

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУМИНОВ ШОВКАТ КАДИРОВИЧ

**ЮРАКНИНГ ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ШАРОИТИДА
КАРДИОРЕНАЛ КОНТИНУУМ
(ПАТОГЕНЕТИК ВА ТЕРАПЕВТИК АСПЕКТЛАР)**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2021

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Муминов Шовкат Кадилович

Юракнинг ишемик касаллиги шароитида кардиоренал континуум
(патогенетик ва терапевтик аспектлар)..... 3

Муминов Шовкат Кадилович

Кардиоренальный континуум в условиях ишемической болезни
сердца (патогенетические и терапевтические аспекты)..... 31

Muminov Shovkat Kadirovich

Cardiorenal continuum in conditions of coronary heart disease
(pathogenetic and therapeutic aspects)..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 61

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУМИНОВ ШОВКАТ КАДИРОВИЧ

**ЮРАКНИНГ ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ШАРОИТИДА
КАРДИОРЕНАЛ КОНТИНУУМ
(ПАТОГЕНЕТИК ВА ТЕРАПЕВТИК АСПЕКТЛАР)**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.DSc/Tib536 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Аляви Баҳром Анисханович
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Каримов Маъруф Шакирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кенжаев Мажид Латипович
тиббиёт фанлари доктори

Муллабаева Гузал Учқуновна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети олий таълим федерал давлат бюджет таълим муассасаси

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «23» июл куни соат 10⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (759 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2021 йил «9» июл куни тарқатилди.
(2021 йил «9» июл даги 19 рақамли реестр баённомаси).



А.Г.Гадаев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А.Набиева
Илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш Илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.Л.Аляви
Илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, ЎзР ФА академиги

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда юрак ва буйрак патологиялари долзарб тиббий ва ижтимоий муаммо сифатида муҳим аҳамият касб этиб бормоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...юрак касалликлари дунё бўйича ханузгача ўлим ҳолатларининг асосий сабаблардан бири бўлиб қолмоқда, шунингдек, буйрак тизими касалликлари билан касалланганлар сони айни пайтда ер шари аҳолисининг 10% ини ташкил этмоқда ва бу рақамлар йилдан-йилга ўсиб бормоқда»¹. Юрак-қон томир патологиялари ва буйрак ўртасидаги ўзаро таъсирни аниқлаш учун кардиоренал синдром (КРС) термини киритилди. Кардиоренал синдромнинг мавжудлиги беморлар ҳаёт сифатини ёмонлаштиради, нохуш башоратни кучайтиради ва бу ушбу мавзу ўрганилишининг долзарб аҳамиятга эгаллигини асослайди.

Жаҳонда КРС патогенезини ўрганиш ҳамда самарали даволаш усулларини ишлаб чиқишга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) асорати ҳисобланган сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) юракнинг насос функцияси бузилиши оқибатида марказий веноз босимнинг кўтарилиши билан бирга кечади. Веноз босимнинг ошиши буйрак коптокчаларининг олиб кетувчи артериолаларига узатилади, коптокча ичи босими кўтарилади ва склерозга олиб келувчи коптокчалар ишемияси ривожланади. КРСни даволаш триггер омилларни истисно этиш ёки тўхтатиш, миокард реваскуляризацияси ҳамда дори препаратларини қўллашдан иборат. Бироқ ҳатто муваффақиятли реваскуляризациядан кейин ҳам ишга тушган кардиосклероз ва нефросклерознинг авж олиб бориш механизми давом этади. Шунинг учун кардиоренал синдромнинг шаклланиш ва авж олиб бориш хавф омилларини аниқлаш, касаллик ҳамда унинг асоратлари олдини олиш ва даволашнинг самарали усулларини яратишзамонавий тиббиёт соҳасидаги долзарб муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда айни дамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»²га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу

¹Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг бюллетени, 2018.96-сон №6.369–440-бетлар.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

вазифаларни амалга оширишда кардиоренал синдромни эрта ташхислаш, буйрақларда асоратлар ривожланишининг олдини олиш ва патогенетик даволаш усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 29 мартдаги ПҚ–2857-сон «Ўзбекистон Республикасида бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятини ташкил этишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 12 июлдаги ПҚ–3846-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига нефрология ва гемодиализ ёрдами кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ–4063-сон «Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари»ги Қарорларихамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.³ Кардиоренал синдром диагностикаси маркерлари, ЮИК бўлган беморларда сурункали буйрак етишмовчилигининг зўрайиш механизмларини аниқлаш, даволаш тактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of Washington Seattle (АҚШ), National Heart and Lung Institute (Буюк Британия), Academic Medical Centre Amsterdam (Нидерландия), Woolcock Institute of Medical Research (Австралия), National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Stanford University Medical Center (АҚШ) Department of Medicine, University of Alberta (Канада); National Health Service in England and Wales (Буюк Британия); Klinikum Stuttgart (Германия); University of Vienna (Австрия); Grupo Hospitalario Quiron (Испания), British hospital Lisbon XXI (Португалия); Sourasky Medical Center (Исроил); Н.И.Пирогов номидаги миллий тиббиёт университети (Россия), Россия Фанлар Академиясининг

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.pub.med.com, www.bmcnephrol.biomedcentral.com, www.med-rf.ru, www.ean.org, www.umassmed.edu, www.kdigo.org, www.nephro.ru, www.asn-online.org, www.karger.com ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

Кардиология илмий-тадқиқот институти Сибир бўлими (Россия), И.П.Павлов номидаги Биринчи Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети қошидаги Нефрология ИТИ(Санкт-Петербург, Россия), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон), Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон), Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

КРСнинг юрак ва буйрак компонентлари шаклланиш ҳамда зўрайиш механизмларини ўрганиш, даволашнинг муқобил усулларини ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий-тадқиқотлардан қатор илмий натижалар олинган, жумладан: 2008 йилда кардиоренал синдром бўйича халқаро консенсус қабул қилинган ва унинг бешта кўриниши аниқланган (Department of Nephrology, Dialysis & Transplantation, International Renal Research Institute, Italy; Department of Medicine, Divisions of Cardiology, USA); юрак-қон томир патологияси зўрайиш жараёнлари билан параллел равишда буйрак етишмовчилиги ҳам ривожланиши кўрсатилган (Department of Medicine, University of Alberta, Canada). Мульти марказлаштирилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, КРС ЮИК ва СЮЕ билан оғриган беморларнинг 32-90,3%да ташхисланиши мумкин (Department of Emergency Medicine University of Florida, USA; Medical School, Flinders University, Darwin, Australia; Department of Nephrology Dialysis & Transplantation International Renal Research Institute Vicenza, Italy), КРСнинг иккинчи турида СЮЕ шароитида сурункали буйрак касаллиги (СБК) шаклланиши ва зўрайиши билан характерланади ва касаллик башоратини сезиларли ёмонлаштиради, беморларнинг касалхонада бўлиш частотаси ва муддатини кўпайтиради (Калифорния, АҚШ). СЮЕ бўлган беморларда КРС ривожланишида гемодинамик бузилишлар, нейрогуморал фаоллашиш, эндотелиал дисфункция, атеросклероз, яллиғланиш, оксидланиш стресси ва буйраклар томирлари эмболияси иштирок этиши ўрганилган (Department of Nephrology and Cardiology, Tel Aviv, Israel; Н.И.Пирогов номидаги миллий тиббиёт университети, Москва, Россия).

Айни пайтда бутун дунёда юрак-қон томир касаллиги билан оғриган беморларда КРСни эрта аниқлаш ва ташхислаш, ЮИК бўлган беморларда СБКнинг шаклланиш ҳамда зўрайиб бориш хавф омилларини аниқлаш, патологик жараёнга рационал таъсир кўрсатиш йўллари ва касалликнинг олдини олиш ҳамда даволашнинг адекват усуллари, касаллик оқибати ва унинг асоратларини башоратлаш принципини ишлаб чиқиш, касалликнинг нохуш натижалари маркерларини белгилашга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида амалга оширилган кўп сонли тадқиқотларда КРСни ташхислаш ва даволашда эришилган муваффақиятларга қарамасдан, касаллик оқибати ва унинг асоратларини башоратлаш принципларини ишлаб чиқиш, касалликнинг нохуш натижалари маркерларини белгилаш усулларини излаш долзарблигича қолмоқда (Rangaswami J et al., 2019).2008 йилда КРС бўйича халқаро консенсус қабул қилинган ва унда шундай дейилган: «Юрак ва буйрак

патологияси, аъзолардан бирининг ўткир ёки сурункали дисфункцияси бошқа бир аъзонинг ўткир ёки сурункали дисфункциясини келтириб чиқариши мумкин. Бундай ҳолат кардиоренал синдром сифатида белгиланган» (Ronco S., et al., 2010). Сўнгги йилларда кардиоренал континуумнинг турли жиҳатларини аниқлашга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда ва бу хорижий адабиётларда кенг ёритилмоқда. 120 мингга яқин беморларни қамраб олган ҳолда олиб борилган ADHERE тадқиқотларида СЮЕ бўлган беморларда СБКнинг яққоллик даражаси ўрганилган. Унда 91% беморда буйрақларнинг филтрлаш функцияси камайганлиги аниқланган, бунда беморларнинг 56% да ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги (хКФТ) 15-69мл/мин.ни ташкил этган. Нохуш башорат хКФТ билан боғлиқ бўлган, шунингдек, чап қоринчанинг зарб фракцияси (ЧҚЗФ) сақланганда ҳам, пасайганда ҳам беморларда СБК қайд этилган (Heuwood J.T. et al., 2007). ЧҚЗФ 40% дан кам бўлган 299 нафар бемор проспектив кузатилган POSH тадқиқотида қонда креатининнинг паст даражаси тадқиқотга жалб этиш пайтида СБКнинг юқори тезликда зўрайиши билан боғлиқ бўлган (Cowie M.R. et al., 2006). Қатор тадқиқотларда кўрсатилишича, томирлар тизимининг ремоделлашиши симпатоадренал тизим (САТ) ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААТ) фаоллашуви билан боғлиқ ва бу ўз навбатида, СЮЕ ва СБК зўрайишининг патогенетик ҳалқасига бориб туташади (Mann D.L., 2015; Iyngkaran P., 2017). Трайл тадқиқотларда натрий уретик пептид (НУП) даражаси ўткир декомпенсацияли СЮЕ бўлган беморларда госпитализация хавфини, шунингдек, барча сабабларга кўра ўлимни мустақил равишда башоратлаши кўрсатилган (Kim H.N. et al., 2013; Iyngkaran P. et al., 2015).

Кардиоренал синдромнинг иккинчи турини коррекциялашда СЮЕ, унинг нейрогуморал зўрайиш механизмларини коррекциялаш, шунингдек, коптокчалар гемодинамикасини нормаллаштирувчи воситаларнинг қўлланиши энг оптимал стратегияси ҳисобланади. Исботланган тиббиёт маълумотларига асосланган терапия OPTIMIZE-HF (Fonarow G.C. et al., 2007), NOPE (Nerpin E. et al., 2014; Sepehr S. et al., 2016) тадқиқотларида апробациядан ўтказилган. Шунингдек, статинлар (Cederberg H., 2016) ва периферик вазодилататорлар (DiNicolantonio J.J., 2017)нинг ҳам самарадорлиги тўғрисида далиллар пайдо бўлмоқда. Валсартан ва сакубитрилнинг нисбатан янги комбинацияси – ARNI ЧҚЗФ камайиши билан СЮЕ бўлган 4187 нафар бемор иштирокида ўтказилган PARADIGM-HF, ЧҚЗФ сақланган ҳолда СЮЕ бўлган беморлар иштирокидаги PARAMOUNT ва PARAGON тадқиқотларида баҳоланган (J.J. McMurray et al., 2014; Jhund P.S. et al., 2014; R.Shaddy et al., 2017). UK HARP–III трайл тадқиқотлари ҳамда СБКнинг I-IV даражаси билан оғриган 100 нафар беморни қамраб олган когорт тадқиқотларда СБК билан оғриган беморларда ARNIнинг таъсири ўрганилган (R. Haynes et al., 2018; Borja Quiroga. et al., 2019).

Республикамызда кардиоваскуляр патологияли беморларда СБК муаммосини ўрганиш бўйича илмий-тадқиқотлар Б.Т.Даминов, Ш.С.Абдуллаев, Д.А.Эгамбердиева (ТошПТИ), М.А.Сабиров, М.М.Каримов

(ТТА), А.Л. Аляви, У.К.Камилова (РИТваТРИАТМ) сингари олимлар томонидан олиб борилган. Б.Т.Даминов, Ш.С.Абдуллаев, Д.А.Эгамбердиевалар томонидан олиб борилган илмий ишларда СБК фонида марказий ва периферик гемодиамикани ўзгаришлари ва унинг касаллик кечишига таъсири, шунингдек, даволаш тамойиллари муқобиллаштирилган. А.Л. Аляви, У.К.Камиловалар томонидан СЮЕ билан оғриган беморларда буйрак дисфункцияси баҳоланган ва асосий касаллик кечишига таъсири ўрганилган.

Тадқиқотлар ва ўтказилган илмий адабиётлар таҳлилидан олинган натижаларга таянган ҳолда республикада КСР иккинчи турунинг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш, касалликнинг зўрайиш хавф омиллари ва даволаш усуллари аниқлашга бағишланган кенг кўламли тадқиқотларни олиб бориш вақти етганлиги тўғрисида хулосага келиш мумкин. Бу ўз навбатида, ушбу муаммо бўйича тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган (давлат қайд рақами 01980006703).

Тадқиқотнинг мақсади миокард ревазуляризациясини бошдан кечирган ЮИК бўлган беморларда сурункали буйрак касаллиги (СБК) шаклланиши ва зўрайиб боришини хавфини ўрганиш ҳамда кардиоренал синдромнинг ривожланиб боришида турли терапевтик схемалар самарадорлигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ЮИК бўлган беморларда миокард ремоделланиши хусусиятларини ревазуляризацияга зарурати билан ўрганиш;

ЮИК бўлган беморларда контраст-индуцирланган нефропатиянинг кардиал хавф омилларини аниқлаш;

ревазуляризацияни бошдан кечирган ЮИК бўлган беморларда буйраклар структур-функционал ҳолатини ўрганиш ва беморларда ревазуляризациядан кейин СБК ривожланишининг прогностик маркерларини аниқлаш;

ЮИК бўлган беморларда СБК шаклланиши ва зўрайиши жараёнига ангиотензин рецепторлари блокатори (АРБ) ва сакубитрил комбинациясининг таъсири баҳолаш;

кардиоренал синдромли беморларда миокарднинг структур-функционал ҳолатига ЮИК стандарт терапиясини ҳамда терапияга АРБ ва сакубитрил комбинациясининг қўшиб қўллагандаги таъсири қиёсий баҳолаш;

кардиоренал синдромли беморларда миокардиал ва буйраклар структур-функционал ремоделланиши ўртасидаги ўзаро алоқани очиб бериш ҳамда ревазуляризациядан кейин 2 йил давомида нохуш натижаларнинг прогностик маркерларини аниқлаш;

коронар ревазуляризациядан кейин кардиоренал синдромнинг 2- тури ривожланиш хавфи стратификацияси асосида ЮИК бўлган беморларни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида рентген-эндоваскуляр муолажалар ўтказилиши режалаштирилган 320 нафар ЮИК билан оғриган беморлар ҳамда 20 нафар амалий соғлом кўнгиллилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб вена қони, капилляр қони, сийдик, ЭхоКГ, доплерография билан буйрақларнинг УТТидан олинган натижалар ҳисобланган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда лаборатор, инструментал (ультратовушли, электрокардиографик), статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бора ЮИК билан оғриган беморларда коронар реваскуляризациядан кейин буйрак фаолияти кўрсаткичи, яъни қонда креатинин ва у асосида ҳисобланган коптокчалар фильтрация тезлигининг (КФТ) пасайиши ҳамда буйрак сегментар артерияларининг резистивлик индексини (РИ) ортиши билан намоён бўлган СБК шаклланиши асосланган;

илк бора СБК IV босқичга қадар шаклланиб бориши ҳамда зўрайишнинг хавф омиллари ва уларни предикторлик аҳамияти аниқланган, улардан, контраст-индуцирланган нефропатия (КИН) ҳолати, натрий уретик пептид миқдори сфериклик индекси ва чап қоринча миокард фаолиятининг интеграл индексининг (Tei) юқорилиги, чап қоринча зарб ҳажми (ЧҚЗХ) пастлиги ҳамда учинчи тур чап қоринча диастолик дисфункцияси (ЧҚДД) каби кўрсаткичларни аҳамиятлилиги исботланган;

ЮИК билан оғриган беморлар терапияси схемасига сакубитрилнинг киритилиши, стандарт терапия билан таққосланганда, хКФТ тезлигининг пасайишини секинлашаштириши ва буйрак сегментар артериялари РИ кўрсаткичинини камайишига кўмаклашиши ҳамда СБКнинг IV-V босқичлари ривожланиш хавф омиллари таъсирини сусайтириш имконини бериши асосланган;

Валсартан ва сакубитрил комбинациясининг қўлланилиши стандарт терапия билан таққосланганда, СБК ривожланишининг хавфи юқори даражали бўлган беморларда миокарднинг структур-функционал ҳолатига ишончли ижобий таъсир кўрсатиши билан боғлиқлиги аниқланган;

реваскуляризация ўтказилган ЮИК бўлган беморларда миокарднинг ремоделланиши ва СБК шаклланиши ўртасида ўзаро яқин алоқа мавжудлиги исботланган;

илк бора ЮИК билан оғриган беморларда 2 йиллик ўлим предикторлари бўлиб дастлаб (реваскуляризацияга қадар) ЧҚЗХ пастлиги, КИН ҳолати, қонда мия натрий уретик пептиднинг юқори концентрацияси, хКФТнинг дастлаб паст бўлиши ва тез зўрайиб борувчи СБК ривожланиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЮИК бўлган беморларда коронар реваскуляризациядан кейин 3 ой ўтгач, қонда креатинин концентрациясининг аниқланиши ёрдамида хКФТни ўрганиш орқали СБК ривожланиши ва зўрайишининг юқори хавфи бўлган беморларни аниқлашда муҳим амалий аҳамиятга эгаллиги исботланган;

реваскуляризацияга заруриятига эга ЮИК бўлган беморларда СЮЕ зўрайишини баҳолаш учун билан ҳамда СБК шаклланиши ва ривожланишининг прогностик маркери сифатида зардобдаги МНУП концентрациясини аниқлашнинг амалий аҳамияти аниқланган;

реваскуляризацияни бошдан кечирган ЮИК билан оғриган беморларни даволаш схемасига СБК ривожланиши ва зўрайиши хавфини камайтириш мақсадида сакубитрил киритилишининг амалий аҳамияти асосланган;

СБКнинг юқори тезликда зўрайиши бўлган ЮИК билан оғриган беморларни даволаш схемасига миокарднинг структур-функционал ҳолатини яхшилаш мақсадида валсартан ва сакубитрил комбинацияси киритилишининг аҳамияти асосланган;

олинган натижалар асосида ЮИК билан оғриган беморларда КРС ўз вақтида коррекциялаш мақсадида СБКнинг шаклланиш ва зўрайиш хавф омилларини аниқлашнинг амалий аҳамияти исботланган;

КРСнинг авж олиб боришида ва нохуш оқибатлар ривожланишида буйрақлар структур-функционал ҳолати ҳамда миокарднинг ремоделланиши кўрсаткичларининг предикторлик аҳамияти аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, лаборатор, инструментал (ультратовушли ва электрокардиографик), статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, реваскуляризацияни бошдан кечирган ЮИК билан оғриган беморларда кардиоренал синдром кўринишида намоён бўлувчи буйрақларнинг функционал кўрсаткичлари ва миокарднинг структур-функционал параметрлари ўртасида ўзаро алоқа мавжудлиги аниқланиши, реваскуляризацияни бошдан кечирган ЮИК бўлган беморларда касаллик хавф омиллари ва улар ривожланишининг предикторлик аҳамияти, касалликнинг зўрайиши ва нохуш натижалар кўрсатилганлиги. Шунингдек, кардиоренал синдромнинг намоён бўлишини ташхислаш ва коррекциялаш усулларини муқобиллаштириш бўйича амалга оширилган илмий изланишлар келгусида ушбу муаммони чуқур ўрганишга ёрдам бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ЮИК билан оғриган беморларда СБК ривожланиш ва зўрайиши хавф омилларининг предикторлик аҳамияти аниқланган, ЮИК билан оғриган беморларни даволаш схемасига валсартан ва сакубитрил комбинациясининг киритилиши СБКнинг IV-V босқичлари ривожланишини камайтиришга ёрдам берганлиги ҳамда миокарднинг структур-функционал ремоделлашишига ижобий таъсир

кўрсатганлиги билан изоҳланган. Касалликнинг зўрайиш омиллари ва нохуш натижаларни ўз вақтида аниқлаш даволаш самарадорлигини ошириш, асоратлар сонини камайтириш ҳамда башоратни яхшилашга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Реваскуляризацияни бошдан кечирган ЮИК бўлган беморларда СБК шаклланиши ва зўрайишининг хавф омиллари ҳамда кардиоренал синдромнинг зўрайишида турли терапевтик схемалар самарадорлигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда сурункали буйрак касаллиги шаклланиши ва зўрайишининг олдини олишга йўналтирилган терапия схемасини муқобиллаштириш усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 26 мартдаги 8н-р/270-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома кардиоренал синдромнинг иккинчи тури билан оғриган беморларда зўрайиш тезлигини ишончли камайтириш имконини берган;

«Сурункали буйрак касаллиги бор бўлган юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларда олиб бориш алгоритми» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 19 мартдаги 8н-р/254-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ЮИК бўлган беморларда миокард реваскуляризациясидан кейин СБК ривожланиши ва зўрайиши хавф омилларини аниқлаш ҳамда ўз вақтида коррекциялашни амалга ошириш имконини берган;

миокард реваскуляризациясини бошдан кечирган ЮИК бўлган беморларда СБК пайдо бўлиши ва зўрайиши хавфи ҳамда кардиоренал синдромнинг зўрайишида турли терапевтик схемалар самарадорлигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникасининг нефрология бўлимига, Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда РКИИАТМнинг Қарши филиали клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 20 майдаги 8н-з/163-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши ЮИК билан оғриган беморларда СБК ривожланиш ва зўрайиш хавфини аниқлаш имконини берган. Ишлаб чиқилган даволаш схемасининг қўлланилиши ЮИК билан оғриган беморларда СБКнинг IV–V босқичлари ривожланиш хавфини 20% дан 11,88% гача камайтириш (160 нафардан 19 нафар хи квадрат=3,97; $p < 0,05$) ҳамда кардиоренал синдромли беморларда касаллик башоратини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола,

жумладан, 12 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 163 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Кардиоренал синдром: муаммонинг замонавий ҳолати (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида кардиоренал синдромнинг иккинчи тури шаклланиши ва ривожланиши аспектида ЮИК ва СБК билан оғриган беморларни даволашнинг замонавий тенденциялари ва бу борада қўлга киритилган ютуқлар, шунингдек, ушбу касаллик келиб чиқишининг асосий сабаблари, омиллари ва механизмлари таҳлил қилинган ҳамда тизимлаштирилган. ЮИК ва СБК билан оғриган беморларни олиб боришнинг терапевтик стратегиялари имкониятлари тўғрисидаги замонавий қарашлар тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Маҳаллий ва хорижий адабиётлар таҳлили асосда кардиоренал синдромнинг иккинчи турини коррекциялашга доир бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган ҳамда тадқиқот учун танланган мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган.

