

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУРАҚУЛОВ РУСТАМ ИСМАТУЛЛАЕВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КАМҚОНЛИК БИЛАН
КЕЧГАНДА ААФ ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИ ЭРИТРОПОЭТИН
БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИНИ ЎРГАНИШ ҲАМДА ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШГА ДИФФЕРЕНЦИАЛ ЁНДАШИШ**

14.00.06 – Кардиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2021

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of dissertation abstract of doctoral (DSc) dissertation

Турақулов Рустам Исматуллаевич

Сурункали юрак етишмовчилиги камқонликбилан кечганда ААФ гени полиморфизмини эритропоетин билан боғлиқлигини ўрганиш ҳамда ташхислаш ва даволашга дифференциал ёндашиш..... 3

Турақулов Рустам Исматуллаевич

Дифференциальный подход к диагностике и лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с анемией и изучение полиморфизма гена АПФ с эритропоетином..... 29

Turakulov Rustam Ismatullayevich

Differential approach to the diagnosis and treatment of patients with chronic heart failure in combination with anemia and the study of ACE gene polymorphism with erythropoietin..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 59

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ТУРАҚУЛОВ РУСТАМ ИСМАТУЛЛАЕВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КАМҚОНЛИК БИЛАН
КЕЧГАНДА ААФ ГЕНИ ПОЛИМОРФИЗМИНИ ЭРИТРОПОЭТИН
БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИНИ ЎРГАНИШ ҲАМДА ТАШХИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШГА ДИФФЕРЕНЦИАЛ ЁНДАШИШ**

14.00.06 – Кардиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2021

Диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.DSc/Tib486 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Гадаев Абдиғаффар Гадаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Абдуллаев Темур Атаназарович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Махмудова Азиза Джумаевна
тиббиёт фанлари доктори

Турсунов Хатам Хасанбоевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

И.П. Павлов номидаги биринчи Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий–амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100052, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Осиё кўчаси, 4 уй. Тел./Факс: (+99871) 237 31 57, e-mail: info@cardiocenter.uz).

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

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2021 йил «__» _____ даги ____рақамли реестр баённомаси).

Р.Д. Курбанов

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

Г.У. Муллабаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б. Шек

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) соғлиқни сақлаш тизимини муҳим ижтимоий муаммоларидан бири бўлиб, жаҳон аҳолиси орасида ўлим ва ногиронликнинг етакчи сабабларидан бири ҳисобланади. Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотларда «... СЮЕ кечишини оғирлаштирувчи омиллар орасида камқонлик ҳам асосий ўрин тутиши тасдиқланган...»¹. Қатор йиллар давомида олиб борилган кузатувларда ушбу оғир асорат ташхиси қўйилган беморлар орасида камқонлик 4,1% дан 61% гача учраши аниқланиб, СЮЕ функционал синфлари (ФС) ошиб боришига мос равишда ушбу кўрсаткич кўпайиб бориши қайд этилган. Камқонликнинг мавжудлиги СЮЕнинг кечиши ва оқибати ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатига бевосита салбий таъсир кўрсатади. Шу муносабат билан турли этиологияли камқонлик билан кечган СЮЕни эрта ташхислаш ва муқобил даволаш амалий тиббиёт заруратидан келиб чиқиб илмий изланишларни давом эттиришни давр тақозо қилади.

Жаҳонда СЮЕда турли этиологияли камқонликни юзага келиши ва ривожланиб боришида яллиғланиш жараёнларини фаоллаштириши билан бир қаторда айрим генетик омилларнинг тутган ўрнини баҳолаш, эрта даврларда ташхислаш, даволашга янгича ёндашишларни яратиш бўйича мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бунда СЮЕ мавжуд беморларда камқонликни учраш сабабларини тўлақонли ўрганиш, унда ACE гени I/D полиморфизимини аллел ва генотипларини касаллик ривожланишидаги ўрнининг асослаш, турли этиологияли камқонликда суяк кўмидаги ўзгаришлар билан феррокинетик кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш, лаборатор-асбобий текшириш усулларини такомиллаштириш, камқонлик ривожланишини эрта даврларда аниқлаш ва монанд даволаш-профилактика усулларини ишлаб чиқиш йўналишидаги тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади. Шунингдек, СЮЕни нохуш кечиши ва турли асоратларини ривожланишига сабабчи бўлган камқонликни бартараф этиш, беморларнинг ҳаёт сифати ҳамда клиник ҳолатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш мазкур муаммога оид илмий тадқиқотларнинг долзарб йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли ихтисослаштирилган кардиологик ёрдам кўрсатиш ва амалий тиббиётга юқори технологик услубларни жорий қилиш бўйича кенг куламли чора тадбирлар амалга ошмоқда. Республикаимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатишни қўлайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, замонавий ташхислаш ҳамда даволаш усулларини амалиётга тадбиқ этилишини кенгайтириш бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда ҳозирги кунда

¹ Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение//Кардиология. – 2018. - Т. 58(6S). - С.8-158.

СЮЕда кузатиладиган турли этиологияли камқонликлар юзага келишида номзод генлар полиморфизмларини учраш даражасини аниқлаш, дифференциал ташхислаш ва даволашнинг монанд усулларини ишлаб чиқиш муҳим ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”², 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликларнинг профилактикасини, соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллик даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора - тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий - ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Юрак қон-томир касалликлари, жумладан, СЮЕ камқонлик билан кечилишининг ўзига хослиги, ташхислаш ва даволаш мезонларини ишлаб чиқишга бағишланган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Department of Pathology and Medicine, Stanford University (Америка қўшма штатлари), Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University (Польша) Interventional Cardiology Research Office, Regina General Hospital, University of Saskatchewan (Канада), Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona (Италия), Max Super Specialty Hospital (Ҳиндистон), И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва давлат тиббиёт университети, Россия тиббиёт академияси ва А.И.Евдокимов номидаги Москва давлат тиббиёт - стоматология университети (Россия), Харьков тиббиёт академияси (Украина), Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий - амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда камқонликни учраши, касаллик кечилишига салбий таъсири ҳамда даволашни

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги ПФ-4947-сонли Фармони, ЎзР. Қонун Ҳужжатлари тўплами, 2017 йил.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий - тадқиқотлар шарҳи <http://www.sc.edu>, www.ucsf.edu, <http://www.utexas.edu>, <http://www.uark.edu>, <http://www.virginia.edu>, <https://www.uni-leipzig.de/en/>, <http://www.qmul.ac.uk>, www.rug.nl, www.tmu.edu.tw, www.mma.ru, www.tma.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

мувофиқлаштиришга қаратилган тадқиқотлар бўйича қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: СЮЕ турли этиологияли камқонлик билан кечганда унинг беморларни жисмоний юкламаларга чидамлилиги, ҳаёт сифати ва клиник ҳолатига салбий таъсири асосланган (Department of Pathology and Medicine, Stanford University, Америка қўшма штатлари); яллиғланиш цитокинлари миқдорини ошиши СЮЕ мавжуд беморларда камқонлик ривожланишига олиб келиши исботланган (Interventional Cardiology Research Office, Regina General Hospital, University of Saskatchewan, Канада); улар феррокинетик кўрсаткичларни ташхисий аҳамиятини камайтириши асосланган (И.М.Сеченов номидаги Биринчи Москва давлат тиббиёт университети, Россия тиббиёт академияси ва А.И.Евдокимов номидаги Москва давлат тиббиёт-стоматология университети, Россия). Шунингдек, СЮЕ камқонликни юзага келиши ва даволашни мувофиқлаштириш бўйича мамлакатимизда ҳам қатор илмий изланишлар олиб борилган (Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академияси).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида камқонлик билан кечган СЮЕни ташхислаш ва дифференциал даволаш бўйича қуйидаги қатор устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, касалликни ташхислашда хужайранинг ташқи юзасида жойлашган темир ионларини хужайра ичига киришини таъминлайдиган эрувчи трансферрин рецепторларини прогностик аҳамиятини баҳолаш; СЮЕда камқонлик ривожланишида ўзбек миллатига мансуб беморларда АСЕни кодловчи I/D гени DD, ID, II полиморфизмлари таъсирини асослаш; камқонлик билан кечган СЮЕни эрта ташхислаш ва унинг патогенетик ривожланиш механизмларини инобатага олиб самарали дифференциал даволашга эришиш; СЮЕ ренал камқонлик билан кечганда, қон зардобидаги эритропоэтин миқдоридан терапевтик нишон сифатида фойдаланиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. СЮЕга чалинган беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва умрини узайтириш, унинг кечишини оғирлаштирувчи омиллар, шу жумладан, камқонликни ўз вақтида аниқлаш ва монанд даволаш бугунги кун тиббиётида долзарб ҳисобланади. У камқонлик билан кечганда гемоглобин кўрсаткичлари меъёрида бўлган беморларга нисбатан ўлим кўрсаткичи икки баробар кўплиги ўтказилган тадқиқотларда ўз исботини топган.

Айни пайтда СЮЕ аниқланган хасталарда камқонликга олиб келувчи омиллар ҳамда унинг патогенези мукамал ўрганилмаган. Қатор тадқиқотларда буйрак дисфункцияси ва организмда темир алмашинувининг бузилиши, хусусан яллиғланиш олди цитокинларининг фаоллашуви сабабли юзага келган сурункали касалликлар камқонлиги унинг сабаблари деб қаралмоқда. Кейинги йилларда нашр этилган тадқиқотларда келтирилишича сўнги қайд этилган камқонликни юзага келишида инсон организмнинг турли соҳаларида хусусан, энтероцитлар ва макрофагларда темир алмашинувига тўсиқлик қиладиган оксил гепсидин тўғрисида фикрлар

айтилмоқда. Қайд этилган ҳолатларда ушбу ўткир фазали оксилнинг меъёридан ишончли юқори бўлиши кўрсатилган.

Сўнгги йилларда СЮЕ кечишида ангиотензин айлантурувчи фермент (АСЕ) гени полиморфизмини камқонлик ривожланишидаги аҳамиятини ўрганишга бағишланган қатор илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Лекин олинган маълумотларни бир-бирига зид эканлиги, генларни учраши турли минтақаларда, хусусан Европа ва Осиё давлатлари аҳолисида турли нисбатларда кузатилиши ушбу муаммо устида илмий ишларни давом эттириш долзарблигини тасдиқлайди.

Маълумки, СЮЕ патогенези асосида тизимли гипоксия жараёнлари ётади. Замонавий адабиётлардаги маълумотлар СЮЕни ривожланиши ва авж олиб боришида иммун-яллиғланиш жараёнлари муҳим ўрин тутиши, уларни организмдаги гипоксия ҳолати билан биргаликда суяк кўмигидаги эритропоезга таъсир кўрсатиши тасдиқланган [Anker S.D., 2018; Гадаев А.Г., 2019]. СЮЕ камқонлик билан кечганда суяк кўмигидаги ўзгаришларни баҳолашга бағишланган тадқиқотлар санокли эканлиги ва изланишнинг асосий йўналиши ўзак хужайраларни ўрганишга бағишланганлигини ҳисобга олсак, турли этиологияли камқонликларда суяк кўмигидаги патологик оғишларни ўзига хослигини баҳолаш ҳамда ташхисий аҳамиятини ўрганиш муҳим ҳисобланади.

Бинобарин, СЮЕ камқонлик билан кечган беморларда камқонликни даволаш уларни клиник ҳолати ва ҳаёт сифатини яхшиланишига олиб келади. Шу сабабли СЮЕ мавжуд беморларни муқобил даволашда камқонликни инобатга олиш муҳим амалий аҳамиятга эга [Мареев В.Ю., 2018].

АҚШ тадқиқотчиларининг фикрига кўра, СЮЕ мавжуд беморларда камқонлик кузатилса, уни даволашда темир препаратларини эритропоезин билан бирга қўлланилиши беморларни касалхона шароитида даволаниш давомийлиги камайиши, буйрак дисфункцияси барқарорлашиши, чап қоринчани қон отиш фракциясини ошишига олиб келади [Ватутин Н.Т., 2019; Anker S.D., 2018]. Олинган натижалар кенг кўламли RED-HF деб аталган рандомизирланган клиник кузатувни ўтказишга асос бўлган [Swedberg K., 2013; Welsh P, 2018]. Лекин қайд этилган кузатувда эритропоезин олишларига қарамасдан беморларнинг шифохонада ётиш ва ўлим кўрсаткичларида ишончли ижобий натижалар олинмаган ва уларда тромб кўчиши ҳамда эмболиялар оқибатида бош мия инсульти юзага келиш эҳтимоли ишончли даражада кўпайганлиги қайд этилган [Peter van der Meer., 2018]. Кузатувлар кўрсатишича қон зардобидаги эритропоезин муҳим прогностик меъзон бўлиб, унинг миқдорини ошиши кўплаб нохуш ҳолатларни келтириб чиқаради. СЮЕ камқонлик билан кечган беморлар қон зардобида эритропоезин миқдорини етишмаслиги эса ўз навбатида уларда ўлим кўрсаткичинини ошиши ҳамда ягона темир препаратини вена ичига юбориш орқали ижобий самарага эришиб бўлмаслиги қатор илмий изланишларда ўз исботини топмоқда. Шу сабабли темир препарати билан эритропоезинни биргаликда қўллаш бугунги кунда ечимини кутаётган муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Юқорида келтирилган адабиётлар таҳлили камқонликнинг мавжудлиги СЮЕ кечишини оғирлаштириши, беморлар ҳаёт сифатига кескин салбий таъсир кўрсатишини тасдиқлайди. Шу сабабли унинг ривожланиш механизмларини мукамалроқ ўрганиш, стандарт дори воситаларига кўшимча равишда монанд даво чораларини танлаш тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Диссертация мавзусини диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.1500214-сон «Ички касалликлар ташхисоти, профилактикаси ва даволашни такомиллаштиришнинг янги усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2017-2020 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади СЮЕ камқонлик билан кечганда ACE гени полиморфизмининг эритропоэтин кўрсаткичи билан боғлиқлигини ўрганиш ҳамда ташхислаш ва даволашга дифференциал ёндашишни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

СЮЕ турли этиологияли камқонлик билан кечган беморларда қон зардобдаги темир, трансферрин, ферритин, гепсидин ва эритропоэтин кўрсаткичларини қиёсий таҳлил қилиш;

СЮЕ камқонлик билан кечганда унинг сабабларини аниқлашда қон зардобдаги эрувчи трансферрин рецепторини диагностик аҳамиятини баҳолаш;

СЮЕ камқонлик билан кечганда суяк кўмигидаги ўзгаришларни ўрганиш;

СЮЕ турли этиологияли камқонликлар билан кечган беморларда ACE гени I/D полиморфизмининг учраш даражасини баҳолаш ҳамда уни эритропоэтин кўрсаткичлари билан боғлиқлигини ўрганиш;

СЮЕ турли этиологияли камқонликлар билан кечганда уни ташхислаш ва муқобиллаштирилган давосига оид тавсиялар ишлаб чиқиш;

СЮЕни камқонлик билан кечганда ўрганилган кўрсаткичлар асосида даволашга дифференциал ёндашишни беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилигига таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2017-2020 йилларда Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг кардиология ва кардиореабилитация бўлимларида даволанган юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва гипертония касаллиги (ГК) негизида ривожланган II-III функционал синф (ФС)даги СЮЕ мавжуд жами 203 нафар беморлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг веноз қони зардоби, иммунологик ва биокимёвий ҳамда генетик таҳлиллар шунингдек, суяк кўмиги биоптати олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида клиник, биокимёвий (зардобдаги темир, ферритин), иммунофермент (эрувчи трансферрин рецептори, эритропоэтин), асбобий (ЭКГ, ЭхоКГ), генетик (ACE гени I/D полиморфизми) ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат:

сурункали юрак етишмовчилиги мутлақ темир танқислиги камқонлиги билан кечганда эрувчи трансферрин рецепторлари меъёрий кўрсаткичларидан ишончли ошиши ва касаллик оғирлик даражаси билан ҳамоҳанглиги аниқланиб, жараёни эрта ташхислаш ва ноҳуш асоратларини олдини олиш ҳамда даво самарадорлигини башоратлаш асосланган;

сурункали юрак етишмовчилиги турли этиологияли камқонлик билан кечган ўзбек миллатига мансуб беморларда ACE гени полиморфизмини камқонлик юзага келишидаги аҳамияти исботланган;

илк бора ACE гени I/D полиморфизмини II, ID, DD генотип сақловчилари қон зардобида эритропоэтин кўрсаткичи ўрганилиб, II генотипи сақловчиларда ренал камқонлик ривожланиш механизмининг хусусиятлари очиқ берилган;

СЮЕ турли этиологияли камқонлик билан кечган беморларнинг феррокинетиқ ўзгаришларини инобатга олган ҳолда даволашга дифференциал ёндашиш алгоритми такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилардан иборат:

СЮЕ турли этиологияли камқонлик билан кечган беморларни муқобил патогенетик даволашда феррокинетиқ кўрсаткичлар билан бирга эрувчи трансферрин рецепторлари ҳолатини баҳолаш муҳим аҳамиятга эгаллиги исботланган;

СЮЕ турли этиологияли камқонлик билан кечганда ACE гени полиморфизмини учраши ва эрувчи трансферрин рецептори, эритропоэтин, гепсидин миқдорий кўрсаткичларига қараб антианемик даво сифатида вена ичи темир препарати ва рекомбинант эритропоэтинни биргаликда монанд миқдорларда қўлланилиши юрак ичи гемодинамикасини ижобий ўзгариши, беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифатини яхшиланиши ва жисмоний юкламага чидамлилигини ошишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга зарурий клиник, биокимёвий, иммунофермент, асбобий, генетик ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, сурункали юрак етишмовчилигида турли этиологияли камқонликлар ривожланишининг клиник - патогенетик ҳамда генетик жиҳатларини таҳлил қилиш, касалликни ташхислаш ва даволашни муқобиллаштиришга қаратилган тадбирларни изоҳлашда ҳорижий ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, СЮЕ камқонлик билан кечганда ACE гени I/D полиморфизмини полимераз занжирли реакция орқали, қон зардобидаги эрувчи трансферрин рецептори миқдорини иммунофермент таҳлил усулида аниқланиши касалликнинг кечиши ва авж олиб боришида

муҳим ўрин тутган камқонлик сабаблари тўғрисида бошқа инвазив бўлмаган усулларга нисбатин аниқ маълумот бериши исботланган. Уларни динамикада аниқлаб борилиши буюрилган патогенетик даво самарасини баҳолаш имкониятини яратган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, олинган натижалар асосида шаклланган тавсияларни амалиётга тадбиқ этилиши СЮЕда камқонликни самарали бартараф этиш, унинг авж олишини секинлаштириш ва касаллик оқибатида юзага келиши мумкин бўлган нохуш асоратларни олдини олиш ҳамда даволашни муқобиллаштиришга олиб келиши билан ифодаланган. Бу натижалардан фойдаланиб, шифохонага қайта ётиш ва содир бўлиши мумкин бўлган ўлим ҳолатларини олдини олиш, шунингдек, беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилигини ошириш ҳамда ўртача умр кўриш давомийлигини узайтиришга эришилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. СЮЕ турли этиологияли камқонликлар билан кечганда АСЕ гени полиморфизмларининг генотип ва аллелларини учраши ҳамда қон зардобидеги трансферрин эрувчи рецепторлари ва эритропоэтин кўрсаткичлари, улар асосида ўтказилган ташхислашнинг тизимли қиёсий таҳлили, шунингдек, даволашга дифференциал ёндашиш бўйича олиб борилган илмий тадқиқот натижалари хулосалари асосида:

«Сурункали юрак етишмовчилиги турли этиологияли камқонлик билан кечганда ташхислаш алгоритми» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 28 январдаги 8 н-р/76-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома СЮЕда юзага келадиган камқонликларни дифференциал ташхислаш, уларни кечишини мониторинг қилиш имкониятини яратди;

«Сурункали юрак етишмовчилиги турли этиологияли камқонлик билан кечганда даволаш алгоритми» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 28 январдаги 8 н-р/75-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома СЮЕ камқонлик билан кечган беморларни даволашга дифференциал ҳамда монанд ёндашиш имкониятини беради;

СЮЕ камқонлик билан кечиши бўйича қиёсий ташхислашнинг тизимли таҳлили ва даволашга дифференциал ёндашиш бўйича олинган тадқиқот натижалари Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси кардиология ва кардиореабилитация бўлимлари, 2–сон Республика клиник шифохонасида соғлиқни сақлаш амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 17-февралдаги 8 н-д/60-сон маълумотномаси). Тадбиқ қилинган натижалар касаллик кечиши эҳтимоллигини аниқлаш, беморларни шифохонада даволаниш кунларини қисқариши, уларнинг ҳаёт сифатини яхшилланишига имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та илмий-анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш нашр қилинган бўлиб, жумладан 14 та журнал мақоласи, улардан 11 таси республика журналларида ва 3 таси чет эл журналларида чоп этилган, мақолалар Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия қилинган журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 190 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ҳамда предметлари республика фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мос келиши тавсифланган, диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар шарҳи ва тадқиқотнинг илмий янгилиги амалий натижалари, уларнинг ишончлилиги, назарий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини жорий қилиниши, эълон қилинганлиги, ишнинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилигида камқонликнинг юзага келиши ва кечишига замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг таҳлили баён қилинган. Бунда СЮЕда камқонлик ривожланиши ва кечишининг муҳим патогенетик ва генетик бўғинлари, асосий текшириш ҳамда даволаш тадбирлари, жумладан, беморларда нейрогуморал омилларнинг фаоллашиши натижасида сурункали касалликлар камқонлигини ривожланиши, мутлақ ва нисбий темир танқислиги камқонлигини ташхислашда эрувчи трансферрин рецепторларини аҳамияти бўйича замонавий қарашлар, СЮЕ камқонлик билан кечишида АСЕ ген полиморфизмини тутган ўрни ёритилган, изчил ўрганишни талаб қилувчи саволлар жамланмаси аниқланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзуни ўрнаниш муҳимлиги асосланган.

