

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 616.12-008.311.1; 616.831-005

КОСИМОВА ДИЛАФРУЗ УМАРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У
ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА: ЗНАЧИМОСТЬ
РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПРОЖЕННОСТИ К
ТРОМБОФИЛИИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.11 - Нервные болезни

Душанбе -2023

Работа выполнена на базе кафедры неврологии, психиатрии и медицинской психологии имени профессора М.Г. Гулямова ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

Научный Руководитель: **Рахмонов Рахматулло Азизович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и медицинской психологии имени профессора М.Г. Гулямова Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино.

Научный консультант: **Шарипова Хурсанд Ядгаровна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино

Официальные аппоненты: **Нургужаев Еркын Смагулович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

Абдурахмонова Раъно Фозиловна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и основ медицинской генетики, Государственного образовательного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

Оппонирующая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 6D.КOA-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино». Адрес: 734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, р. Сино, ул. Сино 29-31, www.tajmedun.tj, +992918724088.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года

**Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент**

Джамолова Р.Дж

Введение

Актуальность темы исследования. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) относятся к числу наиболее значимых медико-социальных проблем, занимая лидирующие места по частоте встречаемости, смертности и числу случаев инвалидизации среди жителей всего земного шара [V.L. Feigin et al., 2021]. ОНМК характеризуются высокой частотой распространения, неблагоприятным прогностическим исходом, при этом лечение данной патологии требует больших финансовых расходов [И.В. Самородская и др., 2017; М.А. Пирадов и др., 2019].

Согласно результатам ряда исследований инсульт занимает лидирующее место среди патологий нервной системы, которые приводят к инвалидизации населения в г. Душанбе, частота случаев инвалидности составляет 24,5%. При этом чаще инвалидность встречается среди людей мужского пола и наиболее трудоспособного возраста, у которых имеется среднее и высшее образование [М.Г. Игамова, Р.А. Рахмонов, Ф.И. Одинаев, 2015].

Артериальная гипертония остается одним из, самых распространенных, сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и ОНМК [B. Williams et al., 2019]. В связи с тем, что длительное сохранение высокого АД является крайне неблагоприятным прогностическим фактором, ключевым механизмом, позволяющим снизить риск развития осложнений АГ, является достижение целевого уровня АД, особенно у больных резистентной артериальной гипертонией [С.В. Недогада, А.В. Сабанов, 2018; A. Kasiakogias et al., 2018].

Растущую распространённость ишемических инсультов трудно связать только учащением основных факторов кардиоваскулярного риска. В основе механизма наступления ишемического инсульта лежат атеросклеротические изменения и тромбоз артерий головного мозга [Е.С. Гайворонская и др., 2018]. Атеросклеротическое поражение сосудов чаще встречается у пожилых людей, в то время как у молодых людей основной причиной развития данной патологии являются расстройства коагулирующей системы, которые сопровождаются усилением активности тромбообразования [И.А. Вознюк и др., 2018]. По-прежнему не до конца исследованными остаются вопросы об особенностях течения ишемического инсульта и частота его распространения у лиц молодого и среднего возраста, страдающих резистентной формой артериальной гипертонии. Принимая во внимание большое значение полиморфизма генов системы регуляции агрегатного состояния крови в возникновении тромбофилии, можно предположить, что определение биохимических и/либо генетических показателей, свидетельствующих о наличии тромбофилических состояний у пациентов с резистентной формой артериальной гипертонии и ишемическим инсультом, может значительно повысить эффективность своевременной диагностики и способствовать проведению адекватной профилактики прогрессирующего течения ОНМК. Решение данного вопроса у лиц трудоспособного возраста имеет важное медико-социальное значение.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Несмотря на внедрение эффективных мер профилактики и лечения ОНМК и АГ за последние десятилетия тенденция к снижению заболеваемости ОНМК у пациентов молодого

и среднего возрастов – незаметна. В связи с этим, повсеместно растёт интерес к выявлению, как основных факторов риска кардиоваскулярной патологии в целом, так и генетических полиморфизмов, связанных с развитием ишемического инсульта [R.M. Carey и др., 2018; P.A. Рахмонов и др., 2018; Л.Т. Хасанова и др., 2019].

В настоящее время сложность контроля АД с учащением резистентных к лечению форм артериальной гипертензии, сопровождающаяся заметным учащением ишемического инсульта, и в целом, повышением риска смерти от кардиоваскулярных заболеваний, - является одной из актуальных проблем кардиологии и неврологии [С.В. Недогада и др., 2018; А.В. Концевая и др., 2020]. Частота ишемического инсульта у больных резистентной к лечению формой артериальной гипертензии фактически не изучена и в условиях Таджикистана [Ф.Н. Абдуллоев, 2019; Шарипова Х.Я. и др., 2022]. Поиск оптимальных подходов своевременного прогнозирования развития ИИ и выявление предикторов его тяжёлого течения на фоне АГ выделяется как один из наиболее приоритетных направлений современной неврологии.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы кафедры неврологии, психиатрии и медицинской психологии им. профессора М.Г. Гулямова ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Генетические аспекты в развитии инсульта и наследственных заболеваний нервной системы» (срок выполнения 2016 9 – 2020 гг., ГР №0116ТJ00591), а также в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы».

Общая характеристика работы

Цель исследования — установить значимость сочетанного влияния наследственной предрасположенности к тромбофилии и факторов кардиоваскулярного риска на возникновение и особенности течения ишемического инсульта у больных резистентной артериальной гипертензией.

Задачи исследования:

1. Определить частоту ишемического инсульта и его патогенетических подтипов в общей структуре ОНМК у больных молодого и среднего возрастов с резистентной артериальной гипертензией.
2. Выявить клинико-лабораторные и инструментальные особенности течения острого периода ишемического инсульта у больных молодого и среднего возрастов с резистентной артериальной гипертензией.
3. Оценить частоту и сочетания полиморфизма генов системы гемостаза у больных ишемическим инсультом в зависимости от наличия и течения артериальной гипертензии.
4. Выделить группы пациентов молодого и среднего возрастов с высоким риском прогрессирующего течения ишемического инсульта при резистентной артериальной гипертензии.

Объект исследования. Объектом исследования служили пациенты молодого и среднего возрастов (до 59 лет) с ишемическим инсультом и их медицинская

документация (истории болезни и выписки из амбулаторных карт и госпитализаций).

Предмет исследования. Предметом исследования было изучение: удельного веса ишемического инсульта и его патогенетических подтипов в общей структуре ОНМК на фоне резистентной артериальной гипертензии; особенностей течения острого периода ишемического инсульта у больных молодого и среднего возрастов в зависимости от полиморфизма генов системы гемостаза и фонового уровня АД с выделением группы больных с высоким риском тяжёлого течения ишемического инсульта.

Научная новизна исследования Впервые в Республике Таджикистан проведено аналитическое ретроспективное исследование по изучению частоты ишемического инсульта в общей структуре ОНМК у больных молодого и среднего возрастов с резистентной артериальной гипертензией. Установлена реальная картина заболеваемости ишемическим инсультом на фоне АГ у больных молодого и среднего возрастов, что составляет более 24%. На фоне осложнённого ИБС течения артериальной гипертензии ОНМК наблюдаются у более 38% больных, главным образом, за счёт значимого учащения ИИ.

Анализ результатов комплексного проспективного исследования клинико-анамнестических, лабораторно-инструментальных у 145 больных с ишемическим инсультом и молекулярно-генетических показателей у 62 лиц молодого и среднего возрастов, в том числе у 42 больных ИИ, позволили впервые определить значимость мутаций в генах системы гемостаза и вклад фоновых уровней АД (нормотония и резистентная АГ) в тяжести течения ишемического поражения головного мозга. Установлено, что у больных резистентной АГ повторные ИИ, средне-тяжёлый и тяжёлый неврологический дефицит наблюдаются значительно чаще, чем при контролируемой АГ.

Получены новые данные о частом выявлении полиморфизма генов системы гемостаза, ассоциированных с тромбофилией: гена фибриногена (FGB: -455 G>A) с учащением носительства аллеля А (гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного генотипа A/A); тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3: 1565 T>C) с учащением носительства гетерозиготного аллеля C/T; ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1: 1:-675 5G>4G) с учащением носительства аллеля 4G (гетерозиготного генотипа 5G/4G и гомозиготного носительства 4G/4G) у больных ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертензии.

Для своевременной профилактики ИИ у больных молодого и среднего возрастов обоснована целесообразность изучения полиморфизма генов ассоциированных с тромбофилией у всех пациентов с резистентной АГ.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Выявление факторов, способствующих повышению риска развития ИИ и тяжёлого его течения у пациентов ГБ, уточняет патогенетические особенности возникновения и прогрессирования, как ИИ, так и резистентной гипертензии.

Использование теоретических, методологических положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, может быть внедрено в учебный процесс медицинских Высших учебных заведений, что определяет теоретическую значимость исследования.

Установленные результаты, свидетельствующие об учащении ОНМК у больных ИБС и на фоне резистентной АГ, главным образом, за счёт ишемического инсульта - являются практически важными. Доказана необходимость создания системы клинико-генетического мониторинга пациентов с резистентной АГ с целью своевременной диагностики ишемического инсульта и осложнённого течения резистентной АГ.

Выделение факторов, предшествующих развитию ишемического инсульта и тяжёлого его течения у пациентов ГБ оптимизирует их ведение и может способствовать предупреждению осложнений.

Положения, выносимые на защиту:

Впервые в Республике Таджикистан изучена значимость мутаций в генах системы гемостаза и вклад фоновых уровней артериального давления в тяжести течения ишемического поражения головного мозга. Установлено, что ишемический инсульт наиболее часто развивается на фоне ИБС и резистентной артериальной гипертензии.

Полиморфизм генов системы гемостаза, ассоциированных с тромбофилией, у больных ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертензии наблюдается значимо чаще, чем у больных с нормотонией.

С целью своевременной диагностики ишемического инсульта и прогнозирования осложнённого течения АГ необходимо создание системы клинико-генетического мониторинга (с изучением полиморфизма генов ассоциированных с тромбофилией) пациентов резистентной АГ.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов, выводов и заключения обеспечивалось правильно выбранным направлением исследования с учётом предыдущих исследований в Республике Таджикистан, в странах зарубежья и СНГ; достаточным объемом материала (ретроспективный анализ медицинской документации 619 больных АГ с кардио- и цереброваскулярными осложнениями, проспективным исследованием и наблюдением 145 больных с ишемическим инсультом), комплексностью исследования, применением современных, информативных методов исследования и новых, доступных технологий, в том числе, молекулярно-генетических, позволяющих получить статистически достоверные результаты, теоретическим и практическим обобщением полученных результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация выполнена в соответствии с Паспортом ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.11 - Нервные болезни, соответствует подпунктам 3.4 (Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов), 3.7. (Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Анализ литературы по теме диссертационного исследования, формирование цели и задач, сбор и систематизация данных историй болезни 619 госпитализированных в неврологическом и терапевтическом отделениях больных с артериальной гипертензией на ретроспективном этапе исследования; общее клиническое и специальное неврологическое обследование 145 больных с ИИ на втором этапе исследования, установление кардиоваскулярных факторов риска; организация и участие в

проведении молекулярно-генетических исследований, - выполнены лично автором.

Оценка лабораторных и генетических показателей осуществлялась совместно с врачами биохимической и иммунологических лабораторий, инструментальные методы исследования проведены в отделениях функциональной диагностики ГУ Национального медицинского центра «Шифобахш» Республики Таджикистан, в лаборатории «Диамед» и Центре кардиологии МЗ РТ. Статистическая обработка результатов, оформление обзора литературы, описание разделов исследования и заключения, выполнены лично автором.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: на 2-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (Душанбе, 2014); годичных научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино (Душанбе, 2015, 2016); 62-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященной 20-летию Конституции Республики Таджикистан (Душанбе, 2014), научно-практической конференции «Медицина и здоровье», посвященной 80-летию государственного учебного учреждения «Республиканский медицинский колледж» (Душанбе, 2015), международной научно-практической конференции «Здоровье населения: профилактика заболеваний и инвалидность в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2016). Апробация диссертационной работы состоялась на заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе 22 февраля 2023), протокол №3.

Публикация по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 5 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 186 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, 6-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, списка литературы, 2 приложений. Работа содержит 23 таблиц, иллюстрирована 17 рисунками. Библиографический указатель включает 221 источников, из них отечественных и стран СНГ – 80, зарубежных авторов -141.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проведено в клинической базе кафедр неврологии с основами медицинской генетики (отделения неврологии ГУ Национального медицинского центра «Шифобахш» Республики Таджикистан) и пропедевтики внутренних болезней (в отделениях неврологии и терапии ГУ ГМЦ №2 им академика К.Т. Таджикиева) ГОУ «Таджикский Государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» (г. Душанбе).

Характеристика обследованных лиц, этапы и методы исследования. Проведено двухэтапное исследование. *На первом этапе исследования* установлена частота и структура ОНМК у пациентов молодого (среднего) возраста с ГБ, приверженных к лечению. С этой целью среди пациентов, госпитализированных с церебральными нарушениями и готовящихся к выписке из стационара, анализирована медицинская документация (истории болезни, выписки из амбулаторных

карт и госпитализаций), в которых отражены данные об основном диагнозе, сопутствующих заболеваниях и динамике АД.

Критериями включения на данный этап исследования явились: молодой и средний возраст; верифицированный диагноз АГ; подробное описание проведенной антигипертензивной терапии и суточного профиля артериального давления в динамике; наличие результатов КТ или МРТ в случаях развития или перенесенного ОНМК на фоне первичной артериальной гипертонии.

Критерии исключения: тяжёлая стадия сосудистой деменции; органические заболевания головного мозга не сосудистого характера, травмы головы; симптоматическая (вторичная) артериальная гипертония; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 4 ФК; инсулин-зависимая форма сахарного диабета; тяжёлая соматическая (почечная и печёночная) патология.

На ретроспективном (первый) этапе обобщены результаты исследования 619 больных молодого и среднего возраста (по классификации ВОЗ) с АГ. Из них мужчин 184 (29,7%) и женщин 435 (70,3%); средний возраст больных $52,1 \pm 4,8$ лет. При анализе полученных результатов в зависимости от фенотипа артериальной гипертонии (контролируемая и резистентная) установлена частота разных форм ОНМК и факторов риска кардиоваскулярной патологии. Установлены особенности клинического течения ОНМК при сочетании с ИБС (таблица 1).

Второй этап исследования проведён с учётом результатов первого этапа исследования: большая частота ишемического инсульта, частота факторов риска кардиоваскулярной патологии.

Критериями включения в исследование были следующие: молодой и средний возраст (18 - 59 лет); подтверждённый диагноз АГ, её фенотипов (контролируемая и резистентная); ИИ (в том числе по данным МРТ); острый период заболевания.

Таблица 1.- Характеристика больных с артериальной гипертонией, включённых на 1 этап исследования

Показатель	Всего (n=619)
Мужчины, абс (%)	184 (29,7)
Женщины, абс (%)	435 (70,3)
Средний возраст, лет	52,1±4,8
САД, мм рт. ст.	163,6±14,5
ДАД, мм рт. ст.	92,8±8,0
Степень АГ, абс (%): 1 степень	316 (51,0)
2 степень	118 (19,1)
3 степень	185 (29,9)
Ожирение, абс (%)	165 (26,6)
Сахарный диабет, абс (%)	119 (19,2)
Ишемическая болезнь сердца, абс (%)	387 (62,5)

Критерии невключения. Кроме критериев невключения первого этапа, на второй этап исследования не были включены: пациенты с ТИА; геморрагическим инсультом; церебральным венозным тромбозом; при связи инсульта с прямой травмой головы или субарахноидальной формой кровоизлияния.

Информированное согласие пациентов на исследование не получали, так как результаты исследования не могли повлиять на исход заболевания.

На проспективный этап исследования включено 145 больных в остром периоде ишемического инсульта, возникшего у 120 из них на фоне АГ. Больные с ИИ на фоне АГ разделены на 2 группы. *Первую группу* составили 58 больных с ИИ на фоне контролируемой артериальной гипертензии, средний возраст которых составил $53,4 \pm 7,5$ лет; мужчин 34 (58,6 %) и женщин 24 (41,4%). *Во вторую группу* включены 62 больных с ИИ на фоне резистентной артериальной гипертензии: средний возраст - $52,1 \pm 7,1$ лет; мужчин 34 (54,8%) и женщин 28 (45,2%). *Группу сравнения (нормотоников)* составили 25 больных: 13 (52%) мужчин и 12 (48%) женщин; средний возраст $54,1 \pm 8,7$ лет с ишемическим инсультом, представителей таджикского этнического происхождения, проживающих на территории Республики Таджикистан, с отсутствием указаний на повышение АД (то есть, ранее не лечились по поводу АГ).

Возраст больных в общей выборке больных с ишемическим инсультом варьировал от 18 до 59 лет и средний возраст больных составил $53,0 \pm 7,6$ лет; из них 81 (55,9%) мужчин и 64 (44,1%) женщин.

Все ($n=145$) включённые в исследование больные были обследованы согласно протоколу диагностики и лечения заболеваний нервной системы в РТ. Согласно возрастной классификации ВОЗ (2009) различали пациентов молодого возраста (18–44 года) - 14 (9,7%) и среднего (зрелого) возраста (45–59 лет) – 131 (90,3%), то есть, на втором этапе исследования преобладали пациенты среднего (зрелого) возраста ($p < 0,001$).

Показанием для проведения молекулярно-генетического исследования явились: документированная гипертоническая болезнь, больные таджикского этнического происхождения, проживающих на территории Республики Таджикистан, с наследственной отягощенностью по острым церебро- и сердечно-сосудистым заболеваниям (в молодом возрасте у родственников I и II ст. родства). В связи с этим мутации в генах системы гемостаза изучены у пациентов ишемическим инсультом, как на фоне резистентной артериальной гипертензии ($n=25$), так и с нормотонией ($n=17$).

Показатели гемостаза и результаты молекулярно-генетического исследования у больных ишемическим инсультом проанализированы сравнительно с группой контроля ($n=20$), которую составили практически здоровые доноры, сопоставимые основной группе пациентов по возрасту и полу.

Методы исследования

Диагностика ИИ проводилась в три этапа: *первый этап* - на основании анамнестических сведений о возникновении заболевания, наличие в анамнезе сосудистых заболеваний или ФР инсульта, неврологического осмотра, проводилась дифференциальная диагностика с другими острыми состояниями, связанными с поражением головного мозга; *второй этап* - верифицировался тип инсульта (геморрагический или ишемический) при проведении компьютерной томографии головного мозга; на *третьем этапе* с помощью клинических, лабораторных и инструментальных исследований устанавливался патогенетический подтип ИИ.

Наличие высокого АД (в среднем - выше целевого уровня с эпизодическим повышением до высоких значений и снижением АД до целевых уровней на фоне регулярной терапии 1-2 антигипертензивными препаратами, рассматривались как

критерии контролируемой АГ (КАГ). Критерием резистентной АГ (РАГ) считалось отсутствие достижения целевых уровней АД при лечении 3-мя антигипертензивными препаратами разных классов в полной дозе или в максимально переносимых дозах, включая тиазидные диуретики, или достижение целевых цифр АД на фоне приёма 4 (но менее 5) антигипертензивных препаратов). Диагноз первичной АГ был верифицирован; больные, у которых отсутствие симптоматических гипертоний было сомнительным, в разработку не включались.

Оценивались следующие модифицируемые ФР инсульта: курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность; сопутствующие заболевания – сахарный диабет (СД), избыточная масса тела и ожирение – по повышению индекса массы тела (по формуле Кетле – масса тела в кг/рост, в м²), ишемическая болезнь сердца (ИБС). Запись электрокардиограммы (ЭКГ) осуществляли на аппарате Bioscare ECG-1200. Диагностика форм ИБС проводилась по информативной анкете ВОЗ и по доказанным признакам перенесенного ОИМ на ЭКГ.

Оценка состояния сознания, исходной тяжести инсульта и динамики неврологического дефицита основывалась на результатах клинического осмотра и тестирования по ряду международных шкал: шкала Глазго - для определения степени угнетения сознания; шкала NINSS (the National Institutes of Health Stroke Scale) - для обобщенной оценки клинического состояния больного в остром периоде инсульта.

Коагулограмма выполнялась на анализаторе крови коагулологическом ВС-10, 10-канальном АО МЕЛТ с определением активированного частичного тромбoplastинового времени, протромбинового индекса, тромбинового времени, концентрации фибриногена и МНО (международное нормализованное отношение – соотношение протромбинового времени пациента к среднему нормальному протромбиновому времени). Определяли общий холестерин и сахар крови.

Молекулярно-генетическое исследование проводили в лаборатории «Диамед». Экстракцию геномной ДНК производили из лейкоцитов венозной крови с использованием набора «Ампли Прайм ДНК – сорб - АМ». Определяли генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии, с использованием комплектов соответствующих реагентов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени «Кардиогенетика Тромбофилия», разработанным компанией «ДНК-Технология» (регистрационный номер 2010/08414 от 22.07.2010); ПЦР проводили на ДНК-амплификаторе в реальном времени CFX96.

