrosis markers in patients with systolic and diastolic CHF, that in patients with diastolic CHF there is a decrease in the level of MMP-1 and a sharp increase in the indicators of TIMP-1, which indicates the progression of fibrogenesis in this category of patients;

It is proved that the indicators of TIMP-1 and other neurohumoral factors-aldosterone, IL-1, IL-6, α -TNF-associated increase with increasing severity of CHF and has a negative effect on myocardial remodeling;

In the progression of systolic and diastolic CHF II-III functional classes revealed the unity of pathogenesis in increasing the level of aldosterone and fibrosis markers, respectively, increasing the functional class.

For the first time it was shown that in the treatment of systolic and diastolic phenotypes of CHF, the combined use of telmisartan and eplerenone leads to a change in the indicators of fibrosis markers: an increase in the level of MMP-1, which cleaves excess collagen in the extracellular matrix and a decrease in the indicators of factors that contribute to the excessive accumulation of collagen in the body of TIMP-1, aldosterone, IL - 1, IL - 6, α - TNF.

In both groups of patients with CHF, the use of telmisartan and eplerenone had a positive effect on the regression of myocardial remodeling, and in patients with diastolic phenotype, positive dynamics in the processes of left ventricular (LV) diastolic relaxation was revealed);

In the treatment of patients with diastolic CHF as a result of combined use of telmisartan and eplerenone, the rate of myocardial fibrosis processes was slowed, as well as the improvement of the clinical condition of patients and their quality of life, increased exercise tolerance.

Implementation of research results.

On the basis of results of scientific researches on studying of influence of markers of fibrosis and neurohormonal factors on the dynamics of myocardial remodeling and clinical status in patients with CHF, in patients receiving telmisartan and eplerenone was issued and approved by the methodical grant on "Evaluation of the dynamic indicators of markers of fibrosis and hemodynamic parameters in patients with CHF on the background of pathogenetic therapy" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of 8N-R/70/10r 29 Mar 2018 года).

This manual is devoted to the study of metabolic disorders of collagen in patients with CHF, fibrosis markers, modern diagnosis of fibrosis processes depending on the systolic and diastolic phenotypes of CHF, dynamic monitoring of changes in these indicators, makes it possible to monitor the processes of the disease and choose depending on this treatment strategy.

Our observations showed an important role of fibrosis markers in the progression and course of CHF.

The results of the study were implemented in the Department of cardiology, coronary care and cardiorehabilitation 3 - clinic of TMA in the 2 Republican clinical hospital (reference No. 8N-d/76 of 6 April 2018 of the Ministry of health of the Republic of)

In addition, the results are widely used in the educational process with students, clinical residents, and masters at the Department of internal medicine № 3 of the medical and pedagogical faculty of TMA.

The structure and volume of the dissertation. Scientific research work consists of introduction, four chapters, conclusions, a list of cited literature. The volume of the thesis totals to 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Гадаев А.Г., Курбонов А.К. Систолик ва диастолик сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишининг айрим ўзига хос хусусиятлари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2015. - №3. - С.134 -138. (14.00.00; №13)

2. Гадаев А.Г., Курбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиши ва даволашга айрим янгича ёндошишлар. // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2015. - №4. - С. 81-85. (14.00.00; №5)

3. Курбонов А.К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. The Urgency of Firotic Processes in Chronic Heart Failure // World Healthcare Providers & Multidisciplinary medical journal. - 2017. Alabama, USA. -Vol.8. -№6. - P. 77-80. ISSN: 2154-0918. (14.00.00; №19)

4. Курбонов А.К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда нейрогуморал омилларга тирегис ва лайленон дори воситалари таъсирини баҳолаш // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – 2018. - №1. – С. 14 - 18. (14.00.00; №4)

5. Курбанов А.К., Исмаилова А.А. Сурункали юрак етишмовчилигида фиброз жараёнларини ривожланиб боришида альдостероннинг патогенетик ахамияти ва уни бартараф этиш йўллари // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – 2018. - №1. – С. 25 - 29. (14.00.00; №4)

6. Курбанов А.К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги кечишига фиброз маркерларининг нейрогуморал омиллар билан ўзаро ҳамжиҳатликдаги таъсирини баҳолаш // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2018. - №1. - С. 14-20. (14.00.00; №5)

II Бўлим (II часть; II part)

7. Гадаев А.Г., Рахимова М.Э. Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд бўлган беморлар нималарни билиши керак?: Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2011. – 17 бет.