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилигида турли этиологияли камқонликлар билан кечишининг клиник-патогенетик ва генетик жиҳатларини баҳолашни материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида объект, предметлар ва тадқиқот ҳамда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Тадқиқодга юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва гипертония касаллиги (ГК) негизида ривожланган СЮЕ мавжуд 203 нафар беморлар танланди. Улар иккита камқонлик ва камқонликсиз кечган гуруҳларга бўлинди. СЮЕ камқонлик билан кечган гуруҳ ўз навбатида феррокинетик кўрсаткичлардан келиб чиқиб қуйидаги кичик гуруҳларга ажратилди. СЮЕ мутлақ темир танқислиги камқонлиги (ТТК) билан кечган **“СЮЕ+ТТК”** гуруҳ 53 нафар беморлардан иборат бўлиб, уларнинг ўртача ёши $63,4 \pm 1,2$ эркаклар 22

(41,5%) ва аёллар 31 (58,5%) ни ташкил этди. СЮЕ функционал синф (ФС) бўйича гуруҳларга бўлиб ўрганилганда II ФС 24 (45,3%) ва III ФС 29 (54,7%) нафар беморлардан иборат бўлди. Ушбу гуруҳда инфарктдан кейинги кардиосклероз (ИККС) сони - 26 (49%), аорта коронар шунтлаш (АКШ) ёки стентлаш амалиёти ўтказганлар - 6 (11,3%), семизлик - 16(30,1%), II тип қандли диабет (II тип ҚД) - 4 (7,5%) атрофик гастрит - 43 (81,1%) нафар беморларда аниқланди.

СЮЕ сурункали касалликлар камқонлиги билан кечган **“СЮЕ+СКК”** гуруҳ 68 нафар беморлардан иборат бўлиб, уларнинг ўртача ёши $64,1\pm 0,9$, эркаклар 33 (48,5%) ва аёллар эса 35 (51,4%) ни, шунингдек, II ФС ни 28 (41,2%) ва III ФС ни 40 (58,8%) нафар беморлар ташкил этди. Шунингдек, ушбу гуруҳдагиларнинг 49 (72%) - ИККС, АКШ ёки стентлаш амалиёти ўтказганликлари - 8 (11,7%), семизлик - 24 (35,2%), II тип ҚД - 5 (7,3%) атрофик гастрит - 7 (10,2%) нафар беморларда аниқланди.

СЮЕ буйрак дисфукцияси хисобига ривожланган **“СЮЕ ренал камқонлик”** гуруҳи 36 нафар беморлардан иборат бўлиб, уларнинг ўртача ёши $64,0\pm 1,2$, эркаклар 13 (36,1%) ва аёллар 23 (63,9%) ни ташкил этди. СЮЕ ФС бўйича гуруҳларга бўлиб ўрганилганда II ФС 15 (41,6%) ва III ФС 21 (58,3%) нафар беморлардан иборат бўлди. Ушбу гуруҳдагиларда ИККС сони - 19 (52,7%), АКШ ёки стентлаш амалиёти ўтказганлар - 3 (8,3%), семизлик - 21(58,3%), II тип ҚД - 5 (13,8%) атрофик гастрит - 4 (11,1%), нафар беморларда аниқланди.

Назорат гуруҳи сифатида **СЮЕ камқонликсиз** кечган 46 нафар беморлар танланди. Уларнинг ўртача ёши $64,2\pm 1,3$, эркаклар 27 (58,6%) ва аёллар 19 (41,3%) ни, улардан 25 (54,3%) нафар II ФС ни ҳамда 21 (45,7%) нафари III ФС ни ташкил этди. Ушбу гуруҳда эса, ИККС сони - 22 (47,8%), АКШ ёки стентлаш амалиёти ўтказганлар - 7 (15,2%), семизлик - 19(41,3%), II тип ҚД - 4 (8,6%) атрофик гастрит - 1 (2,1%) нафар беморларда аниқланди.

Тадқиқотга жалб этилган асосий гуруҳ беморларига шифохона шароитида Европа кардиологлар уюшмаси СЮЕ даволаш учун тавсия этган стандарт даво негизида антианемик муолажа сифатида темир III гидроксид сахароза комплекси (венофер) препарати вена ичига гуруҳлар учун индивидуал ёндошган ҳолда юборилди. Рекомбинант эритропоедин препарати темир препарати билан биргаликда буюрилди. Унинг дозаси гемоглобин миқдорини ошиши ва буйраклар фаолиятига қараб гуруҳларда индивидуал ёндошилди. Назорат гуруҳидаги беморларга умум қабул қилинган СЮЕнинг стандарт давоси буюрилди.

Кузатувдаги барча беморларда даволаш бошланишидан олдин ва 6 ойдан сўнг умум клиник, биокимёвий ва иммунфермент таҳлиллар – кон зардобидаги темир, ферритин, трансферрин, гепсидин, эритропоедин, эрувчи трансферрин рецептори, ИЛ-6, α -УНО ва асбобий текширувлар - ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) ўтказилиб, уларнинг клиник ҳолати (В.Ю. Мареев модификацияси, 2000), ҳаёт сифати (Миннесот сўровномаси, Т. Rector, J. Sohn, 1985), жисмоний юкламаларга чидамлилиги (олти дақиқалик юриш синамаси) баҳоланди. ЭхоКГ трансторакал услубда PHILIPS Affiniti 70

ускунаси (Германия), секторли S 5–1Мгц ли ўзатгичда амалга оширилди. Иммунофермент тахлиллар Республика педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида, генетик тахлиллар Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш вазирлигининг Илғор технологиялар марказининг биотехнология лабораториясида бажарилди.

Тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) пакетли компьютер дастуридан фойдаланилди. Барча жадвалларда келтирилган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик ва стандарт оғишлари ($M \pm m$) ҳисобланилди. Котегориал ўзгарувчилар сон сифатида кўрсатилган (фоизларда). Параметрик бўлмаган статистика шунга мувофиқ амалга оширилди. Гуруҳлар ўртасида таққослашлар Манн-Уитни тести ёрдамида доимий ўзгарувчилар ва тоифали ўзгарувчанлар учун Хи квадрат ёрдамида баҳоланди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончлилиқ жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди. Тадқиқотда феррокинетик кўрсаткичларни ўзаро боғлиқлик даражасини аниқлаш учун кўп омилли кадам-бақадам ўтказилган регрессион таҳлилдан фойдаланилади.

Шунингдек, СЮЕ турли этиология камқонлик билан кечганда хар бир лаборатор кўрсаткичларнинг ташхислашдаги тутган аҳамиятини сифатли баҳолаш мақсадида ROC таҳлили ўтказилди.

Диссертациянинг **«Сурункали юрак етишмовчилиги турли этиологияли камқонлик билан кечган беморларининг лаборатор кўрсаткичларини таққослама баҳолаш»** деб номланган учинчи бобида СЮЕ камқонлик ва камқонликсиз кечганда лаборатор кўрсаткичлар ўрганилди.

Тадқиқотга жалб этилган беморлар дастлаб клиник-лаборатор кўрсаткичларига кўра 3: СЮЕ+ТТК, СЮЕ+СКК ва СЮЕ+РК билан кечган гуруҳларга бўлиниб, уларнинг қон зардобидаги феррокинетик ҳамда эрувчи трансферрин рецепторлари кўрсаткичларини фарқлари солиштирма тахлил қилинди.

Кузатувдаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичлари тахлил қилинганда қуйидагилар аниқланди (1-жадвал).

СЮЕ камқонлик билан кечганда лаборатор кўрсаткичларни солиштирма таҳлили, СЮЕ+ТТК гуруҳи беморларида қон зардобидаги темир, ферритин, трансферрин сатурацияси кўрсаткичлари қолган гуруҳларга нисбатан яққол камайганлиги ($p < 0,001$) аниқланди. СЮЕ+СКК гуруҳи ва СЮЕ+РК билан кечган гуруҳларда темир захирасини ифодаловчи ферритин кўрсаткичи меъёрида бўлишига қарамасдан зардобдаги темир ва трансферрин сатурацияси кўрсаткичининг камайиши ($p < 0,05$) хос эканлиги қайд этилди. Бу ўз навбатида ушбу гуруҳларда функционал темир танқислиги мавжудлигини кўрсатди.

Маълумки, организмда гипоксик жараёнларга жавобан эритропоэтин (ЭПО) ишлаб чиқарилиши кўпаяди. Аксинча, яллиғланишли камқонликда ЭПО гени ва ЭПО ишлаб чиқарилиши блокланади. Бунинг сабаби яллиғланиш цитокинларининг фаоллашуви билан тушунтирилади. Шуни

таъкидлаш жоизки, буйрак етишмовчилиги ривожланишида қон зардобдаги ЭПО миқдори ва гемоглобин кўрсаткичи ўртасида тескари чизикли ўзаро боғлиқлик бузилади. Натижада камқонлик оғирлигига мос равишда ЭПО синтези ошмайди, суяк кўмиги ичи гемолизи ҳамда эритроцитлар яшаш даврининг қисқариши билан кечадиган самарасиз эритропоэз жараёни ривожланади.

1-жадвал

Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан ва камқонликсиз кечган беморларни гематологик кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	СЮЕ + ТТК (n=53)	СЮЕ + ССК (n=68)	СЮЕ + РК (n=36)	СЮЕ Камқонликсиз кечган(n=46)
Гемоглобин, г/л	101,4±0,9***	96,3±0,7***	90,9±0,6***	135,8±1,05
Гематокрит, %	36,3±0,62***	35,8±0,82***	34,2±0,24***	40,9±0,37
Эритроцитлар, x10 ¹² л	3,7±0,04***	3,7±0,02***	3,6±0,04***	4,3±0,04
ЭЧТ, мм/соат	15,7±1,09***	21,6±0,75***	20,4±2,12***	12,5±1,07
Креатинин, ммоль/л	79,9±3,27***	77,4±2,46***	126,8±4,6***	69,9±3,21
Зардобдаги темир, ммоль/л	7,9±0,2***	9,8±0,3***	11,6±0,6***	25,4±0,7
Ферритин, мкг/л	82,2±2,9***	188,6±6,7***	164,6±8,5***	348,5±8,7
Трансферрин, г/л	4,9±0,2***	3,1±0,1	3,3±0,1	2,9±0,1
Трансферрин сатурацияси, %	12,1±2,2***	12,6±2,1***	16,3±2,2***	26,3±1,9
Гепсидин, нг/мл	8,1±0,4***	23,7±0,4***	14,8±0,3***	5,1±0,2
Эритропоэтин, mIU/ml	43,4±2,3***	10,4±0,5***	8,5±0,5***	22,8±0,9
Эрувчи трансферрин рецептори, г/л	4,1±0,08***	1,9±0,06**	1,7±0,1	1,3±0,05

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*- P <0,05, ** - P <0,01, *** - P<0,001)

Зардобдаги эритропоэтин миқдори СЮЕ+ТТК гуруҳида қолган гуруҳларга нисбатан ишонарли юқори эканлиги 43,4±2,3 mIU/ml (p<0,001), СЮЕ+ССК ва СЮЕ+РК гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 31,6% ва 49,8% (p<0,001) га ишонарли паст кўрсаткичларда яъни мос равишда 10,4±0,5 ва 8,5±0,5 mIU/ml га камайганлиги қайд этилди.

Юқоридаги маълумотларига асосланиб хулоса қилганда, беморларни аксарияти катта ёшдаги ёки мураккаб клиник кўринишга эга эканлиги ва кўп ҳолларда касалликлар, коморбид ҳолатлар учрашини ҳисобга олсак, нафақат темир танқислиги ҳолати балки бошқа этиологияли камқонликлар ҳам классик кўринишда камдан-кам учрайди. Шунингдек, юқоридаги кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, СЮЕда камқонликни ташхислашнинг олтин стандарти ҳисобланган ферритин кўрсаткичини компенсатор равишда ошиши организмда мавжуд темир танқислигини ташхислашда чалкашликлар келтириб чиқаради.

Шу сабабли ушбу гуруҳ беморларда хақиқий темир танқислик ҳолатини баҳолаш мақсадида эрувчи трансферрин рецепторларини қон зардобдаги миқдори ўрганилиб, гуруҳлар орасида унинг солиштирма таҳлили ўтказилди.

СЮЕ+ТТК гуруҳида $4,1 \pm 0,08$ г/л ни, СЮЕ+СКК ва СЮЕ+РК гуруҳларида мос равишда $1,9 \pm 0,06$ ва $1,7 \pm 0,1$ г/л ни ҳамда назорат гуруҳида унинг миқдори $1,3 \pm 0,05$ г/л ни ташкил этди. Тадқиқотимизда эрувчи трансферрин рецептори миқдорий кўрсаткичи СЮЕ+ТТК билан кечган беморларда СЮЕ+СКК ва СЮЕ+РК гуруҳлари нисбатан мос равишда 47,7% ($p < 0,001$) ва 54,2% ($p < 0,001$) ва камқонликсиз кечган назорат гуруҳига нисбатан 56,5% ишонарли юқори ($P < 0,001$) эканлиги аниқланди. 2-жадвалда эрувчи трансферрин рецепторини қон зардобдаги феррокинетик кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлиги келтирилган.

2 – жадвал

Эрувчи трансферрин рецептори (sTfR)ни қон зардобдаги феррокинетик кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлиги

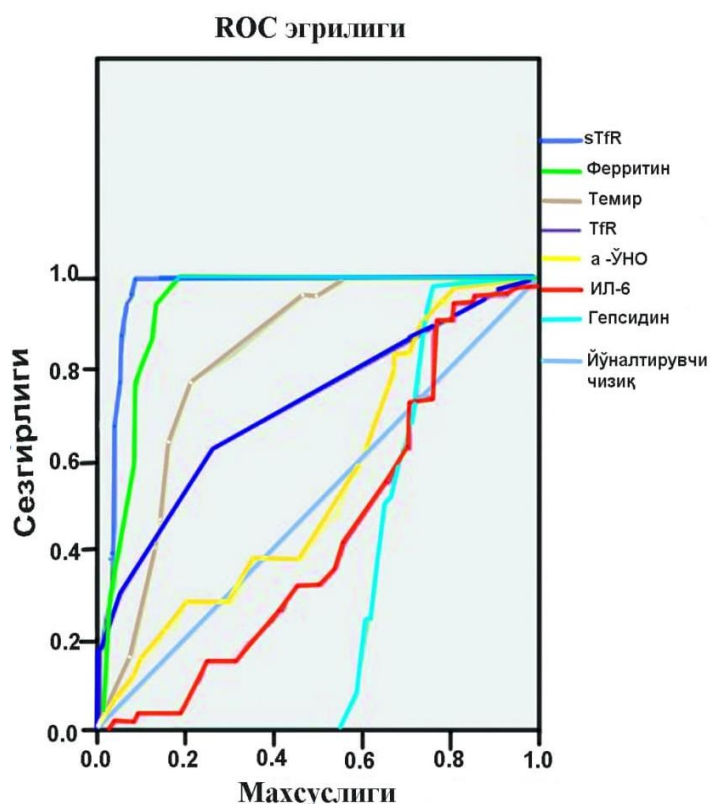
Кўрсаткичлар	СЮЕ+ТТК n=53	СЮЕ+СКК n=68	СЮЕ+РК n=36	Назорат гр n=46
sTfR + гемоглобин	$r = -0,634$ $p < 0,001$	$r = -0,410$ $p < 0,001$	$r = -0,202$ $p = 0,237$	$r = -0,134$ $p = 0,376$
sTfR + темир	$r = -0,613$ $p < 0,001$	$r = -0,634$ $p < 0,001$	$r = -0,733$ $p < 0,001$	$r = 0,037$ $p = 0,807$
sTfR + трансферрин	$r = 0,297$ $p < 0,031$	$r = -0,187$ $p = 0,128$	$r = 0,050$ $p = 0,772$	$r = -0,038$ $p < 0,800$
sTfR + ферритин	$r = -0,436$ $p < 0,001$	$r = -0,140$ $p = 0,255$	$r = -0,109$ $p < 0,163$	$r = -0,496$ $p < 0,001$
sTfR + гепсидин	$r = -0,634$ $p < 0,001$	$r = -0,634$ $p < 0,001$	$r = -0,634$ $p < 0,001$	$r = -0,634$ $p < 0,001$
sTfR + ЭПО	$r = 0,512$ $p < 0,001$	$r = 0,185$ $p = 0,132$	$r = 0,193$ $p = 0,260$	$r = 0,176$ $p = 0,243$

Кузатувдаги беморларда sTfR ва юқорида келтирилган феррокинетик кўрсаткичлар ўртасида ўзаро корреляцион боғлиқлик таҳлил қилинганда, sTfRни организмда темир алмашинуви мувозанати бузилишини англатувчи фаол биологик моддалар, жумладан, ферритин билан кузатувдаги СЮЕ+ТТК гуруҳ беморларида ўртача тескари ($r = -0,436$, $p < 0,001$), СЮЕ+СКК гуруҳида $r = -0,140$ ($P > 0,05$) ва СЮЕ+РК гуруҳдаги беморларда мос равишда $r = 0,109$; ($p = 0,163$) ишончли боғлиқлик аниқланмади (2-жадвал).

Шунингдек, sTfRни зардобдаги темир, трансферрин кўрсаткичлари билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги гуруҳлар ўртасида ўрганилганда, sTfR зардобдаги темир миқдори билан ҳар учала гуруҳда мос равишда $r = -0,613$, $p < 0,001$ $r = -0,634$, $p < 0,001$ ҳамда $r = -0,733$, $p < 0,001$ кучли тескари корреляцион боғлиқлиги аниқланди. sTfRни трансферрин кўрсаткичлари билан эса СЮЕ+ТТК гуруҳида кучсиз манфий боғланишдалиги, (мос равишда $r = -0,297$,

$p=0,031$; $r=-0,187$, $p=0,128$ ва $r=-0,050$, $p=0,772$) қолган гуруҳларда эса ишончли боғлиқлик йўқлиги қайд этилди.

Юқорида келтириб ўтилган лаборатор кўрсаткичларни турли этиологияли камқонлик билан кечган СЮЕни ташхислашдаги аҳамиятини баҳолаш учун ROC таҳлили ўтказилиб, қўйидагилар аниқланди. СЮЕ+ТТК гуруҳида sTfR энг катта AUC (AUC 0,661, 95% ДИ 0,552–0,750) эга эканлиги, ундан кейин ферритин (AUC 0,655, 95% ДИ 0,559–0,751) ва темир (AUC 0,636, 95% ДИ 0,536–0,737) туриши аниқланди (1-расм).

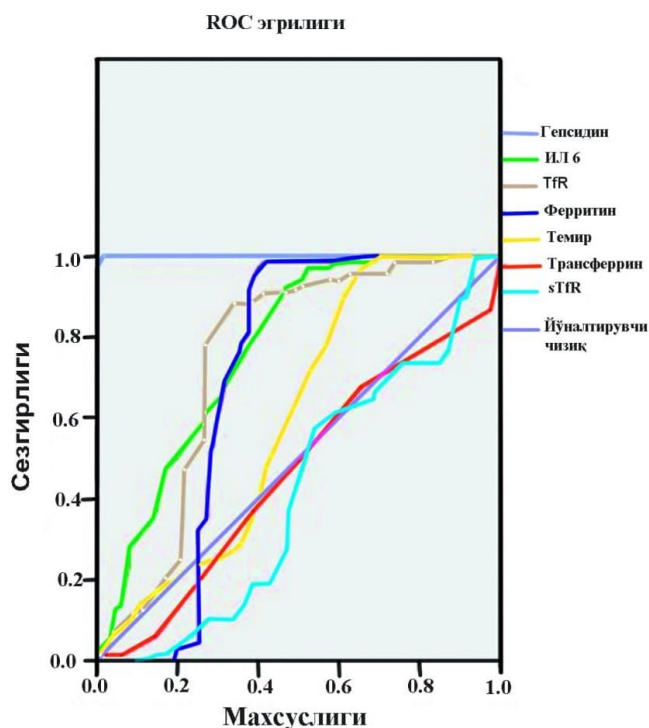


1-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги темир танқислик камқонлиги билан кечган гуруҳ беморларида ROC таҳлили

Солиштириш учун: трансферрин (AUC 0,492, 95% ДИ 0,389–0,595) ва гепсидин (AUC 0,398, 95% ДИ 0,389–0,510) ўрганилганда, уларда AUC анча пастлиги исботланди.