Диссертациянинг **«Тадқиқотнинг материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг объекти, предмети ва усуллари, шунингдек, ишда қўлланилган статистик усуллар тавсифланган.

Тадқиқотга Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази (РИТТРИАТМ)нинг интервенцион кардиология бўлимига коронароангиография ўтказиш ҳамда реваскуляризация техникасини танлаш бўйича қарор қабул қилиш учун келиб тушган 320 нафар ЮИК билан оғриган бемор жалб этилди. Беморларнинг ўртача ёши $61,14 \pm 1,22$ ёшни ташкил этди, улардан 222 (69,4%) нафари эркаклар ҳамда 98 нафари (30,6%) аёллар бўлди. Илмий ишдан кўзланган мақсадга эришиш учун $xK\Phi T60$ мл/мин дан кам бўлган беморлар тадқиқотга киритилмади. Креатинин концентрацияси ўртача $90,08 \pm 1,72$ мкмоль/л ни ташкил этди.

Тадқиқотга жалб этилган барча беморларда коронароангиография (КАГ) ўтказилди ва реваскуляризацияга кўрсатма аниқланди. Коронароангиография натижаларига кўра 37 нафар беморда КАГдан кейин бир ой муддатда хирургик реваскуляризация – аортокоронар шунтлаш (АКШ) бажарилди. 287 нафар

беморда бевосита КАГдан кейин коронар артерияларни стентлаш амалга оширилди (тери орқали коронар амалиёт (ТОКА)).

Эндovasкуляр муолажа (КАГ/ТОКА)дан кейин иккинчи суткада контраст-индуцирланган нефропатия (КИН) ривожланган беморларни аниқлаш учун барча беморларда қондаги креатинин концентрациясининг такрорий аниқланиши ўтказилди. Креатинин концентрацияси бошланғич даражасидан 25% ва ундан юқори бўлган ҳолатда КИН аниқланди.

Барча беморлар ЮИКнинг стандарт терапиясини олди: антиагрегантлар ва антикоагулянтлар, бета-адреноблокаторлар, статинлар, кўрсатмага кўра антиаритмик препаратлар қабул қилди. Тадқиқотга қамраб олинган барча беморлар ренин-ангиотензин-альдостеронли тизим (РААТ)га таъсир кўрсатувчи препаратлар тайинланишига кўра 2 гуруҳга ажратилди: В гуруҳидаги (160 нафар) беморлар – гипотензив жавобга боғлиқ ҳолда индивидуал танланган дозада валсартан қабул қилишди (ўртача доза $152,97 \pm 9,21$ мг/суткани ташкил этди); С гуруҳидаги (160 нафар) беморга – валсартан ва сакубитрил комбинацияси – ARNI берилди (ўртача доза валсартан $97,63 \pm 3,26$ мг/сут ва сакубитрил $102,64 \pm 4,26$ мг/сут ни ташкил этди).

Тадқиқотдан кўзланган мақсадга мувофиқ ҳолда беморлар кузатишларнинг 3-ойига бориб ҳКФТ даражасининг камайишига кўра иккита кичик гуруҳларга ажратилди: кузатувнинг 3-ойига бориб ҳКФТ 20% дан кўпроқ камайган беморлар (1-гуруҳ) ҳамда 20% дан камроқ камайган беморлар (2-гуруҳ). Дастлаб 1-гуруҳда ҳКФТ 2-гуруҳга нисбатан анча паст бўлди.

Касалхонага қабул қилинган, барча беморлар кўриқдан, шунингдек, қуйидаги лаборатор текширувлардан ўтказилди: қоннинг умумий таҳлили, биокимёвий таҳлил, коагулограмма. Буйрақларнинг функционал ҳолатини баҳолаш учун ҳКФТ ҳисоблаш билан қондаги креатинин концентрацияси текширилди, буйрақлар доплерографияси билан УТТ ўтказилди, паратгормон, фосфор ва сийдик кислотасининг зардобдаги концентрацияси аниқланди. Юракнинг структур-функционал ҳолатини аниқлаш учун беморларда прогормоннинг N-якуний фрагменти концентрацияси – мия бўлмаси натрийуретик пептид (МНУП)ни аниқлаш ва эхокардиографик текширишлар ўтказилди.

Назорат текширишлари уч ойдан кейин, реваскуляризациядан кейинги биринчи ва иккинчи йилнинг охирида ўтказилди.

Эхокардиография (ЭхоКГ) 2,5 мГц частотали сектор датчик билан ускуналанган Sonace X6 ультратовушли сканеридан фойдаланиб ASE тавсияларига мувофиқ амалга оширилди. Кўрсаткичлар стандарт ЭхоКГ позиция ва проекцияларда ёзиб борилди. Қуйидаги параметрлар ёзиб олинди: ЧҚнинг сўнги диастолик ҳажми (ЧҚ СДХ), чап бўлмача ҳажми, ўнг бўлмача майдони, ўнг бўлмача сўнги диастолик майдони ва бу кўрсаткичлар тананинг юқори майдонига индексланди (тана сирт майдонига индексланган сўнги диастолик ҳажм (иСДХ), тана сирт майдонига индексланган чап бўлмача (иЧБ), тана сирт майдонига индексланган ўнг бўлмача майдони (иЎБ), тана сирт майдонига индексланган ўнг қоринча майдони (иЎҚ)); юракнинг зарб ҳажмини ҳисоблаш билан ЧҚнинг сўнги систолик ҳажми, ЧҚнинг тана юқори майдонига индексацияланган зарб индекси (ЗИ) ва зарб фракцияси (ЗФ); ўнг қоринча (ЎҚ)

майдонининг қисқариш фракцияси (ЎҚ МКФ) қуйидаги формула бўйича ҳисобланди: $\text{ЎҚ МКФ} = (\text{ЎҚ сўнгги диастолик майдони} - \text{ЎҚ сўнгги систолик майдони}) / \text{ЎҚ сўнгги диастолик майдони} * 100\%$; қоринчалар аро пардадевор (ҚАП)нинг диастолик қалинлиги; чап қоринча орқа девори (ЧҚОД)нинг диастолик қалинлиги; ЧҚ миокарди массаси тана юқори майдонига индексация билан (иЧҚММ) SHELL усули бўйича аниқланди; минутли индекс (МИ); ЧҚ сфериклиги индекси; регионал қисқаришнинг бузилиш индекси (РҚБИ); ўпка артериясидаги ўртача босим (ЎАЎБ); миокард фаолиятининг интеграл индекси (Теi); диастолик функция ҳар бир қоринча учун эрта ва юрак бўлмаси тўлиш фазасида максимал тезликка нисбатан баҳоланди. Диастолик дисфункция (ДД) турлари ажратилди: 1 – релаксациянинг секинлашиши, 2 – псевдонормализация, 3 – рестрикция. ДД кўрсаткичлари ва Теi фақат синусли ритм бўлган беморларда аниқланди (262 нафар бемор).

Буйрақлар УТТда қуйидагилар аниқланди: буйрақ паренхимаси ҳажми (БПХ), тана юқори майдонига индекланган буйрақ паренхимасининг ҳажми (иБПХ); сегментар артериялар доплерографиясида ҳар бир буйрақ учун ўртача ҳисобга келтирилган ҳолда Пурселло резистивлик индекси аниқланди.

Буйрақларнинг филтрацион функцияси эндоген креатининклиренси бўйича баҳоланди. Креатинин концентрацияси Яффе усулида аниқланди. Паратгормоннинг зардобдаги концентрацияси ИФА усулида аниқланди. Периферик қон зардобдаги фосфор концентрацияси Human Reader HS автоматик анализаторида ўтказилди. Мия натрий уретик пептид (МНУП) концентрацияси мос ҳолдаги тест-чизиқчалар (Roche Diagnostic, ўлчанадиган диапазонни 60–3000 пг/мл) билан Cobas h 232 аппаратида миқдорий иммунологик усулда МНУПнинг пептид-ўтмишдоши бўлган N-сўнгги фрагменти бўйича баҳоланди.

Барча олинган маълумотлар Excell редакторининг йиғма жадвалига киритилди. Гуруҳлараро таққослашларда Стьюдент тенглиги ишончлилик мезонидан фойдаланилди. Белгиларнинг учраш частотасини таққослаш хи квадрат жадвал мезонива эркинлик даражалари миқдорини ҳисобга олган ҳолда унинг ишонччилигини баҳолашдан фойдаланиб амалга оширилди. Корреляцион таҳлилда корреляция коэффицентидан фойдаланилди, уларнинг ишонччилиги жадвалли номограммалар бўйича баҳоланди.

Диссертациянинг «**Юрак ишемик касаллиги бўлган беморларда ўзаро кардиоренал муносабатлар**» деб номланган учинчи бобида реваскуляризация талаби билан ЮИК бўлган беморларда миокарднинг структур-функционал ремоделланишининг ўзига хос хусусиятлари ўрганилди.

Чап қоринча систолик функцияси ҳолатига кўра барча беморлар тақсимланди. Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг бутун когортида ўртача ЧҚЗФ $49,48 \pm 0,48\%$ ни ташкил этди (медиана – 52,00%). ЧҚЗФ катталигига кўра тақсимланган беморлар: медианадан паст (134 нафар бемор, ўртача ЧҚЗФ – $42,97 \pm 0,84\%$) ҳамда медианага тенг ва ундан юқори (186 нафар бемор, ўртача ЧҚЗФ $54,97 \pm 0,15\%$, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишонччилиги – $p < 0,001$). ЧҚЗФга кўра ажратилган гуруҳдаги беморлар ёши (мос ҳолда $55,56 \pm 0,76$ ёш ва $54,51 \pm 0,60$ ёш) ҳамда

буйракларнинг функционал ҳолатига кўра фарқ қилмади (креатинин концентрацияси мос ҳолда $90,29 \pm 1,72$ мкмоль/л ва $89,92 \pm 1,51$ мкмоль/л).

Миокарднинг ремоделланиши МНУП кўрсаткичлари бўйича гуруҳлардаги ишончли фарқларда ўз аксини топди ва бу ЧҚЗФ паст бўлган беморлар гуруҳида ишончли юқори бўлди ($p < 0,001$). Гуруҳлараро таҳлилга кўра қандли диабет (ҚД) ЧҚЗФ паст бўлган беморлар ўртасида 26,87% ни (134 нафар бемордан 36 нафарида) ҳамда ЧҚЗФ 52% ва ундан юқори бўлган беморлар ўртасида 12,37% ни (186 нафар бемордан 23 нафарида, хи квадрат=10,81; $p < 0,01$) ташкил этди. ЧҚЗФ 52% ва ундан юқори бўлган беморларга нисбатан (186 нафар бемордан 14 нафарида – 7,53%, хи квадрат=6,99; $p < 0,01$) ЧҚЗФ паст бўлган беморларда АКШга талаб юқори бўлди (134 нафар бемордан 23 нафарида, 17,16%).

ЮИК билан оғриган беморларда юракнинг структур-функционал хусусиятлари ўрганилганда юракнинг барча камералари ўлчами назорат гуруҳи билан таққосланганда сезиларли катталашганлиги аниқланди ($p < 0,001$). Юрак ўнг бўлмалари майдони индекси ЧҚЗФ 52% дан паст бўлган беморларда ишончли юқори бўлди, бу жуда яққол юрак етишмовчилиги билан боғлиқ бўлган ўта яққол гемодинамик силжишларни ўзида акс эттирган ҳолда билвосита ушбу кичик гуруҳдаги беморлар ўпка артериясида босимнинг юқори даражасини кўрсатади. ЮИК билан оғриган беморларда назорат гуруҳи (НГ)га нисбатан ўпка артерияларида босим юқори бўлди ҳамда ЧҚЗФ 52% дан паст бўлган беморларда бу, айниқса, яққол кўзга ташланди ($p < 0,001$). ЮИК билан оғриган беморларда ЧҚ деворининг қалинлашиши НГ билан таққосланганда миокарднинг структур ремоделланишига хизмат қилишини ўзида акс эттиради. ЧҚ миокард гипертрофияси ЧҚЗФ анча паст бўлган беморларда жуда яққол намоён бўлди ($p < 0,001$).

Ўнг қоринча (ЎҚ) систолик функцияси ЎҚ майдонининг қисқариш фракцияси (МҚФ) кўрсаткичлари бўйича баҳоланди. НГ билан таққосланганда ЮИК билан оғриган беморларда ЎҚ МҚФ ишончли пасайган ($p < 0,001$) ва бу ҳолат ЧҚЗФ паст бўлган шахсларда яққол кўзга ташланди ($p < 0,001$). Бу ҳар иккала қоринчаларнинг параллел равишда патологик функционал ремоделланишидан далолат беради. Миокарднинг функционал ҳолати Те1 кўрсаткичлари бўйича аниқланди. Ҳар иккала қоринчаларда ҳам Те1 индекси ишончли юқори бўлди ($p < 0,001$). ЧҚнинг яққол дилатацияси ЮИК билан оғриган беморларда, айниқса, ЧҚЗФ паст бўлганда ЗИ ва МИ ортиши билан ассоциирланди.

Қоринчаларнинг диастолик дисфункцияси турига кўра беморларни тақсимлаш давомида аниқландики, ЧҚЗФ 52% дан паст бўлган беморларда ЧҚ диастолик дисфункциясининг 3-тури (рестриктив) ва ЎҚ диастолик дисфункциясининг 1-тури (гипертрофик), ЧҚЗФ 52% дан юқори бўлган беморларда – диастолик дисфункциясининг 1-тури (гипертрофик) ва ЎҚ диастолик тўлишининг нормал тури кўпроқ учрайди.

Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида рентгеноконтраст эндоваскуляар муолажалар (РЭМ)дан кейин КИН ривожланган беморлар алоҳида гуруҳга ажратилди (КИН+, 74 нафар бемор – 23,13%). КИН+ ва КИН– беморларни таққослаш шуни кўрсатдики, КИН+ билан оғриган беморларнинг ёши КИН–

бўлган беморларга нисбатан ишончли катта бўлди ($p < 0,001$). Тадқиқотга жалб этилган беморлар когортида ёш медианаси 56 ёшни ташкил этди: ёш 56 ёшдан ошганда КИН ривожланиш хавфи 2,40 марта ортади. КИН, кўпинча, фонли ҚД билан оғриган беморларда кузатилди ва уларда КИН ривожланиш хавфи 2,27 мартани ташкил этди. КИН ривожланиш хавфи хирургик ёки эндоваскуляр ревазуляризация заруратига боғлиқ бўлмади. Қонда креатинин миқдорининг юқори бўлиши КИН ривожланиш хавфини орттирувчи омиллардан бири бўлиб ҳисобланади. Креатинин концентрациясининг медианаси ушбу тадқиқотда 89 мкмоль/л.ни ташкил этди. Креатининнинг дастлабки концентрацияси 89 мкмоль/л.дан юқори бўлиши КИН ривожланиш хавфини 12,6 марта оширди. РИ аҳамияти КИН+ гуруҳда ишончли юқори бўлди (КИН–гуруҳ билан $p < 0,001$).

иЧҚММ сфериклик индекси кўрсаткичи эндоваскуляр аралашувлар асоратларсиз кечган беморларга нисбатан КИН+ гуруҳидаги беморларда ишончли юқори бўлди ($p < 0,05$ ва $p < 0,001$). Шунингдек, КИНнинг ривожланиши ЧҚ функциясининг дастлабки жуда яққол бузилиши, ўпка артериясида ўртача босимнинг кўтарилиши ($p < 0,01$) ҳамда қонда МНУП концентрациясининг жуда юқори концентрацияси ($p < 0,05$) билан ассоциирланди. КИН+ гуруҳда ЧҚ миокарднинг 3-тур диастолик дисфункцияси (рестриктив) (хи квадрат $2 \times 4 = 9,54$; $p < 0,05$) ишончли кўп учради, шунингдек, диастолик тўлишнинг нормал тури ишончли кам кузатилди (хи квадрат $2 \times 4 = 9,07$, $p < 0,05$).

Шундай қилиб, тадқиқотдан олинган натижалар шуни кўрсатдики, ЮИК билан оғриган беморларда эндоваскуляр муолажалардан кейин КИН ривожланиш хавфи беморлар ёшининг катталиги, фонли ҚДнинг мавжудлиги, қонда креатининнинг дастлабки юқори даражаси ва миокарднинг жуда яққол патологик структур-функционал ремоделланиши билан ассоциирланади.

Диссертациянинг «**Кардиоренал синдромнинг 2-тури бўлган беморларда сурункали буйрак касаллигининг шаклланиши**» деб номланган тўртинчи бобида турли схемали терапияларнинг буйраклар функционал ҳолатига таъсири ўрганилган ҳамда СБК зўрайишининг хавф омиллари аниқланган.

Олиб борилган текширишлар шуни кўрсатдики, коронар ревазуляризациядан кейин 2 йил давомида олиб борилган кузатишларда ЮИК билан оғриган беморларда ҳКФТнинг кескин камайиши аниқланди: 3-ойга келиб ҳКФТ– $17,39 \pm 1,17\%$, 1-йилнинг охирига бориб $-43,62 \pm 1,28\%$, кузатишнинг иккинчи йилида эса $-46,50 \pm 1,79\%$ га камайди. Шунингдек, ҳКФТнинг камайиши эндоваскуляр аралашувдан кейинги эрта даврда КИН қайд этилган беморлар гуруҳида ишончли яққол бўлди. АКШ ва ТОКА ўтказилган гуруҳларнинг ажратилиши шуни кўрсатдики, кузатишнинг дастлабки кунлари ва 3-ойга бориб ушбу беморларда ҳКФТда ишончли фарк қайд этилмади. Хирургик ревазуляризацияни бошдан кечирган беморларда кузатишларнинг 1- ва 2-йили охирига бориб ҳКФТнинг камайиши коронар артерияларида стентлаш ўтказилган беморларга нисбатан анча яққол бўлди. Бундай қонуният АКШ ўтказилган беморлар гуруҳида ҚД билан оғриган беморлар сонининг кўп бўлганлиги билан тушунтирилиши мумкин.

Буйраклар функционал ҳолатининг бузилиши ҳам қонда фосфор, паратгормон ва сийдик кислотаси концентрациясининг ортиши билан намоён

бўлди. Қиёсий таҳлиллар шуни кўрсатдики, кузатишлар жараёнида ҳКФТ камайиши билан параллел равишда санаб ўтилган барча маркерлар концентрацияси ортиб борди.

Валсартан қабул қилиш билан стандарт терапия асосида даволанган беморлар гуруҳи (В гуруҳ -160 нафар бемор) билан валсартан ва сакубитрил – ARNI комбинациясини қабул қилган беморлар гуруҳи (С гуруҳ, 160 нафар бемор) таққосланганда ҳКФТ даражасида дастлабки ҳолатда ҳам, кузатувнинг дастлабки босқичида, шунингдек уч ойдан кейин ҳам ишончли фарқ аниқланмади. Кузатувнинг биринчи ва иккинчи йили якунида анъанавий терапия таркибида сакубитрил қабул қилган беморлар гуруҳида ҳКФТ пасайиши бир мунча секинлашди. Шу билан бир вақтда кузатувнинг учинчи ойида ҳКФТ пасайиши даражасига боғлиқ ҳолда беморларни (1 ва 2 гуруҳлар) ўртасида ўтказилган ўзаро таққослама таҳлил кўрсатдики, креатинин концентрацияси ва ҳКФТ стандарт терапия қабул қилган 1 гуруҳ беморларда, ARNI қабул қилган шу гуруҳдаги беморларга нисбатан яққол салбий динамикага эга бўлди. Бу фарқ кузатишнинг фақат 1-йили учун ишончли бўлди ва кузатувнинг 2-йилида ҳам сақланиб қолди (1-жадвал).

1-жадвал

Қабул қилинаётган терапияга боғлиқ ҳолда ЮИК билан оғриган беморларда зардобдаги креатинин концентрацияси ва ҳКФТ динамикаси (В гуруҳ – суратда, С гуруҳ – махражда) ҳамда кузатишнинг 3-ойига бориб ҳКФТнинг камайиш даражаси

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ		2-гуруҳ	
	3 ой			
	<u>Дастлабки</u>			
ҳКФТ, мл/мин	$86,66 \pm 2,29$	$107,04 \pm 1,55$	$48,08 \pm 1,01^{***}$	$96,28 \pm 1,98^{***}$
	$85,33 \pm 2,02$	$107,00 \pm 1,55$	$48,75 \pm 0,94^{***}$	$96,29 \pm 1,98^{***}$
Креатинин, мкмоль/л	$108,55 \pm 3,34$	$85,74 \pm 1,61$	$188,16 \pm 7,40^{***}$	$85,81 \pm 1,63^{***}$
	$110,72 \pm 3,26$	$85,80 \pm 1,66$	$182,19 \pm 6,56^{***}$	$85,65 \pm 1,63^{***}$
	<u>1-йил</u>		<u>2-йил</u>	
ҳКФТ, мл/мин	$32,86 \pm 0,79^{***}$	$64,18 \pm 1,43^{***}$	$26,27 \pm 1,78^{***}$	$61,87 \pm 1,86^{***}$
	$37,37 \pm 1,05^{***\wedge\wedge\wedge}$	$65,78 \pm 1,17^{***}$	$32,12 \pm 2,25^{***\wedge}$	$61,99 \pm 1,64^{***}$
Креатинин, мкмоль/л	$270,82 \pm 14,63^{***}$	$140,35 \pm 3,77^{***}$	$346,85 \pm 24,84^{***}$	$190,77 \pm 7,11^{***}$
	$230,43 \pm 9,04^{***\wedge}$	$131,90 \pm 2,33^{***}$	$260,50 \pm 8,91^{***\wedge\wedge}$	$173,66 \pm 4,11^{***\wedge}$

Изоҳ: * – дастлабки маълумотлар билан фарқлари шончилиги, ^ – кузатиш босқичларида В ва С гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончилиги. Битта белги – $p < 0,05$, иккита белги – $p < 0,01$, учта белги – $p < 0,001$.

Кардиоренал синдромнинг иккинчи тури патогенезида буйрак гемодинамикаси бузилишини ҳисобга олган ҳолда тадқиқотни амалга ошириш жараёнида буйраклар сегментар артерияларининг резистивлик индекси динамикаси ва қабул қилинаётган терапиялар фонида буйраклар ҳажми индекси ўрганилди (2-жадвал). ЮИК билан оғриган беморларда РИ кўрсаткичлари соғлом шахсларга нисбатан ишончли юқори бўлди ($0,62 \pm 0,03$ нисбий бирлик; $p < 0,001$). Кузатишлар якунида С гуруҳида ($p < 0,05$) РИ В гуруҳига нисбатан ишончли паст бўлди. ЮИК билан оғриган беморларда иБПҲ кўрсаткичлари НГда қайд этилган кўрсаткичлар билан таққослаш мумкин бўлди. Кузатишларнинг 2 йили давомида ҳар иккала гуруҳда ҳам таққослана олинган айрим ишончсиз камайишлар қайд этилди.

ЮИК билан оғриган беморларда коронар ревазуляризациядан кейин L-аргининни узоқ муддатли қўллаш самарадорлигини баҳолаш шуни кўрсатдики, L-аргинин юракнинг структур-функционал ҳолати ва ҳҚФТ кўрсаткичлари динамикасига таъсир кўрсатмади, бироқ буйрақларнинг сегментар артерияларида РИнинг ишончли камайиши қайд этилди ($6,98 \pm 4,09\%$ га; $p < 0,001$).

2-жадвал

Қабул қилинаётган терапияга боғлиқ ҳолда ЮИК билан оғриган беморларда буйрақларнинг ультратовуш хусусиятлари динамикаси (В гуруҳ – суратда, С гуруҳ – махражда) ҳамда кузатишнинг 3-ойига бориб ҳҚФТнинг камайиш даражаси

	Даствлабки	3 ой	1 йил	2 йил
РИ, нисбий бирлик	$0,71 \pm 0,02$ $0,70 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,02$ $0,72 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,02$ $0,72 \pm 0,02^*$	$0,82 \pm 0,02^{***}$ $0,73 \pm 0,02^{\wedge***}$
иБПХ см ² /м ²	$97,34 \pm 0,79$ $96,85 \pm 0,73$	$96,35 \pm 0,78$ $95,92 \pm 0,72$	$96,00 \pm 0,80$ $95,56 \pm 0,73$	$95,52 \pm 0,80$ $95,26 \pm 0,74$

Изоҳ: * – даствлабки маълумотлар билан фарқлар ишончилиги, ^ – кузатиш босқичларида В ва С гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончилиги. Битта белги $p < 0,05$, иккита белги $p < 0,01$, учта белги $p < 0,001$.

Олиб борилган текширишлар натижаларига кўра ЮИКнинг стандарт терапия қабул қилган беморлар ревазуляризациядан кейин 2-йилнинг охирида ҳҚФТ кўрсаткичларига қараб тақсимланди: ҳҚФТ 30мл/мин дан кам бўлган беморлар ва 30мл/мин ва ундан юқори бўлган беморлар. Кузатишларнинг 2-йили охирида ҳҚФТ 30мл/мин дан паст ва юқори бўлганда фарқ қилувчи хусусиятларни аниқлаш учун қиёсий таҳлил ўтказилди. Ўтказилган текширишлар шуни кўрсатдики, СБК ривожланиши аспектида ёмон башоратли беморларнинг ёши ишончли катта бўлди ($p < 0,01$), уларда даствлаб буйрақларнинг филтрлаш функцияси катта даражада бузилган эди ($p < 0,001$). Шунингдек, ушбу беморлар юракнинг анча сезиларли структур-функционал ремоделланганлиги билан ҳам фарқ қилди, бу юрак барча камераларининг дилатацияси ($p < 0,01$), ЧҚ гипертрофияси ($p < 0,001$), систолик функциянинг камайиши ($p < 0,001$) ва ЧҚ рестриктив диастолик дисфункцияга мойиллиги ($p < 0,001$), Теининг кўтарилиши ($p < 0,001$), МНУП концентрациясининг ортиши ($p < 0,001$), ўпка гипертензияси ($p < 0,001$) билан намоён бўлди.

Қайд этиш жоизки, С гуруҳидаги ҳҚФТ 30мл/мин дан кам бўлган беморлар кузатувнинг 2-йилида 19 нафар бўлди ва 11,8% ни ташкил этди, бу пайтда В гуруҳидаги 32 нафар (20%) беморда кузатувнинг 2-йили охирида ҳҚФТ 30мл/мин дан кам бўлди. Бинобарин, ЮИК билан оғриган беморларни терапияси схемасига сакубитрилнинг киритилиши СБКнинг IV–V босқичлари ривожланиш хавфини 20% дан 11,88% гача камайтириш имконини беради (160 нафар бемордан 19 нафари, хи квадрат=3,97; $p < 0,05$).

Олинган натижалардан келиб чиққан ҳолда ЮИК билан оғриган беморларда ревазуляризациядан кейинги 2 йил давомида СБКнинг IV–V босқичлари ривожланиши прогностик маркерларининг предикторлик аҳамияти таҳлил қилинди (3-жадвал). Унга кўра периферик қон зардобадаги МНУПнинг юқори концентрацияси (587пг/мл дан ортиқ) СБКнинг IV–V босқичлари ривожланишининг энг аҳамиятли прогностик маркерлари бўлиб ҳисобланди– СБКнинг IV–V босқичлари ривожланиш хавфини 10,16 марта,

ЧҚЗФ (52% дан кам) – хавфни 9,72 марта ва сфериклик индекси (0,62 бирликдан кўп бўлганда) – хавфни 8,77 марта оширади.

3-жадвал

ЮИК билан оғриган беморларда реваскуляризациядан кейин 2 йил давомида СБКнинг IV–V босқичлари ривожланишининг прогностик маркерлари ва уларнинг предикторлик аҳамияти

Прогностик маркер (медианадан фойдаланилди)	Маркерлар мавжуд бўлганда СБКнинг IV–V босқичлари ривожланиш авфи бўлган беморлар (%)	Маркерлар мавжуд бўлмаганда СБКнинг IV–V босқичлари ривожланиш хавфи бўлган беморлар (%)	Хи квадрат (мезоннинг ишончилиги)	Маркерларма вжуд бўлганда СБКнинг IV–V босқичлари ривожланишининг нисбий хавфи
56 ёшдан катта	18/76 (23,68%)	14/84 (16,67%)	1,25 (нд)	
КИН+	22/37 (59,46%)	10/123 (8,13%)	45,86 (p<0,001)	7,31
хКФТ дастлаб 102,8 мл/мин дан кам	26/80 (32,50%)	6/80 (7,50%)	15,66 (p<0,001)	4,33
МНУП 587пг/мл дан ортиқ	29/78 (37,18%)	3/82 (3,66%)	28,08 (p<0,001)	10,16
ЧҚ иСДХ 83мл/м ² дан ортиқ	21/80 (26,25%)	11/80 (13,75%)	3,95 (p<0,05)	1,91
иЧБ 49мл/м ² дан ортиқ	21/78 (26,92%)	11/82 (13,41%)	4,59 (p<0,05)	2,01
иЎБ 12см ² /м ² дан ортиқ	18/56 (32,14%)	14/104 (13,46%)	7,77 (p<0,01)	2,39
иЎҚ 19см ² /м ² дан ортиқ	17/46 (36,96%)	15/114 (13,16%)	11,27 (p<0,001)	2,81
иЧҚММ 150,5г/м ² дан ортиқ	26/80 (32,5%)	6/80 (7,5%)	15,66 (p<0,001)	4,33
Сфериклик индекси 0,62 бирликдан ортиқ	28/71 (39,44%)	4/89 (4,49%)	30,03 (p<0,001)	8,77
ЧҚЗФ 52% дан кам	28/67 (41,79%)	4/93 (4,30%)	34,02 (p<0,001)	9,72
РҚБИ более 1,28 баллдан ортиқ	26/76 (34,21%)	6/84 (7,14%)	18,26 (p<0,001)	4,79
ЎҚДД 3-тури	18/37 (48,65%)	10/92 (10,87%)	21,68 (p<0,001)	4,48
ЧҚ Теi 0,51 нисбий бирликдан ортиқ	24/64 (37,50%)	4/65 (6,15%)	18,68 (p<0,001)	6,09
ЎАЎБ 24 мм.сим.уст.дан ортиқ	23/75 (30,67%)	9/85 (10,59%)	10,03 (p<0,01)	2,90

ЮИК билан оғриган беморлар терапияси схемасига сакубитрилнинг киритилиши СБКнинг IV–V босқичлари ривожланиш хавфини 20% дан 11,88% гача камайтириш имконини беради (160 нафар бемордан 19 нафарида, хи квадрат=3,97; p<0,05).

Диссертациянинг «**Кардиоренал синдром иккинчи турининг кардиал таркиби**» деб номланган бешинчи бобида кардиоренал синдромнинг иккинчи тури бўлган беморларда юракнинг структур-функционал ҳолатига терапияларнинг турли схемалари таъсири ёритилган.

Кузатишлар давомида аниқландики, терапиянинг ҳар иккала варианты фонида ҳам ЧҚ иСДХ камайганлиги қайд этилди. Бунда В гуруҳи билан таққосланганда С гуруҳида кузатишларнинг 1- (p<0,01) ва 2-йилида (p<0,001)

камроқ ЧҚ иСДХга эришилди. иЧБ кўрсаткичлари ҳам кузатув жараёнида пасайди: И гуруҳида ўзгаришлар ишончсиз бўлди, С гуруҳида эса иЧБнинг камайиши кузатишларнинг 1- ва 2-йили учун ишончли бўлди. В ва С гуруҳлари ўртасида юрак чап камералари ҳажми индексининг нисбий динамикасида ишончли фарқ кузатилмади. Миокарднинг геометрик ремоделланишини характерловчи бошқа кўрсаткичларга нисбатан гуруҳлараро аҳамиятли фарқлар аниқланмади (4-жадвал).

4-жадвал

Реваскуляризациядан кейин 2 йил давомида ЮИК билан оғриган беморларда юракнинг геометрик ремоделланиши кўрсаткичлари динамикаси (суратда – В гуруҳ, махражда – С гуруҳ)

Кўрсаткич	Дастлабки	3 ой	1 йил	2 йил
иСДХ, мл/м ²	<u>83,71±1,34</u> 81,42±1,30	<u>82,53±1,30</u> 80,32±1,22	<u>79,95±0,99*</u> 76,46±0,88***^^	<u>79,95±0,99*</u> 74,28±0,73***^^
иЧБ, мл/м ²	<u>53,49±1,38</u> 50,69±1,27	<u>53,23±1,33</u> 50,20±1,26	<u>50,74±1,03</u> 47,65±0,82*^	<u>50,74±1,03</u> 46,15±0,73***^^
иЎБ, см/м ²	<u>11,56±0,23</u> 11,48±0,25	<u>11,58±0,24</u> 11,21±0,24	<u>11,89±0,25</u> 11,39±0,22	<u>11,89±0,25</u> 11,39±0,22
иЎҚ, см/м ²	<u>18,95±0,31</u> 18,88±0,31	<u>18,97±0,31</u> 18,62±0,29	<u>19,22±0,33</u> 19,05±0,33	<u>19,22±0,33</u> 19,05±0,33
ҚАП,мм	<u>10,58±0,11</u> 10,44±0,12	<u>10,45±0,11</u> 10,54±0,11	<u>10,39±0,11</u> 10,82±0,11*^^	<u>10,39±0,11</u> 10,82±0,11*^^
ЧҚОД,мм	<u>10,25±0,12</u> 10,27±0,12	<u>10,18±0,12</u> 10,31±0,12	<u>10,09±0,13</u> 10,42±0,11	<u>10,09±0,13</u> 10,42±0,11
иЧҚММ,г/м ²	<u>142,50±3,03</u> 140,30±3,57	<u>139,55±3,21</u> 140,96±3,20	<u>138,44±3,19</u> 133,84±2,45	<u>138,53±3,02</u> 135,61±2,59
Сфериклик индекси, нисбий бирлик	<u>0,67±0,01</u> 0,67±0,01	<u>0,67±0,01</u> 0,66±0,01	<u>0,66±0,01*</u> 0,65±0,01**	<u>0,66±0,01*</u> 0,65±0,01*

Изоҳ: * – дастлабки маълумотлар билан фарқлар ишончилиги, ^ – кузатиш босқичларида гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги. Битта белги –p<0,05, иккита белги –p<0,01, учта белги –p<0,001.

Реваскуляризациядан кейинги биринчи 3 ой давомида ҳКФТ камайиш даражасига кўра беморлар тақсимланганда аниқландики, иЧҚММ кўрсаткичлари ва сфериклик индекси 2-гуруҳга нисбатан 1-гуруҳда ишончли катта бўлди (p<0,001). Бу СБК шаклланишига мойиллик бўлган беморларда ЧҚ миокардининг патологик ремоделланишга мойиллигидан далолат беради. Қўлланилган терапияларга кўра 1- ва 2-гуруҳларда юракнинг геометрик характеристикаси таҳлили шуни кўрсатдики, кузатишнинг биринчи йили охирида 3 ой давомида ҳКФТда кичик камайишлар бўлган гуруҳда ЧҚ иСДХ дастлабки маълумотларга нисбатан сезиларли даражада камайди (5-жадвал).

5-жадвал

ЮИК билан оғриган беморларда реваскуляризациядан кейин 2 йил давомида қўлланилган дори-дармонли терапия ва ҳКФТнинг камайиш даражасига боғлиқ ҳолда юракнинг геометрик ремоделланиш кўрсаткичлари динамикаси (суратда – В гуруҳ, махражда – С гуруҳ)

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ	2-гуруҳ	1-гуруҳ	2-гуруҳ
	Дастлабки		3 ой	

иСДХ, мл/м ²	<u>87,65±3,49</u> 84,38±2,83	<u>82,77±1,44</u> 80,64±1,44	<u>84,71±3,21</u> 80,84±2,70	<u>82,00±1,42</u> 80,15±1,36
иЧБ, мл/м ²	<u>54,13±2,99</u> 55,53±2,76	<u>53,33±1,57</u> 49,42±1,41	<u>53,48±2,82</u> 52,69±2,80	<u>53,17±1,51</u> 49,55±1,40
иЎБ, см/м ²	<u>12,52±0,57</u> 12,38±0,64	<u>11,33±0,24</u> 11,26±0,27	<u>12,35±0,62</u> 11,25±0,56*	<u>11,40±0,25</u> 11,16±0,26
иЎК, см/м ²	<u>20,55±0,82</u> 19,09±0,75	<u>18,57±0,32</u> 18,82±0,34	<u>20,00±0,91</u> 18,69±0,74	<u>18,72±0,32</u> 18,57±0,32
ҚАП, мм	<u>10,29±0,27</u> 10,41±0,32	<u>10,65±0,12</u> 10,43±0,12	<u>10,26±0,24</u> 10,69±0,27	<u>10,50±0,12</u> 10,51±0,13
ЧҚОД, мм	<u>10,16±0,31</u> 10,47±0,26	<u>10,27±0,13</u> 10,22±0,13	<u>10,16±0,29</u> 10,25±0,27	<u>10,19±0,13</u> 10,30±0,13
иЧҚММ, г/м ²	<u>156,03±6,93</u> 163,63±8,20	<u>139,25±3,34</u> 134,68±3,83	<u>148,90±6,81</u> 154,41±6,55	<u>137,30±3,62</u> 137,21±3,58
Сфериклик индекси, нис. бирлик	<u>0,72±0,02</u> 0,72±0,02	<u>0,66±0,01</u> 0,66±0,01	<u>0,73±0,02</u> 0,71±0,02	<u>0,66±0,01</u> 0,65±0,01
1-йил			2-йил	
иСДХ, мл/м ²	<u>82,26±2,66</u> 74,47±1,92 ^{^***}	<u>79,40±1,06*</u> 76,98±0,98*	<u>82,26±2,66</u> 72,03±1,48 ^{^^***}	<u>79,40±1,06*</u> 74,88±0,83 ^{^^^***}
иЧБ, мл/м ²	<u>51,94±2,08</u> 45,69±1,24 ^{^***}	<u>50,45±1,18</u> 48,19±0,97	<u>51,94±2,08</u> 45,88±1,28 ^{^***}	<u>50,45±1,18</u> 46,30±0,84 ^{^^*}
иЎБ, см/м ²	<u>13,55±0,51</u> 11,84±0,51 [^]	<u>11,49±0,27</u> 11,32±0,25	<u>13,55±0,51</u> 11,84±0,51 [^]	<u>11,49±0,27</u> 11,32±0,25
иЎК, см/м ²	<u>21,10±0,81</u> 18,75±0,83 [^]	<u>18,77±0,35</u> 19,13±0,36	<u>21,10±0,81</u> 18,75±0,83 [^]	<u>18,77±0,35</u> 19,13±0,36
ҚАП, мм	<u>10,26±0,25</u> 11,19±0,25 ^{^^}	<u>10,43±0,12</u> 10,75±0,12	<u>10,26±0,25</u> 11,19±0,25 ^{^^}	<u>10,43±0,12</u> 10,75±0,12
ЧҚОД, мм	<u>10,29±0,29</u> 10,78±0,23	<u>10,04±0,14</u> 10,34±0,13	<u>10,29±0,29</u> 10,78±0,23	<u>10,04±0,14</u> 10,34±0,13
иЧҚММ, г/м ²	<u>150,13±5,93</u> 141,72±4,55*	<u>135,63±3,66</u> 132,35±2,82	<u>151,48±4,74</u> 148,66±5,04	<u>135,42±3,53</u> 132,83±2,91
Сфериклик индекси, нис. Бирлик	<u>0,70±0,02</u> 0,68±0,01 ^{**}	<u>0,65±0,01</u> 0,64±0,01	<u>0,70±0,01</u> 0,68±0,02*	<u>0,65±0,01</u> 0,65±0,01

Изоҳ: * – дастлабки маълумотлар билан фарқлар ишончилиги, ^ – кузатиш босқичларида гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги. Битта белги – $p<0,05$, иккита белги – $p<0,01$, учта белги – $p<0,001$.

Биринчи 3 ойда ҳҚФТ 20% дан кўпроқ камайган беморлар гуруҳида биринчи йил охирига бориб стандарт терапия фониди юрак геометрик кўрсаткичларининг аҳамиятли динамикаси қайд этилмади. Бироқ С гуруҳида ЧҚ ва ЧБ ҳажмлари ($p<0,001$), иЧҚММ ($p<0,05$) ва сфериклик индексида ($p<0,01$) ишончли пасайиш қайд этилди. Натижада кузатишнинг 1-йили охирида стандарт терапияга қўшимча равишда сакубитрил қабул қилган 1-гуруҳ беморларида янада қулай геометрик параметрларга эришилди. Кузатишларнинг 2-йили охирида стандарт терапияга қўшимча равишда сакубитрил қабул қилган беморларда фақат стандарт терапия қабул қилган беморлар билан таққосланганда ЧҚ иСДХ, иЧБнинг ишончли паст катталикларига эришилди. Бундан ташқари 1-гуруҳда сакубитрил юракнинг ўнг бўлимлари майдонлари кичик ҳамда ҚАПнинг қалинлиги каттароқ бўлишига ҳисса қўшди ($p<0,01$).

Реваскуляризациядан кейин 2 йил давомида В ва С гуруҳларида миокарднинг функционал ҳолатини ўрганиш кузатишларнинг 3 ойидаёқ ЧҚЗФ ишончли ортганини аниқлаш имконини берди. Бу тенденция бутун кузатув даврида давом этди. Бироқ кузатишнинг биринчи йили охирига бориб сакубитрилни қўшиш билан терапиянинг катта ижобий самараси аниқланди. РҚБИ, ЧҚ МҚФ кўрсаткичлари, ЧҚ ва ЎҚ Теікатталикларида терапиянинг ҳар иккала гуруҳида ҳам ишончли динамика қайд этилмади (6-жадвал).

6-жадвал

Реваскуляризациядан кейин 2 йил давомида ЮИК билан оғриган беморларда миокарднинг функционал ҳолати кўрсаткичлари динамикаси (суратда – В гуруҳ, махражда – С гуруҳ)

Кўрсаткичлар	Дастлабки	3 ой	1 йил	2 йил
ЧҚЗФ, %	$48,82 \pm 0,75$ $50,13 \pm 0,59$	$49,04 \pm 0,74^{***}$ $50,43 \pm 0,58^{***}$	$51,07 \pm 0,60^{***}$ $52,83 \pm 0,35^{***\wedge}$	$51,18 \pm 0,59^{***}$ $53,12 \pm 0,37^{***\wedge\wedge}$
РҚБИ, балл	$1,55 \pm 0,03$ $1,51 \pm 0,03$	$1,55 \pm 0,03$ $1,49 \pm 0,03$	$1,51 \pm 0,03$ $1,48 \pm 0,03$	$1,51 \pm 0,03$ $1,48 \pm 0,03$
ЎҚ МҚФ, %	$35,23 \pm 0,63$ $35,45 \pm 0,63$	$35,44 \pm 0,62$ $35,91 \pm 0,60$	$34,94 \pm 0,58$ $35,61 \pm 0,60$	$34,94 \pm 0,58$ $35,61 \pm 0,60$
ЧҚ Теі, нисбий бирлик	$0,52 \pm 0,01$ $0,51 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,01$ $0,51 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,01$ $0,50 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,01$ $0,50 \pm 0,01^{*\wedge}$
ЎҚ Теі, нисбий бирлик	$0,51 \pm 0,01$ $0,49 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,01$ $0,49 \pm 0,01^{\wedge}$	$0,50 \pm 0,01$ $0,51 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,01$ $0,51 \pm 0,01$

Изоҳ: * – дастлабки маълумотлар билан фарқлар ишончилиги, ^ – кузатиш босқичларида гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги. Битта белги $-p < 0,05$, иккита белги $-p < 0,01$, учта белги $-p < 0,001$.

Тадқиқотга жалб этилган ЮИК билан оғриган беморлар реваскуляризациядан кейин биринчи 3 ой давомида ҳКФТ камайиш даражасига кўра тақсимланганда 1-гуруҳ беморларида 2-гуруҳ билан таққосланганда миокарднинг функционал хусусиятлари ишончли яққол бузилганлиги аниқланди. Қўлланилган терапияга кўра 1- ва 2-гуруҳларда миокарднинг функционал ҳолати кўрсаткичлари динимикаси ўрганилганда 1-гуруҳда сакубитрил кузатишларнинг биринчи йили охирига бориб ЧҚЗФ ($p < 0,01$) ҳамда иккинчи йили охирида ЧҚ Теіга анча самарали таъсир кўрсатганлиги аниқланди ($p < 0,05$). 2-гуруҳда ЧҚЗФ бўйича фарқлар фақат кузатишларнинг 2-йили охирига бориб қайд этилди ($p < 0,05$). Бошқа кўрсаткичлар ва улар фарқларининг ишончли динамикаси аниқланмади (7-жадвал).

7-жадвал

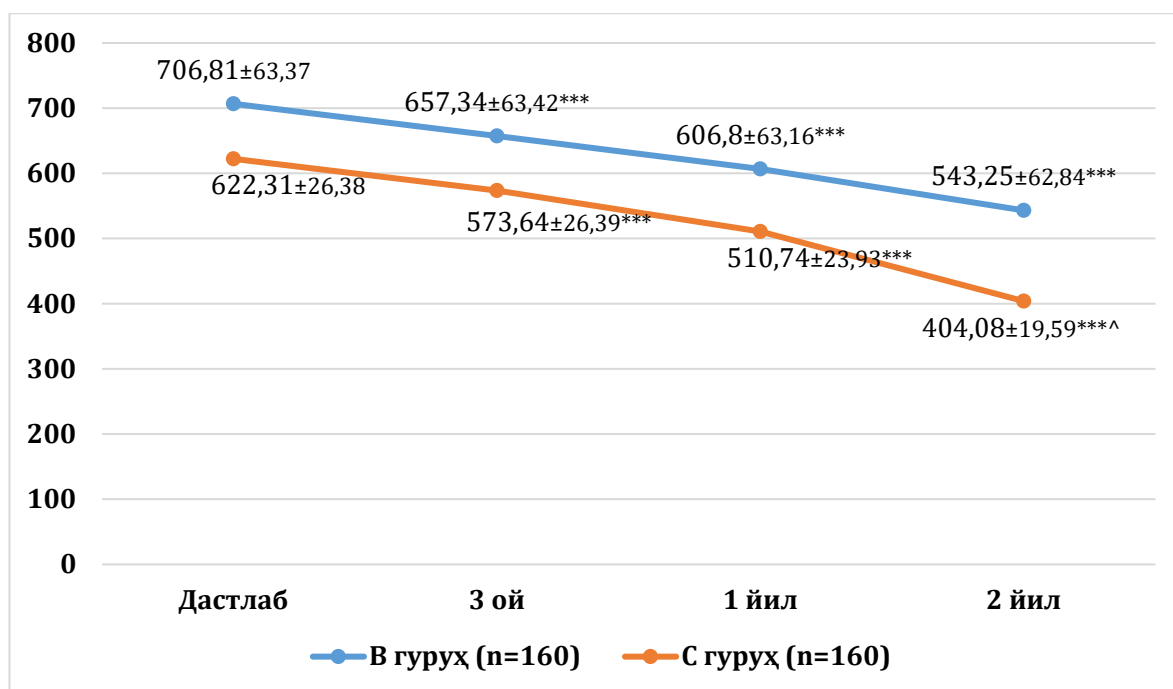
ЮИК билан оғриган беморларда реваскуляризациядан кейин 2 йил давомида қўлланилган дори-дармонли терапия ва ҳКФТнинг камайиш

**даражасига боғлиқ ҳолда миокарднинг функционал ҳолати
кўрсаткичлари динамикаси (суратда – В гуруҳ, махражда – С гуруҳ)**

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ	2-гуруҳ	1-гуруҳ	2-гуруҳ
	Дастлабки		3 ой	
ЧҚЗФ, %	$\frac{42,87 \pm 2,18}{46,59 \pm 1,55}$	$\frac{50,25 \pm 0,72}{50,96 \pm 0,61}$	$\frac{42,97 \pm 2,17}{46,88 \pm 1,51}$	$\frac{50,50 \pm 0,71^{***}}{51,28 \pm 0,60^{***}}$
РҚБИ, балл	$\frac{1,81 \pm 0,09}{1,67 \pm 0,08}$	$\frac{1,49 \pm 0,03}{1,47 \pm 0,03}$	$\frac{1,75 \pm 0,09}{1,64 \pm 0,07}$	$\frac{1,50 \pm 0,03}{1,45 \pm 0,03}$
ЎҚ МҚФ, %	$\frac{33,26 \pm 1,52}{34,75 \pm 1,36}$	$\frac{35,70 \pm 0,69}{35,62 \pm 0,71}$	$\frac{34,90 \pm 1,38}{35,53 \pm 1,33}$	$\frac{35,57 \pm 0,70}{36,12 \pm 0,67}$
ЧҚ Теi, нис. Бирлик	$\frac{0,57 \pm 0,02}{0,54 \pm 0,01}$	$\frac{0,51 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$	$\frac{0,57 \pm 0,02}{0,56 \pm 0,02}$	$\frac{0,51 \pm 0,01}{0,49 \pm 0,01^*}$
ЎҚ Теi, нис. Бирлик	$\frac{0,52 \pm 0,02}{0,51 \pm 0,02}$	$\frac{0,51 \pm 0,01}{0,48 \pm 0,01}$	$\frac{0,51 \pm 0,02}{0,47 \pm 0,02^*}$	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,49 \pm 0,01}$
	<u>1-йил</u>		<u>2-йил</u>	
ЧҚЗФ, %	$\frac{44,39 \pm 2,11^{**}}{50,22 \pm 0,76^{\wedge\wedge\wedge}}$	$\frac{52,67 \pm 0,45^{***}}{53,46 \pm 0,38^{***}}$	$\frac{44,90 \pm 2,09^{**}}{49,91 \pm 0,93^{\wedge\wedge}}$	$\frac{52,68 \pm 0,45^{***}}{53,90 \pm 0,37^{\wedge\wedge\wedge}}$
РҚБИ, балл	$\frac{1,68 \pm 0,09}{1,63 \pm 0,07}$	$\frac{1,46 \pm 0,03}{1,45 \pm 0,03}$	$\frac{1,68 \pm 0,09}{1,63 \pm 0,07}$	$\frac{1,46 \pm 0,03}{1,45 \pm 0,03}$
ЎҚ МҚФ, %	$\frac{34,65 \pm 1,04}{36,19 \pm 1,16}$	$\frac{35,01 \pm 0,67}{35,54 \pm 0,68}$	$\frac{34,65 \pm 1,04}{36,19 \pm 1,16}$	$\frac{35,01 \pm 0,67}{35,54 \pm 0,68}$
ЧҚ Теi, нис. Бирлик	$\frac{0,53 \pm 0,02^*}{0,51 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,51 \pm 0,01}{0,50 \pm 0,01}$	$\frac{0,55 \pm 0,02}{0,50 \pm 0,01^{\wedge\wedge}}$	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,49 \pm 0,01}$
ЎҚ Теi, нис. Бирлик	$\frac{0,52 \pm 0,02}{0,50 \pm 0,02}$	$\frac{0,49 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$	$\frac{0,52 \pm 0,02}{0,50 \pm 0,02}$	$\frac{0,50 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$

Изоҳ: * – дастлабки маълумотлар билан фарқлар ишончилиги, ^ – кузатиш босқичларида гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги. Битта белги – $p < 0,05$, иккита белги – $p < 0,01$, учта белги – $p < 0,001$.

ЮИК билан оғриган беморларда МНУПнинг зардобдаги концентрацияси терапия фониди ревазуляризациядан кейин 3-ойга бориб пасайди ва кузатишларнинг 2-йили охиригача пасайишда давом этди (1-расм). Терапия схемасига сакубитрилнинг қўшилиши катта ижобий самарадорликка эришишга ёрдам берди. Кузатишларнинг 2-йилида МНУП концентрациясининг нисбий динамикаси $-39,28 \pm 1,67\%$ ни ташкил этди (В гуруҳи билан фарқлар ишончилиги $p < 0,05$).



1-расм. Қўлланилган терапияга боғлиқ ҳолда ЮИК биланоғриган беморларда МНУПнинг зардоб концентрацияси динамикаси.

Изоҳ: * – дастлабки маълумотлар билан фарқлар ишончлилиги, ^ – кузатиш босқичларида В гуруҳи билан фарқлар ишончлилиги. Битта белги – $p < 0,05$, иккита белги – $p < 0,01$, учта белги – $p < 0,001$.

Реваскуляризация ва терапия фонида ЧҚ функционал ҳолатининг яхшиланиши валсартан ва сакубитрил комбинациясини қабул қилган беморлар гуруҳида ўпка артерияси тизимида ўртача босимни камайтиришга ёрдам берди. Кузатишларнинг 2-йили охирида ЎАнинг ўртача босими дастлабки кўрсаткичлар ($p < 0,05$) ва В гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли паст бўлди ($p < 0,01$).

Реваскуляризациядан кейинги биринчи 3 ойда ҳҚФТнинг камайиш тезлигига кўра гуруҳларнинг тақсимланиши шуни кўрсатдики, 1-гуруҳ беморларида ЎА ўртача босими ($25,77 \pm 0,59$ мм.сим.устуни қарши $23,34 \pm 0,28$ мм.сим.устунига; $p < 0,001$) ҳам, НУП концентрацияси ҳам анча юқори бўлди ($826,38 \pm 65,03$ пг/мл қарши $626,44 \pm 39,26$ пг/мл га; $p < 0,01$). Стандарт терапия билан таққосланганда сакубитрилнинг қўлланиши фонида 1-гуруҳда кузатишларнинг 1- ва 2-йили охирида ЎАнинг ўртача босими ишончли пасайди. Кузатишларнинг 2-йили охирида 2-гуруҳнинг ҳар иккала терапевтик гуруҳларида ҳам НУП концентрацияси пасайди, бироқ нисбий динамика қабул қилинган сакубитрил фонида бирмунча яққол бўлди (терапевтик гуруҳлар ўртасидаги нисбий динамикадаги фарқлар ишончлилиги – $p < 0,001$).

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот реваскуляризация ва ЮИКнинг кейинги терапиялари миокарднинг структур-функционал ремоделлашишига самарали таъсир кўрсатишини аниқлади. Стандарт терапия билан таққосланганда ARNI комбинациясининг қўлланилиши СБК зўрайишининг юқори тезлиги бўлган беморларда юракнинг структур-функционал ҳолатига ишончли катта ижобий таъсир кўрсатиши билан ассоциирланади.

Диссертациянинг «Кардиоренал синдромли беморларда миокардиал ва буйраклар структур-функционал ремоделланиши ўртасидаги ўзаро алоқа» деб номланган олтинчи бобда юрак ва буйраклар структур-функционал кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион алоқалар қайта кўриб чиқилган, нохуш натижаларнинг хавф омиллари аниқланган ҳамда ишлаб чиқилган кардиоренал синдром ва СЮЕ ривожланишининг олдини олиш аспектида ЮИК билан оғриган беморларни олиб бориш алгоритми тавсифланган.

Корреляцион таҳлил ЮИК билан оғриган беморларда СБКнинг шаклланиши ва миокарднинг ремоделланиши ўртасида яқин алоқа мавжудлигини кўрсатди. Шунингдек, кузатишларнинг 2-йили охирига бориб хКФТ МНУП концентрацияси ($r=-0,48$), сфериклик индекси ($r=-0,65$), ЧҚДД($r=0-,57$), РКБИ ва ЧҚ Те1 кўрсаткичлари билан салбий корреляцияга ($r=-0,55$) ҳамда ЧҚЗФ ($r=+0,66$) билан ижобий корреляцияга эга бўлди. Буйракларнинг сегментар артериялари РИ ЧҚ ва иЧҚММ деворлари калинлиги билан сезиларли корреляцияланди ($r=+0,55$ ва $r=+0,66$).

Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида ЮИК билан оғриган беморларда реваскуляризациядан кейинги 2 йил давомида леталлик 6,88%ни (22 нафар) ташкил этди. Миокард реваскуляризациясидан кейин 2 йил давомида вафот этган ЮИК билан оғриган беморларда реваскуляризация қилингунга қадар буйракларнинг функционал ҳолати ёмон аҳволда бўлган ҳамда юрак структур-функционал ремоделланишининг салбий характеристикаси қайд этилган. Терапиянинг қўлланилган схемаси, эҳтимол, патологиянинг аҳамиятли ривожланганлигига боғлиқ ҳолда летал натижалар хавфига сезиларли таъсир кўрсатмади (вафот этган беморлар гуруҳида валсартан қабул қилган беморлар 59,09% (13 нафар), валсартан+сакубитрил қабул қилган беморлар – 40,09% (9 нафар) бўлди, хи квадрат=0,83, ишончсиз).

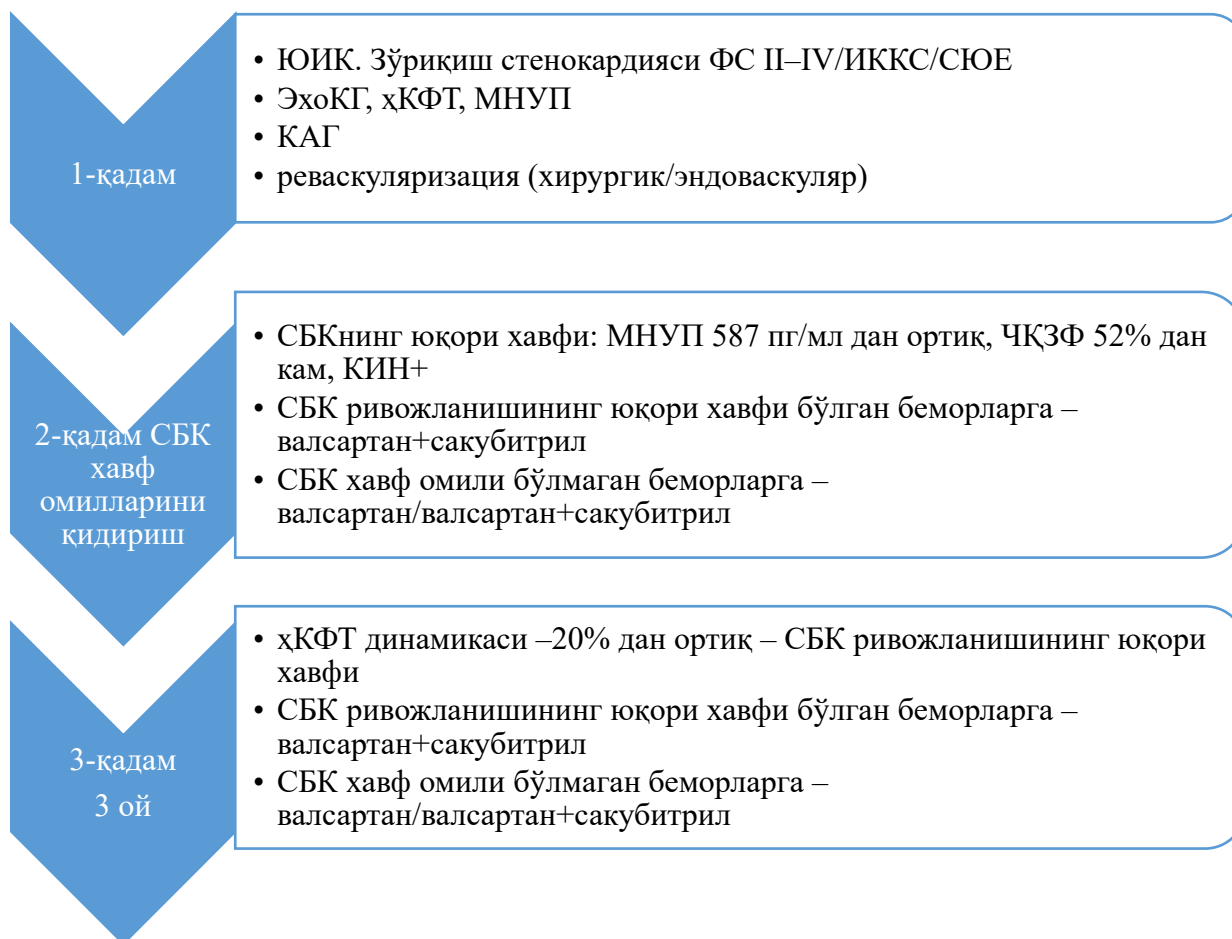
Корреляцион таҳлил ва патогенетик тушунчалардан аниқланган фарқлардан келиб чиққан ҳолда тадқиқотни амалга ошириш жараёнида реваскуляризациядан кейинги 2 йил давомида ЮИК билан оғриган беморларда ўлим хавфи билан ассоциирланувчи маркерларнинг прогностик аҳамияти ўрганилди (8-жадвал). Дастлабки (реваскуляризацияга қадар) ЧҚЗФнинг пастлиги (52% дан паст кўрсаткич хавфни 8,68 баробар оширади), КИН эпизоди (11,30 баробар оширади), НУПнинг 587пг/мл дан ортиши (23,21 баробар), дастлабки пасайган хКФТ – 102,8мл/мин дан паст (4,60 баробар), тез ривожланиб борувчи СБК (4,5 баробар), хирургик реваскуляризация (3,57 баробар) ЮИК билан оғриган беморларда 2 йиллик ўлим ҳолатларининг энг аҳамиятли предикторлари бўлиб ҳисобланди.

8-жадвал

ЮИК билан оғриган беморларда реваскуляризациядан кейинги 2 йил давомида летал натижаларнинг прогностик маркерлари ва уларнинг предикторлик аҳамияти

Прогностик маркер (медиянадан фойдаланилди)	Маркерлар мавжуд бўлганда ўлим хавфи бўлган беморлар (%)	Маркерлар мавжуд бўлмаганда ўлим хавфи бўлган беморлар (%)	Хи квадрат (мезоннинг ишончилиги)	Маркер мавжуд бўлганда ўлимнинг нисбий хавфи
АКШ	7/37 (18,92%)	15/283 (5,30%)	8,19 (p<0,01)	3,57
КИН+	17/74 (22,97%)	5/246 (2,03%)	37,51 (p<0,001)	11,30
хКФТ дастлаб 102,8мл/мин дан кам	18/158 (11,39%)	4/162 (2,47%)	9,98 (p<0,01)	4,60
хКФТнинг 3 ойда 14,2% дан кўпроқ пасайиши	18/159 (11,32%)	4/161 (2,48%)	9,80 (p<0,01)	4,56
МНУП 587пг/мл дан ортик	21/152 (13,82%)	1/168 (0,60%)	21,75 (p<0,001)	23,21
ЧҚЗФ52% дан кам	19/135 (14,07%)	3/185 (1,62%)	18,69 (p<0,001)	8,68
ЎАнинг ўртча босими 24мм.сим.устунидан ортик	6/148 (4,05%)	16/172 (9,30%)	3,52 (ишончсиз)	

Тадқиқотдан олинган натижалар асосида ЮИКги билан оғриган беморларни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилди (2-расм). Алгоритм СБКнинг шаклланиши ва зўрайиб боришини бартараф этишга йўналтирилган. Ушбу алгоритмга мувофиқ ЮИКнинг сурункали шакли билан оғриган беморлар СБКнинг шаклланиши ва зўрайиб бориши хавф омилини аниқлаш учун коронар ангиографияга кўрсатма билан текширилиши зарур. СЮЕ ривожланиши ёки зўрайишининг хавф омили мавжуд бўлганда базисли терапия таркибига валсартан ва сакубитрил комбинациясини киритиш зарур. ЮИК базисли терапияси таркибига валсартан ва сакубитрил комбинациясининг қўлланилиши СБКнинг IV–V босқичлари ривожланиш хавфини камайтиради.



2-расм. СБК ривожланиш хавфини камайтириш учун ЮИК бўлган беморларни олиб бориш алгоритми.

ХУЛОСАЛАР

«Юракнинг ишемик касаллиги шароитида кардиоренал континуум (патогенетик ва терапевтик аспектлар)» мавзусидаги фан доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Ревазуляризацияга зарурияти бўлган ЮИК оғриган беморларда юракнинг ремоделланиши қайд этилди: юракнинг бутун юзаси катталаниши ($p < 0,001$), миокард гипертрофияси (НГда иЧҚММ $141,40 \pm 2,34 \text{ г/м}^2$ қарши $78,00 \pm 2,47 \text{ г/м}^2$ га; $p < 0,001$), ЧҚ юзасининг сферик трансформацияси, ЧҚЗФ пасайиши ($49,48 \pm 0,48\%$ қарши $63,80 \pm 1,02\%$ га; $p < 0,001$) ҳамда миокарднинг рестриктив диастолик дисфункциясига мойиллик.

2. Эндоваскуляр муолажалардан кейин ЮИК билан оғриган беморларда КИН ривожланиш хавфи беморлар ёшининг катталиги (56 дан катта ёш КИН ривожланиш хавфини 2,40 марта оширади), ҚДнинг мажудлиги (хавфни 2,27 марта оширади), қонда дастлабки креатинин даражасининг юқори бўлиши (89 мкмоль/л дан юқори бўлиши хавфни 12,06 марта оширади) билан ассоциирланади. ЧҚ юзасининг дилатацияси, унинг регионар қисқарувчанлиги бузилиши, диастолик функциянинг рестриктив тури,

шунингдек, ўпка артерияларида ўртача босимнинг кўтарилиши КИНнинг кардиал предикторлари бўлиб ҳисобланади.

3. ЮИК билан оғриган беморларда реваскуляризациядан кейин марказий ва юрак ичи гемодинамикаси кўрсаткичларининг яхшиланганлигига қарамасдан СБК шаклланишига олиб келувчи КФТнинг пасайиши (2-йилнинг охирига бориб $46,50 \pm 1,79\%$ га; $p < 0,001$), буйрак сегментар артерияларининг РИ ортиши ($15,5\%$ га; $p < 0,001$) буйрак паренхимасининг патологик ремоделланиши билан намоён бўлувчи ўзгаришлар қайд этилади. СБКнинг авж олиб бориши қонда паратгормон, сийдик кислотаси ва фосфатлар концентрациясининг ортиши билан бирга кечади.

4. Қуйидагилар СБКнинг IV босқичига авж олиб боришининг энг аҳамиятли предикторлари бўлиб ҳисобланди: КИН эпизоди (СБК IV босқичига ривожланиш хавфини 7,31 марта оширади), НУПнинг 587 пг/мл дан юқори концентрацияси (10,16 марта), сфериклик индекси 0,62 нисбий бирликдан кўп бўлиши (8,77 марта), ЧҚЗФнинг 52% дан кам бўлиши (9,72 марта), ЧҚ Те1 кўрсаткичларининг 0,51 нисбий бирликдан ортиклиги (6,09 марта) ва РҚБИнинг 1,28 баллдан юқори бўлиши (4,79 марта), ЧҚДДнинг 3-тури (4,48 марта).

5. ЮИК билан оғриган беморлар терапияси схемасига сакубитрилнинг киритилиши ҳКФТ тезлиги ҳамда буйракларнинг сегментар артерияларида РИ ортиш даражасини пасайтириш, шунингдек, стандарт терапия билан таққосланганда СБКнинг IV–V босқичлари ривожланиш хавфини 20% дан 11,88% гача камайтириш имконини беради (хи квадрат=3,97; $p < 0,05$).

6. СБКнинг юқори авж олиши билан ЮИК бўлган беморларда АРНнинг кўлланилиши стандарт терапия билан солиштирилганда миокард ҳолатига ишончли яққол таъсир билан ассоциирланди ва бу МНУП концентрацияси ($p < 0,001$), юрак камералари ўлчамлари ($p < 0,01$), сфериклик индекси ($p < 0,05$), ўпка артерияларида ўртача босим ($p < 0,01$), ЧҚ Те1 кўрсаткичларининг сезиларли камайиши ($p < 0,05$) ҳамда ЧҚЗФнинг ортиши билан намоён бўлди ($p < 0,01$).

7. Корреляцион таҳлил ЮИК билан оғриган беморларда СБКнинг шаклланиши ва миокарднинг ремоделланиши ўртасида яқин алоқа мавжудлигини кўрсатди: кузатишларнинг 2-йили охирига бориб ҳКФТ МНУП концентрацияси ($r = -0,48$), сфериклик индекси ($r = -0,65$), ЧҚДД ($r = -0,57$), РҚБИ ва ЧҚ Те1 кўрсаткичлари билан салбий корреляцияга ($r = -0,55$) ҳамда ЧҚЗФ ($r = +0,66$) билан ижобий корреляцияга эга бўлди. Буйракларнинг сегментар артериялари РИ ЧҚ ва иЧҚММ деворлари қалинлиги билан сезиларли корреляцияланди ($r = +0,55$ ва $r = +0,66$).

8. ЮИК билан оғриган беморларда реваскуляризациядан кейинги 2 йил давомида леталлик 6,88% ни ташкил этди. Миокард реваскуляризациясидан кейин 2 йил давомида вафот этган ЮИК бўлган беморларда реваскуляризация қилинганга қадар буйракларнинг функционал ҳолати ёмон аҳволда бўлган ҳамда юрак структур-функционал ремоделланишининг салбий характеристикаси қайд этилган.

9. ЮИК билан оғриган беморларда дастлабки (реваскуляризацияга қадар) 2 йиллик ўлим кўрсаткичларининг энг аҳамиятли предикторлари бўлиб, ЧҚЗФнинг пастлиги (52% дан паст кўрсаткич хавфни 8,68 баробар оширади), КИН эпизоди (11,30 баробар оширади), НУПнинг 587пг/мл дан ортиши (23,21 баробар), дастлабки пасайган ҳҚФТ – 102,8мл/мин дан паст (4,60 баробар), тез ривожланиб боровчи СБК (4,5 баробар) ҳисобланди.

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

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МУМИНОВ ШОВКАТ КАДИРОВИЧ

**КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ КОНТИНУУМ В УСЛОВИЯХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
(ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ -2021

Тема диссертации докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2021.1.DSc/Tib536

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyounet.uz.

Научный консультант:

Аляви Бахром Анисханович
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Каримов Маъруф Шакирович
доктор медицинских наук, профессор

Кенжаев Мажид Латипович
доктор медицинских наук

Муллабаева Гузал Учқуновна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» июне 2021 г. в 10⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован №759). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «9» июня 2021 года.
(протокол рассылки № 19 от «9» июня 2021 года)



А. Г. Гадаев
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

А. Л. Аляви
Председатель научного семинара при разовом научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации В настоящее время во всем мире сердечная и почечная патологии являются глобальной медицинской и социальной проблемой. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) «...главной причиной смерти в мире по-прежнему остаются болезни сердца, в то же время число людей с заболеваниями почечной системы сегодня составляет порядка 10% населения планеты, и эта цифра растет с каждым годом».¹ Для обозначения взаимного влияния сердечно-сосудистой патологии и почек определен термин кардиоренальный синдром (КРС). Наличие кардиоренального синдрома значительно потенцирует прогрессирование заболевания сердца и почек, ухудшает качество жизни пациентов и усугубляет неблагоприятный прогноз, что обуславливает актуальность и значимость изучаемой данной проблемы.

В мире ведутся научно-исследовательские работы, посвященные изучению патогенеза кардиоренального синдрома (КРС) и разработке методов эффективного лечения. Ишемическая болезнь сердца, осложненная хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сопровождается повышением центрального венозного давления вследствие нарушения насосной функции сердца. Увеличение венозного давления передается на выносящие артериолы клубочков почек, повышается внутриклубочковое давление и развивается ишемия клубочков с последующим склерозом. Лечение КРС заключается в исключении или торможении триггерных факторов, реваскуляризации миокарда и применении лекарственных препаратов. Но даже после успешной реваскуляризации, запущенный механизм прогрессирования кардиосклероза и нефросклероза продолжается. В связи с этим, определение факторов риска становление и прогрессирования кардиоренального синдрома, поиск эффективных методов профилактики и лечения заболевания и его осложнений являются актуальной проблемой современной медицины.

В нашей стране в настоящее время проводится широкомасштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защите населения, приведению медицинской системы в соответствие с требованиями мировых стандартов, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваемости. Для перехода медицинского обслуживания населения на новый уровень обозначены важные задачи, «...направленные на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения».² В связи с выказанным, особую значимость приобретает ранняя диагностика кардиоренального синдрома, оптимизация методов патогенетического лечения и

¹<https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392082>; Сердечно-сосудистые заболевания. www.who.int

²Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

разработка принципов профилактики развития осложнений со стороны сердца и почек.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021гг.» от 7 февраля 2017года, №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан за № ПП-2857 «О мерах по совершенствованию организации деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи Республики Узбекистан» от 29 марта 2017г., за № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г., «Концепция по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения на 2019 - 2022 годы «О мерах по повышению эффективности оказания нефрологической и гемодиализной помощи населению Республики Узбекистан» от 12 июля 2018 года за № ПП-3846, «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года за № ПП-4063, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научные исследования по определению маркеров диагностики кардиоренального синдрома, механизмов прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных ИБС, по определению эффективных схем и методов лечения, осуществляются в ряде ведущих медицинских центрах мира, в том числе: University of Washington Seattle и National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Stanford University Medical Center (США), Academic Medical Centre Amsterdam (Нидерланды), Woolcock Institute of Medical Research (Австралия), Department of Medicine, University of Alberta (Canada); National Health Service in England and Wales (Великобритания); Klinikum Stuttgart (Германия); University of Vienna (Австрия); Grupo Hospitalario Quiron (Испания), British hospital Lisbon XXI (Португалия); Sourasky Medical Center (Израиль); Национальный медицинский Университет имени Н.И. Пирогова (Россия), Российская Академия медицинский наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН (Россия), Научно-

³Обзор международных научных исследований по теме диссертации: www.pub.med.com, www.bmcnephrol.biomedcentral.com, www.med-rf.ru, www.ean.org, www.umassmed.edu, www.kdigo.org, www.nephro.ru, www.asn-online.org, www.karger.com

исследовательский Нефрологии при Первом Санкт-Петербургском Государственном медицинском университете имени И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), Ташкентская медицинская академия, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации (Узбекистан), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почек (Узбекистан).

Получен ряд научных результатов, направленных на изучение механизмов становления и прогрессирования сердечного и почечного компонентов КРС, и разработки оптимальных методов лечения: в 2008г был принят международный консенсус по кардиоренальному синдрому и определены его пять видов (Department of Nephrology, Dialysis&Transplantation, International Renal Research Institute, Italy; Department of Medicine, Divisions of Cardiology, USA); показано, что параллельно процессам прогрессирования сердечно-сосудистой патологии развивается почечная недостаточность (Department of Medicine, University of Alberta, Canada). Мультицентровые исследования показали, что кардиоренальный синдром может быть диагностирован у 32-90,3% больных с ИБС и ХГСН (Department of Emergency Medicine University of Florida, USA; Medical School, Flinders University, Darwin, Australia; Department of Nephrology Dialysis&Transplantation International Renal Research Institute Vicenza, Italy), установлено, что кардиоренальный синдром второго типа характеризуется становлением и прогрессированием ХБП в условиях ХСН и значительно ухудшает прогноз заболевания, увеличивает частоту и продолжительность госпитализаций (Калифорния, США). Изучено, что у больных с ХСН в развитии КРС имеют важное значение гемодинамические нарушения, активация нейрогуморальной системы, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, воспаление, развитие окислительного стресса в почках и эмболии сосудов почек (Department of Nephrology and Cardiology, TelAviv, Israel; Национальный медицинский Университет имени Н.И. Пирогова Москва, Россия).

В настоящее время во всем мире проводятся целый ряд научно-исследовательских работ по диагностике, раннему выявлению кардиоренального синдрома у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, определению факторов риска становления и прогрессирования ХБП у больных ИБС, разработке рациональных путей воздействия на патологический процесс и адекватных методов профилактики и терапии. разработке принципов прогнозирования последствий и осложнений заболевания, определения маркеров неблагоприятного исхода заболевания.

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах мира, успехи в лечении и диагностике КРС, поиск разработки принципов прогнозирования последствий и осложнений заболевания, определения маркеров неблагоприятного исхода остаются актуальной проблемой (Rangaswami J et al., 2019). В 2008г был принят международный консенсус, который гласит: «патология сердца и

почек, острая или хроническая дисфункция одного из органов может индуцировать острую или хроническую дисфункцию другого органа». Это состояние было определено, как кардиоренальный синдром (Ronco C, et al., 2010). В последние годы проводится ряд научных исследований по определению различных аспектов кардиоренального континуума, и это широко освещается в зарубежной литературе. Исследование ADHERE, которое включало почти 120 тысяч больных, изучало выраженность ХБП у больных ХСН. У 91% больных было обнаружено снижение фильтрационной функции почек, при этом у 56% рСКФ составляла 15-69мл/мин. Неблагоприятный прогноз ассоциировался с низкой рСКФ, и ХБП обнаруживалось у больных как с сохранной, так и со сниженной ФВ ЛЖ (Heuwood J T, et al., 2007). В исследовании POSH, в котором проспективно наблюдались 299 больных с ФВ ЛЖ менее 40%, низкий уровень креатинина крови на момент включения в исследование ассоциировался с высокой скоростью прогрессирования ХБП (Cowie M R, et al 2006). Целом рядом исследований показано, что ремоделирование сосудистой системы является объединяющим ключом для ХБП и ХСН. Ремоделирование сосудистой системы связано с активацией САС и РААС, что в свою очередь замыкает патогенетический круг прогрессирования ХСН и ХБП (Mann D.L., 2015, Iyngkaran P., 2017). В трайловых исследованиях показано, что уровень НУП независимо предсказывает риск госпитализации, смерти от всех причин у больных с острой декомпенсацией ХСН (Kim H.N., et al., 2013, Iyngkaran P., et al., 2015).

Для коррекции КРС второго типа наиболее оптимальной стратегией является коррекция ХСН, нейрогуморальных механизмов прогрессирования, а также применение средства, нормализующие клубочковую гемодинамику. Терапия основана на данных доказательной медицины апробирована в исследованиях OPTIMIZE-HF (Fonarow G.C., et al., 2007), NOPE (Nerpin E., et al., 2014, Sepehr S., et al., 2016). Также появляются доказательства эффективности статинов (Cederberg H., 2016), периферических вазодилататоров (DiNicolantonio J.J., 2017). Относительно новая комбинация валсартана и сакубитрила – ARNI оценивалась в исследованиях PARADIGM-HF, которое включало 4187 больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, в исследованиях PARAMOUNT и PARAGON у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (J.J. McMurray, et al., 2014, Jhund P. S., et al., 2014, R. Shaddy, et al., 2017). Изучение ARNI у больных с ХБП было показано в трайловом исследовании UK HARP-III и в когортном исследовании, включающим 100 больных с ХБП I-IV (R. Haynes et al., 2018, Vorja Quiroga, et al., 2019).

В нашей республике научные исследования по проблеме ХБП у больных с кардиоваскулярной патологией проводили ученые Б.Т. Даминов, Ш.С. Абдуллаев, Д.А. Эгамбердиева (ТашПМИ), Сабиров М.А., Каримов М.М. (Ташкентская медицинская академия), Аляви А.Л., Камилова У.К. (РСНПЦтерапии и медицинской реабилитации). В научных исследованиях, проведенных Б.Т.Даминовым, Ш.С.Абдуллаевым, Д.А.Эгамбердиевой изучены изменения центральной и периферической гемодинамики при ХБП и

методы оптимизации проводимой терапии. А.Л. Аляви, У.К.Камилова изучали дисфункцию почек у больных с ХСН и влияние выявленных нарушений на течение основного заболевания.

Опираясь на результаты проведенного анализа данных научной литературы, можно сделать заключение о необходимости проведения исследований в нашей республике, посвященных изучению КРС второго типа, определению факторов риска прогрессирования заболевания и методов лечения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института (номер Гос. регистрации: 01980006703).

Цель исследования: изучить риск становления и прогрессирования ХБП у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда и определить эффективность различных терапевтических схем на прогрессирование кардиоренального синдрома.

Задачи исследования:

изучить особенности ремоделирования миокарда у больных стабильными формами ИБС с потребностью в реваскуляризации;

определить кардиальные факторы риска контраст-индуцированной нефропатии у больных ИБС:

изучить структурно-функциональное состояние почек у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию и определить прогностические маркеры развития ХБП у больных после реваскуляризации;

оценить влияние комбинации БРА и сакубитрила процесс становления и прогрессирования ХБП у больных ИБС:

провести сравнительную оценку влияние стандартной терапии ИБС и терапии с включением комбинации БРА и сакубитрила на структурно-функциональное состояние миокарда у больных с кардиоренальным синдромом;

выявить взаимосвязи миокардиального и почечного структурно-функционального ремоделирования у больных с кардиоренальным синдромом и определить прогностические маркеры неблагоприятного исхода в течение 2-х лет после реваскуляризации;

разработать алгоритм ведения больных ИБС после коронарной реваскуляризации на основе стратификации риска развития кардиоренального синдрома 2-го типа.

Объект исследования составили 320 больных ИБС, которым планировалось проведение рентген-эндоваскулярных процедур, 20 практически здоровых добровольцев.

Предмет исследования. Венозная кровь, капиллярная кровь, моча. Результаты ЭхоКГ, УЗИ почек с доплерографией.

Методы исследования. В диссертации использованы клинические, биохимические, ультразвуковые, электрокардиографические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что у больных ИБС после реваскуляризации отмечается формирование ХБП, проявляющееся снижением СКФ, увеличением ИР сегментарных артерий почек;

впервые определены факторы риска и их предикторная значимость становления и прогрессирования ХБП до IV стадии, наиболее значимыми из которыми явились эпизод контраст-индуцированной нефропатии (КИН), высокий уровень НУП, высокие показатели индекса сферичности, Te1 ЛЖ, низкая ФВ ЛЖ и 3 тип ДДЛЖ;

установлено, что введение в схему терапии больных ИБС сакубитрила по сравнению со стандартной терапией способствовало замедлению снижения рСКФ и уменьшению показателя ИР сегментарных артерий почек, что позволило снизить риск развития ХБП IV-V;

установлено, что применение комбинации ARNI по сравнению со стандартной терапией у больных с высокой скоростью прогрессирования ХБП ассоциировалось с достоверно выраженным положительным эффектом на структурно-функциональное состояние миокарда;

доказана, тесная взаимосвязь между ремоделированием миокарда и становлением ХБП у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию;

впервые показано, что предикторами 2-х летней смертности у больных ИБС были исходно (до реваскуляризации) низкая ФВ ЛЖ, эпизод КИН, повышенная концентрация в крови МНУП, исходно сниженная рСКФ и быстро прогрессирующая ХБП.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана практическая значимость определения концентрации креатинина в крови с последующим расчетом рСКФ у больных ИБС через 3 месяца после реваскуляризации для выявления больных с высоким риском развития и прогрессирования ХБП;

доказана практическая значимость определения сывороточной концентрации МНУП у больным ИБС с потребностью в реваскуляризации для оценки прогрессирования ХСН и как прогностического маркера развития и становления ХБП;

обоснована практическая значимость введение в схему терапии больных ИБС, перенесших реваскуляризацию, сакубитрила с целью уменьшения риска развития и прогрессирования ХБП;

обоснована значимость применения комбинации валсартана и сакубитрила у больных ИБС с высокой скоростью прогрессирования ХБП с целью улучшения структурно-функционального состояния миокарда;

на основании полученных результатов доказана практическая значимость определения факторов риска становления и прогрессирования ХБП у больных ИБС для своевременной коррекции кардиоренального синдрома;

определена предикторная значимость показателей структурно-функционального состояния почек и ремоделирования миокарда в прогрессировании и неблагоприятного исхода кардиоренального синдрома.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными современными методами исследования: клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством наблюдаемых больных, соответствием полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением и подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научно-практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию выявлены взаимосвязи между функциональными показателями почек и структурно-функциональными параметрами миокарда, как проявление кардиоренального синдрома. Определены факторы риска и их предикторная значимость развития, прогрессирования и неблагоприятного исхода у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию. Проведенные исследования по оптимизации диагностики и коррекции проявлений кардиоренального синдрома способствовать дальнейшему глубокому изучению проблемы.

Практическая ценность работы заключается в том, определение предикторной значимости факторов риска развития и прогрессирования ХБП у больных ИБС. Показано, что введение в схему терапии больных ИБС комбинации валсартана и сакубитрила способствовало уменьшению снижению развития ХБП IV-V и оказывало положительное влияние на структурно-функциональное ремоделирование миокарда. Своевременное определение факторов прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания дает возможность повысить эффективность лечения, уменьшить количество осложнения и улучшить прогноз.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по определению риска возникновения и прогрессирования ХБП у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, и эффективности различных терапевтических схем терапии на прогрессирование кардиоренального синдрома:

утверждены методические рекомендации на тему: «Способ оптимизации схемы профилактической терапии становления и прогрессирования ХБП у больных ИБС» (утверждено в Министерстве здравоохранения РУз № №8н-р/270 от 26.03.2021г.). Данные методические рекомендации способствовали достоверному уменьшению скорости прогрессирования ХБП у больных с кардиоренальным синдромом второго типа;

утверждены методические рекомендации «Алгоритм ведения больных ИБС с хронической болезнью почек» (утверждено в Министерстве здравоохранения РУз №8н-р/254 от 19.03.2021г.). Данные методические рекомендации позволяют определять факторы риска развития и

прогрессирования ХБП у больных ИБС после реваскуляризации миокарда и проводить своевременную коррекцию;

полученные научные результаты исследования по определению риска возникновения и прогрессирования ХБП у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, и эффективности различных терапевтических схем терапии на прогрессирование кардиоренального синдрома внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности отделение нефрологии многопрофильной клиники ТМА, РСНПМЦ нефрологии и трансплантации почек и филиала РСНПМЦ кардиологии в г. Карши (Заключение Министерства здравоохранения РУз от 20 мая 2021 года, № 8н-з/163). Внедрение результатов исследования в практическую деятельность здравоохранения дает возможность прогнозировать риск развития и прогрессирования ХБП у больных ИБС, применение разработанной схемы лечения позволяет снизить риск развития ХБП IV-V у больных ИБС с 20% до 11,88% (19 больных из 160, хи квадрат=3,97, $p < 0,05$) и улучшить прогноз больных с кардиоренальным синдромом.

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 международных и 3 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 25 научных работы, из них 15 научных статей, в том числе 12 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторской диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 163 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, обозначены объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены сведения об апробации и опубликованности результатов исследования, структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Кардиоренальный синдром: современное состояние проблемы (обзор литературы)**» представлены достижения и современные тенденции в лечении больных с ИБС и ХСН в аспекте становления и прогрессирования кардиоренального синдрома второго типа, рассмотрены основные факторы, механизмы и причины развития ХБП у больных ИБС. Освещены данные о современных взглядах на возможности терапевтической стратегии ведения больных ИБС и ХБП. На основе анализа литературы выявлены нерешенные вопросы коррекции кардиоренального

синдрома второго типа и обоснована актуальность работы и необходимость разработки выбранной темы.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**» описаны объект, предметы и методы исследования, а также примененные статистические методы.

В исследование были включены 320 больных ИБС, поступивших в отделение интервенционной кардиологии РСНПЦ терапии и медицинской реабилитации для проведения коронароангиографии и решения о выборе техники реваскуляризации. Средний возраст больных составил $61,14 \pm 1,22$ лет, среди них мужчин было 222, женщин 98 человек, что составило соответственно 69,4 % и 30,6% от общего количества больных. Для достижения цели научной работы в исследование не включались больные с рСКФ менее 60мл/мин. В среднем концентрация креатинина составляла $90,08 \pm 1,72$ мкмоль/л.

Всем больным, включенным в исследование, проводилась коронароангиография (КАГ) и определялись показания к реваскуляризации. По результатам коронароангиографии 37 больным проведена хирургическая реваскуляризация – аортокоронарное шунтирование (АКШ) в течение месяца после КАГ. 287 больным непосредственно после КАГ было проведено стентирование коронарных артерий (ЧЧКВ - чрезкожноечрезпросветное коронарное вмешательство).

На вторые сутки после эндоваскулярной процедуры (КАГ/ЧЧКВ) всем больным проводилось повторное определение концентрации креатинина крови для выявления больных, у которых развилась контраст-индуцированная нефропатия (КИН). КИН определялась в случае увеличения концентрации креатинина на 25% и более от исходного уровня.

Все больные получали стандартную терапию ИБС: антиагреганты и антикоагулянты, бетаадреноблокаторы, статины, по показаниям принимали антиаритмические препараты. Все больные, включенные в исследование были образом разделены на 2 группы, в зависимости от назначения препаратов, влияющих на РААС: группа В (160 человек) – получали валсартан в индивидуально подобранной дозе в зависимости от гипотензивного ответа (средняя доза составила $152,97 \pm 9,21$ мг/сутки), группа С (160 человек) – комбинацию валсартана и сакубитрил - ARNI (средняя дозы составила $97,63 \pm 3,26$ мг/сутвалсартана и $102,64 \pm 4,26$ мг/сутсакубитрила

В соответствии с целями исследования наблюдаемые больные были распределена на 2 подгруппы в зависимости от степени снижения рСКФ к 3-му месяцу наблюдения: больные со снижением рСКФ к 3-му месяцу наблюдения более 20% (группа 1) и менее 20% (группа 2). Исходно в группе 1 рСКФ была более низкой по сравнению с группой 2.

При поступлении всем больным проводилось обследование, включающее лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ, коагулограмма. Для оценки функционального состояния почек определялись концентрация креатинина с последующим расчетом рСКФ, УЗИ почек с доплерографией, сывороточная концентрация паратгормона, фосфора и

мочевой кислоты. Для определения структурно-функционального состояния сердца больным проводилось определение концентрации N-концевого фрагмента прогормона – мозгового предсердного натрийуретического пептида (МНУП) и Эхокардиографическое исследование.

Контрольные обследования проводились через три месяца, в конце первого и второго года после реваскуляризации.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась согласно рекомендациям ASE с использованием ультразвукового сканера Sonace X6, оснащенного секторным датчиком с частотой 2,5МГц. Показатели регистрировались в стандартных ЭхоКГ позициях и проекциях. Регистрировались следующие параметры: конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), объем левого предсердия, площадь правого предсердия, конечная диастолическая площадь правого желудочка, эти показатели индексировались к площади поверхности тела (иКДО, иЛП, иПП, иПЖ); конечный систолический объем ЛЖ с расчетом ударного объема сердца, индексированного к площади поверхности тела (УИ) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ; рассчитывалась фракция уменьшения площади ПЖ (ФУП ПЖ) по формуле: $ФУП\ ПЖ = \frac{\text{конечная диастолическая площадь ПЖ} - \text{конечная систолическая площадь ПЖ}}{\text{конечная диастолическая площадь ПЖ}} * 100\%$; диастолическая толщина межжелудочковой перегородки (МЖП); диастолическая толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ); масса миокарда ЛЖ определялась по методу SHELL, с индексацией к площади поверхности тела (иММЛЖ); минутный индекс (МИ); индекс сферичности ЛЖ; индекс нарушения регионарной сократимости (ИНРС); среднее давление в легочной артерии (ср Р ЛА); интегральный индекс функционирования миокарда Tei; диастолическая функция оценивалась по отношению максимальной скорости в фазу раннего и предсердного наполнения для каждого желудочка. Выделялись типы диастолической дисфункции (ДД): 1 – замедление релаксации, 2 – псевдонормализация, 3- рестрикция. Показатели ДД и Tei определялись только у больных с синусовым ритмом (262 больных).

При УЗИ почек определялись: объем почечной паренхимы (ОПП), индексированный к площади поверхности тела (иОПП); при доплерографии сегментарных артерий рассчитывался индекс резистивности Пурселло (ИР) для каждой почки с последующим усреднением.

Фильтрационная функция почек оценивалась по клиренсу эндогенного креатинина с использованием формулы СКД-ЕРІ (2011 г). Концентрация креатинина определялась методом Яффе. Сывороточная концентрация паратгормона определялась методом ИФА. Концентрация форфора в сыворотке периферической крови проводилась на автоматическом анализаторе Human Reader HS. Концентрация мозгового натрийуретического пептида (МНУП) оценивалась по концентрации N-концевого фрагмента пептида-предшественника МНУП количественным иммунологическим методом на аппарате Cobas h 232 с соответствующими тест-полосками (Roche Diagnostic, измеряемый диапазон 60-3000пг/мл).

Все полученные данные заносились в сводные таблицы редактора Excell. Межгрупповые сравнения использовали критерий достоверности сравнений

Стьюдента. Сравнение частоты встречаемости признаков проводилось с использованием табличного критерия хи квадрат и оценкой его достоверности с учетом количества степеней свободы. Корреляционный анализ использовал коэффициенты корреляции, их достоверность оценивалась по табличным номограммам.

В третьей главе «**Кардиоренальные взаимоотношения у больных ИБС**» изучались особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных ИБС с потребностью в реваскуляризации.

Все больные были распределены в зависимости от состояния систолической функции левого желудочка. Средняя ФВ ЛЖ во всей когорте больных, включенных в исследование, составила $49,48 \pm 0,48\%$ (медиана – $52,00\%$). Больные, распределенные в зависимости от величины ФВ ЛЖ: ниже медианы (134 больных, средняя ФВ ЛЖ – $42,97 \pm 0,84\%$) и равной и выше медианы (186 больных, средняя ФВ ЛЖ $54,97 \pm 0,15\%$, достоверность различия между группами - $p < 0,001$). Группы больных, выделенные в зависимости от ФВ ЛЖ не различались по возрасту ($55,56 \pm 0,76$ лет и $54,51 \pm 0,60$ лет, соответственно) и по функциональному состоянию почек (концентрация креатинина $90,29 \pm 1,72$ мкмоль/л и $89,92 \pm 1,51$ мкмоль/л, соответственно).

Отражением ремоделирования миокарда является достоверное различие групп по показателю концентрации МНУП, которая была достоверно более высокой в группе больных с низкой ФВ ЛЖ ($p < 0,001$). Межгрупповой анализ обнаружил, что СД составил $26,87\%$ (36 из 134 больных) среди больных с низкой ФВ ЛЖ и $12,37\%$ среди больных с ФВ ЛЖ 52% и выше (23 из 186 больных, хи квадрат= $10,81$, $p < 0,01$). Потребность в АКШ была выше у больных с низкой ФВ ЛЖ (23 больных из 134 – $17,16\%$) по сравнению с больными с ФВ ЛЖ 52% и выше (14 больных из 186 – $7,53\%$, хи квадрат= $6,99$, $p < 0,01$).

Изучение структурно-функциональных особенностей сердца у больных ИБС обнаружило значительное увеличение размеров всех камер сердца по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Индексы площади правых отделов сердца достоверно выше у больных с ФВ ЛЖ ниже 52% , что косвенно показывает на более высокий уровень давления в легочной артерии в этой подгруппе, отражая более выраженные гемодинамические сдвиги, связанные с более выраженной сердечной недостаточности. Давление в легочной артерии было повышено у больных ИБС по сравнению с КГ, и наиболее выражено у больных с ФВ ЛЖ ниже 52% ($p < 0,001$). Отражением структурного ремоделирования миокарда служит увеличение толщины стенок ЛЖ у больных ИБС по сравнению с КГ. Гипертрофия миокарда ЛЖ была более выражена у больных с более низкой ФВ ЛЖ ($p < 0,001$).

Систолическая функция ПЖ оценивалась по показателю ФУП – фракции уменьшения площади ПЖ. ФУП ПЖ у больных ИБС достоверно снижен по сравнению с КГ ($p < 0,001$) и более выражено у лиц со низкой ФВ ЛЖ ($p < 0,001$). Это свидетельствует о параллельном патологическом функциональном ремоделировании обоих желудочков. Функциональное состояние миокарда определялось показателями Te_i . Для обоих желудочков

индексы Te_i были увеличены достоверно ($p < 0,001$). Выраженная дилатация ЛЖ ассоциировалась с увеличением УИ и МИ у больных ИБС, особенно при сниженной ФВ ЛЖ.

Распределение больных в зависимости от типа диастолической дисфункции желудочков выявило, что у больных с ФВ ЛЖ ниже 52% достоверно чаще встречался 3-й тип диастолической дисфункции ЛЖ (рестриктивный) и 1 тип диастолической дисфункции ПЖ (гипертрофический), у больных с ФВ ЛЖ выше 52% - 1-й тип диастолической дисфункции ЛЖ (гипертрофический) и нормальный тип диастолического наполнения ПЖ.

В ходе исследования была выделена группа больных, у которых после проведения РЭП процедуры развилась КИН (КИН+, 74 больных – 23,13%). Сравнение больных КИН+ и КИН- выявило, что больные КИН+ были достоверно старше, чем больные КИН- ($p < 0,001$). Медиана возраста в когорте больных, включенных в исследование составила 56 лет: с увеличением возраста старше 56 лет увеличивает риск развития КИН в 2,40 раза. КИН наблюдался чаще у больных с фоновым СД, который увеличивает риск развития КИН в 2,27 раз. Риск развития КИН не зависел от потребности в хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации. Одним из факторов, увеличивающих риск развития КИН, является повышенный креатинин крови. Медиана концентрации креатинина составила в настоящем исследовании 89 мкмоль/л. Исходная концентрация креатинина выше 89 мкмоль/л увеличивает риск развития КИН в 12,06 раз. Значения ИР были достоверно выше в группе КИН+ ($p < 0,001$ с группой КИН-).

Показатель иММЛЖ, индекса сферичности в группе КИН+ больных были достоверно выше, чем у больных с неосложненным течением послеоперационного периода эндоваскулярных вмешательств ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). Также развитие КИН ассоциировалось с исходно более выраженным нарушением систолической функции ЛЖ, с повышенным средним давлением в легочной артерии ($p < 0,01$) и более высокой концентрацией МНУП в крови ($p < 0,05$). В группе КИН+ достоверно чаще встречался 3-й тип диастолической дисфункции миокарда (рестриктивный) ЛЖ (хи квадрат $2 \times 4 = 9,54$, $p < 0,05$), а также достоверно реже нормальный тип диастолического наполнения ПЖ (хи квадрат $2 \times 4 = 9,07$, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты исследования показали, что риск развития КИН у больных ИБС после эндоваскулярных процедур ассоциируется с большим возрастом больных, наличием фонового СД, исходным высоким уровнем креатинина крови и более выраженным патологическим структурно-функциональным ремоделированием миокарда.

В главе 4 «**Становление ХБП у больных кардиоренальный синдром 2-го типа**» изучены влияние различных схем терапии на функциональное состояние почек и определены факторы риска прогрессирования ХБП.

Проведенные исследования показали, что в течение 2-х лет наблюдения после коронарной реваскуляризации у больных ИБС наблюдалось прогрессивное снижение рСКФ: к 3-му месяцу рСКФ снизился на -

17,39±1,17%, к концу 1-го года – на -43,62±1,28%, к концу второго года наблюдения – на -46,50±1,79%. При этом снижение рСКФ было достоверно более выраженным в группе больных, у которых отмечалась КИН в раннем периоде после эндоваскулярного вмешательства. Выделение больных, которым было проведено АКШ и ЧЧКВ показало, что исходно и к 3-му месяцу наблюдения рСКФ у этих больных не различалось достоверно. К концу 1-го и 2-го года наблюдения у больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию, снижение рСКФ было более выраженным, чем у больных, перенесших стентирование коронарных артерий. Эта закономерность может объясняться тем, что в группе АКШ было больше больных СД.

Нарушение функционального состояния почек проявлялось также увеличением концентрации фосфора крови, паратгормона и мочевой кислоты. Сравнительный анализ выявил, что концентрация всех перечисленных маркеров увеличивалась в процессе наблюдения параллельно со снижением рСКФ.

Сравнение двух групп больных – группы стандартной терапии с применением валсартана (группа В – 160 больных) и группы больных, терапия которых включала комбинацию валсартана и сакубитрила - ARNI (группа С – 160 больных), не выявило достоверного различия уровня рСКФ как исходно, так и через три месяца наблюдения. К концу первого и второго года наблюдения в группе больных, принимавших сакубитрил в составе традиционной терапии снижение рСКФ было несколько замедленно. В то же время сравнительный анализ между больными в зависимости от степени снижения рСКФ к 3-му месяцу наблюдения (группы 1 и 2) показал, что концентрация креатинина и рСКФ имели достоверно выраженную отрицательную динамику у больных группы 1, принимавших стандартную терапию по сравнению с больными этой группы, принимавшими ARNI. Это различие становится достоверным только к 1-му году наблюдения и сохраняется к 2-м годам наблюдения (табл.1).

Таблица 1

Динамика рСКФ и концентрации креатинина сыворотки у больных ИБС в зависимости от применяемой терапии (группа В – в числителе, группа С – в знаменателе) и степени снижения рСКФ

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
	<u>Исходно</u>		<u>3 месяца</u>	
рСКФ, мл/мин	$86,66 \pm 2,29$	$107,04 \pm 1,55$	$48,08 \pm 1,01^{***}$	$96,28 \pm 1,98^{***}$
	$85,33 \pm 2,02$	$107,00 \pm 1,55$	$48,75 \pm 0,94^{***}$	$96,29 \pm 1,98^{***}$
Креатинин, мкмоль/л	$108,55 \pm 3,34$	$85,74 \pm 1,61$	$188,16 \pm 7,40^{***}$	$85,81 \pm 1,63^{***}$
	$110,72 \pm 3,26$	$85,80 \pm 1,66$	$182,19 \pm 6,56^{***}$	$85,65 \pm 1,63^{***}$
	<u>1 год</u>		<u>2 года</u>	
рСКФ, мл/мин	$32,86 \pm 0,79^{***}$	$64,18 \pm 1,43^{***}$	$26,27 \pm 1,78^{***}$	$61,87 \pm 1,86^{***}$
	$37,37 \pm 1,05^{***\wedge\wedge}$	$65,78 \pm 1,17^{***}$	$32,12 \pm 2,25^{***\wedge}$	$61,99 \pm 1,64^{***}$
Креатинин, мкмоль/л	$270,82 \pm 14,63^{***}$	$140,35 \pm 3,77^{***}$	$346,85 \pm 24,84^{***}$	$190,77 \pm 7,11^{***}$
	$230,43 \pm 9,04^{***\wedge}$	$131,90 \pm 2,33^{***}$	$260,50 \pm 8,91^{***\wedge}$	$173,66 \pm 4,11^{***\wedge}$

Примечание: * - достоверность различия с исходными данными, ^ - достоверность различия между группами В и С на этапах наблюдения. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Учитывая, что в патогенезе кардиоренального синдрома второго типа лежит нарушение почечной гемодинамики, в ходе исследования было проведено изучение динамики индекса резистивности сегментарных артерий почек и индекса объема почек на фоне применяемых схем терапии (табл.2). Показатели ИР у больных ИБС был достоверно выше, чем у здоровых лиц ($0,62 \pm 0,03$ отн ед, $p < 0,001$). К концу наблюдения в группе С ИР оказался достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе В. Показатель иОПП у больных ИБС был сопоставим с показателем, зарегистрированным в КГ. За 2 года наблюдения отмечалось некоторое недостоверное уменьшение иОПП, сопоставимо в обеих группах.

Оценка эффективности длительного применения L-аргинина у больных ИБС после коронарной реваскуляризации показало, что L-аргинин не влиял на динамику показателей структурно-функционального состояния сердца и рСКФ, однако отмечалось достоверное уменьшение ИР сегментарных артерий почек (на $6,98 \pm 4,09\%$, $p < 0,001$).

Таблица 2

Динамика УЗИ характеристик почек у больных ИБС в зависимости от применяемой терапии (группа В – в числителе, группа С – в знаменателе) и степени снижения рСКФ

	<u>исходно</u>	<u>3 месяца</u>	<u>1 год</u>	<u>2 года</u>
ИР, отнед	$0,71 \pm 0,02$ $0,70 \pm 0,02$	$0,75 \pm 0,02$ $0,72 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,02$ $0,72 \pm 0,02^*$	$0,82 \pm 0,02^{***}$ $0,73 \pm 0,02^{**}$
иОППсм ² /м ²	$97,34 \pm 0,79$ $96,85 \pm 0,73$	$96,35 \pm 0,78$ $95,92 \pm 0,72$	$96,00 \pm 0,80$ $95,56 \pm 0,73$	$95,52 \pm 0,80$ $95,26 \pm 0,74$

Примечание: * - достоверность различия с исходными данными, ^ - достоверность различия между группами В и С на этапах наблюдения. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

По результатам проведенного исследования больные, которые принимали стандартную терапию ИБС, были распределены в зависимости показателя рСКФ, достигнутого к концу 2-го года после реваскуляризации: больные, у которых рСКФ была менее 30мл/мин и больные, у которых рСКФ была 30мл/мин и более. Был проведен сравнительный анализ для выявления характеристик, различающихся у больных с рСКФ к концу второго года наблюдения выше и ниже 30мл/мин. Проведенные исследования выявили, что больные с худшим прогнозом в аспекте развития ХБП были достоверно старше ($p < 0,01$), у них исходно была в большей степени нарушена фильтрационная функция почек ($p < 0,001$). Также эти больные отличались более выраженным структурно-функциональным ремоделированием сердца, что проявилось дилатацией всех камер сердца ($p < 0,01$), гипертрофией ЛЖ ($p < 0,001$), снижением систолической функции ($p < 0,001$) и тенденцией к рестриктивной диастолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,001$) и повышением Tei ($p < 0,001$), повышением концентрации МНУП ($p < 0,001$) и легочной гипертензией ($p < 0,001$).

Следует отметить, что в группе С больных, у которых рСКФ была менее 30мл/мин к 2-му году наблюдения было 19 человек, что составило 11,8%, тогда как в группе В у 32 больных (20%) больных к концу второго года наблюдения рСКФ была менее 30мл/мин. Следовательно, введение в схему терапии

больных ИБС сакубитрила позволяет снизить риск развития ХБП IV-V с 20% до 11,88% (19больных из 160, хи квадрат=3,97, p<0,05).

Исходя из полученных результатов, был проведен анализ предикторной значимости прогностических маркеров развития ХБП IV-V у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации (табл.3). Установлено, что наиболее значимым прогностическим маркером развития ХБП IV-V является высокая концентрация МНУП в сыворотке периферической крови (более 587пг/мл) – увеличивает риск ХБП IV-V в 10,16раз, ФВ ЛЖ (менее 52%) – увеличивает риск в 9,72раз и индекс сферичности (более 0,62ед) – увеличивает риск в 8,77раз. Введение в схему терапии больных ИБС сакубитрила позволяет снизить риск развития ХБП IV-V с 20% до 11,88% (19больных из 160, хи квадрат=3,97, p<0,05).

Таблица 3

Прогностические маркеры развития ХБП IV-V у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации и их предикторная значимость

Прогностический маркер (использовалась медиана)	Больные с риском развития ХБП IV-V при наличии маркера (%)	Больные с риском развития ХБП IV-V при отсутствии маркера (%)	Хи квадрат (достоверность критерия)	Относительный риск развития ХБП IV-V при наличии маркера
Возраст более 56 лет	18/76 (23,68%)	14/84 (16,67%)	1,25 (нд)	
КИН+	22/37 (59,46%)	10/123 (8,13%)	45,86 (p<0,001)	7,31
рСКФ исходно менее 102,8 мл/мин	26/80 (32,50%)	6/80 (7,50%)	15,66 (p<0,001)	4,33
МНУП более 587 пг/мл	29/78 (37,18%)	3/82 (3,66%)	28,08 (p<0,001)	10,16
иКДО ЛЖ более 83 мл/м ²	21/80 (26,25%)	11/80 (13,75%)	3,95 (p<0,05)	1,91
иЛП более 49 мл/м ²	21/78 (26,92%)	11/82 (13,41%)	4,59 (p<0,05)	2,01
иПП более 12 см ² /м ²	18/56 (32,14%)	14/104 (13,46%)	7,77 (p<0,01)	2,39
иПЖ более 19 см ² /м ²	17/46 (36,96%)	15/114 (13,16%)	11,27 (p<0,001)	2,81
иММЛЖ более 150,5 г/м ²	26/80 (32,5%)	6/80 (7,5%)	15,66 (p<0,001)	4,33
Инд сферичности более 0,62 ед	28/71 (39,44%)	4/89 (4,49%)	30,03 (p<0,001)	8,77
ФВ ЛЖ менее 52%	28/67 (41,79%)	4/93 (4,30%)	34,02 (p<0,001)	9,72
ИНРС более 1,28 баллов	26/76 (34,21%)	6/84 (7,14%)	18,26 (p<0,001)	4,79
ДДЛЖ 3тип	18/37 (48,65%)	10/92 (10,87%)	21,68 (p<0,001)	4,48
Теi ЛЖ более 0,51 отнед	24/64 (37,50%)	4/65 (6,15%)	18,68 (p<0,001)	6,09
Рср ЛА более 24 мм.рт.ст	23/75 (30,67%)	9/85 (10,59%)	10,03 (p<0,01)	2,90

В главе 5 «Кардиальная составляющая кардиоренального синдрома второго типа» было изучено влияниеразличных схем терапии на структурно-функциональное состояние сердца у больных с кардиоренальным синдромом второго типа.

В процессе наблюдения было обнаружено, что на фоне обоих вариантов терапии отмечалось уменьшение иКДО ЛЖ. При этом в группе С достигнут меньший иКДО ЛЖ к 1-му ($p<0,01$) и 2-му году наблюдения ($p<0,001$) по сравнению с группой В. Показатель иЛП также снижался в процессе наблюдения: в группе В изменения были недостоверными, а в группе С уменьшение иЛП было достоверным к 1-му и 2-му году наблюдения. Относительная динамика индексов объемов левых камер сердца между группами В и С достоверно не различалась. В отношении других показателей, характеризующих геометрическое ремоделирование миокарда, межгрупповых значимых различий не выявлено (табл.4).

Таблица 4

Динамика показателей геометрического ремоделирования сердца у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации (в числителе – группа В, в знаменателе – группа С).

Показатель	Исходно	3 месяца	1 год	2 года
иКДО, мл/м ²	83,71±1,34	82,53±1,30	79,95±0,99*	79,95±0,99*
	81,42±1,30	80,32±1,22	76,46±0,88***^^	74,28±0,73***^^^
иЛП, мл/м ²	53,49±1,38	53,23±1,33	50,74±1,03	50,74±1,03
	50,69±1,27	50,20±1,26	47,65±0,82*^	46,15±0,73***^^^
иПП, см/м ²	11,56±0,23	11,58±0,24	11,89±0,25	11,89±0,25
	11,48±0,25	11,21±0,24	11,39±0,22	11,39±0,22
иПЖ, см/м ²	18,95±0,31	18,97±0,31	19,22±0,33	19,22±0,33
	18,88±0,31	18,62±0,29	19,05±0,33	19,05±0,33
МЖП, мм	10,58±0,11	10,45±0,11	10,39±0,11	10,39±0,11
	10,44±0,12	10,54±0,11	10,82±0,11*^^	10,82±0,11*^^
ЗСЛЖ, мм	10,25±0,12	10,18±0,12	10,09±0,13	10,09±0,13
	10,27±0,12	10,31±0,12	10,42±0,11	10,42±0,11
иММЛЖ, г/м ²	142,50±3,03	139,55±3,21	138,44±3,19	138,53±3,02
	140,30±3,57	140,96±3,20	133,84±2,45	135,61±2,59
инд сфер, отнед	0,67±0,01	0,67±0,01	0,66±0,01*	0,66±0,01*
	0,67±0,01	0,66±0,01	0,65±0,01**	0,65±0,01*

Примечание: * - достоверность различия с исходными данными, ^ - достоверность различия с группой В. Один знак - $p<0,05$, два знака - $p<0,01$, три знака - $p<0,001$.

При разделении больные в зависимости от степени снижения рСКФ в течение первых 3-х месяцев после реваскуляризации было выявлено, что показатели иММЛЖ и индекса сферичности в группе 1 были достоверно больше, чем в группе 2 ($p<0,001$). Это свидетельствует о тенденции к патологическому ремоделированию миокарда ЛЖ у больных с тенденцией к формированию ХБП. Анализ геометрических характеристик сердца в группах 1 и 2 в зависимости от применяемой терапии показал, что к концу первого года наблюдения в группах с малым снижением рСКФ за 3 месяца иКДО ЛЖ снизился значимо относительно исходных данных (табл.5).

В группе больных, со снижением рСКФ более 20% за первые 3 месяца к концу первого года на фоне стандартной терапии не отмечалось значительной динамики геометрических показателей сердца. Однако в группе С отмечалось достоверное уменьшение объемов ЛЖ и ЛП ($p<0,001$), иММЛЖ ($p<0,05$) и индекса сферичности ($p<0,01$). В результате к концу первого наблюдения в

группе 1 больные, принимавшие сакубитрил в дополнение к стандартной терапии, достигли более благоприятных геометрических параметров. К концу 2-го года наблюдения у больных, принимавших стандартную терапию с добавлением сакубитрила по сравнению с больными, принимавшими только стандартную терапию, как достигнуты достоверно меньшие величины иКДО ЛЖ, иЛП. Кроме того, в группе 1 сакубитрил способствовал достижению меньших площадей правых отделов сердца и большей толщины МЖП ($p < 0,01$).

Таблица 5

Динамика показателей геометрического ремоделирования сердца у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации, в зависимости от применяемой медикаментозной терапии и степени снижения рСКФ (группа В - в числителе, группа С - в знаменателе)

показатель	Группа 1	Группа 2	Группа	Группа 2
	Исходно		3 месяца	
иКДО, мл/м ²	$\frac{87,65 \pm 3,49}{84,38 \pm 2,83}$	$\frac{82,77 \pm 1,44}{80,64 \pm 1,44}$	$\frac{84,71 \pm 3,21}{80,84 \pm 2,70}$	$\frac{82,00 \pm 1,42}{80,15 \pm 1,36}$
иЛП, мл/м ²	$\frac{54,13 \pm 2,99}{55,53 \pm 2,76}$	$\frac{53,33 \pm 1,57}{49,42 \pm 1,41}$	$\frac{53,48 \pm 2,82}{52,69 \pm 2,80}$	$\frac{53,17 \pm 1,51}{49,55 \pm 1,40}$
иПП, см/м ²	$\frac{12,52 \pm 0,57}{12,38 \pm 0,64}$	$\frac{11,33 \pm 0,24}{11,26 \pm 0,27}$	$\frac{12,35 \pm 0,62}{11,25 \pm 0,56^*}$	$\frac{11,40 \pm 0,25}{11,16 \pm 0,26}$
иПЖ, см/м ²	$\frac{20,55 \pm 0,82}{19,09 \pm 0,75}$	$\frac{18,57 \pm 0,32}{18,82 \pm 0,34}$	$\frac{20,00 \pm 0,91}{18,69 \pm 0,74}$	$\frac{18,72 \pm 0,32}{18,57 \pm 0,32}$
МЖП, мм	$\frac{10,29 \pm 0,27}{10,41 \pm 0,32}$	$\frac{10,65 \pm 0,12}{10,43 \pm 0,12}$	$\frac{10,26 \pm 0,24}{10,69 \pm 0,27}$	$\frac{10,50 \pm 0,12}{10,51 \pm 0,13}$
ЗСЛЖ, мм	$\frac{10,16 \pm 0,31}{10,47 \pm 0,26}$	$\frac{10,27 \pm 0,13}{10,22 \pm 0,13}$	$\frac{10,16 \pm 0,29}{10,25 \pm 0,27}$	$\frac{10,19 \pm 0,13}{10,30 \pm 0,13}$
иММЛЖ, г/м ²	$\frac{156,03 \pm 6,93}{163,63 \pm 8,20}$	$\frac{139,25 \pm 3,34}{134,68 \pm 3,83}$	$\frac{148,90 \pm 6,81}{154,41 \pm 6,55}$	$\frac{137,30 \pm 3,62}{137,21 \pm 3,58}$
инд сфер, отнед	$\frac{0,72 \pm 0,02}{0,72 \pm 0,02}$	$\frac{0,66 \pm 0,01}{0,66 \pm 0,01}$	$\frac{0,73 \pm 0,02}{0,71 \pm 0,02}$	$\frac{0,66 \pm 0,01}{0,65 \pm 0,01}$
	1 год		2 год	
иКДО, мл/м ²	$\frac{82,26 \pm 2,66}{74,47 \pm 1,92^{***}}$	$\frac{79,40 \pm 1,06^*}{76,98 \pm 0,98^*}$	$\frac{82,26 \pm 2,66}{72,03 \pm 1,48^{***}}$	$\frac{79,40 \pm 1,06^*}{74,88 \pm 0,83^{***}}$
иЛП, мл/м ²	$\frac{51,94 \pm 2,08}{45,69 \pm 1,24^{***}}$	$\frac{50,45 \pm 1,18}{48,19 \pm 0,97}$	$\frac{51,94 \pm 2,08}{45,88 \pm 1,28^{***}}$	$\frac{50,45 \pm 1,18}{46,30 \pm 0,84^{**}}$
иПП, см/м ²	$\frac{13,55 \pm 0,51}{11,84 \pm 0,51^{\wedge}}$	$\frac{11,49 \pm 0,27}{11,32 \pm 0,25}$	$\frac{13,55 \pm 0,51}{11,84 \pm 0,51^{\wedge}}$	$\frac{11,49 \pm 0,27}{11,32 \pm 0,25}$
иПЖ, см/м ²	$\frac{21,10 \pm 0,81}{18,75 \pm 0,83^{\wedge}}$	$\frac{18,77 \pm 0,35}{19,13 \pm 0,36}$	$\frac{21,10 \pm 0,81}{18,75 \pm 0,83^{\wedge}}$	$\frac{18,77 \pm 0,35}{19,13 \pm 0,36}$
МЖП, мм	$\frac{10,26 \pm 0,25}{11,19 \pm 0,25^{\wedge\wedge}}$	$\frac{10,43 \pm 0,12}{10,75 \pm 0,12}$	$\frac{10,26 \pm 0,25}{11,19 \pm 0,25^{\wedge\wedge}}$	$\frac{10,43 \pm 0,12}{10,75 \pm 0,12}$
ЗСЛЖ, мм	$\frac{10,29 \pm 0,29}{10,78 \pm 0,23}$	$\frac{10,04 \pm 0,14}{10,34 \pm 0,13}$	$\frac{10,29 \pm 0,29}{10,78 \pm 0,23}$	$\frac{10,04 \pm 0,14}{10,34 \pm 0,13}$
иММЛЖ, г/м ²	$\frac{150,13 \pm 5,93}{141,72 \pm 4,55^*}$	$\frac{135,63 \pm 3,66}{132,35 \pm 2,82}$	$\frac{151,48 \pm 4,74}{148,66 \pm 5,04}$	$\frac{135,42 \pm 3,53}{132,83 \pm 2,91}$
инд сфер, отнед	$\frac{0,70 \pm 0,02}{0,68 \pm 0,01^{**}}$	$\frac{0,65 \pm 0,01}{0,64 \pm 0,01}$	$\frac{0,70 \pm 0,01}{0,68 \pm 0,02^*}$	$\frac{0,65 \pm 0,01}{0,65 \pm 0,01}$

Примечание: * - достоверность различия с исходными данными, \wedge - достоверность различия с группой В. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Изучение функционального состояния миокарда в группах В и С в течение 2-х лет после реваскуляризации позволило обнаружить достоверное увеличение ФВ ЛЖ уже к 3-му месяцу наблюдения. Эта тенденция продолжается в течение всего периода наблюдения. Однако уже к концу первого года наблюдения выявляется больший положительный эффект терапии с включением сакубитрила. Достоверной динамики показателей ИНРС, ФУП ПЖ, величины Tei ЛЖ и ПЖ в обеих группах терапии не отмечалось (табл.6).

Таблица 6

Динамика показателей функционального состояния миокарда у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации, в зависимости от применяемой медикаментозной терапии (в числителе – группа В, в знаменателе – группа С).

Показатель	Исходно	3 месяца	1 год	2 года
ФВ ЛЖ, %	$\frac{48,82 \pm 0,75}{50,13 \pm 0,59}$	$\frac{49,04 \pm 0,74^{***}}{50,43 \pm 0,58^{***}}$	$\frac{51,07 \pm 0,60^{***}}{52,83 \pm 0,35^{***\wedge}}$	$\frac{51,18 \pm 0,59^{***}}{53,12 \pm 0,37^{***\wedge\wedge}}$
ИНРС, балл	$\frac{1,55 \pm 0,03}{1,51 \pm 0,03}$	$\frac{1,55 \pm 0,03}{1,49 \pm 0,03}$	$\frac{1,51 \pm 0,03}{1,48 \pm 0,03}$	$\frac{1,51 \pm 0,03}{1,48 \pm 0,03}$
ФУП ПЖ, %	$\frac{35,23 \pm 0,63}{35,45 \pm 0,63}$	$\frac{35,44 \pm 0,62}{35,91 \pm 0,60}$	$\frac{34,94 \pm 0,58}{35,61 \pm 0,60}$	$\frac{34,94 \pm 0,58}{35,61 \pm 0,60}$
Tei ЛЖ, отнед	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,50 \pm 0,01}$	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,50 \pm 0,01^{*\wedge}}$
Tei ПЖ, отн.ед	$\frac{0,51 \pm 0,01}{0,49 \pm 0,01}$	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,49 \pm 0,01^{\wedge}}$	$\frac{0,50 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$	$\frac{0,50 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$

Примечание: * - достоверность различия с исходными данными, ^ - достоверность различия с группой В. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Распределение больных ИБС, включенных в исследование в зависимости от степени снижения рСКФ в течение первых 3-х месяцев после реваскуляризации выявило достоверно более выраженное нарушение функциональных свойств миокарда у больных группы 1 по сравнению с больными группы 2. Изучение динамики показателей функционального состояния миокарда в группах 1 и 2 в зависимости от применяемой терапии выявило, что в группе 1 более положительный эффект сакубитрила на ФВ ЛЖ уже к концу первого года наблюдения ($p < 0,01$) и на Tei ЛЖ к концу 2-го года наблюдения ($p < 0,05$). В группе 2 различия по ФВ ЛЖ отмечаются только к концу 2-го года наблюдения ($p < 0,05$). Достоверной динамики остальных показателей и их различий не обнаружено (табл.7).

Сывороточная концентрация МНУП у больных ИБС на фоне терапии была снижена уже к 3-му месяцу после реваскуляризации и продолжалась снижаться ко 2-му году наблюдения (рис. 1). Включение в схему терапии сакубитрила способствовало большему положительному эффекту. К 2-му году наблюдения относительная динамика концентрации МНУП составила - - $39,28 \pm 1,67\%$ ($p < 0,05$ достоверность различия с группой В).

Таблица 7

Динамика показателей функционального состояния миокарда у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации, в зависимости от применяемой медикаментозной терапии и степени снижения рСКФ (группа В - в числителе, группа С – в знаменателе)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
	Исходно		3 месяца	
ФВ ЛЖ, %	$\frac{42,87 \pm 2,18}{46,59 \pm 1,55}$	$\frac{50,25 \pm 0,72}{50,96 \pm 0,61}$	$\frac{42,97 \pm 2,17}{46,88 \pm 1,51}$	$\frac{50,50 \pm 0,71^{***}}{51,28 \pm 0,60^{***}}$
ИНРС, балл	$\frac{1,81 \pm 0,09}{1,67 \pm 0,08}$	$\frac{1,49 \pm 0,03}{1,47 \pm 0,03}$	$\frac{1,75 \pm 0,09}{1,64 \pm 0,07}$	$\frac{1,50 \pm 0,03}{1,45 \pm 0,03}$
ФУП ПЖ, %	$\frac{33,26 \pm 1,52}{34,75 \pm 1,36}$	$\frac{35,70 \pm 0,69}{35,62 \pm 0,71}$	$\frac{34,90 \pm 1,38}{35,53 \pm 1,33}$	$\frac{35,57 \pm 0,70}{36,12 \pm 0,67}$
Tei ЛЖ, отн.ед	$\frac{0,57 \pm 0,02}{0,54 \pm 0,01}$	$\frac{0,51 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$	$\frac{0,57 \pm 0,02}{0,56 \pm 0,02}$	$\frac{0,51 \pm 0,01}{0,49 \pm 0,01^*}$
Tei ПЖ, отн.ед	$\frac{0,52 \pm 0,02}{0,51 \pm 0,02}$	$\frac{0,51 \pm 0,01}{0,48 \pm 0,01}$	$\frac{0,51 \pm 0,02}{0,47 \pm 0,02^*}$	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,49 \pm 0,01}$
	1 год		2 год	
ФВ ЛЖ, %	$\frac{44,39 \pm 2,11^{**}}{50,22 \pm 0,76^{\wedge***}}$	$\frac{52,67 \pm 0,45^{***}}{53,46 \pm 0,38^{***}}$	$\frac{44,90 \pm 2,09^{**}}{49,91 \pm 0,93^{\wedge**}}$	$\frac{52,68 \pm 0,45^{***}}{53,90 \pm 0,37^{\wedge***}}$
ИНРС, балл	$\frac{1,68 \pm 0,09}{1,63 \pm 0,07}$	$\frac{1,46 \pm 0,03}{1,45 \pm 0,03}$	$\frac{1,68 \pm 0,09}{1,63 \pm 0,07}$	$\frac{1,46 \pm 0,03}{1,45 \pm 0,03}$
ФУП ПЖ, %	$\frac{34,65 \pm 1,04}{36,19 \pm 1,16}$	$\frac{35,01 \pm 0,67}{35,54 \pm 0,68}$	$\frac{34,65 \pm 1,04}{36,19 \pm 1,16}$	$\frac{35,01 \pm 0,67}{35,54 \pm 0,68}$
Tei ЛЖ, отн.ед	$\frac{0,53 \pm 0,02^*}{0,51 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,51 \pm 0,01}{0,50 \pm 0,01}$	$\frac{0,55 \pm 0,02}{0,50 \pm 0,01^{\wedge**}}$	$\frac{0,52 \pm 0,01}{0,49 \pm 0,01}$
Tei ПЖ, отн.ед	$\frac{0,52 \pm 0,02}{0,50 \pm 0,02}$	$\frac{0,49 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$	$\frac{0,52 \pm 0,02}{0,50 \pm 0,02}$	$\frac{0,50 \pm 0,01}{0,51 \pm 0,01}$

Примечание: * - достоверность различия с исходными данными, ^ - достоверность различия с группой В. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Улучшение функционального состояния ЛЖ на фоне реваскуляризации и терапии способствовало снижению среднего давления в системе легочной артерии в группе больных, принимавших комбинацию валсартана и сакубитрила. К концу 2-го года наблюдения ср давление в ЛА было достоверно ниже исходных показателей ($p < 0,05$) и показателя в группе В ($p < 0,01$).

Выделение групп в зависимости от скорости снижения рСКФ в первые 3 месяца после реваскуляризации продемонстрировало, что концентрация НУП была более высокой у больных группы 1 ($826,38 \pm 65,03$ пг/мл против $626,44 \pm 39,26$ пг/мл, $p < 0,01$), как и среднее давление в ЛА ($25,77 \pm 0,59$ мм.рт.ст против $23,34 \pm 0,28$ мм.рт.ст, $p < 0,001$). На фоне применения сакубитрила по сравнению со стандартной терапией в группе 1 к концу 1-го и 2-го года наблюдения среднее давление в ЛА достоверно снижалось. Концентрация НУП к концу 2-го года наблюдения в группе 2 снижалась в обеих терапевтических группах, однако относительная динамика была более

выраженной на фоне применения сакубитрила (достоверность различия относительной динамики между терапевтическими группами - $p < 0,001$).

Таким образом, настоящее исследование выявило положительный эффект реваскуляризации и последующей терапии ИБС на структурно-функциональное ремоделирование миокарда. Применение комбинации ARNI по сравнению со стандартной терапией ассоциировалось с достоверно большим положительным эффектом на структурно-функциональное состояние сердца у больных с высокой скоростью прогрессирования ХБП.

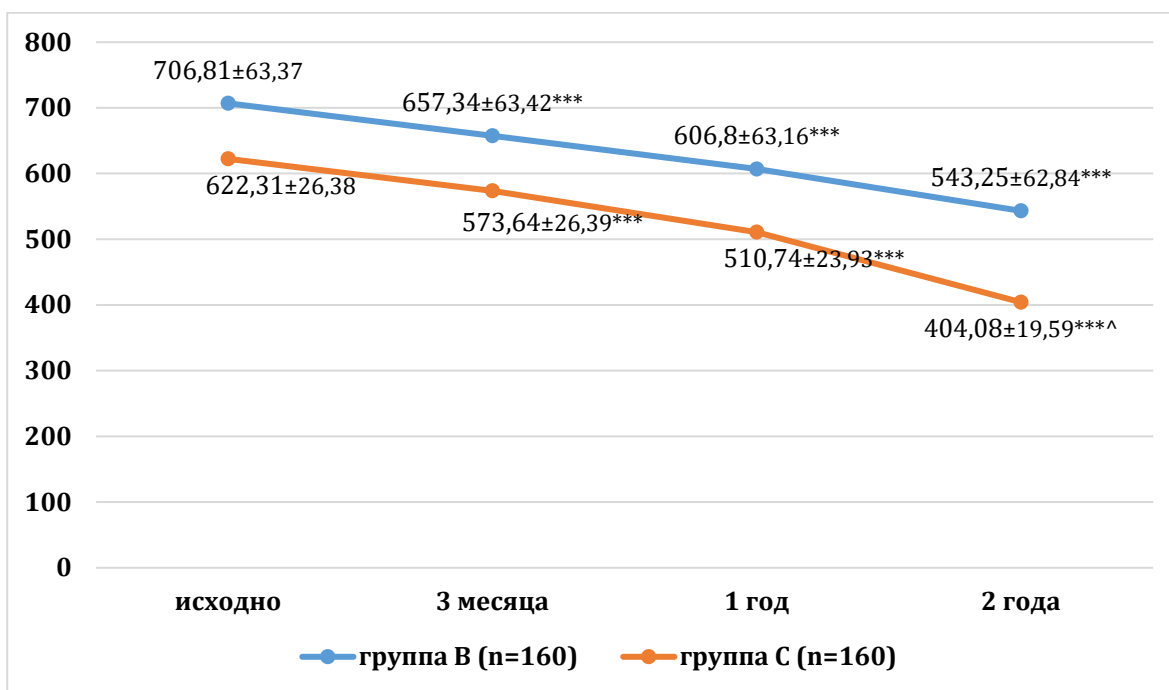


Рис. 1. Динамика сывороточной концентрации МНУП у больных ИБС в зависимости от применяемой терапии

Примечание: * - достоверность различия с исходными данными, ^ - достоверность различия с группой В. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

В главе 6 «Взаимосвязь миокардиального и почечного структурно-функционального ремоделирования у больных с кардиоренальным синдромом» определены корреляционные связи между показателями структурно-функционального состояния сердца и почек, определены факторы риска неблагоприятного исхода и описан разработанный алгоритм ведения больных ИБС в аспекте профилактики прогрессирования ХСН и кардиоренального синдрома.

Корреляционный анализ показал тесную взаимосвязь между ремоделированием миокарда и становлением ХБП у больных ИБС. Так, рСКФ, достигнутая к концу 2-го года наблюдения отрицательно коррелировала отрицательно с концентрацией МНУП ($r = -0,48$), индексом сферичности ($r = -0,65$), ДДЛЖ ($r = -0,57$), показателями ИНРС и Теi ЛЖ ($r = -0,55$) и положительно коррелировала ФВ ЛЖ ($r = +0,66$). ИР сегментарных артерий почек значимо коррелировал с толщиной стенок ЛЖ и иММЛЖ ($r = +0,55$ и $r = +0,66$).

В ходе исследования у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации летальность составила 6,88% (22 человека). Больные ИБС, умершие в течение 2-х лет после реваскуляризации миокарда, к моменту реваскуляризации имели худшее функциональное состояние почек и более неблагоприятные характеристики структурно-функционального ремоделирования сердца. Применяемая схема терапии не оказала существенного влияния на риск летального исхода (больных принимавших валсартан в группе умерших больных было 59,09% (13 человек), принимавших валсартан+сакубитрил – 40,09% (9 человек), хи квадрат=0,83, нд), вероятно в связи со значительным прогрессированием патологии.

Исходя из обнаруженных различий, результатов корреляционного анализа и патогенетических представлений, в ходе исследования было проведено изучение прогностической значимости маркеров, ассоциирующихся с риском смерти больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации (табл.8). Наиболее значимыми предикторами 2-х летней смертности у больных ИБС были исходно (до реваскуляризации) низкая ФВ ЛЖ (показатель ниже 52% увеличивает риск в 8,68раз), эпизод КИН (в 11,30раз), увеличенный НУП более 587пг/мл (в 23,21раз), исходно сниженная рСКФ – менее 102,8мл/мин (в 4,60раз) быстро прогрессирующая ХБП (в 4,5 раз), хирургическая реваскуляризация (в 3,57 раз).

Таблица 8

Прогностические маркеры летального исхода в течение у больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации и их предикторная значимость

Прогностический маркер (использовалась медиана)	Больные с риском смерти при наличии маркера (%)	Больные с риском смерти при отсутствии маркера (%)	Хи квадрат (достоверность критерия)	Относительный риск смерти при наличии маркера
АКШ	7/37 (18,92%)	15/283 (5,30%)	8,19 (p<0,01)	3,57
КИН+	17/74 (22,97%)	5/246 (2,03%)	37,51 (p<0,001)	11,30
рСКФ исходно менее 102,8мл/мин	18/158 (11,39%)	4/162 (2,47%)	9,98 (p<0,01)	4,60
Снижение рСКФ за 3 месяца более чем на 14,2%	18/159 (11,32%)	4/161 (2,48%)	9,80 (p<0,01)	4,56
МНУП более 587пг/мл	21/152 (13,82%)	1/168 (0,60%)	21,75 (p<0,001)	23,21
ФВ ЛЖ менее 52%	19/135 (14,07%)	3/185 (1,62%)	18,69 (p<0,001)	8,68
Рср ЛА более 24мм.рт.ст	6/148 (4,05%)	16/172 (9,30%)	3,52 (нд)	

По результатам исследования был разработан алгоритм ведения тактики больных ИБС (рис. 2). Алгоритм направлен на предотвращение становления и прогрессирование развития ХБП. Согласно этого алгоритма больные хроническими формами ИБС с показаниями к коронарной ангиографии

необходимо обследовать для выявления факторов риска становления и прогрессирования ХБП. При наличии факторов риска развития или прогрессирования ХСН в состав базисной терапии необходимо включить комбинацию валсартана и сакубитрила. Применение комбинации валсартана и сакубитрила в составе базисной терапии ИБС способно снизить риск развития ХБП IV-V.



Рисунок 2. Алгоритм ведения больных ИБС для уменьшения риска развития ХБП

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе результатов, полученных при выполнении докторской диссертации на тему: «Кардиоренальный континуум в условиях ишемической болезни сердца (патогенетические и терапевтические аспекты)» сделаны следующие выводы:

1. У больных ИБС с потребностью в реваскуляризации отмечается ремоделирование сердца: увеличение всех полостей сердца ($p < 0,001$), гипертрофия миокарда (иММЛЖ $141,40 \pm 2,34 \text{ г/м}^2$ против $78,00 \pm 2,47 \text{ г/м}^2$ в КГ, $p < 0,001$), сферическая трансформация полости ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ

(49,48±0,48% против 63,80±1,02%, $p<0,001$) и тенденция к рестриктивной диастолической дисфункции миокарда.

2. Риск развития КИН у больных ИБС после эндоваскулярных процедур ассоциируется с большим возрастом больных (возраст старше 56 лет увеличивает риск развития КИН в 2,40 раза), наличием СД (СД увеличивает риск в 2,27 раз), исходным высоким уровнем креатинина крови (выше 89мкмоль/л увеличивает риск в 12,06 раз). Кардиальными предикторами КИН являются дилатация полости ЛЖ, нарушение его регионарной сократимости и рестриктивный тип диастолической функции, а также увеличенное среднее давление в легочной артерии.

3. У больных ИБС после реваскуляризации, несмотря на улучшение показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики, отмечается патологическое ремоделирование почечной паренхимы с формированием ХБП, проявляющееся снижением СКФ (к концу второго года на 46,50±1,79%, $p<0,001$), увеличением ИР сегментарных артерий почек (на 15,5%, $p<0,001$). Прогрессирование ХБП сопровождается увеличением концентрации паратгормона, мочевой кислоты и фосфатов крови.

4. Наиболее значимыми предикторами прогрессирования ХБП до IV стадии явились: эпизод КИН (риск ХБП IVувеличивается в 7,31 раз), уровень НУП более 587пг/мл (в 10,16 раз), индекс сферичности более 0,62ед (в 8,77раз), ФВ ЛЖ менее 52% (в 9,72 раз), показатели Te1 ЛЖ более 0,51отн ед (в 6,09 раз) и ИНРС более 1,28 баллов (в 4,79 раз), ДДЛЖ 3тип (в 4,48 раз).

5. Введение в схему терапии больных ИБС сакубитрила способствовало уменьшению скорости снижения рСКФ и степени увеличения ИР сегментарных артерий почек и позволило снизить риск развития ХБП IV-V по сравнению со стандартной терапией с 20% до 11,88% (хи квадрат=3,97, $p<0,05$).

6. У больных ИБС с высокой скоростью прогрессирования ХБП применение ARNI по сравнению со стандартной терапией ассоциировалось с достоверно выраженным эффектом на состояние миокарда, что проявилось более значимым уменьшением концентрацию МНУП ($p<0,001$), размеров камер сердца ($p<0,01$), индекса сферичности ($p<0,05$), среднего давления в легочной артерии ($p<0,01$), показателя Te1 ЛЖ ($p<0,05$) и повышение ФВ ЛЖ ($p<0,01$).

7. Корреляционный анализ показал тесную взаимосвязь между ремоделированием миокарда и становлением ХБП у больных ИБС: рСКФ, достигнутая к концу 2-го года наблюдения отрицательно коррелировала с концентрацией МНУП ($r= -0,48$), индексом сферичности ($r=-0,65$), ДДЛЖ ($r=-0,57$), показателями ИНРС и Te1 ЛЖ($r=-0,55$) и положительно коррелировало с ФВ ЛЖ ($r=+0,66$). ИР сегментарных артерий почек значимо коррелировал с толщиной стенок ЛЖ и иММЛЖ ($r=+0,55$ и $r=+0,66$).

8. Среди больных ИБС в течение 2-х лет после реваскуляризации летальность составила 6,88%. Умершие больные к моменту реваскуляризации имели худшее функциональное состояние почек и более

неблагоприятные характеристики структурно-функционального ремоделирования сердца.

9. Наиболее значимыми предикторами 2-х летней смертности у больных ИБС были исходно (до реваскуляризации) низкая ФВ ЛЖ (показатель ниже 52% увеличивает риск в 8,68 раз), эпизод КИН (в 11,30 раз), увеличенный НУП более 587пг/мл (в 23,21 раз), исходно сниженная рСКФ – менее 102,8мл/мин (в 4,60 раз) быстро прогрессирующая ХБП (в 4,5 раз).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

MUMINOV SHOVKAT KADIROVICH

**CARDIORENAL CONTINUUM IN CONDITIONS OF CORONARY
HEART DISEASE (PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC ASPECTS)**

14.00.05 – Internal disease

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

TASHKENT – 2021

The theme of of doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number № B2021.1.DSc/Tib536

The dissertation was prepared at the Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: Alyavi Bahrom Anishonovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: Karimov Marif Shakirovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Kenjaev Majid Latipovich
Doctor of Medical Sciences

Mullabayeva Guzal Uchkunovna
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint-Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

The defence of the dissertation will be held on «23» July 2021, at 10⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. 759). Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-14.

The abstract of the dissertation was distributed on «9» July 2021.

(Registry record No. 19 dated «9» July 2021.)



[Handwritten signature]

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

[Handwritten signature]

D.A. Nabieva

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

[Handwritten signature]

A.L. Alyavi

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

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the study: to study the risk of the formation and progression of CBP in patients with coronary heart disease who have undergone myocardial revascularization and to determine the effectiveness of various therapeutic regimens for the progression of cardiorenal syndrome.

The object of the study: 320 patients of coronary heart disease, which planned to carry out X-ray-endovascular procedures, 20 practically healthy volunteers.

The scientific novelty of research is this: for the first time it is shown that patients with coronary heart disease after revascularization have the formation of CBP, manifested by a decrease in SCF, an increase in IR segmental arteries of the kidneys;

for the first time, risk factors and their predictive significance of the formation and progression of CBP to stage IV were identified, the most significant of which were an episode of contrast-induced nephropathy (KIN), high levels of NUP, high index of sphericity, Tei PLJ, low PV LEU and 3 type DDLY;

it was found that the introduction of snabyrril in the treatment regimen of patients with coronary heart disease compared to standard therapy contributed to slowing down the reduction of the PSKF and reducing the rate of IR segmental arteries of the kidneys, which allowed to reduce the risk of CBP IV-V;

it was found that the use of the ARNI combination in comparison with standard therapy in patients with high speed of progression of CBP was associated with a reliably pronounced positive effect on the structural and functional state of myocardium;

proved, a close relationship between the remodeling of myocardial and the formation of CBP in patients with coronary heart disease who have undergone revascularization;

for the first time it was shown that the predictors of 2-year mortality in patients with coronary heart disease were initially (before revascularization) low ER PLJ, an episode of KIN, increased blood concentration of MNUP, initially reduced PSPF and rapidly progressing CBP.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study to determine the risk of THE occurrence and progression of CBP in patients with coronary heart disease, who have undergone myocardial revascularization, and the effectiveness of various therapeutic therapy regimens for the progression of cardiorenal syndrome:

approved methodical recommendations on the topic: "The way to optimize the scheme of preventive therapy for the formation and progression of CBP in patients with coronary heart disease" (approved by the Ministry of Health RUz No.8n-r/ 270 of 26.03.2021). These methodical recommendations contributed to a reliable reduction in the rate of progression of CBP in patients with cardiorenal syndrome of the second type;

approved methodical recommendations "Algorithm of management of patients with coronary kidney disease" (approved by the Ministry of Health RUz No.8n-r/254 of 19.03.2021). These methodical recommendations allow to determine risk factors

for the development and progression of CBP in patients with coronary heart disease after myocardial revascularization and to make a timely correction;

scientific results of the study to determine the risk of CBP and progression in patients with coronary heart disease, undergoing myocardial revascularization, and the effectiveness of various therapeutic therapy regimens for the progression of cardiorenal syndrome are introduced into the practical activities of health care, in particular the department of nephrology of the multidisciplinary clinic TMA, RSNPMC nephrology and kidney transplantation and the branch of the RSNPC cardiology in Karshi (Conclusion of the Ministry of Health of REWs of May 20, 2021, No. Implementation of the results of the study into the practical activities of health provides an opportunity to predict the risk of the development and progression of CBP in patients with coronary heart disease, the application of the developed treatment regimen can reduce the risk of cbP IV-V in patients with coronary heart disease from 20% to 11.88% (19 patients out of 160, chi square, $p < 0.05$) and improve the prognosis of patients with cardiorenal.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusions, a list of used literature. The volume of the thesis is 163 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Muminov Sh.K. The effect of ARNI on the functional state of the kidneys in patients with IHD // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2021. Volume 3. – Issue 03. – P.102-110 (14.00.00; 12-Index Copernicus; 40-Researchgate)
2. Daminov B.T, Alyvi B.A, Muminov Sh.K., Daminova L.T. Effect of endovascular revascularization on renal function // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. Volume 07. – Issue 03. – P.344-3453 (14.00.00; 12-Index Copernicus; Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 5.64)
3. Муминов Ш.К. Параметры центральной гемодинамики у больных с ишемической болезнью сердца после ревазуляризации // Журнал биомедицины и Практики. – Ташкент, Узбекистан –2021. – №6, С. 205-211 (14.00.00; №24)
4. Аляви Б.А., Муминов Ш.К. Геометрическое ремоделирование сердца у больных с ишемической болезнью сердца, после ревазуляризации // Журнал биомедицины и Практики. – Ташкент, Узбекистан – 2021. – №6 – С. 212-221 (14.00.00; №24)
5. Alyvi B.A., Muminov M.Sh. Influence of sacubitril on the process of formation and progression of CKD in patients with IHD // Евразийский вестник педиатрии. Ташкент, Узбекистан – 2020. – №4(7) – С. 32-39 (14.00.00)
6. Muminov Sh.K. Efficacy of larginine in patients with cardiorenal syndrome // Евразийский вестник педиатрии. Ташкент, Узбекистан – 2020. – №4(7) – С. 60-65 (14.00.00)
7. Муминов Ш.К., Аляви Б.А. Кардиоренальный синдром: вопросы патогенеза и диагностики (обзор литературы) // Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, Узбекистан – 2020. – №4. – С.182-185 (14.00.00; №7).
8. Аляви Б.А., Муминов Ш. К. Кардиоренальный синдром второго типа: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, Узбекистан – 2021. – №1, С. 188-192 (14.00.00; №7).
9. Муминов Ш.К., Нигманов Б.Б., Саипова Д.С. Нарушение функции почек у больных ишемической болезнью сердца // Терапевтический вестник Узбекистана – Ташкент, Узбекистан – 2021. – №1, С. 223-229 (14.00.00; №7).
10. Alyvi B.A., Muminov Sh.K. Predictive markers of chronic kidney disease in patients with ischemic heart disease // Евразийский вестник педиатрии. Ташкент, Узбекистан – 2021. – №1(8) – С. 46-51 (14.00.00)
11. Аляви Б.А., Муминов Ш.К. Кардиальные факторы риска контраст-индуцированной нефропатии у больных с ишемической болезнью сердца // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, Узбекистан – 2021. – №2, С. 77-79 (14.00.00; № 13)

12. Аляви Б.А., Муминов Ш.К. Предикторы летальности у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда (2-х летнее наблюдение) // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, Узбекистан – 2021. – №2, С. 14-21 (14.00.00; № 10).

13. Муминов Ш.К. Функциональное ремоделирование миокарда у больных ИБС после коронарной реваскуляризации // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, Узбекистан – 2021. – №2, С. 54-58 (14.00.00; №3).

14. Muminov Sh.K. Risk factors for the development of ckd in patients with coronary artery disease // European journal of pharmaceutical and medical research. Dehli, India – 2021. – №8(6), P. 13-16 (14.00.00; 12-Index Copernicus; Impact Factor Services for International Journals IFSIJ 6.222)

15. Аляви Б.А., Муминов Ш.К. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных кардиоваскулярной патологией // Журнал биомедицины и Практики. – Ташкент, Узбекистан – 2021. – № 3, С. 79-85 (14.00.00; №24; 35-CrossRef)

II бўлим (II часть; part II)

16. Muminov Sh.K., Saipova D.S., Nigmanov B.B, Olimxanova K.N. Contrast induced nephropathy after coronary angiography // Congress abstracts, Nephrology Dialysis Transplantation. Volume 35, Issue Supplement - 3, 2020. – P.0142.

17. Муминов Ш.К., Аляви Б.А., Влияние сакубитрилана процесс становления и прогрессирования ХБП у больных ИБС // 2nd International Scientific and Practical Internet Conference "Integration of Education, Science and Business in Modern Environment: Winter Debates" Internet Conference, February 4-5. – Dnipro, Ukraine, 2021. - P.149.

18. Муминов Ш.К., Прогностические маркеры хронической болезни почек у больных ИБС // Современная медицина: Новые подходы и актуальные исследования. Сборник статей по материалам XLIV международной научно-практической конференции. Москва, Россия - 2021. - № 1 (40). С.12-18.

19. Muminov S.K., Effect of l-arginine on the functional state of the kidneys in patients with cardiorenal syndrome // Congress abstracts, International scientific and practical conferences, February - Warsaw, Poland - 2021. - P.23.

20. Muminov S.K., Functional state of kidneys in patients with IHD // Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference, Theory and practice of science: key aspects, April 7-8 may. - Rome, Italy - 2021. – P.469.

21. Муминов Ш.К., Влияние различных схем терапии на функциональное ремоделирование миокарда // Современная медицина: Новые подходы и актуальные исследования. Сборник статей по материалам XLVII международной научно-практической конференции Москва, Россия - 2021. - №4(43). С. 24.

22. Аляви Б.А., Муминов Ш.К., Функциональное состояние почек у больных ИБС после проведения васкуляризации коронарных артерий // III

Международная научно-практическая онлайн конференция «Современные достижения и перспективы развития охраны здоровья населения» Ташкент, Узбекистан - 2021. – С.191-193.

23. Мумнов Ш.К., Изменение функции почек у больных ИБС // Сборник тезисов, Республиканская научно-практическая, онлайн конференция с международным участием дни молодых ученых посвящённая году «Поддержки молодежи и укрепления здоровья населения» Ташкент, 28 апреля 2021 г.- С.707

24. Muminov S.K., Changes in the filtration function of the kidneys in patients with ischemic heart disease // International Scientific and Practical Conference, Cutting Edge – Science. June - Shawnee, USA, 2021. – P.13-14

25. Muminov S.K., The effect of the combination of valsartan and sacubitril on the process of formation and progression of CKD in patients with IHD // International Conference, Europe Science and We. Praha, Czech Republic -2021. – P.12-14.

26. Муминов Ш.К., Определение маркеров летальности у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда 2-х летнее наблюдение // Международная конференция Инновационное Развитие Науки и Образования, Сборник научных трудов, Май-июнь. - Павлодар, Казакстан - 2021. – С.43.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 07 июля 2021 года
Объем – 3,6 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1082-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru