

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АБДУМАЛИКОВА ФЕРУЗА БАХТИЯРОВА

БЕМОРЛАРНИНГ АСОСИЙ ДАВОГА ТАРАФДОРЛИК
ДАРАЖАСИНИ ХАВОТИР-ДЕПРЕССИВ ҲОЛАТЛАРНИНГ
ЯҚҚОЛЛИК ПРЕДИКТОРЛАРИГА БОҒЛИҚЛИКДА ЎРГАНИШ

14.00.05 – Ички касалликлар

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ–2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.PhD/Tib448 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Нуриллаева Наргиза Мухтархановна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Рахимова Дилором Алимовна тиббиёт фанлари доктори Тулабоева Гавхар Мирокборовна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Етакчи ташкилот:	Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____куни соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____куни тарқатилган.

(2020 йил _____даги №_____рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) жамиятнинг энг кўп касалланиш ва ўлим сабабларидан бири бўлиб, тиббий ҳамда ижтимоий-иқтисодий жиҳатдан муҳим муаммо ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...ЮҚТК ва уларнинг асоратлари катта ёшдаги аҳоли орасида кенг тарқалган бўлиб, дунёнинг иқтисодий ривожланган кўпгина мамлакатларида барвақт ўлим ва эрта ногиронликнинг асосий сабабидир. ЮҚТК ўлимнинг 75% дан ортиғи паст ва ўртача даромадли мамлакатларда рўй беради. Дунё миқёсидаги статистик тадқиқотлар натижаларига кўра, ҳар йили ЮҚТК оқибатидаги 17,9 миллион ўлимдан 7 миллионга яқини юрак ишемик касаллиги (ЮИК) туфайли содир бўладиши»¹ қайд этилган. Экспертлар томонидан кардиоваскуляр хавф омилларини бартараф этиш ва ЮҚТК чалинган беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини яхшилаш орқали дунёда асосий ЮҚТК сабабли барвақт ўлим кўрсаткичини қарийб 30% ни олдини олиш ёки кечиктириш мумкинлиги таъкидланмоқда.

Жаҳон миқёсида ўтказилган бир қатор тадқиқотлар натижаларига асосланган ESC (European Society of Cardiology) экспертлар қўмитасининг 2019 йилга тегишли ЮИК ташхислаш ва даволаш бўйича клиник тавсияномаларида ЮИК ривожланиши, салбий кечиши, прогнози ва ўлим даражасига таъсир қилувчи кардиоваскуляр хавфнинг психосоциал омиллари кенг муҳокама этилган. Биринчи навбатта хавотирли ҳолатлар, шахсият ва депрессив бузилишлар муҳим аҳамиятга эга. Аффектив ҳолатлар, хусусан, хавотирли-депрессив синдром муаммоси кардиология амалиётида кенг тарқалганлиги, етарлича ўрганилмаганлиги ва этиопатогенезининг гетероген бўлгани сабабли долзарб муаммолардан биридир. Ҳозирги даврда депрессия номедикаментоз даво тамойилларига ва айниқса медикаментоз терапияга мунтазам риоя қилмасликнинг мустақил предиктори эканлиги ҳақида етарли далиллар тўпланган. ЮИК бўлган беморлар комплаентлигининг психосоциал омилларини эрта аниқлаш ва бартараф этиш узоқ муддатли даво жараёнига тарафдорлик муаммоларини ечимини топишда муҳим аҳамият касб этади.

Республикамиз миқёсида аҳолига тиббий ёрдам сифатини ошириш, жумладан эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш ва ЮҚТК билан даволаш самарадорлигини ошириш бўйича мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада «... мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шуниндек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологияли усулларини жорий қилиш, диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб – қувватлаш ҳамда касалликларни профилактика қилиш»²

¹ «WHO report on the situation in the field of cardiovascular diseases in the world 2016" (2017).

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисидаги»ги Фармони. // Ўзбекистон Республикаси қонун ҳужжатлари тўплами, 2018 йил, № 06, .2.

каби муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш аҳоли орасида юрак қон - томир касалликларини ҳавф омилларини эрта аниқлаш ва бартараф этиш, ЮИК мавжуд беморларнинг даво жараёнига мойиллик даражасини ошириш ва самарали тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали юрак-қон томир касалликлари асоратларини, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш, бемор ҳаёт сифати ва прогнозини яхшилаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишлари доирасида VI. «Тиббиёт ва фармакология» йўналиши бўйича бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кенг миқёсли тадқиқотлар натижаларига кўра (Roordink H.V. et al., 2015; Оганов Р.Г. и соав., 2017; Abbudi S.J. et al., 2018), хавотирли-депрессив синдром билан оғриган шахсларнинг энг катта улушини ЮИК бўлган беморлар эгаллаган, жумладан, EUROASPIRE IV (2017) тадқиқотига асосан, кардиологик беморлар орасида хавотирли-депрессив ҳолатларни тарқалиши турли популяцияларда 30-40% ни ташкил қилган. Хавотирли-депрессив синдромнинг ЮИК ва унинг нохуш оқибатлари ривожланиши хавфига нисбатан прогностик аҳамиятини, шуниндек ЮИК бўлган беморларни шифокор тавсияларига риоя қилмасликдаги ўрнини баҳолашга бир қатор тадқиқотлар бағишланган. (Claxton A.J. et al., 2012; Weidenbacher H. et al., 2015; Seldenrijk A.A. et al., 2015; Manish K.J. et al., 2019). Кенг қамровли тадқиқотларда (ПРЕМЬЕРА, 2006; РЕЛИФ, 2007; РЕКВАЗА, 2017) таъкидланишича, ўтказилаётган медикаментоз терапия самарадорлигига эришиш учун ЮИК бўлган беморларга индивидуал ёндашув асносида даволашга тарафдорлик (комплаентлик) даражасига таъсир қилувчи муҳим омилларни чуқур таҳлил қилиш мақсадга мувофиқдир. Кам сонли тадқиқотлар ЮҚТК билан оғриган беморларнинг дори воситаларини мунтазам қабул қилишга нисбатан комплаентлигига психосоциал омилларнинг таъсирини

ўрганишга йўналтирилган (Агеев Ф.Т. и соав., 2014; Погосова Н.В. и соав., 2017; Goldstein С.М. et al., 2017).

Охирги ўн йиллар мобайнида ҳорижий тадқиқотларда депрессиянинг биокимёвий механизмларини юрак-қон томир тизимига бевосита патофизиологик таъсири ва бунинг оқибатида ЮИКни ҳаётга хавф солувчи клиник кўринишларини ривожланишдаги ўрни кўрсатилган (Cipriani A. et al., 2016; Cleare A.J. et al., 2017; Wang H.Y. et al., 2018). Бугунги кунда хавотирли-депрессив синдром диагностикаси биринчи навбатда кластерли симптомларни субъектив идентификациялашга асосланган бўлиб, бу эса ўз навбатида ташхис кўйишда юқори даражадаги хатоликларга сабаб бўлмоқда (Zheng P., 2016; Strawbridge R., 2017). Объектив диагностик усулнинг йўқлиги туфайли, депрессия билан оғриган беморларнинг ярмидан кам қисмида (кўпгина мамлакатларда 10% дан кам) самарали терапияга эришилади (Rzezniczek S., 2016; Pan J.X., 2018). Жадал суръатларда ривожланаётган далиллар шунини кўрсатадики, қондаги триптофан алмашинувининг кинуренинли йўли фаоллашувининг метаболитик маркерларини ва уларни хавотирли-депрессив синдром ривожланишидаги ўрнини баҳолаш муҳим аҳамият касб этади (Xicong L., 2016; Kamiyu O., 2018).

ЮҚТКда, хусусан зўриқиш стенокардиясида кузатиладиган хавотирли-депрессив синдром ўзига хос жиҳатлари республикамиздаги илмий тадқиқотлар доирасида деярли ўрганилмаган. Ўзбекистонда сўнги йигирма йилликда республика етакчи мутахассислари (Қурбонов Р.Д., Ходжаев А.И., Нуриллаева Н.М. ва Салимова Н.Р.) томонидан ўтказилган тадқиқотлар хавотир-депрессив ҳолатларни клиник ташхисоти, ЮҚТК ривожланиши, клиник кечиши ва прогнозига таъсирини баҳолаш каби йўналишларда олиб борилган, бироқ специфик ва ишончли ташхислаш усулларига асосланган диагностик ва прогностик баҳолаш тизими яратилмаган. ЮИКда кузатиладиган хавотирли-депрессив синдромнинг биоклиник ва психопатологик таҳлили, уни зўриқиш стенокардияли беморларда ноҳуш клиник оқибатлар ва даволанишга қониқарсиз тарафдорлик предикторлари сифатида ўрганилмаганлигича қолмоқда. Доимий амбулатор кузатув шароитида ЮИК бўлган беморларни медикаментоз терапияга мунтазам риоя қилиш муаммосининг кўп қиррали хусусиятини ва услубий дастурларни етарли миқдорда мавжуд эмаслигини ҳисобга олган ҳолда, давога тарафдорликни психосоциал омилларини баҳолаш ва эрта аниқлаш, психологик тўсиқларни бартараф этиш ҳамда комплаентликни ошириш усулларининг самарали моделини ишлаб чиқиш муҳим амалий аҳамият касб этади.

Тадқиқот мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 011500214-сонли «Асосий ЮҚТКнинг хавф омилларини ўрганиш ва профилактик чора-тадбирларни ҳамда патологик жараёнларни хусусиятига кўра уларни бартараф этиш усулларини ишлаб чиқиш» (2015-2019 йй) ва МУЗ-2015-0911120824 «Бирламчи тиббий-санитар

бўғинида рационал фармакотерапия ўтказилишини такомиллаштириш йўллари» (2016-2017 йй) ёш олимлар илмий-амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ЮИК (зўриқиш стенокардияси) бўлган беморларнинг даво жараёнига тарафдорликни психосоциал жиҳатларини баҳолаш ва ошириш усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЮИК (зўриқиш стенокардияси) бўлган беморларнинг шахсият ва психологик хусусиятларини кардиоваскуляр хавф омиллари билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

беморларнинг психоэмоционал ҳолатига кўра ЮИК кечишининг клиник-биокимёвий ва гемобиологик хусусиятларини таҳлил қилиш;

зўриқиш стенокардияси бўлган беморларда хавотирли-депрессив синдром ва кинуренин биомаркери миқдори орасидаги сабаб-оқибат, корреляцион боғлиқлигини ва предикторлик аҳамиятини аниқлаш;

беморларни даво жараёнига тарафдорлик даражасига ЮИКнинг хулқ-атвор ва психосоциал хавф омилларининг предикторлик аҳамиятини баҳолаш;

ЮИК (зўриқиш стенокардияси) бўлган беморларда асосий давога қониқарсиз тарафдорлик хавфини прогностлаш ва уни ошириш усулларининг компьютер моделини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2017-2019 йилларда Тошкент тиббиёт академияси Кўп тармоқли клиникасининг 1 ва 2 кардиология бўлимларида ЮИК, зўриқиш стенокардияси II - III ФС билан даволанган 102 нафар бемор ва 26 нафар соғлом шахс олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ЮИК бўлган беморлар ва соғлом шахслар веноз қони ва қон зардоби материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот жараёнида клиник, психометрик, гемобиологик, масс-спектрометрик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ЮОҚТК бўлган беморларда даво жараёнига тарафдорлик даражасига таъсир этувчи психосоциал жиҳатларнинг комплекс равишда клиник ва биокимёвий моҳияти баҳоланган;

психосоциал хавф омилларининг гемостаз тизимига бевосита комплекс таъсири натижасида қонда тромбоцитларнинг морфологик ўзгаришлар билан хавотир, депрессия ва D типли шахсият орасида ўзаро корреляцион боғлиқлик исботланган;

зўриқиш стенокардияли беморларда яққол намоён бўлган хавотирли-депрессив синдромда триптофан/серотонин алмашинувининг номутаносиблиги оқибатида кинуренин миқдорини ортиши масс-спектрометрик текширув асосида аниқланган;

ЮИК бўлган беморларда яққол ифодаланган хавотир-депрессив ҳолатларнинг клиник (шахсиятнинг D типли) ва биокимёвий (қондаги кинуренин миқдори) предикторлари очиқ берилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЮИК нохуш клиник кечиши, тромбоцитар тизимнинг морфологик ўзгаришига ва беморларни давога тарафдорлигига нисбатан ЮҚТКнинг психосоциал хавф омилларини предикторлик моҳияти очиб берилган;

триптофан алмашинувининг кинуренин йўлининг метаболик маркерлари ЮИК бўлган беморларда хавотирли-депрессив синдром ривожланишининг прогностик мезони сифатида баҳоланган;

ЮИК бўлган беморларнинг шахсият ва психологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда даво жараёнига бетарафдорлик хавфини баҳолаш ва комплаентликни ошириш усуллари компьютер дастури ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилганлар сонининг етарлилиги, клиник, психометрик, гемобиологик, масс-спектрометрик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, шунингдек ЮИК хавотир-депрессив ҳолатларни ташхислаш ва медикаментоз терапия самарадорлигини оширишга янгича ёндошув тизими натижалари ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, ЮИК бўлган беморларда яққол ифодаланган хавотирли-депрессив синдром ривожланишининг биокимёвий механизмлари ва касалликнинг салбий кечиши сабаблари аниқланганлиги, давога қониқарсиз тарафдорликни энг муҳим омиллари очиб берилганлиги, комплаентликни психологик тўсиқларини бартараф этувчи дори воситаларини стандарт давога қўшиш тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЮИК бўлган беморларда оғир даражадаги хавотирли-депрессив синдром ривожланиши, нохуш клиник оқибатлар, шифокор тавсияларига риоя қилмаслик хавфини олдини олиш ва камайтириш, ўлим кўрсаткичини ва даволаниш харажатларини камайтириш, шунингдек беморларнинг ҳаёт сифати ва комплаентлигини яхшилашга имкон берувчи тадқиқот натижалари асосида шаклланган амалий тавсияномалар тадбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Беморларнинг асосий давога тарафдорлик даражасини хавотир-депрессив ҳолатларнинг яққоллик предикторларига боғлиқликда баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Юрак-қон томир касалликларида хавотир-депрессив ҳолатларни эрта ташхислаш усули» номли услубий тавсияномалар тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 16 майдаги 8н-р /190-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома кардиологик беморларда хавотир-депрессив ҳолатларнинг клиник-лаборатор диагностикаси (хавотирли-депрессив синдроми ташхисоти биомаркерларининг масс-спектрометрик кўрсаткичлари асосида) ва психокоррекциясини такомиллаштиришга имкон берган;

«Даво жараёнига тарафдорликни баҳолаш ва оширишда ахборот-коммуникация технологияларини қўллаш усули» номли услубий тавсияномалар тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 октябрдаги 8н-р/431-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ЮҚТК бўлган беморлар комплаентлигига таъсир этувчи омилларни баҳолашга комплекс ёндашув асносида беморларни давога тарафдорлигининг индивидуал прогнози асосланган ҳолда шифокор тактикасини мувофиқлаштириш имконини берган.

Илмий тадқиқот натижалари 1-сон Республика клиник шифохонаси, Тошкент вилояти Паркент тумани марказий кўп тармоқли поликлиникаси (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 майдаги 8н-д/123-сон маълумотномаси), Тошкент тиббиёт академияси кўптармоқли клиникасининг маслаҳат поликлиникаси ва Тошкент шаҳар Шайхонтоҳур тумани 40-сонли оилавий поликлиникаси клиник амалиётга тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 ноябрдаги 8н-д/266-сон маълумотномаси). Олинган натижалари амалиётга тадбиқ этилиши ЮҚТК билан оғриган беморларда хавотирли-депрессив синдром ни эрта ташхислаш сифатини яхшилаш, давога бемор комплаентлигини психологик тўсиқларини ўз вақтида бартараф этиш, даво тавсияларига тарафдорликни ошириш, беморнинг клиник ҳолатини барқарорлаштириш ва ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 24 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 5 таси Республика ва 1 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 6 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 117 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқот долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқотнинг объект ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишлари мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий текшириш натижалари, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида «**ЮИКда коморбидликнинг замонавий муаммолари**» деб номланган биринчи бобида диссертация ишини долзарблиги асослаган ҳолда адабиётлар шарҳи келтирилган. Шарҳда ЮИК кечишида хавотирли-депрессив синдромнинг клиник-прогностик аҳамияти ва

тарқалганлигининг таҳлил қилинган. Хавотирли-депрессив синдром (ХДС) ривожланишининг патогенетик ва биокимёвий механизмларини моҳияти кенг ёритилган. Беморларда асосий даво жараёнига тарафдорликнинг клиник аҳамияти ва психосоциал жиҳатлари батафсил ўрганиб чиқилган.

Диссертациянинг «Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда даво жараёнига тарафдорликни тадқиқ қилиш усуллари ва клиник материаллар» иккинчи бобида тадқиқот объекти, предмети ва методлар келтирилган. Клиник текширишлар Тошкент тиббиёт академияси кўптармоқли клиникаси I, II - Кардиология ва маслаҳат поликлиникаси бўлимларида 2017-2019 йиллар давомида бажарилган. Тадқиқотга 125 та шахс, улардан 102 нафари ҳар иккала жинсдаги зўриқиш стенокардияли (ЗС) II-III ФС беморлар киритилган. Беморларнинг ўртача ёши $61,9 \pm 1,31$ ёшни ташкил этди. Назорат гуруҳини 26 нафар ЮҚТК билан хасталанмаган, ўртача ёши $48,4 \pm 1,77$ ёшли, икки жинсдаги амалий соғлом шахслар ташкил қилган.

Тадқиқотнинг дастлабки босқичида ЮҚТКнинг асосий хавф омиллари (ХО) учраш частотаси бўйича ўтказилган таҳлилга кўра, беморлар орасида ХДСнинг юқори тарқалганлик даражаси (47,1%) аниқланди. Мазкур далил асосида тадқиқотга жалб қилинган ЮИКли беморлар аффектив ўзгаришлар мавжудлигига кўра, икки гуруҳга бўлинган: асосий ва таққослаш гуруҳи (1-расм). Асосий гуруҳга Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS сўровномаси асосида ташхисланган ХДС (HADS-A ва HADS-D шкалалар бўйича 8 ва ундан юқори балл тўплаш шарти билан) мавжуд бўлган 48 нафар бемор ташкил қилган. Таққослаш гуруҳини эса хавотир-депрессив ҳолатлар бўлмаган (HADS<8) 54 нафар ЮИК бўлган бемор ташкил этган.

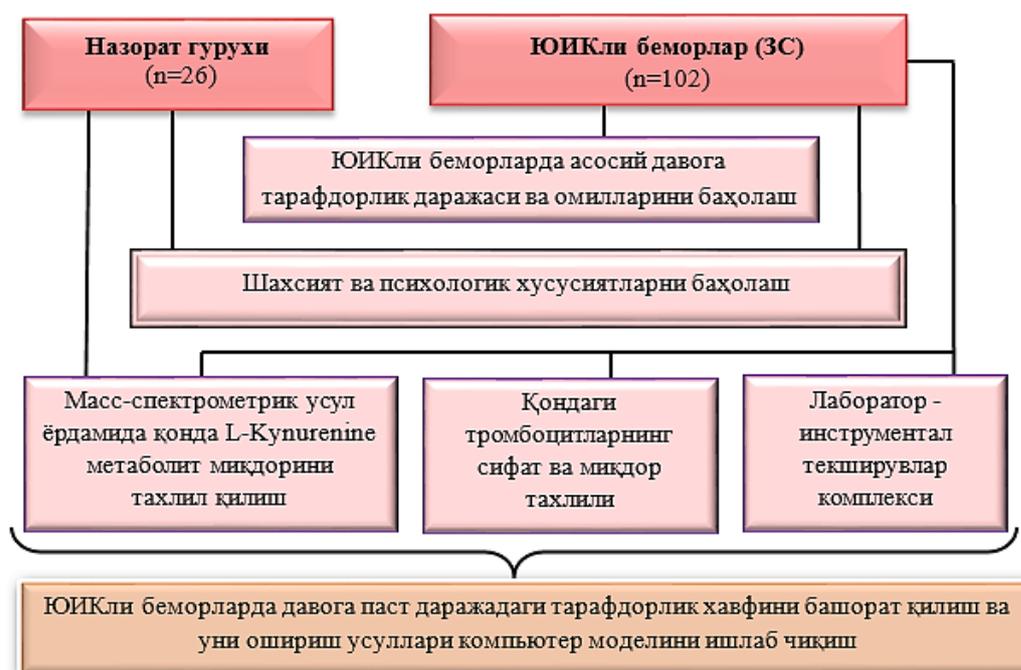


1-расм. Тадқиқот объектларини гуруҳларга тақсимланиши

Тадқиқот дизайнига мувофиқ (2-расм), ЮИК бўлган беморларда клиник тавсифлаш, психометрик кўрсаткичлар (HADS, Ридер тести, DS-14), ҳаёт сифати (EUROQOL-5D ва EQ-VAS), даво жараёнига тарафдорлик даражасини (8-item Morisky Medication Adherence Scale - MMAS-8) баҳолашнинг замонавий усуллари, шуниндек умумклиник лаборатор ва инструментал текширувлар ўтказилган.