8. Курбанов А.К., Гадаев А.Г. Сурункали юрак етишмовчилигини патогенетик даволашда фиброз маркерлари ва гемодинамик кўрсаткичларни баҳолаш: Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2018. - 23 бет.

9. Туракулов Р.И., Гадаев А.Г., Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигига камқонликни таъсири ва даволашни мувофиқлаштириш. Услубий тавсиянома. –Тошкент, 2018. - 32 бет.

10. Kurbanov A.K., Ermatov N.J. Clinical hemodynamic assessment of efficiency of telmisartan and eplerenon at treatment of the chronic heart failure //

XXXIX International scientific and practical conference “European research: Innovation in science, education and technology”. London, United Kingdom. April 8-9, 2018. – P. 112 – 114. ISBN 978 -1 – 948507-08-0.

11. Kurbanov A.K., Ermatov N.J. Influence of the combination therapy the blocker of AT1-receptor of the angiotensin of II with the antagonist mineralokortikoid receptors on indicators of the transmitral blood flow at the chronic heart failure with the kept fraction of // XLIV International correspondence scientific and practical conference “International scientific review of the problems and prospects of modern science and education” Boston. USA. April 24 -25, 2018. – P. 100 – 102. ISBN 978-1-948507-14-1.

12. Курбанов А.К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда миокардда ривожланган интерстициал фиброз даражасини баҳолаш // Ўзбекистон терапия ахборотномаси. -2016. - №4. - С. 35.

13. Курбанов А.К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилигининг систолик ва диастолик фенотипларида юрак ритм бузилишларини солиштирма тахлили // Ўзбекистон терапия ахборотномаси. - 2016. - №4. - С. 35 -36

14. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбанов А.К., Ашрабходжаева К.К. Выраженность интерстициального фиброза миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью с анемией // “Ички аъзолар касалликлари долзарб муаммолари” Республика илмий – амалий анжумани материаллари. 25 -26 ноябрь Тошкент, 2016 г. - Стр. 20 - 21.

15. Туракулов Р.И., Гадаев А.Г., Курбанов А.К., Разиков А.А. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда юрак ритм бузилишларини солиштирма тахлили // Ўзбекистон терапия ахборотномаси. - 2016. - №4. - С. 47 - 48.

16. Курбанов А.К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Оценка выраженности интерстициального фиброза миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью // “Ўзбекистонда кардиология ва кардиохирургияни ривожлантиришнинг илк вазифалари” Республика илмий-амалий анжуман материаллари. 25 - 26 мая 2017 года, г. Ташкент. - Стр. 190.

17. Туракулов Р.И., Гадаев А.Г., Курбанов А.К., Ашрабходжаева К.К. Значение интерстициального фиброза миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне анемии // “Ўзбекистонда кардиология ва кардиохирургияни ривожлантиришнинг илк вазифалари” Республика илмий-амалий анжуман материаллари. 25 -26 мая 2017 года, г. Ташкент. - Стр. 200.

18. Гадаев А.Г., Курбанов А.К. Роль фиброзных процессов в патогенезе хронической сердечной недостаточности и пути её коррекции // Материалы IV съезда Евразийского ассоциации терапевтов совместно с Республиканской научно – практической конференцией терапевтов Узбекистана. 18 – 19 мая 2018 года, г. Ташкент. – Стр. 44 - 45.

Автореферат “Ўзбекистон тиббиёт журналі” тахририятида
тахрир қилинди.