Проводили анализ полиморфных генов (мутации), кодирующих белки свертывающей системы крови и гемостаза, которые с теоретических позиций могут повышать риск развития ИИ: полиморфизм генов кодирующих протеины плазменного гемостаза: FGB – фибриноген (FGB: -455 G>A) и F2-протромбин (F2: 20210 G>A); генов тромбоцитарного звена гемостаза: ITGA2- α 2 – интегрин (ITGA2: 807 C>T) и ITGB3 –b – интегрин (ITGB3: 1565 T>C); генов снижающих антисвёртывающую и фибринолитическую активность крови: F5- фактор V свертывания крови (F5: 1691G>A) и Серпин 1 - PAI-1 (PAI-1:-675 5G>4G).

Визуализирующие исследования проводились специалистом отделения ультразвуковой диагностики. Исследование проводилось линейными датчиками с частотой 7-13МГц и фазированными датчиками с частотой 2,1-2,5 МГц методом

цветового дуплексного сканирования, транскраниальной доплерографии в положении пациента лежа на спине и в вертикальном положении ультразвуковым сканером Hitachi Hi Vision (Hitachi, Япония). Оценивали структурное состояние сосудов: диаметры общей и внутренней сонных артерий, позвоночных артерий и вен, площадь поперечного сечения внутренних и наружных яремных вен. Для оценки выраженности атеросклеротического процесса у больных гипертонической болезнью и степени вовлечённости брахиоцефальных артерий, проводилось ультразвуковое их исследование на экстракраниальном уровне (SONOLINE G 60 S); в области максимального визуального утолщения оценивалась комплекс или толщина интима-медиа (ТИМ). При анализе результатов нейровизуализации (КТ или МРТ) на аксиальных срезах компьютерных (ASTEION 4 TOSHIBA) или магнитно-резонансных (PHILIPS INTERA 1,5 TESLA) томограмм, на уровне лобных долей и силвиевой борозды измеряли ширину субарахноидальных пространств, оценивались структурные изменения мозговой ткани: количество лакунарных инфарктов, атрофия головного мозга, очаги ишемии. Проведено сопоставление результатов клиничко-лабораторных, инструментальных и генетических исследований в группах сравнения.

Результаты исследования

Частота форм острых нарушений мозгового кровообращения у больных с АГ (данные ретроспективного исследования). При разовом опросе и анализе медицинской документации 619 пациентов, госпитализированных с церебральными нарушениями и готовящихся к выписке из стационара, у 150 из них (24,2%) установлены разные формы ОНМК (таблица 2).

Таблица 2. - Частота острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных артериальной гипертензией (общая группа, n=619)

Показатель	ГИ	ИИ	ТИА	p
Формы ОНМК, абс (%)	36 (5,8)	82 (13,2)	32 (5,2)	p _{a-b} <0,001 p _{b-c} <0,001 p _{a-c} >0,05
ОНМК, всего:	150 (24,2)			

Примечание: ГИ – геморрагический инсульт, ИИ - ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака; p – статистическая значимость различия показателей по критерию χ^2

У более половины больных с ОНМК (54,7%) от числа больных с ОНМК и 13,2% от общей выборки имело место ИИ. Такое учащение ИИ у больных общей выборки значимое (p<0,001), как при сравнении с частотой геморрагического инсульта (5,8%), так и ТИА (5,2%).

В возрастном аспекте различия общей частоты ОНМК у молодых, при сравнении с таковой у больных среднего возраста, не значимы (p>0,05). Однако, ИИ наблюдается значимо чаще у больных среднего возраста (p=0,025), а ГИ несколько чаще наблюдался у молодых (10,7% и 5,5% - соответственно у больных молодого и среднего возраста). Следует отметить, что незначимое учащение геморрагического инсульта у молодых была тесно связано с уровнем САД (r=0,62; p<0,05 по Spearman; рисунок 1) и частотой ИБС (r=0,36; p<0,05 по Spearman).

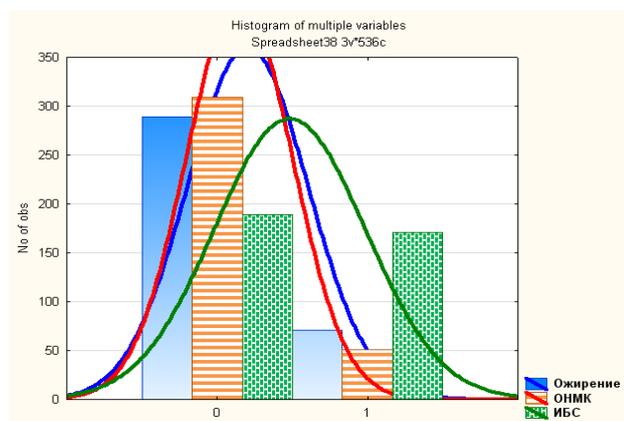
Частота ОНМК на фоне резистентной и контролируемой гипертонии.

Установлено, что в общей группе больных контролируемая артериальная гипертония (КАГ) наблюдалась чаще (360/58,2%) , чем РАГ (259/41,8%; $p < 0,0001$), хотя по среднему возрасту и полу значимые различия между группами отсутствовали. При сравнительном изучении частоты ОНМК у больных КАГ и РАГ установлено, что у больных с РАГ не только общая частота ОНМК, но частота отдельных его форм наблюдается значительно чаще: общая частота инсультов (геморрагического и ишемического) почти в 3 раза чаще (29%) наблюдается у больных резистентной гипертонией, а ТИА (9,3%) наблюдались 4 раза чаще.

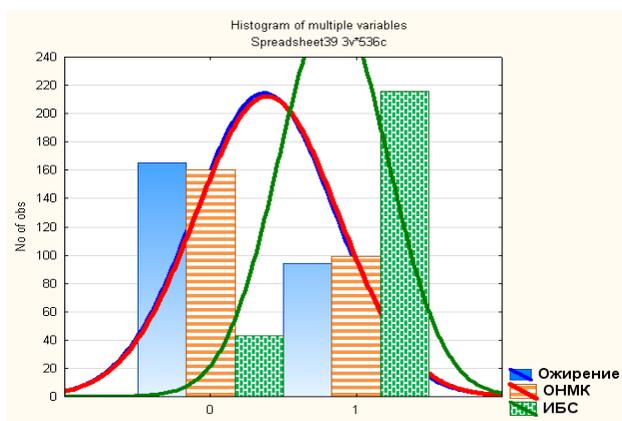
При изучении частоты сопутствующих заболеваний установлено, что ожирение (19,7 и 36,3%, соответственно при КАГ и РАГ) и ИБС (47,5 и 83,4% - соответственно; $p < 0,001$) значительно чаще наблюдаются у больных с РАГ (рисунок 1).

При изучении частоты форм ОНМК на фоне ИБС установлено, что доля геморрагического (26,1%) и ИИ (55,8%) от общего количества ОНМК в группе (138 случаев) значительно чаще, чем у больных без ИБС ($p < 0,001$).

Особенности ишемического инсульта в группах пациентов с разным уровнем артериального давления. Учитывая большую частоту ИИ у лиц молодого и среднего возрастов проведено углублённое, клиничко-лабораторное и молекулярно-генетическое изучение данной формы ОНМК при разном уровне АД: с АГ (120 больных, из них 58 – с КАГ и 62 – с РАГ) и с нормальными АД ($n=25$). При анализе особенностей возникновения ИИ (первый или повторный) установлено, что ИИ был первым у 123 (84,8%), а повторным – у 22 (15,2%) пациентов. Повторный ИИ наблюдался на фоне АГ чаще, чем при нормотонии: у 4% нормотоников, 13,8% - с КАГ и 21% - с РАГ ($p < 0,05$; по Крускал-Уоллис).



КАГ (центр кривой смещён влево)



РАГ (центр кривой смещён вправо)

Рисунок 1.- Соотношение частоты ожирения, острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и ишемической болезни сердца (ИБС) в группах больных КАГ и резистентной РАГ

Согласно результатам изучения *размеров очагов инфаркта мозга* по РКТ головного мозга лакунарные очаги чаще наблюдались у пациентов с нормотонией (40%), среднего размера – значительно чаще на фоне АГ, составляя 84,5% при КАГ и 59,7% - при РАГ. Большие и обширные очаги инфарктов чаще наблюдались у больных с РАГ (29% и 9,7% - соответственно большие и обширные очаги ИИ); на фоне КАГ большие очаги наблюдались у 6,9% ($p < 0,05$), а обширные - у 3,4% ($p > 0,05$). Обширные очаги ИИ на фоне нормотонии не отмечены. При сравни-

тельном анализе патогенетических типов ИИ в общей группе больных, как наиболее частый тип ИИ отмечен атеротромботический (69,6%); другие типы ИИ наблюдались реже - гемодинамический (7,6%), кардиоэмблический (13,8%) и лакунарный (9,0%).

При изучении локализации ИИ при разном уровне АД установлена большая частота очага инфаркта мозга в БЛСМА и БПСМА. У больных с нормотонией и на фоне КАГ очаг инфаркта мозга чаще располагался в БПСМА. На фоне РАГ полушарные инфаркты мозга чаще располагались в БЛСМА (58,1%), что было значимо не только другой локализацией внутри группы ($p < 0,001$), но и при сравнении с группой больных с КАГ (27,6%; $p = 0,0120$). Что касается различия частоты расположения очагов инфаркта мозга в полушариях большого мозга и вертебробазилярном бассейне, то низкая частота последнего во всех группах больных значительна ($p < 0,0001$). Таким образом, инсульты в полушариях большого мозга имели место всего у 82,8% больных, что значимо чаще ($p < 0,001$), чем в вертебробазилярном бассейне (24%). Отмечено, что наиболее частой локализацией очагов инфаркта мозга является БЛСМА и более половины ИИ (58,1%) имеют такую локализацию у пациентов РАГ (таблица 3).

Таблица 3.- Локализация ишемического инсульта (ИИ) в группах пациентов с разным уровнем артериального давления

Локализация очага инфаркта мозга	Н (n=25)	КАГ (n=58)	РАГ (n=62)	p
1. В больших полушариях мозга (ПМ)	19 (76,0)	46 (79,3)	55 (88,7)	>0,05
• Бассейн левой средней мозговой артерии (БЛСМА)	7 (28,0)	16 (27,6)	36 (58,1)*	<0,001
• Бассейн правой средней мозговой артерии (БПСМА)	9 (36,0)	19 (32,8)	10 (17,2)*	= 0,012
• Бассейн правой мозговой артерии (БПМА)	1 (4,0)	2 (3,4)	3 (4,8)	>0,05
• Бассейн задней мозговой артерии (БЗМА)	2 (8,0)	9 (15,5)	6 (9,7)	>0,05
2. Вертебро базилярный бассейн (ВББ)	6 (24,0)	12 (20,7)	7 (11,3)	> 0,05
p₁₋₂	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: Н – группа больных с нормотонией, КАГ и РАГ- контролируемая и резистентная артериальная гипертензия; * - отмечены статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой нормотоников; p – достоверность различия между группой пациентов с КАГ и РАГ; p₁₋₂ – достоверность различия между 1 и 2 группой (по критерию χ^2).

При изучении частоты факторов кардиоваскулярного риска установлено, что ИИ на фоне АГ чаще наблюдается гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и ожирение, отмечается тенденцией к учащению сахарного диабета (у пациентов с РАГ), которые сопровождаются учащением в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и увеличением толщины интима-медиа брахиоцефальной артерии ($p < 0,05$).

При оценке степени тяжести ишемического инсульта установлены высокие значения неврологического дефицита у больных ИИ на фоне АГ (и КАГ, и РАГ) значимые при сравнении с группой больных с нормотонией. Наиболее высокий уровень неврологического дефицита отмечен у больных с РАГ.

Установлено, что тяжесть ИИ в общей группе больных (n=145) была связана с ТИМ (рисунок 3.13) сонной артерии ($r=0,65$; $p<0,05$); размером очага инсульта ($r=0,38$; $p<0,05$); с уровнем САД ($r=0,60$; $p<0,05$) и ДАД ($r=0,52$; $p<0,05$); с наследственной отягощённостью по КВЗ ($r=0,39$; $p<0,05$); частотой и выраженностью ИБС ($r=0,52$; $p<0,05$); с локализацией ИИ в БЛСМА ($r=0,30$; $p<0,05$); частотой гиперхолестеринемии ($r=0,31$; $p<0,05$), сахарного диабета ($r=0,27$; $p<0,05$), атеротромботическим типом инсульта ($r=0,28$; $p<0,05$) и курением ($r=0,17$; $p<0,05$). На важность наследственных факторов указывает установленная умеренная и значимая роль наследственной отягощённости по сердечно-сосудистым заболеваниям у пациентов общей группы и при РАГ.

Анализ половых различий выраженности клинико-морфологических и тяжести течения ИИ свидетельствует, что мужчины с РАГ в большей степени подвержены развитию тяжёлого ИИ, чем женщины (рисунок 2).

Возрастные различия течения острого периода ИИ характеризуются тем, что частота таких факторов риска как курение, гиподинамия, гиперхолестеринемия, проявления сахарного диабета (СД) и РАГ у пациентов молодого возраста не только сопоставимы с таковыми больных средней возрастной подгруппы, но незначимо превышают их ($p>0,05$); у молодых установлена тесная взаимосвязь тяжести ИИ с частотой СД ($r=0,78$; $p<0,05$) и злоупотреблением алкоголя ($r=0,56$; $p<0,05$). В этой возрастной группе ИИ чаще ($p<0,05$) наблюдается локализация ИИ в БЗМА (28,6%) и в БПМА (14,3%)

У больных среднего возраста взаимосвязь тяжести ИИ значима с ИБС ($r=0,54$; $p<0,05$), гиперхолестеринемией ($r=0,32$; $p<0,05$), частотой СД ($r=0,23$; $p<0,05$) и курением ($r=0,19$; $p<0,05$). Выраженность неврологической симптоматики и обширность очага ИИ в этой возрастной группе были выше ($p<0,05$), а степень тяжести ИИ имела такую же тенденцию.

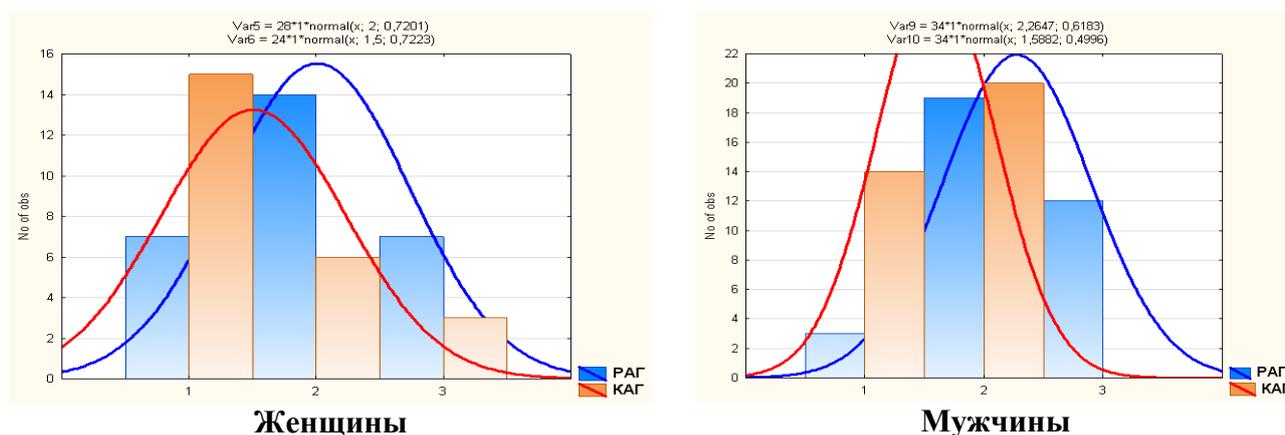


Рисунок 2. - Соотношение частоты степеней тяжести ишемического инсульта у женщин и мужчин с контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензией

У больных среднего возраста взаимосвязь тяжести ИИ значима с ИБС ($r=0,54$; $p<0,05$), гиперхолестеринемией ($r=0,32$; $p<0,05$), частотой СД ($r=0,23$; $p<0,05$) и курением ($r=0,19$; $p<0,05$). Выраженность неврологической симптоматики и обширность очага ИИ в этой возрастной группе были выше ($p<0,05$), а степень тяжести ИИ имела такую же тенденцию.

Нарушения гемостаза у больных ишемическим инсультом. У больных с ИИ протромбиновый индекс, степень тромботеста ($p < 0,001$) и содержания фибриногена ($p < 0,05$) были выше, чем в контрольной группе. Что касается МНО ($p < 0,05$), времени рекальцификации ($p < 0,05$) и активированного частичного тромбопластинового времени ($p < 0,05$), то отмечается их укорочение при сравнении с группой контроля, что свидетельствует об активности внутреннего пути свёртывания крови, то есть о гиперкоагуляции (таблица 4).

Сочетанное течение гиперкоагуляции с проявлениями ИБС, во-первых, способен повышать риск развития ИИ у лиц молодого и среднего возраста; во-вторых, выраженность гиперкоагуляции обуславливает и тяжесть течения ИИ на фоне АГ. При проведении сравнительной оценки сдвигов показателей гемостаза в группах больных ИИ при разном уровне АД, установлено значимо высокие значения протромбинового индекса, степени тромботеста и фибриногена у больных АГ, при значимом снижении времени рекальцификации, АЧТВ и МНО ($p < 0,01$).

Таблица 4.- Показатели гемостаза у больных общей группы с ишемическим инсультом (вне зависимости фонового уровня АД) и контрольной группой

Показатели (M±SD)	Пациенты с ИИ (n=75)	Контрольная группа (n=20)
Протромбиновый индекс, %	100,4±6,165	87,1±6,7**
Тромботест, степень	3,66±0,58	3,05±0,51**
Фибриноген плазмы, г/л	4,05±0,58	3,39±0,457*
Время рекальцификации, сек.	63,2±10,8	70,6±8,39*
АЧТВ, сек	23,7±5,2	29,1±5,44*
МНО, сек	1,03±0,18	1,26±0,18*

Примечание: *- значимость ($< 0,05$) различия показателей между общей и контрольной группами больных; **- $< 0,001$; p - значимость различия между КГ и с АГ.

Заслуживает особого внимания наличие значимой, умеренной или сильной взаимосвязи показателей гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне АГ не только с гемодинамическими показателями и ишемической болезнью сердца, но и с *наследственностью* по кардиоваскулярным заболеваниям: с протромбиновым индексом ($r=0,61$; $p < 0,05$), со степенью тромботеста ($r=0,49$; $p < 0,05$) и содержанием фибриногена ($r=0,52$; $p < 0,05$) - прямая взаимосвязь; с МНО ($r = -0,60$; $p < 0,05$), АЧТВ ($r=-0,41$; $p < 0,05$) и временем рекальцификации ($r=-0,44$; $p < 0,05$) – непрямая.

Наследственность по кардиоваскулярным заболеваниям была отягощена у всех пациентов с РАГ, а сдвиги показателей гемостаза тромбофилической направленности значимо выражены у пациентов ИИ на фоне РАГ и сопровождаются тесной взаимосвязью с тяжестью ИИ. Такая направленность сдвигов показателей гемостаза, наряду с тесной их взаимосвязью с наследственностью по кардиоваскулярным заболеваниям, не исключает возможность наличия генетических нарушений в системе гемостаза у больных молодого и среднего возраста с ИИ, особенно на фоне РАГ.

Полиморфизм генов гемостаза у больных ишемическим инсультом и их взаимосвязь с артериальной гипертонией

Изучена частота полиморфных вариантов генов (мутации), кодирующих белки свертывающей системы крови и гемостаза, которые могут иметь отношение к повышенному риску развития ишемического инсульта.

Полиморфные варианты генов гемостаза у больных ишемическим инсультом. Проведён сравнительный анализ аллельных вариантов генотипов F2 (20210 G>A), F5 (1691G>A), FGB (-455 G>A), PAI-1(-675 5G>4G), ITGA2 (807 C>T) и ITGB3 (1565 T>C) у пациентов с ИИ на фоне РАГ и нормотонии.

При изучении частоты полиморфных вариантов генов гемостаза, установлено их преобладание на фоне артериальной гипертензии. Взаимосвязь суммарного количества полиморфных генов гемостаза и САД в общей группе обследованных больных ишемическим инсультом (n=42), была сильной и значимой (рисунок 3; $r=0,7130$; $p<0,05$).

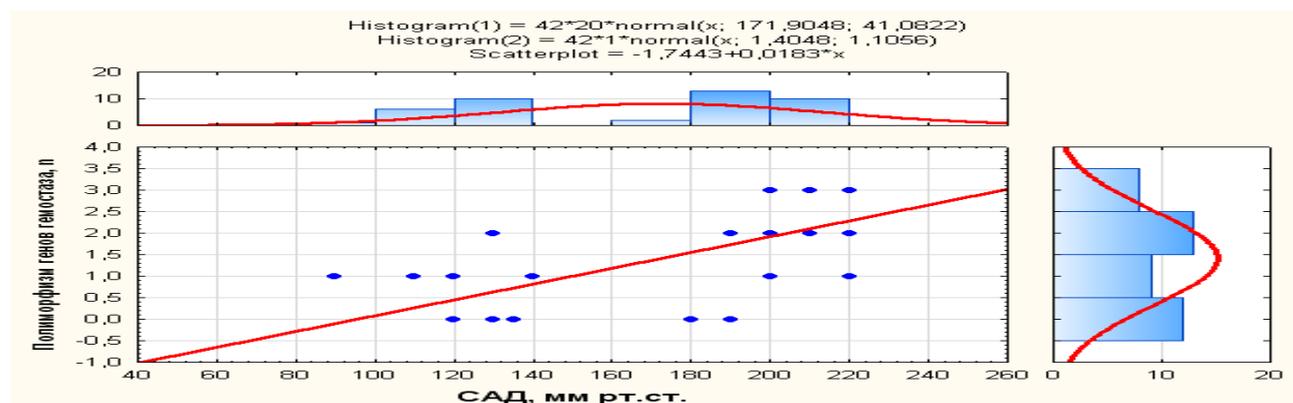


Рисунок 3.- Взаимосвязь количества аллелей риска генов гемостаза и САД в общей группе больных ишемическим инсультом (n=42; $r=0,7130$; $p<0,05$)

При анализе частоты аллелей риска генов гемостаза, у пациентов сравниваемых групп с ИИ на фоне нормотонии и РАГ установлено, что у пациентов молодого и среднего возраста с ИИ, полиморфные аллели изученных генов гемостаза чаще наблюдаются у больных с РАГ, главным образом, за счёт PAI-1:-675 5G>4G, ITGB3: 1565 T>C и заметным учащением FGB: -455 G>A ($p>0,05$), а также ITGA2: 807 C>T.

У больных ИИ, на фоне нормотонии и РАГ, установлено, что комбинации 3-ёх полиморфных (редких) аллелей у больных с нормотонией – отсутствовала, а при РАГ отмечена у 8 (32%) пациентов и была обусловлена полиморфными аллелями генов PAI-1+ITGA2+ITGB3 (20%; $p>0,05$), FGB + FV + FII (8%; $p>0,05$) и генов FGB+PAI-1+ITGB3 (4%; $p>0,05$). У 31% больных молодого и среднего возраста с ИИ наблюдалась комбинация 2-х редких аллелей изученных генов, в том числе, у 2 (11,8%) больных с нормотонией (за счёт аллели риска генов FGB + ITGA2 у одного пациента и генов PAI-1 + ITGB3 – у другого; всего 11,8%). На фоне РАГ комбинация 2-х редких аллелей наблюдалась у 11 пациентов (у 44% пациентов), что значительно чаще, чем в группе нормотоников ($p=0,0274$). Такое учащение было обусловлено комбинацией генов FGB + PAI-1 у 3 (12%) пациентов, генов FGB + FV также у 3 (12%), генов FGB + ITGB3 – у 1(4%), генов PAI-1 + ITGB2 – у 2 (8%), генов PAI-1 + ITGB3 – у 1 (4%) и генов ITGB2 + ITGB3 – у 1 (4%) пациентов. Всего комбинаций 3-х и 2-х редких аллелей генов гемостаза наблюдались у 21 (50%) пациентов ишемическим инсультом, в том числе в 2 (11,8%) случаев на фоне нормального артериального давления, и 19 (76%) случаев на фоне резистентной артериальной гипертензии.

В целом, у пациентов с ИИ, на фоне нормального АД, не наблюдалось включение аллелей риска генов FV и FII в разные комбинации; их включение в комбинации наблюдалось только при РАГ. Одиночные аллели генов гемостаза крайне редко отмечены у пациентов РАГ, у 76% которых наблюдается комбинация редких аллелей, в том числе у более 2/3 пациентов – за счёт генов PAI-1, FGB, ITGB3 и ITGA2.

Вероятность связи (отношение шансов) полиморфизма генов гемостаза с развитием ИИ. При оценке отношения шансов ассоциаций полиморфизма генов гемостаза с развитием ИИ (вне зависимости от уровня АД; $n=42$), установлено, что риск развития ИИ у пациентов общей группы значительно возрастает на фоне ассоциации 2-х полиморфных аллелей генов гемостаза ($p<0,05$; таблица 5).

Таблица 5.- Вероятность связи (отношение шансов) ассоциаций полиморфизма генов гемостаза с развитием ишемического инсульта у пациентов молодого и среднего возраста ($n=42$)

Ген, его полиморфизм	ОШ	95% ДИ		p
		нижний	верхний	
Ассоциация 3-ёх МА, абс (%)	10,101	0.554	184,343	$p>0,05$
Ассоциация 2-х МА, абс (%)	8,517	1,028	70,580	$p<0,05$

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; p - статистическая значимость выделенных связей.

Хотя при оценке отношения шансов отдельных полиморфных аллелей генов гемостаза с развитием ИИ в этой же общей группе ($n=42$), установлена значимая связь только с полиморфизмом 5G>4G гена PAI-1:-675 (ОШ 9,5; ДИ от 1,151 до 78,419; $p<0,05$). Если учитывать отсутствие данного полиморфизма (5G>4G гена PAI-1) у ряда больных ИИ (у 13/31%), то можно предположить возможность потенцирующего влияния *ассоциаций полиморфных аллелей* генов гемостаза в развитии ИИ.

Результаты изучения отношения шансов полиморфизма генов гемостаза с развитием ИИ на фоне РАГ представлены в таблице 6.

Таблица 6.- Вероятность связи (отношение шансов) редких аллелей полиморфизма генов гемостаза с развитием ишемического инсульта в группе пациентов резистентной артериальной гипертонией ($n=25$)

Ген, его полиморфизм		ОШ	95% ДИ		95% ДИ
			нижний предел	верхний предел	
FII: 20210 G>A	G/A	4.362	0.198	96.209	$>0,05$
FV: 1691G>A	G/A	3.488	0.517	23.528	$>0,05$
FGB: -455 G>A	G/A	8.806	1.404	55.242	$<0,0123$
PAI-1:-675 5G>4	5G/4G	20.583	2.377	178.226	$<0,001$
	4G/4G	0.251	0.010	6.360	$>0,05$
ITGA2: 807 C>T	CT	6.314	0.991	40.234	$<0,05$
ITGB3: 1565 T>C	T/C	8.806	1.404	55.242	$<0,05$

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал.

При таком анализе установлена значимая связь развития ИИ с полиморфизмом следующих генов гемостаза: FGB: -455 G>A (ОШ=8,81; ДИ 1,41 - 55,21;

$p < 0,0123$; минимальное значение ожидаемого явления - 4.89); PAI-1:-675 5G>4 (ОШ=20,6; ДИ 2.4 – 178,2; $p < 0,001$; минимальное значение ожидаемого явления - 6.22); ITGB3: 1565 T>C (ОШ=8,81; ДИ 1,4 – 55,2; $p < 0,0011$; и минимальное значение ожидаемого явления - 4,44) и ITGA2: 807 C>T (ОШ=8,81; ДИ 1,4 – 55,2; $p = 0,0305$; минимальное значение ожидаемого явления – 4,0). При вышеуказанных генов гемостаза у пациентов РАГ риск развития ИИ по коэффициенту сопряжённости Пирсона – сильный или относительно сильный.

У пациентов ИИ на фоне нормотонии отмечены 10 аллелей риска генов гемостаза, что значительно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), однако при анализе отношения шансов, вероятная значимая связь полиморфизма генов с развитием ИИ у нормотоников отсутствовала. Следует отметить, что аллель G>A гена F2 не выявлена у лиц контрольной группы, а при ИИ на фоне РАГ у 2 пациентов (8%), а аллель G>A гена F5 на фоне РАГ наблюдается 4 раза чаще (20% и 5% - соответственно при РАГ и в КГ). Характерно, что у пациентов ИИ на фоне РАГ полиморфизм аллелей G>A гена F2 и гена F5 наблюдались исключительно в ассоциации с полиморфизмом гена FGB: -455 G>A, сочетание которого, рассматривается как фактор риска развития ИИ.

Клинико-генетические взаимосвязи у больных ишемическим инсультом на фоне РАГ. Анализ клинико-генетических взаимосвязей у больных РАГ с ИИ позволяет считать важным фактором, способствующим развитию ИИ и влияющим на его течение, большую частоту комбинаций трёх (19,1%) и двух (31%) редких аллелей генов гемостаза, значимое не только при сравнении с контрольной группой, но и с группой пациентов ИИ с нормотонией ($p < 0,05$). Об этом свидетельствует наличие тесной взаимосвязи количества редких аллелей генов гемостаза не только с уровнем САД ($r = 0,66$; $p < 0,05$), но и содержанием общего холестерина ($r = 0,86$; $p < 0,05$) и рядом других факторов.

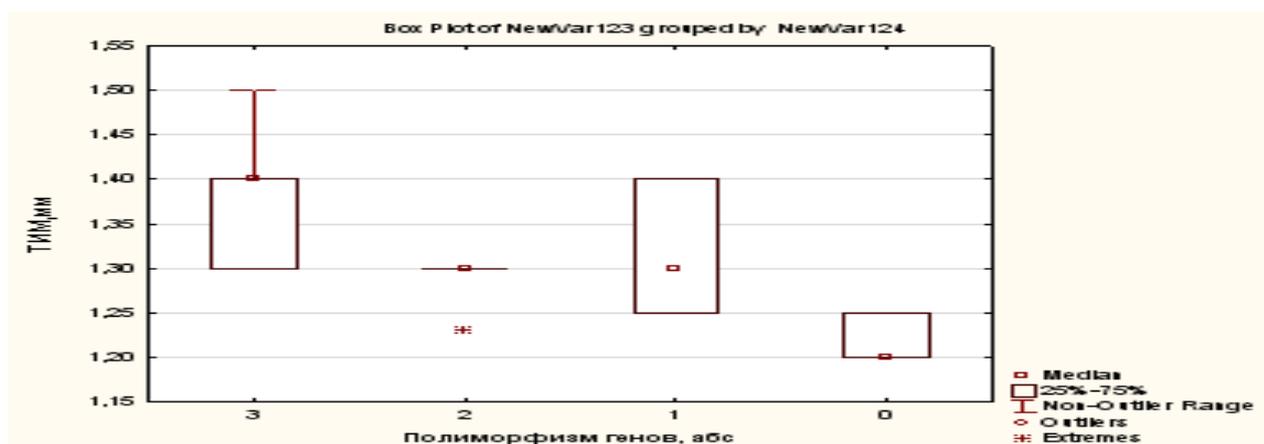


Рисунок 4.- Взаимосвязь количества редких аллелей генов гемостаза и толщины интима-медиа сонных артерий у пациентов ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертензии ($r = 0,63$; $p < 0,05$)

Например, такая вредная привычка как злоупотребление алкоголем на фоне РАГ была тесно взаимосвязана не только с частотой курения ($r = 0,53$; $p < 0,05$), временем рекальцификации ($r = -0,55$; $p < 0,05$), тяжестью ишемического инсульта ($r = 0,54$; $p < 0,05$), но и полиморфизмом гена ITGA2 ($r = 0,58$; $p < 0,05$) и, в целом, количеством ассоциаций полиморфных аллелей изученных генов гемостаза ($r = 0,42$;

$p < 0,05$). С ассоциацией редких аллелей генов гемостаза взаимосвязана (рисунок 4) и толщина интима-медиа (ТИМ) сонных артерий ($r=0,63$; $p < 0,05$).

Это, наряду с сильной взаимосвязью ТИМ с содержанием общего холестерина сыворотки крови, свидетельствует о выраженном атеросклеротическом процессе, влияющем на тяжесть течения ИИ ($r=0,41$; $p < 0,05$ – между тяжестью ИИ и ТИМ) и может способствовать прогрессирующему течению не только ишемического инсульта, но кардиоваскулярных заболеваний - в целом. Об этом свидетельствует и взаимосвязь тяжести ИБС с ассоциацией редких аллелей генов гемостаза у пациентов ИИ на фоне РАГ ($r=0,63$; $p < 0,05$).

Таким образом, повышение риска развития ишемического инсульта у носителей полиморфных аллелей генов гемостаза на фоне резистентной гипертонии имеет тесную взаимосвязь с рядом факторов риска кардиоваскулярных заболеваний (систолическим артериальным давлением, содержанием общего холестерина, злоупотреблением алкоголя, частотой сопутствующей ишемической болезни сердца, толщиной интима-медиа сонных артерий и сдвигами показателей гемостаза тромбофилического характера), что свидетельствует о клинически выраженном атеросклеротическом процессе, способствующем прогрессирующему течению заболевания, и влияющем на тяжесть течения ишемического инсульта.

Выводы

1. У пациентов молодого и среднего возраста с АГ, частота ОНМК составила 24,2%; у мужчин инсульты наблюдаются чаще (35,3%), чем у женщин (19,5%; $p < 0,0001$). Различия общей частоты ОНМК на фоне АГ у пациентов молодого (23,2%) и среднего возраста (24,3%; $p > 0,05$) - не значимы. Ишемический инсульт у больных АГ наблюдается 2 раза чаще, чем другие формы ОНМК. У пациентов с резистентной АГ учащение частоты ОНМК (38,2% и 14,2% - соответственно при РАГ и КАГ) обусловлено, как большей частотой инсультов (29% и 11,9% - при РАГ и КАГ), так и учащением ТИА (9,3% и 2,2% - при РАГ и КАГ) [1 -А, 2-А, 3-А, 7-А, 11-А].
2. Наиболее частой патогенетической формой ИИ является атеротромботический (69,6%), наблюдаемый чаще на фоне РАГ (77,4%; $p < 0,05$). Частота обширных зон инфаркта на фоне РАГ (9,7%) и КАГ (3,4%) – сопоставимы ($p > 0,05$); на фоне нормотонии обширные ИИ не выявлены. Наиболее частой локализацией ИИ является бассейн левой средней мозговой артерии (всего у 40,7% больных) и чаще - у пациентов с РАГ (58,1%; $p < 0,001$). ИИ у больных АГ сопровождается учащением факторов кардиоваскулярного риска, значимо выраженных у пациентов с резистентной артериальной гипертонией [4 -А, 9-А, 13-А, 14-А, 17-А].
3. В остром периоде ИИ отмечается взаимообусловленность его тяжести, как с уровнем АД, так и рядом других факторов кардиоваскулярного риска. При анализе наблюдаемых факторов у пациентов общей группы методом множественной регрессии, как предикторы тяжёлого течения ИИ выделены: ТИМ ($t=3,9$; $p < 0,05$), степень нарушения сознания по шкале Глазго ($t=3,4$; $p < 0,05$), степень неврологического дефицита ($t=3,1$; $p < 0,05$), САД ($t=2,5$; $p < 0,05$) и отягощённая наследственность ($t=2,0$; $p < 0,05$) [5 -А, 10 -А, 16-А].
4. При проведении молекулярно-генетических исследований установлено, что у

- пациентов молодого и среднего возраста с ИИ, полиморфные аллели изученных генов гемостаза наблюдаются на фоне резистентной артериальной гипертензии, чаще в составе комбинаций 3-х (50%) и 2-х (76%) полиморфных аллелей генов гемостаза, главным образом, обусловленных PAI-1:-675 5G>4G, ITGB3: 1565 T>C; FGB: -455 G>A ($p>0,05$), а также ITGA2: 807 C>T. При изучении отношения шансов, установлено, что повышение риска развития ИИ достоверное у носителей полиморфного G>A аллеля гена FGB (ОШ 8,806; ДИ от 1,404 до 55,242; $p<0,0123$); PAI-1:-675 5G>4G (ОШ 20,583; ДИ от 2,377 до 178,226; $p<0,001$); ITGA2: 807 C>T (ОШ 6,314; ДИ от 0,991 до 40,234; $p=0,0305$) и T>C гена ITGB3 (ОШ 12,667; ДИ от 1,455 до 110,3042; $p=0,0011$) [6 -А, 8 -А, 12-А].
5. Повышение риска развития ИИ у носителей полиморфных аллелей генов гемостаза на фоне резистентной гипертензии имеет тесную взаимосвязь с рядом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (систолическим АД, содержанием общего холестерина, злоупотреблением алкоголя, частотой сопутствующей ИБС, толщиной интима-медиа сонных артерий и сдвигами показателей гемостаза тромбофилического характера), что, в целом, свидетельствует о клинически выраженном атеросклеротическом процессе, способствующем прогрессирующему течению заболевания, и влияющем на тяжесть ИИ ($r=0,405473$; $p<0,05$ – взаимосвязь между тяжестью ИИ и ТИМ) [8 -А, 15-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Учитывая значимое учащение ИИ на фоне резистентной АГ у пациентов молодого и среднего возраста и тенденцию к учащению общей частоты ОНМК у пациентов молодого возраста, следует выделить пациентов молодого и среднего возраста с резистентной АГ в группу высокого риска по развитию ОНМК.
2. Всем пациентам молодого и среднего возраста, включённым в группу высокого риска по развитию ОНМК или с развившимся первичным ИИ необходимо проведение скрининга для выявления наследственных тромбофилий. Прогрессирующее течение ИИ у пациентов молодого возраста на фоне резистентной АГ указывает на необходимость проведения вторичной профилактики повторных инсультов.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

- 1 -А. Косимова, Д.У. Частота ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертензии у пациентов молодого и среднего возрастов [Текст] / Д.У. Косимова, Х.Я Шарипова // Вестник Авиценны-2022. №24(3).-С.317-323.
- 2 -А. Косимова Д.У. Артериальная гипертензия - фактор риска нарушений мозгового кровообращения [Текст] / Д.У. Косимова, Р.А, Рахмонов, М.Б Исоева, М.Т. Ганиева // Вестник академии медицинских наук Таджикистана-2018. -Т.8, №1(25).-С.124-130.
- 3 -А. Косимова Д.У Частота и структура наследственных заболеваний нервной системы в районе Турсунзаде [Текст] /Д.У. Косимова, М.Т Ганиева, Р.А. Хошимов, М.Б Исоева//Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.-2019.-№1.-С.5-8.

4 -А. Косимова Д.У. Вайроншавии шадиди гардиши хуни магзи сар дар заминаи фишорбаландии шараёнии резистенти дар шахсони чавон ва сини миёнаи гирифтори бемории ишемикии дил [Матн] / Д.У. Косимова /Авчи Зухал.- 2022.-№2.- С.36-40.

5 -А. Косимова Д.У. Клинико-генетические аспекты ишемического инсульта в Таджикистане [Текст] /Д.У. Косимова, М.Т Ганиева, Р.А Хошимов, М.ДЖ. Исокова, Д.П. Зу-урбекова//Вестник академии медицинских наук Таджикистана.- 2019.-Т-9.№1.-С.5-11.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

6 -А. Косимова Д.У. Факторы риска и полиморфизм генов системы гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертензии [Текст] / Д.У. Косимова, Х.Ё.Шарипова, Р.М.Гулзода // В.сб. Мат. 65-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2021.-Т 1. –С.487-488.

7 -А. Косимова Д.У. Гендерная частота острых нарушений мозгового кровообращения на фоне резистентной артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возрастов [Текст] / Д.У. Косимова, Х.Ё. Шарипова, Р.М. Гулзода // В.сб. Мат. 69-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной «Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2021.-Т 1. –С.62-63.

8 -А. Косимова Д.У. Ишемический инсульт. Анализ мутаций в генах (FV LEIDEN) фактора свертывания крови [Текст] / Д.У Косимова, Т.Р Улмасов, Ш.Б.Бердыев, Ф.Х. Абдуллоев // В.сб. Мат. Межд. 67-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019.-Т 2. –С.97-99.

9 -А. Косимова Д.У. Цереброваскулярные заболевания как причина головокружения [Текст] / Д.У Косимова, Н.Г Асилова, М.О. Исрофилов // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.18.

10 -А. Косимова Д.У. Особенности подхода к диагностике когнитивного дефицита у больных с ишемическим инсультом [Текст] / Д.У Косимова, М.Б. Иоева, Б.А. Шоев // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.45.

11 -А. Косимова Д.У. Ишемический инсульт в молодом и детском возрасте: Особенности факторов риска [Текст] / Д.У Косимова, М.О Исмоилова, Т.Р. Кодирова // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.55.

12 -А. Косимова Д.У. Роль генетического полиморфизма в патогенезе ишемического инсульта [Текст] / Д.У Косимова, М.Б. Исоева, Т.Б. Тоджиддинов // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.55.

13 -А. Косимова Д.У. Факторы риска ишемического инсульта в таджикской попу-

ляции [Текст] / Д.У Косимова, М.М Каримова, А.А Отаджонов // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.56.

14 -А. Kosimova D.U Die role der genetisch beshwerten hypertonischen krankteit im entstehen des hirnschlags [Text] / D.U. Kosimova, D.P. Zuurbekova, S.S. Mirzoev // В.сб. Мат. Межд. 13-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2018.-Т.2 –С.115.

15 -А. Косимова Д.У. Оценка эффективности коррекции когнетивных растройств у больных с острым нарушением мозгового кровообращения [Текст] / Д.У Косимова, Н.А. Зарипов, С.С. Мирзоев // В.сб. Мат. Межд. 13-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2018. –Т.1.-С.51.

16 -А. Косимова Д.У. Ишемический инсульт и метаболический синдром [Текст] / Д.У Косимова, М.Б. Исрофилов, М.Б. Исоева, М.Т. Ганиева // В.сб. Мат. Межд. 66-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2018.-Т 1. – С.433-434

17 -А. Косимова Д.У. Роль наследственно отягощенной гипертонической болезни в возникновении инсульта [Текст] / Д.У Косимова, Р.А. Рахмонов, М.Б. Исоева, Д.Н. Зуурбекова // В.сб. Мат. Межд. 65-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино. Душанбе, 2017.-Т 2. –С.161-163.

Список сокращений и условных обозначений

АГ	артериальная гипертензия
АГП	антигипертензивные препараты
АГТ	антигипертензивная терапия
БЦА	брахиоцефальные артерии
ГБ	гипертоническая болезнь
Ген F2	протромбин, фактор II свёртывания крови
Ген F5	фактор V свёртывания крови
Ген FGB	фибриноген, фактор I свёртывания крови
Ген PAI-1	антагонист тканевого активатора плазминогена
Ген ITGA2	интегрин альфа-2, тромбоцитарный рецептор к коллагену
Ген ITGB3	тромбоцитарный рецептор фибриногена
ГИ	геморрагический инсульт
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИ	ишемический инсульт
ИМ	инфаркт миокарда
КАГ	контролируемая артериальная гипертензия
РАГ	резистентная АГ
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТИМ	толщина интима-медиа (или комплекс интима-медиа-КИМ)
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность

**МУАССИСАИ ДАВЛАТИИ ТАЪЛИМИИ
«ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН
БА НОМИ АБУАЛӢ ИБНИ СИНО»**

УДК 616.12-008.311.1; 616.831-005

ҚОСИМОВА ДИЛАФРУЗ УМАРОВНА

**ХУСУСИЯТҲОИ ҚАРАӢНИ БЕМОРИИ САКТАИ
ИШЕМИКИИ МАҒЗИ САР ДАР ШАХСОНИ СИННИ
ҚАВОН ВА МИӢНА: АҲАМИЯТИ ФИШОРБАЛАНДИИ
ШАРАӢНИИ РЕЗИСТЕНТӢ ВА ТАМОЮЛИ ИРСӢ
НИСБАТИ ТРОМБОФИЛИЯ**

Автореферати

Диссертатсия барои дарёфти дараҷаи
илмии номзади илмҳои тиб
аз руи ихтисоси 14.01.11 – Бемориҳои асаб

Душанбе - 2023

Таҳқиқот дар пойгоҳи кафедраи асабшиносӣ, психиатрия ва психологияи тиббии ба номи профессор М.Ғ. Ғуломов МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон иҷро карда шудааст.

Роҳбари илмӣ:

Раҳмонов Раҳматулло Азизович – доктори илмҳои тиб, муdiri кафедраи асабшиносӣ, психиатрия ва психологияи тиббии ба номи профессор М.Ғ.Ғуломови Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино.

Мушовири илмӣ:

Шарипова Хурсанд Ёдгоровна - доктори илмҳои тиб, профессори кафедраи пропидевтикаи бемориҳои дарунаи Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино.

Муқарризони расмӣ:

Нургужаев Еркин Смагулович – доктори илмҳои тиб, профессори кафедраи бемориҳои асаби Донишгоҳи миллии тиббии Казоқистон ба номи С.Д. Асфендиярова.

Абдурахмонова Раъно Фозиловна – номзоди илмҳои тиб, дотсенти кафедраи асабшиносӣ ва асосҳои ирсияти тиббии МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъди-дипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон»

Муассисаи тақриздиҳанда

Муассисаи федералии давлатии бучавии таълимии таҳсилоти олии «Академияи давлатии тиббии Ижевск» Вазорати тандурустии Федератсияи Россия.

Ҳимояи диссертатсия «_____» _____ соли 2023 соати _____ дар чаласаи шӯрои диссертатсионии 6D.KOA-008 МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» баргузор мегардад. Суроға: 734026, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, н. Сино, кӯчаи Сино, 29-31, www.tajmedun.tj, +992918724088.

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «_____» _____ соли 2023 ирсол гардид.

Котиби илмӣ
Шӯрои диссертатсионӣ,
номзоди илмҳои тиб, дотсент

Р.Ҷ. Чамолова

Муқаддима

Мубрамии мавзӯи таҳқиқот. Вайроншавии шадиди гардиши хун дар мағзи сар (ВШГХМС) ба чумлаи проблемаҳои басо муҳими тиббию иҷтимоӣ мансуб буда, аз ҷиҳати ҳолатҳои рӯбарӯшавии зуд-зуд, ҳолатҳои фавт ва шумораи ҳолатҳои маъюбшавии аҳоли дар саросари ҷаҳон ҷойи аввалро ишғол менамоянд [V.L. Feigin et al., 2021]. Ҳолатҳои ВШГХМС хислати паҳншавии зиёд, оқибатҳои дурнамои номатлуб дошта, зимнан муолиҷаи нуқсонӣ мазкур хароҷоти зиёди молиявиро талаб мекунад [И.В. Самородская и др., 2017; М.А. Пирадов и др., 2019].

Тибқи натиҷаҳои як қатор тадқиқот сактаи майнаи сар дар байни нуқсонҳои системаи асаб ҷойи аввалро ишғол менамоянд ва боиси маъюбият мегарданд, дар шаҳри Душанбе ҳолатҳои маъюбшавӣ 24,5%-ро ташкил медиҳанд. Дар айни замон маъюбият дар байни мардон, аксаран шахсони синни қобили меҳнат, ки дорои таҳсилоти миёна ва олии мебошанд, бештар ба мушоҳида мерасад [М.Г. Игамова, Р.А. Раҳмонов, Ф.И. Одинаев, 2015].

Фишорбаландии шараёни (ФШ) ҳамчун яке аз бемориҳои бештар паҳнгардидаи рагу қалб ва муҳимтарин омили хавфи инкишофи сактаи дил ва ВШГХМС боқӣ мемонад [B. Williams et al., 2019]. Бинобар он, ки муддати тӯлонӣ боқӣ мондани фишорбаландӣ оқибати басо номатлуб хоҳад дошт, механизми асосии имконпазири паст кардани сатҳи хавфи рушди вазнинҳои фишори ФШ, ноил гардидан ба сатҳи матлуби фишори шараёни мебошад, хусусан дар беморони дорои фишорбаландии шараёни резистентӣ (ФШР) [С.В. Недогода, А.В. Сабанов, 2018; A. Kasiakogias et al., 2018].

Паҳншавии афзоишбандаи сактаи ишемикии майнаи сарро (СИМС) танҳо бо зиёдшавии омилҳои асосии хавфи кардиоваскулярӣ (КВС) алоқаманд кардан мушкил аст. Дар заминаи механизми фарорасии СИМС тағйироти атеросклеротӣ ва тромбози шараёнҳои мағзи сар қарор доранд [Е.С. Гайворонская и др., 2018]. Иллатдоршавии атеросклеротии рағҳо бештар дар одамони солхӯрда ба мушоҳида мерасад, дар ҳоле ки дар одамони ҷавон сабаби асосии инкишофи нуқсонӣ мазкур ҳалалдоршавии системаи коагулятсиякунанда мебошад, ки боиси афзудани фаъолнокии ташаккулёбии тромб мегардад [И.А. Вознюк и др., 2018]. Ба мисли пешин масъалаҳои оид ба хусусиятҳои ҷараёни СИМС ва доираи паҳншавии он дар байни шахсони синни ҷавон ва миёнасоли гирифтори шакли ФШР то ба охир тадқиқонашуда боқӣ мемонанд. Бо дарназардошти аҳамияти зиёди полиморфизми генҳои системаи танзими ҳолати агрегатии хун дар пайдошавии тромбофилия, тахмин кардан мумкин аст, ки муайян кардани нишондодҳои биокимиёвӣ ва/ё генетикии гувоҳидиҳанда аз мавҷудияти ҳолатҳои тромбофилӣ дар беморони дорои ФШР ва СИМС, метавонад самаранокии ташхиси саривақтиро баланд бардошта, ба гузаронидани профилактикаи мутаносиби ҷараёни авҷирандаи ВШГХМС мусоидат намояд. Ҳалли масъалаи мазкур дар шахсони синни қобили меҳнат аҳамияти муҳими тиббию иҷтимоӣ дорад.

Дарачаи коркарди илмӣ проблемаи мавриди омӯзиш. Сарфи назар аз татбиқи ҷораҳои самарабахши пешгирӣ ва табобати ВШГХМС ва ФШ даҳсолаҳои охир тамоюли камшавии бемории ВШГХМС дар байни мизочони синни ҷавон ва синни миёна назаррас намебошад. Бинобар ин, дар ҳама ҷо саъю кӯшишҳои ошкорсозии ҳам омилҳои асосии хавфи нуқсонҳои КВС дар маҷмӯъ ва ҳам полиморфизмҳои генетикии вобаста ба инкишофи СИМС

вусъат меёбанд [R.M. Carey и др., 2018; P.A. Рахмонов и др., 2018; Л.Т. Хасанова и др., 2019].

Дар ҳоли ҳозир мураккабии назорати фишори шараёнӣ бо афзоиши шаклҳои ба табобат ФШР, ки боиси афзоиши СИМС ва дар маҷмӯъ, зиёдшавии хавфи фавт аз бемориҳои КВС, мегарадад, - яке аз проблемаҳои муҳими кардиология ва неврология мебошад [С.В.Недогода и др., 2018; А.В. Концевая и др., 2020]. Ҳолатҳои СИМС дар беморони ба табobati шаклҳои ФШР аслан дар шароити Тоҷикистон омӯхта нашудаанд [Ф.Н. Абдуллоев, 2019; Шарипова Х.Я. ва дигарон, 2022]. Ҷустуҷӯи усулҳои муносиби пешгӯии саривақтии инкишофи СИМС ва ошкорсозии предикторҳои ҷараёнёбии он дар заминаи ФШ ҳамчун яке аз самтҳои афзалиятноки неврологияи муосир ба шумор меравад.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо.

Диссертатсия дар чорҷӯбаи корҳои илмию тадқиқотии кафедраи неврология, психиатрия ва психологияи тиббии ба номи профессор М. Ғ. Ғуломов-и МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино” “Ҷанбаҳои генетикӣ дар инкишофи сактаҳо ва бемориҳои ирсии системаи асаб” (мӯҳлати иҷро солҳои 2016-2020, ГР №0116 ТҶ00591), инчунин дар чорҷӯбаи иҷрои Қарори Ҳукумати Ҷумҳурии Тоҷикистон аз 3 декабри соли 2012, №676 “Дар бораи дурнамои пешгирӣ ва назорати бемориҳои ғайрисироятӣ ва латхӯрӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон барои солҳои 2013-2023” анҷом дода шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади тадқиқот – муқаррар намудани аҳамияти таъсири якҷояи мутамоилии ирсӣ ба тромбофилия ва омилҳои хавфи кардиоваскулярӣ ба пайдошавӣ ва хусусияти ҷараёни сактаи ишемикии мағзи сар дар беморони гирифтори фишорбаландии шараёнии резистентӣ

Вазифаҳои тадқиқот:

1. Муайян намудани зудияти такрорёбии СИМС ва зершаклҳои патогенетикии он дар сохтори умумии ВШГХМС дар беморони синни ҷавон ва синни миёнаи дорои ФШР.
2. Ошкор намудани хусусиятҳои клиникӣ лаборатории ҷараёни давраи шадиди СИМС дар беморони синни ҷавон ва синни миёнаи дорои ФШР.
3. Арзёбӣ намудани зудии такрорёбӣ ва якҷоягии полиморфизми генҳои системаи гемостаз дар беморони гирифтори СИМС вобаста ба мавҷудият ва ҷараёнёбии ФШ.
4. Муқаррар намудани гурӯҳи мизочони синни ҷавон ва синни миёнаи дорои хавфи ҷараёнёбии авҷгирандаи СИМС ҳангоми ФШР.

Объекти тадқиқот. Объекти тадқиқот мизочони синни ҷавон ва синни миёнаи (то 59-сола) дорои СИМС ва ҳуҷҷатқунонии тиббии онҳо (таърихчаҳои беморӣ ва нусхаҳо аз қортҳои амбулаторӣ ва сатсионарӣ қарор доштанд.

Мавзӯи тадқиқот. Мӯҳтавои тадқиқот омӯзиши инҳо буд: андозаи ҳоси СИМС ва зершаклҳои патогенетикии он дар сохтори умумии ВШГХМС дар заминаи ФШР; хусусиятҳои ҷараёни давраи шадиди СИМС дар беморони синни ҷавон ва синни миёна вобаста ба полиморфизми генҳои системаи гемостаз ва сатҳи заминавии фишори шараёнӣ бо ҷудокунии гурӯҳи беморони дорои хавфи баланди ҷараёнёбии вазнини СИМС.

Навгонии илмий тадқиқот. Бори аввал дар Ҷумҳурии Тоҷикистон тадқиқоти ретроспективии таҳлилий оид ба омӯзиши зудии такрорёбии СИМС дар сохтори умумии ВШГХМС дар беморони синни ҷавон ва синни миёнаи дорои ФШР анҷом дода шуд. Воқеияти ҳоли гирифтормашавӣ ба СИМС дар заминаи ФШ дар беморони синни ҷавон ва синни миёна муқаррар карда шуд, ки зиёда аз 24%-ро ташкил медиҳад. Дар заминаи бемории ишемикии дил ҷараёни ФШ ВШГХМС дар бештар аз 38%-и беморон ба мушоҳида мерасад, асосан, аз ҳисоби такрорёбии зиёди СИМС.

Таҳлили натиҷаҳои тадқиқоти маҷмӯии проспективии клиникӣ анамнестикӣ, озмоишгоҳӣ инструменталӣ дар 145 бемори гирифтормашавӣ СИМС ва нишондодҳои молекулярӣ генетикӣ дар 62 нафари синни ҷавон ва синни миёна, аз он ҷумла дар 42 нафар бемори гирифтормашавӣ СИМС, имкон доданд бори нахуст аҳамияти мутатсия дар генҳои системаи гемостаз ва ҳиссаи сатҳҳои заминавии фишори шараёнӣ (нормотония ва фишорбаландии шараёнии резистентӣ) дар шиддати ҷараёни СИМС муайян карда шавад. Муқаррар карда шуд, ки дар беморони гирифтормашавӣ ФШ сактаи ишемикии такрорӣ майнаи сар, дефицити неврологии миёнавазнин ва вазнин, нисбат ба фишорбаландии шараёнии назоратшаванда (ФШН), хеле бештар ба мушоҳида мерасад.

Маълумотҳои нав оид ба ошкоршавии зиёди полиморфози генҳои системаи гемостази алоқаманд бо тромбофилия ба даст оварда шуданд: гени фибриноген (FGB: -455 G>A) бо таркиби зиёди аллели А (генотипи гетерозиготии G/A ва генотипи гомозиготии A/A); ретсептори тромботситари фибриногени (ITGB3: 1565 T>C) бо таркиби зиёди аллели гетерозиготии C/T; ингибитори активатори плазминогени тип I (PAI-1: 1:-675 5G>4G) бо таркиби зиёди аллели 4G (генотипи гетерозиготии 5G/4G ва таркиби гомозиготии 4G/4G) дар беморони гирифтормашавӣ СИМС дар заминаи ФШ.

Барои пешгирии саривактии СИМС дар беморони синни ҷавон ва синни миёна зарурати омӯзиши полиморфизми генҳои алоқаманд бо тромбофилия дар ҳамаи мизочони дорои ФШ асоснок карда шуд.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии тадқиқот.

Ошкорсозии омилҳое, ки боиси зиёдшавии хавфи инкишофи СИМС ва ҷараёнёбии шадиди он дар мизочони гирифтормашавӣ бемории фишорбаландӣ (БФ) мегарданд, хусусиятҳои патогентикии бавучудой ва авҷгирии, ҳам СИМС ва ҳам ФШР дақиқ менамояд.

Истифодаи муқаррароти назариявӣ, методологӣ, ҳулосаҳо ва тавсияҳое, ки дар диссертатсия пешниҳод шудаанд, метавонад дар раванди таълимии муассисаҳои таҳсилоти олии тиббӣ ҷорӣ карда шавад, ки аҳамиятнокии назариявии тадқиқотро муайян менамояд.

Натиҷаҳои муқарраршуда, ки аз афзоиши ВШГХМС дар беморони гирифтормашавӣ бемории ишемикии дил (БИД) ва дар заминаи ФШР гувоҳӣ медиҳанд, асосан, аз ҳисоби СИМС – воқеан муҳим мебошанд. Зарурати бунёд намудани системаи мониторинги клиникӣ генетикии мизочони гирифтормашавӣ ФШР бо мақсади ташҳиси саривактии СИМС ва ҷараёнёбии вазнини ФШ исбот гардидааст.

Муқаррарсозии омилҳои қабл аз инкишофи СИМС ва ҷараёнёбии шадиди он дар мизочони гирифтормашавӣ БФ пайгирии онҳоро муносиб мегардонад ва метавонад ба пешгирии музминихо мусоидат намояд.

Нуқтаҳои ба химоя пешниҳодшаванда:

Бори аввал дар Ҷумҳурии Тоҷикистон аҳамияти мутатсия дар генҳои системаи гемостаз ва ҳиссаи сатҳҳои заминавии ФШ дар вазнин чараён ёфтани СИМС омӯхта шудааст. Муқаррар карда шуд, ки СИМС нисбатан бештар дар заминаи БИД ва ФШР инкишоф меёбад.

Полиморфизми генҳои системаи гемостаз бо тромбофилия алоқаманд буда дар беморони гирифтори СИМС дар заминаи ФШР дар муқоиса бо беморони дорои нормотония хеле зиёдтар ба мушоҳида мерасад.

Бо мақсади ташҳиси саривақтии СИМС ва пешбинии вазнин чараён ёфтани ФШ таъсис додани системаи мониторинги клиникаию генетикӣ (бо омӯзиши полиморфизми генҳои алоқаманд бо тромбофилия) мизочони дорои ФШР зарур доништа мешавад.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо. Эътимоднокии натиҷаҳо, назариёту ҳулосаҳо тавассути самти дуруст интиҳобгардидаи тадқиқот бо дарназардошти тадқиқотҳои пешин дар Ҷумҳурии Тоҷикистон, дар кишварҳои хориҷа ва ИДМ; ҷамъовариҳои андозаи кофии маводҳо (таҳлили ретроспективии ҳуҷҷатҳои тиббии 619 нафар беморони гирифтори ФШ бо музминҳои кардио- ва сереброваскулярӣ, тадқиқоти перспективӣ ва муоинаи 145 нафар бемори гирифтори СИМС), маҷмӯӣ будани тадқиқот, истифодаи усулҳои муосир, информативии тадқиқот ва технологияҳои наву дастрас, аз он ҷумла молекулярӣ генетикӣ, ки ба даст овардани натиҷаҳои эътимоднокии оморино имконпазир месозанд, ҷамъбастанкунии назариявӣ ва амалии натиҷаҳои бадастовардаи тадқиқот таъмин карда шуд.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.

Диссертатсия мутобиқи Паспорти Комиссияи Олии Атестатсионии (ВАК) назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯи ихтисоси 14.01.11 – Бемориҳои асаб таҳия гардида, бо бандҳои 3.4 (Этиология ва патогенез, омилҳои хавф, генетикаи бемориҳои даруна), 3.7. (Халалдоршавии функцияҳои узвҳои дарунии ҳам одамони калонсоли бемор ва ҳам шахсони солим) мутобиқат мекунад.

Саҳми шахсии довталаби дарёфти дарачаи илмӣ дар таҳқиқот. Таҳлили адабиёт оид ба мавзӯи тадқиқоти диссертатсионӣ, ташаккул додани мақсаду вазифаҳо, ҷамъоварӣ ва мурағабсозии маълумотҳои таърихи бемории 619 нафар беморони дар шӯъбаҳои неврология ва бемориҳои даруна бистаришуда; муоинаи умумии клиникӣ (дармонгоҳӣ) ва махсуси неврологии 145 нафар беморони гирифтори СИМС дар марҳилаи дуҷумла тадқиқот, муқаррарсозии омилҳои КВС хавф; ташкил ва иштирок дар гузаронидани таҳқиқоти молекулярӣ генетикӣ, - шахсан аз ҷониби муаллиф анҷом дода шудаанд.

Арзёбии нишондодҳои лабораторӣ ва генетикӣ дар ҳамкорӣ бо духтурони лабораторияҳои биокимиёвӣ ва иммунологӣ анҷом дода шуданд, усулҳои тадқиқоти инструменталӣ дар шӯъбаҳои ташҳиси функционалии МД Маркази миллии тиббии (МДММТҶТ) “Шифобахш”-и Ҷумҳурии Тоҷикистон (ҶТ), дар лабораторияи “Диамед” ва Маркази кардиологияи ВТ ҶТ амалӣ карда шуданд. Коркарди омории натиҷаҳо, мурағабсозии тафсири адабиёт, тавсифи ҷаҳлҳои тадқиқот ва ҳулосаҳо, шахсан аз ҷониби муаллиф анҷом дода шудаанд.

Тавсиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Муқаррароти асосии кори диссертатсионӣ пешниҳод ва мавриди баррасӣ қарор дода шудаанд: дар

конференсияи илмию амалии “Масъалаҳои актуалии неврология” (Душанбе, с. 2014)”; конференсияҳои солонаи илмию амалии олимони ҷавон ва донишчӯёни ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино (Душанбе, 2015, солҳои 2016); конференсияи 62-ми солонаи илмию амалии ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино, бахшида ба 20-солагии Конституцияи ҶТ (Душанбе, с. 2014), конференсияи илмию амалии “Тиб ва тандурустӣ”, бахшида ба 80-солагии муассисаи давлатии таҳсилоти “Коллеҷи ҷумҳуриявии тиббӣ” (Душанбе, с. 2015), конференсияи байналмилалӣ илмию амалии “Тандурустии аҳоли: пешгирии бемориҳо ва маъҷубият дар Ҷумҳурии Тоҷикистон” (Душанбе, с. 2016). Апробатсияи кори диссертатсионӣ дар ҷаласаи комиссияи байникафедравии проблемавӣ оид ба дистисциплинаҳои терапевтии ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино баргузор гардид (Душанбе, 22 февралӣ 2023, протоколи №3).

Интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия. Тибқи маводҳои кори илмӣ 17 мақолаи нашрӣ интишор карда шудаанд, аз он ҷумла 5 мақола дар маҷаллаҳои илмӣ ретсензияшавандае, ки ҚОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон тавсия намудааст.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия дар 186 саҳифаи матни компютерӣ таҳия гардида, аз пешгуфтор, тавсифи умумии кори илмӣ, тафсири адабиёт, 6 боби тадқиқотҳои шахсӣ, баррасии натиҷаҳо, рӯйхати адабиёт, 2 замима иборат мебошад. Кори илмӣ дорои 23 ҷадвал, бо 17 расм мусаввар шудааст. Феҳристи библиографӣ 221 сарчашмаро дар бар мегирад, аз он ҷумла сарчашмаҳои ватанӣ ва кишварҳои ИДМ – 80, муаллифони хориҷӣ – 141.

МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ

Тадқиқот дар заминаи кафедраи неврология, психиатрия ва психологияи тиббӣ ба номи профессор М.Ғ. Ғуломов (шӯъбаи неврологияи МДММТҶТ “Шифобахш”) ва пропедевтикаи бемориҳои дарунии (дар шӯъбаҳои неврология ва бемориҳои дарунаи МД МДТ №2 ба номи К.Т. Тоҷиев) МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино” (ш. Душанбе) анҷом дода шудааст.

Тавсифи шахсони муоинашуда, марҳилаҳо ва усулҳои тадқиқот

Тадқиқоти дар ду марҳила анҷом дода шуд. *Дар марҳилаи аввали тадқиқот* зуддиат ва сохтори ВШГХМС дар мизочони синни ҷавони (миёнаи) гирифтори бемории фишорбаландии табобатпазир муқаррар карда шуд. Бо ин мақсад ҳуҷҷатҳои тиббии мизочони дорои нуқсонҳои серебралӣ бистарӣшуда ва барои ҷавобшавӣ аз беморхона омодашаванда (таърихи беморӣ, нусаҳо аз кортҳои амбулаторӣ ва статсионарӣ), ки дар онҳо маълумотҳо оид ба ташхиси асосӣ, бемориҳои вобаста ва динамикаи фишори шараёнӣ инъикос гардидаанд, таҳлил карда шуданд.

Меъёрҳои дохилкунӣ: дар марҳилаи мазкур инҳо буданд: синни ҷавон ва миёна; ташхиси ФШ верификатсияшуда; тавсифи муфассали табобати зидди-гипертензивии гузаронидашуда ва профили шабонарӯзии фишор дар динамика; мавҷудияти натиҷаҳои томографияи компютерӣ (ТК) ё томографияи резонанси магнитӣ (МРТ) дар ҳолатҳои инкишоф ё ВШГХМС дар заминаи ФШ аввалия гузаронида.

Меъёрҳои хориҷкунӣ: марҳилаи вазнини дементсияи рагӣ; бемориҳои органикии мағзи сари хислати рагӣ надошта, ҷароҳатҳои сар; фишорбаландии шараёнӣ симптоматикӣ (дуюмдараҷа); вайроншавии музмини кори ди-

ли 4 СВ; шакли инсулин-вобастаи диабети қанд; патологияи вазнини соматикӣ (гурда ва чигар).

Дар марҳилаи ретроспективӣ натиҷаҳои таҳқиқи 619 нафар беморони синни ҷавон ва синни миёнаи (аз рӯи таснифоти созмони ҷаҳонии тандурустӣ (СҶТ)) гирифтори ШФ чамъбаст карда шуданд. Аз онҳо 184 (29,7%) мардон ва 435 (70,3%) занон; синни миёнаи беморон $52,1 \pm 4,8$ сол. Ҳангоми таҳлили натиҷаҳои бадастомада вобаста ба фенотипи ШФ (назоратшаванда ва резистентӣ) такрорёбии шаклҳои гуногуни ВШГХМС ва омилҳои хавфи патологияи КВС муқаррар карда шуд. Хусусиятҳои ҷараёнёбии клиникаи ВШГХМС дар якҷоягӣ бо БИД муқаррар карда шуданд (Ҷадвали 1).

Ҷадвали 1.- Тавсифи беморони гирифтори фишорбаландии шараёнӣ, ки ба марҳилаи 1 таҳқиқот дохил карда шуданд

Нишондиҳанда	Ҳамагӣ (n=619)
Мардҳо, абс (%)	184 (29,7)
Занон, абс (%)	435 (70,3)
Синни миёна, сол	$52,1 \pm 4,8$
ФХС, мм ст. сим.	$163,6 \pm 14,5$
ФХД, мм ст. сим.	$92,8 \pm 8,0$
Дарачаи ФШ, абс (%): дарачаи 1	316 (51,0)
дарачаи 2	118 (19,1)
дарачаи 3	185 (29,9)
Фарбеҳӣ, абс (%)	165 (26,6)
Диабети қанд, абс (%)	119 (19,2)
Бемории ишемикии дил, абс (%)	387 (62,5)

Марҳилаи дуҷуми тадқиқот бо дараназардошти натиҷаҳои марҳилаи аввали тадқиқот гузаронида шуд: вайроншавии зиёдбудани вояи СИМС ва омилҳои хавфи патологияи кардиоваскулярӣ.

Меъёрҳои фарогирӣ дар тадқиқот инҳо буданд: синни ҷавон ва синни миёна (18 - 59); ташҳиси тасдиқшудаи ФШ, фенотипҳои он (назоратшаванда ва резистентӣ); СИМС (аз он ҷумла тибқи маълумотҳои МРТ); давраи шадиди беморӣ.

Меъёрҳои истисно. Ба ғайр аз меъёрҳои истиснои марҳилаи аввал, дар марҳилаи дуҷуми тадқиқот инҳо дохил карда нашуданд: мизочони дорои ; сактаи геморагӣ; тромбози серебрялии варидӣ; ҳангоми алоқамандии сакта бо садамаи бевоситаи сар ё шакли субарахноидалии кафидани раги хун.

Розигии огоҳонаи мизочон барои тадқиқот гирифта нашуд, зеро натиҷаҳои тадқиқот наметавонистанд ба оқибати беморӣ таъсир расонанд.

Ба марҳилаи проспективии тадқиқот 145 нафар беморон дар давраи шадиди СИМС, ки дар 120 нафари онҳо дар заминаи ФШ ба вучуд омада буд, дохил карда шуданд. Беморони гирифтори СИМС дар заминаи ФШ ба 2 гурӯҳ ҷудо карда шуданд. *Гурӯҳи аввалро* 58 бемори дорои СИМС дар заминаи ФШ назоратшаванда ташкил доданд, ки синни миёнаи онҳо $53,4 \pm 7,5$ солро ташкил медод; мардҳо – 34 (58%) ва занон – 24 нафар (41,4%). Ба *гурӯҳи дуюм* 62 нафар беморони дорои СИМС дар заминаи ФШ дохил гардиданд: синни миёна – $52,1 \pm 7,1$ сол; мардҳо – 34 (54,8%) ва занон – 28 нафар (45,2%). *Гурӯҳи муқоисавиро (нормотоникҳо)* 25 нафар беморон ташкил доданд: 13 (52%) мардҳо ва 12 (48%) занон; синни миёна $54,1 \pm 8,7$ сол бо СИМС, намоян-

дагони тоҷикони этникии дар худуди ҚТ истиқоматкунанда, бе вучуд доштани нишондод ба баландии фишори шараёнӣ (яъне пештар аз ФШ табобат нашудаанд).

Синни беморон дар интихоби умумии беморони дорои СИМС аз 18 то 59-соларо дар бар мегирифт ва синни миёнаи беморон $53,0 \pm 7,6$ солро ташкил медод; аз онҳо 81 нафарашон (55,9%) мардҳо ва 64 нафарашон (44,1%) занон.

Ҳамаи ($n=145$) беморони ба тадқиқот воридкардашуда тибқи протоколи ташхис ва табобати бемориҳои системаи асаб дар ҚТ мавриди муоина қарор дода шуданд. Тибқи таснифоти синнусолии СҚТ (2009) мизочони синни ҷавон (18 – 44-сола) – 14 (9,7%) ва синни миёна (45 – 59-сола) – 131 (90%) тафриқа карда шуданд, яъне, дар марҳилаи дуҷуми тадқиқот мизочони синни миёна афзалият доштанд ($p < 0,001$).

Нишондиҳандаҳо барои гузаронидани тадқиқоти молекулярӣ-генетикӣ инҳо буданд: БФ хуччатнокшуда, беморони асли баромадашон тоҷики этникии дар худуди ҚТ истиқоматкунанда, бо музминияти ирсӣ аз рӯи бемориҳои шадиди серебрялӣ ва КВС (дар синни ҷавонӣ дар волидони зинаи I ва II хешовандӣ). Бинобар ин мутатсияҳо дар генҳои системаи гемостаз дар мизочони дорои СИМС, ҳам дар заминаи ФШР ($n=25$) ва ҳам нормотония ($n=17$) омӯхта шуданд.

Нишондиҳандаҳои гемостаз ва натиҷаҳои тадқиқоти молекулярӣ-генетикӣ дар беморони дорои СИМС дар муқоиса бо гурӯҳи назоратӣ ($n=20$), ки онро донорҳои асосан солими бо гурӯҳи асосии мизочон аз рӯи синну сол қиёсшаванда ташкил доданд, таҳлил карда шуданд.

Усулҳои тадқиқот

Ташхиси СИМС дар ду марҳила гузаронида шуд: *марҳилаи якум* – дар асоси маълумотҳои анамнестикӣ оид ба пайдоиши беморӣ, дар анамнез вучуд доштани бемориҳои рағӣ ё омилҳои хавфи СИМС, муоинаи неврологӣ, диагностикаи дифференсиалӣ бо дигар ҳолатҳои шадиди вобаста ба иллатнокии мағзи сар гузаронида шуд; *марҳилаи дуюм* – навъи сакта (геморрагӣ ё ишемикӣ) ҳангоми гузаронидани ТК мағзи сар мушаххас карда шуд; дар *марҳилаи сеюм* бо ёрии тадқиқоти лабораторӣ ва инструменталӣ зернавъи СИМС муқаррар карда шуд.

Мавҷудияти фишори шараёнии баланд (ба ҳисоби миёна – баландтар аз сатҳи матлабӣ бо болоравии эпизодӣ то нишондиҳандаҳои баланд ва пастшавии фишори шараёнӣ то сатҳҳои матлабӣ дар заминаи табобати мунтазам бо препаратҳои зиддигипертензивии 1-2, ҳамчун критерияи назоратшавандаи фишорбаландии шараёнӣ - (ФШН) баррасӣ гардиданд. Критерияи ФШР вучуд надоштани ноилгардӣ ба сатҳҳои матлабии ФШ ҳангоми муолиҷа бо 3 препарати зиддигипертензивии дараҷаҳои гуногун дар вояи пурра ё дар вояи ҳадди аксар бардоштпазир, аз ҷумла диуретикҳои тиазидӣ, ё ки ноилгардидан ба рақамҳои матлаби фишори шараёнӣ дар заминаи қабули 4 (вале на камтар аз 5) препарати зиддигипертензивӣ ҳисобида мешуд. Ташхиси ФШ аввалия верификатсия гардида буд; бемороне, ки дар онҳо вучуд надоштани фишорбаландии симптоматикӣ шубҳаовар буд, ба тадқиқот дохил карда нашуданд.

Навъҳои зерини омилҳои хавфи сактаи майнаи сар (СМС) арзёбӣ гардиданд: тамокукашӣ, сӯиистифодаи машрубот, камҳаракатии ҷисмонӣ;

бемориҳои вобаста – диabetи қанд (ДК), барзиёдии вазни бадан ва фарбеҳӣ – аз рӯи баландии индекси вазни бадан (тибқи формулаи Кетле – вазни бадан бо кг/қад, бо м²), БИД. Сабти электрокардиограмма (ЭКГ) дар дастгоҳи Bioscare ECG-1200 анҷом дода шуд. Таҷрибаи шаклҳои БИД аз рӯи анкетаи информативии СЧТ ва тибқи аломатҳои исботшудаи сактаи васеъи миокарди гузаронида дар ЭКГ анҷом дода шуд.

Баҳодиҳии ҳолати ақлу хуш, вазнинии ибтидоии СИМС ва динамикаи дефитсита неврологӣ ба натиҷаҳои муоинаи клиникӣ ва тесткунӣ аз рӯи як қатор ҷадвалҳои байналмилалӣ асос ёфт: ҷадвали Глазго – барои муайянкунии дараҷаи азиятдиҳии хуш; ҷадвали NINSS (the National Institutes of Health Stroke Scale) – барои баҳодиҳии ҷамъбасти ҳолати клиникӣ бемор дар давраи шади СИМС.

Коагулограмма дар анализатори хун тавассути ВС-10 коагулологӣ, АО 10-кананлаи МЕЛТ бо муайянкунии вақти тромбопластинии ҷузъии фаъол, индекси протромбинӣ, вақти тромбинӣ, консентратсияи фибриноген муносибати мӯътадили байналмилалӣ (МНО) – таносуби вақти протромбинии (АЧТВ) мизоҷ нисбати вақти миёнаи муқаррарии протромбинӣ анҷом дода шуд.

Таҷқиқоти молекулярӣ-генетикӣ дар озмоишгоҳи «Диамед» гузаронида шуд. Экстраксияи ДНК геном аз лейкоцитҳои хуни шараён бо истифодаи маҷмӯи «Ампли Прайм ДНК – сорб - АМ» анҷом дода шуд. Полиморфизмҳои бо хавфи инкишофи тромбофилия иртиботдошта тавассути истифодаи маҷмӯи реагентҳои дахлдор бо усули реаксияи занҷирии полимеразӣ (РЗП) дар режими вақти воқеӣ дар «Кардиогенетика Тромбофилия», ки ширкати «ДНК-Технология» таҳия намудааст (рақами бақайдгирӣ 2010/08414 аз 22.07.2010), муайян карда шуд; РЗП дар ДНК-амплификатор дар низоми вақти воқеӣ тавассути CFХ96 гузаронида шуд.

Таҳлили генҳои полиморфӣ кодкунандаи сафедаҳои системаи лахтакунандаи хун ва гемостаз, ки аз нигоҳи назариявӣ метавонанд хавфи инкишофи СИМС зиёд кунанд, анҷом дода шуд: полиморфизми генҳои кодкунандаи протеини гемостази плазмавӣ: FGB – фибриноген (FGB: - 455 G>A) ва F2 - протромбин (F2: 20210 G>A); генҳои зинаи тромботситарии гемостаз: ITGA2-α2 – интегрин (ITGA2: 807 C>T) ва ITGB3 -b – интегрин (ITGB3: 1565 T>C); генҳои пасткунандаи фаъолнокии зиддилахташавӣ ва фибринолитии хун: F5 – фактори V лахташавии хун (F5: 1691G>A) ва серпин 1 - PAI-1 (PAI-1:-675 5G>4G).

Таҷқиқоти визуализатсиякунанда аз ҷониби мутахассиси шӯъбаи таҷрибаи ултрасадо гузаронида шуд. Таҷқиқот тавассути детекторҳои хатӣ бо суръати 7-13МГц ва детекторҳои фразаноки дорои суръати 2,1-2,5 МГц бо усули сканкунии дуплексии ранга, доплерографияи транскраниалӣ дар ҳолати ба пушт хобидани мизоҷ ва дар ҳолати вертикалӣ будани ӯ бо сканери ултрасадоии Hitachi Hi Vision (Hitachi, Япония) анҷом дода шуд. Ҳолати сохтори рағҳо арзёбӣ карда шуд: қутрҳои шараёнҳои хоби умумӣ ва дохилӣ, шараёнҳо ва варидҳои сутунмӯҳра, масоҳати бурриши кӯндаланги варидҳои дарунӣ ва берунии гардан. Барои арзёбии аёнии раванди атеросклеротӣ дар беморони гирифтори БФ ва дараҷаи алоқамандии шараёнҳои брахиосефалӣ, таҷқиқоти ултрасадоии онҳо дар сатҳи экстракраниалӣ гузаронида шуд (SONOLINE G 60 S); Дар қисмати ғафсии ҳадди аксар аёнбуда комплекс ва

гафсии интима-медиа (ҒИМ) арзёбӣ карда шуд. Ҳангоми таҳлили натиҷаҳои нейровизуализатсия (ТК ё МРТ) дар бурришҳои аксиалии компютерӣ (ASTEION 4 TOSHIBA) ё МРТ (PHILIPS INTERA 1,5 TESLA), дар сатҳи қисмҳои пешона ва нимкураи калони мағзи сар (sulcus lateralis) васегии фазои субарахноидалӣ чен карда шуд, тағйироти сохтории бофтаи мағзи сар арзёбӣ карда шуд: микдори сактаҳои лакунарӣ, атрофияи мағзи сар, манбаҳои ишемия. Муқоисаи натиҷаҳои тадқиқотҳои клиникаию лабораторӣ, инструменталӣ ва генетикӣ дар гурӯҳҳои қиёсшаванда гузаронида шуд.

Натиҷаҳои тадқиқот

Зудияти такрори шаклҳои халалдоршавии шадиди гардиши хун дар мағзи сар дар беморони гирифтори ФШ (маълумотҳои тадқиқоти ретроспективӣ). Ҳангоми пурсиши якдафъаина ва таҳлили ҳуҷҷатҳои тиббии 619 нафар мизоҷони бо нуқсони серебрялӣ бистаришуда ва омодаи ҷавобшавӣ аз беморхона, дар 150 нафари (24,2%) онҳо шаклҳои мухталифи ВШГХМС муқаррар карда шуд (Ҷадвали 2).

Ҷадвали 2. Зудияти такрори шаклҳои халалдоршавии шадиди гардиши хун дар мағзи сар дар беморони гирифтори ФШ (гурӯҳи умумӣ, n=619)

Нишондиҳанда	СГМС	СИМС	ҲИТ	p
Шаклҳои ВШГХМС, абс (%)	36 (5,8)	82 (13,2)	32 (5,2)	$p_{a-b} < 0,001$ $p_{b-c} < 0,001$ $p_{a-c} > 0,05$
ВШГХМС ҳамагӣ:	150 (24,2)			

Эзоҳ: СГМС – сактаи геморрагии майнаи сар, СИМС – сактаи ишемикии майнаи сар, ҲИТ – ҳамлаи ишемикии транзиторӣ; p – аҳамияти омории фарқияти нишондодҳо аз рӯи критерияи χ^2

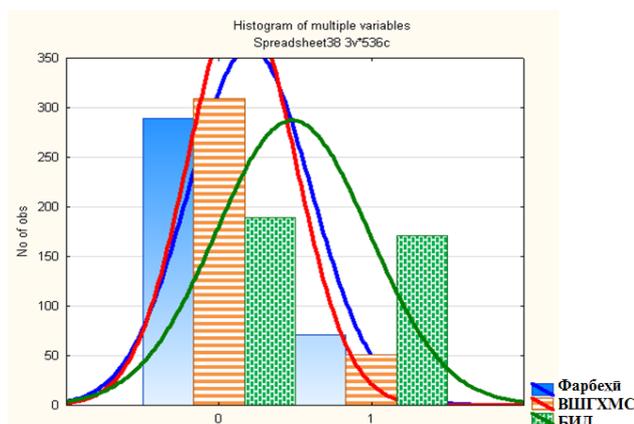
Дар бештар аз нисфи беморони гирифтори ВШГХМС (54,7%) аз шумораи беморони дорои ВШГХМС ва 13% аз интиҳоби умумӣ СИМС ҷой дошт. Ҷунин такрорёбии СИМС дар беморони интиҳоби умумӣ ($p < 0,001$), ҳам ҳангоми муқоиса бо такрори СГМС (5,8%) ва ҳам ҲИТ (5,2%) назаррас мебошад. Аз нуқтаи назари фарқияти такрорёбии умумӣ ВШГХМС дар ҷавонон, ҳангоми муқоиса бо ҳамин гуна дар беморони синни миёна, чандон зиёд нест ($p > 0,05$). Вале, СИМС дар беморони синни миёна хеле бештар ба мушоҳида мерасад ($p = 0,025$), аммо ФШ бошад, дар ҷавонон як андоза бештар мушоҳида гардид (10,7% ва 5,5% - мутобиқан дар беморони синни ҷавон ва синни миёна). Бояд таъкид намуд, ки такрорёбии на чандон зиёди СГМС дар ҷавонон бо сатҳи фишори хуни систолики (ФХС) алоқамандии наздик дошт ($r = 0,62$; $p < 0,05$ мутобиқи Spearman; расми 1) ва такрорёбии БИД ($r = 0,36$; $p < 0,05$ мутобиқи Spearman).

Такрорёбии ВШГХМС дар заминаи ФШР ва назоратшаванда.

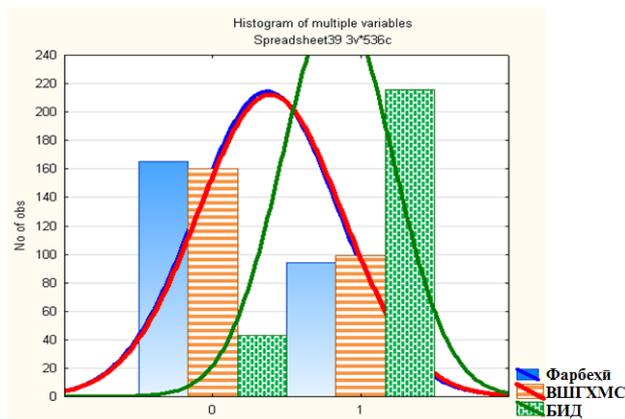
Муқаррар карда шудааст, дар гурӯҳи умумӣ беморон ФШН нисбат ба ФШР (259/41,8%; $p < 0,0001$), бештар (360/58,2%) ба мушоҳида расид, гарчанде ки аз рӯи синни миёна ва ҷинс фарқияти зиёд байни гурӯҳҳо вучуд надошт. Ҳангоми омӯзиши қиёсии такрорёбии ВШГХМС дар беморони ФШН ва ФШР муқаррар карда шуд, ки дар беморони гирифтори ФШР на танҳо такрорёбии умумӣ ВШГХМС, балки такрорёбии шаклҳои алоҳидаи он хеле бештар ба мушоҳида мерасад: такрорёбии умумӣ сактаҳо (геморрагӣ ва ишемикӣ) дар беморони гирифтори ФШР қариб 3 маротиба зиёдтар (29%) ва

хамлаи ишемикии транзиторӣ (ҲИТ) 4 маротиба бештар (9,3%) ба мушоҳида мерасад.

Ҳангоми омӯзиши такрорёбии бемориҳои вобаста муқаррар карда шуд, ки фарбеҳӣ (19,7 ва 36,3%, мутобиқан ҳангоми ФШН ва ФШР) ва БИД (47,5 ва 83,4% - мутобиқан; $p < 0,001$) дар беморони гирифтори ФШР хеле бештар ба мушоҳида мерасад (Расми 1).



ФШН (каҷак ба чап кашида шудааст)



ФШР (каҷак ба рост кашида шудааст)

Расми 1. – Таносуби такрорёбии фарбеҳӣ, вайроншавии шадиди гардиши хун дар мағзи сар (ВШГХМС) ва бемории ишемикии дил (БИД) дар гурӯҳҳои беморони ФШН ва ФШР (фишорбаландии шараёнии резистентӣ).

Ҳангоми омӯзиши такрорёбии шаклҳои ВШГХМС дар заминаи БИД муқаррар карда шуд, ки ҳиссаи СГМС (26,1%) ва СИМС (55,8%) аз шумораи умумии ВШГХМС дар гурӯҳ (138 ҳолат), нисбат ба беморони бидуни БИД хеле камтар аст ($p < 0,001$).

Хусусиятҳои СИМС дар гурӯҳҳои мизочони дорои сатҳҳои гуногуни фишори шараёнии. Бо дарназардошти такрорёбии зиёди СИМС дар шахсони синни ҷавон ва синни миёна омӯзиши амиқи килиникию лабораторӣ ва молекулярию генетикии шакли мазкури ВШГХМС ҳангоми сатҳи гуногуни фишори шараёнии гузаронида шуд: беморони дорои ФШ (120 бемор, аз онҳо 58 нафарашон дорои ФШН ва 62 нафарашон дорои ФШР) ва дорои ФШ мӯътадил ($p = 25$). Ҳангоми таҳлили *хусусиятҳои пайдошавии СИМС* (якум ё такрорӣ) муқаррар карда шуд, ки СИМС дар 123 нафар (84,8%) аввалин буд, дар 22 нафар (15,2%) бошад, - такрорӣ. СИМС такрорӣ дар заминаи ФШ нисбат ба ҳангоми нормотония, бештар ба мушоҳида расид: дар 4 фоизи нормотомикҳо, 13,8% -и шахсони дорои ФШН ва 21%-и мизочони дорои ФШР ($p < 0,05$; тибқи Крускал-Уоллис).

Тибқи натиҷаҳои омӯзиши *андозаи сарҷаишмаҳои сактаи мағзи сар* аз рӯи ТК мағзи сар манбаъҳои лакунанрӣ аксаран дар мизочони дорои нормотония (40%), андозаи миёна – аксаран дар заминаи ФШ ба мушоҳида расида, ҳангоми ФШН 84,5% ва 59,7% - ҳангоми ФШР ташкил дод. Манбаъҳои зиёд ва васеи инфарктҳо аксаран дар беморони дорои ФШР ба мушоҳида расиданд (29% ва 9,7% - мутобиқан манбаъҳои калон ва васеи СИМС); дар заминаи ФШН манбаъҳои калон дар 6,9% ($p < 0,05$), васеъ бошад - дар 3,4% ($p > 0,05$) мушоҳида гардиданд. Манбаъҳои васеи СИМС дар заминаи нормотония ба мушоҳида нарасиданд. Ҳангоми таҳлили муқоисавии шаклҳои патогении СИМС дар гурӯҳи умумии беморон, ҳамчун шакли нисбатан бештар мушоҳи-

дашавандаи СИМС зернамуди атеротромбӣ қайд карда шуд (69,6%); дигар навъҳои СИМС камтар ба мушоҳида расиданд – гемодинамикӣ (7,6%), кардиоэмболӣ (13,8%) ва лакунарӣ (9,0%).

Ҳангоми омӯзиши ҷойгиршавии СИМС дар сатҳҳои мухталифи ФШ такрорёбии зиёди манбаъи инфаркти мағзи сар дар ҳавзаи чапи шараёни миёнаи мағзи сар (ҲЧММС) ва ҳавзаи рости шараёни миёнаи мағзи сар (ҲРММС) муқаррар карда шуд. Дар беморони дорои нормотония ва дар заминаи ФШН манбаъи инфаркти мағзи сар бештар дар ҲРММС ҷойгир буд. Дар заминаи ФШР инфарктҳои нимкуррави мағзи сар бештар дар ҲЧММС (58,1%) ҷойгир буданд, ки ин на танҳо бо дигар локализатсия дар дохили гурӯҳ ($p < 0,001$), балки инчунин ҳангоми муқоиса бо гурӯҳи беморони дорои ФШН (27,6%; $p = 0,0120$) назаррас мебошад. Дар робита бо фарқияти такрорёбии ҷойгирёбии манбаъҳои инфаркти мағзи сар дар нимкурраҳои калони мағзи сари ва ҳавзаи вертебро-базиллярӣ (ХВБ) бошад, такрорёбии камтари инфаркти мағзи сар дар ҳама гурӯҳҳои беморон назаррас мебошад ($p < 0,0001$). Ҳамин тариқ, сақтаҳо дар нимкурраҳои мағзи сар (НМС) дар 82,8%-и беморон ҷой доштанд, ки нисбат ба дар ХВБ (24%) хеле зиёд мебошад. Қайд гардид, ки ҷойгиршавии нисбатан бештари манбаъҳои инфаркти мағзи сар ҲЧММС мебошад ва зиёда аз нисфи СИМС (58,1%) дар мизочони дорои ФШН чунин ҷойгиршавии дорад (Ҷадвали 3).

Ҷадвали 3.- Локализатсияи сақтаи ишемикии мағзи сар (СИМС) дар гурӯҳҳои мизочони гирифтори фишорбаландии шараёнии сатҳҳои мухталиф

Локализатсияи манбаъи инфаркти мағзи сар	Н (n=25)	ФШН (n=58)	ФШР (n=62)	p
1. Дар нимкурраҳои калони мағзи сар (НМС)	19 (76,0)	46 (79,3)	55 (88,7)	>0,05
• Ҳавзаи чапи шараёни миёнаи мағзи сар (ҲЧММС)	7 (28,0)	16 (27,6)	36 (58,1)*	<0,001
• Ҳавзаи рости шараёни миёнаи мағзи сар (ҲРММС)	9 (36,0)	19 (32,8)	10 (17,2)*	= 0,012
• Ҳавзаи пеши шараёни мағзи сар (ҲПМС)	1 (4,0)	2 (3,4)	3 (4,8)	>0,05
• Ҳавзаи оқибӣ шараёни мағзи сар (ҲАМС)	2 (8,0)	9 (15,5)	6 (9,7)	>0,05
2. Ҳавзаи вертебро-базиллярӣ (ХВБ)	6 (24,0)	12 (20,7)	7 (11,3)	> 0,05
p₁₋₂	<0,001	<0,001	<0,001	

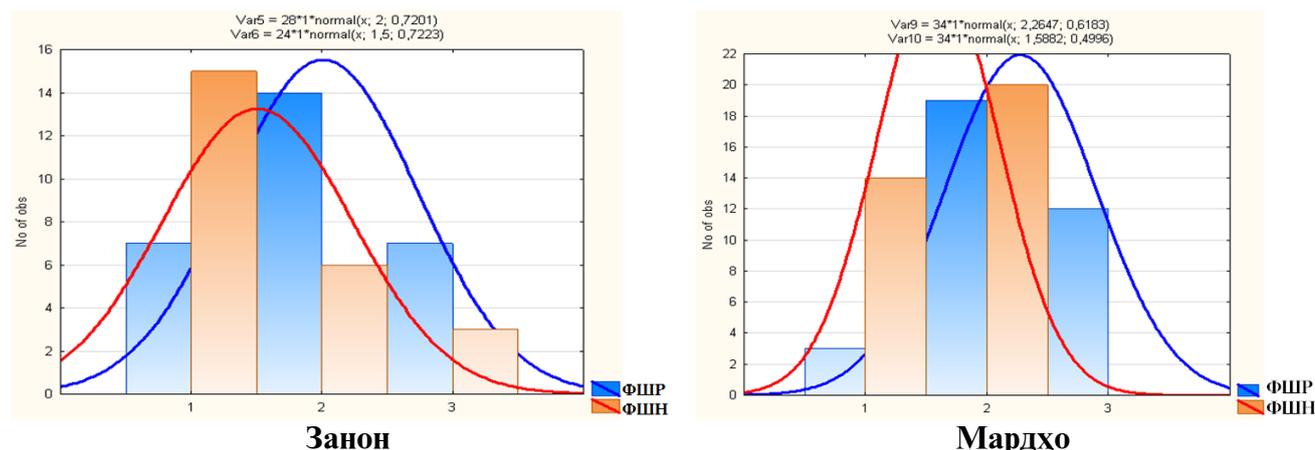
Эзоҳ: Н – гурӯҳи беморони дорои нормотония, ФШН ва ФШР – фишорбаландии шараёнии назоратшаванда ва резистентӣ; * - фарқияти аз ҷиҳати оморӣ аҳамиятдошта ($p < 0,05$) бо гурӯҳҳои нормотоникҳо қайд шудаанд; p – эътимоднокии фарқият байни гурӯҳи мизочони дорои ФШН ва ФШР; p₁₋₂ – эътимоднокии фарқият байни гурӯҳҳои 1 ва 2 (аз рӯйи критерияи χ^2).

Ҳангоми омӯзиши такрорёбии омилҳои хавфи КВС муқаррар гардид, ки СИМС дар заминаи ФШ бештар гиперхолестеринемия ба мушоҳида мерасад, изофагии вазни бадан ва фарбеҳӣ, бо тамоюл ба бештаршавии ДҚ (дар мизочони дорои ФШР) қайд карда мешавад, ки боиси дар анамнез зиёд шудани сақтаи ишемикии дил (СИД) рӯйдода ва зиёдшавии ГИМ шараёни брахиосефалӣ гардидааст ($p < 0,05$).

Ҳангоми баҳодихии вазнинии СИМС нишондиҳандаҳои баланди дефицити неврологӣ дар беморони гирифтори СИМС дар заминаи ФШ (ҳам ФШН ва ҳам ФШР) ҳангоми муқоиса бо гурӯҳи беморони дорои нормотония ба мушоҳида расид. Сатҳи нисбатан баланди дефицити неврологӣ дар беморони дорои ФШН ба қайд гирифта шуд.

Муқаррар карда шуд, ки вазнинии СИМС дар гурӯҳи умумии беморон ($n=145$) бо ҒИМ (Расми 3.13) шараёни хоб ($r=0,65$; $p<0,05$); бо андозаи манбаъи сакта ($r=0,38$; $p<0,05$); бо сатҳи ФХС ($r=0,60$; $p<0,05$) ва ФХД ($r=0,52$; $p<0,05$); бо осори нуқсони ирсӣ аз нигоҳи КВС ($r=0,39$; $p<0,05$); такрорёбӣ ва зухурёбии БИД ($r=0,52$; $p<0,05$); бо локализатсияи СИМС дар ХЧММС ($r=0,30$; $p<0,05$); такрорёбии гиперхолестеринемия (ГХ) ($r=0,31$; $p<0,05$), ДҚ ($r=0,27$; $p<0,05$), инсулти навъи атеротромботикӣ ($r=0,28$; $p<0,05$) ва тамокукашӣ ($r=0,17$; $p<0,05$) алоқамандӣ доштааст. Ба муҳимияти омилҳои ирсӣ нақши муқарраршудаи мӯътадил ва зиёди музминияти ирсӣ аз нигоҳи бемориҳои КВС дар мизочони гурӯҳи умумӣ ва ҳангоми ФШР ишора мекунад. Таҳлили фарқияти ҷинсии зухурёбии клиникӣ-морфологӣ ва вазнинии чараёнёбии СИМС гувоҳӣ медиҳад, ки мардҳои дорои ФШР, нисбат ба занон ба андозаи бештар ба инкишофёбии СИМС вазнин осебпазиранд (Расми 2).

Фарқияти синнусолии чараёнёбии давраи шадиди СИМС бо он зоҳир мегардад, ки такрорёбии чунин омилҳои хавф ба монанди тамокукашӣ, гиподинамия, ГХ, зухуроти ДҚ ва ФШР дар мизочони синни ҷавон на танҳо бо чунин беморони зергурӯҳи синни миёна қиёспазир мебошанд, вале аз онҳо чандон зиёд нестанд ($p>0,05$); дар ҷавонон алоқамандии зичи вазнинии СИМС бо такрорёбии ДҚ ($r=0,78$; $p<0,05$) ва сӯиистифода аз машрубот муқаррар карда шуд ($r=0,56$; $p<0,05$).



Расми 2. – Таносуби такрорёбии дараҷаҳои вазнинии СИМС дар занон ва мардҳои дорои фишорбаландии шараёнии назоратшаванда (ФШН) ва резистентӣ (ФШР)

Дар ин гурӯҳи синнусолии СИМС бештар ($p<0,05$) локализатсияи СИМС дар ХАМС (28,6%) ва дар ХПМС (14,3%) ба мушоҳида мерасад.

Дар беморони синни миёна алоқамандии вазнинии СИМС бо БИД ($r=0,54$; $p<0,05$), ГХ ($r=0,32$; $p<0,05$), такрорёбии ДҚ ($r=0,23$; $p<0,05$) ва тамокукашӣ ($r=0,19$; $p<0,05$) назаррас аст.

Вайроншавии гемостаз дар беморони гирифтори СИМС. Дар беморони гирифтори СИМС индекси протромбинӣ, дараҷаи тромботест ($p<0,001$) ва таркиби фибриноген ($p<0,05$), нисбат ба гурӯҳи назоратӣ, хеле баланд буд. Дар мавриди МНО ($p<0,05$), вақти рекалтсификатсия ($p<0,05$) ва вақти фаъоли тромбопластинии чузъӣ ($p<0,05$) бошад, кӯтоҳгардии онҳо дар муқоиса бо гурӯҳи назоратӣ ба мушоҳида мерасад, ки ин гувоҳи фаъолии роҳи дохилии лахташавии хун мебошад, яъне аз гиперкоагулятсия шаҳодат медиҳад (Ҷадвали 4).

Чадвали 4.- Нишондиҳандаҳои гемостаз дар беморони гурӯҳи умумии дорои СИМС (новобаста ба сатҳи заминавии ФШ) ва гурӯҳи назоратӣ

Нишондиҳандаҳо (M±SD)	Мизочони дорои СИМС (n=75)	Гурӯҳи назоратӣ (n=20)
Индекси протромбинӣ, %	100,4±6,165	87,1±6,7**
Тромботест, дарча	3,66±0,58	3,05±0,51**
Фибриногени плазма, г/л	4,05±0,58	3,39±0,457*
Вақти рекалтсификатсия, сек	63,2±10,8	70,6±8,39*
АЧТВ, сек	23,7±5,2	29,1±5,44*
МНО, сек	1,03±0,18	1,26±0,18*

Эзоҳ: *- бузургии (<0,05) фарқияти нишондиҳандаҳо байни гурӯҳҳои умумӣ ва назоратии беморон; **- <0,001; p – бузургии фарқият байни ФШН ва дорои ФШР.

Алоқамандии мӯътадил ё зиёди нишондиҳандаҳои гемостаз на танҳо бо вазнинии СИМС, балки инчунин бо сатҳи ФХС, ФХД, бо ҒИМ ва вазнинии БИД низ муқаррар карда шуд.

Чараёнёбии якҷояи гиперкоагулятсия бо зухуроти БИД, аввалан, метавонад хавфи СИМС-ро дар шахсони синни ҷавон ва миёна зиёд намояд; сониян, зоҳирёбии зиёди гиперкоагулятсия боиси вазнини чараён гирифтани СИМС дар заминаи ФШ мегардад. Ҳангоми баҳодихии қиёсии фарқияти нишондиҳандаҳои гемостаз дар гурӯҳҳои беморони гирифтори СИМС дар сурати гуногун будани ФШ, нишондиҳандаи хеле баланди индекси протромбинӣ, дараҷаи тромботест ва фиброген дар беморони дорои ФШ, дар ҳолати хеле камтар гардидани вақти рекалтсификатсия, АЧТВ ва МНО (p<0,01) муқаррар карда шуд. Мавҷудияти алоқамандии назаррас, мӯътадил ё зиёди нишондиҳандаҳои гемостаз дар беморони гирифтори СИМС дар заминаи ФШ на танҳо бо нишондиҳандаҳои гемодинамикӣ ва БИД, балки ҳамчунин бо *ирсият* аз ҷиҳати бемориҳои КВС таваҷҷӯҳи хосаро тақозо менамояд: бо индекси протромбинӣ (r=0,61; p<0,05), бо дараҷаи тромботест (r=0,49; p<0,05) ва мавҷудияти фибриноген (r=0,52; p<0,05) – алоқамандии бевосита; бо МНО (r= -0,60; p<0,05), АЧТВ (r=-0,41; p<0,05) ва вақти рекалтсификатсия (r=-0,44; p<0,05) – бавосита.

Ирсият аз нигоҳи бемориҳои КВС дар ҳамаи мизочони гирифтори ФШР музмин буд, фарқиятҳои нишондиҳандаҳои гемостази самти тромбофиликӣ дар мизочони гирифтори СИМС дар заминаи ФШР ба андозаи назаррас зиёд мебошанд ва боиси вазнинии СИМС мегарданд. Чунин тамоли фарқиятҳои нишондиҳандаҳои гемостаз, дар баробари алоқамандии зиёди онҳо бо ирсият аз нигоҳи бемориҳои КВС, эҳтимолияти вучуд доштани нуқсонҳои генетикиро дар системаи гемостази беморони синни ҷавон ва синни миёнаи гирифтори СИМС, хусусан дар заминаи ФШР, истисно намекунад.

Полиморфизми генҳои гемостаз дар беморони гирифтори сактаи ишемикии мағзи сар ва алоқамандии онҳо бо фишорбаландии шараёнӣ

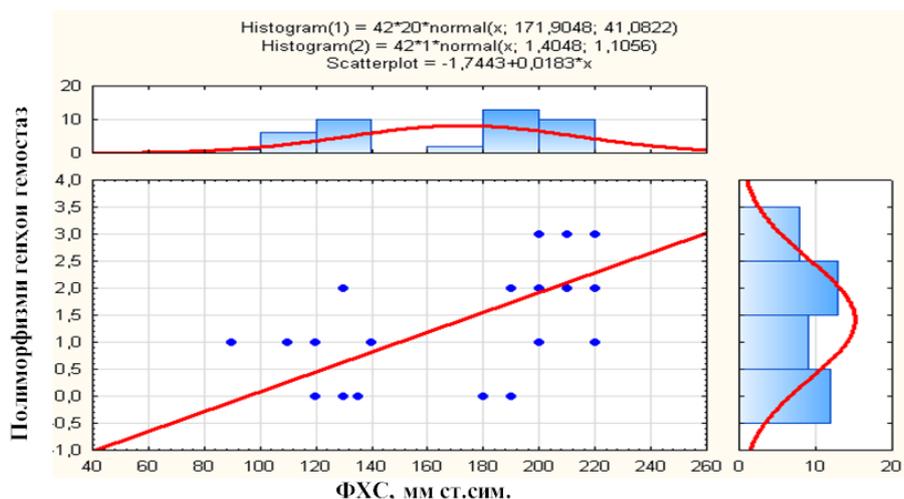
Такрорёбии вариантҳои полиморфии генҳо (мутатсия)-ҳое ки сафедаҳои системаи лахтакунии хун ва гемостазро код мекунанд ва метавонанд дар хавфи зиёди инкишофи СИМС алоқамандӣ дошта бошанд, омӯхта шуд.

Вариантҳои полиморфизми генҳои гемостаз дар беморони ба СИМС гирифтورشуда. Таҳлили муқоисавии вариантҳои аллелии генотипҳои F2 (20210

G>A), F5 (1691G>A), FGB (-455 G>A), PAI-1(-675 5G>4G), ITGA2 (807 C>T) ва ITGB3 (1565 T>C) дар беморони ба СИМС гирифташуда дар заминаи ФШР ва нормотония анҷом дода шуд.

Ҳангоми омӯзиши такрорёбии вариантҳои полиморфизми генҳои гемостаз, афзалияти онҳо дар заминаи ФШ муқаррар карда шуд. Алоқамандии миқдори маҷмӯии генҳои полиморфизми гемостаз ва ФХС дар гурӯҳи умумии беморони ба СИМС гирифташуда таҳти муоина қароргирифта ($n=42$), зиёд ва назаррас буд ($R=0,7130$; $p<0,05$).

Ҳангоми таҳлили такрорёбии аллелҳои хавфи генҳои гемостаз, дар мизочони гурӯҳҳои муқоисашавандаи дар заминаи нормотония ва ФШР ба СИМС гирифташуда муқаррар карда шуд, ки дар мизочони синни ҷавон ва синни миёна ба СИМС гирифташуда, аллелҳои полиморфизми генҳои гемостази омӯхташуда бештар дар беморони гирифтаи ФШР ба мушоҳида мерасад, аслан, аз ҳисоби PAI-1:-675 5G>4G, ITGB3: 1565 T>C ва такрорёбии назарраси FGB: -455 G>A ($p>0,05$), инчунин ITGA2: 807 C>T .



Расми 3.- Алоқамандии миқдори маҷмӯии генҳои полиморфизми гемостаз ва ФХС дар гурӯҳи умумии беморони ба сактаи ишемикӣ гирифташуда ($n=42$; $r=0,7130$; $p<0,05$)

Дар бемороне, ки дар заминаи нормотония ва ФШР ба СИМС гирифташудаанд, муқаррар карда шуд, ки *комбинатсияи 3* аллелҳои полиморфизми дар беморони дорои нормотония – вуҷуд надошт, аммо ҳангоми ФШР бошад, дар 8 нафар (32%) мизочон ба мушоҳида расид, аз аллелҳои полиморфизми генҳои PAI-1+ITGA2+ITGB3 (20%; $p>0,05$), FGB + FV + FII (8%; $p>0,05$) ва генҳои FGB+PAI-1+ITGB3 (4%; $p>0,05$) таркиб ёфта буд. Дар 31% беморони синни ҷавон ва синни миёнаи гирифтаи СИМС комбинатсияи 2 аллели нодири генҳои омӯхташуда ба мушоҳида расид, аз он ҷумла, дар 2 (11,8%) беморони дорои нормотония (аз ҳисоби аллели хавфи генҳои FGB + ITGA2 дар як мизоч ва генҳои PAI-1 + ITGB3 – дар мизочи дигар; ҳамагӣ 11,8%). Дар заминаи ФШН комбинатсияи 2 аллели нодир дар 11 мизоч (44%-и мизочон) ба мушоҳида расид, ки нисбат ба дар гурӯҳи нормотоникҳо хеле бештар буд ($p=0,0274$). Ба чунин зиёди комбинатсияи генҳо FGB + PAI-1 дар 3 нафар (12%) мизочон, генҳои FGB + FV ҳамчунин дар 3 нафар (12%) мизочон, генҳои FGB + ITGB3 – дар 1 мизоч (4%), генҳои PAI-1 + ITGB2 – дар 2 мизоч (8%), генҳои PAI-1 + ITGB3 – дар 1 мизоч (4%) ва генҳои ITGB2 + ITGB3 – дар 1 мизоч (4%) боис гардида буд. Ҳамагӣ комбинатсияҳои 3 ва 2

аллели нодире генҳои гемостаз дар 21 нафар (50%) мизочони ба СИМС гирифтормуда ба мушоҳида расиданд, аз он ҷумла, дар 2 (11,8%) ҳолат дар заминаи фишори шараёнии мӯътадил ва дар 19 (76%) ҳолат дар заминаи ФШР.

Дар маҷмӯъ, дар мизочоне, ки дар заминаи фишори шараёнии мӯътадил ба СИМС гирифтормудаанд, дохилшавии аллелҳои хавфи генҳои FV ва FII ба комбинатсияҳои мухталиф ба мушоҳида нарасид; дохилшавии онҳо ба комбинатсияҳо танҳо ҳангоми ФШР ба мушоҳида расид. Аллелҳои алоҳидаии генҳои гемостаз дар мизочони дорои ФШР хеле кам ба қайд гирифта шуд, дар 76%-и онҳо комбинатсияи аллелҳои нодир ба мушоҳида расид, аз он ҷумла дар бештар аз 2/3 мизочон – аз ҳисоби генҳои PAI-1, FGB, ITGB3 ва ITGA2.

Эҳтимолияти алоқамандии (муносибати шансҳои) полиморфизми генҳои гемостаз бо инкишофи СИМС. Ҳангоми арзёбии муносибати шансҳои алоқамандии полиморфизми генҳои гемостаз бо инкишофи СИМС (новобаста ба сатҳи ФХ; $p=42$), муқаррар карда шуд, ки хавфи инкишофи СИМС дар мизочони гурӯҳи умумӣ дар заминаи алоқамандии 2 аллели полиморфии генҳои гемостаз хеле меафзояд ($p<0,05$; Ҷадвали 5).

Ҷадвали 5.- Эҳтимолияти алоқамандии (муносибати шансҳои) полиморфизми генҳои гемостаз бо инкишофи СИМС дар мизочони синни ҷавон ва синни миёна ($n=42$)

Ген, полиморфизми он	МШ	95% ИЭ		p
		поёнӣ	болоӣ	
Ассотсиатсия 3 MA, abc (%)	10,101	0,554	184,343	$p>0,05$
Ассотсиатсия 2 MA, abc (%)	8,517	1,028	70,580	$p<0,05$

Эзоҳ: МШ – муносибати шансо; ДИ – интервали эҳтимоднок; p – нишондиҳандаи омории алоқамандии мушаххасшуда

Гарчанде ҳангоми баҳодиҳии муносибати шансҳои аллелҳои полиморфии алоҳидаи генҳои гемостаз бо инкишофи СИМС дар ҳамин гурӯҳи умумӣ ($n=42$), алоқамандии зиёд танҳо бо полиморфизми 5G>4G гени PAI-1:-675 (ОШ 9,5; ДИ аз 1,151 то 78,419; $p<0,05$) муқаррар карда шуд. Агар вучуд надоштани полиморфизми мазкурро (5G>4G гени PAI-1) дар як қатор беморони ба СИМС гирифтормуда (дар 13/31%) ба эътибори гирем, он гоҳ имконпазирии таъсири пурзӯркунандаи алоқамандии аллелҳои полиморфии генҳои гемостазро дар инкишофи СИМС тахмин кардан мумкин аст.

Натиҷаҳои омӯзиши муносибати шансҳои полиморфизми генҳои гемостаз бо инкишофи СИМС дар заминаи ФШР дар Ҷадвали 6 пешниҳод шудаанд.

Ҳангоми ҷунин таҳлил алоқамандии зиёди инкишофи СИМС бо полиморфизмҳои генҳои зерини гемостаз муқаррар карда шуд: FGB: - 455 G>A (МШ=8,81; ДИ 1,41 - 55,21; $p<0,0123$; бузургии минималии зухуроти чашмдошт - 4.89); PAI-1:-675 5G>4 (МШ=20,6; ИЭ 2.4 – 178,2; $p<0,001$; бузургии минималии зухуроти чашмдошт - 6.22); ITGB3: 1565 T>C (МШ=8,81; ИЭ 1,4 – 55,2; $p<0,0011$; ва бузургии минималии зухуроти чашмдошт - 4,44) ва ITGA2: 807 C>T (МШ=8,81; ИЭ 1,4 – 55,2; $p=0,0305$; бузургии минималии зухуроти чашмдошт – 4,0). Ҳангоми генҳои дар боло зикргардидаи гемостаз дар мизочони дорои ФШР хавфи инкишофи СИМС аз рӯи коэффитсиенти

алоқамандии Пирсон, ҳамчун алоқамандии зиёд ё нисбатан зиёд арзёбӣ мегардад.

Ҷадвали 6.- Эҳтимолияти алоқамандии (муносибати шансҳои) аллелҳои нодири полиморфизми генҳои гемостаз бо инкишофи СИМС дар гурӯҳи мизочони гирифтори фишорбаландии шараёнии резистентӣ (n=25)

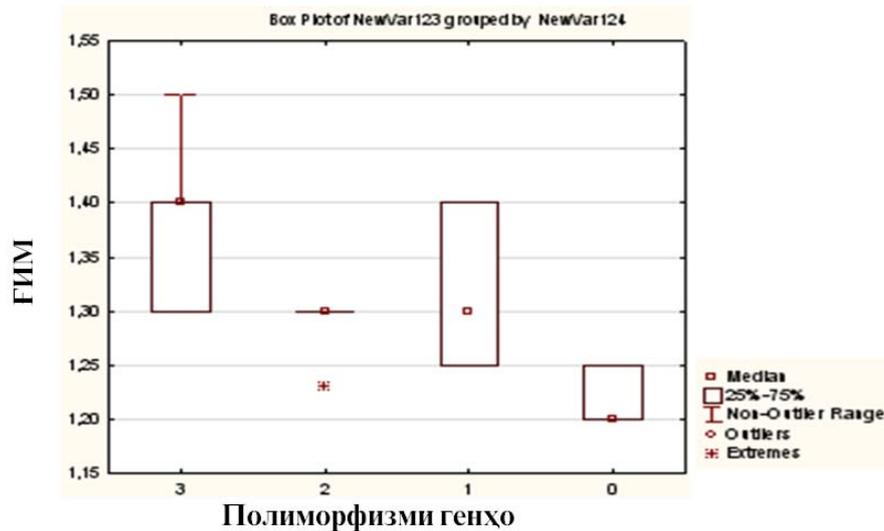
Ген, полиморфизми он		МШ	95% ИЭ		95% ИЭ
			ҳадди поёни	ҳадди болоӣ	
FN: 20210 G>A	G/A	4.362	0.198	96.209	>0,05
FV: 1691G>A	G/A	3.488	0.517	23.528	>0,05
FGB: -455 G>A	G/A	8.806	1.404	55.242	<0,0123
PAI-1:-675 5G>4	5G/4G	20.583	2.377	178.226	<0,001
	4G/4G	0.251	0.010	6.360	>0,05
ITGA2: 807 C>T	CT	6.314	0.991	40.234	<0,05
ITGB3: 1565 T>C	T/C	8.806	1.404	55.242	<0,05

Эзоҳ: МШ – муносибати шансҳо; ИЭ - интервали эътимоднок

Дар мизочони гирифтори СИМС дар заминаи нормотония 10 аллелҳои хавфи генҳои гемостаз ба қайд гирифта шуданд, ки дар муқоиса бо гурӯҳҳои назоратӣ хеле зиёд мебошад ($p < 0,05$), вале ҳангоми таҳлили муносибати шансҳо, алоқамандии эҳтимолии назарраси полиморфизми генҳо бо инкишофи СИМС дар нормотоникҳо вучуд нашофт. Бояд таъкид намуд, ки аллелҳои G>A гени F2 дар мизочони гурӯҳи назоратӣ ошкор карда нашуданд, вале ҳангоми СИМС дар заминаи ФШР дар 2 мизоч (8%), аллелҳои G>A гени F5 дар заминаи ФШР 4 маротиба бештар ба мушоҳида мерасад (20% ва 5% - мутобиқан ҳангоми ФШР ва дар гурӯҳи назоратӣ). Хос он аст, ки дар мизочони гирифтори СИМС дар заминаи ФШР полиморфизми аллелҳои G>A гени F2 ва гени F5 танҳо дар алоқамандӣ бо полиморфизми гени FGB: - 455 G>A ба мушоҳида расиданд, ки комбинатсияи (якҷоягии) он ҳамчун омили хавфи инкишофи СИМС ҳисобида мешавад.

Алоқамандии клиникаию генетикӣ дар беморони гирифтори сактаи ишемикии мағзи сар (СИМС) дар заминаи ФШР. Таҳлили алоқамандии клиникаию генетикӣ дар беморони дорои ФШР бо СИМС имкон медиҳад, ки такрорёбии зиёди комбинатсияи се (19,1%) ва ду (31%) аллелҳои генҳои гемостаз ҳамчун омили муҳими ба инкишофи СИМС мусоидаткунанда ва ба ҷараёни он таъсиррасонанда ҳисобида шавад, ки на танҳо ҳангоми муқоиса бо гурӯҳи назоратӣ, балки ҳамчунин бо гурӯҳи мизочони гирифтори СИМС бо нормотония назаррас ($p < 0,05$) мебошад. Дар ин бора вучуд доштани алоқамандии наздики миқдори аллелҳои генҳои гемостаз на танҳо дар сатҳи ФХС ($r = 0,66$; $p < 0,05$), балки мавҷудияти холестерини умумӣ ($r = 0,86$; $p < 0,05$) ва як қатор дигар омилҳо гувоҳӣ медиҳанд.

Масалан, чунин одати бад ба монанди сӯиистифода аз машрубот дар заминаи ФШР на танҳо бо тамокукашии зиёд ($r = 0,53$; $p < 0,05$), вақти рекалтсификатсия ($r = -0,55$; $p < 0,05$), вазнинии СИМС ($r = 0,54$; $p < 0,05$), балки ҳамчунин бо полиморфизми гени ITGA2 ($r = 0,58$; $p < 0,05$) ва, дар маҷмӯъ, бо миқдори ассотсиатсияи аллелҳои полиморфии омӯхташудаи генҳои гемостаз ($r = 0,42$; $p < 0,05$) алоқамандии зиёд дошт. Бо ассотсиатсияи аллелҳои нодири генҳои гемостаз FIM шараёнҳои хоб низ алоқамандӣ дорад ($r = 0,63$; $p < 0,05$) (Расми 4).



Расми 4.- Алоқамандии миқдори аллелҳои нодири генҳои гемостаз ва ғафсии интима-медиаи шараёнҳои хоб дар беморони гирифтории инсулти ишемикӣ дар заминаи гипертонияи шараёнии резистентӣ ($r=0,63$; $p<0,05$)

Ин, дар баробари алоқамандии зиёд бо ГИМ бо таркиби холестерини умумии зардоби хун (хуноба), аз протсесси зоҳири атеросклеретикӣ гувоҳӣ медиҳад, ки он ба вазнинии чараёнёбии СИМС ($r=0,41$; $p<0,05$ – байни вазнинии СИМС ва ГИМ) таъсир мерасонад ва метавонад боиси авҷгирии чараёни на танҳо СИМС, балки, дар маҷмӯъ, бемориҳои КВС гардад. Дар ин маврид алоқамандии вазнинии БИД бо ассотсиатсияи аллелҳои нодири генҳои гемостаз дар мизочони гирифтори СИМС дар заминаи ФШР ($r=0,63$; $p<0,05$) гувоҳӣ медиҳад.

Ҳамин тариқ, болоравии хавфи инкишофи СИМС дар ҳомилони аллелҳои полиморфии генҳои гемостаз дар заминаи ФШР бо як қатор омилҳои хавфи бемориҳои КВС алоқамандии зич дорад (ФХС, таркиби холестерини умумӣ, сӯиистеъмоли машрубот, такрорёбии бемории ҳамроҳи БИД, ГИМ шараёнҳои хоб ва тағйири нишондиҳандаҳои гемостази дорои хислати тромбофилий), ки аз протсесси атеросклеротикии аз нигоҳи клиникӣ возеҳ гувоҳӣ медиҳад ва боиси авҷгирии чараёни беморӣ мегардад ва ба вазнинии чараёнёбии СИМС таъсир мерасонад.

Хулосаҳо

1. Дар мизочони синни чавон ва синни миёнаи дорои ФШ, такрорёбии ВШГХМС 24,2%-ро ташкил дод; дар мардҳо сактаҳо (35,3%), нисбати занҳо (19,5%; $p<0,0001$) бештар ба мушоҳида мерасад. Фарқияти такрорёбии умумии ВШГХМС дар заминаи ФШ дар мизочони синни чавон (23,2%) ва синни миёна (24,3%; $p>0,05$) – чандон назаррас намебошад. СИМС дар беморони дорои ФШ, нисбат ба дигар шаклҳои ВШГХМС 2 маротиба бештар ба мушоҳида мерасад. Дар беморони дорои ФШР такрорёбии зиёди ВШГХМС (38,2% ва 14,2% - мутобиқан ҳангоми ФШР ва ФШН), ҳам дар заминаи такрорёбии зиёди сактаҳо (29% ва 11,9% - ҳангоми ФШР ва ФШН), ва ҳам дар заминаи тарорёбии ҲИТ (9,3% ва 2,2% - ҳангоми ФШР ва фШН) [1 –А, 2–А, 3-А, 7-А, 11-А] ба вучуд меояд.
2. Шакли нисбатан бештар такрорёбандаи СИМС, зернамуди атеротромботикӣ мебошад (69,6%), ки дар заминаи ФШР (77,4%; $p<0,05$) зиёдтар ба

мушоҳида мерасад. Такрорёбии минтақаҳои васеи инфаркт дар заминаи ФШР ва ФШН (3,4%) – қиёсазиранд ($p>0,05$); дар заминаи нормотония сактаҳои ишемикии васеъ ошкор нагардиданд. Локализатсияи нисбатан бештари СИМС ҲЧММС мебошад (ҳамагӣ дар 40,7% беморон) ва бештар – дар мизочони дорои ФШР (58,1%; $p<0,001$). СИМС дар беморони ФШ якҷоя бо зиёдшавии омилҳои хавфи КВС, ки дар мизочони дорои ФШР бештар зоҳир гардидаанд [4 –А, 9-А, 13–А, 14-А, 17-А], чараён меёбад.

1. Дар давраи шиддатёбии СИМС алоқамандии мутақобилаи вазнинии он, ҳам бо сатҳи ФШ ва ҳам як қатор дигар омилҳои хавфи КВС ба мушоҳида мерасад. Ҳангоми таҳлили омилҳои мушоҳидашаванда дар мизочони гурӯҳи умумӣ ба воситаи усули регрессияи сершумор, ҳамчун предикторҳои чараёнёбии вазнини СИМС инҳо муқаррар карда шуданд: ҒИМ ($t=3,9$; $p<0,05$), дараҷаи бечошавии хӯшу ёд аз рӯи ҷадвали Глазго ($t=3,4$; $p<0,05$), дараҷаи дефицити неврологӣ ($t=3,1$; $p<0,05$), ФХС - ($t=2,5$; $p<0,05$) ва ирсияти носолим ($t=2,0$; $p<0,05$) [5 -А, 10 –А, 16-А].

2. Ҳангоми гузаронидани тадқиқотҳои молекулярӣ-генетикӣ муқаррар карда шуд, ки дар мизочони синни ҷавон ва синни миёнаи дорои СИМС, аллелҳои полиморфии генҳои гемостази омӯхташуда дар заминаи ФШР, бештар дар таркиби комбинатсияҳои 3 (50%) ва 2 (76%) аллелҳои полиморфии генҳои гемостаз, ки аслан, ҳамчун PAI-1: - 675 5G>4G, ITGB3: 1565 T>C; FGB: - 455 G>A ($p>0,05$), инчунин ITGA2: 807 C>T муайян шудаанд, ба мушоҳида мерасанд. Ҳангоми омӯзиши муносибати шансо, муқаррар карда шуд, ки афзоиши хавфи инкишофи СИМС бе шубҳа дар инҳо вучуд дорад: дар дорандагони (ҳомилони) G>A полиморфии аллели гени FGB (МШ 8,806; ИЭ аз 1,404 то 55,242; $p<0,0123$); PAI-1:-675 5G>4G (МШ 20,583; ИЭ аз 2,377 то 178,226; $p<0,001$); ITGA2: 807 C>T (МШ 6,314; ИЭ аз 0,991 то 40,234; $p=0,0305$) ва T>C гени ITGB3 (МШ 12,667; ИЭ аз 1,455 то 110,3042; $p=0,0011$) [6 -А, 8 –А, 12-А].

3. Афзоиши хавфи инкишофи СИМС дар ҳомилони аллелҳои полиморфии генҳои гемостаз дар заминаи ФШР бо як қатор омилҳои хавфи бемориҳои КВС (ФХС, мавҷудияти холестерини умумӣ, сӯиистифода аз машрубот, такрорёбии БИД-и вучуддошта, ҒИМ шараёнҳои хоб ва тағйироти нишондиҳандаҳои гемостази дорои хислати тромбофиликӣ) алоқамандии зиёд дорад, ки, дар маҷмӯъ, аз протесси атеросклеротикии боиси авҷгирии чараёни беморӣ шаванда, гувоҳӣ медиҳад, ва ба шиддатёбии СИМС таъсир мерасонад ($r=0,405473$; $p<0,05$ – алоқамандӣ байни вазнини СИМС ва ҒИМ). [8 –А, 15-А]

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот

1. Бо дарназардошти такрорёбии зиёди СИМС дар заминаи ФШР дар мизочони синни ҷавон ва синни миёна ва тамоюли зиёдшавии такрорёбии умумии ВШГХМС дар мизочони синни ҷавон ва синни миёна, бояд мизочони синни ҷавон ва синни миёнаи гирифтори ФШР ба гурӯҳи дорои хавфи зиёди инкишофи ВШГХМС дохил карда шаванд.

2. Барои ҳамаи мизочони синни ҷавон ва синни миёнаи ба гурӯҳи дорои хавфи зиёди инкишофи ВШГХМС ё гирифтори СИМС аввалияи инкишофёфта гузаронидани скрининг барои муайян намудани тромбофилияҳои ирсӣ зарур мебошад. Инкишофёбии чараёни СИМС дар мизочони синни ҷавон

дар заминаи ФШР ба зарурати гузаронидани профилактикаи дуҷумбораи сактаҳои такрорӣ ишора менамояд.

**Интишорот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия
Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда**

1. Косимова, Д.У. Частота ишемической болезни сердца на фоне резистентной артериальной гипертензии у пациентов молодого и среднего возрастов [Текст] / Д.У.Косимова, Х.Я Шарипова // Вестник Авиценны-2022. №24(3).- С.317-323.
2. Косимова Д.У. Артериальная гипертензия - фактор риска нарушений мозгового кровообращения [Текст] / Д.У. Косимова, Р.А, Рахмонов, М.Б Исоева, М.Т. Ганиева // Вестник академии медицинских наук Таджикистана-2018. - Т.8, №1(25).-С.124-130.
3. Косимова Д.У Частота и структура наследственных заболеваний нервной системы в районе Турсунзаде [Текст] /Д.У. Косимова, М.Т Ганиева, Р.А. Хошимов, М.Б Исоева//Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.-2019.-№1.-С.5-8.
4. Қосимова Д.У. Вайроншавии шадидаи гардиши хуни мағзи сар дар заминаи фишорбандии шараёнии резистенти дар шахсони ҷавон ва синни миёнаи гирифтори бемории ишемикии дил [Матн] / Д.У. Қосимова /Авҷи Зухал.-2022.-№2.-С.36-40.
5. Косимова Д.У. Клинико-генетические аспекты ишемического инсульта в Таджикистане [Текст] /Д.У. Косимова, М.Т Ганиева, Р.А Хошимов, М.ДЖ. Исокова, Д.П. Зу-урбекова//Вестник академии медицинских наук Таджикистана.-2019.-Т-9.№1.-С.5-11.

Мақола ва фишурдаҳои дар маҷмӯҳои конференсияҳо нашршуда

6. Косимова Д.У. Факторы риска и полиморфизм генов системы гемостаза у больных ишемическим инсультом на фоне резистентной артериальной гипертензии [Текст] / Д.У. Косимова, Х.Ё.Шарипова, Р.М.Гулзода // В.сб. Мат. 65-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2021.-Т 1. –С.487-488.
7. Косимова Д.У. Гендерная частота острых нарушений мозгового кровообращения на фоне резистентной артериальной гипертензии у лиц молодого и среднего возрастов [Текст] / Д.У. Косимова, Х.Ё. Шарипова, Р.М. Гулзода // В.сб. Мат. 69-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной «Годом развитию села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2021.-Т 1. –С.62-63.
8. Косимова Д.У. Ишемический инсульт. Анализ мутаций в генах (FV LEIDEN) фактора свертывания крови [Текст] / Д.У Косимова, Т.Р Улмасов, Ш.Б. Бердыев, Ф.Х. Абдуллоев // В.сб. Мат. Межд. 67-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019.-Т 2. –С.97-99.
9. Косимова Д.У. Цереброваскулярные заболевания как причина головокружения [Текст] / Д.У Косимова, Н.Г Асилова, М.О. Исрофилов // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуа-

- ли ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.18.
10. Косимова Д.У. Особенности подхода к диагностике когнитивного дефицита у больных с ишемическим инсультом [Текст] / Д.У Косимова, М.Б. Иоева, Б.А. Шоев // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.45.
11. Косимова Д.У. Ишемический инсульт в молодом и детском возрасте: Особенности факторов риска [Текст] / Д.У Косимова, М.О Исмоилова, Т.Р. Кодирова // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.55.
12. Косимова Д.У. Роль генетического полиморфизма в патогенезе ишемического инсульта [Текст] / Д.У Косимова, М.Б. Исоева, Т.Б. Тоджиддинов // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.55.
13. Косимова Д.У. Факторы риска ишемического инсульта в таджикской популяции [Текст] / Д.У Косимова, М.М Каримова, А.А Отаджонов // В.сб. Мат. Межд. 14-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2019. –С.56.
14. Kosimova D.U Die role der genetisch beshwerten hypertonischen krankteit im entstehen des hirnschlags [Text] / D.U. Kosimova, D.P. Zuurbekova, S.S. Mirzoev // В.сб. Мат. Межд. 13-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2018.-Т.2 –С.115.
15. Косимова Д.У. Оценка эффективности коррекции когнитивных расстройств у больных с острым нарушением мозгового кровообращения [Текст] / Д.У Косимова, Н.А. Зарипов, С.С. Мирзоев // В.сб. Мат. Межд. 13-ой науч.пр. конф. мол.уч. и студ. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2018. – Т.1.-С.51.
16. Косимова Д.У. Ишемический инсульт и метаболический синдром [Текст] / Д.У Косимова, М.Б. Исрофилов, М.Б. Исоева, М.Т. Ганиева // В.сб. Мат. Межд. 66-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященной « Годом развития села, туризма и народных ремесёл (2019-2021)» Душанбе, 2018.-Т 1. –С.433-434
17. Косимова Д.У. Роль наследственно отягощенной гипертонической болезни в возникновении инсульта [Текст] / Д.У Косимова, Р.А. Рахмонов, М.Б. Исоева, Д.Н. Зуурбекова // В.сб. Мат. Межд. 65-ой науч.пр. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино. Душанбе, 2017.-Т 2. –С.161-163.

ФЕҲРИСТИ ИХТИСОРАҶО

БДР	бемориҳои дилу рағҳо
БФ	бемории фишорбаландӣ
БИД	бемории ишемикии дил
ТАГТ	табобати антигипертензивӣ
Ген F2	протромбин, фактори II лахташавии хун
Ген F5	фактори V лахташавии хун
Ген FGB	фибриноген, фактори I лахташавии хун
Ген PAI-1	антогонисти активатори бофтавии плазминоген
Ген ITGA2	интегрин алфа-2, ретсептори тромбоцитарӣ ба коллаген
Ген ITGB3	ретсептори тромбоцитарии фибриноген
ҒИМ	ғафсии интима-медиа (ё комплекси интима-медиа-КИМ)
ДҚ	диабети қанд
ВМКД	вайроншавии музмини кори дил
СИД	сактаи ишемикии дил
СВ	синфи вазивавӣ
СД	сактаи дил
НДР	нуқсони дилу рағҳо
СИМС	сактаи ишемикии мағзи сар
КВС	Кардиоваскулярӣ
СГМС	сактаи геморрагии мағзи сар
ФХС	фишори хуни систоликӣ
ФХД	фишори хуни диастоликӣ
ФШР	фишорбаландии шараёнии резистентӣ
ФШН	фишорбаландии шараёнии назоратшаванда
ФШ	фишорбаландии шараёни

АННОТАЦИЯ

Косимовой Дилафруз Умаровны

«Особенности течения ишемического инсульта у лиц молодого и среднего возраста: значимость резистентной артериальной гипертензии и генетической предрасположенности к тромбофилии»

Ключевые слова: ишемический инсульт, молодой и средний возраст, факторы риска, резистентная артериальная гипертензия, полиморфизм, гены гемостаза, тромбофилия

Цель исследования — установить значимость сочетанного влияния наследственной предрасположенности к тромбофилии и факторов сердечно-сосудистого риска на возникновение и особенности течения ишемического инсульта у больных РАГ.

Методы исследования. Фактическим материалом первого этапа исследования послужили 619 пациентов с ГБ. При анализе медицинских документов установлена частота и структура ОНМК и факторов риска у пациентов молодого (среднего) возраста с АГ, при разной приверженности к лечению. С учётом большой частоты ИИ, на втором этапе исследования среди 145 пациентов молодого и среднего возраста с ИИ выявлены клинико-лабораторные и инструментальные (МРТ, КТ) особенности течения острого периода ИИ при разном уровне АД: нормотонии контролируемой (КАГ) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензии. У 42 больных ИИ (17 – на фоне нормотонии и 25 с РАГ) и 20 практически здоровых лиц изучен полиморфизм генов гемостаза: F2: 20210 G>A, FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, F5: 1691G>A и PAI-1:-675 5G>4G. Проведено сопоставление результатов клинико-лабораторных, инструментальных и генетических исследований в группах сравнения. Статистическая обработка проведена с использованием программ прикладного статистического анализа (Statistica10,0) и прикладного пакета IBM Statistics 21,0.

Полученные результаты и их новизна: При анализе результатов комплексного клинико-инструментального исследования 145 больных методом множественной регрессии, как предикторы тяжёлого течения ИИ на фоне РАГ выделены: ТИМ ($t=3,9$; $p<0,05$), степень нарушения сознания по шкале Глазго ($t=3,4$; $p<0,05$), степень неврологического дефицита ($t=3,1$; $p<0,05$), САД ($t=2,5$; $p<0,05$) и отягощённая наследственность ($t=2,0$; $p<0,05$). Установлен вклад фоновых уровней АД (нормотония, КАГ и РАГ) в тяжести течения ишемического поражения головного мозга. Установлено, что у больных РАГ повторные ИИ, среднетяжёлый и тяжёлый неврологический дефицит наблюдаются значительно чаще, чем при КАГ.

Получены новые данные о частом выявлении полиморфизма генов системы гемостаза, ассоциированных с тромбофилией: гена фибриногена (FGB: -455 G>A) с учащением носительства аллеля А (гетерозиготного генотипа G/A и гомозиготного генотипа A/A); тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3: 1565 T>C) с учащением носительства гетерозиготного аллеля C/T; ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1: 1:-675 5G>4G) с учащением носительства аллеля 4G (гетерозиготного генотипа 5G/4G и гомозиготного носительства 4G/4G) у больных ИИ на фоне РАГ.

Рекомендации по практическому использованию результатов. Учитывая значимое учащение ишемического инсульта на фоне резистентной артериальной гипертензии у пациентов среднего возраста и тенденцию к учащению общей частоты ОНМК у пациентов молодого возраста, следует выделить пациентов молодого и среднего возраста с резистентной АГ в группу высокого риска по развитию ОНМК. Всем пациентам молодого и среднего возраста, включённым в группу высокого риска по развитию ОНМК или с развившимся первичным ишемическим инсультом необходимо проведение скрининга на наследственные тромбофилии. Прогрессирующее течение ИИ у пациентов молодого возраста на фоне резистентной АГ указывает на необходимость проведения вторичной профилактики повторных инсультов.

Область применения: неврология, кардиология, внутренние болезни.

АННОТАТСИЯ

Қосимова Дилафрӯз Умаровна

“Хусусиятҳои ҷараёнбӣи сактаи ишемикии мағзи сар дар шахсони синни ҷавон ва синни миёна: аҳамияти фишорбаландии шараёнии резистентӣ ва тамоюли генетикӣ ба тромбофилия”

Калимаҳои калидӣ: сактаи ишемикии мағзи сар, синни ҷавон ва синни миёна, омилҳои хавф, фишорбаландии шараёнии резистентӣ, полиморфизм, генҳои гемостаз, тромбофилия

Мақсади тадқиқот – муқаррар намудани аҳамияти таъсири якҷояи мутамоилии ирсӣ ба тромбофилия ва омилҳои хавфи кардиоваскулярий ба пайдошавӣ ва хусусияти ҷараёни сактаи ишемикии мағзи сар дар беморони гирифтори фишорбаландии шараёнии резистентӣ

Усулҳои тадқиқот. Маводи воқеии тадқиқоти марҳилаи аввали тадқиқот 619 нафар мизочони бо ФШ буданд. Ҳангоми таҳлили ҳуҷҷатҳои тиббӣ тақрорбӣ ва сохтори ВШГХМС ва омилҳои хавф дар мизочони синни ҷавон (синни миёна)-и гирифтори ФШ муолиҷаи мухталифро тақозокунанда муқаррар карда шуд. Бо дарназардошти тақрорбӣи зиёди СИМС, дар марҳилаи дуҷуми тадқиқот дар байни 145 мизочи синни ҷавон ва синни миёнаи гирифтори СИМС хусусиятҳои клиникӣ лабораторӣ ва инструменталии (МРТ, ТК) ҷараёнбӣи давраи шадиди СИМС бо сатҳи мухталифи фишори шараёни муайян карда шуданд: нормотония, ФШН ва ФШР. Дар 42 бемори гирифтори СИМС (17 – дар заминаи нормотония ва 25 бемор бо ФШР) ва 20 шахси комилан солим полиморфизми генҳои гемостаз омӯхта шуд: F2: 20210 G>A, FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, F5: 1691G>A ва PAI-1:-675 5G>4G. Муқоисаи натиҷаҳои тадқиқотҳои клиникӣ-лабораторӣ, инструменталӣ ва генетикӣ дар гурӯҳҳои муқоиса гузаронида шуд. Коркарди оморӣ бо истифодаи барномаҳои таҳлили амалии оморӣ (Statistica10,0) ва маҷмӯи амалии IBM Statistics 21,0 анҷом дода шуд.

Натиҷаҳои ба даст омада ва навгониҳои онҳо. Ҳангоми таҳлили натиҷаҳои тадқиқоти маҷмӯии клиникӣ ва инструменталии 145 нафар беморон бо усули регрессияи сершумор, ба сифати предикторҳои ҷараёнбӣи вазнини СИМС дар заминаи ФШР инҳо муқаррар карда шуданд: FIM ($t=3,9$; $p<0,05$), дараҷаи бечошавии хӯшу ақл аз рӯи чадвали Глазго ($t=3,4$; $p<0,05$), дараҷаи дефицити неврологӣ ($t=3,1$; $p<0,05$), ФХС ($t=2,5$; $p<0,05$) ва ирсияти носолим ($t=2,0$; $p<0,05$). Дараҷаи таъсири сатҳҳои заминавии фишори шараёни (нормотония, ФШН ва ФШР) ба вазнинии ҷараёнбӣи садамаи ишемикии мағзи сар мушаххас карда шуд. Муқаррар карда шуд, ки дар беморони дорои ФШР сактаи ишемикии тақрорӣ, дефицити неврологӣ миёнавазнин ва вазнин, нисбат ба дар ҳолати ФШН, хеле бештар ба мушоҳида мерасанд.

Маълумотҳои нав оид ба ошкоршавии зиёди полиморфизми генҳои системаи гемостаз, ки бо тромбофилия алоқамандӣ доранд, ба даст оварда шуданд: гени фибриноген (FGB: -455 G>A) бо ҳомилияти зиёди аллели А (генотипи гетерозиготии G/A ва генотипи гомозиготии A/A); ретсептори тромботситарии фиброгени (ITGB3: 1565 T>C) бо ҳомилияти зиёди аллели гетерозиготии C/T; ингибитори активатори плазминоги тип I (PAI-1: 1:-675 5G>4G) бо ҳомилияти зиёди аллели 4G (генотипи гетерозиготии 5G/4G ва ҳомилияти гомозиготии 4G/4G) дар беморони гирифтори инсулти ишемикӣ дар заминаи ФШР.

Тавсияҳо барои истифодабарӣ. Бо дарназардошти афзоиши назарраси СИМС дар заминаи ФШР дар беморони синну соли миёна ва тамоюли афзоиши басомади умумии сактаҳо дар беморони ҷавон, лозимият меояд, ки беморони ҷавон ва синни миёна бо ФШР ба гурӯҳи хатар дохил карда шаванд. Ҳама беморони ҷавон ва миёнасоле, ки ба гурӯҳи хавфи баланди инқишофи сакта дохил мешаванд ё сактаи ибтидоии ишемикии ривочёфта бояд барои тромбофилия ирсӣ скрининг гузаронида шаванд. Раванди прогрессивии СИМС дар беморони ҷавон дар заминаи ФШР зарурати пешгирии дуҷумдараҷаи сактаҳои тақрориро нишон медиҳад.

Соҳаи татбиқ (истифода): неврология, кардиология, бемориҳои дарунӣ.

ANNOTATION

Kosimova Dilafruz Umarovna

"Peculiarities of the course of ischemic stroke in young and middle-aged people: the significance of resistant arterial hypertension and genetic predisposition to thrombophilia "

Keywords: ischemic stroke, young and middle age, risk factors, resistant arterial hypertension, polymorphism, hemostasis genes, thrombophilia

The aim of the study was to establish the significance of the combined effect of hereditary predisposition to thrombophilia and cardiovascular risk factors on the occurrence and course of ischemic stroke in patients with resistant arterial hypertension.

Characteristics of patients and research methods. The actual material of the first phase of the study was 619 patients with hypertension. When analyzing medical documents, the frequency and structure of acute cerebrovascular accidents and risk factors in young (middle) age patients with arterial hypertension, with different adherence to treatment, were established. Taking into account the high frequency of ischemic stroke, at the second stage of the study, among 145 young and middle-aged patients with ischemic stroke, clinical, laboratory and instrumental (MRI, CT) features of the course of the acute period of ischemic stroke at different levels of blood pressure were revealed: normotonia, controlled and resistant arterial hypertension. In 42 patients with ischemic stroke (17 with normotonia and 25 with resistant arterial hypertension) and 20 practically healthy individuals, polymorphism of hemostasis genes was studied: F2: 20210 G>A, FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T, ITGB3: 1565 T>C, F5: 1691G>A and PAI-1:-675 5G>4G. Comparison of the results of clinical, laboratory, instrumental and genetic studies in the comparison groups was carried out. Statistical processing was carried out using the programs of applied statistical analysis (Statistics 10.0) and the IBM application package. Statistics 21.0.

The results obtained and their novelty: When analyzing the results of a comprehensive clinical and instrumental study of 145 patients using the method of multiple regression, as predictors of a severe course of ischemic stroke against the background of resistant arterial hypertension, the following were identified: intima-media thickness ($t = 3.9$; $p < 0.05$), the degree of impairment of consciousness according to the Glasgow scale ($t = 3.4$; $p < 0.05$), the degree of neurological deficit ($t = 3.1$; $p < 0.05$), systolic blood pressure ($t = 2.5$; $p < 0.05$) and burdened heredity ($t = 2.0$; $p < 0.05$). The contribution of background levels of arterial pressure (normotonia, controlled arterial hypertension and resistant arterial hypertension) to the severity of the course of ischemic brain damage has been established. It has been established that in patients with resistant arterial hypertension, repeated ischemic strokes, moderate and severe neurological deficits are observed much more often than in patients with controlled arterial hypertension.

New data were obtained on the frequent detection of polymorphism of the genes of the hemostasis system associated with thrombophilia: the fibrinogen gene (FGB : -455 G>A) with an increase in the carriage of the A allele (heterozygous genotype G / A and homozygous genotype A/A); platelet fibrinogen receptor (ITGB 3: 1565 T>C) with increased carriage of the heterozygous C/T allele; type I plasminogen activator inhibitor (PAI -1: 1:-675 5G>4G) with increased carriage of the 4G allele (heterozygous genotype 5 G / 4 G and homozygous carriage 4 G / 4 G) in patients with ischemic stroke against the background of resistant arterial hypertension.

Recommendations for the practical use of the results. Given the significant increase in ischemic stroke against the background of resistant arterial hypertension in middle-aged patients and the tendency towards an increase in the overall frequency of acute cerebrovascular accidents in young patients, young and middle-aged patients with resistant arterial hypertension should be identified as a high-risk group for the development of acute cerebrovascular accidents. All young and middle-aged patients included in the high-risk group for the development of acute cerebrovascular accidents or with developed primary ischemic stroke should be screened for hereditary thrombophilia. The progressive course of ischemic stroke in young patients against the background of resistant arterial hypertension indicates the need for secondary prevention of recurrent strokes.

Scope: neurology, cardiology, internal diseases