Юқори технологияли гемобиологик тадқиқот оқим цитометрияси усули ёрдамида қоннинг шакли элементларининг тахлили доирасида тромбоцитлар морфологиясининг кенгайтирилган тахлилини (PLT, PDW, MPV, P-LSR, PCT ва IPF) ўз ичига олган. Мазкур текширув Республика иммунология илмий маркази қошидаги "Immunogen Test " илмий-диагностик марказда ўтказилган.

Масс-спектрометрик тадқиқот. Қонда триптофан алмашинувининг кинуренинли йўли метаболити – кинуренин (KYN) миқдор тахлили ЎзРес Фанлар академиясининг Биоорганик кимё институти лабораториясида юқори самарали суюқлик хромато масс-спектрометрия (ЮССХ-МС) усули ёрдамида амалга оширилди. Қондаги KYN миқдорини аниқлаш учун (қон плазмасидаги KYN нормал концентрацияси 1,3–2,5 мкмоль/л оралиғида), 99% софликдаги L - кинуренин сульфат реагентидан фойдаланилган (Sigma – Aldrich, Switzerland).



2-расм. Тадқиқот дизайни

Тадқиқот доирасида даво жараёнига паст даражадаги тарафдорлик хавфини баҳолаш ва уни соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғини (ССББ) шароитида ошириш усуллари тавсия қилишнинг ЭХМ учун дастури: «Беморларни даволашда тарафдорлик даражасини баҳолаш ва уни ССББда ошириш усуллари» ишлаб чиқилган ва моҳияти батафсил ёритилган.

Тадқиқот натижаларининг статистик тахлили Excel Microsoft Office 2012 электрон жадваллари ёрдамида амалга оширилган. Кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни статистик тавсифлаш учун Спирман корреляцион коэффициенти ҳисоблаб чиқилган. Логистик регрессия моделига асосланиб, 95% эҳтимоллик оралиғи (ЭО) ва р-қийматига мос ҳолда шанслар нисбати (ШН) ҳисобланган.

Диссертациянинг «**ЮИК (ЗС) бўлган беморларнинг психоэмоционал ҳолатини ҳисобга олган ҳолда клиник белгиларини комплекс тахлил қилиш**» деб номланган учинчи бобида ЗСли беморларда ЮКТКнинг асосий

ва психосоциал ХОни учраш частотаси ва ўзаро корреляцион боғлиқлиги баҳоланган.

Текширилган беморларда клиник-анамнестик сўров натижаларига кўра, ЮҚТКнинг асосий бошқариб бўладиган хавф омиллари ҳисобланган чекиш 23 (22,5%), ортиқча тана вазни 36 (35,3%), камҳаракатлилик 34 (33,3%), артериал гипертензия (АГ) 39 (38,2%), гиперхолестеринемия 44 (43,1%) беморда қайд этилган. Кардиоваскуляр хавфнинг психосоциал омиллари: хавотирли-депрессив синдром 48 (47,1%) ва психосоциал стресс 42 (41,2%) ва Д типдаги шахсият 55 (53,9 %) беморда аниқланган.

Психометрик таҳлил натижаларига кўра, асосий гуруҳда HADS-A шкаласи бўйича тўпланган ўртача $11,5 \pm 0,55$ балл ва HADS-D бўйича $11,4 \pm 0,41$ балл таққослаш гуруҳининг ўртача кўрсаткичларидан сезиларли даражада юқори бўлган, мос ҳолда $4,9 \pm 0,37$ ва $5,7 \pm 0,36$ балл ($p < 0,001$). HADS сўровномаси натижалари таҳлил қилинганда, асосий гуруҳда 26 (63,4%) беморда яққол ифодаланган даражадаги ХДС ва 41 (85,4%) беморда аралаш хавотирли-депрессив ҳолатларнинг устунлиги қайд этилган ($p < 0,005$).

1-жадвалдаги солиштирма таҳлилда келтирилишича, ЗСли беморларнинг психоэмоционал ҳолатига боғлиқ равишда ижтимоий-демографик хусусиятлар бўйича бир қатор тафовутлар кузатилган. ХДС мавжуд ЗСли беморлар бир мунча қўйи даражадаги маълумотга эгаллиги, жумладан, 16 (33,3%) бемор олий маълумотли, 32 (66,7%) ўрта маълумотли ва 10 (20,8%) шахс ишлаши аниқланган, аксинча ХДС бўлмаган беморлар орасида кўп ҳолларда олий маълумотлилар қайд этилган, мос ҳолда 26 (48,1%), 28 (51,9%) ва 17 (31,5%) ($p < 0,01$).

1-жадвал

ЮИК бўлган беморларда анамнестик кўрсаткичлар

Кўрсаткичлар	«ЮИК+ХДС» гуруҳи, n=48	«ЮИК» гуруҳи, n=54
Ёши, (M±m)	61,5±1,45	60,4±1,47
Эркаклар, n (%)	27 (56,2%)	29 (53,7%)
Аёллар, n (%)	21 (43,8%)	25 (46,3%)
Маълумоти: юқори, n (%)	16 (33,3%)	23 (42,6%)**
ўрта махсус, n (%)	32 (66,7%)**	31 (57,4%)
Ижтимоий ҳолати: ишлайди, n (%)	10 (20,8%)	17 (31,5%)**
ишламайди, n (%)	9 (18,8%)	6 (11,1%)
нафақада, n (%)	22 (45,8%)	21 (38,9%)
ЮҚТК бўйича ирсият, n (%)	22 (45,8%)	41 (75,9%)**
АГ давомийлиги, (йил) (M±m)	8,4±0,75	8,1±0,79
ЮИК давомийлиги, (йил) (M±m)	5,3±0,48	5,5±0,61

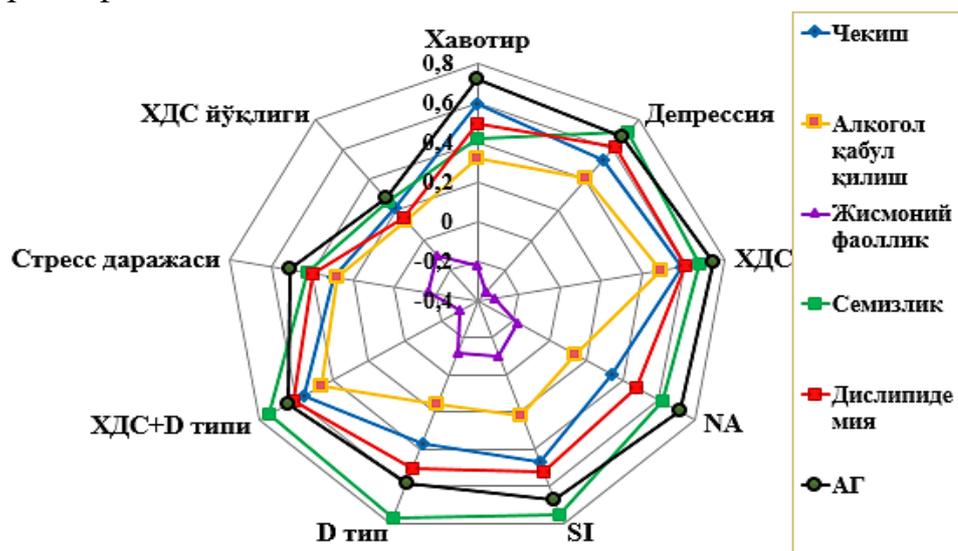
Изоҳ: - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ асосий ва таққослаш гуруҳлараро фарқнинг ишончилиги.

ЗСли беморларнинг анамнестик маълумотларига мувофиқ, ЮҚТК бўйича ирсиятни ХДС кузатилмаган беморларда 75,9% ҳолатда асосий гуруҳдаги беморларга (45,8% ҳолатда) нисбатан ишончли даражада кўпроқ учраши кузатилган ($p < 0,01$).

ЮҚТКнинг бошқариб бўладиган ХО учраш частотасини қиёсий таҳлили қўйидаги кўринишга эга бўлди: чекувчилар ХДС мавжуд ЗСли беморларда

31,3% ҳолатда таққослаш гуруҳидаги 14,8% ҳолатига нисбатан 2 баравар кўпроқ учраган ($p < 0.01$). ХДС бўлмаган беморларда жисмоний фаоллик асосий гуруҳга нисбатан 10,2%га юқорилиги қайд этилган, бироқ фарқлар ишончилиги кузатилмаган. Асосий ва таққослаш гуруҳлари орасида тана вазни индекси (ТВИ)нинг ўртача кўрсаткичлари бўйича тафовутлар аниқланмади, мос ҳолда $32,8 \pm 1,14$ ва $30,1 \pm 1,00$ кг/м² ни ташкил этди, лекин ХДС мавжуд 3Сли беморларда ортиқча тана вазнига мойилликнинг юқорилиги ва 3 даражали семизлик таққослаш гуруҳига нисбатан 2,6 марта кўпроқ қайд этилган ($p < 0.01$). Клиник текширув пайтида 3Сли беморлар орасида 3-даражали АГ кўпроқ ХДС мавжуд 23 (47,9%) беморларда, АГнинг 1 ва 2 даражаси эса кўпинча ХДС бўлмаган беморларда 35,2% ва 37% ҳолатларда кузатилган.

ЮИК бўлган беморлар шахсиятининг ўзига хос хусусиятларини ХДС ривожланишига нисбатан предикторлик моҳиятини баҳолаш шуни кўрсатдики, «дисстрессор»- Д типидagi шахсият асосий гуруҳ беморлари орасида 85,4% ҳолатларда таққослаш гуруҳига (25,9% ҳолатда) нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраган ($p < 0.0001$). Хавотир ва депрессиянинг оғирлик даражаси билан Д типли шахсият ($D/HADS-A$, $r=0,62$; $D/HADS-D$, $r=0,64$) ҳамда унинг иккала компоненти: салбий кўзғалувчанлик (negative affectivity, NA) ($NA/HADS-A$, $r=0,60$; $NA/HADS-D$, $r=0,61$) ва ижтимоий қаршилик (social inhibition, SI) ($SI/HADS-A$, $r=0,48$; $SI/HADS-D$, $r=0,58$) орасида ўрта кучли тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди, бу эса «дисстрессор» типидagi шахсиятни ЮИК бўлган беморларда яққол даражадаги психоэмоционал ҳолатларни ривожланиш хавфининг клиник предиктори сифатида аҳамият касб этади.



3-расм. Асосий ва психосоциал хавф омилларининг ўзаро корреляцион боғлиқлиги

Тадқиқотнинг натижалари шуни кўрсатадики, ЮИК бўлган беморларнинг шахсият - психологик хусусиятлари ва кардиоваскуляр хавф омиллари билан тўғри корреляцион боғлиқликлар аниқланди: АГ даражаси билан ХДС ($r=0,74$); NA ($r=0,71$); SI ($r=0,67$); шахсиятнинг Д тип ($r=0,58$) ва

ХДС+Д тип ($r=0,64$), семизлик даражаси билан (мос ҳолда, $r=0,68$; $r=0,62$; $r=0,75$; $r=0,77$ и $r=0,75$) ва гиперхолестеринемия билан (мос ҳолда, $r=0,61$; $r=0,48$; $r=0,52$; $r=0,5$ и $r=0,61$) энг баланд. Шуниндек, фақатгина стресс ва АГ даражаси ($r=0,51$; $p=0,01$), чекиш ва депрессия ҳамда ХДС+Д тип ($r=0,53$; $p=0,01$ и $r=0,56$; $p=0,01$) орасида кучли корреляцион боғлиқлик қайд этилган.

2-жадвалда келтирилган ЮИК бўлган беморларни шахсият ва психологик хусусиятларига боғлиқ равишда клиник-биокимёвий кўрсаткичларининг қиёсий таҳлилига кўра, ХДС мавжуд беморларда 35.4% ҳолатда таққослама гуруҳига (26.0% ҳолатда) қараганда ЗСнинг бир мунча юқори ФС III ($p < 0.05$), хавотир ва депрессиясиз беморларда эса ФС II устунлик қилган ($p < 0.05$). Барча текширилган беморларда ЮИК гипертония касаллиги фониди бўлган, бироқ иккала гуруҳ АГ даражаси бўйича ўзаро фарқлар ишончилиги билан тафовутланган ($p < 0.05$).

2-жадвал

Тадқиқот гуруҳлари беморларининг клиник тавсифи

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=48)	Таққослама гуруҳ (n=54)
Стенокардия ФС: II, n (%)	31 (64,6%)	40 (74,0%)
III, n (%)	17 (35,4%)*	14 (26,0%)
АГ: 1 даража, n (%)	11 (23%)	19 (35,2%)**
2 даража, n (%)	14 (29,1%)	20 (37%)*
3 даража, n (%)	23 (47,9%)**	15 (27,8%)
ЮКС, мин ($M \pm m$)	78,6 \pm 1,68*	74,8 \pm 1,74
АҚБ, мм сим.уст.:САД, ($M \pm m$)	156,0 \pm 3,34*	147,3 \pm 2,05
ДАБ, ($M \pm m$)	89,5 \pm 1,72	85,5 \pm 1,54
Ангиноз хуружлар сони хафтасига, ($M \pm m$)	1,87 \pm 0,72*	1,36 \pm 0,58

Изоҳ: - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ асосий ва таққослаш гуруҳлараро фарқнинг ишончилиги.

ЗСли бемор гуруҳлари ўртасидаги коагулограмма кўрсаткичларининг солиштирма таҳлил натижаларига кўра, ХДС мавжуд беморларда фибриноген миқдори 1,3 мартага ($p < 0.01$) ва ПТИ даражаси 1,4 мартага ($p < 0.01$) ишончли равишда ошганлиги аниқланган, бу эса ХДСнинг патофизиологик механизмлар орқали гемостаз тизимга салбий таъсирдан далолат беради (3-жадвал).

3-жадвал

Текширилаётган гуруҳларда коагулограмма кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=48)	Таққослама гуруҳ (n=54)
Гематокрит, %	42,5 \pm 0,81	44,4 \pm 1,54
ТВ, сек	21,0 \pm 1,31**	26,7 \pm 1,27
ФВВ, мг/dl	323,3 \pm 16,96**	238,1 \pm 11,43
ПВ, сек	11,5 \pm 0,66**	16,3 \pm 1,04
ПТИ, %	103,1 \pm 5,31**	72,2 \pm 7,28
АЧТВ, сек	25,6 \pm 0,99**	32,2 \pm 1,40

Изоҳ: - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ асосий ва таққослаш гуруҳлараро фарқнинг ишончилиги

«Тромбоцитлар морфологик ўзгаришларига нисбатан ЮКТКнинг психосоциал хавф омилларининг прогностик аҳамияти» номли тўртинчи бобида, қоннинг оқим цитометрияси усулида аниқланган тромбоцитар индексларга Психосоциал ХОнинг ўзаро таъсири баҳоланган. Натижаларга

кўра, тадқиқот гуруҳлари ўртасида тромбоцитларнинг сифати ва миқдори ўзгариши бўйича тафовутлар қайд этилган (4-жадвал).

4-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида тромбоцитларнинг морфологик хусусиятлари

Тромбоцитар индекслар	Асосий гуруҳ	Таққослама гуруҳ	Назорат гуруҳи
PLT, $10^9/L$	$312,1 \pm 17,17^{**}$	$220,4 \pm 10,48$	$242,6 \pm 19,81$
PDW, fL	$17,0 \pm 0,94^*$	$13,6 \pm 0,76$	$11,2 \pm 0,58$
MPV, fL	$11,3 \pm 0,42^{**}$	$9,7 \pm 0,23$	$9,7 \pm 0,32$
P-LCR, %	$31,2 \pm 1,49$	$27,7 \pm 1,19$	$25,9 \pm 1,9$
IPF, %	$0,3 \pm 0,02^{**}$	$0,2 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,02$
PCT, %	$2,4 \pm 0,35$	$1,9 \pm 0,30$	$2,1 \pm 0,39$

Изоҳ: - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ асосий ва таққослаш гуруҳлараро фарқнинг ишончилиги

Олинган маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги беморларда тромбоген хавф омили - тромбоцитларнинг ўртача миқдори (PLT) $312,1 \pm 17,17 \times 10^9/l$ ва Д туридаги шахсиятли беморларда PLT $316,7 \pm 17,54 \times 10^9/l$ ни ташкил этган, бу эса таққослаш гуруҳининг PLT қийматидан $220,4 \pm 10,48 \times 10^9/l$ бир мунча юқорилиги аниқланди ($p < 0,05$). Назорат гуруҳида PLT кўрсаткичи $242,6 \pm 19,81 \times 10^9/l$ ни ташкил этди, шу билан бирга «дисстрессор» типидagi соғлом шахсларда PLT кўрсаткичи ўртача $298,7 \pm 14,9 \times 10^9/l$ гача ошишига мойиллик кузатилган ($p < 0,01$).

PDW - тромбоцитлар ўлчамининг гетерогенлиги индексини ўртача қиймати асосий гуруҳдаги беморларда таққослаш гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқорилиги қайд этилган, мос ҳолда, $17,0 \pm 0,94$ fL ва $13,6 \pm 0,76$ fL ($p < 0,01$). Тромбоцитларнинг ўртача ҳажми (MPV) нинг ўртача миқдори ХДС мавжуд беморларда $11,3 \pm 0,42$ fL гача ошган, таққослаш ва назорат гуруҳлари кўрсаткичларидан фарқли ўлароқ, мос ҳолда $9,7 \pm 0,23$ ва $8,7 \pm 0,28$ fL ни ташкил этган ($p < 0,01$). Бироқ, P - LCR, PCT ва IPF тромбоцитар индекслар ўртача қиймати бўйича тадқиқот гуруҳлари орасида аҳамиятли тафовутлар кузатилмаган: асосий гуруҳда мос ҳолда $31,2 \pm 1,49\%$, $0,3 \pm 0,02\%$, $2,4 \pm 0,35\%$; таққослаш гуруҳида $27,7 \pm 1,19\%$, $0,2 \pm 0,01\%$, $1,9 \pm 0,30\%$ ва назорат гуруҳида $25,9 \pm 1,9\%$, $0,23 \pm 0,02\%$, $2,1 \pm 0,39\%$.

5-жадвал

Тромбоцитлар морфологик ўзгаришларининг предикторлари

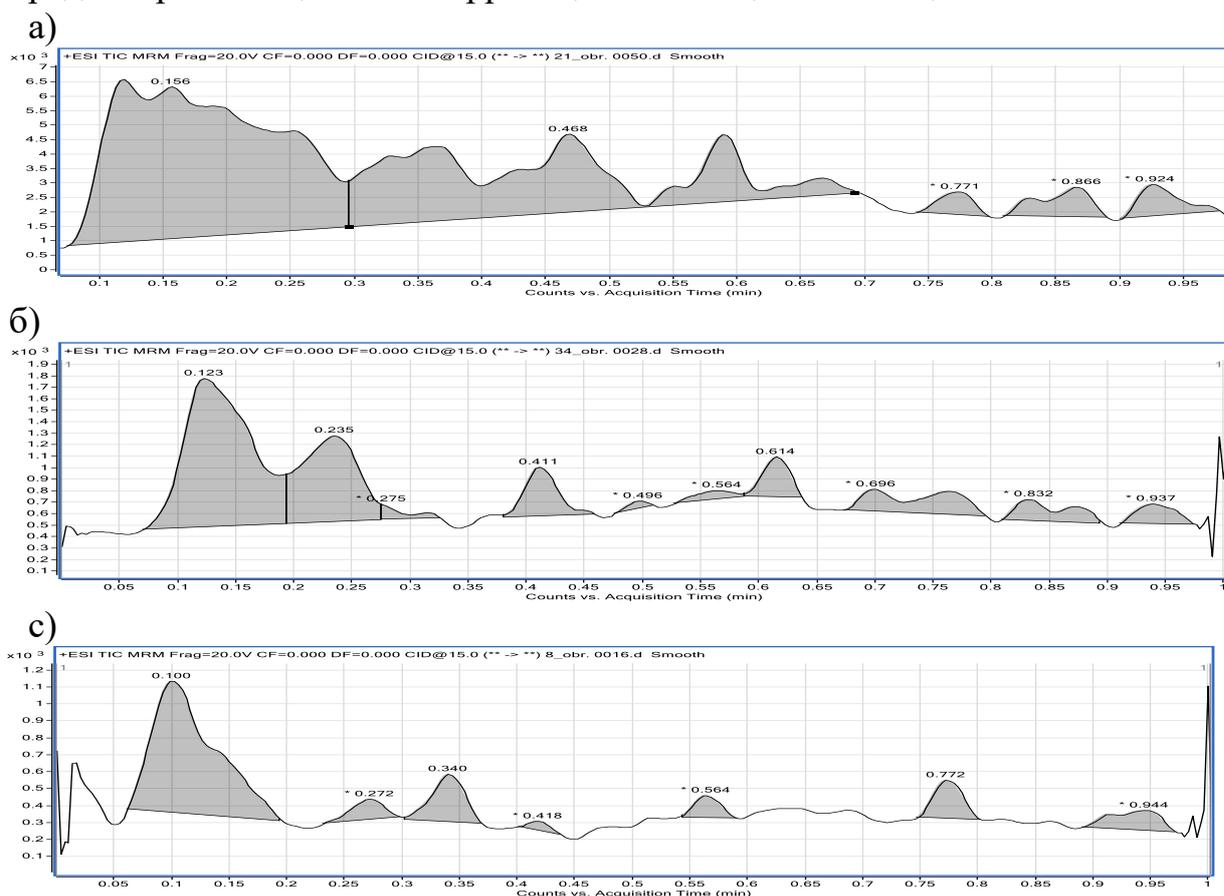
Психосоциал хавф омиллари	ШН	ЭО 95%	p
Хавотир	1,78	1,12 - 2,84	0,015
Депрессия	8,95	2,08 - 38,49	0,003
Салбий қўзғалувчанлик	1,57	0,89 - 2,74	0,115
Ижтимоий қаршилик	1,54	0,98 - 2,42	0,065
Шахсиятнинг Д типи	2,32	1,57 - 3,44	0,001

Изоҳ: ШН- шанслар нисбати, ЭО- эҳтимоллик оралиғи.

ЗСли беморларда депрессия ёки ХДС шахсиятнинг Д типи билан биргаликда кузатилганда тромбоцитларнинг морфологик ўзгаришлари хавфи 2,3 ва 2,5 барабар ортган, бу эса ЮҚТКнинг психосоциал ХО таъсири оқибати-даги

юқори тромбоген хавфдан далолат беради. Логистик регрессион таҳлил натижаларига кўра, қоннинг тромбоген потенциалини ўсишига нисбатан ЮИКли беморларнинг шахсият ва психологик хусусиятларини предикторлик моҳияти Д тип, хавотир ва депрессияни тромбоцитар индекслар кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқлиги билан асосланган (5-жадвал).

Диссертациянинг «Триптофан алмашинувининг кинуренинли йўли метаболит маркерларини ЮИК (ЗС) бўлган беморларда хавотирли-депрессив синдром ташхисотидаги ўрни», деб номланган бешинчи бобида триптофан алмашинувининг кинуренинли йўлини (kynurenine pathway, КР) асосий метаболити – Кинуренин (KYN) нинг қондаги миқдорини ЮИКли беморларда яққол даражадаги ХДС ривожланиш хавфига нисбатан предикторлик моҳияти ва корреляцион боғлиқлигини баҳоланган.

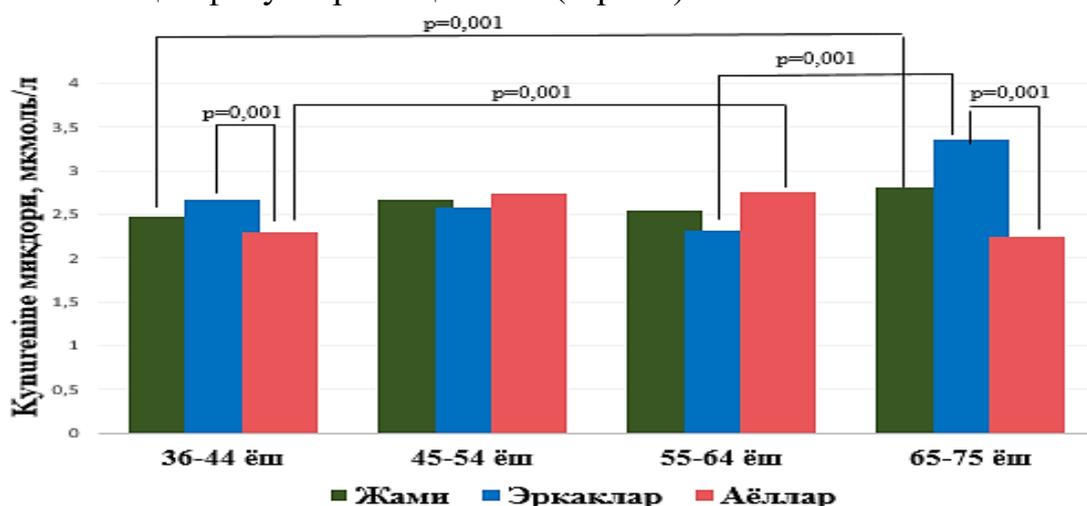


4-расм. Kynurenine метаболит маркерининг хроматографик тасвири
Изох: Асосий гуруҳ (а), таққослама гуруҳи (б), назорат гуруҳининг (с) намуналари.

4-расмда келтирилган тадқиқот гуруҳлари қон плазмасида KYN масс-спектрли хроматограммаларда аниқланаётган метаболитнинг молекуляр ионларининг юқори интенсив чўққилари яққол тасвирланган. KYN изобутил эфирини молекуляр иони чўққисини мавжудлиги ($[M+H]^+ = 281.171$), унинг биокимёвий таҳлил шароитида барқарорлигидан далолат бериб, бу эса масс-спектрометриқ усул ёрдамида KYN миқдорини аниқлашнинг принципиал имкониятини, шунингдек намуна ҳажмини 0,5 мкл ва қонда KYN наномолар концентрацияси ҳисобига таҳлилнинг юқори сезгирлигини тасдиқлаган.

Қондаги KYN миқдорини масс-спектрометриқ таҳлили 80 нафар ЗСли беморларда ва 18 нафар соғлом шахслар ўтказилган. Кинуренин метаболитини

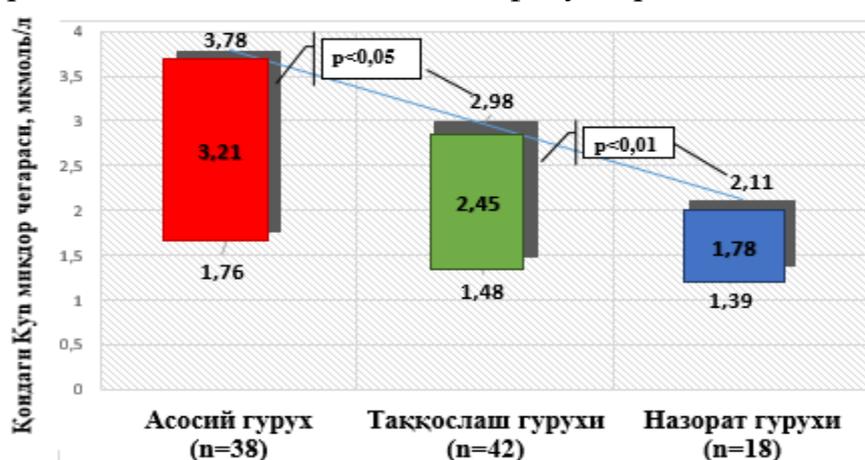
миқдорий таҳлил натижаларига кўра, қондаги КУН концентрациясини ёш ва жинсга боғлиқ тафовутлар аниқланган (5-расм).



5-расм. Қондаги кинуренин миқдорини ёш ва жинсга хос ўзгаришлари

Қонда КУН ўртача миқдори кексаларда ўрта ёшдагиларга қараганда 1,2 баравар юқори бўлиб, мос ҳолда $2,84 \pm 0,13$ мкмоль/л ва $2,38 \pm 0,07$ мкмоль/л ни ташкил этган ($p < 0,001$). Таҳлил натижаларига кўра, эркакларда қонда КУНнинг ўртача $2,75 \pm 0,11$ мкмоль/л концентрацияси аёлларнинг ўртача $2,49 \pm 0,09$ мкмоль/л кўрсаткичларидан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган. Бу эса беморларнинг ёши ва жинсини триптофан алмашинувини кинуренин йўлини фаоллашувига таъсири мавжудлигидан далолат беради.

Қон плазмасида КУН миқдорининг қиёсий таҳлиliga кўра, тадқиқот гуруҳлари орасида статистик аҳамиятли тафовутлар аниқланган (6-расм).

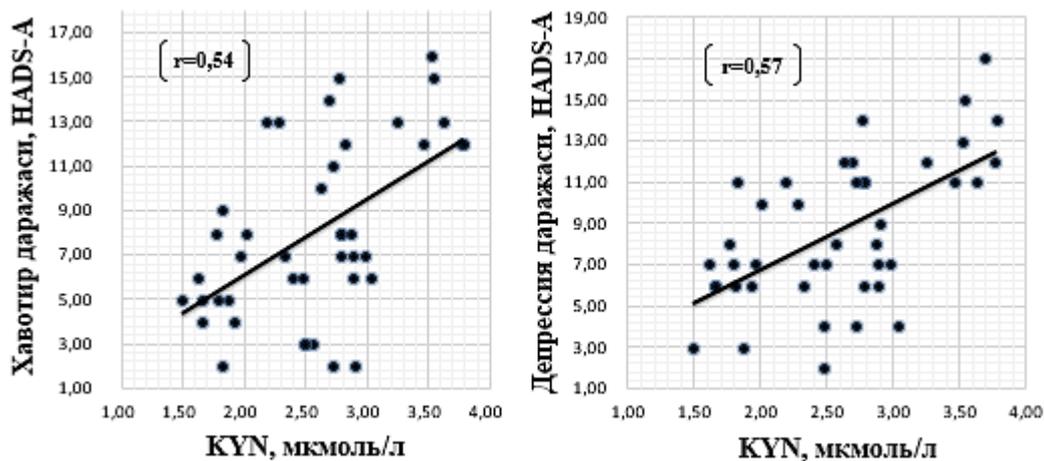


6-расм. Тадқиқот гуруҳларида КУНнинг миқдорий таҳлили

Натижаларга кўра, ХДС мавжуд ЗСли беморларда қондаги КУН ўртача миқдори $3,21 \pm 0,13$ мкмоль/л ташкил этди, бу ўз навбатида хавотир-депрессив ҳолатлар бўлмаган беморларнинг ўртача $2,45 \pm 0,11$ мкмоль/л кўрсаткичидан бир мунча юқорилиги қайд этилган ($p < 0,05$). Олинган далиллар КУН нейротоксик метаболитини қондаги концентрацияси ортиши ЮИК бўлган беморларда яққол ифодаланган ХДС ривожланишига мойиллик кузатилиши билан изоҳланади. Эътироф этиш лозимки, қондаги КУН ўртача миқдори назорат гуруҳининг ўртача $1,78 \pm 0,05$ мкмоль/л кўрсаткичларига нисбатан

нафақат асосий гуруҳда, балки таққослама гуруҳда ҳам соғлом шахслардан ишончли даражада юқорилиги қайд этилган ($p < 0.01$).

ЮИК бўлган беморларда қондаги КҮН юқори миқдорини хавотир ва депрессиянинг ривожланишидаги предикторлик аҳамияти ушбу кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик мавжудлиги билан тасдиқланади. 7-расмда келтирилган корреляцион таҳлилга кўра, қонда КҮН концентрацияси ва HADS-A шкаласи бўйича хавотир даражаси ($r=0,54$; $p=0,05$), HADS-D бўйича депрессия даражаси орасида тўғри корреляцион боғлиқликлар аниқланган ($r=0,57$; $p=0,01$).



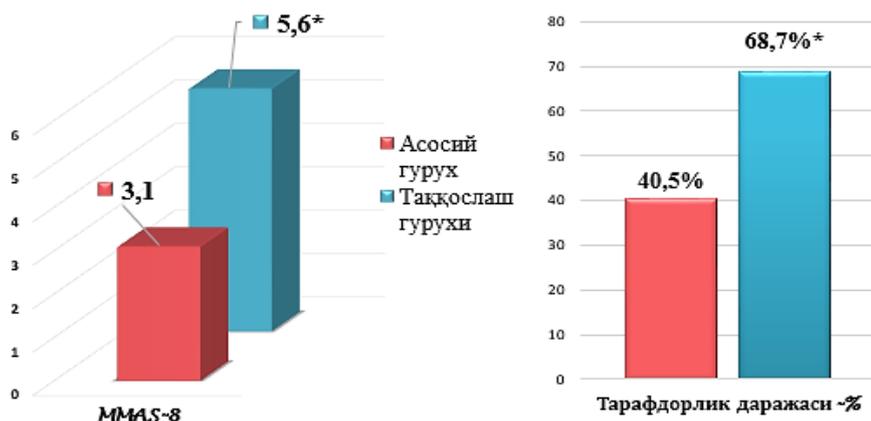
7-расм. Қондаги КҮН миқдори билан хавотир ва депрессия даражаси ўртасидаги корреляцион боғлиқликни баҳолаш

Логистик регрессия таҳлили шуни кўрсатдики, КҮН метаболитининг қондаги юқори концентрацияси хавотир ва депрессив ҳолатлар ривожланиши хавфига таъсир қилувчи муҳим предиктор сифатида: депрессия (ШН 2.32, ЭО 1.58 - 3.46; $p=0.001$); хавотир (ШН 1.52, ЭО 0.97 - 2.40; $p=0.066$) ва аралаш ХДС (ШН 1.76, ЭО 1.12 - 2.82; $p=0.015$) ривожланишига сабаб бўлади.

Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, қондаги КҮН миқдори билан ЗС оғирлиги ($r=0,41$; $p < 0,01$), АГ даражаси ($r=0.34$; $p < 0.01$) орасида ўрта кучли ва систолик АҚБ ($r=0.27$; $p < 0.05$), диастолик АҚБ ($r=0.19$; $p < 0.05$) билан кучсиз корреляцион боғлиқлик аниқланган. КҮН миқдорий даражасини биокимёвий ва гемобиологик кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиги таҳлили қуйидаги кўринишга эга бўлди: КҮН миқдори ва умумий холестерин ($r=0.39$), ТГ ($r=0.31$), ПЗЛП ($r=0.38$), АК ($r=0.41$), фибриноген ($r=0.45$; $p < 0.01$) ва ПТИ даражаси ($r=0.39$; $p < 0,05$) орасида ўрта кучли тўғри боғлиқлик, шунингдек, ХС-ЛПВП ($r=0,39$), ТВ ($r=0,27$; $p < 0,05$) и ПВ ($r=0,27$; $p < 0,05$) қийматлари орасида ўрта кучли тесқари корреляцион боғлиқлик қайд этилган, бу эса кинуренин метаболити концентрацияси билан атеротромбознинг асосий омилларини ишончли равишда ўзаро боғлиқлигидан далолат беради. Эътироф жоизки, КҮН миқдори билан тромбоцитар индекслар орасида ҳам тўғри корреляцион боғланиш кузатилган: PLT ($r=0,57$; $p < 0,01$), PDW ($r=0,51$; $p < 0,05$), MPV ($r=0,36$; $p < 0,05$).

Фикримизча, масс-спектрометрик усулда қондаги КУНни миқдорий ва сифат жиҳатидан баҳолаш ЮИКнинг нохуш клиник кечиши, тромбоцитлар морфологик ўзгаришига нисбатан муҳим прогностик аҳамият касб этади.

Диссертациянинг «Хавотирли-депрессив синдром фонида ЮИК бўлган беморларни асосий даво жараёнига тарафдорлик» номли олтинчи бобида ЗСли беморларни медикаментоз терапияга комплаентлигининг психосоциал жиҳатлари таҳлил қилинган. ЗСли беморларда ўтказилган сўров натижалари таҳлиliga кўра, асосий гуруҳда ММАС-8 бўйича ўртача $3,1 \pm 0,29$ балл ва фоиз нисбатида $40,5 \pm 4,29\%$ давога тарафдорлик даражалари қайд этилган, қайсики жуда паст даражадаги комплаентликдан далолат беради. Таққослаш гуруҳида эса давога тарафдорлик даражаси сезиларли равишда юқори бўлиб, мос ҳолда $5,6 \pm 0,27$ балл ва $68,7 \pm 3,76\%$ ташкил этди (8-расм).



Примечание: * - $p < 0,01$ достоверное отличие показателей

8-расм. Тадқиқот гуруҳларида тарафдорлик даражасини таҳлили

Таъкидлаш жоизки, тарафдорлик даражасини баҳолаш усуллари бир-бири билан мувофиқлигини аниқлаш жараёнида ММАС-8 сўровномаси баллари ва фоиз кўрсаткичлари орасида кучли корреляцион боғлиқлик ($r=0,79$, $p < 0,001$) қайд этилган. Ушбу таҳлил натижаларига кўра, амбулатор тизим клиник амалиётида ЮҚТК билан оғриган беморларда даво жараёнига тарафдорликни баҳолашда иккала усулдан биргаликда ёки алоҳида равишда фойдаланиш имкони асослаб берилган.

ЮИК бўлган беморлар томонидан қабул қилинган асосий дори воситалар (ДВ) синфлари бўйича таҳлили шуни кўрсатдики, тадқиқот гуруҳлари ўртасида аксарият ДВ мунтазам қабули борасида тафовутлар аниқланган (6-жадвал). ХДС мавжуд беморларда хавотир ва депрессия бўлмаган беморларга қараганда бир қанча ДВ гуруҳларига паст даражадаги тарафдорлик аниқланган, жумладан статинларга нисбатан $15,8\%$ ($p < 0,01$), БАБ 17% ($p < 0,01$) ва КА $13,2\%$ ташкил этган ($p < 0,05$). Шунини таъкидлаш жоизки, статинларни қабул қилишга тарафдорлик ҳар иккала тадқиқот гуруҳида ҳам энг қониқарсиз даражада эканлиги қайд этилган.

Асосий дори восита гуруҳлари бўйича қиёсий таҳлил

Дори воситалари гуруҳи	Асосий гуруҳ (n=48)			Таққослама гуруҳи (n=54)		
	Тавсия этилган	Қабул қилинган	Қабул қилинмаган	Тавсия этилган	Қабул қилинган	Қабул қилинмаган
	n (%)			n (%)		
ПН	8 (16,7)	3 (37,5)	5 (62,5)	7 (13)	3 (42,8)	4 (57,2)
БАБ	39 (81,3)	19 (48,7)*	20 (51,3)	35 (64,8)	23 (65,7)	12 (34,3)
КА	22 (45,3)	9 (41)*	13 (59)	24 (44,4)	13 (54,2)	11 (45,8)
Антиагрегантлар	45 (93,7)	31 (68,9)	14 (31,1)	49 (90,7)	37 (75,5)	12 (24,5)
Статинлар	33 (68,7)	10 (30,3)*	23 (69,7)	26 (51,8)	12 (46,1)	14 (53,9)
иААФ/АРБ	44 (91,6)	23 (52,3)	21 (47,7)	44 (81,5)	27 (61,4)	16 (36,6)

Изоҳ: ПН – пролонгирланган нитратлар; БАБ - бета- адреноблокаторлар; КА – кальций антагонистлари; иААФ - ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари; АРБ – ангиотензин II рецепторлари блокаторлари; * - $p < 0,05$ кўрсаткичлар орасидаги фарқнинг ишончлилиги

Беморларни медикаментоз даво тавсияларига риоя қилишга психоэмоционал ҳолатларнинг бевосита таъсири далиллари асосидаги ЮҚТКнинг психосоциал ХО (хавотир, депрессия, стресс, Д типдаги шахсият) ва ЗСли беморларни комплаентлик даражаси орасидаги боғлиқликни корреляцион таҳлиliga кўра, тарафдорлик даражаси билан депрессия ($r = -0,60$; $p < 0,01$), хавотир ($r = -0,58$; $p < 0,01$) ва шахсиятнинг Д типи ($r = -0,53$; $p < 0,01$) орасида кучли тесқари корреляцион боғлиқлик аниқланган, яъни психосоциал ХО даражаси қанчалик юқори бўлса, даволанишга риоя қилиш даражаси шунча паст бўлади.

7-жадвалда келтирилган ЗСли беморларнинг давога тарафдорлик даражасига ХДС ва психологик дистресснинг биргаликдаги таъсирини баҳолаш шуни кўрсатди, шахсиятнинг Д типига мансуб беморларда ХДС мавжудлиги ва даражасидан қатъий назар тарафдорликнинг қуйи кўрсаткичлари қайд этилган, чунончи ХДС бўлмаган Д типига мансуб шахсларда комплаентлик даражаси ММАС-8 бўйича ўртача $2,10 \pm 0,56$ баллни ташкил этган. Бироқ, дисстрессор типини депрессия билан қўшилиб келганда тарафдорлик даражаси 3,4 баробар ($1,52 \pm 0,32$ балл) пасайгани кузатилган. Шахсиятнинг Д турига мансуб бўлмаган беморлар шифокор тавсияларини қониқарли бажаришига қарамасдан ($5,40 \pm 0,98$ балл), уларда депрессия ва аралаш ХДС мавжудлигида даво жараёнига тарафдорлик мос ҳолда, $2,27 \pm 0,60$ и $3,74 \pm 0,79$ баллгача сезиларли даражада пасайиши аниқланган ($p < 0,001$).

Таъкидлаш жоизки, Д типга мансуб бўлмаган ва субклиник даражадаги хавотир кузатилган беморларда, ХДС бўлган бошқа беморларга қараганда комплаентлик даражаси ($4,88 \pm 0,91$ балл) сезиларли равишда юқорилиги қайд этилган. Бироқ, хавотир ҳам “дистрессор” тип билан қўшилиб келганда даволанишга қониқарсиз тарафдорлик ($2,96 \pm 0,67$ балл) кузатилган. Фикримизча, енгил невротик даражадаги эпизодик хавотир ҳолатлари даволанишга тарафдорликни ошишига асос бўлади. Бироқ, “дистрессор”

типига хос равишда хавотир ҳиссини ижтимоий муҳитда ифодаламаслик оқибатида қониқарсиз тарафдорлик ривожланиш хавфи янада ортади.

7-жадвал

ЮИКли беморларнинг шахсият ва психологик хусусиятларига кўра асосий даво жараёнига тарафдорлик даражасини баҳолаш

Шахсият тури n (%)	ПЭХ кўрсаткичи n (%)	ХДС даражаси n (%)	ТД, ММАС-8 баллари
D тип 55 (53,9)	ХДС мавжудлиги 41 (40,2)	СКД 13 (12,7)	2,96±0,67*
		КД 28 (27,5)	1,52±0,32**
	ХДС мавжуд эмас 14 (13,7)		
D бўлмаган тип 47 (46,1)	ХДС мавжудлиги 7 (6,9)	СКД 5 (4,9)	2,10±0,56*
		КД 2 (2,0)	4,88±0,91**
	ХДС мавжуд эмас 40 (19,6)		

Изоҳ: ПЭХ – психоэмоционал ҳолат; ХДС - хавотирли-депрессив синдром; СКВ – субклиник даража; КД – клиник даража; ТД – тарафдорлик даражаси. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ кўрсаткичлар орасидаги фарқнинг ишончлилиги.

ЗСли беморларни даволанишга комплаентлигини шакллантирувчи ишончли омилларни аниқлаш мақсадида логистик регрессион таҳлили амалга оширилган. Таҳлил натижаларига кўра, даво жараёнига қониқарсиз тарафдорлик хавфининг муҳим предикторлари сифатида аҳамияти жиҳатидан биринчи навбатда: ХДС ва шахсиятнинг D типли кўшилиб келиши - ШН 8,95, ЭО 2,08-38,49 ($p=0,003$), қонда кинуренинни юқори миқдори - ШН 1,89, ЭО 1,31-2,73 ($p=0,001$), аралаш ХДС - ШН 1,78, ЭО 1,12-2,84 ($p=0,015$), D типли шахсият - ШН 2,25, ЭО 1,04-4,86 ($p=0,038$), полипрагмазия - ШН 2,32, ЭО - 1,57-3,44 ($p=0,001$), чекиш - ШН 1,74, ЭО- 1,06-2,86 ($p=0,028$), эркак жинси - ШН 1,52, ЭО- 0,97-2,39 ($p=0,05$), ёши>60 - ШН 1,57, ЭО 0,89-2,74 ($p=0,05$), АҚБ назорати йўқлиги- ОШ 2,01, ЭО 0,92-4,38 ($p=0,05$) ва давомли АГ - ШН 3,79, ЭО 1,10-13,12 ($p=0,035$).

Натижаларга кўра, ЮҚТК бўлган беморларда даволанишга етарли бўлмаган тарафдорлик психосоциал хавф омиллари, шуниндек полипрагмазия, эркак жинси, кекса ёш, хулқ-атвор ХО (чекиш, АҚБ назорати йўқлиги) каби предиктор омилларига боғлиқ бўлиб, қайсики уларни ўз вақтида бартараф этилиши узоқ муддатли давога тарафдорлик ошишига олиб келади.

Тадқиқот давомида олинган далиллар асосида «Беморларни даволашга тарафдорлик даражасини баҳолаш ва уни Соғлиқни сақлаш бирламчи бўғинида (ССББ) ошириш усуллари» дастурий маҳсулотини ишлаб чиқилган (9-расм). Компьютер дастури (КД)нинг асосий моҳияти беморларда комплаентлик шаклланишининг шахсият, хулқ-атвор ва психологик жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда давога тарафдорлик даражасини баҳолашдан иборат. КД ёрдамида ЮИКда узоқ муддатли даво жараёнига қониқарсиз тарафдорлик ривожланиши хавф индексини аниқлаш ва ЮҚТК бўлган беморларнинг комплаентлигини оширувчи комплекс усулларни тавсия қилиш амалий аҳамияти исботланган.

← → **БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШГА ТАРАФДОРЛИК ДАРАЖАСИНИ БАХОЛАШ ВА УНИ ОШИРИШ ДАСТУРИ (создание)** ×

Провести и закрыть Записать Провести Нашр килиш Еще ▾

Номер: Дата:

Бемор: Жинси: Тугилган йили:

Шахсият типи:

Хавф омиллари:

- Еши 60 дан катта:
- Эркак жинси:
- Шахсиятнинг Д тип:
- Хавотир-депрессия ҳолати:
- Чекиш:
- АҚБ Назорати йуқлиги:
- Даволаш давомийлиги 6 ойдан кул:

HADS суровномаси натижаси:

Хавотир: Депрессия:

Комплаентлик даражаси Мориски-Грин буйича

Дори қабул килишни унутти?: Дори қабул килишга эътиборсизлик: Ахволи яхшиланганда дори қабул килмаслик: Дори қабул қилгандан кейин ахволи дарров яхшиланмаса кейинги қабулни утказиш:

Баҳолаш натижаси

Хавотир ва депрессия даражаси:

Комплаентлик даражаси:

Комплаентлик пасайиш индекси:

Тавсия

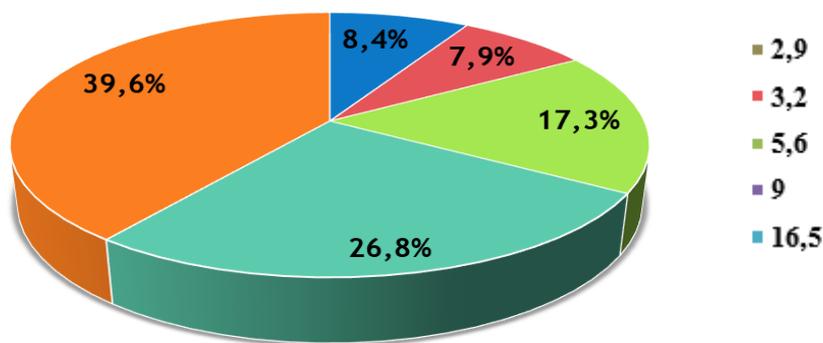
Тавсия:

9-расм. «Беморларни даволашга тарафдорлик даражасини баҳолаш ва уни ССББ ошириш усуллари» ЭҲМ учун дастур

КДни амалий қўллашнинг самарадорлигини баҳолаш мақсадида ЮИК бўлган 42 амбулатор беморларда дастурий ёндашувдан кейин динамикада тарафдорлик даражаси, психоэмоционал ҳолат, ҳаёт сифати (ХС) мониторинги ўтказилган. Кузатиш жараёнида, ЮИК бўлган барча беморлар дастлаб антигипертензив терапия буюрилганига қарамай, мақсадли АҚБ даражасига эришилмагани сабабли етарлича самарага эга бўлмаган. Эҳтимол, бу беморларнинг даво жараёнига қониқарсиз тарафдорлиги била боғлиқ бўлган. ММАС-8 суровномаси натижаларига кўра, ЗС бўлган амбулатор беморларнинг давога тарафдорлиги (ўртача $3,80 \pm 0,85$ балл) паст даражада эканлиги аниқланди, бу эса амбулатор шароитидаги вазиятни акс эттиради.

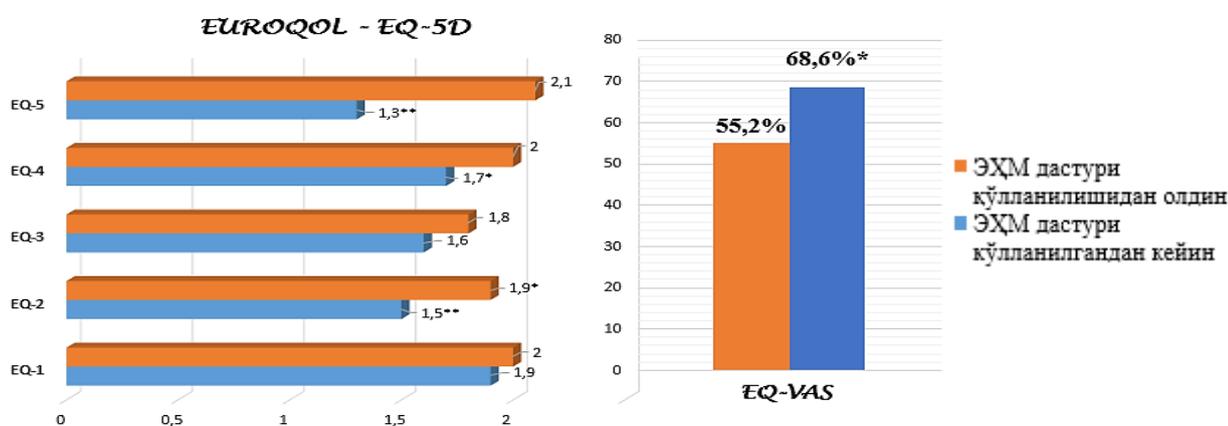
КД маълумотларига кўра, ЗСли беморларда хавотир/депрессия мос равишда 12% ва 9,5% ҳолатда, аралаш ХДС 35,7% ва Психоэмоционал ўзгаришлар кузатилмаганлиги 42,8% ҳолатларда аниқланган, шуниндек 1/3 қисм беморлар Д типга мансуб эканлиги қайд этилган.

КД қўлланилганда беморларни давога тарафдорлик даражасини пасайиши хавф индекси таҳлилига кўра, 8,4% ҳолатларга қониқарсиз тарафдорлик ривожланиш эҳтимоли 2,9 мартага, 7,9% да 3,2 мартага, 17,3% га 5.6 мартага, 26,8% 9 мартага ва 39,6% ҳолатларда 16,5 мартага аниқланди (бетарафдорлик частотаси 80% дан юқори) (10-расм).



10-расм. ЮИКли беморларни даво жараёнига қониқарсиз тарафдорлик ривожланиш хавфи индекси улуши

КД тавсияларини қўлагандан ҳолда 3 ойлик кузатувдан сўнг ЗСли беморларда систолик ва диастолик қон босими сезиларли даражада пасайган: мос равишда систолик АҚБ дастлаб ўртача $152,8 \pm 8,3$ мм.сим.уст. даражасидан динамикада $139,3 \pm 7,4$ мм.сим.уст. ($p=0.01$) ва диастолик АҚБ $88,5 \pm 6,1$ мм.сим.уст. дан $86,2 \pm 5,4$ мм.сим.уст. ($p=0.05$). ЗСли беморларнинг 79 % мақсадли қон босимига эришилган.



11-расм. ЗСли беморларда КД қўлланилганида динамикада ҳаёт сифати

ЗСли беморларда EUROQOL - EQ-5D сўровномаси тахлилига кўра, ўз-ўзига хизмат қилиш (EQ-2, $p=0,01$), оғриқ/дискомфорт (EQ-4, $p=0,05$) и хавотир/депрессия (EQ-4, $p=0,01$) каби ХС компонентларининг ўртача кўрсаткичлари, шуниндек EQ-VAS бўйича саломатлик ҳолати даражаси КД қўлланилгандан кейин динамикада сезиларли равишда ошиши кузатилган ($p=0.01$) (11-расм).

Беморларни даво жараёнига комплаентлигини оширишда психологик омиллар асосий тўсиқ сифатида намоён бўлиши эҳтимолдан ҳоли эмас, шунинг учун дастурий ишланма уларни аниқлаш ва мутахассисларни жалб қилган ҳолда кенг қамровли ёндашув асосида бартараф этиш усулларини ўз ичига олган. Тахлил малумотларига мувофиқ, ЗС бўлган 13 (31%) нафар беморда клиник яққоликдаги аралаш ХДС аниқланган, ушбу ҳолатларда, дастур тавсияларига кўра, психоневролог ёки тиббий психологнинг кўригига юворилади. Комплекс медикаментоз терапия ЗС стандарт давоси ва кўшимча антидепрессантларни ўз ичига олган. Яққол ифодаланган ХДСни даволаш

учун Серотонинни қайта қамраб олинишини селектив ингибиторлари гуруҳининг антидепрессантлари ишлатилган: хусусан 13 нафар беморга кунига 50-100 мг дозада сертралин (стимулотон, мисол) тавсия этилган. Динамикада HADS шкаласи бўйича ХДС даражаси ўртача $14,32 \pm 3,22/14,06 \pm 3,10$ баллдан $8,2 \pm 2,12/8,8 \pm 2,35$ баллгача пасайиши кузатилган ($p=0.001$).

ЗСли беморларда давога таафдрлик даражаси сезиларли равишда 1,7 баравар ошган ва ўртача $6,4 \pm 0,85$ баллни ташкил этган. ҚД тавсия этилган комплекс усулларни қўллаш натижасида 3 ойдан кейин давога тарафдор беморларнинг улуши дастлабки 17 % нисбатан 92 % ўсишига эришилган.

ҚД ишланмаси асосида амбулатор беморларга индивидуал ёндашиш ЮИК бўлган беморларда антигипертензив даво самараси билан бевосита корреляцион боғлиқликдаги ($r=0,51$, $p=0,001$) даво жараёнига тарадорлик даражасини ортиши билан бевосита боғлиқ. «Беморларни даволашга тарафдорлик даражасини баҳолаш ва уни ССББ ошириш усуллари» ЭХМ учун дастури шифокорлар томонидан узоқ муддатли медикаментоз терапия муаммоларини баҳолаш ва прогнозлаш ҳамда даволаш тактикасининг келгуси стратегияларни тавсия этиш учун мўлжалланган.

ХУЛОСАЛАР

1. ЮИК бўлган беморларда хавотирли-депрессив синдромни (ХДС) учраш частотаси ва клиник намоён бўлиш даражасини баҳолаш натижаларига кўра, ЗСли ҳар иккинчи беморда аралаш ХДС учраган, беморларнинг 1/3 қисмида эса клиник яққол намоён бўлган хавотир ва депрессия даражаси қайд этилди. Хавотир ва депрессия оғирлик даражаси билан шахсиятнинг Д типи ($r=0,62$; $r=0,64$) ҳамда унинг иккала компоненти: салбий кўзгалувчанлик ($r=0,60$; $r=0,61$) ва ижтимоий қаршилиқ ($r=0,48$; $r=0,58$) орасида ўрта кучли тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланган;

2. ЗСли беморларда ХДС кузатилганда, хавотир ва депрессияси бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада ангиноз хуружлар давомийлиги ($p<0.01$) ва частотасини ($p<0.05$), АҚБ ностабиллиги ($p<0.05$), ЮҚС ($p<0.05$), систолик АҚБ ($p<0.01$), умумий холестерин ($p<0.01$), ЗПЛП ($p<0.001$), фибриноген ($p<0.001$), ПТИ ($p<0.01$) ортиши ҳамда ТВ, ПВ ва АЧТВ ($p<0.01$) кўрсаткичларини пасайиши қайд этилган;

3. ХДС мавжудлиги ЮИК бўлган беморларда ХДС бўлмаганларга нисбатан тромбоцитар индекслар: PLT миқдори 1,4 баробар ($p<0.001$), PDW 1,3 баробар ($p<0.05$), MPV 1,2 баробар ($p<0.001$) ва IPF 1,5 баробар ($p<0.01$) ошишига сабаб бўлади. Логистик регрессион таҳлилига кўра, ЮИКли беморларда тромбоцитлар морфологик ўзгаришлари хавфи предикторлари сифатида депрессия (ШН 8.95, ЭО 2.08-38.49; $p=0.003$) хавотир (ШН 1,78, ЭО 1,12-2,84; $p=0,015$) ва шахсиятнинг Д типи (ШН 2,32, ЭО 1,57-3,44; $p=0,001$) аҳамияти исботланган;

4. ЗСли беморларда ХДС фонида қондаги кинуренин (KYN) метаболитининг ўртача миқдори таққослаш гуруҳига нисбатан 1,2 баравар ($p<0.05$) ва назорат гуруҳига нисбатан 1,6 баравар юқорилиги ($p<0.01$) билан

ифодаланган. ХДС бўлмаган ЮИКли беморларда қонда КҮН концентрацияси соғлом шахсларга қараганда 1,3 баравар юқорилиги ($p < 0.01$) аниқланган. Қонда КҮН биомаркери миқдори ва HADS-A шкаласи бўйича хавотир даражаси ($r=0,54$; $p=0,05$), HADS-D бўйича депрессия даражаси ($r=0,57$; $p=0,01$), шахсиятнинг Д типига мансублиги ($r=0,58$; $p < 0,05$) ва унинг компоненти салбий кўзгалувчанлик ($r=0,74$; $p < 0,05$) орасида тўғри корреляцион боғлиқликлар қайд этилган;

5. ЮИК бўлган беморларда даво жараёнига қониқарсиз тарафдорлик хавфининг муҳим предикторлари сифатида: шахсият ($p < 0,01$) ва психологик хусусиятлар ($p < 0,001$), эркак жинси ($p < 0,01$), ёши > 60 ($p < 0,05$), хулқ-атвор ХО (чекиш, $p < 0,05$), полипрагмазия ($p < 0,01$), АГ давомийлиги ($p < 0,01$), АКБ назорати йўқлигини ($p < 0,001$) аҳамияти исботланди. Давога тарафдорлик даражасига ХДС ва психологик дистресснинг биргаликдаги таъсирини баҳолаш шуни кўрсатди, ХДС бўлмаган Д типига мансуб шахсларда комплаентлик даражаси 2 баробар паст ($p < 0.01$), бироқ дистрессор типини депрессия билан қўшилиб келганда тарафдорлик даражаси 3,4 баробар ($p < 0.001$) пасайиши кузатилган;

6. Юқори самарали суюқлик хромато масс-спектрометрия (ЮССХ-МС) усули ёрдамида қонда кинуренин биомаркерини миқдорий баҳолаш асосида яққол ифодаланган хавотирли-депрессив ҳолатларни эрта клиник ва лаборатор диагностикаси усули ишлаб чиқилган. Даво жараёнига қониқарсиз тарафдорлиги бўлган беморларни психосоциал жиҳатларини баҳолаш ва олиб бориш усуллари тадбиқ этиш «Беморларни даволашга тарафдорлик даражасини баҳолаш ва уни ССББ ошириш усуллари» компьютер дастури ёрдамида бирламчи тизим шароитида давога тарафдорлик даражасини оширувчи тавсияларни ишлаб чиқишга имкон яратди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 04/30.12.2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АБДУМАЛИКОВА ФЕРУЗА БАХТИЯРОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ СТЕПЕНИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К
ОСНОВНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРЕДИКТОРОВ
ВЫРАЖЕННОСТИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ–2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.1.PhD/Tib448.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Рахимова Дилором Алимовна
доктор медицинских наук

Тулабоева Гавхар Мирокборовна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150–78–25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150–78–14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.

(Реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2020 года).

А.Г. Гадаев

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

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

А.Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной заболеваемости и смертности населения и одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем современного общества. По данным ВОЗ, «...ССЗ и их осложнения широко распространены среди взрослого населения и являются ведущей причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран мира. Более 75% случаев смерти от ССЗ происходят в странах с низким и средним уровнем дохода. По данным статистических исследований, из 17,9 млн погибших от сердечно-сосудистых заболеваний около 7 млн человек ежегодно умирают от ишемической болезни сердца (ИБС)»¹. Эксперты отмечают, что, устранение сердечно-сосудистых факторов риска и совершенствование системы медицинской помощи пациентам с ССЗ, станет причиной предотвращения более 30% ведущих причин преждевременной смерти от ССЗ в мире.

Предметом обсуждения Комитета экспертов ESC в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИБС от 2019 года основанные на данных мировых клинических исследований, стали психосоциальные факторы сердечно-сосудистого риска, являющиеся независимыми предикторами развития, неблагоприятного течения, прогноза и смертности от ИБС. Ключевая роль отводится к тревожным, личностным и особенно к депрессивным расстройствам. Проблема аффективных расстройств в частности тревожно-депрессивного синдрома (ТДС), в кардиологической практике является одной из приоритетных проблем, в связи с высокой распространенностью, недостаточной изученностью и гетерогенностью этиопатогенеза. В настоящий момент накоплено достаточно данных, о том, что депрессия является независимым предиктором несоблюдения принципов немедикаментозного лечения и особенно неприверженности к долгосрочной медикаментозной терапии. Изучение, раннее выявление и коррекция психосоциальных факторов комплаентности больных ИБС, является крайне важным в решении проблемы приверженности к длительной терапии.

За последние годы в нашей республике активно внедряются целенаправленные меры по улучшению качества оказания медицинской помощи населению, в том числе совершенствования методов ранней диагностики и повышения эффективности лечения ССЗ. Исходя из этого, перед здравоохранением поставлены важные задачи, в частности «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний, в том числе путем внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения»². Эти задачи предусматривают осуществление мер по раннему выявлению

¹ «WHO report on the situation in the field of cardiovascular diseases in the world 2016» (2017).

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г. // Собрание законодательства Республики Узбекистан, 2018, № 06, С.2.

факторов риска развития и профилактики осложнений кардиоваскулярных заболеваний среди населения, дальнейшего повышения приверженности к лечению больных ИБС. А также усовершенствование применения современных технологий в оказании эффективной медико-социальной помощи, снижения показателей смертности и инвалидности, а также улучшения качества жизни пациентов и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года, №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, связанных с данной деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. Опубликованные в мировых изданиях результаты широкомасштабных исследований свидетельствуют о высокой распространенности расстройств депрессивного спектра в общемедицинской и кардиологической практике, превышающей частоту депрессий в популяции (Roordink H.V., 2015; Abbudi S.J., 2018). Особенно высока пропорция лиц, страдающих ТДС, среди больных ИБС, по сведениям EUROASPIRE IV (2017) распространенность может достигать в различных популяциях от 30 до 40%. В связи с чем, в последние десятилетие в литературе активно обсуждается прогностическое значение ТДС в отношении развития и неблагоприятного исхода ИБС, риска низкой приверженности пациентов к долгосрочной терапии (Claxton A.J., 2012; Seldenrijk A.A., 2015). Данные нескольких метаанализов весьма убедительно доказывают, что низкая степень приверженности сопряжена с факторами высокого кардиоваскулярного риска и психосоциальными факторами, а также с нарушением социально-психологической адаптации у больных ИБС с депрессией (Погосова Н.В., Оганов Р.Г., 2017; Goldstein C.M., 2017).

По данным международных многоцентровых исследований (ПРЕМЬЕРА, 2006; РЕЛИФ, 2007; РЕКВАЗА, 2017), установлено, что для индивидуального подхода к пациентам ИБС с низкой приверженностью к терапии целесообразно проводить глубокий анализ факторов, влияющих на

приверженность под призмой объективных способов раннего выявления предикторов неприверженности. В то же время, отсутствие достаточного количества методических программ побуждает искать новые пути организации системы оценки и поддержания приверженности пациентов к лечению в условиях длительного амбулаторного наблюдения.

Изучение взаимодействия общности ССЗ и ТДС определяется результатами клинических, биохимических, нейрофизиологических исследований (Pan J.X., Wang H.Y., 2018). В настоящее время нет концепций, исчерпывающе объясняющих механизм негативного влияния тревоги и депрессии на течение и прогноз ССЗ. На протяжении нескольких десятилетий активно изучалось прямое патофизиологическое влияние на сердечно-сосудистую систему биологических механизмов депрессии, приводящих к развитию опасных для жизни клинических проявлений ИБС (Cipriani A., 2016; Cleare A.J., 2017). Сегодня диагностика ТДС в первую очередь основана на субъективной идентификации психотерапевтами кластерных симптомов, что приводит к высокой степени ошибочного диагноза (Zheng P., 2016; Strawbridge R., 2017). Из-за отсутствия объективного диагностического метода, у менее половины пациентов с депрессией (во многих странах менее 10%) достигается эффективная терапия (Rzezniczek S., 2016; Pan J.X., 2018). Стремительно развивающиеся доказательства указывают на значимость оценки метаболитных маркеров активации кинуренинового пути распада триптофана и их роль в развитии ТДС (Xicong L., 2016; Kamiyu O., 2018).

Научные работы, посвященные аспектам ТДС при кардиальной патологии, в частности при хронической ИБС в нашей республике практически отсутствуют. В Узбекистане за последние двадцать лет имеются работы ведущих специалистов республики (Р.Д. Курбанов, А.И. Ходжаев, Н.М. Нуриллаева и Н.Р. Салимова), посвященные изучению влияния ТДС на развитие и прогноз ССЗ, но не разработан способ ранней диагностики аффективных расстройств при ИБС. Недостаточное внимание уделяется био-клинико-психопатологическому анализу ТДС у пациентов с кардиальной патологией, диагностической и прогностической оценке этих расстройств с позиций специфических и достоверных методов исследования. Многие предикторные аспекты нейротоксических метаболитов вовлеченных в патофизиологию ТДС в качестве возможных биомаркеров для ранней диагностики, прогноза, мониторинга состояния пациентов остаются не изученными. Ввиду многогранности вопроса, связанного с повышением приверженности к терапии, требуется оптимизация способов оценки психосоциальных триггеров низкой приверженности к основной терапии, а также прогнозирование неблагоприятного течения ИБС, с учетом предикторного значения биомаркеров выраженных тревожно-депрессивных состояний, их дальнейшей психокоррекции, что и является задачей настоящего исследования.

Связь диссертационной работы с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения. Научные исследования по тематике диссертационной работы проводились в Ташкентской медицинской

академии в соответствии с плановыми научно-исследовательскими работами № 011500214 «Изучение факторов риска и разработка профилактических мероприятий основных ССЗ с учетом уровня и характера патологических процессов и пути их коррекции» (2015-2019), а также в рамках молодёжного гранта МУЗ-2015-0911120824 «Совершенствование путей рационального применения фармакотерапии на этапе первичного звена медико-санитарной помощи» (2016-2017).

Цель исследования является разработка способов оценки и повышения психосоциальных аспектов приверженности к лечению пациентов с ИБС.

Задачи исследования:

оценить взаимосвязь психологических и личностных характеристик больных ИБС с факторами кардиоваскулярного риска;

выявить клинико-биохимические и гемобиологические особенности течения ИБС в зависимости от психоэмоционального статуса пациентов;

определить причинно-следственную, корреляционную взаимосвязь и предикторную значимость концентрации кинуренинового биомаркера с ТДС у больных стабильной стенокардией;

оценить степень приверженности к лечению пациентов с ИБС в зависимости от поведенческих и психосоциальных факторов риска (ФР) ССЗ;

разработать компьютерную модель прогнозирования риска низкой приверженности к основной терапии и способов её повышения у больных стенокардией напряжения.

Объектом исследования явились 102 пациента с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II - III ФК, получавших лечение в отделениях 1 и 2 кардиологии Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии и 26 практически здоровых лиц.

Предметом исследования являются материалы венозной крови и сыворотки больных ИБС и здоровых лиц.

Методы исследования. В работе были использованы общеклинические, психометрические, гемобиологические, масс-спектрометрические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

проведен комплексный клинико-биохимический анализ психосоциальных аспектов, влияющих на приверженность пациентов с ИБС;

выявлена взаимосвязь между морфологическими нарушениями со стороны тромбоцитарного звена гемостаза и одновременно с тремя психосоциальными факторами риска: тревожной и депрессивной симптоматикой и типом личности D;

проведено масс-спектрометрическое обследование с обнаружением повышенной концентрации кинуренинового биомаркера в крови у больных стенокардией напряжения в следствии нарушения баланса триптофан/серотонинового обмена при выраженном тревожно-депрессивном синдроме;

установлены клинические (личностный тип D) и биохимические (концентрация кинуренина в крови) предикторы выраженных тревожно-депрессивных проявлений у пациентов с ИБС.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлена предикторная роль психосоциальных ФР в отношении неблагоприятного клинического течения, повышенной активности тромбоцитарного звена гемостаза и низкой приверженностью к терапии больных ИБС;

дана оценка метаболическим маркерам кинуренинового пути распада триптофана, что служит прогностическим критерием и предиктором развития и хронизации ТДС у пациентов с ИБС;

разработана компьютерная программа оценки риска низкой приверженности и способа повышения комплаентности пациентов ИБС с учетом психологических и личностных особенностей.

Достоверность результатов исследований подтверждается примененными в исследовании теоретических подходов и методов, с современными клинико-психометрическими, гемобиологическими, масс-спектрометрическими и статистическими исследованиями, достаточным количеством больных, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная ценность результатов диссертационного исследования заключается в уточнении биохимических механизмов развития выраженного ТДС у больных ИБС, причин неблагоприятного клинического течения, повышенной активности тромбоцитарного звена гемостаза, раскрытии предикторов низкой приверженности к терапии, включении в стандартную терапию препаратов для коррекции психологических барьеров комплаентности пациентов с ИБС.

Практической значимостью результатов исследования является внедрение практических рекомендаций, позволяющих предупредить и снизить риск развития тяжёлого ТДС у пациентов с ИБС, неблагоприятного клинического течения, ранних тромботических осложнений, низкой приверженности больных к соблюдению врачебных рекомендаций, летальность, затраты на лечение, а также улучшить КЖ и повысить комплаентность к терапии пациентов с ИБС.

Внедрение результатов исследования. По результатам научных исследований по изучению степени приверженности к основной терапии в зависимости от предикторов тревожно-депрессивных состояний:

утверждены методические рекомендации «Способ ранней диагностики тревожно - депрессивных состояний при сердечно-сосудистых заболеваниях» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/190 от 16 мая 2019 года). Данные методические рекомендации позволили усовершенствовать клинико-лабораторную диагностику (результаты масс-спектрометрических показателей биомаркеров ранней диагностики ТДС),

оптимизировать психокоррекцию тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с кардиальной патологией;

утверждены методические рекомендации «Способ оценки и повышения приверженности к терапии с применением информационно-коммуникационных технологий» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/431 от 18 октября 2019 года). Данные методические рекомендации обеспечивают комплексный подход оценки факторов влияющих на комплаентность к терапии пациентов с ССЗ, достигая при этом оптимального врачебного решения по выбору тактики врача на основе результатов индивидуального прогноза приверженности.

Полученные научные результаты используются в Республиканской клинической больнице №1 МЗРУз, Центральной многопрофильной поликлинике Паркентского района Ташкентской области (заключительная справка МЗРУз №8н-д/123 от 22 мая 2019 года), в консультативной поликлинике Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии и семейной поликлинике №40 Шайхантахурского района г.Ташкента (заключение МЗРУз №8н-д/266 от 12 ноября 2019 года). Результаты внедрения позволили улучшить качество ранней диагностики ТДС, своевременно ликвидировать психосоциальные барьеры комплаентности больных к лечению, повысить приверженность к соблюдению врачебных рекомендаций, стабилизировать клиническое состояние и повысить КЖ больных ИБС.

Апробация результатов исследовательской работы. Основные результаты исследования были представлены, доложены и обсуждены на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них 6 статей в научных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации, в том числе 5 статей в республиканских журналах и 1 статья в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 основных глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения о опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные проблемы коморбидности ИБС (обзор литературы)**» приводится обзор литературы с обоснованием актуальности и востребованности диссертации. Проведен анализ

распространенности и клинико-прогностического значения ТДС в течении ИБС. Определена роль патогенетических и биохимических механизмов ТДС. Подробно рассмотрены клиническое значение и психосоциальные аспекты приверженности к основной терапии у исследуемых пациентов.

Вторая глава диссертации «Характеристика клинического материала и методы исследования больных ишемической болезнью сердца» включает в себя данные по объектам, предметам и методам исследования. Клинические исследования выполнялись в отделениях I, II Кардиологии и в консультативной поликлинике Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии с 2017 по 2019 годы. В исследование были включены 125 лиц, из них 102 больных стабильной стенокардией напряжения (ССН) II-III ФК, обоих полов, в возрасте от 48 до 76 лет (в среднем $61,9 \pm 1,31$). Группу контроля составили 26 здоровых лиц, в возрасте от 36 до 62 лет (в среднем $48,4 \pm 1,77$), не страдающих ССЗ.

На начальном этапе исследования был проведен анализ частоты встречаемости основных ФР ССЗ, в ходе которого установлено, что среди пациентов наибольший удельный вес был у ТДС (47,1%). Данный факт позволил разделить исследуемых больных ИБС на две группы: основную и группу сравнения, в зависимости от наличия аффективных состояний (рис. 1). Основная группа включала в себя 48 пациентов со ССН с сопутствующим ТДС, верифицированным по опроснику Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS (при условии получения в сумме от 8 баллов и выше по обеим подшкалам опросника: HADS-A и HADS-D). Группу сравнения составили 54 пациента ССН без ТДС (HADS < 8).

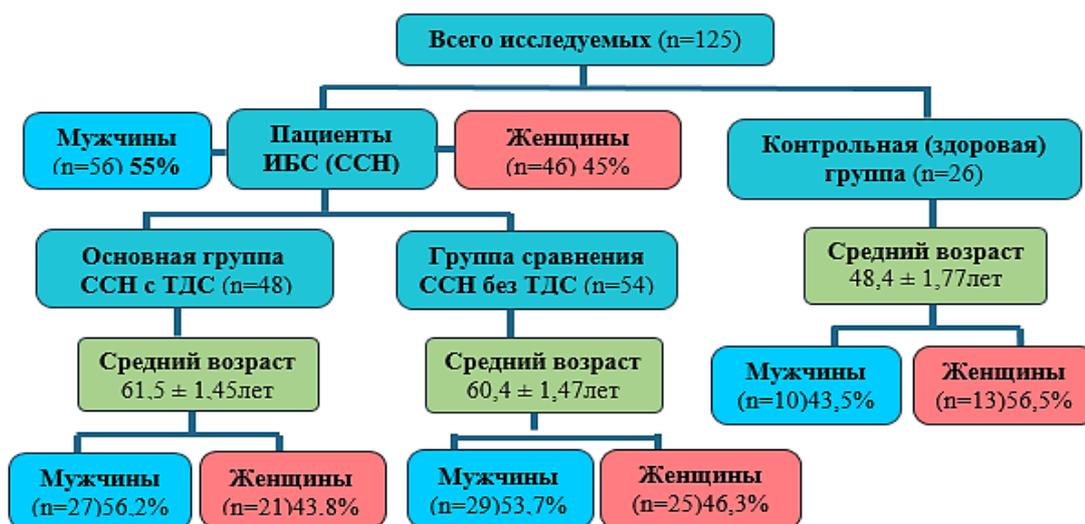


Рис. 1. Распределение исследуемых объектов по группам

В соответствии с протоколом исследования (рис.2) приведены клиническая характеристика, общеклинические лабораторно-инструментальные методы, исследованы психометрические параметры (HADS, Тест Ридера, DS-14), применены современные методы оценки качества жизни (EUROQOL - 5D и EQ-VAS) и приверженности пациентов к лечению (8-item Morisky Medication Adherence Scale - MMAS-8).

Высокотехнологичные гемобиологические исследования с использованием метода проточной цитометрии были применены для клеточного анализа крови включая развернутый фенотип тромбоцитов (PLT, PDW, MPV, P-LSR, PCT и IPF). Исследование проведено на базе НДЦ «Immunogen Test» при Республиканском научном центре иммунологии МЗ РУз. Масс-спектрометрическое исследование количественной оценки метаболита кинуренинового пути распада триптофана – кинуренина (KYN) проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) на базе Института биоорганической химии при АН РУз. Для количественного определения KYN в плазме крови (в норме концентрация KYN в плазме крови в пределах 1,3–2,5 мкмоль/л) использован реактив L-кинуренин сульфат с чистотой не менее 99% (Sigma – Aldrich, Switzerland).

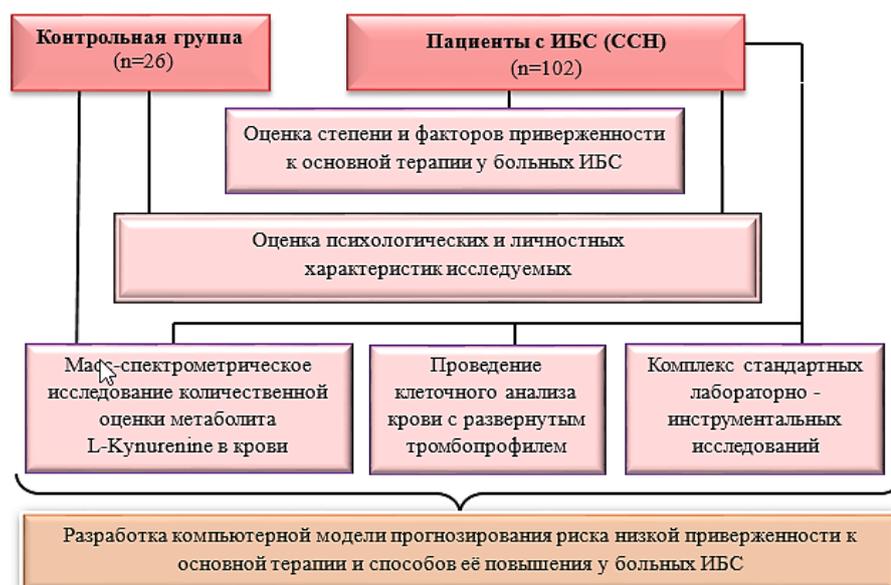


Рис. 2. Структура исследования

В ходе исследования разработана и пошагово описана программа для ЭВМ оценки риска низкой приверженности к терапии с последующими рекомендациями способов повышения приверженности пациентов в условиях первичного звена здравоохранения (ПЗЗ): «Оценка степени приверженности к терапии и способы её повышения в ПЗЗ».

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью электронных таблиц Excel Microsoft Office 2012. Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. На основе моделей логистической регрессии были рассчитаны отношения шансов (ОШ), соответствующие 95% доверительному интервалу (ДИ) и р-значению.

Третья глава «**Комплексный анализ клинической характеристики больных ИБС (ССН) с учётом психоэмоционального статуса**» представлена тремя подглавами. В первой подглаве оценена частота встречаемости и корреляционной взаимосвязи поведенческих и психосоциальных факторов риска у пациентов с ИБС (ССН).

В ходе клинико-anamnestического обследования с применением методов анкетирования у исследуемых пациентов (n=102), выявлена частота распространения основных ФР ССЗ, таких как курение у 23 (22,5%), избыточная масса тела у 36 (35,3%), недостаточная физическая активность у 34 (33,3%), артериальная гипертония (АГ) у 39 (38,2%), гиперхолестеринемия у 44 (43,1%), а также частая встречаемость психосоциальных ФР: выраженный тревожно-депрессивный синдром (ТДС) среди 48 (47,1%), психосоциальный стресс среди 42 (41,2%) и личностный тип Д среди 55 (53,9%) больных ССН.

По результатам психометрического анализа, основная группа в среднем набрала $11,5 \pm 0,55$ баллов по подшкале HADS-A и $11,4 \pm 0,41$ баллов по HADS-D, что достоверно преобладало над средними значениями группы сравнения ($p < 0,001$), т.е. $4,9 \pm 0,37$ и $5,7 \pm 0,36$ баллов, соответственно. При интерпретации результатов анкетирования в основной группе установлено достоверное преобладание выраженного уровня ТДС у 26 пациентов (63,4%) и смешанных тревожно-депрессивных состояний у 41 пациента - 85,4% ($p < 0,005$).

В таблице 1, приведен сравнительный анализ социо-демографической характеристики в зависимости от психоэмоционального статуса у больных ССН, где выявлен их разнонаправленный характер. Пациенты ССН с ТДС имели достоверно более низкий уровень образованности: у 16 (33,3%) пациентов было высшее образование, у 32 (66,7%) среднее и работали 10 (20,8%) человек, тогда как среди больных без ТДС были лица с высшим образованием: 26 (48,1%), 28 (51,9%) и 17 (31,5%) соответственно ($p < 0,01$).

Таблица 1

Базовые характеристики больных ИБС с наличием и отсутствием ТДС

Показатели	Группа «с ТДС», n=48	Группа «без ТДС», n=54
Возраст, (лет) (M±m)	61,5±1,45	60,4±1,47
Мужской пол, n (%)	27 (56,2%)	29 (53,7%)
Женский пол, n (%)	21 (43,8%)	25 (46,3%)
Образование: высшее, n (%)	16 (33,3%)	26 (48,1%)**
среднее специальное, n (%)	32 (66,7%)**	28 (51,9%)
Социальный статус: работающие, n (%)	10 (20,8%)	17 (31,5%)**
неработающие, n (%)	9 (18,8%)	6 (11,1%)
пенсионеры, n (%)	22 (45,8%)	21 (38,9%)
Отягощенный анамнез по ССЗ, n (%)	22 (45,8%)	41 (75,9%)**
Длительность АГ, (лет) (M±m)	8,4±0,75	8,1±0,79
Продолжительность ИБС, (лет) (M±m)	5,3±0,48	5,5±0,61

Примечание: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ -достоверность различий между группами больных ИБС.

В ходе клинического сбора анамнестических данных пациентов, определили, что среди пациентов ССН без ТДС статистически значимо преобладал отягощенный семейный анамнез по ССЗ, более чем в 75% случаев, по сравнению с больными основной группы в 45,8% случаев ($p < 0,01$).

Представлены результаты сопоставительной оценки встречаемости модифицируемых ФР ССЗ: курильщики в 2 раза чаще встречались среди больных ССН с ТДС в 31,3% случаев против 14,8% в группе сравнения ($p < 0,01$). Физическая активность у пациентов без ТДС была выше на 10,2%,

относительно основной группы, но не носила достоверного характера. Средние значения ИМТ не отличались в основной и сравниваемой группах, что составило $32,8 \pm 1,14$ и $30,1 \pm 1,00$ кг/м², соответственно, однако степень ожирения у больных ССН с ТДС имела тенденцию к возрастанию с преобладанием 3 степени в 2,6 раз ($p < 0,01$) по отношению к группе сравнения. На момент осмотра у больных ССН достоверно чаще регистрировалась 3 степень АГ у 23 (47,9%) пациентов с ТДС, а также 1 и 2 степень АГ у больных ССН без ТДС в 35,2% и 37% случаев, соответственно.

При оценке предикторного значения личностных характеристик больных ИБС (ССН) в отношении развития ТДС установлено, что тип личности Д достоверно преобладал у большинства больных основной группы исследуемых – 85,4%, против 25,9% случаев в группе сравнения ($p < 0,0001$), что соответствует встречаемости «дистрессорного» типа среди больных с ССЗ (25-30%). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь наличия и выраженности тревоги и депрессии, ассоциированной как с баллами компонентов негативной возбудимости (negative affectivity, NA) (NA/HADS-A, $r=0,60$; NA/HADS-D, $r=0,61$) и социального подавления (social inhibition, SI) (SI/HADS-A, $r=0,48$; SI/HADS-D, $r=0,58$), так и с наличием типа личности Д (D/HADS-A, $r=0,62$; D /HADS-D, $r=0,64$) в целом, что свидетельствует о значимости «дистрессорного» типа личности в качестве потенциального клинического предиктора риска развития тяжёлого ТДС у пациентов с ИБС.

Данные полученные в ходе исследования свидетельствуют, о том, что психосоциальные ФР ССЗ, такие как тревога и депрессия у больных ИБС часто сочетаются с курением (31,3%), высокой степенью АГ (47,9%) и ожирения (14,6%), однако они не ассоциировались с возрастом, мужским полом, наследственной отягощенностью и низкой физической активностью.

Важность оценки взаимосвязи ключевых психосоциальных ФР ССЗ (ТДС, стресс и личностный тип Д) с поведенческими факторами: курением, употреблением алкоголя, физической активностью, ожирением, а также дислипидемией и АГ у пациентов подтверждается результатами корреляционного анализа (рис.3).

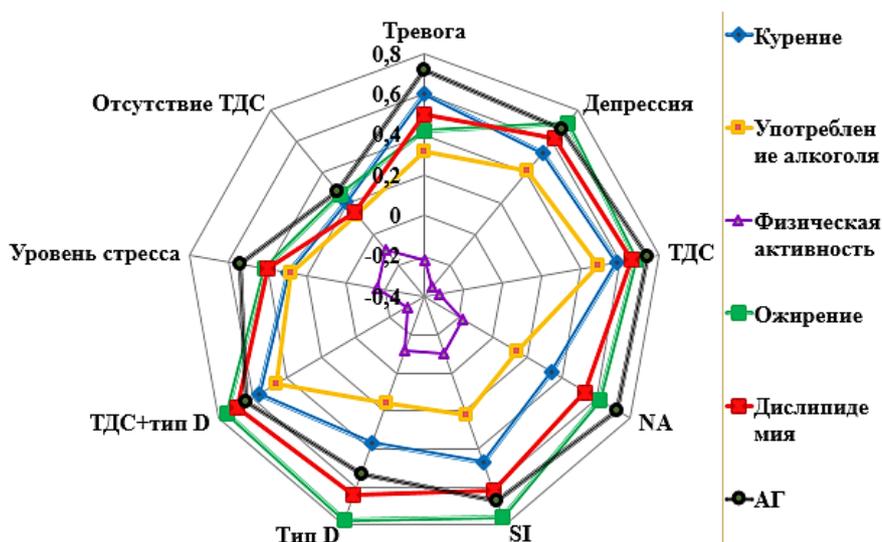


Рис. 3. Корреляционная связь основных и психосоциальных ФР ССЗ

Наиболее сильная прямая корреляционная связь психологических и личностных особенностей больных ИБС отмечалась с наличием АГ ($r=0,74$ для ТДС; $r=0,71$ для NA; $r=0,67$ для SI; $r=0,58$ для типа Д и $r=0,64$ для ТДС+тип Д), ожирением ($r=0,68$; $r=0,62$; $r=0,75$; $r=0,77$ и $r=0,75$) и гиперхолестеринемией ($r=0,61$; $r=0,48$; $r=0,52$; $r=0,5$ и $r=0,61$). Однако, уровень стресса тесно коррелировал только со степенью АГ ($r=0,51$; $p=0,01$), а курение высоко коррелировало с депрессией и ТДС + Д типом ($r=0,53$; $p=0,01$ и $r=0,56$; $p=0,01$).

В следующей подглаве представлены результаты клинико-биохимических показателей в зависимости от психологических и личностных характеристик больных ИБС. Сравнительный анализ в таблице 2, установил, что у больных ССН с ТДС значительно чаще диагностировали более тяжелую ССН ФК III (35,4% против 26,0%; $p < 0,05$), тогда как без тревоги и депрессии с ФК II ($p < 0,05$). У всех больных исследуемых групп, ИБС была на фоне гипертонической болезни, однако обе группы статистически значимо различались по степени АГ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Клиническая характеристика больных в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=54)
ФК стенокардии: II, n (%)	31 (64,6%)	40 (74,0%)
III, n (%)	17 (35,4%)*	14 (26,0%)
АГ: 1 степень, n (%)	11 (23%)	19 (35,2%)**
2 степень, n (%)	14 (29,1%)	20 (37%)*
3 степень, n (%)	23 (47,9%)**	15 (27,8%)
ЧСС, уд. в мин ($M \pm m$)	78,6 \pm 1,68*	74,8 \pm 1,74
АД, мм рт.ст.:САД, ($M \pm m$)	156,0 \pm 3,34*	147,3 \pm 2,05
ДАД, ($M \pm m$)	89,5 \pm 1,72	85,5 \pm 1,54
Количество ангинозных приступов в неделю, ($M \pm m$)	1,87 \pm 0,72*	1,36 \pm 0,58

Примечание: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ -достоверность различий между группами больных ИБС.

Данные сравнительного анализа показателей коагулограммы между группами пациентов ССН, показали достоверное повышение уровня фибриногена в 1,3 раза ($p < 0,01$) и ПТИ в 1,4 раза ($p < 0,01$) у больных с ТДС, что указывает на неблагоприятное воздействие ТДС на систему гемостаза посредством патофизиологических механизмов (табл.3).

Таблица 3

Показатели коагулограммы в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа (n=48)	Группа сравнения (n=54)
Гематокрит, %	42,5 \pm 0,81	44,4 \pm 1,54
ТВ, сек	21,0 \pm 1,31**	26,7 \pm 1,27
FIB, мг/dl	323,3 \pm 16,96**	238,1 \pm 11,43
ПВ, сек	11,5 \pm 0,66**	16,3 \pm 1,04
ПТИ, %	103,1 \pm 5,31**	72,2 \pm 7,28
АЧТВ, сек	25,6 \pm 0,99**	32,2 \pm 1,40

Примечание: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ -достоверность различий между группами больных ИБС

В четвертой главе «**Прогностическое значение психосоциальных ФР ССЗ в отношении нарушений тромбоцитарного звена системы**

гемостаза», изучены взаимосвязанное влияние ТДС и личностного типа Д на гемобиологические показатели тромбоцитарного профиля крови, идентифицированного методом проточной цитометрии. Выявлены различия между группами исследуемых по количественным и качественным характеристикам тромбоцитов крови (табл. 4).

Таблица 4

Морфологическая картина тромбоцитов крови в исследуемых группах

Тромбоцитарные индексы	Основная группа	Группа сравнения	Контрольная группа
PLT, 10 ⁹ /L	312,1±17,17*	220,4±10,48	242,6±19,81
PDW, fL	17,0±0,94**	13,6±0,76	11,2±0,58
MPV, fL	11,3±0,42**	9,7±0,23	9,7±0,32
P-LCR,%	31,2±1,49	27,7±1,19	25,9±1,9
IPF,%	0,3±0,02	0,2±0,01	0,23±0,02
PCT, %	2,4±0,35	1,9±0,30	2,1±0,39

Примечание: *P<0,05, **P<0,01-достоверность различий между исследуемыми группами

Анализ полученных данных свидетельствует, что у пациентов основной группы фактор тромбогенного риска - средний показатель тромбоцитов (PLT) составил 312,1±17,17x10⁹/л, у пациентов с типом Д значение PLT составило в среднем 316,7±17,54x10⁹/л, что достоверно преобладало над средним значением PLT 220,4±10,48x10⁹/л группы сравнения (p<0,05). Среди лиц контрольной группы средние значения PLT составили 242,6±19,81x10⁹/л, тогда как у здоровых реципиентов, обладающих «дистрессорным» типом, была предрасположенность к повышенному 298,7±14,9x10⁹/л (p<0,01).

Средние значения PDW, индекса гетерогенности тромбоцитов с учётом их размера, оказались достоверно выше в основной группе пациентов по сравнению с группой сравнения, 17,0±0,94 fL против 13,6±0,76 fL (p<0,01). Средний объем тромбоцитов (MPV), статистически значимо превалировал, в группе пациентов с ТДС, что составило в среднем 11,3±0,42 fL, в отличие от данных группы сравнения и контроля: 9,7±0,23 и 8,7±0,28 fL, соответственно (p<0,01). Однако, отличие по показателям P - LCR, PCT и IPF в исследуемых группах были статистически незначительными, их значения в основной группе в среднем составили 31,2±1,49%; 0,3±0,02%; 2,4±0,35%, в группе сравнения 27,7±1,19%; 0,2±0,01%; 1,9±0,30% и в группе контроля 25,9±1,9%; 0,23±0,02%; 2,1±0,39%, соответственно.

При сочетании депрессии или ТДС с личностным типом Д у пациентов ССН риск развития сдвигов в морфологической картине тромбоцитов, повышается в 2,3 и 2,5 раза, что свидетельствует о высоком тромбогенном риске крови, обусловленным психосоциальными ФР ССЗ.

Таблица 5

Предикторы нарушения морфологии тромбоцитов у больных ИБС

Психосоциальные ФР	ОШ	ДИ 95%	p
Тревога	1,78	1,12 - 2,84	0,015
Депрессия	8,95	2,08 - 38,49	0,003
Негативная возбудимость	1,57	0,89 - 2,74	0,115
Социальное ингибирования	1,54	0,98 - 2,42	0,065
Личностный тип Д	2,32	1,57 - 3,44	0,001

По результатам логистического регрессионного анализа было установлено предикторное значение психологических и личностных особенностей пациентов с ИБС в росте тромбогенного потенциала крови, основанного на сопоставимой корреляционной взаимосвязи типа Д, тревоги и депрессии с показателями тромбоцитарных индексов (табл. 5).

В пятой главе «Роль метаболических маркеров кинуренинового пути распада триптофана в ранней диагностике тревожно-депрессивных состояний у больных ИБС (СН)», проведена оценка корреляционной взаимосвязи и предикторного значения уровня ключевого метаболита кинуренинового пути (kynurenine pathway, КР) распада триптофана - Кинуренина (KYN) в плазме крови по отношению к риску развития выраженных ТДС у пациентов с ИБС.

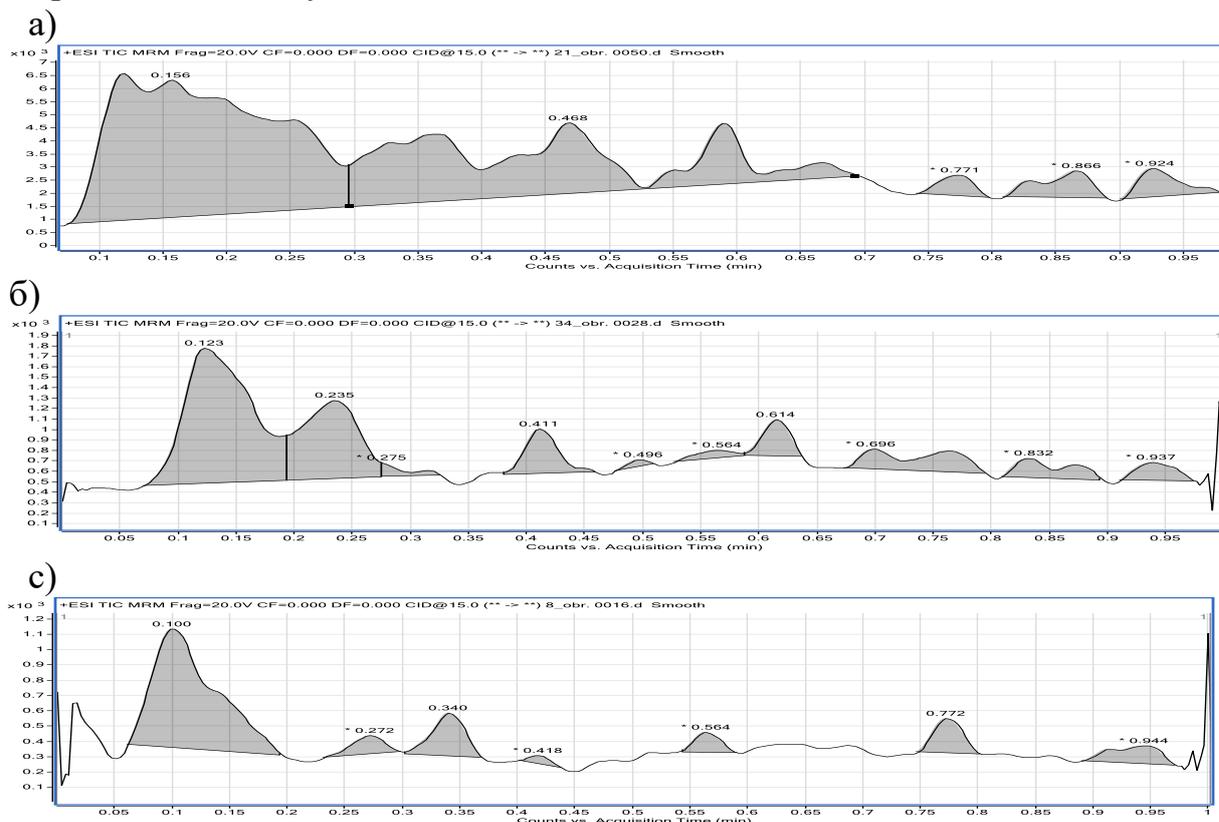


Рис. 4. Хроматографическое разделение пиков анализируемого метаболического маркера - KYN

Примечание: Образец I группы (а), образец II группы (б), образец контрольной группы (с).

На рис. 4, приведены хроматограммы с масс-спектром KYN в плазме крови исследуемых групп, где отчетливо видны высокоинтенсивные пики молекулярных ионов анализируемого метаболита. Наличие пика молекулярного иона изобутилового эфира KYN ($[M+H]^+=281.171$) дополнительно свидетельствует о его стабильности в условиях анализа, что указывает на принципиальную возможность количественного определения его масс-спектрометрическими методами, а также на высокую чувствительность анализа, учитывая объем анализируемого образца 0,5 мкл и наномолярные концентрации KYN в крови.

Масс-спектрометрический анализ концентрации КУН в крови был проведен у 98 исследуемых, из них 80 пациентов с ССН и 18 здоровых лиц. В ходе количественного исследования кинуренинового метаболита, выявлены возрастные и половые различия по среднему уровню КУН в крови (рис. 5).

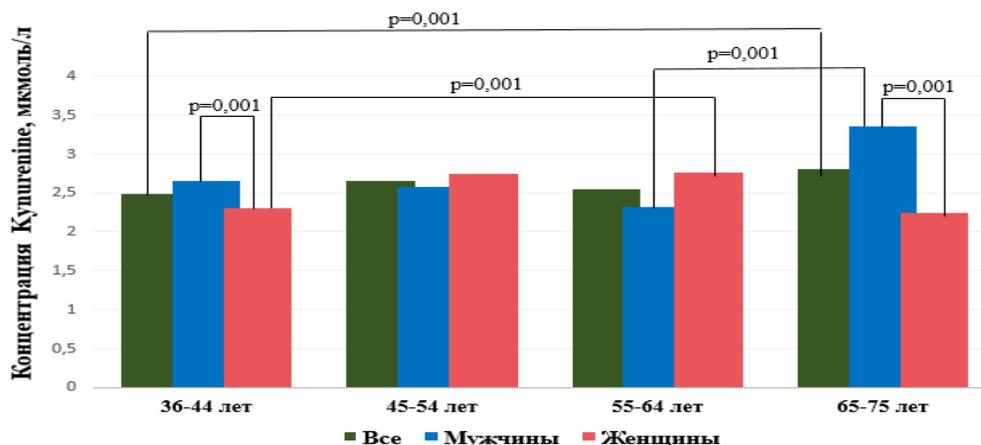


Рис. 5. Возрастные и гендерные особенности изменения уровня кинуренина в крови

Выявлено, что у пожилых лиц по сравнению с исследуемыми среднего возраста средние значения КУН в крови достоверно выше в 1,2 раза, что составило в среднем $2,84 \pm 0,13$ мкмоль/л и $2,38 \pm 0,07$ мкмоль/л, соответственно ($p < 0,001$). По полученным данным средняя концентрация КУН в крови у мужчин составила $2,75 \pm 0,11$ мкмоль/л, что статистически значимо превышало средние значения КУН в крови у женщин, т.е. $2,49 \pm 0,09$ мкмоль/л. Это свидетельствует о значении мужского пола и возраста в отношении активации кинуренинового пути распада триптофана. При сравнительном анализе уровня КУН в плазме крови выявлены статистически значимые различия среди исследуемых групп (рис. 6).

У пациентов с ИБС при наличии ТДС среднее значение КУН составило $3,21 \pm 0,13$ мкмоль/л, что достоверно превышало средние показатели концентрации КУН у пациентов без ТДС – $2,45 \pm 0,11$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Данный факт указывает на предрасположенность больных ИБС к выраженному ТДС при повышенной продукции нейротоксического метаболита КУН.

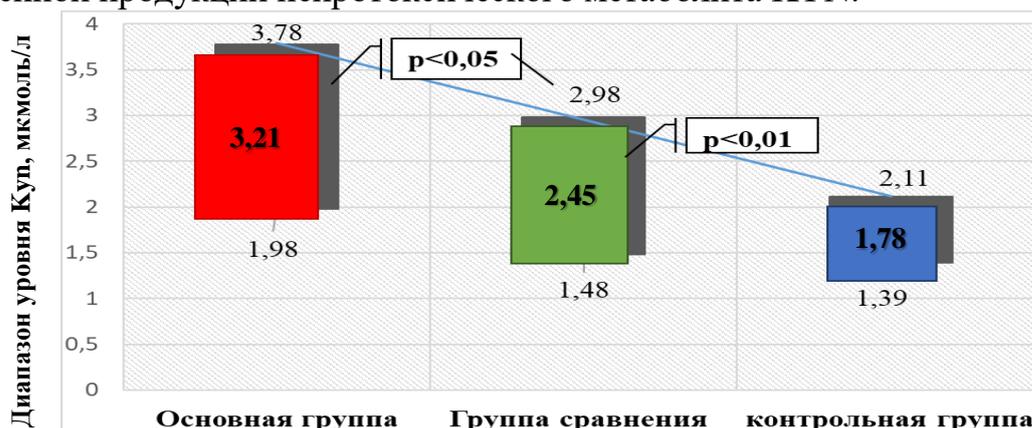


Рис. 6. Количественный анализ КУН в крови у исследуемых групп

Немаловажен тот факт, что статистически значимое преобладание по среднему значению КУН было не только у I группы пациентов по сравнению с контрольной группой, в которой среднее количество КУН в крови составило $1,78 \pm 0,05$ мкмоль/л, но и во II группе пациентов ИБС без ТДС концентрация КУН в крови которых также достоверно была выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$).

Предикторное значение гиперпродукции КУН в крови при развитии тревоги и депрессии у пациентов ИБС подтверждает корреляционная взаимосвязь между данными показателями. На «Диаграмме разброса» в 4 рисунке, определяется положительная корреляция между концентрацией КУН в крови и показателями выраженности тревоги по шкале HADS-A ($r=0,54$; $p=0,05$), в особенности с уровнем депрессии по шкале HADS-D ($r=0,57$; $p=0,01$).

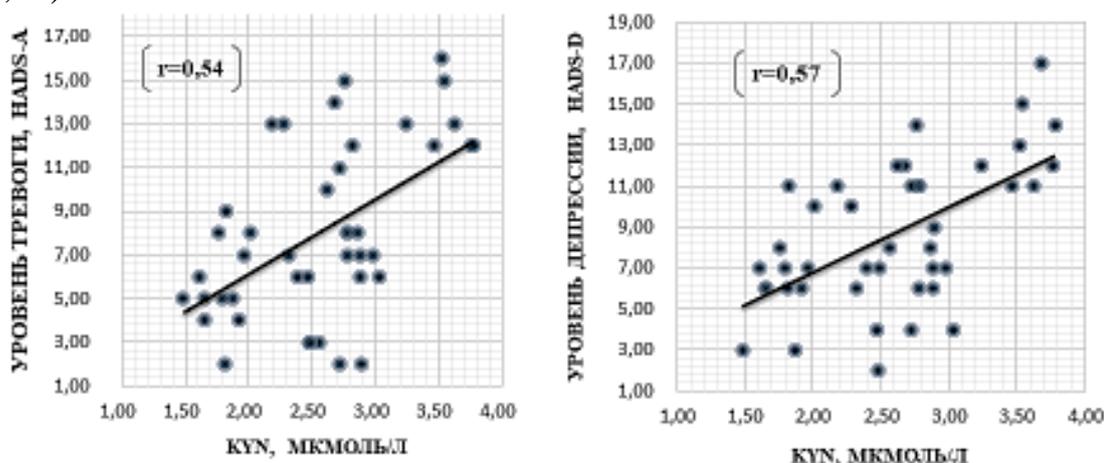


Рис. 7. Оценка корреляционной взаимосвязи концентрацией КУН с уровнем тревоги и депрессии

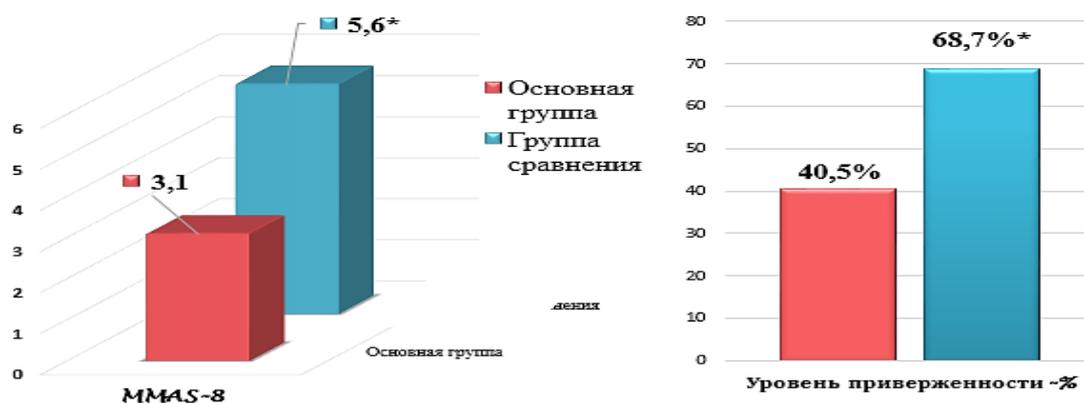
Логистический регрессионный анализ показал, что независимым предиктором, влияющим на риск развития выраженных тревожных и депрессивных состояний, является повышенный уровень метаболита КУН в крови: для депрессии (ОШ 2,32, ДИ 1,58 - 3,46; $p=0,001$); тревоги (ОШ 1,52, ДИ 0,97 - 2,40; $p=0,066$) и смешанный ТДС (ОШ 1,76, ДИ 1,12 - 2,82; $p=0,015$).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую среднюю положительную взаимосвязь уровня КУН в крови с тяжестью ССН ($r=0,41$; $p < 0,01$), степенью АГ ($r=0,34$; $p < 0,01$) и слабую корреляционную связь с уровнем САД ($r=0,27$; $p < 0,05$) и ДАД ($r=0,19$; $p < 0,05$). Установлены следующие взаимосвязи уровня КУН с биохимическими и гемобиологическими показателями: положительная корреляционная связь средней силы между уровнем КУН и значениями ОХ ($r=0,39$), ТГ ($r=0,31$), ХС-ЛПНП ($r=0,38$) и КА ($r=0,41$), количеством фибриногена ($r=0,45$; $p < 0,01$) и степенью ПТИ ($r=0,39$; $p < 0,05$), а также отрицательная корреляция средней степени со значениями ХС-ЛПВП ($r=0,39$), ТВ ($r=0,27$; $p < 0,05$) и ПВ ($r=0,27$; $p < 0,05$), что свидетельствует о достоверной ассоциативной связи количества кинуренинового метаболита в крови с ключевыми факторами атеротромбоза. Примечательно, что положительная корреляционная связь отмечалась между

уровнем KYN в крови и тромбоцитарными индексами: PLT ($r=0,57$; $p<0,01$), PDW ($r=0,51$; $p<0,05$), MPV ($r=0,36$; $p<0,05$).

Можно полагать, что количественная и качественная оценка KYN в крови масс-спектрометрическим методом имеет прогностическое значение в отношении неблагоприятного клинического течения ИБС и склонности к нарушению морфологической картины тромбоцитарного звена гемостаза.

Одна из крупных глав научного исследования составила «Приверженность к основной терапии пациентов с ИБС на фоне тревожно-депрессивного синдрома». При обработке данных пациентов ССН в ходе анкетирования был подсчитан суммарный балл степени приверженности к основной терапии, который составил по MMAS-8 в среднем $3,1 \pm 0,29$ балла и в процентном исчислении $40,5 \pm 4,29\%$ в основной группе, что соответствовало очень низкому уровню комплаентности. Тогда как, в группе сравнения степень приверженности к терапии была достоверно выше и составила $5,6 \pm 0,27$ балла и $68,7 \pm 3,76\%$, соответственно ($p<0,01$) (рис. 8.).



Примечание: * - $p<0,01$ достоверное отличие показателей

Рис. 8. Анализ степени приверженности в исследуемых группах

Следует отметить, что в ходе исследования с целью оценки ассоциативной взаимосвязи использованных методов расчёта степени приверженности, проведен корреляционный анализ между показателями MMAS-8 и процентными значениями ($r=0,79$; $p<0,001$). Полученные данные свидетельствуют о высокой корреляционной взаимосвязи данных методов оценки, что дает возможность использовать оба способа для выявления степени приверженности к терапии одновременно или по отдельности у пациентов в рутинной практике.

Сравнительный анализ основных применяемых классов лекарственных препаратов (ЛП) показал, что частота применения большей части классов ЛП отличалась между исследуемыми группами больных ИБС (табл. 6). Пациенты с ТДС имеют более низкую приверженность по сравнению с больными без ТДС к ЛП, в частности в отношении статинов ниже на $15,8\%$ ($p<0,01$), БАБ 17% ($p<0,01$) и АК $13,2\%$ ($p<0,05$). Необходимо отметить, что приверженность к терапии статинами является наименьшей в обеих исследуемых группах.

Таблица 6

Сравнительный анализ основных классов лекарственных препаратов

Группа ЛП	Основная группа (n=48)			Группа сравнения (n=54)		
	Назначение	Применяются	Неприменяются	Назначение	Применяются	Неприменяются
	n (%)			n (%)		
НПД	8 (16,7)	3 (37,5)	5 (62,5)	7 (13)	3 (42,8)	4 (57,2)
БАБ	39 (81,3)	19 (48,7)*	20 (51,3)	35 (64,8)	23 (65,7)	12 (34,3)
АК	22 (45,3)	9 (41)*	13 (59)	24 (44,4)	13 (54,2)	11 (45,8)
Антиагреганты	45 (93,7)	31 (68,9)	14 (31,1)	49 (90,7)	37 (75,5)	12 (24,5)
Статины	33 (68,7)	10 (30,3)*	23 (69,7)	26 (51,8)	12 (46,1)	14 (53,9)
иАПФ/БРА	44 (91,6)	23 (52,3)	21 (47,7)	44 (81,5)	27 (61,4)	16 (36,6)

Примечание: НПД – нитраты пролонгированного действия; БАБ - бета- адреноблокаторы; АК - антагонистов кальция; иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; * - $p < 0,05$ достоверное отличие показателей

На основании данных влияния психоэмоционального статуса на степень соблюдения пациентами врачебных рекомендаций медикаментозного лечения, проведен корреляционный анализ взаимосвязи психосоциальных ФР ССЗ (тревога, депрессия, стресс, личностный тип Д) с уровнем комплаентности больных ССН. Так, непрямая сильная корреляционная связь отмечена между уровнем приверженности и депрессией ($r = - 0,60$; $p < 0,01$), тревогой ($r = - 0,58$; $p < 0,01$) и типом Д ($r = - 0,53$; $p < 0,01$). Соответственно, чем выше уровень психосоциальных факторов, тем ниже степень приверженности к лечению.

Оценка взаимосвязанного влияния ТДС и психологического дистресса на степень приверженности к терапии пациентов с ССН в 7 таблице показала, что у исследуемых с типом личности Д независимо от наличия и выраженности ТДС были самые низкие значения уровня приверженности. Так, у личностей с типом Д при отсутствии ТДС уровень комплаентности составил $2,10 \pm 0,56$ балла. Однако, самые неприверженные лица были с сочетанием дистрессорного типа Д с депрессией, у них степень приверженности к лечению снижалась в 3,4 раза и составила $1,52 \pm 0,32$ баллов. Несмотря на то, что больные не имеющие тип Д относительно лучше выполняют предписания врачей при наличии депрессии и смешанных ТДС у них значительно снижается степень приверженности до $2,27 \pm 0,60$ и $3,74 \pm 0,79$ баллов, соответственно, против $5,40 \pm 0,98$ балла у данной группы без ТДС ($p < 0,001$).

Важным является тот факт, что у личностей без типа Д с субклинически выраженной тревогой уровень приверженности к лечению был относительно выше, чем у остальных пациентов с коморбидными ТДС и составил в среднем $4,88 \pm 0,91$ балла. Но, тревога в сочетании с психологическим дистрессом была причиной очень низкой приверженности, т.е. $2,96 \pm 0,67$ балла в среднем. Мы предположили, что сами по себе эпизодические тревожные состояния легкого

невротического уровня могут повышать приверженность к лечению. Однако, риск низкой комплаентности возрастает при совместном воздействии тревожности и подавления самовыражения этих эмоций характерных для дистрессорного типа Д.

Таблица 7

Оценка приверженности больных ИБС в зависимости от личностных и психологических характеристик

Тип личности n (%)	Показатель ПЭС n (%)	Выраженность ТДС n (%)	УП, баллы по ММАС-8
Тип D 55 (53,9)	Наличие ТДС 41 (40,2)	СКВ 13 (12,7)	2,96±0,67*
		КВ 28 (27,5)	1,52±0,32**
	Отсутствие ТДС 14 (13,7)		1,95±0,53*
Тип не D 47 (46,1)	Наличие ТДС 7 (6,9)	СКВ 5 (4,9)	2,10±0,56*
		КВ 2 (2,0)	4,88±0,91**
	Отсутствие ТДС 40 (19,6)		2,27±0,60*

Примечание: ПЭС - психоэмоциональный статус; ТДС - тревожно-депрессивный синдром; СКВ – субклиническая выраженность; КВ – клиническая выраженность; УП – уровень приверженности. * - P<0,05 ; ** - P<0,001 достоверное отличие показателей.

С целью выявления достоверных факторов, формирующих комплаентность к лечению больных ССН проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Выявлены независимые предикторы риска развития неприверженности, в порядке убывания по степени значимости ими оказались: сочетание ТДС и личностного типа Д - ОШ 8,95, ДИ 2,08-38,49 (p=0,003), повышенный уровень кинуренина в крови - ОШ 1,89, ДИ 1,31-2,73 (p=0,001), смешанные ТДС - ОШ 1,78, ДИ 1,12-2,84 (p=0,015), личностный тип Д - ОШ 2,25, ДИ 1,04-4,86 (p=0,038), полипрагмазия - ОШ 2,32, ДИ - 1,57-3,44 (p=0,001), курение - ОШ 1,74, ДИ- 1,06-2,86 (p=0,028), мужской пол - ОШ 1,52, ДИ- 0,97-2,39 (p=0,05) и возраст>60 - ОШ 1,57, ДИ 0,89-2,74 (p=0,05), отсутствие контроля АД- ОШ 2,01, ДИ 0,92-4,38 (p=0,05) и длительность АГ - ОШ 3,79, ДИ 1,10-13,12 (p=0,035).

Было установлено, что низкая приверженность у больных ССЗ ассоциируется с предикторными факторами, такие как психологические и типологические особенности личности пациентов, а также полипрагмазия, мужской пол, пожилой возраст, наличие поведенческих ФР (курение, отсутствие контроля АД), своевременная коррекция которых способствует повышению степени приверженности к длительной терапии пациентов ИБС.

Данные полученные в ходе исследования, послужили основанием для разработки программного продукта «Оценка степени приверженности к терапии и способы её повышения в ПЗЗ» (рис.9). Основная суть разработки компьютерная программа (КП) заключается в оценке степени приверженности с учётом психологических, личностных и поведенческих компонентов формирования комплаентности. Выявление индекса риска развития неприверженности в дальнейшей долгосрочной терапии ИБС, в последующем

выдача рекомендаций комплексных способов, повышающих приверженности к терапии пациентов с ССЗ является доказанным.

The screenshot shows a web application window titled "БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШГА ТАРАФДОРЛИК ДАРАЖАСИНИ БАХОЛАШ ВА УНИ ОШИРИШ ДАСТУРИ (создание)". The interface includes several input fields and checkboxes:

- Buttons: "Провести и закрыть", "Записать", "Провести", "Нашр киши", "Еще".
- Form fields: "Номер:", "Дата:", "Бемор:", "Жинси:", "Туғилган йили:", "Шахсият тип:", "Хавф омиллари:", "HADS суровномаси натижаси:", "Комплаентлик даражаси Мориски-Грин буйича:", "Баҳолаш натижаси:", "Тавсия:".
- Checkboxes: "Еши 60 дан катта:", "Эркак жинси:", "Шахсиятнинг Д тип:", "Хавотир-депрессия ҳолати:", "Чекиш:", "АКБ Назорати йуқлиги:", "Даволаш давомийлиги 6 ойдан кўп:", "Дори қабул қилганини унуттиш?", "Дори қабул қилишга эътиборсизлик:", "Аҳоли яхшиланганда дори қабул қилмастик:", "Дори қабул қилгандан кейин аҳоли дарров яхшиланмаса кейинги қабулини утказиш:".

Рис. 9. Программа для ЭВМ «Оценка степени приверженности к терапии и способы её повышения в ПЗЗ»

С целью оценки эффективности практического применения КП проведен мониторинг 42 амбулаторных больных ИБС, с оценкой степени приверженности, психоэмоционального статуса и КЖ у пациентов ССН в динамике после воздействия программного продукта. В процессе наблюдения все больные ИБС ранее получали антигипертензивную терапию, последняя была недостаточно эффективной, так как целевой уровень АД у них не был достигнут. Вероятно, это связано с низкой приверженностью пациентов к лечению. Приверженность к терапии амбулаторных больных ССН была достаточно низкая и составила $3,80 \pm 0,85$ баллов по данным теста MMAS-8, что реально отражает ситуацию в обычной амбулаторной практике.

По данным КП у пациентов с ССН выявлена тревога/депрессия в 12% (n=5) и 9,5% (n=4) случаев, соответственно, смешанные ТДС в 35,7% (n=15) и в 42,8% (n=18) не выявлены психоэмоциональные расстройства, а также у 13 (31%) больных обладали личностным типом Д.

Анализ индекса риска снижения приверженности к терапии у пациентов с применением КП показал, что в 8,4% случаях шанс неприверженности увеличивается в 2,9 раз, у 7,9% пациентов в 3,2 раза, у 17,3% 5,6 раз и у 26,8% в 9 раз, в 39,6 % случаях увеличивается в 16,5 раз (частота неприверженности превышает 80%) (рис. 10).

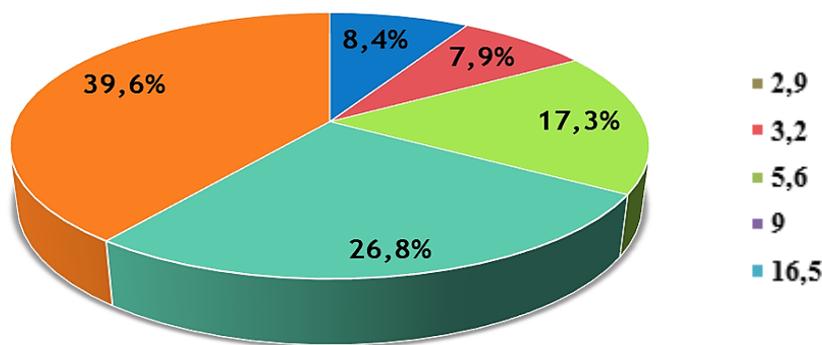


Рис. 10. Удельный вес индекса риска неприверженности пациентов ИБС

У пациентов ССН с применением рекомендаций КП после 3-х месячного наблюдения отмечалось достоверное снижение уровня АД, как систолического, так и диастолического. Соответственно уровень систолического АД составлял исходно и в динамике $152,8 \pm 8,3$ мм.рт.ст. и $139,3 \pm 7,4$ мм.рт.ст. ($p=0,01$), а диастолического АД $88,5 \pm 6,1$ мм.рт.ст. и $86,2 \pm 5,4$ мм.рт.ст., соответственно ($p=0,05$). Целевое АД было достигнуто у 79% пациентов ССН.

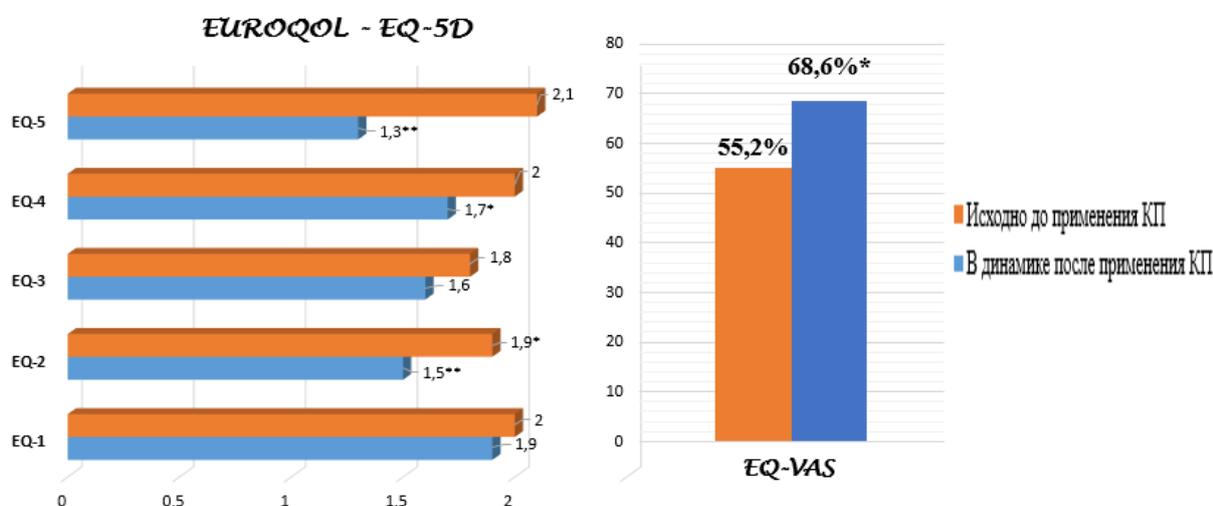


Рис. 11. Динамика КЖ у пациентов ССН под воздействием КП

Средние значения компонентов КЖ по вопроснику EUROQOL - EQ-5D, такие как самообслуживание (EQ-2) ($p=0,01$), наличие боли/дискомфорта (EQ-4) ($p=0,05$) и тревоги/депрессии (EQ-4) ($p=0,01$), а также состояние здоровья по EQ-VAS у пациентов ССН достоверно улучшились в динамике после применений КП ($p=0,01$) (рис.11).

Психологические факторы могут быть основными барьерами для благоприятных поведенческих изменений и повышения комплаентности к лечению, поэтому в разработанную программу включено их выявление и коррекция мультидисциплинарным подходом с привлечением специалистов. Так, у 13 (31%) пациентов ССН были выявлены клинически выраженные смешанные ТДС, соответственно в этих случаях по рекомендациям программы была назначена консультация психоневролога или медицинского психолога. Схема комплексной медикаментозной терапии включала базисную

терапию ССН и дополнительно антидепрессанты. Для лечения выраженных ТДС использовали антидепрессанты класса СИОЗС сбалансированного действия: 13 больных принимали сертралин (стимулотон, мисол) в дозе 50—100 мг/сут. В динамике наблюдалось снижение среднего уровня ТДС с $14,32 \pm 3,22/14,06 \pm 3,10$ балла по HADS до $8,2 \pm 2,12/8,8 \pm 2,35$ балла ($p = 0,001$).

Степень приверженности к терапии у пациентов ССН достоверно выросла в 1,7 раз и составила в среднем $6,4 \pm 0,85$ баллов. На фоне применения комплексных способов воздействия с помощью КП, после 3 месяцев процент приверженных пациентов составил 92% против 17% исходно.

Индивидуализированный подход к амбулаторным пациентам под воздействием разработанной КП ассоциировался с повышением приверженности пациентов к терапии, что напрямую коррелирует с эффективностью антигипертензивной терапии у больных ИБС ($r=0,51$; $p=0,001$). Разработанная КП «Оценка степени приверженности к терапии и способы её повышения в ПЗЗ», предназначена для врачей с целью оценки и прогнозирования проблем в долгосрочной терапии с последующими рекомендациями по дальнейшей стратегии рационального лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Оценка частоты встречаемости и степень клинического проявления ТДС у больных ИБС выявило, что фактически у каждого второго пациента с ССН встречаются смешанные ТДС, при этом у 1/3 кардиологических больных отмечается клинически выраженный уровень тревоги и депрессии. Степень тяжести тревоги и депрессии коррелировала, как с выраженностью дистрессорных черт личности по шкалам негативной возбудимости ($r=0,60$ и $r=0,60$; $p<0,05$) и социального подавления ($r=0,48$; $p<0,05$ и $r=0,58$; $p<0,01$), так и с наличием типа личности Д в целом ($r=0,62$ и $r=0,64$; $p<0,01$);

2. У пациентов с ССН в сочетании с ТДС в отличие от больных без тревоги и депрессии отмечалось достоверное увеличение продолжительности ангинозных болей ($p<0,01$), учащение частоты приступов стенокардии ($p<0,05$) и дестабилизации АД ($p<0,05$), повышение ЧСС ($p<0,05$), среднего САД ($p<0,01$), уровня ОХ ($p<0,01$), ХС-ЛПНП и КА ($p<0,001$), значений фибриногена ($p<0,001$), ПТИ ($p<0,01$) и понижения показателей ТВ, ПВ и АЧТВ ($p<0,01$);

3. Наличие ТДС у пациентов ИБС ассоциировалось с достоверно повышенным значением среднего показателя тромбоцитов (PLT) в 1,4 раза ($p<0,001$), ширины распределения тромбоцитов (PDW) в 1,3 раза ($p<0,05$), среднего объема тромбоцитов (MPV) в 1,2 раза ($p<0,001$) и незрелых тромбоцитов (IPF) в 1,5 раза ($p<0,01$) относительно пациентов без ТДС. Логистический регрессионный анализ установил, что независимыми предикторами риск развития сдвигов в морфологической картине тромбоцитов у больных ИБС являются депрессия (ОШ 8,95, ДИ 2,08-38,49; $p=0,003$), тревога (ОШ 1,78, ДИ 1,12-2,84; $p=0,015$) и личностный тип Д (ОШ 2,32, ДИ 1,57-3,44; $p=0,001$);

4. В группе больных ИБС с тревожно-депрессивной симптоматикой достоверно выше определялся уровень КУН в крови в 1,2 раза по отношению с группой сравнения ($p < 0,05$) и в 1,6 раз по сравнению со здоровой группой ($p < 0,01$). Помимо этого, у пациентов ИБС без ТДС концентрация КУН в крови также достоверно была выше в 1,3 раза, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$). Положительная высокая степень корреляции отмечена между концентрацией КУН в крови и показателями выраженности тревоги по шкале HAS ($r = 0,54$; $p = 0,05$), с уровнем депрессии по шкале HDS ($r = 0,57$; $p = 0,01$), наличием типа Д ($r = 0,58$; $p < 0,05$) и его компонента, т.е. негативной возбудимости ($r = 0,74$; $p < 0,05$) с кинурениновым биомаркером;

5. Низкая приверженность к терапии у больных ССЗ ассоциируется со следующими факторами: психологических ($p < 0,001$), личностных особенностей пациентов ($p < 0,01$), мужским полом ($p < 0,01$), пожилым возрастом ($p < 0,05$), с поведенческими ФР (курение, $p < 0,05$), полипрагмазией ($p < 0,01$), длительным анамнезом АГ ($p < 0,01$), отсутствием контроля АД ($p < 0,001$). Взаимосвязанное влияние ТДС и психологического дистресса на степень приверженности к терапии, показал, что у личностей с типом Д при отсутствии ТДС степень приверженности была в 2 раза ниже ($p < 0,01$), однако, самые неприверженные лица были с сочетанием типа Д и депрессии у которых уровень комплаентности к лечению снижался в 3,4 раза ($p < 0,001$);

6. Разработан способ ранней клиничко-лабораторной диагностики выраженных тревожно-депрессивных состояний на основании количественной оценки кинуренинового биомаркера в крови методом ВЭЖХ-МС. Апробированный способ оценки и ведения пациентов с низкой приверженностью к терапии позволил выработать рекомендации по воздействию на повышение приверженности пациентов в первичном звене здравоохранения, при помощи компьютерной программы «Оценка степени приверженности к терапии и способы её повышения в ПЗЗ».

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREE DOCTOR OF SCIENCES 04/30.12.2019.Tib.30.02
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ABDUMALIKOVA FERUZA BAKHTIYAROVNA

**THE STUDY OF THE DEGREE OF PATIENT ADHERENCE TO THE
MAIN THERAPY DEPENDING ON THE PREDICTORS OF THE
SEVERITY OF ANXIETY-DEPRESSIVE CONDITIONS**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT
of doctor of philosophy (PhD) on medical sciences**

TASHKENT – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with № B2018.1.PhD/Tib448.

The dissertation has been prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of Scientific Council (www.tma.uz) and Informational educational portal “Ziyonet” (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser: **Nurillaeva Nargiza Mukhtarkhanovna**
Doctor of medical sciences, docent

Official opponents: **Rakhimova Dilorom Alimovna**
Doctor of medical sciences

Tulaboeva Gavkhar Mirokborovna
Doctor of medical sciences, docent

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2020, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. ____). Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-25.

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2020.
(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2020.)

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.A. Nabieva
Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

A.L. Alyavi
Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of a doctoral dissertation (PhD))

The aim of the research is the development of ways to assess and increase the psychosocial aspects of adherence to treatment of patients with coronary heart disease (CHD).

The object of the study was 102 patients with CHD, stable angina pectoris (SAP) of FC II - III, were treated at the departments of Cardiology No. 1, 2 of the multidisciplinary clinic of the Tashkent medical academy and 26 healthy people.

The scientific novelty of the study is as follows:

a comprehensive bio-clinical-psychopathological analysis of psychological and personality factors affecting the commitment of patients with CHD;

the relationship between the disorders of the platelet link of hemostasis and simultaneously with three psychosocial risk factors was revealed: anxiety-depressive syndrome (ADS) and personality type D;

mass spectrometric examination of the biomarker was carried out with the detection of an increased concentration of kinurinine in the blood;

clinical (personality type D) and biochemical (concentration of kinurenine in the blood) predictors of pronounced anxiety-depressive manifestations in patients with CHD were established;

a method of informative impact on low adherence to the main treatment of patients with CHD in the form of a computer program has been developed.

Implementation of research results. According to the results of scientific research on the degree of adherence to the main therapy, depending on the predictors of anxiety and depression:

methodological recommendations "Method for the early diagnosis of anxiety-depressive conditions in cardiovascular diseases" were approved (Ministry of Health No. 8n-d/190 dated May 16, 2019) and "A method for assessing and increasing adherence to therapy using information and communication technologies" (Ministry of Health No. 8n-d/431 dated October 18, 2019). These guidelines made it possible to improve clinical and laboratory diagnostics (the results of mass spectrometric indicators of biomarkers for early diagnosis of ADS), psychocorrection of ADS in patients with CHD, while achieving the optimal medical decision on choosing a doctor's tactics based on the results of an individual forecast of adherence;

The obtained scientific results are include in the Republican Clinical Hospital No.1, the Central Multidisciplinary Polyclinic of the Tashkent Region (Ministry of Health No. 8n-z/123 of May 22, 2019), in the Consultative clinic of the Multidisciplinary Clinic of Tashkent medical academy and Family clinic No. 40 of the Tashkent (Ministry of Health No. 8n-z/266 of November 12, 2019). The results of the introduction made it possible to improve the quality of the early diagnosis of ADS, timely eliminate the psychosocial barriers of patient compliance to treatment, increase adherence to medical recommendations, stabilize the clinical condition and increase the quality of life of patients with CAD.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, six chapters, conclusion and references. The volume of the dissertation is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Абдумаликова Ф.Б. Анализ уровня комплаентности к фармакотерапии у пациентов с хроническими заболеваниями в зависимости от психологических и типологических свойств ЦНС // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2017. -№2. - С. 11-17. (14.00.00; №15).

2. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Оценка взаимосвязи иммуногематологических показателей с психологическими и личностными особенностями больных с основными ССЗ // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2018. -№4. –С. 64-65. (14.00.00; №3).

3. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Оценка психологических и личностных характеристик приверженности к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне артериальной гипертонии // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2018. -№3(49). –С. 63-68. (14.00.00; №10).

4. Abdumalikova F.B., Nurillayeva N.M. Influence of psychological and personality characteristics of patients with coronary artery disease on the phenotype of platelets // European journal of pharmaceutical and medical research. – 2019. - № 6(5). –Р. 662-666 (14.00.00 (23) Scientific journal IF- 4.897).

5. Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б. Предикторное значение метаболического профиля при ишемической болезни сердца с коморбидными тревожно-депрессивными состояниями // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2019. -№2. -С. 36-40. (14.00.00; №13).

6. Абдумаликова Ф.Б. Метаболические предикторы тревожно-депрессивных состояний у пациентов с ишемической болезнью сердца // Журнал биомедицины и практики. – Ташкент, 2019. -№5. –С. 71-79. (14.00.00; №24).

II бўлим (II часть; II part)

7. Abdumalikova F.B., Nurillayeva N.M. The estimation correlation of coagulation balance indices of ischemic heart disease patients with anxious-depressive disorders. Сборник тезисов VII Съезда Кардиологов Республики Узбекистан. – Ташкент, 2015. –С.20.

8. Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б. Оценка корреляции показателей липидного спектра с тревожно-депрессивными расстройствами больных ИБС. Сборник тезисов VII Международного Конгресса «Кардиология на перекрестке наук». -Тюмень, 2016. -С.168.

9. Абдумаликова Ф.Б. Анализ социально-психологической характеристики населения по отношению приверженности к фармакотерапии. Сборник тезисов VIII Международного Конгресса «Кардиология на перекрестке наук». –Тюмень, 2017. -С 16.

10. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Оценка психологических компонентов комплаентности пациентов с артериальной гипертензией и повышенной массой тела. Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции “Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины”. –Ташкент, 2017. -С 3-4.

11. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Оценка уровня комплаентности к фармакотерапии у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от психоэмоциональных характеристик личности. Сборник тезисов - Кардиология Узбекистана, №2 (44). –Ташкент, 2017. –С. 59-60.

12. Абдумаликова Ф.Б., Назарова М.М. Сурункали касалликлари мавжуд беморларни ижтимоий-психологик жихатидан даво жараёнига тарафдорлигини тахлили. “Инфекция ва дори дармон резистентлиги” Илмий амалий анжумани тезислар тўплами. –Ташкент, 2017. –С.36.

13. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Оценка психоэмоциональных компонентов приверженности к основной терапии пациентов с ИБС. Сборник тезисов - Кардиология Узбекистана, №2 (48). –Ташкент, 2018 й. С.113-114.

14. Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б. Влияние психологических и личностных характеристик пациентов с хроническими заболеваниями на показатели тромбопрофиля. Сборник материалов I Евро-Азиатского Конгресса IPCRG. –Бишкек, 2018. -С.21.

15. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Взаимосвязанное влияние психологического дистресса и тревожно-депрессивных состояний на приверженность к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. Сборник тезисов V Ежегодной межвузовской научно-практической конференции «Психосоматическая медицина в России: достижения и перспективы-2019». -Москва, 2019. -С.30-32.

16. Abdumalikova F.B., Nurillayeva N.M. Psychological and personality factors affecting the thrombogenic potential of blood in patients with ischemic heart disease and arterial hypertension. Сборник тезисов X Международного Конгресса «Кардиология на перекрестке наук». -Тюмень, 2019. -С 3-5.

17. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Оценка влияния тревожно-депрессивного синдрома на приверженность к терапии больных с сердечно-сосудистой патологией. Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма: проблемы и решения». -Ташкент, 2019. -С. 92-93.

18. Абдумаликова Ф.Б. Психоэмоциональные триггеры низкой приверженности к основной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. Вестник Ташкентской медицинской академии. “Специальный выпуск посвящённый дню молодых учёных». -Ташкент, 2019. -С. 26.

19. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Оценка взаимосвязи показателей тромбопрофиля с психоэмоциональным статусом больных ИБС. Совместный выпуск Евразийский кардиологический журнал №2 и Кардиология Узбекистана. Тезисы VII Евразийского Конгресса кардиологов. –Ташкент, 2019. -С.6-7.

20. Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б., Юлдашов Ш.Р. Использование информационно-коммуникационных технологий при оценке и воздействии на приверженность пациентов к основной терапии Совместный выпуск Евразийский кардиологический журнал №2 и Кардиология Узбекистана. Тезисы VII Евразийского Конгресса кардиологов. -Ташкент, 2019.- С.56-57.

21. Abdumalikova F.B. Predictive value of metabolic markers for anxiety-depressive disorders in patients with coronary heart disease. Materials of the XV International scientific and practical conference "Modern European science-2019" Vol.10 Sheffield, United Kingdom-2019, P. 50-52.

22. Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б., Мамадрахимов А.А. Способ ранней диагностики тревожно - депрессивных состояний при сердечно-сосудистых заболеваниях: методические рекомендации.-Ташкент, 2019. -20 с.

23. Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б., Шукурджанова С.М. Способ оценки и повышения приверженности к терапии с применением информационно-коммуникационных технологий: методические рекомендации. –Ташкент, 2019. -21 с.

24. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Авторское свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ «Оценка степени приверженности к терапии и способы её повышения в ПЗЗ» Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (DГУ № 05011 от 01.02.2018 года).

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.
(03 март 2020 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 03 марта 2020 года
Объем – 2,93 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0582 -2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