Шунингдек, эрувчи трансферрин рецепторининг энг юқори сезувчанлиги 96,8% ва ўзига хослиги 92%, чегара қиймати PPV 59% ва NPV 71% бўлган 2,36 га тенг. Зардобдаги ферритиннинг энг юқори сезувчанлиги 67,3% ва ўзига хослиги 67,9%, чегара бўйича қиймати PPV 27% ва NPV 38% бўлган 195 ни ташкил этди. Максимал сезгирлик 61,8% ва ўзига хослик 62% бўйича трансферрин сатурацияси чегараси PPV 32% ва NPV 44% бўлган 28,5 дан иборат бўлди.

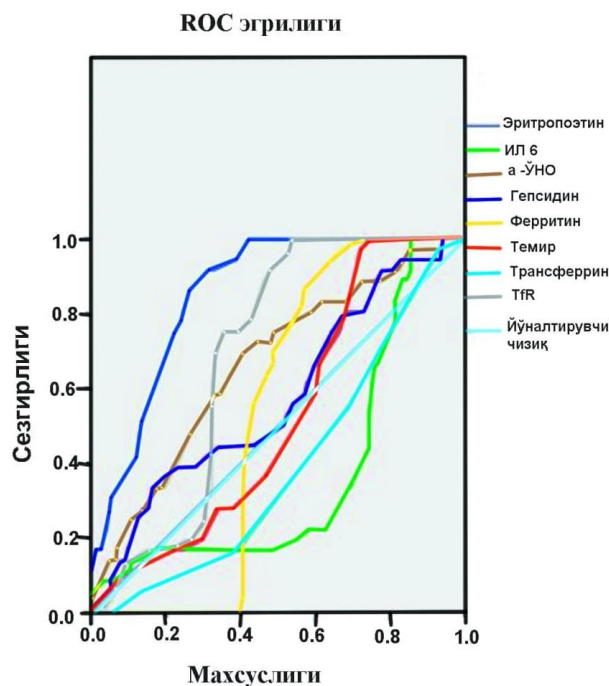
СЮЕ+СКК гуруҳида эса гепсидин энг катта AUC (AUC 1,000, 98% ДИ 0,852–1,250) эга эканлиги, ундан кейин ИЛ-6 (AUC 0,655, 95% ДИ 0,559–0,751) туриши аниқланди (2-расм).



2-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги сурункали касалликлар камқонлиги билан кечган гуруҳ беморларида ROC таҳлили

Ушбу гуруҳда гепсидиннинг энг юқори сезувчанлиги 94,3% ва хослиги 88%, чегара қиймати PPV 60% ва NPV 72% бўлган 12,3 га тенг. Зардобдаги ИЛ-6 энг юқори сезувчанлиги 66,3% ва хослиги 61,9%, чегара бўйича қиймати PPV 27% ва NPV 38% булган 14,2 ни ташкил этди.

СЮЕ+РК гуруҳида эса эритропоэтин энг катта AUC (AUC 0,854, 95% ДИ 0,650–0,752) эга эканлиги, ундан кейин ИЛ-6 (AUC 0,655, 95% ДИ 0,559–0,751) ва α -ЎНО (AUC 0,636, 95% ДИ 0,536–0,737) туриши аниқланди (3-расм).



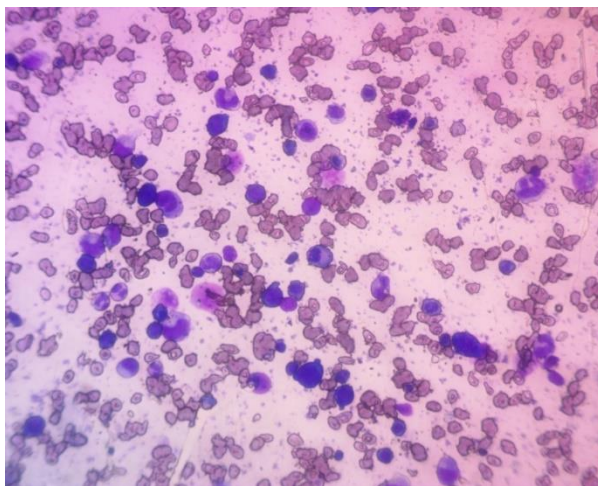
3-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги ренал камқонлиги билан кечган гуруҳ беморларида ROC таҳлили

Ушбу гуруҳда эса эритропоэтиннинг энг юқори сезувчанлиги 91,2 % ва ўзига хослиги 85%, чегара қиймати PPV 56% ва NPV 28% бўлган 22,3 га тенг.

Адабиётлар шарҳида келтирилганидек эрувчи трансферрин рецепторлари организмдаги хақиқий темир танқислигини кўрсатади. Юқорида таъкидлаганимиздек, СЮЕ мавжуд беморлар организмда сурункали гипоксик жараёнлар таъсирида яллиғланиш цитокинларини ошиши улар ўз навбатида камқонликни ифодаловчи лаборатор кўрсаткичларга таъсир кўрсатиб ташхислашда қатор чалкашликларни келтириб чиқаради. Шу сабабли ушбу кўрсаткичга таъсир қилувчи омиллар кўп омилли қадамма-қадам регрессион таҳлилда ўрганилганда СЮЕ+ТТК гуруҳ беморларида гемоглобин кўрсаткичини - 0,043 г/л га, ферритин миқдорини – 0,095 ммоль/л га камайиши эрувчи трансферрин кўрсаткичини 1 г/л ошишига олиб келиши аниқланди. СЮЕ+СКК гуруҳи беморларида ИЛ-6 миқдорини 0,066 нл/мл ва α -ЎНО миқдорини 0,104 нг/мл га ошиши гепсидинни 1нг/млга ошишига олиб келишини кўрсатди. СЮЕ+РК гуруҳида α -ЎНО миқдорини 0,043 нг/мл га ошиши ва темир миқдорини - 0,044 ммоль/л га камайиши ЭПО миқдорини 1 mlU/mlга камайишига олиб келиши аниқланди.

Шунингдек, кузатувдаги хар учала гуруҳдаги беморлардан танланган ҳолда жами уларни 38 нафарида суяк кўмиги биопсияси ўрганилиб ўзаро солиштирилди.

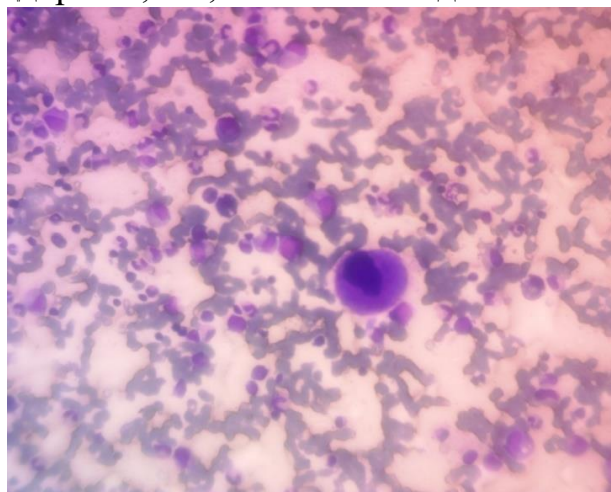
СЮЕ+ТТК гуруҳидаги 14 нафар беморларда суяк кўмигидаги ўзгаришлар баҳоланганда кўйидаги ўзгаришлар аниқланди (4-расм). Миелоид эритроид нисбати миелоид хужайралар томон силжиган [$\chi^2 = 4,3$; $p=0,037$]. Кам сонли полиморф ядроли лейкоцитлар [$\chi^2 = 4,8$; $p=0,028$], плазматик ва гистоцид хужайралар ҳамда камроқ лимфоцит хужайралар [$\chi^2 = 5,4$; $p=0,021$] аниқланди. Шунингдек, сидеробластлар $6,1 \pm 0,2\%$ ташкил этди.



4-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги темир танқислик камқонлиги билан кечган беморлар суяк кўмиги биоптати тасвири

СЮЕ+СКК гуруҳидаги 16 нафар беморларда суяк кўмиги биопсиясида миелоид эритроид нисбати меъёрий кўрсаткичларда. Эритроид хужайралар нормал, ўзаро бир-бири билан ёпишган ҳолда (5-расм). Кўп сонли полиморф ядроли лейкоцитлар [$\chi^2 = 7,4$; $p=0,007$], плазматик ва гистоцид хужайралар

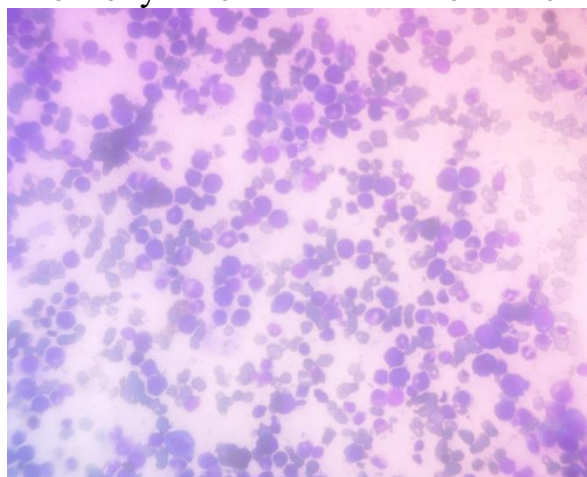
хамда кўп миқдордаги лимфоцит хужайралар [$\chi^2 = 7,7$; $p=0,006$] яъни сурункали яллиғланиш жараёнига хос ўзгаришлар аниқланди. Сидеробластлар миқдори $15,2 \pm 0,3\%$ ташкил этди.



5-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги сурункали касалликлар камқонлиги билан кечган беморлар суяк кўмиги биоптати тасвири

СЮЕ+РК билан кечган гуруҳда 8 нафар беморларда тўш суяги пункцияси амалга оширилди (6-расм).

Ушбу гуруҳдагиларнинг пункциясидаги ўзгаришлар куйидагилар хос бўлди: Миелоид эритроид нисбати пасайган 1:1 нисбатда, эритроид хужайралар барчаси патологик шаклда [$\chi^2 = 8,3$; $p=0,004$], марказий қисми юпқалашиб кетган, гипоглобулинемия яъни гипопигментация.



6-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги ренал камқонлиги билан кечган беморлар суяк кўмиги биоптати тасвири

Хужайраларнинг етилиши бузилган [$\chi^2 = 7,9$; $p=0,005$], яъни кучли гипоксик жараёндан дарак беради. Полиморф ядроли лейкоцитлар аниқланади. Сидеробластлар миқдори $12,4 \pm 0,1\%$ иборат бўлди.

Шунингдек, СЮЕ+СКК ва СЮЕ+РК гуруҳларида сидеробластлар миқдори 10-20% оралиғида учраб, ушбу гуруҳларда функционал темир танқислик ҳолати мавжудлигини ҳамда СЮЕ+ТТК гуруҳида уларнинг миқдори 10% кам учраганлиги, ушбу гуруҳда мутлақ темир танқислиги мавжудлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, тўш суяги биопсиясида камқонликка хос ўзгаришлар билан бир қаторда ҳар бир гуруҳ биоптатаида сурункали яллиғланиш жараёни мавжудлигини кўрсатди. Бу ҳолат ўз навбатида лаборатор кўрсаткичлардаги ўзгаришлар ва яллиғланиш олди цитокинларини СЮЕ мавжуд беморларда фаоллашувини яна бир бор тасдиқлайди.

Диссертациянинг «Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечишида ААФ ген полиморфизмларининг диагностик аҳамияти» деб номланган тўринчи бобида касалликни ривожланишида ААФ ген полиморфизмини тутган ўрни ёритилган.

Тадқиқотнинг ушбу босқичида СЮЕнинг турли этиологияли камқонликлар ва камқонликсиз кечишида ангиотензинга айлантирувчи фермент (АСЕ) гени полиморфизми аҳамиятини ўрганилди. Назорат гуруҳи сифатида 40 нафар ўзбек миллатига мансуб соғлом одамлардан иборат бўлди. Кузатувдаги соғлом ҳамда СЮЕ мавжуд камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда АСЕ генининг I/D полиморфизмини II, ID ва DD генотиплари учраш сони аниқланганда, уларнинг тарқалганлиги соғлом одамлардан ташкил топган назорат гуруҳида мос равишда 42,5, 40 ва 17,5 %ни ташкил қилди. СЮЕ камқонликсиз кечган гуруҳида эса I/D полиморфизмининг генотиплари 15,2% - II, 39,1% - ID ва 45,7% - DD шаклда учради. Назорат гуруҳида ушбу ген I/D полиморфизмининг I аллели 62,5%, D аллели эса 37,5% ҳолатларда учраган бўлса, камқонликсиз кечган СЮЕ мавжуд гуруҳида ушбу кўрсаткичлар, яъни I аллели 34,8%, D аллели 65,2% ҳолларда аниқланди (3 - жадвал).

3 – жадвал

Ангиотензин айлантирувчи фермент генини I/D полиморф маркерининг аллел ва генотипларининг сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморлар ва назорат гуруҳида тарқалиш даражаси

Аллел ва генотиплар	Аллел ва генотипларнинг учраш сони				χ^2	P	OR	95% CI
	СЮЕ камқонликсиз кечган n=46 (%)	Назорат гуруҳи (соғлом) n=40 (%)						
I	32	34,8	50	62,5	13,18	0,001	0,32	0,17 0,60
D	60	65,2	30	37,5	13,18	0,001	3,125	1,67 5,83
I/D	18	39,1	16	40,0	0,007	0,933	1,038	0,434 2,485
D/D	21	45,7	7	17,5	8,0	0,005	3,96	1,455 10,774
I/I	7	15,2	17	42,5	7,9	0,005	0,243	0,088 0,673

Изоҳ –OR (нисбий имконият) - кўрсаткич >1 бўлганда, касалликни ривожланиш эҳтимоли юқорилигини кўрсатади; CI - 95% ишончлилик интервали, бунда ҳар иккала кўрсаткич 1 дан юқори ёки паст бўлганда, кўрсаткичлар ишончлилиги $p < 0,05$ га тенг бўлади; χ^2 – хи квадрат - гуруҳларда сифат белгилари, P – кўрсаткичлар ишончлилиги.

3 – жадвалда келтирилганидек, D аллел [$\chi^2=13,2$; OR–3,125; 95% ишонч оралиғи C.I.- 1,67–5,83; $P < 0,001$] ва DD генотип [$\chi^2=8,0$; OR–3,96; C.I. –1,455–

10,774; $P < 0,005$] СЮЕ мавжуд камқонликсиз кечган беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда мос равишда 1,7 ва 2,6 баробар кўп учраб, улар иштирокида касалликнинг ривожланиш эҳтимоли ишончли даражада юқорилиги аниқланди. I аллел [$\chi^2 = 13,18$; OR - 0,32; C.I.- 0,17 - 0,60; $P < 0,001$] ва II генотип [$\chi^2 = 7,9$; OR - 0,243; C.I.- 0,088 - 0,673; $P = 0,005$] СЮЕ мавжуд камқонликсиз кечган беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда мос равишда 1,8 ва 2,8 баробар кам учраб, уларни касаллик юзага келишида ишончли даражада протектив самарага эгаллиги маълум бўлди. ID генотиби билан СЮЕ ривожланиш ҳавфи ўртасида ишончли боғлиқлик аниқланмади [$\chi^2 = 0,007$; OR - 1,038; C.I.- 0,434 - 2,485; $P = 0,933$].

СЮЕ камқонлик мавжуд беморларда ACE гени I/D полиморфизмининг генотиплари ва аллелларини касалликнинг турли камқонликларда тарқалганлик даражаси ўрганилганда, қуйидагилар маълум бўлди:

ACE гени I/D полиморфизмини аллел ва генотипларини СЮЕ ТТК, СКК ва РКларда тарқалганлик даражаси қиёсланганда (4-жадвал), D аллели ва DD генотиби мос равишда 3-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан (64,1 га қарши 49) 15,1% ($p = 0,05$) ва (47,1га қарши 36) 11,1% ($p = 0,3$), 2 - гуруҳга нисбатан (62,5 га қарши 49) 13,5% ($p < 0,05$) ва (45,5га қарши 36) 9,5% ($p = 0,35$) га кам учради. I аллел ва II генотип мос равишда 3-гуруҳда 1-гуруҳга қараганда (36 га қарши 51) 15% ($p < 0,05$) ва (18,8 га қарши 39) 20,2% ($p < 0,05$), 2-гуруҳга нисбатан (37,5 га қарши 51) 13,5% ($p < 0,05$) ва (25 га қарши 39) 14% ($p < 0,05$) га ишонарли тарзда кўп аниқланди.

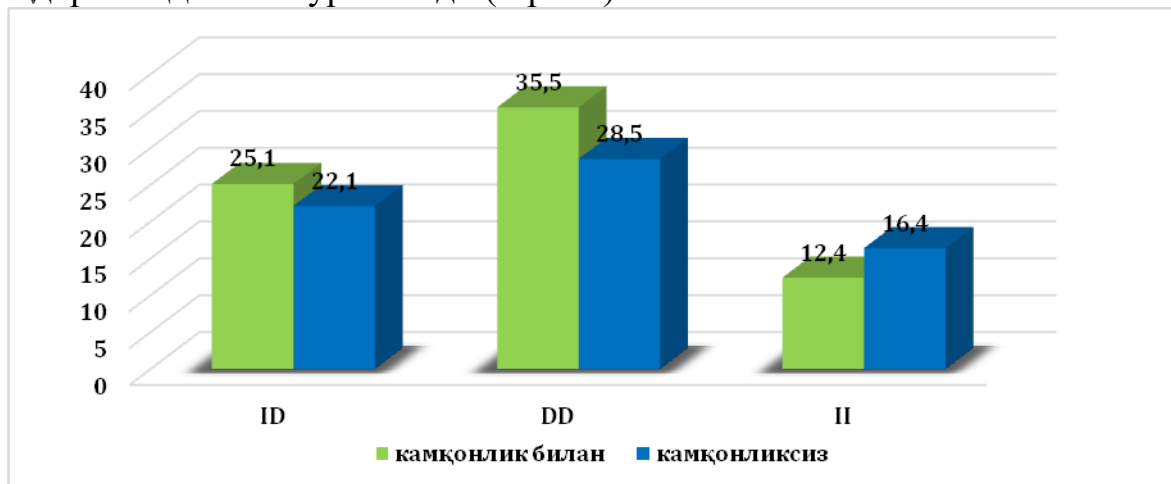
4 – жадвал

Сурункали юрак етишмовчилиги турли этиологияли камқонлик билан кечганда ангиотензин айлантирувчи фермент генининг I/D полиморфизми аллел ва генотипларини учраш даражаси

Аллел ва генотип	Аллел ва генотиплар учраши, %		P	Аллел ва генотиплар учраши, %		P	Аллел ва генотиплар учраши, %		P
	СЮЕ+ ТТК гуруҳ	СЮЕ+ СКК гуруҳ		СЮЕ+ ТТК гуруҳ	СЮЕ+ РК гуруҳ		СЮЕ+ СКК гуруҳ	СЮЕ+ РК гуруҳ	
I	35,8	40,4	0,467	35,8	77,8	0,001	40,4	77,8	0,001
D	64,2	59,6	0,467	64,2	22,2	0,001	59,6	22,2	0,001
I/D	33,9	27,9	0,475	33,9	22,2	0,23	27,9	22,2	0,53
D/D	47,2	45,6	0,86	47,2	11,1	0,001	45,6	11,1	0,001
I/I	18,9	26,5	0,32	18,9	66,7	0,001	26,5	66,7	0,001

Олинган статистик маълумотларга кўра, ACE гени I/D полиморфизмининг II генотиби ва I аллели СЮЕ+РК мавжуд беморларда касалликнинг ТТК ва СКК қараганда кўпроқ учраши СЮЕ мавжуд беморларда ренал камқонлик юзага келиши ҳавфидан дарак беришини кўрсатди. Аксинча, СЮЕ юзага келишида агрессив характерга эга бўлган D аллел [$\chi^2 = 4,19$; OR - 0,48; C.I.- 0,23 - 0,975; $P = 0,05$] СЮЕ мавжуд беморларда ренал камқонлик ривожланишида протектив самарага эгаллиги исботланди.

Тадқиқотга жалб этилган СЮЕ камқонлик билан кечган беморларнинг 47 нафарида - ID, 69 нафарида DD ва 41 нафарида II генотиплар учради. Ушбу генотип сақловчи беморлар кесимида зардобдаги эритропоэтин миқдори таққослама ўрганилди (7-расм).



7 - расм. Ангиотензин айлантирувчи фермент гени I/D полиморфизми генотипларини ташувчи сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик ва камқонликсиз кечган беморлар ҳамда соғломларда зардобдаги эритропоэтин миқдорини солиштирма таҳлили

Гуруҳлар ўртасида ЭПО миқдорини солиштирма таҳлили шунини кўрсатдики (7-расм), ACE гени I/D полиморфизмининг II генотипини сақловчи СЮЕ камқонлик ва камқонликсиз кечган беморларда қон зардобдаги ЭПО миқдори ID ва DD генотипларини сақловчи беморларга нисбатан пастлиги аниқланди. ЭПОниг юқори миқдорларда учраши ҳар иккала гуруҳ ўртасида DD генотипини сақловчи беморларда кузатилди.

Диссертация ишининг «Сурункали юрак етишмовчилиги турли этиологияли камқонлик билан кечганда даволашга дифференциал ёндашишнинг клиник-лаборатор ҳамда гемодинамик кўрсаткичларга таъсир самарасини баҳолаш» деб номланган бешинчи бобида СЮЕ камқонлик билан кечган беморларда стандарт ва дифференциаллашган давони касалликни кечишига таъсири баҳоланди. Тадқиқотнинг ушбу босқичида 157 нафар СЮЕ камқонлик билан кечган беморларни лаборатор текширувлар асосида учта гуруҳга ажратилди. 1-гуруҳ беморлар қон зардобдаги темир ва ферритин миқдори кескин камайган ва зардобдаги ЭПО ҳамда sTfR миқдори юқори бўлган яъни СЮЕ мутлоқ темир танқислиги камқонлиги билан кечган 53 нафар бемор (ўртача $62,3 \pm 1,2$ ёш, 18 - СЮЕ II ФС, 35 - СЮЕ III ФС, 22 эркак ва 31 аёл). Ушбу гуруҳдагиларга шифохонада даволаниш жараёнида СЮЕ стандарт давоси негизда антианемик муолажа сифатида темир III гидроксид сахароза комплекси (венофер) препарати 200 мг вена ичига тез туйинтирувчи дозада юборилди. Темир танқислигини бартараф этиш учун юборилаётган венофер дори воситаси дозаси, ушбу препарат давоси учун қабул қилинган махсус формула [умумий темир танқислиги = тана вазни оғирлиги, кг x (150 - бемор гемоглобини кўрсаткичи Hb, г/л) x 0,24 + 500 мг] ёрдамида ҳисобланди.

Биринчи гуруҳда олинган натижалар назорат гуруҳидаги СЮЕ камқонликсиз кечган 46 нафар (ўртача $62,3 \pm 1,2$ ёш, 22 - СЮЕ II ФС, 24 - СЮЕ III ФС, 19 эркак ва 27 аёл) беморларга нисбатан солиштирилди. Уларга умум қабул қилинган СЮЕ стандарт давоси буюрилди.

Ўтказилган олти ойлик даво чораларидан сўнг асосий гуруҳдаги беморлар гематологик кўрсаткичларида бошланғич даврга нисбатан сезиларли ўзгаришлар кузатилди: гемоглобин ўртача миқдори $101,4 \pm 0,9$ г/л дан $132,1 \pm 0,8$ г/л га ($P < 0,001$) ошганлиги аниқланди. Шунингдек, қон зардобидаги темир миқдори $7,9 \pm 0,2$ ммоль/л дан $22,9 \pm 2,8$ ммоль/л га ($p < 0,01$), ферритин миқдори $82,2 \pm 2,9$ дан $279,8 \pm 6,2$ га ($P < 0,001$), трансферрин эса $4,9 \pm 0,2$ г/л дан $3,1 \pm 0,14$ га ($P < 0,05$) ўзгарганлиги қайд этилди. sTfR миқдори эса $4,1 \pm 0,08$ дан $1,3 \pm 0,05$ г/лга ($P < 0,001$) камайди. Назорат гуруҳини ташкил этган СЮЕ камқонликсиз кечган беморларда эса қон зардобидаги темир, ферритин, трансферрин сатурацияси, трансферрин ҳамда эрувчи трансферрин рецепторлари миқдори динамикада меъёрий кўрсаткичларни ташкил этди.

Шунингдек, юрак ичи гемодинамикаси кўрсаткичлари ўрганилганда даводан олдин асосий гуруҳ беморларида, назорат гуруҳдагиларга нисбатан юрак қисқарувчанлик функциясини ишонарли пастлиги, хусусан чап қоринча қон отиш фракцияси (ЧҚҚОФ)ни $2,7\%$ га камайганлиги ($p < 0,05$) аниқланди. Ўтказилган даво негизида ЧҚҚОФ дастлабки ($45,6 \pm 1,2\%$) ҳолатга нисбатан $3,9\%$ ишончли ($p < 0,01$) ошганлиги тасдиқланди.

СЮЕ камқонлик билан кечганда даволашда темир III гидроксидсахароз комплекси стандарт даво билан биргаликда қўлланилганда яққол ривожланган темир танқислик камқонлиги мавжуд беморларнинг нафақат лаборатор кўрсаткичлари, балки клиник ҳолатини дастлабки кўрсаткичга нисбатан ўртача $26,5\%$ га, ҳаёт сифатини $30,8\%$ га, жисмоний юкламага чидамлилигини $54,8\%$ га ишончли ошганлигини кўрсатди.

Иккинчи гуруҳ қон зардобидаги темир миқдори, трансферрин сатурацияси ва ЭПО камайган, ферритин миқдори меъёрида, sTfR кўрсаткичи референс кўрсаткичидан ошмаган, гепсидин миқдори эса меъёридан ошган яъни функционал темир танқислиги билан кечган 68 нафар (ўртача $62,3 \pm 1,2$ ёш, 28 - СЮЕ II ФС, 40 - СЮЕ III ФС, 31 эркак ва 37 аёл) бемор олиниб, улар ўз навбатида иккита кичик гуруҳга ажратилди. А-гуруҳ 30 нафар беморларга СЮЕ стандарт давоси билан биргаликда камқонликни бартараф этиш мақсадида вена ичи темир препарати (венофер) буюрилди. Б-гуруҳ 38 нафар беморларга СЮЕ стандарт давоси негизида вена ичи темир препарати (венофер) ва рекомбинант эритропозтин (рЭПО) биргаликда қўлланилди. Буюрилиши керак бўлган венофер препарати дозаси темир препарати учун қабул қилинган махсус формула асосида ҳисобланиб, организмда ферритин кўрсаткичини меъёридалигини ҳисобга олган ҳолда 100 мг дан секин туйинтирувчи дозада (венофер учун қабул қилинган формуладаги темир захираси учун кўшиладиган 500 мг темир миқдори ҳисобланмади) вена ичига юборилди. Ушбу гуруҳ беморларида буйрак фаолияти бузилмаганлигини ҳисобга олиниб эритропозтин дори воситаси

2000 ХБ тери остига хафтасига 1 маратоба 1 ой давомида буюрилди. Эритропоезин дозаси гемоглобин миқдорини ошишига қараб назорат қилиб борилди. А ва Б гуруҳ беморларда ёш, жинс, СЮЕ ФС лари буйича ўзаро кескин фарқлар кузатилмади.

Лаборатор кўрсаткичлар бўйича даволашдан олдин гуруҳлар ўртасида ишонарли фарқлар аниқланмади. Ўтказилган олти ойлик даво чораларидан сўнг А гуруҳдаги беморлар гематологик кўрсаткичларининг бошланғич даврдагига нисбатан сезиларли ўзгариши кузатилди: гемоглобин $96,2 \pm 2,1$ г/л дан $118,1 \pm 4,7$ г/л га ($P < 0,01$) ошганлиги, шунингдек, қон зардобидаги темир миқдори $7,4 \pm 0,21$ ммоль/л дан $26,9 \pm 2,8$ ммоль/л га ($p < 0,01$), ферритин миқдори $178,9 \pm 8,5$ дан $298,4 \pm 5,46$ га ($p < 0,01$), трансферрин $1,3$ га ($P > 0,05$), sTfR миқдори $1,1$ ($P > 0,05$) ва гепсидин $1,4$ баробарга ($p > 0,05$) камайганлиги аниқланди. Б гуруҳдаги беморларда эса гемоглобин миқдори $93,9 \pm 2,4$ г/л дан $134,2 \pm 3,2$ г/л га ($P < 0,001$) юқори ишончли ошди. Қон зардобидаги темир миқдори $7,2 \pm 0,2$ ммоль/л дан $32,1 \pm 2,1$ ммоль/л га ($p < 0,001$), ферритин миқдори $172,3 \pm 4,5$ дан $310,6 \pm 5,4$ га ($P < 0,001$), трансферрин $4,1 \pm 1,3$ г/л дан $2,9 \pm 0,2$ га ($P < 0,05$), sTfR миқдори эса $1,4 \pm 0,14$ дан $1,12 \pm 0,2$ г/л га ($P > 0,05$) ва гепсидин $23,1 \pm 2,1$ нг/мл дан $8,2 \pm 0,4$ нг/мл га ($p < 0,001$) ўзгарганлиги аниқланди.

Шунингдек юрак ичи гемодинамик кўрстакичлар ўрганилганда даводан олдин А ва Б гуруҳ беморларида юрак қисқарувчанлик функциясини пастлиги, ЧҚҚОФ мос равишда $42,2 \pm 0,9$ ва $43,3 \pm 1,0$ % ги қайд этилди. Ўтказилган даво негизида ҳар иккала гуруҳ беморларида юрак ичи гемодинамик кўрсаткичларини ижобий томонга ўзгарган бўлсада Б гуруҳ беморларда ишончли ўзгаришлар кузатилди (5-жадвал).

Беморларнинг клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ) даво негизида А – гуруҳда $8,1$ дан $5,2$ ($p > 0,05$); Б – гуруҳда $7,9$ дан $3,2$ баллга ($p < 0,001$) ишонарли камайди. Ҳар иккала гуруҳ беморларида даволашдан олдинги ҳолатга нисбатан беморларнинг клиник ҳолати ижобий томонга силжиган бўлсада, А-гуруҳга нисбатан Б-гуруҳ беморларида ўзгаришлар юқори ишончли бўлди. Даво негизида беморларнинг ҳаёт сифати ҳам яхшиланиб, гуруҳларда мос равишда $48,7 \pm 2,6$ дан $37,3 \pm 3,1$ га ($p < 0,01$); $52,0 \pm 2,4$ дан $29,4 \pm 2,1$ баллга ($p < 0,001$) ишонарли камайиб, жисмоний юкламаларга чидамлилиги А гуруҳда $280 \pm 12,6$ дан $327,4 \pm 11,8$ метрга ($p < 0,01$); Б гуруҳда $291,4 \pm 9,3$ дан $371,4 \pm 8,2$ метрга ($p < 0,001$) ишонарли ошди. Ушбу ижобий ўзгаришлар ҳисобига СЮЕ ФС оғирлик даражаси А – гуруҳда $2,5$ дан $2,2$ ($p > 0,05$); Б – гуруҳда $2,5$ дан $1,9$ ($p < 0,001$) юқори ишончли камайиб, беморларнинг клиник ҳолати ва ҳаёт сифатини яхшиланишига эришилди. Шунингдек, даво негизида ҳар иккала гуруҳ беморларида артериал қон босими кўрсаткичлари меъерий кўрсаткичлар ҳолатига қайтиб, ўртача ЮҚС А гуруҳда $8,2$ та/дақиқа ($p < 0,05$), Б гуруҳда эса $19,7$ та/ дақиқа ($p < 0,001$) га камайганлиги қайд этилди.

**Сурункали касалликлар камқонлиги мавжуд А ва Б гуруҳи
беморларининг юрак гемодинамик кўрсаткичларини солиштирма
таҳлили динамикаси**

Кўрсаткичлар	А гуруҳ, n=30		Б гуруҳ, n=38	
	Дастлаб	6 ойдан сўнг	Дастлаб	6 ойдан сўнг
ЭхоКГ кўрсаткичлар				
СДХ, мл	182,5±3,9	180,6±3,7	174,4±3,6	161,4±3,3###*
ССХ, мл	97,9±2,2	95,2±2,9	92,7±2,9	82,6±2,5###*
ҚАТҚ, мм	10,6±0,1	10,5±0,1	10,8±0,1	10,6±0,1
ЧҚОДҚ, мм	13,2±0,2	13,1±0,2	12,9±0,1	12,6±0,1#*
ЧҚ ҚОФ, %	42,2±0,9	44,1±1,0	43,3±1,0	47,2±0,9###**
ЧҚМВИ, г/м ²	226,6±5,8	225,8±5,6	224,7±4,5	220,4±4,6
ЧҚДНҚ	0,41±0,01	0,40±0,1	0,39±0,01	0,37±0,01#
Клиник кўрсаткичлар				
САБ, мм.см.уст.	146,4±3,12	120,3±2,1***	145,4±3,03	118,6±2,3***
ДАБ, мм.см.уст.	83,6±3,14	78,6±1,3	84,5±1,21	79,8±1,2**
ЮҚС, та/дақиқа	86,5±2,14	78,3±1,1*	88,1±1,7	68,6±1,3###***

Изоҳ: *-фарқлар даволашдан олдин кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (*-p<0,05, **-p<0,01, ***p<0,001), #-фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли(#-p<0,05, ##-p<0,01, ###- p<0,001).САБ ва ДАБ- систолик ва диастолик артериал босим, ЮҚС- юрак қисқаришлар сони, СДХ – сўнгги диастолик ҳажм, ССХ – сўнгги систолик ҳажм, ЧҚМВИ – чап қоринча миокарди вазни индекси, ЧҚДНҚ – чап қоринча деворининг нисбий қалинлиги, ҚАТҚ – қоринчалар аро тўсиқ қалинлиги, ЧҚОДҚ – чап қоринча орқа девори қалинлиги, ЧҚҚОФ – чап қоринча қон отиш фракцияси, Е/А –эрта ва кечки диастолик тўлиш нисбати

Учинчи гуруҳ беморлар қон зардобиди темир, трансферрин сатурацияси ҳамда ЭПО миқдори камайган, ферритин ва sTfR миқдори меъёрида ҳамда коптокчалар фильтрацияси тезлиги (КФТ) пасайган (ўртача 62,3±2,3 мл/мин) 36 нафар (ўртача 62,3±1,2 ёш, 16 - СЮЕ II ФС, 20 - СЮЕ III ФС, 14 эркак ва 22 аёл) беморлардан иборат бўлиб, ўшбу гуруҳ ҳам ўз навбатида иккита кичик гуруҳга ажратилди. А-гуруҳ 16 нафар СЮЕ стандарт давоси билан биргаликда вена ичи темир препарати (венофер) препарати ферритин кўрсаткичини меъёридалигини ҳисобга олиб секин туйинтирувчи дозада буюрилди. Б-гуруҳ 20 нафар беморларига СЮЕ стандарт давоси негизида секин туйинтирувчи дозада темир билан эритропозитин биргаликда муолажалар олиб борилди. Ушбу гуруҳ беморларида эритропозитин дозаси буйрак фаолияти пасайганлигини ҳисобга олиниб 4000 ХБ буюрилиб, гемоглобин миқдорини ошишига қараб назорат қилинди.

Шунингдек, лаборатор ва феррокинетик кўрсаткичларга ўтказилган даво чораларини таъсири гуруҳлар орасидаги солиштирма таҳлили ўтказилганда, А-гуруҳ беморларда гемоглобин миқдори 90,6±1,3 г/л дан 126,3±1,2 г/л (p<0,01) га, зардобдаги темир миқдори 11,3±0,6 ммол/л дан 29,2±3,1 ммоль/лга (p<0,01), ферритин 168,6±24,2 дан 241,3±18,1 га (p<0,05),

трансферрин эрувчи рецептори эса $1,7\pm 0,01$ г/л дан $1,4\pm 0,04$ г/л га ўзгарганлиги аниқланди. Б- гуруҳдаги беморларда эса гемоглобин миқдори $91,2\pm 1,1$ г/л дан $132,3\pm 1,2$ г/л ($p<0,001$) га, зардобдаги темир миқдори $11,2\pm 0,7$ ммоль/л дан $32,2\pm 3,1$ ммоль/л ($p<0,001$) га ошганлиги, ферритин $162,4\pm 24,2$ дан $298,2\pm 16,3$ ($p<0,001$) га, эрувчи трансферрин рецептори $1,79\pm 0,1$ г/л дан $1,35\pm 0,3$ г/л га ўзгарганлиги қайд этилди. Хар иккала гуруҳ беморлари зардобдаги эритропоэтин миқдори солиштирма ўрганилганда даво негизида А-гуруҳ беморларда унинг миқдори $8,6\pm 1,2$ дан $14,6\pm 2,6$ mlU/ml ($p>0,05$) га ўзгарганлиги, Б- гуруҳда эса $8,2\pm 1,2$ дан $29,6\pm 2,4$ mlU/ml га ($p<0,001$) га ишончли ошганлиги кузатилди.

Шу билан бирга, гуруҳлар ўртасида ўтказилган даво чораларини коптокчалар фильтрациясига таъсири ўрганилганда А-гуруҳ беморларида динамикада унинг кўрсаткичи $64,3\pm 2,1$ мл/дақ/1.73м² дан $83,1\pm 1,2$ мл/дақ/1.73м² ($p<0,01$) га, Б-гуруҳда эса $61,6\pm 1,3$ дан $91,2\pm 1,4$ мл/дақ/1.73м² га ($p<0,001$) юқори ишончли ўзгарганлиги аниқланди.

Шундай қилиб, кузатувимиздаги А гуруҳ беморларида ЧҚ ҚОФ $43,2\pm 1,2\%$ дан $45,1\pm 1,02\%$ ($p>0,05$) га, СДХ $192,1\pm 9,4$ мл дан $189,2\pm 9,3$ мл ($p>0,05$) га, ССХ $104,2\pm 5,4$ мл дан $98,4\pm 5,2$ мл ($p>0,05$) га ўзгарди.

Ушбу кўрсаткичлар мос равишда Б гуруҳ беморларида ЧҚ ҚОФ $41,7\pm 1,3\%$ дан $46,2\pm 1,2\%$ ($p<0,05$) га, СДХ $195,2\pm 11,6$ мл дан $186,1\pm 9,4$ мл ($p<0,01$) га, ССХ $109,3\pm 5,7$ мл дан $92,6\pm 5,1$ мл ($p<0,001$) га ижобий ўзгаришлар кузатилди.

Буюрилган даво негизида хар иккала гуруҳда беморларнинг жисмоний юкламага чидамлилиги ошганлиги, 6 ДЮС нинг ўртача масофасини А – гуруҳда 18 % га, Б – гуруҳдагида 27 % га ($p<0,05$) ишончли ошганлиги аниқланди. Шунингдек, ҳаёт сифати яхшиланганлиги Миннесот сўровномасининг ўртача балли камайиши билан исботланди: А гуруҳидаги беморларда $53,6\pm 1,09$ дан $36,4\pm 1,37$ баллга ($p<0,05$), Б гуруҳдаги беморларда эса $52,4\pm 1,47$ дан $22,6\pm 1,46$ баллга ишонарли камайди ($p<0,01$).

СЮЕ мавжуд беморларнинг клиник ҳолати баҳоланганда дастлабки ҳолат бўйича А ва Б гуруҳлар ўртасида ишонарли фарқ аниқланмади ($P>0,05$). Ушбу кўрсаткич Б гуруҳдаги беморларда 5,2 дан 3 баллга, ($p<0,05$) камайди. А гуруҳдаги беморларда эса КХБШ баллари ишонарли камайди.

Шундай қилиб, кузатувимизда бўлган СЮЕ мавжуд беморларда даво негизида ЧҚ ремоделланиши регрессияси, беморлар клиник ҳолатини яхшиланиши, ҳаёт сифатини ижобий ўзгариши билан ҳамоҳанг бўлиб, венофер+эритропоэтин комбинацияси стандарт даво билан бирга қўлланилганда ижобий самарадан далолат беради.

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда ААФ гени полиморфизмини эритропоэтин билан боғлиқлигини ўрганиш ҳамда ташхислаш ва даволашга дифференциал ёндашиш» мавзусидаги диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сурункали юрак етишмовчилиги темир танқислик камқонлиги билан кечганда уни ташхислашда эрувчи трансферрин рецепторларини сезувчанлиги 96,8% ва махсуслиги 92% га тенглиги (AUC 0,931, 95% ДИ 0,552–0,750) аниқланди.

2. Сурункали касалликлар камқонлиги билан кечган сурункали юрак етишмовчилигида яллиғланиш цитокинларининг фаоллашиши гепсидин ҳосил бўлишининг кўпайишига олиб келиши ва уни ташхисий аҳамияти юқорилигини кўрсатди. Бунда унинг сезувчанлиги 94,3% ва махсуслиги 88% тенглиги (AUC 1,000, 98% ДИ 0,552–0,750) исботланди.

3. Сурункали юрак етишмовчилиги ренал камқонлик билан кечганда эритропоедин синтезининг бузилиши муҳимлиги, уни ташхислашдаги сезувчанлиги 91,2 % ва махсуслиги 85% тенглиги (AUC 0,854, 95% ДИ 0,552–0,750) асосланди.

4. Ренал камқонлиги билан кечган сурункали юрак етишмовчилигида ACE генининг II генотиби 1,6 [$\chi^2 = 4,45$; OR – 2,71; C.I. – 1,06–6,89; P<0,05] ҳамда I аллели 1,2 [$\chi^2 = 4,19$; OR – 2,1; C.I. – 1,03–4,3; P<0,05] эканлиги ва ушбу камқонлик ривожланиши билан ҳамоҳанглигини кўрсатди.

5. Турли этиологияли камқонлик билан кечган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда ACE гени I/D полиморфизмини II генотипини ташувчиларда ID ва DD генотипини ташувчи беморларга нисбатан қон зардобадаги эритропоедин миқдорини паст бўлиши исботланди (p<0,01).

6. Темир танқислиги камқонлиги билан кечган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларни даволашда стандарт муолажалар негизида томир ичига темир препарати веноферни 200 мг кунора тез тўйинтирувчи дозаларда юборилганда беморларнинг нафақат лаборатор кўрсаткичлари, балки клиник ҳолати 26,5 %, ҳаёт сифати 30,8 %, жисмоний юкламага чидамлилиги 54,8 % га ижобий ўзгариши тасдиқланди.

7. Сурункали касалликлар камқонлиги билан кечган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларни даволашда қон зардобадаги ЭПО кўрсаткичидан келиб чиқиб, стандарт даво негизида вена ичи темир препарати (венофер)ни секин тўйинтирувчи дозаси билан биргаликда эритропоедин 2000 ХБ ҳафтасига бир маротаба буюрилиши уларни клиник ва лаборатор ҳамда гемодинамик кўрсаткичларида ижобий ўзгаргаришлар кўзатилганлиги аниқланди.

8. Ренал камқонлик билан кечган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда қон зардобадаги ЭПО кўрсаткичини, буйракдаги ўзгаришларни инобатга олиб, стандар даво негизида томир ичи темир препарати (венофер)ни секин тўйинтирувчи дозаси билан эритропоедин 4000 ХБ ҳафтасига бир маротаба биргаликда қўлланилиши уларнинг клиник-функционал ҳолатини яхшиланиши (клиник ҳолати 46,3%, ҳаёт сифати 57,3%, жисмоний юкламага чидамлилик 48,6% га ижобий ўзгарди), коптокчалар фильтрацияси тезлигини 48,1% (p<0,001) кўпайишига олиб келиши исботланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019. Tib.64.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ТУРАКУЛОВ РУСТАМ ИСМАТУЛЛАЕВИЧ

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С АНЕМИЕЙ И ИЗУЧЕНИЕ
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПФ С ЭРИТРОПОЭТИНОМ**

14.00.06 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ (DSc) ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

ТАШКЕНТ -2021

Тема докторский диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2020.4.DSc/Tib486.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-сайте научного совета (www.cardiocenter.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Гадаев Абдигаффар Гадаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Абдуллаев Темур Атаназарович
доктор медицинских наук, профессор

Махмудова Азиза Джумаевна
доктор медицинских наук

Турсунов Хатам Хасанбоевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии. Адрес: 100052, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Осиё, 4. (+99871) 237 31 57, e-mail: info@cardiocenter.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (зарегистрирован № __). Адрес: 100052, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Осиё, 4. (+99871) 237 31 57.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от «__» _____ 2021 г.)

Р.Д. Курбанов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

Г.У. Муллабаева

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

А.Б. Шек

Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация к докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) - является важнейшей социально-экономической проблемой и считается одной из основных причин инвалидности и смертности по всему миру. Исследования последних лет подтвердили, что "...анемия также занимает ведущее место среди факторов, усугубляющих течение ХСН"¹. Наблюдения последних лет показали, что частота анемии среди пациентов с таким тяжелым осложнением колеблется от 4,1% до 61%, и эта цифра увеличивалась по мере возрастания функциональных классов (ФК) ХСН. Наличие анемии оказывает прямое негативное влияние на течение и исход ХСН, а также на качество жизни пациентов. В связи с этим, исходя из требований времени и практической медицины необходимо проведение исследований в области ранней диагностики и разработки альтернативного лечения ХСН, протекающей с анемией различной этиологии, а также на качество жизни больных. Это обуславливает необходимость дифференцированного подхода к альтернативной диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности, протекающей с анемией различной этиологии.

Во всем мире проводится ряд целевых научных исследований по изучению механизмов развития анемии при ХСН, ранней диагностики заболевания, разработки новых подходов к лечению. Всестороннее исследование причин анемии у пациентов с ХСН, а именно оценка распространенности аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена ACE и его роли в развитии заболевания, а также определение взаимосвязи между изменениями костного мозга и феррокинетики при анемии различной этиологии; усовершенствование методов лабораторных исследований, раннее выявление развития анемии, а также проведение мероприятий, направленных на улучшение качества жизни остаются актуальным направлением исследований этой проблемы. Таким образом, устранение анемии, приводящей к ухудшению течения ХСН и совершенствование мер по улучшению качества жизни и клинического состояния пациентов остается важной проблемой в практическом здравоохранении.

В нашей стране осуществляется широкий комплекс мер по оказанию качественной специализированной кардиологической помощи населению и внедрению высокотехнологичных методов в практическую медицину. В Республике определены необходимые задачи по повышению доступности и качества, оказываемых в стране медицинских и социально-медицинских услуг, формированию здорового образа жизни среди населения, по расширению внедрения в практику современных методов диагностики и лечения. Исходя из этого, считается важным проведение научных исследований для определения степени встречаемости полиморфизмов генов

¹ Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение//Кардиология. – 2018. - Т. 58(6S). - С.8-158.

в возникновении анемий различной этиологии, которые в настоящее время наблюдаются при хронической сердечной недостаточности, разработка альтернативных методов дифференциальной диагностики и лечения.

Данная диссертация в определенной степени служит реализацией задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию»², от 7 декабря 2018 г. № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении ПП-4063 от 18 декабря 2018 г. «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения», Постановлении ПП-4891 от 12 ноября 2020 г. «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики» и других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, посвященные особенностям течения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией, разработка критериев диагностики и лечения, проводятся в ведущих мировых исследовательских центрах и университетах, в частности в Department of Pathology and Medicine (США), Department of Heart Diseases Wrocław Medical University (Польша), Interventional Cardiology Research Office, Regina General Hospital, University of Saskatchewan (Канада), Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona (Италия), Max Super Specialty Hospital (Индия), Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова, Российской медицинской академии и Московском государственном медико-стоматологическом университете имени А.И. Евдокимова (Россия), Харьковской медицинской академии (Украина), Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии и Ташкентской медицинской Академии (Узбекистан).

Проведен ряд исследований по выявлению частоты возникновения анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ее неблагоприятного воздействия на течение заболевания и координации лечения, которые показали следующие результаты: течение ХСН с анемией

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», Сборник законодательных актов.

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании <http://www.sc.edu>, www.ucsf.edu, <http://www.utexas.edu>, <http://www.uark.edu>, <http://www.virginia.edu>, <https://www.uni-leipzig.de/en/>, <http://www.qmul.ac.uk>, www.rug.nl, www.tmu.edu.tw, www.mma.ru, www.tma.uz и др. источников.

различной этиологии неблагоприятно влияет на толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни и клинический статус пациентов (Department of Pathology and Medicine, Stanford University, США); было доказано, что повышенные уровни воспалительных цитокинов приводят к развитию анемии у пациентов с ХСН (Interventional Cardiology Research Office, Regina General Hospital, University of Saskatchewan, Канада); было обосновано снижение диагностической ценности феррокинетических показателей (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская медицинская академия и Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия). Кроме того, в нашей стране был проведен ряд научных исследований по разработке и координации лечения анемии при ХСН (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкентская медицинская академия).

Сегодня во всем мире проводятся исследования по следующим приоритетным направлениям диагностики и дифференцированного подхода к лечению хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией: оценка прогностической значимости растворимых рецепторов трансферрина, которые позволяют ионам железа, расположенным на внешней поверхности клетки, проникать внутрь клетки; обоснование влияния полиморфизмов DD, ID, Пгена I / D, кодирующего A5E на развитие анемии у пациентов узбекской национальности; ранняя диагностика анемии при ХСН и достижение эффективного дифференциального лечения с учетом механизмов ее патогенетического развития; использование уровня эритропоэтина сыворотки крови в качестве терапевтической цели при ХСН и ренальной анемией.

Степень изученности проблемы. Одной из важных задач в повышении качества и продлении жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью является своевременное выявление и лечение анемии, включая факторы, усугубляющие ее течение. Мета-анализ, проведенный Groenveld и соавторами, также показал, что при хронической сердечной недостаточности, связанной с анемией, уровень смертности был в два раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина.

На сегодняшний день причины и патогенез анемии, наблюдаемые у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, полностью не изучены. В существующей литературе указаны основные причины анемии при хронических заболеваниях, вызванных гемодилуцией, дисфункцией почек (кардиоренальный анемический синдром) и нарушениями обмена железа в организме, активацией нейрогуморальных, в том числе воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и др.), которые считаются основными причинами анемии.

В последние годы при изучении патогенеза хронической анемии особое внимание уделяется острофазовому белку гепсидину, который блокирует метаболизм железа в различных частях тела, включая энтероциты и макрофаги. Ряд других наблюдений также показал, что показатели гепсидина

достоверно высоки при анемии хронических заболеваний (АХЗ).[Anker S.D., 2018; Гадаев А.Г., 2019]. Однако, клинические рекомендации не содержат конкретных выводов по диагностике анемии при хронических заболеваниях [Мареев В. Ю., 2018; Рукавицын О.А., 2016]. Следовательно, ХСН требует исследования диагностического маркера, который позволяет диагностировать и проводить дифференциальный диагноз. Как отмечалось выше, анализ некоторых литературных данных подтверждает, что уровень смертности пациентов, у которых хроническая сердечная недостаточность протекает в сочетании с анемией, почти вдвое выше, чем у пациентов без анемии [Ватутин Н.Т., 2019; Anker S.D., 2018]. Следовательно, лечение анемии у этой группы пациентов приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества их жизни. Поэтому в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью важно учитывать наличие у них анемии, что имеет важное практическое значение [Costa E. et al. - 2018].

Согласно утверждениям американских ученых, при использовании эритропоэтина в сочетании с железом снижается продолжительность госпитализации пациентов, нормализуется состояние почек и улучшается кровоснабжение левого желудочка сердца [Swedberg K., 2013; Welsh P, 2018]. Полученные положительные результаты явились основанием для проведения рандомизированных клинических испытаний, получивших название высокомасштабных RED-HF [Peter van der Meer., 2018]. К сожалению, клинические исследования не показали значимых положительных результатов в отношении госпитализации и смертности пациентов, получавших эритропоэтин. Однако они подтвердили достоверное повышение риска тромбозов, эмболий и инсульта [Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. 2019]. Кроме того наблюдения показывают, что эритропоэтин в сыворотке крови служит важным прогностическим маркером. Как было отмечено выше, его высокий уровень в сыворотке крови вызывает множество неприятных состояний. Недостаток эритропоэтина в сыворотке крови пациентов с хронической анемией приводит к увеличению смертности среди них. Ряд научных исследований доказывает, что невозможно добиться положительного эффекта при внутривенном введении одного только препарата железа. Поэтому одновременный прием железа с эритропоэтином остается одной из самых актуальных проблем на сегодняшний день.

Анализ изученной литературы подтверждает, что наличие анемии усугубляет течение хронической сердечной недостаточности, что резко отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов. Поэтому более тщательное изучение механизмов его развития, выбор терапии помимо стандартных препаратов - одна из актуальных задач медицины.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Исследование диссертации проводилось в соответствии с планом НИР Ташкентской медицинской академии в рамках «Разработки новых методов улучшения диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней» (2017-2020 гг.).

Целью исследования является изучение связи полиморфизма гена ACE с уровнем эритропоэтина при хронической сердечной недостаточности, протекающей с анемией и усовершенствование дифференциального подхода к диагностике и лечению.

Задачи исследования:

сравнительный анализ сывороточного железа, трансферрина, ферритина, гепсидина и эритропоэтина у пациентов ХСН в сочетании с анемией различной этиологии;

оценка диагностической ценности растворимого рецептора трансферрина в сыворотке при определении причин ХСН с анемией;

изучение изменений в костном мозге, при течении ХСН в сочетании с анемией;

оценка частоты встречаемости полиморфизмов I/D гена ACE у пациентов с анемией и ХСН различной этиологии, изучение взаимосвязи между уровнями эритропоэтина;

разработка рекомендаций по диагностике и альтернативному лечению хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией различной этиологии;

оценка влияния дифференцированного подхода к лечению на клиническое состояние, качество жизни и устойчивость пациентов к физическим нагрузкам на основе показателей, изученных при хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией.

Объектом исследования было 203 больных со II и III функциональными классами ХСН, развившейся на фоне ишемической болезни сердца; пациенты лечились в отделениях кардиологии и кардиореабилитации многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в 2018-2021 гг.

Предметом исследования явились иммунологические, биохимические и генетические анализы венозной крови пациентов и ее сыворотки, а также биоптаты костного мозга.

Методы исследования. В диссертации использованы клинические, биохимические (сывороточное железо, ферритин), иммуноферментные (рецептор растворимого трансферрина, эритропоэтин), инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ), генетические (I/D полиморфизм гена ACE) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Выявлено достоверное увеличение показателей растворимых рецепторов трансферрина параллельно степени тяжести заболевания у больных ХСН с железодефицитной анемией, а также обозначена его роль в ранней дифференциальной диагностике и профилактике неблагоприятных осложнений, дана оценка значимости эффективности дифференцированного подхода к лечению;

Определено значение полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в развитии анемии у лиц узбекской национальности с хронической сердечной недостаточностью;

Впервые изучен уровень эритропоэтина у больных с генотипом II, ID и DD полиморфизма I/D гена ACE, выявлено, что больные с генотипом II чаще подвержены развитию ренальной анемии.

Усовершенствован алгоритм по альтернативному лечению пациентов с анемией различной этиологии на фоне хронической сердечной недостаточности с учетом феррокинетических параметров у больных, получающих стандартное лечение.

Практические результаты исследования следующие:

было доказано, что при хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией различной этиологии важную роль играет анализ уровней растворимых рецепторов трансферрина в сыворотке крови наряду с феррокинетическими параметрами в целях обеспечения назначения альтернативного патогенетического лечения;

Доказано что, при течении ХСН с анемиями различной этиологии в зависимости от частоты встречаемости полиморфизма гена ACE, количественных показателей растворимого рецептора трансферрина, эритропоэтина, гепсидина целесообразно назначение внутривенно препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина в качестве противоанемической терапии. Данный подход улучшает внутрисердечную гемодинамику, клиническое состояние и качество жизни, а также толерантность к физическим нагрузкам больных ХСН с анемией.

Достоверность результатов исследования определяется правильностью теоретического подхода и методов, использованных в исследовании, методологической точности, достаточностью отбора материала, количеством обследованных больных, современностью используемых методов, обработанностью при помощи необходимых клинических, биохимических, иммуноферментных, инструментальных, генетических и статистических методов, анализированием клинических, патогенетических и генетических аспектов развития анемии различной этиологии при хронической сердечной недостаточности, сравнением зарубежных и отечественных исследований в разьяснении мероприятий, направленных на альтернативную диагностику и лечение заболевания, утверждением сделанных заключений и полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что, когда ХСН протекает в сочетании с анемией, полиморфизм I/D гена ААФ с помощью полимеразной цепной реакции определяет количество растворимого рецептора трансферрина в сыворотке с помощью иммуноферментного анализа, дающего более точную информацию о причинах анемии, чем другие неинвазивные методы, что дает возможность оценить эффективность назначенного патогенетического лечения.

Практическое значение результатов исследования заключается в том, что применение в практику рекомендаций, составленных на основе полученных результатов, приводит к эффективному устранению анемии при

ХСН, замедлению его развития, предотвращению неприятных осложнений, которые могут возникнуть в результате заболевания, а также дает возможность альтернативности лечения. Используя эти результаты, можно предотвратить повторную госпитализацию больных и возможные случаи смертности, повысить качество жизни и устойчивость к физическим нагрузкам, а также добиться увеличения продолжительности жизни.

Внедрение результатов исследования. На основании сделанных заключений и выводов проведенных исследований, посвященных полиморфизму генов ACE и встречаемости аллелей у больных ХСН протекающей с анемией различной этиологии, а также определении количества растворимых рецепторов трансферрина и эритропоэтина в сыворотке крови и проведенного в результате этого дифференцированного подхода к диагностике и лечению:

Утверждена методическая рекомендация «Алгоритм диагностики анемии при хронической сердечной недостаточности различной этиологии» (Заключение Минздрава № 8н-р/76 от 2021 28 января). Методологическая рекомендация предоставила возможность дифференцированного подхода к диагностике этиологии анемии, вызванной хронической сердечной недостаточностью и возможность проведения мониторинга течения вышеуказанных патологических состояний;

Утверждена методическая рекомендация «Алгоритм лечения хронической сердечной недостаточности при анемиях различной этиологии» (Заключение Минздрава № 8н-р/75 от 2021 28 января). Данная методическая рекомендация помогает выбрать тактику дифференцированного подхода к лечению пациентов с ХСН в сочетании с анемией;

Результаты систематического анализа сравнительной диагностики хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией и дифференцированного подхода к лечению внедрены в лечебную практику в отделении кардиологии и кардиореабилитации многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, Республиканской клинической больницы № 2. (Справка Минздрава за № 8 н-д/60 от 2021 17 февраля). Примененные результаты помогли определить вероятность прогрессирования заболевания, что позволило сократить сроки пребывания больных в стационаре и улучшить качество жизни.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 7 научных конференциях, в том числе на 3 международных и 4 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации подготовлено 27 научных статьи, в том числе 14 статей в научных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций ВАК РУз, в том числе 11 в национальных и 3 в зарубежных.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации 190 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, обзор зарубежной научной литературы по теме диссертации, излагаются научная новизна и раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Современные взгляды на возникновение и течение анемии при хронической сердечной недостаточности»** посвящена анализу зарубежной и отечественной литературы. В ней освещены важные патогенетические и генетические связи в развитии и течении анемии при хронической сердечной недостаточности, основные обследования и лечебные мероприятия, в частности, развитие анемии хронических болезней вследствие активации нейрогуморальных факторов у пациентов, современные взгляды на роль растворимых рецепторов трансферрина в диагностике абсолютной и относительной железодефицитной анемии, выяснена роль полиморфизма гена ААФ в течении ХСН в сочетании с анемией, определен ряд вопросов, требующих последовательного изучения, обоснована актуальность работы и важность изучения выбранной темы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки клинических, патогенетических и генетических аспектов течения анемии различной этиологии при хронической сердечной недостаточности»** представлены объект, предметы и исследования, примененные статистические методы.

Для исследования отобрано 203 пациента с ХСН, развившейся на основе ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), которые были разделены на две группы: с анемией и без анемии. Группа больных с ХСН в сочетании с анемией была далее подразделена на следующие подгруппы в зависимости от их феррокинетических параметров. Группа пациентов с ХСН, протекающей с абсолютной железодефицитной анемией (ЖДА), состояла из 53 больных, средний возраст которых составил $63,4 \pm 1,2$ года, из них мужчин - 22 (41,5%) и женщин - 31 (58,5%). При исследовании ХСН в группах по ФК - ФК II составили 24 (45,3%) и ФК III 29 (54,7%) пациентов. В этой группе были выявлены больные с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) - 26 (49%), аортокоронарным шунтированием (АКШ) или стентированием - 6 (11,3%), ожирением - 16 (30,1%), сахарным диабетом II типа (СД II типа) - 4 (7,5%), атрофическим гастритом - 43 (81,1%).

Группа пациентов с ХСН, протекающей с анемией хронических заболеваний «ХСН+АХЗ» состояла из 68 больных, средний возраст которых составил $64,1 \pm 0,9$ года, мужчины - 33 (48,5%) и женщины - 35 (51,4%), среди них 28 (41,2%) пациентов II ФК и 40 (58,8%) пациентов III ФК. Кроме того у

49 (72) человек из этой группы выявлено - (ПИКС), АКШ или стентирование - 8 (11,7%), ожирение - 24 (35,2%), СД II типа - 5 (7,3%) атрофический гастрит - 7 (10,2%).

В группу больных с ХСН и ренальной анемией, у которых развились хроническая сердечная недостаточность и нарушение функции почек, вошли 36 пациентов со средним возрастом $64,0 \pm 1,2$ года, 13 мужчин (36,1%) и 23 женщины (63,9%). При исследовании ХСН в группах по ФК, количество больных с ФК II составило 15 (41,6%) и ФК III - 21 (58,3%) пациентов. В этой группе количество больных ПИКС - 19 (52,7%), перенесшие АКШ или стентирование - 3 (8,3%), ожирение - 21 (58,3%), СД II типа - 5 (13,8%), атрофический гастрит - 4 (11,1%).

В качестве контрольной группы было отобрано 46 пациентов с ХСН без анемии. Их средний возраст составил $64,2 \pm 1,3$ года, из них мужчин - 27 (58,6%), женщин - 19 (41,3%), 25 (54,3%) из которых составили II ФК и 21 (45,7%) - III ФК. В этой группе были выявлены больные с ПИКС - 22 (47,8%), перенесшие АКШ или стентирование - 7 (15,2%), с ожирением - 19 (41,3%), с СД II типа - 4 (8,6%), атрофическим гастритом - 1 (2,1%).

Основная группа пациентов, участвовавших в исследовании, во время стационарного лечения получала 200 мг комплекса гидроксида железа III и сахарозы (венофера) внутривенно в качестве антианемического препарата, используя индивидуальный подход на основе стандартного лечения, рекомендованного Европейской ассоциацией кардиологов. Рекомбинантный ЭПО назначали совместно с препаратом железа. Его дозу титровали исходя из уровня гемоглобина и функционального состояния почек. Пациентам контрольной группы назначено общепринятое стандартное лечение ХСН.

У всех пациентов, находящихся под наблюдением, до и после 6 месяцев начала лечения были проведены общеклинические, биохимические и иммуноферментные анализы для определения уровня сывороточного железа, ферритина, трансферрина, гепсидина, эритропоэтина, растворимого рецептора трансферрина, ИЛ-6, ФНО- α и инструментальные тесты - ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), было оценено их клиническое состояние (модификация В. Ю. Мареева, 2000 г.), качество жизни (опросник Миннесот, T. Rector, J. Cohn, 1985), толерантность к физическим нагрузкам (тест шестиминутной ходьбы). ЭхоКГ была проведена трансторакальным методом на датчике PHILIPS Affiniti 70 (Германия) сектором S 5-1 МГц. Иммуноферментные анализы выполнены в Республиканском педиатрическом научно-практическом медицинском центре, генетические анализы - в лаборатории биотехнологии Центра передовых технологий Министерства инновационного развития Республики Узбекистан.

Для статистической обработки данных, полученных в ходе исследования, использовалось программное обеспечение SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Были рассчитаны среднее арифметическое и стандартные отклонения ($M \pm m$) значений, приведенных во всех таблицах. Категориальные переменные выражаются в виде чисел (в процентах). Соответственно выполнялась непараметрическая статистика. Сравнения между группами

оценивались с помощью теста Манна-Уитни с использованием квадрата Хи для непрерывных переменных и переменных категорий. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона и определения его значимости на основе таблиц надежности. В исследовании был использован многомерный пошаговый регрессионный анализ для определения степени корреляции феррокинетических параметров.

Кроме того, был проведен ROC-анализ для качественной оценки роли каждого лабораторного показателя в диагностике хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией различной этиологии.

В третьей главе диссертации, называемой «Сравнительная оценка лабораторных показателей больных хронической сердечной недостаточностью с анемией различной этиологии», изучались лабораторные показатели у больных ХСН в сочетании с анемией и без нее.

Больные, участвовавшие в исследовании, изначально были разделены на 3 группы: ХСН+ЖДА, ХСН+АХЗ, ХСН+РА по клиническим и лабораторным параметрам, и их различия в сывороточных феррокинетических и растворимых рецепторах трансферрина были сравнительно проанализированы

При анализе лабораторных показателей пациентов, находящихся под наблюдением, выявлено следующее (таблица 1).

Таблица 1

Гематологические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с анемией и без анемии

Показатели	ХСН + ЖДА (n=53)	ХСН + АХЗ (n=68)	ХСН + РА (n=36)	ХСН без анемии (n=46)
Гемоглобин, г/л	101,4±0,9***	96,3±0,7***	90,9±0,6***	135,8±1,05
Гематокрит, %	36,3±0,62***	35,8±0,82***	34,2±0,24***	40,9±0,37
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,7±0,04***	3,7±0,02***	3,6±0,04***	4,3±0,04
ЭЧТ, мм/час	15,7±1,09***	21,6±0,75***	20,4±2,12***	12,5±1,07
Креатинин, моль/л	79,9±3,27***	77,4±2,46***	126,8±4,6***	69,9±3,21
Железо в сыворотке, моль/л	7,9±0,2***	9,8±0,3***	11,6±0,6***	25,4±0,7
Ферритин, мкг/л	82,2±2,9***	188,6±6,7***	164,6±8,5***	348,5±8,7
Трансферрин, г/л	4,9±0,2***	3,1±0,1	3,3±0,1	2,9±0,1
Сатурация трансферрина, %	12,1±2,2***	12,6±2,1***	16,3±2,2***	26,3±1,9
Гепсидин, нг/мл	8,1±0,4***	23,7±0,4***	14,8±0,3***	5,1±0,2
Эритропоэтин, mIU/ml	43,4±2,3***	10,4±0,5***	8,5±0,5***	22,8±0,9
Растворимый рецептор трансферрина мг/л	4,1±0,08***	1,9±0,06**	1,7±0,1	1,3±0,05

Примечание: * - различия достоверны относительно контрольной группы (* - P <0,05, ** - P <0,01, *** - P <0,001).

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с анемией показал, что сывороточное железо, ферритин, показатели сатурации трансферрина у пациентов с ХСН+ЖДА заметно снизились по сравнению с другими группами ($p < 0,001$).

В группах с ХСН+АХЗ и ХСН+РА несмотря на то, что уровень ферритина, который представляет собой запасы железа, в норме, наблюдалось снижение насыщения железом и трансферрином в сыворотке крови ($p < 0,05$). Это, в свою очередь, указывало на наличие функционального дефицита железа в этих группах.

Известно, что выработка эритропоэтина (ЭПО) увеличивается в ответ на гипоксические процессы в организме. Напротив, при воспалительной анемии блокируется выработка ЭПО и гена ЭПО. Следует отметить, что при развитии почечной недостаточности нарушается обратная линейная зависимость между уровнем ЭПО в сыворотке и показателем гемоглобина. В результате синтез ЭПО не увеличивается пропорционально степени тяжести анемии, развивается неэффективный эритропоэз, сопровождающийся внутрикостномозговым гемолизом и сокращением жизненного цикла эритроцитов.

Содержание эритропоэтина в сыворотке было значительно выше в группе ХСН+ЖДА, чем в остальных группах, и составило $43,4 \pm 2,3$ мIU / мл ($p < 0,001$). В группах ХСН+АХЗ и ХСН+РА отмечалось снижение показателей на 31,6% и 49,8% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, то есть на $10,4 \pm 0,5$ и $8,5 \pm 0,5$ мIU / мл соответственно.

На основании приведенных выше данных можно сделать вывод, что большинство пациентов старшего возраста имеют сложную клиническую картину и сопутствующие заболевания, а учитывая распространенность коморбидных состояний, классические формы железодефицитной анемии и анемий других этиологий встречаются редко. Из вышесказанного можно отметить, что компенсаторное повышение ферритина, являющегося золотым стандартом диагностики анемии в ХСН, приводит к путанице при диагностике дефицита железа в организме. По этой причине, чтобы оценить истинное состояние дефицита железа у пациентов этой группы, было изучено количество растворимых рецепторов трансферрина в сыворотке крови и проведен его сравнительный анализ между группами.

В группе ХСН+ЖДА составило $4,1 \pm 0,08$ г/л, а в группах ХСН+АХЗ и ХСН+РА соответственно $1,9 \pm 0,06$ и $1,7 \pm 0,1$ г/л, в контрольной группе его количество составило $1,3 \pm 0,05$ г/л. В нашем исследовании количественное значение растворимого рецептора трансферрина по сравнению с пациентами с ХСН+ЖДА в группах ХСН+АХЗ и ХСН+РА 47,7% ($p < 0,001$) и 54,2% ($p < 0,001$) соответственно, в контрольной группе без анемии оказался убедительно высоким на 56,5% ($p < 0,001$). В таблице 2 показана корреляционная зависимость растворимого рецептора трансферрина с феррокинетическими показателями сыворотки.

Таблица 2

Корреляционная зависимость растворимого рецептора трансферрина (sTfR) с феррокинетическими показателями сыворотки

Показатели	ХСН+ЖДА n=53	ХСН+АХЗ n=68	ХСН+РА n=36	Контрольная гр n=46
sTfR + гемоглобин	r=-0,634 p<0,001	r=-0,410 p<0,001	r=-0,202 p=0,237	r=-0,134 p=0,376
sTfR + железо	r=-0,613 p<0,001	r=-0,634 p<0,001	r=-0,733 p<0,001	r=0,037 p=0,807
sTfR + трансферрин	r=0,297 p<0,031	r=-0,187 p=0,128	r=0,050 p=0,772	r=-0,038 p<0,800
sTfR + ферритин	r=-0,436 p<0,001	r=-0,140 p=0,255	r=-0,109 p<0,163	r=-0,496 p<0,001
sTfR + гепсидин	r=-0,634 p<0,001	r=-0,634 p<0,001	r=-0,634 p<0,001	r=-0,634 p<0,001
sTfR + ЭПО	r=0,512 p<0,001	r=0,185 p=0,132	r=0,193 p=0,260	r=0,176 p=0,243

При анализе корреляционной зависимости между sTfR и указанными выше феррокинетическими параметрами у наблюдаемых пациентов, sTfR является умеренно обратимым у пациентов с группой ХСН+ЖДА с активными биологическими веществами, включая ферритин, что свидетельствует о дисбалансе метаболизма железа в организме ($r = -0,436$, $p < 0,001$), не было достоверной корреляции в группе ХСН+АХЗ $r = -0,140$ ($p > 0,05$) и соответственно, у пациентов в группе ХСН+РА $r = 0,109$ ($p = 0,163$) (2 таблица).

Кроме того, когда корреляционная зависимость sTfR между сывороточным железом и трансферрином изучалась между группами, количество сывороточного железа во всех трех группах составляло $r = -0,613$, $p < 0,001$, $r = -0,634$, $p < 0,001$ и $r = -0,733$, $p < 0,001$ соответственно, обнаружена сильная обратная корреляция. Слабая отрицательная корреляция sTfR с показателями трансферрина отмечена в группе ХСН + ЖДА ($r = -0,297$, $p = 0,031$; $r = -0,187$, $p = 0,128$ и $r = -0,050$, $p = 0,772$ соответственно), а в остальных группах достоверной корреляции не выявлено.

Когда полученные данные были изображены в виде кривой ROC, было определено следующее. В группе ХСН+ЖДА sTfR имел самую высокую AUC (AUC 0,661, 95% DI 0,552–0,750), за ним следовали ферритин (AUC 0,655, 95% DI 0,559–0,751) и железо (AUC 0,636, 95% DI 0,536–0,737) (рисунок 1).

Для сравнения: трансферрин (AUC 0,492, 95% DI 0,389–0,595) и гепсидин (AUC 0,398, 95% DI 0,389–0,510) при изучении показали значительно более низкую AUC.

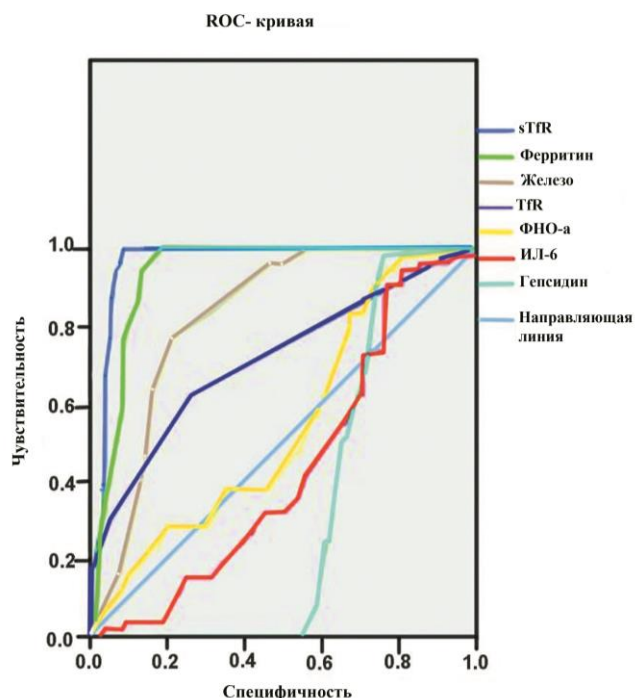


Рисунок 1. ROC-анализ в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью с железодефицитной анемией

А также максимальная чувствительность растворимого рецептора трансферрина составила 96,8%, а специфичность - 92%, пороговое значение - PPV 59% и NPV 71% равна 2,36. Наивысшая чувствительность сывороточного ферритина составила 67,3%, а специфичность - 67,9% с предельным значением 195 для PPV 27% и NPV 38%. Предел насыщения трансферрина при максимальной чувствительности 61,8% и специфичности 62% составил 28,5 с PPV 32% и NPV 44%.

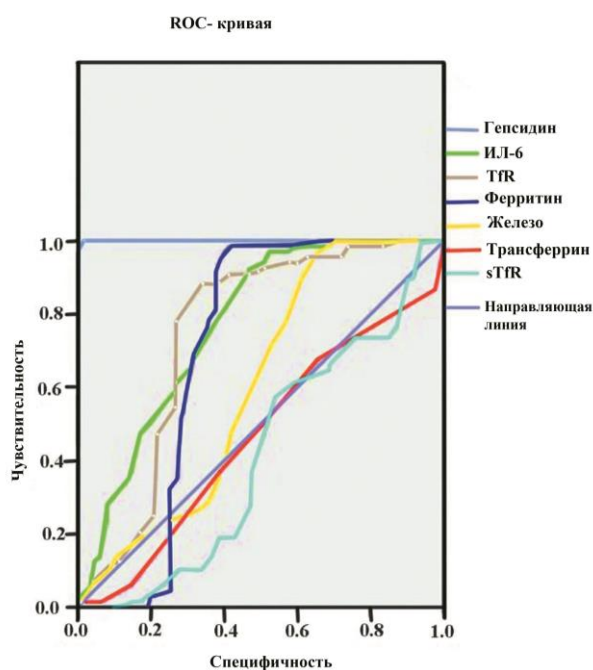


Рисунок 2. ROC-анализ группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью с анемией хронических заболеваний.

В группе ХСН+АХЗ у гепсидина была самая высокая AUC (AUC 1,000, 98% DI 0,852–1,250), за ним следовали ИЛ-6 (AUC 0,655, 95% DI 0,559–0,751) (рисунок 2).

В этой группе самая высокая чувствительность гепсидина составила 94,3%, а специфичность - 88%, пороговое значение - 12,3 при PPV 60% и NPV 72%. Наивысшая чувствительность сывороточного ИЛ-6 составила 66,3%, а специфичность - 61,9%, с пороговым значением 14,2 с PPV 27% и NPV 38%.

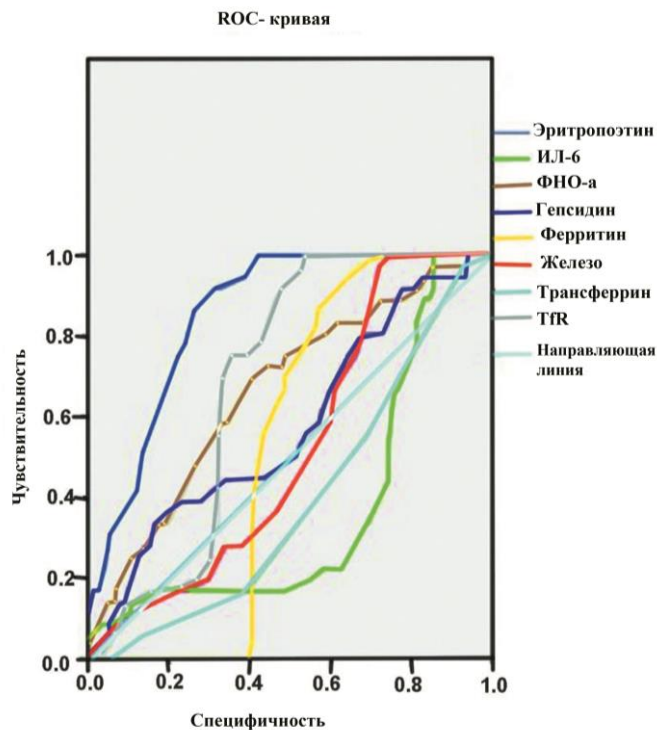


Рисунок 3. ROC-анализ группы пациентов с хронической сердечной недостаточностью с ренальной анемией.

В группе пациентов с ХСН+РА эритропоэтин имел самую высокую AUC (AUC 0,854, 95% ДИ 0,650–0,752), за ним следовал ИЛ-6 (AUC 0,655, 95% ДИ 0,559–0,751) и ФНО-α (AUC 0,636, 95% ДИ 0,536–0,737) (рисунок 3). В этой группе максимальная чувствительность эритропоэтина составила 91,2%, специфичность - 85%, пороговое значение - 22,3 при PPV 56% и NPV 28%.

Как упоминалось в обзоре литературы, растворимые рецепторы трансферрина указывают на истинный дефицит железа в организме. Как было отмечено выше, в организме больных ХСН под влиянием хронических гипоксических процессов повышаются воспалительные цитокины, что в свою очередь влияет на лабораторные показатели анемии, приводит к ряду недоразумений в диагностике. Поэтому при изучении факторов, влияющих на этот показатель, в многофакторном пошаговом регрессионном анализе было обнаружено, что у пациентов с ХСН + ЖДА снижение гемоглобина до - 0,043 г/л и железа до -0,095 ммоль/л привело к увеличению растворимого трансферрина на 1 г/л. Группа пациентов с ХСН+АХЗ показала повышение количества ИЛ-6 до 0,066 нг/мл и ФНО-α до 0,104 нг/мл а также увеличение гепсидина до 1 нг/мл.

Увеличение содержания ФНО- α на 0,043 нг/мл и снижение содержания железа на -0,044 ммоль/л в группе пациентов с ХСН+РА привело к снижению содержания ЭПО на 1 мЛУ / мл.

Кроме того, была выборочно изучена и сравнена биопсия костного мозга 38 больных из трех групп пациентов.

При оценке изменений костного мозга 14 пациентов в группе ХСН + ЖДА выявлены следующие изменения (рисунок 4). Соотношение миелоидных эритроидных клеток сместилось в сторону миелоидных клеток [$\chi^2 = 4,3$; $p=0,037$]. Определены малочисленные полиморфно ядерные лейкоциты [$\chi^2 = 4,8$; $p=0,028$], плазматические и гистоцидные клетки, а также небольшое количество лимфоцитов [$\chi^2 = 5,4$; $p=0,021$]. Таким образом сидеробласты составили $6,1 \pm 0,2\%$.

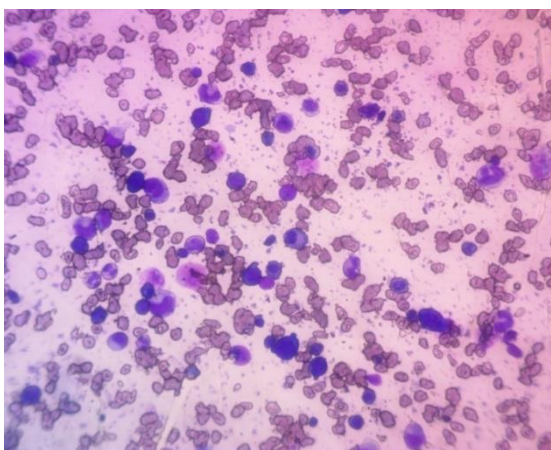


Рисунок 4. Картина биоптата костного мозга больных хронической сердечной недостаточностью, протекающей с железодефицитной анемией.

Соотношение миелоидного эритроида при биопсии костного мозга у 16 пациентов в группе ХСН + АХЗ было нормальным. Эритроидные клетки нормальные, взаимосвязаны друг с другом (рис. 5). В многочисленных полиморфно ядерных лейкоцитах [$\chi^2 = 7,4$; $p=0,007$], плазматических и гистоцидных клетках, а также в большом количестве лимфоцитных клеток [$\chi^2 = 7,7$; $p=0,006$] были выявлены изменения, похожие на хронические воспалительные процессы. Сидеробласты составили $15,2 \pm 0,3\%$.

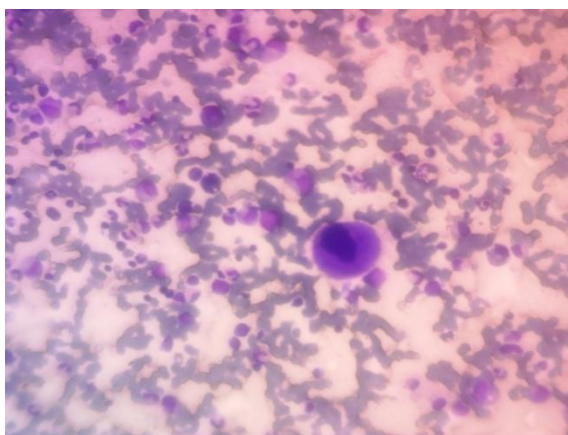


Рисунок 5. Картина биоптата костного мозга больных хронической сердечной недостаточностью, протекающей с анемией хронических заболеваний.

Пункция грудины была произведена 8 пациентам в группе ХСН + РК (рис. 6).

Изменения в пункции у лиц этой группы следующие: миелоидно-эритроидное соотношение уменьшилось в соотношении 1:1, все эритроидные клетки были патологической формы [$\chi^2 = 8,3$; $p=0,004$], центральная часть истончена, гипоглобулинемия, т.е. гипопигментация.

Созревание клеток нарушено [$\chi^2 = 7,9$; $p=0,005$], что свидетельствует о сильном гипоксическом процессе. Обнаружены полиморфноядерные лейкоциты. Сидеробласты составили $12,4 \pm 0,1\%$.

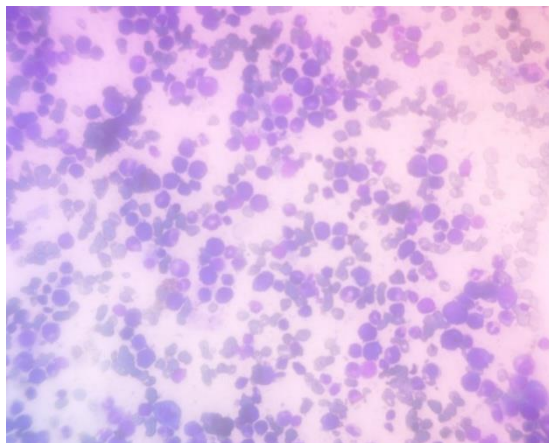


Рисунок 6. Картина биоптата костного мозга больных хронической сердечной недостаточностью, протекающей с ренальной анемией.

Также, в группах ХСН+АХЗ и ХСН+РА среднее количество сидеробластов составило 10-20%, что показывает наличие функционального дефицита железа. В группе ХСН+ЖДА количество сидеробластов было менее 10%, что показывает наличие абсолютного дефицита железа.

Таким образом, биопсия грудины показала, что в каждой группе протекал хронический воспалительный процесс, а также характерные для анемии изменения. Это, в свою очередь, подтверждает изменения лабораторных показателей и активацию провоспалительных цитокинов.

В четвертой главе диссертации «**Диагностическая роль полиморфизмов гена ACE в течение хронической сердечной недостаточности с анемией**» описывается роль полиморфизмов гена АПФ в развитии заболевания.

На этом этапе нашего исследования мы изучили значение полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента при ХСН различной этиологии. Контрольную группу составили 40 здоровых людей узбекской национальности. У наблюдаемых здоровых пациентов и пациентов с хронической сердечной недостаточностью с анемией и без анемии при определении количества встречаемости полиморфизма генотипов II, ID и DD I/D полиморфизма гена ACE, их распространенность в контрольной группе, состоящей из здоровых лиц, составила 42,5, 40 и 17,5% соответственно. В группе ХСН, протекающей без анемии генотипы полиморфизма I/D выявлены у 15,2% - II, 39,1% - ID и 45,7% - DD. Если в контрольной группе аллель I и D I/D полиморфизма этого гена был обнаружен в 62,5% случаев и

в 37,5% случаев соответственно, то в группе с хронической сердечной недостаточностью без анемии эти показатели выявлены в 34,8% I и 65,2% случаев аллелей D (таблица 3).

Таблица 3

Степень распространения аллелей и генотипов полиморфного маркера I/D гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и в контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество встречаемости аллеля и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	ХСН без анемии n=46 (%)		Контрольная группа n=40 (%)					
I	32	34,8	50	62,5	13,18	0,001	0,32	0,17 0,60
D	60	65,2	30	37,5	13,18	0,001	3,125	1,67 5,83
I/D	18	39,1	16	40,0	0,007	0,933	1,038	0,434 2,485
D/D	21	45,7	7	17,5	8,0	0,005	3,96	1,455 10,774
II	7	15,2	17	42,5	7,9	0,005	0,243	0,088 0,673

Примечание – OR (относительная возможность) при показателе > 1 указывает на то, что вероятность развития заболевания высока; CI - 95%интервал достоверности, когда оба показателя выше или ниже 1, достоверность показателей равна $p < 0,05$; χ^2 – хи квадрат – знак качества в группах, P – достоверность показателей.

Аллель D [$\chi^2=13,2$; OR–3,125; 95% достоверность расстояния C.I.- 1,67–5,83; $p<0,001$] и генотипы DD [$\chi^2 =8,0$; OR–3,96; C.I. –1,455–10,774; $p<0,005$] встречались соответственно в 1,7 и 2,6 раза выше у пациентов с ХСН без анемии, чем в контрольной группе и определено, что существует высокая вероятность развития заболевания при их наличии. Аллель I [$\chi^2 =13,18$; OR - 0,32; C.I.- 0,17 - 0,60; $P<0,001$] и генотип II [$\chi^2 =7,9$; OR– 0,243; C.I.- 0,088 - 0,673; $P=0,005$] соответственно были в 1,8 и 2,8 раза ниже у пациентов с ХСН без анемии, чем у пациентов в контрольной группе и было обнаружено, что они обладают в надежной степени протективным защитным эффектом при возникновении болезни. Достоверной связи между генотипом ID и риском развития ХСН не установлено [$\chi^2 =0,007$; OR–1,038; C.I.-0,434–2,485; $p=0,933$].

При изучении у пациентов с ХСН в сочетании анемией степени распространенности генотипов I/D полиморфизма и аллелей гена ACE при различных анемиях, было определено следующее:

При сравнении аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена ACE в группах ЖДА, АХЗ и РА (таблица 4) D аллел ва DD генотип 3-группы по

отношению к 1 группе (49 против 64,1) 15,1% ($p < 0,05$) и (36 против 47,1) 11,1% ($p = 0,3$), по отношению ко 2 группе (49 против 62,5) 13,5% ($p < 0,05$) и (36 против 45,5) 9,5% ($p = 0,35$) встречалось реже.

I аллел и II генотип 3 группы по сравнению с 1 ой (51 против 36) 15% ($p < 0,05$) и (39 и 18,8 20,2% ($p < 0,05$), по сравнению со 2ой группой (51 против 37,5) 13,5% ($p < 0,05$) и (39 против 25) 14% ($p < 0,05$) встречалось достоверно чаще (таблица 4).

Таблица 4

Степень встречаемости гена ангиотензин превращающего фермента I/D- полиморфизма аллелей и генотипов при анемия различной этиологии у больных хронической сердечной недостаточностью

Аллел и генотип	Встречаемость аллелей и генотипов, %		P	Встречаемость аллелей и генотипов, %		P	Встречаемость аллелей и генотипов, %		P
	Группа ХСН+ЖДА	Группа ХСН+АХЗ		Группа ХСН+ЖДА	Группа ХСН+РА		Группа ХСН+АХЗ	Группа ХСН+РА	
I	35,8	40,4	0,467	35,8	77,8	0,001	40,4	77,8	0,001
D	64,2	59,6	0,467	64,2	22,2	0,001	59,6	22,2	0,001
I/D	33,9	27,9	0,475	33,9	22,2	0,23	27,9	22,2	0,53
D/D	47,2	45,6	0,86	47,2	11,1	0,001	45,6	11,1	0,001
I/I	18,9	26,5	0,32	18,9	66,7	0,001	26,5	66,7	0,001

Согласно полученным статистическим данным, II генотип и I аллель I/D полиморфизма гена ACE встречается чаще у больных ХСН+РА, чем АХЗ и ЖДА и это указывает на то, что у больных ХСН высокий риск заболеть ренальной анемией. Напротив, было доказано, что D аллели [$\chi^2 = 4,19$; OR– 0,48; С.І.- 0,23 - 0,975; $P = 0,05$], которые имеют агрессивный характер в возникновении ХСН, обладают защитным эффектом в развитии ренальной анемии у пациентов с ХСН.

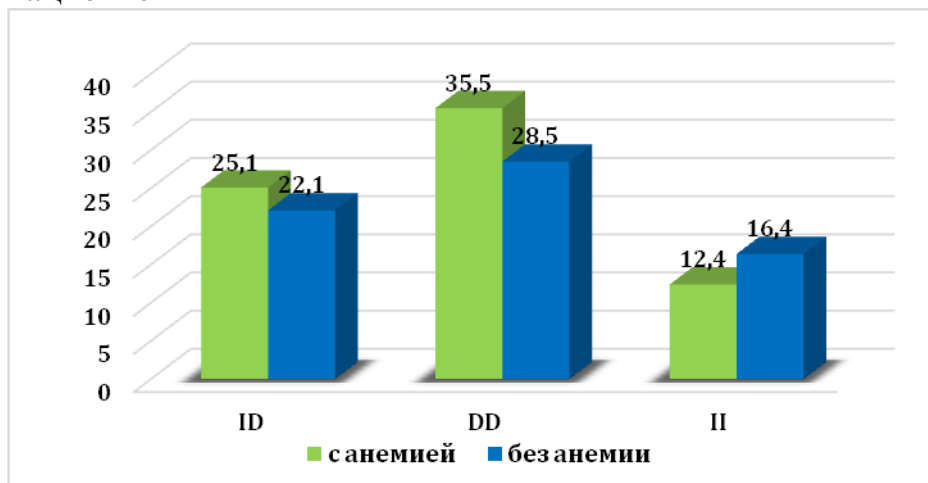


Рисунок 7. Сравнительный анализ сывороточного эритропоэтина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с анемией, без анемии и у здоровых людей, несущих генотипы I / D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента

Из пациентов с ХСН в сочетании с анемией, участвовавших в исследовании, 47 имели ID, 69 - DD и 41 - II генотип. У пациентов с этим генотипом был сравнительно изучен уровень сывороточного эритропоэтина (рис. 7).

Сравнительный анализ уровней ЭПО между группами (рис. 7) показал, что уровни ЭПО в сыворотке были ниже у пациентов с ХСН в сочетании с анемией и без анемии, у которых имели генотип II полиморфизма I/D гена ACE, чем у пациентов с генотипами ID и DD. Высокие показатели ЭПО сохранялись у пациентов всех групп, которые имели генотип DD.

В пятой главе диссертации, озаглавленной как **“Оценка эффективности влияния на клинико-лабораторные и гемодинамические параметры дифференцированного подхода к лечению анемии различной этиологии у больных ХСН”**, дана оценка влиянию стандартного и дифференцированного лечения на течение заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с анемией. На данном этапе исследования 157 больных с ХСН в сочетании с анемией были разделены на три группы, учитывая лабораторные исследования. В первую группу вошли 53 пациента с резким понижением количества железа и ферритина, а также высоким уровнем ЭПО и sTfR в сыворотке крови, то есть с ХСН, протекающей с абсолютной железodefицитной анемией (средний возраст $62,3 \pm 1,2$, 18-ХСН II ФС, 35-ХСН III ФС, среди которых 22 мужчины и 31 женщина). Этой группе пациентов во время лечения в стационаре вводили внутривенно 200 мг комплекса гидроксида железа III с сахарозой (венофер) в качестве антианемического лечения на основе стандартного лечения ХСН. Доза препарата венофер, вводимая для коррекции дефицита железа, рассчитывалась по специальной формуле [общий дефицит железа = масса тела, кг \times ($150 -$ показатель гемоглобина больного Hb, г/л) \times $0,24 + 500$ мг], принятой для лечения этого препарата. Результаты, полученные в первой группе, сравнивали с результатами 46 пациентов с ХСН, протекающей без анемии, из контрольной группы (средний возраст $62,3 \pm 1,2$ года, 22 - ХСН II ФС, 24 - ХСН III ФС, 19 мужчин и 27 женщин). Им было назначено общепринятое стандартное лечение ХСН.

После шести месяцев лечения наблюдались заметные изменения в гематологических показателях пациентов основной группы по сравнению с исходным периодом: среднее содержание гемоглобина увеличилось с $101,4 \pm 0,9$ г/л до $132,1 \pm 0,8$ г/л ($p < 0,001$). Кроме того, содержание железа в сыворотке крови увеличилось с $7,94 \pm 0,2$ ммоль/л до $22,9 \pm 2,8$ ммоль/л ($p < 0,01$), а содержание ферритина увеличилось с $82,2 \pm 2,9$ до $279,8 \pm 6,2$ ($p < 0,001$) и трансферрина варьировали от $4,9 \pm 1,21$ г/л до $3,1 \pm 0,14$ г/л ($p < 0,05$). Количество sTfR снизилось с $4,1 \pm 0,08$ до $1,3 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,001$). У больных с ХСН в сочетании с анемией, которые составили контрольную группу, сывороточное железо, ферритин, насыщение трансферрина, трансферрин и растворимые рецепторы трансферрина были в норме.

Изучение внутрисердечной гемодинамики показало заметное снижение сократительной функции сердца до лечения у пациентов основной группы по

сравнению с контрольной группой, в частности, уменьшение фракции выброса в левый желудочек (ФВЛЖ) на 2,7% ($p < 0,05$). На основе лечения было подтверждено, что ФВЛЖ увеличилась на 3,9% ($p < 0,01$) по сравнению с исходным ($45,6 \pm 1,2\%$) условием.

При лечении ХСН с анемией комплекс гидроксид сахарозы железа III использовался в сочетании со стандартным лечением, при этом у пациентов с сильно выраженной железodefицитной анемией повысились не только лабораторные показания, но и наблюдалось улучшение клинического состояния в среднем на 26,5% по сравнению с исходным показателем, качества жизни на 30,8%, устойчивости к физическим нагрузкам на 54,8%.

Во вторую группу вошли 68 пациентов (средний возраст $62,3 \pm 1,2$ года, 28 - ХСН II ФК, 40 - ХСН III ФК, 31 мужчина и 37 женщин), у которых наблюдалось снижение уровня железа в сыворотке крови, снижение сатурации трансферрина, но количество ферритина было в норме, ЭПО и sTfR не превышали средние значения, а количество гепсидина превышало норму, то есть больные с функциональным дефицитом железа, которые были разделены на две подгруппы. 30 пациентам группы А в сочетании со стандартным лечением ХСН был назначен внутривенно препарат железа для лечения анемии. В группе Б 38 пациентам вводили внутривенно железо (венофер) и рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО) в сочетании со стандартной терапией ХСН. Назначенная доза венофера рассчитывалась на основе специальной формулы, принятой для железа, которое вводилось внутривенно в дозе 100 мг медленного насыщения (количество 500 мг железа, добавленного для резерва железа в формуле, принятой для венофера, не рассчитывалось с учетом нормализации уровня ферритина в организме. рЭПО 2000ЕД вводили подкожно 1 раз в неделю в течение 1 месяца. Дозу рЭПО контролировали исходя из повышения уровня гемоглобина. Существенных различий по возрасту, полу или ФК ХСН у пациентов групп А и Б не наблюдалось.

Убедительных различий между группами до лечения по лабораторным показателям не обнаружено. После шести месяцев лечения наблюдалось заметное изменение гематологических показателей пациентов группы А по сравнению с исходным периодом: гемоглобин увеличился с $96,2 \pm 2,1$ г/л до $118,1 \pm 4,7$ г/л ($p < 0,01$), а уровень сывороточного железа увеличился с $7,4 \pm 0,21$ ммоль/л до $26,9 \pm 2,8$ ммоль/л ($p < 0,01$), содержание ферритина от $178,9 \pm 8,5$ до $298,4 \pm 5,46$ ($p < 0,01$), sTfR от $1,5 \pm 0,14$ до $1,3 \pm 0,2$ г/л ($p > 0,05$), а гепсидин варьировал от $23,3 \pm 2,1$ нг/мл до $12,1 \pm 0,6$ нг/мл ($p < 0,05$). У пациентов группы Б уровень гемоглобина заметно повысился с $93,9 \pm 2,4$ г/л до $134,2 \pm 3,2$ г/л ($p < 0,001$). Содержание железа в сыворотке крови увеличилось с $7,2 \pm 0,2$ ммоль/л до $32,1 \pm 2,1$ ммоль/л ($p < 0,001$), а содержание ферритина колебалось от $172,3 \pm 4,5$ до $310,6 \pm 5,4$ га ($p < 0,001$), трансферрина $4,1 \pm 1,3$ г/л. л до $2,9 \pm 0,2$ га ($p > 0,05$) и sTfR от $1,4 \pm 0,14$ до $1,12 \pm 0,2$ г/л ($p > 0,05$) и гепсидина от $23,1 \pm 2,1$ нг/мл до $8,2 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,001$).

Также при исследовании параметров внутрисердечной гемодинамики до лечения у пациентов группы А и Б наблюдалось снижение сократительной

функции сердца со средним значением ФВЛЖ $42,2 \pm 0,9$ и $43,3 \pm 1,0\%$ соответственно. По результатам лечения в обеих группах пациентов наблюдались положительные изменения показателей внутрисердечной гемодинамики, но достоверные изменения наблюдались у пациентов группы Б (таблица 5).

Таблица 5

Динамика сравнительного анализа показателей сердечной гемодинамики пациентов основной и контрольной групп.

Показатели	Группа А n=30		Группа Б n=38	
	Вначале	Через 6 месяцев	Вначале	Через 6 месяцев
Показатели ЭХОКГ				
КДО, мл	$182,5 \pm 3,9$	$180,6 \pm 3,7$	$174,4 \pm 3,6$	$161,4 \pm 3,3###^*$
КСО, мл	$97,9 \pm 2,2$	$95,2 \pm 2,9$	$92,7 \pm 2,9$	$82,6 \pm 2,5###^*$
ТМБ, мм	$10,6 \pm 0,1$	$10,5 \pm 0,1$	$10,8 \pm 0,1$	$10,6 \pm 0,1$
ТЗСЛЖ, мм	$13,2 \pm 0,2$	$13,1 \pm 0,2$	$12,9 \pm 0,1$	$12,6 \pm 0,1\#^*$
ФКЛЖ, %	$42,2 \pm 0,9$	$44,1 \pm 1,0$	$43,3 \pm 1,0$	$47,2 \pm 0,9###^{**}$
ИММЛЖ, г/м ²	$226,6 \pm 5,8$	$225,8 \pm 5,6$	$224,7 \pm 4,5$	$220,4 \pm 4,6$
ОТСЛЖ	$0,41 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,1$	$0,39 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01\#$
Клинические показатели				
САД, мм.рт.ст.	$146,4 \pm 3,12$	$120,3 \pm 2,1^{***}$	$145,4 \pm 3,03$	$118,6 \pm 2,3^{***}$
ДАД, мм.рт.ст.	$83,6 \pm 3,14$	$78,6 \pm 1,3$	$84,5 \pm 1,21$	$79,8 \pm 1,2^{**}$
ЧСС, раз/мин	$86,5 \pm 2,14$	$78,3 \pm 1,1^*$	$88,1 \pm 1,7$	$68,6 \pm 1,3###^{***}$

Примечание: * - достоверность разницы показателей, $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$. # - достоверность разницы показателей контрольной группе #- $p < 0,05$, ##- $p < 0,01$, ###- $p < 0,001$. КДО - конечный диастолический объем, КСО - конечный систолический объем, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ОТСЛЖ - относительная толщина стенки левого желудочка, ТМБ - толщина межжелудочкового барьера, ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка, ФКЛЖ - фракция кровотока левого желудочка, Е / А - соотношение раннего и позднего диастолического наполнения.

Показатели шкалы оценки клинического состояния пациентов (ШОКС) на основании проведенного лечения убедительно снизились в группе А - от 8,1 до 5,2 ($p > 0,05$) баллов; в группе Б с 7,9 до 3,2 балла ($p < 0,05$). Хотя в клиническом состоянии пациентов отмечалась положительная динамика по сравнению с состоянием до лечения в обеих группах пациентов, более значимые изменения выявлены у пациентов группы Б по сравнению с группой А. На основе проведенного лечения также улучшились показатели качества жизни пациентов с $48,7 \pm 2,6$ до $37,3 \pm 3,1$ баллов ($p < 0,01$); $52,0 \pm 2,4$ до $29,4 \pm 2,1$ баллов ($p < 0,001$) в группах А и Б соответственно; Значительно повысилась толерантность к физическим нагрузкам в группе А - с $280 \pm 12,6$ до $327,4 \pm 11,8$ метров ($p < 0,01$) в группе Б достоверно увеличилась с $291,4 \pm 9,3$ до $371,4 \pm 8,2$ метров ($p < 0,001$).

За счёт этих положительных изменений весовая категория среднее значение ФК ХСН изменилось от 2,5 до 2,2 ($p < 0,05$) в группе А; в группе Б значимое снижение с 2,5 до 1,9 ($p < 0,001$) привело к улучшению клинического состояния и качества жизни пациентов. Также было отмечено, что на основании лечения показатели артериального давления нормализовались в обеих группах пациентов, а среднее значение ЧСС снизилось на 8,2 уд/мин ($p < 0,05$) в группе А и на 19,7 уд/мин ($p < 0,001$) в группе Б.

У третьей группы пациентов отмечалось снижение уровня железа в сыворотке крови, сатурация трансферрина и ЭПО, количество ферритина и sTfR в норме, а также наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (в среднем $62,3 \pm 2,3$ мл/мин) у 36 пациентов (в среднем $62,3 \pm 1,2$ года), 16-II ФК ХСН, 20-III ФК ХСН, 14 мужчин и 22 женщины), эта группа также была в свою очередь разделена на две подгруппы. 16 больным ХСН группы А наряду со стандартным лечением был назначен внутривенно препарат железа. 20 пациентов группы Б на основе стандартного лечения ХСН получали внутривенно препарат железа и рЭПО. В этой группе пациентов, получавших эритропоэтин 4000 Ед дозу титровали с учетом снижения функции почек и повышения уровня гемоглобина.

Также при сравнительном анализе влияния лечебных мероприятий на лабораторные и феррокинетические параметры между группами уровень гемоглобина у пациентов группы А увеличивался от $90,6 \pm 1,3$ г/л до $126,3 \pm 1,2$ г/л ($p < 0,01$). Содержание железа в сыворотке от $11,3 \pm 0,6$ ммоль/л до $29,2 \pm 3,1$ ммоль/л ($p < 0,01$), ферритина от $168,6 \pm 24,2$ до $241,3 \pm 18,1$ ($p < 0,05$), а рецептор, растворимый в трансферрине, колебался от $1,7 \pm 0,01$ г/л до $1,4 \pm 0,04$ г/л. У пациентов группы Б уровень гемоглобина достоверно увеличился с $91,2 \pm 1,1$ г/л до $132,3 \pm 1,2$ г/л ($p < 0,001$), содержание железа в сыворотке крови увеличилось с $11,2 \pm 0,7$ ммоль/л до $32,2 \pm 3,1$ ммоль/л ($p < 0,001$), а ферритина с $162,4 \pm 24,2$ до $298,2 \pm 16,3$ ($p < 0,001$), показатели растворимого трансферрин рецептора варьировали от $1,79 \pm 0,1$ г/л до $1,35 \pm 0,3$ г/л. При сравнительном исследовании сывороточного эритропоэтина в обеих группах пациентов на основании лечения его уровень у пациентов группы А варьировал от $8,6 \pm 1,2$ до $14,6 \pm 2,4$ млЕд/мл ($p < 0,01$), а в группе Б наблюдалось достоверное увеличение с $8,2 \pm 1,2$ до $29,6 \pm 2,4$ млЕд / мл ($p < 0,001$).

Вместе с тем, при изучении влияния лечебных мер на клубочковую фильтрацию, её динамика у пациентов группы А повысилась с $64,3 \pm 2,1$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ до $83,1 \pm 1,2$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p > 0,01$), а в группе Б она достоверно варьировала от $61,6 \pm 1,3$ до $91,2 \pm 1,4$ ($p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов группы А в нашем исследовании ФВЛЖ увеличилась с $43,2 \pm 1,2\%$ до $45,1 \pm 1,02\%$, в то время как КДО снизилось с $192,1 \pm 9,4$ мл до $189,2 \pm 9,3$ мл, КСО от $104,2 \pm 5,4$ мл до $98,4 \pm 5,2$ мл ($p > 0,05$).

Эти значения коррелировали у пациентов группы Б следующими данными: ФВЛЖ достоверно увеличилась с $41,7 \pm 1,3\%$ до $46,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), а данные КДО снизились от $195,2 \pm 11,6$ мл до $186,1 \pm 9,4$ мл ($p < 0,01$) и КСО от $109,3 \pm 5,7$ мл до $92,6 \pm 5,1$ мл ($p < 0,001$) достоверно.

На основании назначенного лечения было установлено, что у пациентов обеих групп повысилась выносливость к физическим нагрузкам, средняя дистанция 6 ДЮС достоверно увеличилась на 18% в группе А и на 27% ($p < 0,05$) в группе Б. Об улучшении качества жизни также свидетельствовало снижение среднего балла по опроснику Миннесот: с $53,6 \pm 1,09$ до $36,4 \pm 1,37$ балла ($p < 0,05$) у пациентов группы А и с $52,4 \pm 1,47$ до $22,6 \pm 1,46$ балла ($p < 0,01$) в группе Б.

При оценке клинического статуса пациентов с ХСН, не было обнаружено убедительной разницы между группами А и Б в исходном случае ($P > 0,05$). У пациентов группы Б этот показатель снизился с 5,2 до 3 баллов ($p < 0,05$). Однако у пациентов группы А показатели убедительно не изменились.

Таким образом, комбинация венофер + эритропоэтин демонстрирует положительный эффект при использовании в сочетании со стандартным лечением, преводит регрессу ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН, синхронизируется с улучшением клинического состояния и качеством жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследований, проведенных по диссертации на тему **«Дифференциальный подход к диагностике и лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с анемией и изучение полиморфизма гена АПФ с эритропоэтином»** сделаны следующие выводы:

1. Важна роль растворимых рецепторов трансферрина в диагностике хронической сердечной недостаточности в сочетании с железодефицитной анемией, определено, что чувствительность составила 96,8%, а специфичность - 92% (AUC 0,931, 95% ДИ 0,552–0,750).

2. Увеличение образования гепсидина в результате активации воспалительных цитокинов при хронической сердечной недостаточности в сочетании с анемией хронических заболеваний занимает ведущее место в развитии анемии, доказано, что ее доля в диагностике высока. При такой анемии чувствительность к гепсидину составляет 94,3%, а специфичность - 88% (AUC 1,000, 98% ДИ 0,552–0,750).

3. При течении хронической сердечной недостаточности с ренальной анемией важное значение играет нарушение синтеза эритропоэтина, а определение его концентрации в сыворотке крови показало его превосходство над другими маркерами. При обнаружении эритропоэтина чувствительность составила 91,2%, а специфичность - 85% (AUC 0,854, 95% ДИ 0,552–0,750).

4. При хронической сердечной недостаточности в сочетании с почечной анемией частота встречаемости II генотипа и I аллеля гена ACE в 1,6 [$\chi^2 = 4,45$; OR – 2,71; С.І. – 1,06–6,89; $P < 0,05$] и 1,2 [$\chi^2 = 4,19$; OR – 2,1; С.І. – 1,03–4,3; $P < 0,05$] раза выше соответственно, чем в контрольной группе, и их

наличие свидетельствует о высокой вероятности развития этой анемии у пациентов.

5. При изучении зависимости I/D полиморфизма гена ACE с эритропоэтином при ХСН в сочетании с анемией различной этиологии, у носителей II генотипа количество эритропоэтина в сыворотке крови встречается значительно реже, чем у больных-носителей ID и DD генотипа ($p < 0,01$).

6. Определено, что при течении хронической сердечной недостаточности с дефицитом железа внутривенное введение железа венофер по 200 мг через день улучшает не только лабораторные показатели больных, но и их клиническое состояние в среднем на 25,6% относительно исходного показателя, качество жизни улучшается на 30,8%, толерантности к физическим нагрузкам на 54,8%.

7. Назначение внутривенного железа в сочетании с эритропоэтином 2000 Ед с учетом механизмов его развития при хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической анемией привело к положительному изменению клинико-лабораторных показателей пациентов. Также отмечалось улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики, в частности увеличение ФВЛЖ.

8. Одновременное применение эритропоэтина 4000 Ед с внутривенным введением железа на основе стандартного лечения хронической сердечной недостаточности с ренальной анемией положительно изменило лабораторные и внутрисердечные гемодинамические параметры пациентов. Также было определено, что их клиническое состояние улучшилось в среднем на 46,3%, качество жизни на 57,3%, толерантности к физическим нагрузкам на 48,6% по сравнению с исходными показателями. Отмечалось увеличение клубочковой фильтрации на 48,1% ($p < 0,001$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ON AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREE AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC – PRACTICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TURAKULOV RUSTAM ISMATULLAYEVICH

**APPROACH TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN COMBINATION
WITH ANEMIA AND ASSOCIATION OF ACE GENE POLYMORPHISM
WITH ERYTHROPOIETIN**

14.00.06 – Cardiology

ABSTRACT

Dissertation of the Doctor of Sciences (DSc) on medical sciences

TASHKENT – 2021

The subject of the doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for № B2020.4.DSc/Tib486.

The thesis is executed in the Tashkent medical Academy.

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

Scientific consultant: **Gadaev Abdugaffor Gadayevich,**
doctor of medical Sciences, Professor

Official opponents: **Abdullaev Temur Atanazarovich**
doctor of medical Sciences, Professor

Makhmudova Aziza Djumanovna
doctor of medical Sciences

Tursunov Xatam Xasanboyevich
doctor of medical Sciences

Leading organization: **First Pavlov State Medical
University of St. Petersburg**

The defense of the dissertation will be held on «_____» _____ 2021 y. on _____ at the meeting of the Scientific Council DSc. 04/30.12.2019.Tib.64.01 at the Republican Specialized Scientific–Practical Center Of Cardiology (Adress: 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Asia street-4. Tel./Fax: (+99871) 237 31 57, e-mail: info@cardiocenter.uz).

The doctor of Science (DSc) dissertation can be reviewed at the Information Resourse Cenrte of Republican Specialized Scientific – Practical Center of Cardiology (registered under №_____). (Adress: 100052, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Azia street-4. Tel./Fax: (+99871) 237 31 57).

The abstract of the dissertation is distributed on «_____» _____ 2021y.

(Registry record № _____ dated «_____» _____ 2021 y).

R.D. Kurbanov

Chairman of the scientific Council for the award
academic degrees, MD, Academician

G.I. Mullabaeva

Scientific Secretary of the scientific Council for
the award of academic degrees, Doctor of
Medical Science

A.B. Shek

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

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the study is to investigate the association of ACE gene polymorphism with erythropoietin levels in chronic heart failure with comorbid anemia and to refine a differentiated approach to diagnosis and treatment.

Objectives of the study:

comparative analysis of serum iron, transferrin, ferritin, hepcidin and erythropoietin levels in patients with CHF with comorbid anemia of various etiologies;

assessment of the diagnostic value of the soluble transferrin receptor levels in serum to determine the causes of anemia in CHF;

studying changes in the bone marrow of CHF patients with anemia;

evaluation of the occurrence of I/D polymorphisms of the ACE gene in CHF patients with anemia of various etiologies, studying its relationship with erythropoietin levels;

development of recommendations for the diagnosis and differentiated treatment of chronic heart failure with comorbid anemia of various etiologies;

assessment of effects of the differentiated approach to treatment on the clinical condition, quality of life and tolerance of patients to physical activity in chronic heart failure patients with anemia.

The object of the study: 203 patients, which were treated in the departments of cardiology and cardiac rehabilitation of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy in 2017-2020, with II and III functional classes of CHF developed as a result of ischemic heart disease were selected.

The scientific novelty of the research consists of the following:

Elevation of serum levels of the soluble transferrin receptor was statistically significant in CHF patients with absolute iron deficiency. Moreover there was direct correlation between the soluble transferrin receptor levels and gravity of the disease. Theoretical and practical grounds for the use of this index in early diagnosis, preventing negative outcomes and monitoring effectiveness of treatment role in early differential diagnosis and prevention of adverse complications and in evaluating the effectiveness of treatment were given;

Significance of ACE gene polymorphism in development of anemia in uzbek chronic heart failure patients with comorbid anemia of various etiologies was proven;

Serum erythropoietin levels were studied for the first time in II, ID and DD genotype carriers of ACE gene I/D polymorphism. Features of mechanism of renal anemia development in II genotype carriers were revealed;

Algorithm of differentiated approach to the treatment of CHF patients with comorbid anemia of various etiology was refined based on ferrokinetic changes.

Implementation of research results. Based on results of the research on the prevalence of ACE gene polymorphism genes and alleles, serum levels of soluble transferrin receptors as well as erythropoietin and subsequent systematic analysis of comparative diagnosis and differential approach to the treatment of chronic heart failure in combination with anemia:

The methodological recommendation "Algorithm for the diagnosis of anemia in chronic heart failure of various etiology" was approved (Reference of the Ministry of Health № 8 n-r/76 January 28, 2021). This methodological recommendation provided an opportunity for a differentiated approach to the causes of anemia in chronic heart failure;

The methodological recommendation "Algorithm for the treatment of chronic heart failure with anemia of various etiologies" was approved (Reference of the Ministry of Health № 8 n-r/75 January 28, 2021). This methodological recommendation provides a differentiated approach to the treatment of patients with CHF in combination with anemia;

The results of a systematic analysis of the comparative diagnosis of chronic heart failure in combination with anemia and a differentiated approach to treatment were introduced into medical practice at the departments of cardiology and cardiac rehabilitation of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, the Republican Clinical Hospital No. 2. (Certificate of the Ministry of Health № 8 n-d/60, 17th February 2021). The applied results helped determine the likelihood of disease progression, which allowed patients to shorten hospital treatment days and improve their quality of life and are being used to teach master's degree residents, resident physicians and medical students at the Chair of Inner Medicine, Tashkent Medical Academy.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 190 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбонов А.К., Тошева Х.Б., Эркинова Н.А. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда даволаш тамойиллари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2014. - №4. - С.71 -73. (14.00.00; №13)

2. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигида камқонликни учраши ва уни касаллик кечишига салбий таъсири // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2019. - №2. - С.18 - 21 (14.00.00; №5)

3. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Курбонов А.К., Рахимова М.Е. Role of Nercidin and Pro-Inflammatory Cytokines in Chronic Heart Failure in Combination with Anemia // Central Asian Journal of Medicine. – 2019. Vol. 2019 : Iss. 3 , Article 11.P. 81 - 92 (14.00.00; №4)

4. Курбанов А.К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида нейрогуморал омиллар генлари полиморфизмининг тўтган ўрни // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2019. - №1. - С.15 - 20. (14.00.00; №13)

5. Курбанов А.К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида ренин – ангиотензин – альдостерон тизими генлар полиморфизмининг аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2019. - №1. - С. 43 – 47. (14.00.00; №5)

6. Курбанов А.К., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. The role of gene polymorphism of neurohumoral factors in the development of chronic heart failure // Central Asian Journal of Medicine. – 2019. Vol. 2019 : Iss. 3 , Article 11.P. 81 - 92 (14.00.00; №4)

7. Гадаев А.Г., Курбанов А.К., Туракулов Р.И., Эрназаров М.М. Сурункали юрак етишмовчилиги кечишида иммун яллиғланиш жараёни хамда ичак микробиоценозининг аҳамияти // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2019. - №2. - С.13 – 17 (14.00.00; №13)

8. Гадаев А.Г., Курбанов А.К., Туракулов Р.И., Эрназаров М.М. Сурункали юрак етишмовчилиги кечишида жигар функционал ҳолати аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2019. - №5. - С. 46 – 50. (14.00.00; №5)

9. Гадаев А.Г., Ибрагимов У.Д., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилигида ташқи нафас фаолияти ва қоннинг газ таркиби ўзгаришини баҳолашнинг аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали.- 2020. - №1. - С. 62 – 65. (14.00.00; №5)

10. Гадаев А.Г., Курбанов А.К., Туракулов Р.И., Нуриллаева Н.М. Evolution of effects of azilsartan medoxomil and eplerenone on clinical – hemodynamic and some neurohumoral factors in treatment of different

hymodynamic phenotypes of chronic heart failure // European journal of pharmaceutical and medical research. – 2020. – Vol. 7 (8) P.102 – 110.

11. Рахимова М.Э., Кодирова Ф.Ш., Туракулов Р.И., Мирбайзаев А.А., Карахонов Р.К., Худойбердиева Ж.Д. Оценка биохимических показателей крови и почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью // Медична та клінічна хімія 3(85) Том 22 2020

12. Gadaev A.G., Turakulov R.I., Qurbonov A.K., Sabirov M.A., Sayfullayev M.B., Gadaeva N.A. Assessment of Erythropoietin Levels and Correlation with Cytokines in Patients with Chronic Heart Failure // International Journal of Pharmaceutical Research | Jan - Mar 2021 | Vol 13P. 713-720

13. Сайфуллаев М.Б., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда альдостерон ва айрим профибротик омилларнинг ўзаро таъсири / Ўзбекистон терапияси ахборотномаси 2021 /№ 1 148-153-бетлар

14. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Сайфуллаев М.Б. Сурункали юрак етишмовчилиги негизида ривожланган кардиоренал синдромда альдостероннинг аҳамияти / Ўзбекистон терапияси ахборотномаси 2021 /№1 193-207-бетлар

II бўлим (II часть; II part)

15. Туракулов Р.И., Гадаев А.Г., Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигига камқонликни кечганда ташхислаш алгоритми: Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2021. - 30 бет.

16. Туракулов Р.И., Гадаев А.Г. Сурункали юрак етишмовчилигига камқонликни кечганда даволаш алгоритми: Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2021. - 30 бет.

17. Туракулов Р.И., Курбанов А.К. Замонавий буйрак биомаркерларининг сурункали юрак етишмовчилигини эрта аниқлашдаги аҳамияти // Нефрологиянинг долзарб муаммолари халқаро илмий – амалий конференцияси тезислар тўплами, 2019 йил 14 март, Тошкент шаҳри, 64 – 65 бетлар ISBN 978-1-948507-19-6

18. Туракулов Р.И., Курбанов А.К. Сурункали юрак етишмовчилиги ва сурункали буйрак касаллиги мавжуд беморларда камқонликни кечиши мониторингида яллиғланиш олди цитокинларининг аҳамияти // Нефрологиянинг долзарб муаммолари халқаро илмий – амалий конференцияси тезислар тўплами, 2019 йил 14 март, Тошкент шаҳри, 97 – 98 бетлар. ISBN 978-1-948507-28-8

19. Туракулов Р.И., Курбанов А.К., Рахимова М.Э. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечган беморларда эритропоэтин билан яллиғланиш цитокинларининг ўзаро боғлиқлигини баҳолаш // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2020. - №2. – 115 б. ISSN 1694-6405

20. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Рахимова М.Э., Курбанов А.К. Диагностическая значимость гепсидина у больных с анемией, протекающей на фоне хронической сердечной недостаточности // Сборник научных трудов

IX международного форума кардиологов и терапевтов, 25 – 27 марта 2020 г. Г.Москва, - С. 73 – 74. ISBN 978-5-89230-679-9

21. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Курбанов А.К. Хроническая сердечная недостаточность: фиброз миокарда и пути её коррекции // Сборник научных трудов IX международного форума кардиологов и терапевтов, 25 – 27 марта 2020 г. Г. Москва. - С. 137 – 138. ISBN 978-5-9293-1574-9

22. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Рахимова М.Э., Гадаева Н.А. Состояние почечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью, протекающей с анемией // «Глобальная наука и инновация 2020: центральная азия» № 5(10). август 2020 серия «Медицинские науки» С. 90-92

23. Turakulov R.I., Sayfullayev M.B. Gadayeva N.A. Features of differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia Comorbidities in chronic heart failure // CHALLENGES IN SCIENCE OF NOWADAYS 26-28.11.2020 WASHINGTON, USA P. 1095-1100

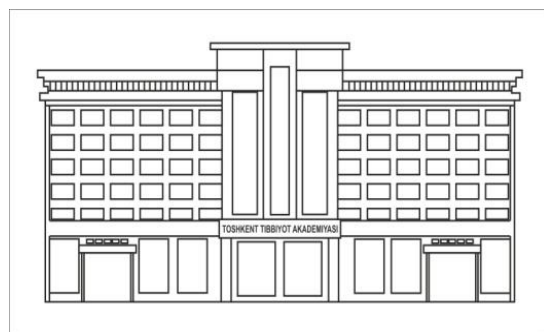
24. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Худойбердиева Ж.Д. Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью // Ingenious Global Thoughts An international Multidisciplinary Scientific Conference November 29th 2020 P.178-186

25. Туракулов Р.И., Гадаева Н.А. Эссенциал артериал гипертензия мавжуд беморларда буйрак артериялари ва турли сегментларида кон оқимининг кўрсаткичларини солиштирма таҳлили // Ўзбекистон терапияси ахборотномаси №3 2020 С.70

26. Туракулов Р.И., Гадаева Н.А. Сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункциясини баҳолаш // Ўзбекистон терапияси ахборотномаси №3 2020 С.30-31

27. Туракулов Р.И., Эрназаров М.М., Сайфуллаев М.Б., Гадаева Н.А., Худойбердиева Ж. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечишида яллиғланиш олди цитокинлари ва эритропоэтин ўртасида ўзаро боғлиқликни ўрганиш // Сбоник материалов Республиканский конференции с международным участием Современная Нефрология 21.11.2020 г.Бухара С.91-92

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 16 июня 2021 года
Объем – 3,39 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1041 -2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru