

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЭРНАЗАРОВ МУХАММАД МУРОДУЛЛОЕВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КЕЧИШИДА ЖИГАР
ФИБРОЗИ ВА ИММУН – ЯЛЛИГЛАНИШ ЖАРАЁНЛАРИ ҲАМДА
ИЧАК МИКРОБИОЦЕНОЗИНИНГ ТУТГАН ЎРНИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Эрназаров Мухаммад Муродуллоевич

Сурункали юрак етишмовчилиги кечишида жигар фибрози

ва иммун – яллиғланиш жараёнлари хамда

ичак микробиоценозини тутган ўрнини баҳолаш..... 3

Эрназаров Мухаммад Муродуллоевич

Оценка роли фиброза печени и иммунновоспалительных

процессов, а также микробиоценоза кишечника при

хронической сердечной недостаточности..... 25

Ernazarov Muhammad Murodulloevich

Assessment of the role of liver fibrosis and

immune – inflammatory processes, as well as

intestinal microbiocenosis in chronic heart failure..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЭРНАЗАРОВ МУХАММАД МУРОДУЛЛОЕВИЧ

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КЕЧИШИДА ЖИГАР
ФИБРОЗИ ВА ИММУН – ЯЛЛИГЛАНИШ ЖАРАЁНЛАРИ ҲАМДА
ИЧАК МИКРОБИОЦЕНОЗИНИНГ ТУТГАН ЎРНИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ - 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси **Узбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.2PhD/Tib1887** рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида 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 раҳбар:

Қурбонов Абдуқодир Кенжаевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Розыходжаева Гулнора Ахмедовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Каримов Мирвосит Мирвосикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2021 йил «28» 28 соат 13 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй, Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (786 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «11» сентябр да тарқатилди.

(2021 йил « » даги рақамли реестр баённомаси)



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

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

Л.Т. Даминова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошндаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) юрак - қон томир касалликлари ва бошқа коморбид хасталиклар оқибатида юзага келадиган клиник синдром бўлиб, унда нейрогормонал тизимнинг сурункали фаоллашиши кузатилади. Расмий эпидемиологик маълумотларга кўра, «...иктисодий ривожланган мамлакатларда СЮЕга чалинган беморлар умумий аҳолининг 1 - 2%ни ташкил этади. Бу кўрсаткичлар ёш ошишига қараб кўпайиб, популяциядаги 70 ёшдан юқоридагиларда 20%гача етиб боради...»¹. Сўнгги йилларда СЮЕни аҳоли орасида кўп учрашига сабаб, биринчидан юрак - қон томир касалликлари билан хасталанган беморларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошиши бўлса, иккинчидан аҳоли турмуш шароитини яхшиланиши ҳисобига уларнинг ўртача умр кўришини узайтиришидир. Буларнинг барчаси СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида нишон аъзолари шикастланишини эрта ташхислаш, касалликни даволаш ва унинг олдини олиш бўйича янги самарали усулларни излаш ҳамда ўрганиш зарурлигини тақозо қилади.

Дунё миқёсида сурункали юрак етишмовчилиги кечишида нишон аъзоларидаги ўзгаришлар, хусусан жигардаги фиброз жараёнлари, ичак микробиотининг бузилиши, нейрогормонларнинг фаоллашиш механизмларини ўрганишга қаратилган қатор илмий татқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларини касалликнинг клиник белгилари намоён бўлгунча эрта ташхислаш, жумладан касаллик кечишида муҳим ўрин тутган жигардаги фиброз жараёнлари фаоллигини биологик маркерлар ҳамда жигар эластографияси текширувини ўтказиш орқали барвақт аниқлаш, шунингдек, ичак микробиоти бузилишини нейрогормонлар фаоллашиши ва эндотоксинемия билан ўзаро боғлиқлигини асослаш, касалликни муқобил даволаш усулларни ишлаб чиқиш йўналишидаги татқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Республикамизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида юрак қон томир касалликларни тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида сурункали юрак етишмовчилиги ташхисоти ва даволаш усулларини такомиллаштириш, шунингдек, замонавий тиббий хизмат

¹ Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. - 2018. – Том. 58 (№6). - С.8 -158.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

кўрсатишни янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали асоратлар натижасидаги юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ – 5590 – сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора – тадбирлари тўғрисида” ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ - 6110 - сон “Бирламчи тиббий - санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора - тадбирлари тўғрисида” ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ – 4891 - сон “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора - тадбирлар тўғрисида” ги қарори ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий - ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қатор мамлакатларда ўтказилган аксарият тадқиқотларда СЮЕнинг чап қоринча қон отиш фракцияси (ЧҚҚОФ) паст гемодинамик фенотипида юзага келадиган патологик оғишлар ўрганилган бўлиб, унинг оралиқ ва сақланган гемодинамик фенотипларида нишон аъзолари, хусусан жигардаги фиброз жараёнлари ҳамда ичак микробиотининг ўзгаришини нейрогормонлар, жумладан фиброз маркерлари ҳисобланган альдостерон, галектин - 3, яллиғланиш олди цитокинлари ва эндотоксинлар фаоллиги билан боғлиқлиги тўлақонли ўрганилмаган.

Бугунги кунда СЮЕнинг хар учала гемодинамик фенотипларини патогенези ва патофизиологияси, унда жигардаги фиброз жараёнлари ва портал гемодинамика ҳолати, ичак дисбиози даражасини ўрганиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар ўтказилмоқда (Курбанов А.К. ва бошқалар, 2020; Власов А.А. и др., 2020). Ўтказилган тадқиқотларда ичакларда шиш синдроми қанча кучли ривожланган бўлса, қон зардобидаги эндотоксинемия шунчалик юқори бўлиши ва уни СЮЕнинг оғирлик даражаси билан бевосита боғлиқлиги аниқланган (Егорова Е.Н., 2012; Sandek A. et al., 2014). Яна бир тадқиқотда СЮЕда юзага келадиган гемодинамик бузилишлар оқибатида ичакда веноз димланиш, ишемия ва артериал гипоксемия унинг морфологияси, ўтказувчанлиги ва микробиоценозини бузилишига олиб келиши таъкидланган (Pisini E. et al., 2016; Quigley E.M., 2016, Власов А.А., 2020). Бирок, ўтказилган тадқиқотларда СЮЕ мавжуд беморларда грам - манфий бактериялар сонини ошиши ҳамда қон зардобидаги эндотоксин миқдорини юқори бўлиши қайд этилган бўлсада, эндотоксинни ичакларда ишлаб чиқарилишини кучайиши ва уни циркуляцияланувчи қон оқимида қўшилишини патогенетик механизмлари тўлиқ ўрганилмаган. Ўтказилган тадқиқотларда СЮЕ мавжуд беморларда

жигарда фиброз жараёнлари ривожланишида нейрогормонал омиллар билан бир қаторда организмнинг иммун тизимини фаоллашиши ҳамда тизимли яллиғланиш жараёнлари муҳим ўрин тутиши, шунингдек, ушбу жараёнлар кечишида яллиғланиш олди цитокинлари - интерлейкин (ИЛ) - 1, ИЛ - 6 ва альфа - ўсма некроз омили (α -ЎНО) фаол иштирок этиши асослаб берилган (Novoyatleva T., 2013, Кравченко А.Я., 2013, Камо Т., 2017). Сўнгги йилларда ўтказилган тадқиқотларда этиологиясидан қатъий назар юзага келган СЮЕнинг юқори функционал синф (ФС) ларида қон зардобидаги яллиғланиш олди цитокинларининг миқдори юқори бўлиши исботланган (Гадаев А.Г., 2018, Курбанов А.К., 2020). Дарҳақиқат, СЮЕда ЧҚҚОФ ни пасайиши ҳисобига юзага келган тўқима гипоксияси ва қондаги эркин радикаллар миқдорини ошиши цитокинлар ишлаб чиқарилишини кўпайишига олиб келади. Бу эса периферик қон томирларнинг эндотелийга боғлиқ релаксацияси механизмларини бузилиши ва тўқималар гипоксиясини янада кучайишига сабаб бўлади (Moro-García MA et al., 2014, Rajendiran K. S., 2014). Бироқ, яллиғланиш олди цитокинларини нейрогормонал омиллар ўзаро таъсир механизми тўғрисидаги изланишлар СЮЕнинг ЧҚҚОФ паст гемодинамик фенотипида етарли даражада бўлсада, касалликнинг оралик ва сақланган гемодинамик фенотипларида ушбу жараён чуқур ўрганилмаган. Келажакда ушбу жараёнларни хужайравий – молекуляр даражада ўрганиш СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларини муқобил даволаш самарадорлигини оширишда янги истиқболлар очади (Tarone G. et al., 2014, Toprak G. et al., 2013).

Маълумки, СЮЕнинг ҳар учала гемодинамик фенотипларида жигардаги функционал ва морфологик ўзгаришлар касалликнинг кечиши ҳамда оқибатлари билан чамбарчас боғлиқ (Braunwald E., 2015). Чунки, СЮЕда юракнинг шикастланиши, аъзо ва тўқималардаги гипоксия холати ҳамда гемодинамик ва гуморал бузилишлар жигарда нафақат функционал балки морфологик ўзгаришлар юзага келишига сабаб бўлади. Бу эса касаллик кечишини янада оғирлаштиради (Курбанов А.К., 2018). Бунда суст веноз димланиш, ишемия, артериал гипоксемия натижасида перевенуляр фиброз ривожланиб, жигарни кардиал циррози ва портал гипертензия ривожланади. СЮЕни оғирлашиб бориши оқибатида жигардаги патологик жараёнлар авж олиши, унинг меъёрий физиологик фаолиятини бузилиши, хусусан уни организмда ишлаб чиқиладиган эндотоксинларни нейтраллаш ҳусусияти пасаяди.

Шундай экан, СЮЕда ичаклардаги микроб - тўқима мажмуасини бузилишига муқобил таъсир этиш, уни юрак ремоделланиши кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш, жигарни зарарсизлантириш фаолиятини қайта тиклаш ва муқобил даво усулларини тўғри танлаш буйича илмий изланишларни давом эттирилиши зарур ва долзарб ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг мақсади сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда ичаклардаги микроб мажмуаси бузилишини иммун яллиғланиш тизимига таъсирини баҳолаш, уларни юрак ва жигар ремоделланиши кўрсаткичлари билан боғлиқлигини аниқлаш ҳамда касалликни даволашни муқобиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

СЮЕнинг ЧҚҚОФ паст, оралиқ ва сақланган гемодинамик фенотипларида ичак микробиоценозини аниқлаш ва уларни касалликни кечиши билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

СЮЕнинг турли гемодинамик фенотиплари ва ФСда қон зардобдаги эндотоксин, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ЎНО миқдорларини аниқлаш ва уларни касалликни кечишига ўзаро ҳамжиҳатликдаги таъсирини баҳолаш;

СЮЕ турли гемодинамик фенотиплари ҳамда ФСда жигардаги гемодинамик бузилиш ва фиброз жараёнларини аниқлаш ҳамда уни касалликнинг кечишига таъсирини таҳлил қилиш;

СЮЕ мавжуд беморларда қон зардобдаги эндотоксин, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ЎНО ни жигардаги патологик жараёнлар билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

СЮЕни муқобил даволаш негизида ичак микробиоти, қон зардобдаги эндотоксин, яллиғланиш олди цитокинлари, жигардаги фиброз жараёнлари динамикасини баҳолаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида юрак ишемик касаллиги ва гипертония касаллиги негизида ривожланган СЮЕнинг II ҳамда III функционал синфидаги 123 нафар бемор ва 20 нафар соғлом кўнгилли шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қонда аниқланган эндотоксин, галектин - 3, альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ЎНО, жигар марказий гемодинамикасини ультратовуш текшируви ва эластографияси, ЭХОКГ кўрсаткичлари олинган.

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

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги куйидагилардан иборат:

сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда ичак микробиотини бузилиш даражаси билан организмдаги эндотоксинемия, яллиғланиш олди цитокинлари ва фиброз маркерлари миқдорини ортиши ўзаро боғлиқлиги аниқланиб, улар ўртасидаги мусбат корреляцион алоқанинг ошиши касалликнинг функционал синфи (ФС) ортиб боришига ҳамоҳанглиги асосланган;

сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотипларида қон зардобдаги эндотоксин, галектин-3, альдостерон ва яллиғланиш олди цитокинлари миқдорини ошиши бир биридан фарқланиши, уларни юрак ремоделланиши ҳамда жигардаги фиброз жараёнлари фаоллиги билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

сурункали юрак етишмовчилигида жигардаги фиброз жараёнларини эрта ташхислашда қон зардобдаги галектин - 3 ва альдостерон миқдорини аниқланиши ҳамда жигар эластографиясини ўтказилиши муҳимлиги асосланган;

илк бора сурункали юрак етишмовчилигини даволашда стандарт даво негизида антифиброз ва синбиотикларни қўлланилиши эндотоксинемия, яллиғланиш олди цитокинлари ва коллаген алмашинувида иштирок этувчи биологик маркерлар - галектин - 3 ва альдостерон миқдорини камайтириб, юрак ва жигардаги фиброз жараёнлари фаоллигини пасайиши, ичак микробиотини меъёрлашишига олиб келиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

СЮЕ мавжуд беморларда анъанавий комплекс клиник, лаборатор - асбобий текширишлар билан бир қаторда қон зардобадаги эндотоксин, галектин - 3, альдостерон миқдорини аниқланиши ҳамда жигар эластограммасини ўтказилиши аъзодаги фиброз жараёнларини эрта ташхислашда муҳим ўрин тутиши исботланган;

СЮЕ умум қабул қилинган стандарт даво мажмуасига антифибротик дори воситаси ва синбиотик дори воситаситалари қўшилиши фиброз жараёнлари фаоллигини пасайтириб, ичак микробиотини меъёрлашишига олиб келиши асосланган ва даво негизида беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати яхшиланиши ҳамда жисмоний юкламаларга чидамлилиги ошиши қайд этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширишларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги ва замонавийлиги, беморлар сонини етарлилиги, қўлланилган усулларни бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, иммунофермент, ультратовуш, электро - ва эхокардиографик ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларини жигар фибрози ва ичак микробиотини текшириш орқали эрта ташхислаш ва муқобил даволаш такомиллаштирилганлиги, ҳулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тўзималар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида нишон аъзолари, хусусан жигардаги фиброз жараёнларини эрта ташхислаш мақсадида ичак микробиотининг бузилиши, қон зардобадаги эндотоксин, галектин – 3, альдостеронни аниқланиши ҳамда жигар марказий гемодинамикасини ультратовуш текшириш ва эластрографиясини ўтказиш касалликнинг кечишини баҳолаш, уни авж олиб бориши ва ноҳуш асоратлари ривожланишини олдини олишда муҳим ўрин тутиши исботланган бўлиб, ушбу кўрсаткичларни динамикада аниқланиши буюрилган патогенетик даво самарадорлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган натижалар асосида шаклланган амалий тавсияларни амалиётга тадбиқ этилиши юрак ва нишон аъзоларида гемодинамикани яхшиланиши, улардаги фиброз жараёнлари фаоллигини камайиши, касалликни декомпенсациясини олдини олиши билан намоён бўлиб, ушбу натижалардан шифохонага қайта ётиш ва умумий ўлим ҳолатларини олдини олиш, беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилигини ошиши, ўртача умр кўришини ўзайишига эришиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Сурункали юрак етишмовчилигида жигардаги фибрози жараёнларини аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган:

сурункали юрак етишмовчилигида жигардаги фиброз жараёнларини аниқлаш бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган «Сурункали юрак етишмовчилигида жигардаги фиброз жараёнларини эрта аниқлаш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 10 июндаги 8н-р/473-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотипларида нишон аъзолари, хусусан жигарнинг марказий гемодинамикаси ва ундаги фиброз жараёнлари бир биридан фарқланиши, ушбу ўзгаришларни эрта ташхислаш имконини берган;

сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотипларида ичак микробиоти, иммун яллиғланиш ва жигардаги фиброз жараёнлари касалликнинг гемодинамик фенотиплари билан муштараклиги аниқланган бўлиб, даволашда стандарт даво негизида ливерин ва микробаланс препаратини қўлланилиши олинган тадқиқот натижалари Тошкент тиббиёт академиясининг кўп тармоқли клиникасини кардиология ва кардиореабилитация бўлимлари, Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги Тиббиёт бош бошқармасининг 2 - марказий клиник шифохонасида амалиётга тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 августдаги 08-09/9997-сон маълумотномаси). Олинган натижаларни сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотипларини муқобил даволаш, касалликни юзага келиши ва кечишида муҳим ҳисобланган фиброз жараёнлари фаоллигини пасайтириш, беморларнинг клиник ҳолати ҳамда ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 102 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, унинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги

асосланган, уларнинг илмий ва амалий жиҳатлари ҳамда аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотиплари кечишини ўзига ҳослиги”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Бунда СЮЕнинг турли гемодинамик фенотиплари юзага келиши ва кечишининг энг муҳим патогенетик бўғинлари, асосий текшириш ва даволаш тадбирлари, жумладан СЮЕ мавжуд беморларда ичак микробиотининг бузилиши натижасида эндотоксинемия, қон зардобидаги галектин – 3 ва альдостерон миқдорини ортиши касалликнинг гемодинамик фенотипларида турлича намоён бўлиши, уларга ҳамоҳанг тарзда юрак ремоделланиши ва жигар гемодинамикасини бузилиши ҳамда ундаги фиброз жараёнлари фаоллиги, уни касалликнинг гемодинамик фенотипларига муштарак ҳолда сифат ва миқдор жиҳатдан турличалиги ёритилган бўлиб, изчил изланишни талаб қилувчи саволлар жамланмаси белгиланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини ишлаб чиқиш муҳимлигини асослаб берган.

Диссертациянинг **“Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотипларининг айрим патогенетик жиҳатларини текшириш материал ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида объект, предметлар ва тадқиқот усуллари ҳамда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Тадқиқотга 123 нафар СЮЕ ташхиси қўйилган беморлар ва 20 нафар кўнгилли соғлом шахслар жалб қилинди. СЮЕ ташхиси уларнинг шикоятлари, анамнези, объектив кўрик ва лаборатор - асбобий текширувлар асосида Стражеско - Василенко таснифи ҳамда унинг ФС Нью - Йорк кардиологлар уюшмаси (New - York Heart Association, 1964) мезонлари ва олти дақиқалик юриш синамаси орқали аниқланди.

Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг клиник ҳолати ва марказий гемодинамика кўрсаткичларига қараб, 3 та гуруҳга бўлинди: 1 - гуруҳни 41 нафар (22 нафар - СЮЕ II ФС, ўртача $61,6 \pm 1,3$ ёш, 8 нафар эркак ва 14 нафар аёл; 19 нафар - СЮЕ III ФС, ўртача $65,3 \pm 2,6$ ёш, 9 нафар эркак ва 10 нафар аёл) чап қоринча қон отиш фракцияси (ЧҚҚОФ) 40% дан паст, 2 - гуруҳни 38 нафар (18 нафар - СЮЕ II ФС, ўртача $65 \pm 1,9$ ёш, 14 нафар эркак ва 4 нафар аёл; 20 нафар - СЮЕ III ФС, ўртача $60,4 \pm 1,9$ ёш, 15 нафар эркак ва 5 нафар аёл) ЧҚҚОФ оралик (41- 49%), 3 - гуруҳни 44 нафар (21 нафар - СЮЕ II ФС, ўртача $65,1 \pm 1,7$ ёш, 12 нафар эркак ва 9 нафар аёл; 23 нафар - СЮЕ III ФС, ўртача $65,6 \pm 1,2$ ёш, 12 нафар эркак ва 11 нафар аёл) ЧҚҚОФ сақланган (>50%) СЮЕ мавжуд беморлар ташкил этди. Назорат гуруҳи 20 нафар соғлом кўнгилли шахслардан иборат бўлди. Беморларда СЮЕ билан хасталанганлик давомийлиги 2 - 6 йилни ташкил этиб, ўртача $2,7 \pm 1,1$ йилга тенг бўлди. Барча ҳолатларда СЮЕ ривожланишига ЮИК ва АГ сабаб бўлган. Беморларнинг 1 - гуруҳида 6 ой ва ундан олдин миокард инфаркти (МИ) ўтказганлар - 16 (39%), коронар томирларни стентлаш (КТС) ва аорта коронар шунтлаш (АКШ) амалиёти ўтказганлар - 5 (12,2%), ритм ва ўтказувчанлик бузилиши қайд этилганлар - 9 (21,9%), юрак аневризмаси (ЮА)

мавжуд беморлар 3 (7,3%) нафарни ташкил этди. Ушбу гуруҳда каморбид ҳолатлар, жумладан семизлик - 13 (31,7 %), камқонлик - 6 (14,6 %) нафар беморларда учради. 2 - гуруҳдаги беморларда 6 ой ва ундан олдин МИ ўтказганлар – 31 (81,6%), КТС ва АКШ амалиёти ўтказганлар - 5 (13,2%), ритм ва ўтказувчанлик бузилиши қайд этилган беморлар – 6 (15,8%), ЮА мавжуд беморлар 6 (15,8%) нафарни ташкил этди. Ушбу гуруҳдаги беморларнинг 13 (34,2%) нафарида семизлик ва 3 (7,9%) нафарида камқонлик аниқланди. 3 - гуруҳдаги беморларда 6 ой ва ундан олдин МИ ўтказганлар- 17 (38,6%), КТС ва АКШ амалиёти ўтказганлар – 4 (9,1%), ритм ва ўтказувчанлик бузилиши қайд этилган беморлар – 7 (15,9%), ЮА мавжуд беморлар 1 (2,3%) нафарни ташкил этди. Ушбу гуруҳдаги беморларнинг 14 (31,8%) нафарида семизлик, 2 (4,5%) нафарида камқонлик аниқланди.

Тадқиқотдаги беморларда барча текширувлар шифохонага ётқизилган дастлабки 3 кун ичида ва кейинги текширувлар 1, 3 ой проспектив кузатувдан сўнг ўтказилди. Дастлаб кузатувга олинган СЮЕнинг ҳар учала гемодинамик фенотипларидаги беморларни шикоят, анамнези, объектив кўригида уларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларга чидамлилиги баҳоланиб, уларнинг барчасида қон ва пешобнинг умумий таҳлили, қонни биокимёвий таҳлили, коагулограмма, липид спектри, иммунофермент таҳлил усулида қон зардобидаги эндотоксин, галектин - 3, альдостерон, яллиғланиш олди цитокинлари – ИЛ - 1, - 6, α - ЎНО миқдорий кўрсаткичлари фарқлари аниқланди. Шуниндек, ҳар учала гуруҳдаги беморларнинг йўғон ичаги микробиоти таркиби бактериологик усулда ўрганилди ва қиёсланди. Беморларнинг барчасида ЭКГ, ЭхоКГ текширувлари, зарур ҳолатларда ЭКГ холтер мониторинг текшируви ўтказилди ва уларнинг клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи ҳамда ҳаёт сифатини аниқлаш бўйича сўровнома тўлдирилди. Жисмоний юкламаларга чидамлилиги 6 дақиқалик юриш синамаси орқали аниқланди.

Кузатувдаги ҳар учала гуруҳ беморларининг клиник - функционал ҳолати, марказий гемодинамика ва қон зардобидаги нейрогормонал кўрсаткичлар баҳолангач, уларда буюрилган дори воситалари самарадорлигини таҳлил қилиш ва қиёслаш учун улар тасодифан рандомизирланиб, 2 гуруҳга бўлинди. 1 - гуруҳни 64 нафар (22 нафар ЧҚҚОФ паст, 20 нафар ЧҚҚОФ оралик ва 22 нафар ЧҚҚОФ сақланган СЮЕ), 2 - гуруҳни 59 нафар (19 нафар ЧҚҚОФ паст, 18 нафар ЧҚҚОФ оралик ва 22 нафар ЧҚҚОФ сақланган СЮЕ) СЮЕ мавжуд беморлар ташкил этди. Ҳар иккала гуруҳдаги беморларга Европа ва Россия кардиологлар уюшмаси тавсияси (2016) га асосан стандарт даво сифатида - ААФИ ёки АРА, β -АБ, МКРА буюрилди. Беморларда антифибротик восита - ливерин ва синбиотик препарат - микробаланс самарасини баҳолаш мақсадида 1- гуруҳдаги беморларга ливерин 600 мг - 2,0 мл вена ичига томчилаб, 7 кун, сўнгра 2 капсуладан кунига 3 маҳал 3 ой давомида, синбиотик сифатида микробаланс 1 капсуладан 1 маҳал 21 кун буюрилди. 2 – гуруҳдаги беморлар стандарт давони ўзини қабул қилдилар.

Кузатувда бўлган барча беморларнинг клиник ҳолати динамикаси қайта (амбулатор ва стационар) мурожаат пайтида ҳамда алоқа воситалари орқали баҳоланиб борилди. Тадқиқот якуни бўйича беморларнинг клиник ҳолати (КҲБШ

В.Ю.Мареев модификацияси бўйича, 2000), ҳаёт сифати (Миннесот сўровномаси) ва жисмоний юкламаларга чидамлилиги бДЮС орқали ўрганилди. Шу билан бир қаторда беморларда қоннинг клиник ва биокимёвий таҳлиллари, эндотоксин, Гал - 3, Альд, яллиғланиш олди цитокинлари, ЭКГ, кўкрак қафаси рентгенографияси, ЭхоКГ, УТТ, эластограмма текширувлари қайта ўтказилди.

Иммунофермент таҳлилларнинг барчаси Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика педиатрия илмий амалий тиббиёт марказининг лабораториясида Cobas - 6000 (Roche, Германия) асбобида бажарилди. Қон зардобидаги эндотоксин LAL (Limulus Amebocyte Lysate) синама реагентларидан фойдаланилган ҳолда хромоген усулда, галектин – 3 human Galectin - 3 ELISA (Германия), альдостерон “DBC Aldosterone ELISA” (Канада) реагентларидан фойдаланилган ҳолда иммунофермент таҳлили ёрдамида аниқланди. Қон зардобидаги яллиғланиш олди цитокинлари: ИЛ-1, ИЛ-6 ва α -ЎНО нинг миқдорий кўрсаткичлари “eBioscience (Bender Med Systems)” реагентларидан фойдаланилган ҳолда қаттиқ фазали иммунофермент текшируви ёрдамида аниқланди. Йўғон ичак микробиоти бактериологик усулда аниқланди.

ЭхоКГ текшируви трансторакал услубида «Филипс фирмаси» ускунасида 3,5 МГц ли датчикда амалга оширилди. Унда юракнинг структур тузилиши аниқ номоён бўлишини таъминлаш мақсадида беморнинг турли ҳолатида, М ва В тартибларда Америка эхокардиография уюшмаси (ASE, 2015) тавсияларига мувофиқ ўтказилди. Миокард тузилмавий геометрик ремоделланиши (А. Ganau.,1992) қуйидагича фарқланди: ЧҚ меъёрий геометрияси ЧҚМВИ=N, ЧҚДНҚ<0,42; концентрик гипертрофия ЧҚМВИ>N, ЧҚДНҚ>0,42; концентрик ремоделланиш ЧҚМВИ =N, ЧҚДНҚ >0,42; эксцентрик гипертрофия ЧҚМВИ >N, ЧҚДНҚ<0,42.

Гепатобилиар тизим (ГБТ) ни эхографик текшириш реал вақтда ишлайдиган «Филипс фирмаси» аппаратида 3,5 МГц тебранишли сектор механик ўзатгич ёрдамида амалга оширилди. Бунда ГБТнинг топографияси, ҳажми (шакли, контурлари, ўлчами, пастки қирғоқ бурчаклари) ва эхоманзараси (эхогенлиги, товуш ўтказувчанлиги, капсуласи, паренхимаси, ўт йўллари, жигар ичи томирлари) аниқланди.

Жигар қон томир тизим доплерофлауметрияси Abu-Youseff (1992) усули бўйича электрон - селектор ўзатгичда бажарилди. Текширув эрталаб наҳорда амалга оширилди. V. portae ўнг қовурға ости соҳасида VIII - X қовурғалар оралиғида кўндаланг кесимда визуализацияланиб, унинг диаметри жигарга кириш қисмида ўлчанди. Текширувда жигар қон томирлари сони ва кўриниш даражаси уларни пастки ковак венага қуйилишига 1-2 см қолганда визуализацияланди. Юқоридаги қон томирларни диаметри ва тўғри чизиқли қон оқим тезлиги бемор нафас чиқармай турган ҳолатда қайд этилди. Чунки, ушбу ҳолатда томир тизимидаги ўртача тўғри чизиқли қон оқиш тезлиги нисбатан бир меъёрида бўлади. Шунингдек, жигар артерияси (a. hepatica) диаметри ўлчанди. Текширувда жигар артерияси ва дарвоза венаси ўзанидаги максимал систолик (Vps) ва сўнгги диастолик қон

оқими тезлиги (Ved), пульсация (PI) ҳамда периферик қаршилик (RI) индекслари ўрганилди.

Жигар эластограммаси реал вақт тартибида бемор таом истеъмол қилганидан кейин 4-6 соат ўтгач, оч қоринда ўтказилди. Чунки, бемор овқатлангандан сўнг жигарда қон оқимининг ошишига жавобан уни қаттиқлиги бирмунча ўзгариши мумкин. Текширишда жигарда аниқланган фиброз ўзгаришлар METAVIR (Meta - analysis of histological data in viral hepatitis) шкаласи бўйича баҳоланади (1 - жадвал).

1 - жадвал

METAVIR шкаласи бўйича фиброз босқичлари

Фиброз даражаси	Жигарни ўртача қаттиқлиги, КПа	Босқичлари
Йўқ	<5,8	F 0
Енгил	5,9 – 7,2	F 1
Ўрта оғир	7,3 – 9,5	F 2
Оғир	9,6 – 12,5	F 3
Жуда оғир - цирроз	> 12,5	F 4

Жигар эластометриясида Метавир шкаласи бўйича жигарнинг ўртача қаттиқлиги 5,8 КПадан кичик бўлганда, фиброз жараёнлари ривожланмаган деб ҳисобланилди.

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

Диссертациянинг “**Сурункали юрак етишмовчилигининг турли гемодинамик фенотипларида ичак микробиоти, иммун – яллиғланиш ва жигар фибрози динамикасини баҳолаш**” деб номланган учинчи бобда 123 нафар СЮЕнинг ЧҚҚОФ паст, оралик ва сақланган гемодинамик фенотипларида юракнинг марказий ва жигар гемодинамикаси, ичак микробиотини бузилиши, дисбиоз даражаси, қон зардобадаги эндотоксин, галектин-3, альдостерон, ИЛ-1, ИЛ-6 ва α -ЎНО миқдорий кўрсаткичлари, жигар эластографияси натижалари қиёсий ўрганилди. Шунингдек, тадқиқотга жалб этилган беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ҳамда жисмоний юкламаларга чидамлилиги фарқланди.

1-гуруҳдаги беморларда ЧҚҚОФ $35,9 \pm 0,4\%$ ни ташкил этиб, 2 - ва 3 - гуруҳдагиларга нисбатан мос равишда 9,5 ва 20,6% га камайганлиги маълум бўлди ($p < 0,001$). 1-гуруҳдаги беморларда СДЎ ва СДХ 2 - ва 3 - гуруҳдагиларга нисбатан мос равишда 9,6 ($p < 0,001$) ҳамда 16,6 ($p < 0,01$) % ва 28,3 ($p < 0,001$) ҳамда 56,3 ($p < 0,001$)% га ошди. Ушбу гуруҳдаги беморларда ССЎ ва ССХ 2 - ва

3 - гуруҳдаги беморлар кўрсаткичларига қараганда мос равишда 14,2 ($p < 0,001$) ҳамда 37,1 ($p < 0,001$) % ва 55,5 ($p < 0,001$) ҳамда 145,1 ($p < 0,001$)% га кўпайди. 1-гуруҳдаги барча беморларда ЧҚнинг эксцентрик гипертрофияси (ЭГ), 2-гуруҳдаги беморларнинг 29 нафариди ЧҚ концентрик гипертрофияси (КГ), 9 нафариди ЭГ, 3-гуруҳдаги беморларнинг 29 нафариди КГ ва 15 нафариди ЭГ аниқланди. 3- гуруҳдаги беморларда ҚТК, ЧҚОДҚ ва ЧҚДНҚ 1 – гуруҳга нисбатан мос равишда 6,7 ($p < 0,001$), 9,7 ($p < 0,001$) ва 29,4 ($p < 0,001$)%га ошиб, ушбу гуруҳда ЧҚГ белгилари яққолроқ ривожланганлиги аниқланди. Ушбу кўрсаткичларни 2 - гуруҳдаги беморларда 1-гуруҳга қараганда мос равишда 5,7 ($p < 0,05$), 9,8 ($p < 0,001$) ва 42,4 ($p < 0,001$)%га юқорилиги аниқланди.

Демак, ЧҚҚОФ паст СЮЕ мавжуд беморларда юрак ремоделланиши ЭГ типиди намоён бўлиши, касалликнинг сақланган гемодинамик фенотиپиди ЧҚнинг КГ яққол ривожланганлиги маълум бўлди. ЧҚҚОФ оралиқ СЮЕда юрак ремоделланиши касалликнинг паст ва сақланган гемодинамик фенотиплари оралиғидаги ҳолатда бўлиши аниқланди.

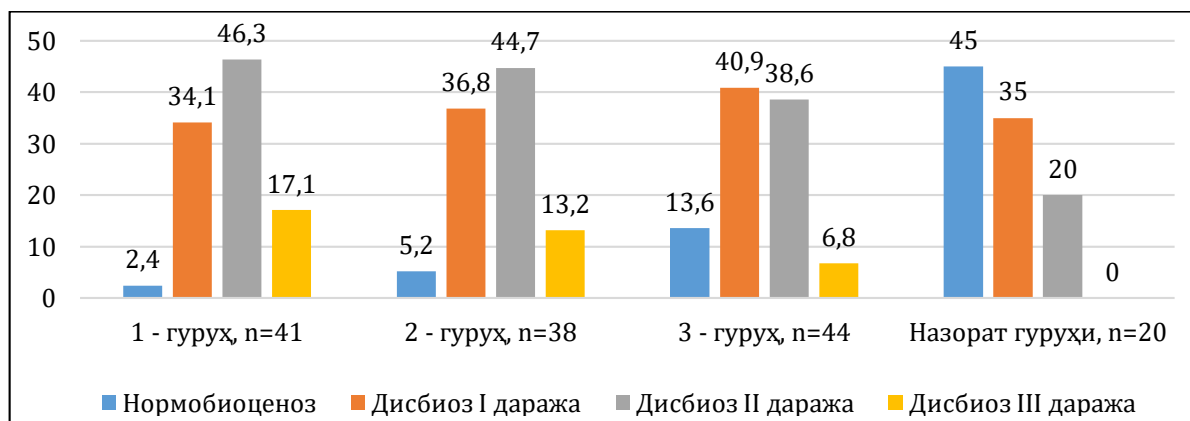
Бактериологик таҳлил натижларига кўра, кузатувдаги ҳар учала гуруҳдаги беморларда ичак микробиотининг таркиби назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан статистик аҳамиятли даражада ўзгарганлиги аниқланди. Бунда ЧҚҚОФ паст СЮЕ мавжуд беморларнинг II ҳамда III ФСда меъёрий облигат ичак микрофлораси – бифидобактерия (Б), лактобацилла (Л) ва лактозапозитив (Лп) ичак таёқчаларини референс кўрсаткичларга қараганда мос равишда $4,8 \times 10^8$ дан $1,1 \times 10^7$ ҳамда $4,7 \times 10^6$ ($p < 0,01$), $1,6 \times 10^8$ дан $2,4 \times 10^7$ ($p < 0,01$) ҳамда $9,0 \times 10^6$ ($p < 0,001$) ва $1,1 \times 10^8$ дан $6,3 \times 10^6$ ($p < 0,01$) ҳамда $9,2 \times 10^5$ ($p < 0,001$) КОЕ/г га камайганлиги, аксинча факультатив, шартли патоген ҳисобланган микрофлора - ичак таёқчасининг лактозанегатив (Лн) шакли, энтеробактерия (Э), стафилококк (С) ва замбуруғ (З) ларни мос равишда $2,0 \times 10^4$ дан $7,0 \times 10^6$ ҳамда $8,1 \times 10^7$ ($p < 0,05$), $5,3 \times 10^3$ дан $7,6 \times 10^5$ ҳамда $6,9 \times 10^6$ ($p < 0,05$), $6,0 \times 10^3$ дан $5,1 \times 10^5$ ($p < 0,01$) ҳамда $1,2 \times 10^5$ ($p < 0,001$) ва $4,1 \times 10^3$ дан $3,1 \times 10^4$ ($p < 0,05$) ҳамда $5,0 \times 10^4$ ($p < 0,01$) КОЕ/г га ошганлиги аниқланди.

ЧҚҚОФ оралиқ СЮЕ мавжуд беморларнинг II ҳамда III ФСда меъёрий облигат ичак микрофлораси - Б, Л ва Лп ичак таёқчаларини референс кўрсаткичларга қараганда мос равишда $4,8 \times 10^8$ дан $2,1 \times 10^7$ ($p < 0,01$) ҳамда $4,6 \times 10^6$ ($p < 0,01$), $1,6 \times 10^8$ дан $2,9 \times 10^7$ ($p < 0,01$) ҳамда $8,1 \times 10^6$ ($p < 0,001$) ва $1,1 \times 10^8$ дан $1,6 \times 10^7$ ($p > 0,05$) ҳамда $8,3 \times 10^5$ ($p < 0,001$) КОЕ/г га камайганлиги, аксинча ичак таёқчасининг Лн шакли, Э, С ва З ларни мос равишда $2,0 \times 10^4$ дан $4,4 \times 10^6$ ҳамда $6,4 \times 10^6$ ($p < 0,05$), $5,3 \times 10^3$ дан $5,3 \times 10^5$ ҳамда $4,4 \times 10^6$ ($p < 0,05$), $6,0 \times 10^3$ дан $2,9 \times 10^5$ ($p < 0,05$) ҳамда $3,0 \times 10^5$ ($p < 0,05$) ва $4,1 \times 10^3$ дан $2,8 \times 10^4$ ($p < 0,05$) ҳамда $3,7 \times 10^4$ ($p < 0,01$) КОЕ/г га ошганлиги аниқланди.

ЧҚҚОФ сақланган СЮЕ мавжуд беморларнинг II ҳамда III ФСда Б, Л ва Лп ичак таёқчаларини референс кўрсаткичларга қараганда мос равишда $4,8 \times 10^8$ дан $3,3 \times 10^7$ ($p < 0,01$) ҳамда $2,0 \times 10^7$ ($p < 0,01$), $1,6 \times 10^8$ дан $6,3 \times 10^7$ ($p < 0,05$) ҳамда $3,6 \times 10^7$ ($p < 0,01$) ва $1,1 \times 10^8$ дан $2,4 \times 10^7$ ($p > 0,01$) ҳамда $1,2 \times 10^5$ ($p < 0,01$) КОЕ/г га камайганлиги, ичак таёқчасининг Лн шакли, Э, С ва З ларни мос равишда $2,0 \times 10^4$ дан $3,9 \times 10^6$ ҳамда $2,5 \times 10^6$ ($p < 0,05$), $5,3 \times 10^3$ дан $2,7 \times 10^5$ ҳамда $3,2 \times 10^5$

($p < 0,05$), $6,0 \times 10^3$ дан $3,5 \times 10^5$ ($p < 0,05$) ҳамда $3,2 \times 10^5$ ($p < 0,01$) ва $4,1 \times 10^3$ дан $1,2 \times 10^4$ ($p < 0,01$) ҳамда $2,7 \times 10^4$ ($p < 0,05$) КОЕ/г га ошганлиги аниқланди.

Кузатувдаги 1-гурӯҳ беморларининг 1 нафари (2,4%) да нормобиоценоз, 14 нафари (34,1%) да дисбиоз I даражаси, 19 нафари (46,3%) да дисбиоз II даражаси, 7 нафари (17,1%) да дисбиоз III даражаси аниқланди. 2 - ва 3 - гурӯҳда мос равишда нормобиоценоз 2 (5,2%) ва 6 (13,6%), дисбиоз I даражаси 14 (36,8%) ва 18 (40,9%), дисбиоз II даражаси 17 (44,7%) ва 17 (38,6%), дисбиоз III даражаси 5 (13,2%) ва 3 (6,8%) нафар беморларда аниқланди (1 - расм).



1 - расм. Сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда ва назорат гурӯҳидаги шахсларда ичак микробиоти таркибининг бузилиши ҳолати, %.

Кузатувдаги 1 - гурӯҳ беморларида ичак микробиотининг таркиби 2 - ва 3 - гурӯҳдаги беморларга нисбатан кўпроқ бузилган бўлиб, ушбу гурӯҳда нормобиоценоз (мос равишда 5,2 ва 13,6 га қарши 2,4%, $p < 0,05$) энг кам, дисбиоз II ва III даражалари (мос равишда 44,7 ва 38,6 га қарши 46,3% ҳамда 13,2 ва 6,8га қарши 17,1%, $p < 0,05$) кўпроқ учраши аниқланди. Шунингдек, касалликнинг ФС ошиб боришига ҳамоҳанг ичак дисбиоз даражаси ошиб бориши, бунда меъёрий облигат микрофлорани камайиши, факультатив анаэроб микрофлора, хусусан грамманфий микроорганизмлар – ичак таёқчасининг Лн шакли, Э, С ва З ларни ортиши аниқланди.

Демак, СЮЕ мавжуд беморларда нафақат юрак - қон томир тизими, балки йўғон ичакда ҳам қатор ўзгаришлар юзага келади. СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида ичак микробиотининг таркибини бузилиши бир биридан фарқ қилиб, касалликнинг ЧҚҚОФ паст гемодинамик фенотипида унинг оралиқ ва сақланган фенотипига нисбатан дисбиоз даражаси юқори бўлиши, бунда ҳар учала гурӯҳларда ҳам меъёрий анаэроб микрофлоранинг камайиши ҳамда шартли патоген, хусусан грамманфий микрофлоранинг ортиши аниқланди. Шунингдек, ичак микробиотининг бузилиши даражаси СЮЕнинг ФС ошиб боришига ҳамоҳанглиги маълум бўлди. Бу эса қон зардобидаги эндотоксинемия даражасини ортишига олиб келиши, иммун яллиғланиш жараёнларини фаоллашишига сабаб бўлади.

Кузатувда бўлган ҳар учала гурӯҳдаги беморларнинг қон зардобидаги эндотоксин миқдори референт кўрсаткичларга нисбатан юқорилиги, ушбу

ҳолат ЧҚҚОФ паст СЮЕ мавжуд беморларда яққол намоён бўлганлиги, шунингдек эндотоксинемия даражаси касалликнинг оғирлик даражаси билан ҳамоҳанг эканлиги маълум бўлди ($p < 0,05$).

Барча гуруҳдаги беморларида эндотоксинемияни ичак дисбиози даражаси билан ишончли корреляцион боғлиқлиги аниқланди. Хусусан, Б, Л ва Лп эшерихияларни камайиши билан эндотоксинемия ўртасида манфий ўртача ва кучли, Лн ичак таёқчаси, Э,С ва З миқдори билан ўртача ва кучли мусбат корреляцион боғлиқлик қайд этилди ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Демак, СЮЕнинг ЧҚҚОФ паст гемодинамик фенотипида юракнинг инотроп хусусиятини пасайиши ҳисобига барча аъзолардаги каби ичакларда ҳам димланиш, шиш ва гипоксия жараёни содир бўлиб, ичак дисбиозига сабаб бўлади. Бу эса меъёрий облигат микроорганизмларни камайиши, шартли патоген микроорганизмларни кўпайишига олиб келиб, ичак девори ўтказувчанлигини ошириши ҳисобига эндотоксинларни қонга сўрилишига сабаб бўлади. Юқорида аниқланган ўзаро корреляцион боғлиқлик ушбу жараёнларни яна бир бор тасдиқлади.

Кузатувдаги хар учала гуруҳдаги беморларда эндотоксин миқдори касалликнинг оғирлик даражасига ҳамоҳанг тарзда ошиб бориши ИЛ-1, -6 ва α -ЎНО кабиларни қон зардобидидаги миқдорини референт кўрсаткичларга нисбатан статистик ишонарли даражада ортишига олиб келиши аниқланди (2-жадвал).

2 – жадвал

СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида эндотоксин ва яллиғланиш олди цитокинларини кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=20	ЧҚҚОФ паст СЮЕ		ЧҚҚОФ оралик СЮЕ		ЧҚҚОФ сақланган СЮЕ	
		II ФС n=22	III ФС n=19	II ФС n=18	III ФС n=20	II ФС n=21	III ФС n=23
Эндотоксин, ЭБ/мл	0,13 [0,07;0,21]	3,0* [0,9; 3,9] ###	3,6 [2,5; 4,5] *; ###; ###	1,9* [0,8; 2,8] #	2,5* [1,1; 3,1] ##; ###	1,5* [0,6; 1,9]	1,7* [0,7; 2,4] ≠
ИЛ-1, нг/мл	1,6 [1,1; 3,6]	18,9* [14,2; 24,2]	23,9* [19,4; 30,2] ###	16,7** [7,6; 21,4]	21,5** [17,1; 27,6] ###	14,9** [7,9; 22,2]	18,3** [13,8; 23,2] ###
ИЛ-6, нг/мл	1,8 [1,5; 4,2]	19,6* [18,2; 22,1]	23,7* [16,6; 29,4] ###	15,8** [9,2; 19,3]	20,9** [14,2; 25,8] ###	13,9** [7,9; 19,5]	17,4** [11,7; 19,6] ###
α -ЎНО, нг/мл	1,4 [0,9; 3,4]	13,5* [7,2; 16,8]	19,8* [15,2; 24,7] ###	11,0** [5,8; 15,8]	16,0** [11,4; 18,7] ###	8,8** [4,3; 13,5]	12,7** [7,9; 15,4] ###

Изоҳ: * - СЮЕ II - III ФС беморларининг кўрсаткичларини референт кўрсаткичлар билан фарқи ишончилиги: * - $p < 0,001$; ** - $p < 0,000..$; ≠ - СЮЕ II ФС ва III ФС кўрсаткичлари фарқи ишончилиги: ≠ - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$, # - гуруҳлардаги кўрсаткичлар фарқи ишончилиги: # - $p < 0,01$; ## - $p < 0,001$; ### - $p < 0,000..$;

ЧҚҚОФ паст СЮЕ мавжуд беморларнинг II ҳамда III ФСда қон зардобидаги ИЛ-1, -6 ва α -ЎНО миқдори референт кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 11,8; 10,9 ва 9,9 ҳамда 14,9; 13,7 ва 14,4 баробар ишонарли даражада юқорилиги қайд этилди ($p < 0,001$). Шунингдек, уларни қон зардобидаги миқдори касалликнинг оғирлик даражасига ҳамоҳанг эканлиги, хусусан, ИЛ-1, -6 ва α -ЎНО миқдорлари касалликнинг III ФСда II ФСга нисбатан мос равишда 26,4, 26,0 ва 45,3% га ошганлиги аниқланди ($p < 0,001$).

Касалликнинг оралик ҳамда сақланган гемодинамик фенотипларида ҳам қон зардобидаги ИЛ-1, -6 ва α -ЎНО миқдори мос равишда референт кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 10,4 – 13,4, 11,3 – 11,6 ва 7,9 – 11,4 ($p < 0,000$) ҳамда 9,3 – 11,4, 7,7 – 9,7 ва 6,3 – 9,1 баробар ($p < 0,000$) юқорилиги қайд этилди. Шунингдек, уларнинг қон зардобидаги миқдори касалликнинг оғирлик даражасига ҳамоҳанг эканлиги аниқланди ($p < 0,001$).

Тадқиқотга жалб этилган беморларда қон зардобидаги эндотоксинемиянинг даражаси СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида бир биридан фарқ қилди. Унинг қон зардобидаги миқдори СЮЕнинг ЧҚҚОФ паст гемодинамик фенотипида касалликнинг оралик ва сақланган гемодинамик фенотипларига нисбатан статистик ишонарли даражада юқори бўлиб, уни айнан ушбу гуруҳдаги беморларда марказий гемодинамик кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлиги юқорилиги маълум бўлди. Шунингдек, касалликнинг ҳар учала гемодинамик фенотипларида эндотоксинемия даражасини СЮЕнинг оғирлик даражаси билан ҳамоҳанглиги қайд этилди.

Кузатувдаги ҳар учала гуруҳ беморларида қон зардобидаги эндотоксинемия даражасини яллиғланиш олди цитокинлари билан ўртача ва кучли мусбат корреляцион боғлиқлиги аниқланди. Шунингдек, ушбу боғлиқлик касалликнинг оғирлик даражасига ҳамоҳанг бўлиб, уни касалликнинг юқори ФСда зичлашиши қайд этилди ($p < 0,001$). Демак, СЮЕ мавжуд беморларда ичак дисбиози ҳисобига юзага келган эндотоксинемия яллиғланиш олди цитокинлари билан ўзвий боғлиқ ҳолда касалликнинг авж олиб боришида бевосита иштирок этади. Кузатувдаги беморларда касалликнинг юқори ФС да ушбу боғлиқликни янада зичлашиши эндотоксинемияни СЮЕнинг патогенезида муҳим ўрин тутишини яна бир бор исботлади.

Беморларда жигар гемодинамикаси бир биридан фарқ қилди. Бунда тадқиқотга жалб этилган ҳар учала гуруҳдаги беморларда дарвоза венасида димланиш юзага келиши аниқланди, бу ҳолат унинг диаметрини референс кўрсаткичларга нисбатан статистик ишонарли даражада ошиши, ундаги қон оқими (систолик ва сўнгги диастолик) тезлигини ишонарли даражада камайиши билан намоён бўлди. Шунингдек, СЮЕнинг ҳар учала гемодинамик фенотипларида дарвоза венасидаги димланиш жараёни касалликнинг оғирлик даражасига ҳамоҳанг эканлиги қайд этилди. Олинган маълумотларга кўра, СЮЕ мавжуд беморларда жигарда нафақат веноз димланиш, балки уни артериал қон билан таъминланишини ҳам бузилиши, хусусан жигар артериясида периферик қаршилик ва пульсация индексини ошиши ҳамда периваскуляр фиброз жараёнлари ҳисобига қон оқимини секинлашиши қайд этилди. Юқоридаги жараёнлар касалликнинг ЧҚҚОФ паст гемодинамик фенотипида унинг оралик ва

сақланган фенотипига нисбатан яққол намоён бўлиши, касалликнинг оғир ФС хамда декомпенсация босқичида бу жараён янада кучайиши аниқланди.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз жигардаги фиброз жараёнларини ифодаловчи кўрсаткичлар билан катта қон айланиши доирасидаги тизимли димланиш, хусусан юрак ўнг бўлимининг зўриқиши ва ўпка артериясидаги босимнинг ошишини ўзаро боғлиқлигини ўргандик. Назорат гуруҳидаги амалий соғлом шахсларда жигарни қаттиқлиги $5,2 \pm 0,1$ кПа, Метавир шкаласи $0,25 \pm 0,1$ ни ташкил этди (3 - жадвал).

3 – жадвал

СЮЕ нинг гемодинамик фенотипларида жигардаги фиброз жараёнларини юракнинг ўнг бўлимига боғлиқ гемодинамик ўзгаришлари билан боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=20	ЧҚҚОФ паст СЮЕ		ЧҚҚОФ оралик СЮЕ		ЧҚҚОФ сақланган СЮЕ	
		II ФС n=22	III ФС n=19	II ФС n=18	III ФС n=20	II ФС n=21	III ФС n=23
Ўнг бўлмача, мм (кўндаланг ўлчам)	$40,0 \pm 0,3$	$44,2 \pm 0,8^{***}$	$48,8 \pm 0,7^{***}$ ###	$42,9 \pm 0,7^{***}$	$44,9 \pm 0,7^{***} \neq$	$44,9 \pm 0,5^{***}$	$45,7 \pm 0,7^{***}$
Ўнг қоринча, мм	$27,0 \pm 0,3$	$33,1 \pm 0,8^{***}$	$35,3 \pm 0,5^{***} \neq$	$32,1 \pm 0,9^{***}$	$33,7 \pm 0,8^{***}$	$33,2 \pm 0,7^{***}$	$34,1 \pm 0,8^{***}$
Чап бўлмача, мм	$34,5 \pm 0,2$	$41,2 \pm 0,7^{***}$	$45,3 \pm 0,5^{***}$ ###	$40,1 \pm 1,2^{***}$	$42,1 \pm 0,7^{***}$	$40,6 \pm 0,8^{***}$	$42,0 \pm 1,2^{***}$
ПКВ, мм	$19,9 \pm 0,2$	$22,3 \pm 0,3^{***}$	$24,2 \pm 0,3^{***}$ ###	$21,8 \pm 0,4^{***}$	$22,7 \pm 0,4^{***}$	$21,7 \pm 0,2^{***}$	$22,9 \pm 0,3^{***}$ #
ПКВнинг нафас олганда меъерий коллапси, (>50%)	20, 100%	10, 45,4%	6, 31,6%	10, 55,6%	8, 40,0%	11, 52,4%	9, 39,1%
Ўпка артерияси ўртача босими, мм. сим. уст.	$15,5 \pm 0,2$	$19,9 \pm 0,9^{***}$	$22,8 \pm 0,6^{***} \neq$	$19,2 \pm 1,1^{**}$	$21,2 \pm 0,8^{***}$	$20,6 \pm 0,8^{***}$	$21,4 \pm 0,8^{***}$
Жигар ўртача қаттиқлиги, кПа	$5,2 \pm 0,1$	$7,2 \pm 0,1^{***}$	$8,2 \pm 0,1^{***} \neq \neq$	$7,0 \pm 0,1^{***}$	$7,5 \pm 0,1^{***} \neq$	$7,3 \pm 0,1^{***}$	$8,2 \pm 0,1^{***} \neq \neq$
Метавир шкаласи (F ₀ – F ₄)	$0,25 \pm 0,1$	$1,45 \pm 0,1$	$1,95 \pm 0,1^{***}$ #	$1,33 \pm 0,1^{***}$	$1,75 \pm 0,1^{***}$ #	$1,42 \pm 0,1^{***}$	$1,95 \pm 0,1^{***}$ ###
Галектин – 3, нг/мл	$8,6 \pm 0,3$	$15,0 \pm 0,6^{***}$	$22,6 \pm 1,1^{***}$ ###	$16,1 \pm 0,9^{***}$	$23,8 \pm 0,8^{***}$ ###	$18,2 \pm 1,0^{***}$	$26,1 \pm 1,0^{***}$ ###
Альдостерон, нг/мл	$55,4 \pm 4,7$	$374,9 \pm 19,7^{***}$	$552,5 \pm 23,3^{***}$ ###	$506,0 \pm 20,3^{***}$	$587,3 \pm 8,8^{***}$ ###	$518,0 \pm 16,0^{***}$	$601,4 \pm 13,5^{***}$ ###

Изоҳ: ПКВ – пастки ковак вена, кПа – килоПаскал, * - СЮЕ II ва III ФС беморлари кўрсаткичларини референс кўрсаткичлар билан фарқи ишончлилиги: *- p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; ≠ - СЮЕ II ФС ва III ФС кўрсаткичлари фарқи ишончлилиги: # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001.

ЧҚҚОФ паст СЮЕ мавжуд беморларда жигарни ўртача қаттиқлиги (ЖЎҚ) мос равишда 7,2 - 8,2 кПа ни ташкил этиб, референс кўрсаткичлардан 38,5 - 57,7 % га юқорилиги, Метабир шкаласи бўйича жигар фиброз даражаси (F) мос равишда 1,45 - 1,95 га тенглиги аниқланди ($p < 0,001$). Ушбу гуруҳда Гал-3 ва Альднинг қон зардобидаги миқдори референс кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 1,7 – 2,6 ва 6,8 - 10,0 баробарга ошганлиги маълум бўлди ($p < 0,001$). 2 – гуруҳдаги беморларда ЖЎҚ референс кўрсаткичлардан 34,6 - 44,2 % га юқорилиги аниқланиб, F 1,33 - 1,75ни ташкил этди ($p < 0,001$). Уларда Гал-3 ҳамда Альд референс кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 1,9 - 2,8 ҳамда 9,1 - 10,6 баробарга ошган ($p < 0,001$). 3 – гуруҳдаги беморларда ЖЎҚ 7,3 - 8,2 кПа ни ташкил этиб, референс кўрсаткичлардан 40,4 - 57,7% га юқорилиги аниқланиб, F 1,42 - 1,95 ни ташкил этди ($p < 0,001$). Унда Гал-3 ҳамда Альд референс кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 2,1 – 3 ҳамда 9,4 - 10,9 баробарга ошган ($p < 0,001$).

Шунингдек, ҳар учала гуруҳдаги беморларда ҳам жигардаги фиброз даражаси ва нейрогормонлар фаоллиги касалликнинг ФС ошиб боришига ҳамоҳанглиги, ушбу жараён катта қон айланиш доирасида димланиш, юрак ўнг бўлимини зўриқиши билан биргаликда кечиши аниқланди ($p < 0,01$).

Демак, СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида организмдаги нейрогормонлар фаоллашиши, нишон аъзоларидаги патологик оғишлар, хусусан жигардаги фиброз жараёнлари ҳамда портал гемодинамика, юракнинг ўнг бўлимидаги зўриқиш, катта қон айланиши доирасидаги димланиш ва ўпка артериясидаги босим бир биридан фарқ қилади. ЧҚҚОФ паст СЮЕ мавжуд беморларда жигарнинг ўртача қаттиқлиги ва ундаги фиброз жараёнлари даражаси, катта қон айланишидаги веноз димланиш касалликнинг сақланган гемодинамик фенотипига нисбатан яққолроқ намоён бўлди. ЧҚҚОФ оралик СЮЕ мавжуд беморларда ушбу ўзгаришлар оралик ҳолатда учради.

Беморларда эндотоксинемияни ЖЎҚ ва F даражаси билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги ўрганилганда, 1 - гуруҳда кучсиз ($p < 0,001$), 2- ва 3 - гуруҳларда кучли мусбат корреляцион боғлиқлик қайд этилди ($p < 0,001$). Шунингдек, эндотоксинемия даражасини ҳар учала гуруҳдаги беморларда дарвоза венаси диаметри ҳамда ўпка артериясидаги босим билан ўртача ва кучли корреляцион боғлиқлиги ($p < 0,001$) аниқланди.

Демак, СЮЕнинг турли гемодинамик фенотипларида қон зардобидаги эндотоксинемия бошқа қатор нейрогормонлар қатори касалликни оғирлашиши, нишон аъзоларидаги патологик жараёнлар, хусусан жигар гемодинамикасини бузилиши, яъни веноз димланиш, артериал гипоперфузия ҳисобига унинг паренхимасида фиброз жараёнлари ривожланишида фаол иштирок этиб, касалликнинг ноҳуш асоратлари юзага келишига олиб келади.

Кейинги босқичда беморлар 2 гуруҳга бўлиниб, 1-гуруҳдаги беморларга стандарт даво негизида ливерин ва микробаланс препарати буюрилди, 2 – гуруҳдаги беморлар фақат стандарт дори воситаларини қабул қилдилар.

3 ой проспектив кузатувдан сўнг, стандарт даво негизида микробаланс препаратини қабул қилган 1 - гуруҳдаги беморларда ичак микробиотининг таркиби статистик ишонарли тарзда ижобий томонга ўзгарди, хусусан Б, Л ва Лп эшерихиялар кўрсаткичи ошганлиги ($p < 0,000$), Лн эшерихия, Э, С ва З лар

камайганлиги ($p < 0,000$) аниқланди. 2 - гуруҳда меъерий облигат микрофлора таркиби деярли ўзгармади, фақат Лп эшерихиялар ($p < 0,000$) ошганлиги, Лн эшерихия сони деярли ўзгармаганлиги, Э, С ва Злар камайди ($p < 0,000$).

1 - гуруҳда дисбиоз III даражаси қайд этилмади, дисбиоз II даражаси 33,3 - 48,4 дан 24,2 - 19,4% га камайиб, дисбиоз I даражаси 35,5 - 39,4 дан 48,5 - 64,5% ҳамда нормобиоценоз улуши 9,3 - 16,1% га ошди. 2 - гуруҳдаги беморларда даво негизида ичак микробиоти таркибида бироз ижобий томонга ўзгариши қайд этилди.

Даво негизида 1 – гуруҳда эндотоксин миқдори 2,1 – 2,6 дан 0,94 - 1,3 ЭБ/мл ($p < 0,001$) га пасайди. Бу эса яллиғланиш олди цитокинлари ИЛ-1, ИЛ-6 ҳамда α -ЎНО миқдорини статистик ишонарли тарзда камайтирди. Даво негизида 2 – гуруҳда эндотоксин миқдори 2,3 - 2,5 дан 2,0 - 2,1 ЭБ/мл га камайди, қон зардобидаги яллиғланиш олди цитокинлари ҳам бироз пасайган. Гарчанд ҳар иккала гуруҳда ҳам эндотоксин ва яллиғланиш олди цитокинлари миқдорини даво негизида пасайиши кузатилсада, 1 – гуруҳдаги беморларда эндотоксин миқдори 2 – гуруҳга нисбатан 3,1 - 4,2 баробар кўпроқ пасайганлиги, ИЛ-1, ИЛ-6 ҳамда α -ЎНО миқдорини ҳам мос равишда 1,8 – 2,1; 2,2 - 2,4 ҳамда 1,4 – 2,1 баробар кўпроқ камайишига олиб келди (4 - жадвал).

4 – жадвал

СЮЕ мавжуд беморларнинг қон зардобидаги нейрогуморал омилларни даво негизида динамикаси

Кўрсаткичлар	1 - гуруҳ, n=64		2 - гуруҳ, n=59	
	II ФС	III ФС	II ФС	III ФС
Эндотоксин, %	55,2	50,0	13,0	16,0
ИЛ-1,%	30,7	19,1	17,0	9,2
ИЛ-6,%	42,7	20,0	17,5	9,1
α -ЎНО,%	37,0	25,0	26,7	12,0

Демак, СЮЕ мавжуд беморларни даволашда стандарт даво негизида про-, синбиотик препаратларини қўлланилиши ижобий самара беради, хусусан ичак микрофлорасини яхшиланиши, ичак дисбиози даражасини камайишига сабаб бўлиб, қон зардобидаги эндотоксинемия даражасини пасайишига олиб келади. Бу эса организмдаги тизимли нейрогормонал мажмуанинг асосий омилларидан бири бўлган яллиғланиш олди цитокинларини ишонарли даражада камайишига сабаб бўлади.

3 ой проспектив кузатувда бўлган стандарт даво негизида ливерин дори воситасини қабул қилган 1-гуруҳдаги беморларда юрак ремоделланиши кўрсаткичларини регрессияси кузатилди ($p < 0,05$). 2-гуруҳда юрак ремоделланиши кўрсаткичлари статистик аҳамиятли бўлмаган даражада ўзгарди. Демак, 1 – гуруҳ беморларда ливерин дори воситаси таъсирида марказий гемодинамика кўрсаткичларини яхшиланиши, ЧҚГни ишонарли регрессияси бизнинг назаримизда миокарддаги фиброз жараёнларини камайиши, чап қоринчани бўшашиш жараёнини яхшиланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Кейинги босқичда биз ливерин дори воситасини СЮЕ мавжуд беморларда юракнинг ўнг бўлими фаолияти ҳамда нишон аъзолари, хусусан жигарда қон айланиши ва ундаги фиброз жараёнларига таъсирини баҳоладик.

Даво негизиди 1 – гуруҳдаги беморларда ЖЎҚ мос равишда 7,0 – 7,8 дан 6,3 - 7,4 кПа ($p<0,01$), F мос равишда 1,3 – 1,9 дан 0,9 - 1,5 ($p<0,01$) га статистик ишонарли тарзда камайди. Ушбу гуруҳда Гал-3 хамда Альд 16,0 – 24,7 дан 12,5 – 20,6 ($p<0,01$) хамда 459,2 – 577,6 дан 417,2 – 504,6 нг/мл ($p<0,05$) га ишонарли пасайди. Ушбу гуруҳда даво негизиди катта қон айланиш доирасидаги димланиш, юрак ўнг бўлимини зўриқиши нисбатан ортга қайтганлиги аниқланди. Шунингдек, ПКВнинг диаметри ишонарли камайиб, унинг коллапси даво негизиди 48,4-78,8%га ошди ($p<0,001$). Ўпка артериясидаги ўртача босим (ЎАБ) даво негизиди 29,0% га камайди.

1 - гуруҳдаги беморларда даво негизиди портал гемодинамикада хам ижобий ўзгаришлар кузатилди, хусусан дарвоза венасидаги V_{ps} хамда V_{ed} статистик ишонарли даражада ошди ($p<0,001$). Ушбу гуруҳда жигар артериясида периферик қаршилик хамда пульсация индекси камайиб ($p<0,001$), ундаги $V_{ps}(p<0,05)$ хамда V_{ed} ($p<0,001$) кўрсаткичларини ошиши кузатилди. Даво негизиди жигарда қон айланишини яхшиланиши нейрогормонал фаолликни пасайиши ҳисобига периваскуляр фиброз жараёнлари ва томирлардаги периферик қаршиликни пасайиши билан тушунтирилиши мумкин.

Даво негизиди 2 – гуруҳда ЖЎҚ 7,3 – 7,6 дан 7,2 - 7,5 кПа, F 1,5 – 1,7 дан 1,4 - 1,6 га камайди. Ушбу гуруҳда Гал-3 хамда Альд 17,0 – 23,9 дан 15,7 - 22,0 хамда 467,2 – 586,1 дан 448,0 – 562,1 нг/мл га пасайди. Ушбу гуруҳнинг II ФСда ўнг бўлмача хамда қоринча, чап бўлмача ўлчамлари бироз камайган бўлса, касалликнинг III ФСда ушбу кўрсаткичлар ошган. Даво негизиди ПКВнинг диаметри 22,0 дан 21,0 ($p<0,05$) га камайсада, унинг коллапси даражаси даво негизиди ўзгармади. Даво негизиди ЎАБ касалликнинг II ФСда 20,6 дан 20,3 мм сим уст га пасайган бўлса, СЮЕнинг III ФСда у 21,7 дан 22,0 мм сим уст. га ошган. Шунингдек, даво негизиди ушбу гуруҳдаги беморларнинг III ФСда ЎГ аниқланган беморлар сони 5 нафарга ошди.

Ушбу гуруҳда даво негизиди дарвоза венасининг диаметри ошиб ($p<0,01$), V_{ps} хамда V_{ed} бироз пасайган. Жигар артериясида периферик қаршилик хамда пульсация индексини ортиши ($p<0,001$) ҳисобига ундаги V_{ps} хамда V_{ed} кўрсаткичларини пасайиши кузатилди.

Даво негизиди 1 – гуруҳда беморларнинг КХБШ хамда ҳаёт сифати мос равишда 5,1 – 8,3 дан 4,1 ($p<0,01$) – 7,0 ($p<0,001$) хамда 45,0 - 59,2 дан 32,8 - 46,2 ($p<0,001$) баллга камайиб, жисмоний юкламаларга чидамлилиги мос равишда 210,8 - 351,5 дан 254,0 - 385,8 ($p<0,001$) метрга ошди (5- жадвал).

5 – жадвал

Стандарт даво негизиди ливерин ва микробаланс препаратларини қўлланилиши ҳисобига беморларнинг клиник – функционал ҳолати динамикаси

Кўрсаткичлар	СЮЕ II ФС, n=33		СЮЕ III ФС, n=31	
	Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин
КХБШ, балл	5,1±0,2	4,1±0,2**	8,3±0,1	7,0±0,2***
Ҳаёт сифати, балл	45,0±1,1	32,8±1,1***	59,2±1,4	46,2±1,4***
6 – ДЮС, метр	351,5±6,4	385,8±6,5***	210,8±7,2	254,0±7,4***

Изоҳ: КХБШ – клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи, 6 – ДЮС – олти дақиқали юриш синамаси;

* - даводан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи ишончлилиги: ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

2-гурӯҳда КХБШ ҳамда ҳаёт сифати мос равишда 5,1 – 7,9 дан 4,5 ($p<0,05$) – 7,5 ҳамда 45,7 - 54,4 дан 39,8 - 48,2 ($p<0,01$) баллға камайиб, жисмоний юкламаларға чидамлилиги 235,9 - 350,0 дан 257,0 - 371,1 ($p<0,05$) метрға ошди (6 - жадвал).

6 – жадвал

Стандарт даво негизида СЮЕ мавжуд беморларнинг клиник – функционал ҳолати динамикаси

Кўрсаткичлар	СЮЕ II ФС, n=28		СЮЕ III ФС, n=31	
	Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин
КХБШ, балл	5,1±0,1	4,5±0,2*	7,9±0,1	7,5±0,2
Ҳаёт сифати, балл	45,7±1,4	39,8±1,4**	54,4±1,7	48,2±1,4**
6 – ДЮС, метр	350,0±6,5	371,1±6,6*	235,9±7,8	257,0±9,0

Демак, СЮЕда ичак микробиотининг ўзгариши, меъерий облигат анаэроб микроорганизмларнинг камайиши ва грамманфий микроорганизмлар сонини ошиши, артериал гипоксемия ҳамда веноз димланиш ҳисобига ичак ўтказувчанлигини бузилиши ҳисобига эндотоксинемияни кучайиши яллиғланиш олди цитокинлари ва бошқа қатор биологик фаол медиаторлар синтезини оширади. Альд ва Гал – 3 худди шундай медиаторлардан ҳисобланиб, юрак - қон томир тизими ҳамда нишон аъзоларида фиброз жараёнларини фаоллашишига сабаб бўлади. Пировард оқибатда юрак бўшлиқларини диастола пайтида бўшашишини бузилиши, юракнинг ўнг бўлимини ҳажм ва босим остида зўриқиши юзага келади. Бу эса катта қон айланиш доирасида веноз димланиш, периферик қаршилиқни ошиши ҳисобига аъзо ва тўқималарни артериал гипоперфузиясига сабаб бўлиб, нишон аъзолари, хусусан жигарда фиброз жараёнлари янада кучайишига олиб келади. Ушбу циркуляр жараён оқибатида катта қон айланиши доирасидаги димланиш ўпка гипертензияси ривожланишига сабаб бўлади.

Дарҳақиқат, СЮЕ мавжуд беморларда стандарт даво негизида про-, синбиотик препаратлари – микробаланс ҳамда антифибротик дори воситаси – ливеринни буюрилиши ичак дисбиози ва унга боғлиқ эндотоксинемияни камайтириб, аъзо ва тўқимлардаги фиброз жараёнлари фаоллигини пасайиши, марказий ва портал гемодинамикани яхшиланиши, периваскуляр ва интерстициал фиброз жараёнларини камайиши ҳисобига веноз димланиш, артериал гипоксемия ҳолатларини камайишига олиб келади. Бу эса беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати ва жисмоний юкламаларға чидамлилигини оширади.

ХУЛОСАЛАР

“Сурункали юрак етишмовчилигида ичак микробиоценози, иммун яллиғланиш ва жигардаги фиброз жараёнларини баҳолаш” мавзусида бажарилган докторлик диссертацияси натижасида қуйидаги хулоса олинди:

1. СЮЕ мавжуд беморларда ичак микробиотининг бузилиши, меъерий облигат анаэроб микроорганизмлар (бифидобактерия, лактобацилла ва

лактозапозитив эшерихия) нинг 10^9 дан 10^3 КОЕ/г ва ундан пастга камайиши ва шартли патоген микрофлора, яъни грамм – манфий бактериялар (лактозанегатив эшерихия, энтеробактерия, стафилококк, замбуруғ)ни 10^{0-3} дан 10^8 КОЕ/г га кўпайиши аниқланди ва бу ЧҚҚОФ паст СЮЕда яққол намоён бўлди.

2. СЮЕ мавжуд беморларда ичак дисбиози даражаси қон зардобдаги эндотоксинлар ва яллиғланиш олди цитокинлари миқдорини ошиши билан ҳамоҳанглиги исботланди ва ушбу жараён ўзаро муштаракликда ривожланиши асосланди.

3. СЮЕ нинг авж олиб бориши ва нохуш кечишига нейрогормонлар фаоллашиши билан бир қаторда эндотоксинлар ҳамда яллиғланиш олди цитокинлари ўзаро ҳамжиҳатликда таъсир қилиши исботланди ва бу жараён улар ўртасидаги ўзаро мусбат корреляцион боғлиқликни касалликнинг оғирлик даражасига ҳамоҳанг ортиши билан намоён бўлди.

4. СЮЕнинг оғирлик даражасига мос равишда қон зардобдаги эндотоксин ва яллиғланиш олди цитокинлари миқдорини кўпайиши жигардаги веноз димланиш, артериал қон оқимининг секинлашиши, периферик қаршилик ҳамда пульсация индексини ошиши ва фиброз жараёнлари фаоллиги билан параллел кечиши асосланди.

5. СЮЕ мавжуд беморларда жигардаги фиброз жараёнларини фаоллиги қон зардобдаги галектин – 3 ва альдостерон миқдорини ошиши билан ўзаро боғлиқлиги аниқланди ва жигар фиброзини эрта ташхислашда жигар эластографияси муҳим аҳамият касб этиши исботланди.

6. СЮЕда юрак ичи гемодинамикаси ҳамда жигарнинг ультратовуш манзараси ўртасида ўзвий боғлиқлик аниқланган бўлиб, ушбу патологик оғишлар касалликнинг гемодинамик фенотиплари билан муштараклиги қайд этилди.

7. СЮЕ мавжуд беморларда нафақат ЧҚнинг патологик ремоделланиши, балки юрак ўнг бўлимини босим ва ҳажм жиҳатдан зўриқиши, катта қон айланиш доирасида димланиш кучайиб бориши ҳисобига ўпка гипертензияси ривожланиши ва бу жараёнлар эндотоксинемия билан ҳамоҳанглиги исботланди.

8. СЮЕни даволашда стандарт даво негизида ливерин ва микробаланс дори воситаларини қўлланилиши эндотоксинемия, яллиғланиш олди цитокинлари ва коллаген алмашинувида иштирок этувчи биологик маркерлар – галектин - 3 ва альдостеронни камайтириб, нишон аъзолари, хусусан жигардаги фиброз жараёнлари фаолигини пасайиши, ичак микробиотини меъёрлашишига олиб келиши исботланди.

9. Даво негизида беморларнинг клиник ҳолати, ҳаёт сифати яхшиланиб, жисмоний юкламаларга чидамлилиги ошиши қайд этилди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЭРНАЗАРОВ МУХАММАД МУРОДУЛЛОЕВИЧ

**ОЦЕНКА РОЛИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И ИММУНО-
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ, А ТАКЖЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА
КИШЕЧНИКА В ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

14.00.05 - Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ - 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.2PhD/Tib1887.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Курбонов Абдукодир Кенжаевич
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Розыходжаева Гулнора Ахмедовна
доктор медицинских наук, профессор

Каримов Мирвосит Мирвосикович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «28» 09 2021 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № 786). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «11» сентября 2021 год.

(Протокол рассылки № от « » 2021 года)



А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

Л.Т. Даминова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это клинический синдром, являющийся следствием сердечно-сосудистых и других коморбидных заболеваний, при которых наблюдается хроническая активация нейрогормональной системы. По официальным эпидемиологическим данным в экономически развитых странах больные ХСН составляют 1-2% от общей численности населения. Эти показатели увеличиваются с возрастом, достигая 20% среди населения старше 70 лет¹. Высокая распространенность ХСН среди населения в последние годы обусловлена следующими причинами: во-первых, повышение уровня и качества медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями; во-вторых, увеличение продолжительности их жизни за счет улучшения самочувствия, длительной компенсации и стабилизации симптомов сердечной недостаточности. Одной из основных причин преждевременной смерти и инвалидности в нашей стране также является ХСН. Все это определяет востребованность изучения и поиска новых методов ранней диагностики поражения органов - мишеней при различных гемодинамических фенотипах ХСН, а также эффективного лечения и профилактики данного заболевания.

В мировом масштабе изменения органов-мишеней при ХСН, в частности фиброзные процессы в печени, нарушения микрофлоры кишечника, механизмы активации нейрогормонов изучаются в ряде научных исследований. В разработке методов ранней диагностики и дифференцированного лечения различных гемодинамических фенотипов ХСН до проявления клинических признаков заболевания, важную роль играет своевременное выявление активности фиброзных процессов в печени при помощи исследования биологических маркеров, проведение эластографии печени, а также изучение влияния кишечной микрофлоры на активацию нейрогормонов и эндотоксинемию. Действительно, дифференциация патологических процессов в органах-мишенях при различных гемодинамических фенотипах ХСН, а именно: процессов фиброза и нарушений микрофлоры кишечника, разработка алгоритмов эффективного использования антифибротических и синбиотических препаратов на фоне стандартного лечения данного заболевания, а также проведение исследований направленных на предотвращение и замедление вышеуказанных патологических процессов на данный момент остаются актуальными.

На сегодняшний день в нашей стране принимаются масштабные меры по внедрению в клиническую практику высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

¹ Марсеев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. - 2018. – Том. 58 (№6). - С.8 -158.

Таким образом, необходимо проведение исследований в области определения нарушения печеночной гемодинамики, активности фиброзных процессов в течении различных гемодинамических фенотипов ХСН, а также влияние кишечной микрофлоры на активацию нейроромонов, в частности, провоспалительных цитокинов и эндотоксинов, при разработке дифференцированных подходов лечения данной патологии.

Данная диссертация в определенной степени служит реализации задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», от 12 ноября 2020 г. №УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико - санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», от 12 ноября 2020 г. №ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактики» и других нормативных актах, связанных с этой деятельностью.

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

Степень изученности проблемы. В ряде стран в большинстве исследований изучались патологические процессы, развивающиеся при ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), однако поражение органов - мишеней, в частности фиброз печени и изменения микрофлоры кишечника, а также влияние их на активацию нейроромонов, галектина-3, провоспалительных цитокинов и эндотоксинов при ХСН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ до сих пор не изучена. На сегодняшний день проводится ряд научных исследований по изучению патогенеза и патофизиологии всех трех гемодинамических фенотипов ХСН, включая фиброзные процессы в печени, состояние портальной гемодинамики, а также степени дисбактериоза кишечника (Курбанов А.К. и др., 2020; Власов АА и др., 2020). Исследования показали, что чем сильнее развивается отечный синдром во внутренних органах, тем выше степень сывороточной эндотоксинемии, и она прямо пропорциональна тяжести течения ХСН (Егорова Е.Н., 2012; Sandek A. et al., 2014).

В другом исследовании отмечено, что венозный застой, ишемия и артериальная гипоксемия в кишечнике, развивающиеся вследствие нарушения гемодинамики при ХСН приводят к нарушению его морфологии, проницаемости и микробиоценоза (Pasini E. et al., 2016; Quigley EM, 2016; Власов А.А., 2020). Несмотря на то, что проведенные исследования показали увеличение количества грамотрицательных бактерий и высокие уровни эндотоксина в сыворотке крови у пациентов с ХСН, патогенетические механизмы увеличения выработки эндотоксина в кишечнике и его проникновение в циркулирующий кровоток полностью не выяснены. Помимо

нейрогормональных факторов в развитии фиброзных процессов в печени у пациентов с ХСН важную роль играют активация иммунной системы, системные воспалительные процессы, а также провоспалительные цитокины - интерлейкин (ИЛ) - 1, ИЛ - 6 и альфа - фактор некроза опухоли (α -ОНО (Кравченко А.Я., 2013, Камо Т., 2017). В последние годы исследования показали, что уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови увеличены в высоких функциональных классах (ФК) ХСН независимо от их этиологии (Гадаев А.Г., 2018, Курбанов А.К., 2020). Действительно, тканевая гипоксия и увеличение количества свободных радикалов в крови из-за снижения ФВЛЖ при ХСН приводят к увеличению продукции цитокинов. Это в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции, нарушению механизмов релаксации периферических кровеносных сосудов и дальнейшему усугублению тканевой гипоксии (Moro-García MA и др., 2014; Rajendiran K. S., 2014). Несмотря на то, что проведены достаточные исследования механизмов взаимовлияния провоспалительных цитокинов с нейрогормональными факторами при ХСН с низкой фракцией выброса, данные процессы также остаются глубоко не изученными при ХСН с сохраненной и промежуточной фракциями выброса. В будущем изучение этих процессов на клеточно-молекулярном уровне откроет новые перспективы в повышении эффективности альтернативных методов лечения различных гемодинамических фенотипов ХСН (Tarone G. et al., 2014, Toprak G. et al., 2013).

Известно, что функциональные и морфологические изменения печени во всех трех гемодинамических фенотипах ХСН тесно связаны с течением и последствиями заболевания (Braunwald E., 2015). Это связано с тем, что поражение сердца, гипоксия органов и тканей, гемодинамические и гуморальные нарушения при ХСН вызывают не только функциональные, но и морфологические изменения в печени, что в свою очередь еще больше усугубляет течение болезни (Курбанов А.К., 2018). При этом в результате слабого венозного застоя, ишемии, артериальной гипоксемии развивается перевенулярный фиброз, кардиальный цирроз печени и портальная гипертензия. По мере прогрессирования ХСН, нарушаются нормальные физиологические процессы в печени, в частности, снижается ее способность нейтрализации эндотоксинов, вырабатываемых в кишечнике.

Следовательно, в настоящее время имеется потребность в проведении научных исследований в области изучения нарушений микробно - тканевого комплекса кишечника и их влияния на показатели ремоделирования сердца, восстановления детоксикационной функции печени и правильного выбора альтернативных методов лечения.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Исследование диссертации проводилось в соответствии с планом НИР Ташкентской медицинской академии в рамках «Разработки новых методов улучшения диагностики, профилактики и лечения внутренних болезней» (2018-2020).

Цель исследования состояла в оценке влияния нарушений кишечной микрофлоры на иммунно - воспалительную систему у пациентов с ХСН, а также изучении их взаимосвязи с ремоделированием сердца и фиброза печени и усовершенствованию дифференцированных подходов лечения данной патологии.

Задачи исследования:

Анализ микробиоценоза кишечника при ХСН с низкой, промежуточной и сохраненной ФВЛЖ и изучение их взаимосвязи с прогрессированием заболевания.

Определение уровней эндотоксина, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО в сыворотке крови при различных гемодинамических фенотипах и функциональных классах ХСН и оценка их взаимовлияния на течение заболевания.

Оценка нарушений гемодинамики и процессов фиброза в печени при различных гемодинамических фенотипах и ФК ХСН, а также анализ их влияния на течение заболевания.

Анализ влияния эндотоксина, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО на патологические процессы в печени, развившихся у больных с ХСН.

Оценка динамики микробиоценоза кишечника, уровня эндотоксина, провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а также активности фиброзных процессов в печени на фоне дифференцированной терапии ХСН.

Объектом исследования были 123 больных со II и III ФК ХСН, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, а также 20 здоровых добровольцев.

Предметом исследования явились эндотоксин, Гал - 3, Альд, ИЛ-1, ИЛ-6, α -ФНО, определяемые в венозной крови, ультразвуковое исследование и эластография печени, показатели ЭХОКГ сердца.

Методы исследования. В диссертационной работе использовались клинические, биохимические, иммунноферментные, ультразвуковые, электро-, эхокардиографические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Выявлено повышение уровня эндотоксинемии, предвоспалительных цитокинов и маркеров фиброза в организме со степенью деградации кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, причем увеличение положительной корреляции между ними было основано на повышении функционального класса болезни (ФК);

Различные гемодинамические фенотипы хронической сердечной недостаточности различаются увеличением сывороточного эндотоксина, галектина-3, альдостерона и предвоспалительных цитокинов, которые коррелируют с ремоделированием сердца и активностью фиброзных процессов в печени;

Основанное на важности определения сывороточного галектина-3 и альдостерона в ранней диагностике фиброзных процессов в печени при хронической сердечной недостаточности, а также при эластографии печени;

Применение антифиброза и синбиотиков на основе стандартного лечения при лечении хронической сердечной недостаточности впервые

снижает активность эндотоксинемии, противовоспалительных цитокинов и биологических маркеров, участвующих в метаболизме коллагена - галектина-3 и альдостерона, снижает активность фиброзных процессов в сердце и печени.

Практические результаты исследования следующие:

дополнение определения сывороточного эндотоксина, Гал-3, Альд и проведение эластографии печени к традиционным комплексным, клиническим, лабораторным и инструментальным исследованиям у пациентов с ХСН, позволяет на раннем этапе диагностировать фиброз печени;

добавление ливерина и микробаланса к общепринятому стандартному лечению ХСН способствуют снижению активности фиброзных процессов в печени и приводит к нормализации микрофлоры кишечника.

Достоверность результатов исследования определяется правильностью теоретического подхода и методов, использованных в исследовании, методологической точностью исследования, достаточностью отбора материала, достаточным количеством обследованных больных, современностью используемых методов, обработанностью при помощи необходимых клинических, биохимических, иммуноферментных, инструментальных, ультразвуковых, электро-, эхокардиографических и статистических методов, анализирования состояния фиброза печени и кишечной микрофлоры при различных фенотипах хронической сердечной недостаточности, сравнением зарубежных и отечественных исследований в разъяснении мероприятий, направленных на альтернативную диагностику и лечение заболевания, утверждением сделанных заключений и полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что для ранней диагностики поражения органов- мишеней, а именно фиброзных процессов в печени, оценки тяжести заболевания и предотвращения развития неблагоприятных осложнений при различных фенотипах ХСН, доказана важная роль определения нарушений кишечной микрофлоры, сывороточного эндотоксина, Гал-3, Альд, проведения ультразвукового исследования и эластографии печени, а также наблюдение этих показателей в динамике, в свою очередь, позволит оценить эффективность проводимой патогенетической терапии.

Практическая значимость результатов исследования нашла отражение в выполнении практических рекомендаций, основанных на полученных результатах, улучшении сердечной гемодинамики и органов-мишеней, снижении активности в них фиброзных процессов, а также предупреждении декомпенсации заболевания. Эти результаты также могут быть использованы для сокращения числа повторных госпитализаций и общей смертности, улучшения клинического статуса пациентов, качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам, а также увеличения продолжительности жизни.

Внедрение результатов исследований. На основании результатов, полученных в ходе научного исследования по оценке роли фиброза печени, иммунно-воспалительных процессов и микробиоценоза кишечника в течении хронической сердечной недостаточности:

Утверждена методическая рекомендация «Алгоритм раннего выявления фиброзных процессов в печени при хронической сердечной недостаточности» (Справка Минздрава № 8н-р / 473 от 10.06.2021 г.). В данной методической рекомендации освещены различия центральной гемодинамики и фиброзных процессов в органах – мишеней, в частности, печени при различных гемодинамических фенотипах ХСН, обоснована важность ультразвукового исследования и эластографии печени в ранней диагностике этих изменений.

Результаты применения ливерина и микробаланса в сочетании со стандартной терапией при лечении различных гемодинамических фенотипов ХСН, а также взаимосвязи кишечной микрофлоры с иммунно - воспалительными процессами и фиброзом печени у больных с данной патологии внедрены в практику в отделениях кардиологии и кардиореабилитации многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, а также в отделениях 2-й Центральной клинической больницы Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан (Справка Минздрава № 08-09/9997 от 11 августа 2021г.). Внедрение полученных результатов дает возможность дифференцированного лечение различных гемодинамических фенотипов ХСН, снижения активности фиброзных процессов, мониторингования течения заболевания, улучшения клинического состояния и качества жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 4 научных конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации подготовлено 11 научных работ, в том числе 6 статей в научных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций ВАК Республики Узбекистан, также 4 в национальных и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации состоит из 102 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, обзор зарубежной научной литературы по теме диссертации, излагаются научная новизна и полученные результаты

исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Особенность течения различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности»** посвящена анализу зарубежной и отечественной литературы. В данной главе приводятся важнейшие патогенетические звенья возникновения и течения различных гемодинамических фенотипов ХСН, основные меры контроля и лечения, механизм развития эндотоксинемии, в результате нарушения кишечной микрофлоры у пациентов с ХСН, повышение содержания Гал-3 и Альд в сыворотке крови при различных гемодинамических фенотипах ХСН, процессы ремоделирования и нарушения гемодинамики печени, а также активности в ней фиброзных процессов, ее качественных и количественных отличий в каждом из гемодинамических фенотипов ХСН.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования некоторых патогенетических аспектов различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности»** представлены объект, предметы исследования и примененные статистические методы.

В исследовании приняли участие 123 пациента с диагнозом ХСН и 20 здоровых добровольцев. Диагноз ХСН был установлен на основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и лабораторно-инструментальных исследований, классификации Стражеско-Василенко, критериям ФК Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association, 1964) и тесту шестиминутной ходьбы. В зависимости от клинического состояния и показателей центральной гемодинамики пациентов, включенных в исследование, они были разделены на 3 группы: 1 - группа пациентов с низкой ФВЛЖ (менее 40%) состояла из 41 (22 больных с ХСН II ФК, средний возраст $61,6 \pm 1,3$ лет, 8 мужчин и 14 женщин; 19 больных - ХСН III ФК, средний возраст $65,3 \pm 2,6$ лет, 9 мужчин и 10 женщин), 2 – группа - 38 пациентов с промежуточной ФВЛЖ (41-49%) (18 больных - ХСН II ФК, средний возраст $65 \pm 1,9$ лет, 14 мужчин и 4 женщины; 20 больных - ХСН III ФК, средний возраст $60,4 \pm 1,9$ лет, 15 мужчин и 5 женщин), 3 – группу составили 44 больных ХСН со сохраненной ФВЛЖ ($> 50\%$) (21 больных – с ХСН II ФК, средний возраст $65,1 \pm 1,7$ лет, из них 12 мужчин и 9 женщин; 23 больных – ХСН III ФК, средний возраст $65,6 \pm 1,2$ лет, из них 12 мужчин и 11 женщин). Длительность заболевания составляла 2–6 лет, в среднем $2,7 \pm 1,1$ года. У всех пациентов, которые были включены в исследование, ХСН развивалась на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). В 1-й группе количество пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) в течение 6 месяцев и ранее составило 16 (39%), со стентированием коронарной артерии (СКА) и аортокоронарным шунтированием (АКШ) - 5 (12,2%), отмечены нарушения ритма и проводимости у 9 (21,9%), пациенты с аневризмой сердца (АС) составили 3(7,3%). В этой же группе больные с коморбидными состояниями, а именно: ожирением составили 13 (31,7%), анемией - 6 (14,6%) больных. Пациенты 2-й

группы с перенесенным ИМ в течении последних 6 месяцев и ранее составили 31 (81,6%), перенесшие СКА и АКШ - 5 (13,2%), пациенты с аритмиями и нарушениями проводимости - 6 (15,8%), с аневризмой сердца - 6 (15,8%). 13 (34,2%) пациентов этой группы страдали ожирением и 3 (7,9%) страдали анемией. В 3 группе количество пациентов, перенесших ИМ в течение 6 месяцев и ранее составило 17 (38,6%), перенесшие СКА и АКШ - 4 (9,1%), пациенты с аритмиями и нарушениями проводимости - 7 (15,9%), с аневризмой сердца - 1 (2,3%). У 14 (31,8%) пациентов этой группы было диагностировано ожирение и у 2 (4,5%) - анемия.

Пациенты, принимавшие участие в исследовании, проходили обследования в течение первых 3 дней госпитализации, а последующие обследования - через 1, 3 месяца проспективного наблюдения. Пациенты, взятые под наблюдение со всех трех групп, с различными гемодинамическими фенотипами ХСН прошли следующие обследования: сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр с оценкой клинического состояния, качества жизни и устойчивости к физическим нагрузкам, исследование общего анализа крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, липидный спектр, определение эндотоксина, Галектина-3, альдостерона, провоспалительных цитокинов - ИЛ - 1, - 6, α - ФНО в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Также было изучено и проведено бактериологическое исследование состава микрофлоры толстого кишечника пациентов всех трех групп. Всем пациентам проводились ЭКГ, ЭХОКГ, при необходимости - холтеровское ЭКГ мониторингирование, также заполнялись опросники по шкале оценки клинического состояния и качества жизни пациентов. Толерантность к физическим нагрузкам определялась тестом шестиминутной ходьбы.

По окончании исследования клинико-функционального статуса, центральной гемодинамики и нейрогормональных параметров сыворотки всех трех групп пациентов, они были случайным образом рандомизированы и разделены на 2 группы с целью оценки эффективности назначенных препаратов: 1-я группа 64 пациентов (22 с низкой ФВЛЖ, 20 с промежуточной ФВЛЖ, 22 с сохраненной ФВЛЖ). Во 2 группу вошли 59 больных (19 с низкой ФВЛЖ, 18 с промежуточной ФВЛЖ и 22 с сохраненной ФВЛЖ) с ХСН. Пациентам обеих групп в качестве стандартного лечения были назначены ингибиторы АПФ или АРА, β -адреноблокаторы, а также АМКР (антагонисты минералокортикоидных рецепторов) согласно рекомендациям Европейского и Российского обществ кардиологов (2016). Для оценки эффективности ливерина и микробаланса, пациентам 1-й группы был назначен ливерин в дозировке 600 мг - 2,0 мл внутривенно в течение 7 дней, затем по 2 капсулы 3 раза в день в течение 3 месяцев, а в качестве синбиотика был назначен микробаланс по 1 капсуле 1 раз в день в течении 21 дня. Пациенты 2-й группы получали стандартное лечение ХСН.

Динамика клинического состояния всех наблюдаемых пациентов оценивалась при повторном обращении (амбулаторно и стационарно) и посредством мобильной связи. По окончании исследования проводилась оценка клинического состояния пациентов (ШОКС по модификации В.Ю. Мареева, 2000), качества жизни (опросник Миннесоты) и толерантности к

физическим нагрузкам (тест с шестиминутной ходьбой). Кроме того, всем пациентам проводился клинико-биохимический анализ крови на определение эндотоксина, Гал-3, Альд, провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, ЭхоКГ, УЗИ, эластограмма.

Все иммуноферментные исследования проводились в лаборатории Республиканского научно-практического медицинского центра педиатрии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на аппарате Кобас-6000 (Роше, Германия). Эндотоксин сыворотки определяли хромогенным методом с использованием тест-реагентов LAL (Limulus Amebocyte Lysate), галектин-3 с использованием реагентов human Galectin – 3 ELISA (Германия), альдостерон-реагентами “DBC Aldosterone ELISA” (Канада) методом иммуноферментного анализа. Количественные значения провоспалительных цитокинов в сыворотке: ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов “eBioscience (Bender Med Systems)”. Микрофлору толстой кишки определяли бактериологическим методом.

Исследование ЭхоКГ проводилось в трансторакальном режиме на датчике с частотой 3,5 МГц на приборе Phillips. Для наиболее четкого изображения структуры сердца данное исследование выполняли в разных положениях пациента, в режимах M и V в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE, 2015. Структурно-геометрическое ремоделирование миокарда (A. Ganau., 1992) различали следующим образом: нормативная геометрия ИММЛЖ=N, ОПСЛЖ<0,42; концентрическая гипертрофия ИММЛЖ>N, ОПСЛЖ>0,42; концентрическое ремоделирование ИММЛЖ=N, ОПСЛЖ>0,42; эксцентрическая гипертрофия ИММЛЖ>N, ОПСЛЖ<0,42.

Эхографическое исследование гепатобилиарной системы (ГБС) проводилось в реальном времени с помощью механического датчика с секторной частотой колебаний 3,5 МГц на приборе «Филипс». Определялись топография, размер (форма, контуры, размер, углы нижнего края) и эхокартина (эхогенность, звуковая проницаемость, капсула, паренхима, желчные протоки, внутripеченочные сосуды) ГБС.

Допплеровская флоуметрия сосудов печени выполнялась на электронно-селекторном передатчике по методу Abu-Youseff (1992). Обследование проводилось натощак. V. portae визуализировалась на поперечном срезе между VIII - X ребрами в правом подреберье, а ее диаметр измеряли на проекции входа в печень. При осмотре визуализировались количество и степень выраженности печеночных сосудов за 1-2 см до их впадения в нижнюю полую вену. Диаметр вышеуказанного сосуда и прямолинейная скорость кровотока регистрировались на вдохе. Таким же образом измерялся диаметр печеночной артерии (a. hepatica). В ходе исследования изучались показатели максимальной систолической (Vps) и конечной диастолической скорости кровотока (Ved), пульсации (PI) и индекс периферического сопротивления (RI) в печеночной артерии и воротной вене.

Эластограмму печени выполняли натощак через 4–6 ч после приема пищи в режиме реального времени. Это связано с тем, что плотность крови может незначительно измениться в ответ на усиление ее притока к печени после еды. Выявленные при обследовании фиброзные изменения в печени оценивались по шкале METAVIR ((Meta - analysis of histological data in viral hepatitis)) (таблица 1).

Таблица 1

Стадии фиброза по шкале METAVIR

Стадия фиброза	Средняя плотность печени, КПа	Стадия
Нет	<5,8	F 0
Легкая	5,9 – 7,2	F 1
Средней тяжести	7,3 – 9,5	F 2
Тяжелая	9,6 – 12,5	F 3
Крайне тяжелая - цирроз	> 12,5	F 4

При проведении эластографии печени при средней жесткости печени значения менее 5,8 КПа говорили об отсутствии или несформированного фиброза, что говорит о компенсированной сердечной недостаточности.

Для статистической обработки данных, полученных в исследовании, использовалась компьютерная программа MS Excel (2010). Были рассчитаны среднее арифметическое и стандартные отклонения ($M \pm m$) значений, приведенные во всех таблицах. Достоверность различий между группами определялась с использованием нечетных и четных различий критериев Стьюдента. Встречаемость признаков качества в группах оценивалась с использованием критерия χ^2 квадрат в межгрупповых различиях. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона и определения его значимости на основе таблиц достоверности.

В третьей главе диссертации **«Оценка динамики микрофлоры кишечника, иммуно-воспалительного процесса и фиброза печени при различных гемодинамических фенотипах хронической сердечной недостаточности»** приведены данные центральной и печеночной гемодинамик, нарушений кишечной микрофлоры, степени дисбиоза, показатели сывороточного эндотоксина, Гал-3, Альд, Ил-1, Ил -6 и α -ФНО, эластографии печени всех 123 пациентов с низкой, промежуточной и сохраненной фракциями выброса, участвовавших в исследовании. сравнительно изучены результаты эластографии печени. Таким образом, были выявлены различия между клиническим состоянием, качеством жизни и толерантностью к физическим нагрузкам пациентов, участвовавших в исследовании.

У пациентов 1-й группы показатель ФВЛЖ составил $35,9 \pm 0,4\%$ и снизился на 9,5 и 20,6% соответственно по сравнению с таковыми во 2 и 3 группах ($p < 0,001$). В 1-й группе пациентов показатели КДО и КСО возросли на 9,6 ($p < 0,001$) и 16,6 ($p < 0,01$)% и 28,3 ($p < 0,001$) и 56,3 по сравнению со 2-й и 3-й группами соответственно. В этой же группе пациентов показатели КДО и КСО были на 14,2 ($p < 0,001$) и 37,1 ($p < 0,001$)% и на 55,5 ($p < 0,001$) и 145,1 ($p < 0,001$) выше, чем во 2-й и 3-й группах соответственно. У всех пациентов 1-ой группы

обнаружена эксцентрическая гипертрофия (ЭГ), во 2-й группе у 29 пациентов обнаружена концентрическая гипертрофия (ЭГ), у 9 - ЭГ, у 29 пациентов 3-й группы - КГ и у 15 - ЭГ. У пациентов группы 3-й группы показатели ТМЖП, ТЗСЛЖ и ОПСЛЖ увеличились на 6,7 ($p < 0,001$), 9,7 ($p < 0,001$) и 29,4 ($p < 0,001$)%, соответственно, по сравнению с 1-й группой, а признаки ГЛЖ были наиболее выражены, чем в остальных группах. и в этой группе симптомы QGG были более выраженными. Эти показатели оказались на 5,7 ($p < 0,05$), 9,8 ($p < 0,001$) и 42,4 ($p < 0,001$)% соответственно выше у пациентов 2-й группы, чем в 1-й группе.

Таким образом, ремоделирование сердца у пациентов с низкой ФВЛЖ проявлялось по типу ЭГ с выраженным развитием ГЛЖ при сохраненном гемодинамическом фенотипе заболевания. Было обнаружено, что ремоделирование сердца у пациентов с промежуточной ФВЛЖ находится в диапазоне между низким и сохраненным гемодинамическими фенотипами ХСН.

Бактериологический анализ показал, что состав кишечной микрофлоры во всех трех наблюдаемых группах пациентов был статистически значимым по сравнению с контрольной группой. В то же время у пациентов с низкой ФВЛЖ ХСН II и III ФК нормативная облигатная микрофлора кишечника - бифидобактерии (Б), лактобактерии (Л) и лактозопозитивные (Лп) кишечные палочки - была ниже от $4,8 \times 10^8$ до $1,1 \times 10^7$ и $4,7 \times 10^6$ ($p < 0,01$), от $1,6 \times 10^8$ до $2,4 \times 10^7$ ($p < 0,01$) и $9,0 \times 10^6$ ($p < 0,001$) и от $1,1 \times 10^8$ до $6,3 \times 10^6$ ($p < 0,01$) и $9,2 \times 10^5$ ($p < 0,001$) КОЕ/г соответственно по сравнению с референсными значениями, тогда как факультативная, условно - патогенная микрофлора - лактозонегативная (Лн) форма *Escherichia coli*, энтеробактерии (Э), стафилококки (С) и грибы (Г) - повысилась от $2,0 \times 10^4$ до $7,0 \times 10^6$ и $8,1 \times 10^7$ ($p < 0,05$), от $5,3 \times 10^3$ до $7,6 \times 10^5$ и $6,9 \times 10^6$ ($p < 0,05$), $6,0 \times 10^3$ и $5,1 \times 10^5$ ($p < 0,01$) и $1,2 \times 10^5$ ($p < 0,001$) с $4,1 \times 10^3$ до $3,1 \times 10^4$ ($p < 0,05$) и $5,0 \times 10^4$ ($p < 0,01$) КОЭ/г соответственно.

В группе пациентов с промежуточной ФВЛЖ II и III ФК ХСН показатели нормально облигатной микрофлоры кишечника - кишечные палочки Б, Л и Лп-форма кишечной палочки по сравнению с референсными значениями снизились от $4,8 \times 10^8$ до $2,1 \times 10^7$ ($p < 0,01$) и $4,6 \times 10^6$ ($p < 0,01$), от $1,6 \times 10^8$ до $2,9 \times 10^7$ ($p < 0,01$) и $8,1 \times 10^6$ ($p < 0,001$) и от $1,1 \times 10^8$ до $1,6 \times 10^7$ ($p > 0,05$) и $8,3 \times 10^5$ ($p < 0,001$) КОЕ/г соответственно, тогда как показатели Лн-формы кишечной палочки, Э, С и Г, увеличились от $2,0 \times 10^4$ до $4,4 \times 10^6$ и $6,4 \times 10^6$ ($p < 0,05$), от $5,3 \times 10^3$ до $5,3 \times 10^5$ и $4,4 \times 10^6$ ($p < 0,05$), от $6,0 \times 10^3$ до $2,9 \times 10^5$ ($p < 0,05$) и от $3,0 \times 10^5$ ($p < 0,05$) и $4,1 \times 10^3$ до $2,8 \times 10^4$ ($p < 0,05$) и $3,7 \times 10^4$ ($p < 0,01$) КОЭ / г соответственно.

В группе пациентов с сохраненной ФВЛЖ II и III ФК ХСН показатели нормально облигатной микрофлоры кишечника - кишечные палочки Б, Л и Лп-форма кишечной палочки по сравнению с референсными значениями снизились от $4,8 \times 10^8$ до $3,3 \times 10^7$ ($p < 0,01$) и $2,0 \times 10^7$ ($p < 0,01$), от $1,6 \times 10^8$ до $6,3 \times 10^7$ ($p < 0,05$) и $3,6 \times 10^7$ ($p < 0,01$) и от $1,1 \times 10^8$ до $2,4 \times 10^7$ ($p < 0,01$) и $1,2 \times 10^5$ ($p < 0,01$) КОЕ/г соответственно, тогда как показатели Лн-формы кишечной палочки, Э, С и Г, увеличились от $2,0 \times 10^4$ до $3,9 \times 10^6$ и $2,5 \times 10^6$ ($p < 0,05$), от $5,3 \times 10^3$ до $2,7 \times 10^5$ и $3,2 \times 10^5$ ($p < 0,05$), от $6,0 \times 10^3$ до $3,5 \times 10^5$ ($p < 0,05$) и $3,2 \times 10^5$ ($p < 0,01$) и от $4,1 \times 10^3$ до $1,2 \times 10^4$ ($p < 0,01$) и $2,7 \times 10^4$ ($p < 0,05$) КОЭ/г соответственно.

В 1-й группе наблюдения нормобиоценоз выявлен в 2,4% случаев, дисбактериоз I степени - в 34,1%, дисбактериоз II степени - в 46,3%, дисбиоз III степени - в 17,1% случаев. Во 2-й и 3-й группах наблюдения нормобиоценоз был обнаружен у 5,2 и 13,6%, дисбактериоз I степени- 36,8 и 40,9%, дисбактериоз II степени - 44,7 и 38,6%, дисбактериоз III степени – у 13,2 и 6,8% пациентов соответственно (рис. 1).

Нарушение состава кишечной микрофлоры у пациентов 1-й группы было больше, чем во 2-й и 3-й группах, где нормобиоценоз (2,4% против 5,2 и 13,6 соответственно, $r < 0,05$) был минимален, дисбактериоз II и III степени (44,7 и 38,6 против 46,3% и 13,2 и 6,8га против 17,1%, $p < 0,05$ соответственно). Также было обнаружено, что частота дисбактериоза кишечника увеличивается с увеличением ФК, наблюдается снижение нормативной облигатной микрофлоры, увеличение факультативной анаэробной микрофлоры, особенно грамотрицательных микроорганизмов - Лн формы *Escherichia coli*, Э, С и Г.

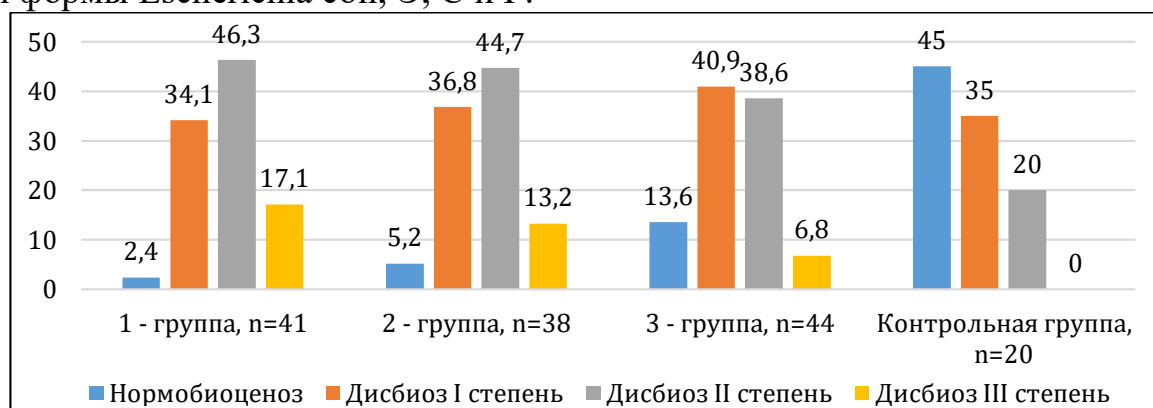


Рисунок 1. Нарушение состава микрофлоры кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью и контрольной группы, %

Таким образом, у пациентов с ХСН наблюдается ряд изменений не только со стороны сердечно-сосудистой системы, но и толстого кишечника. Нарушения микрофлоры кишечника отличались при всех гемодинамических фенотипах ХСН, а именно: у пациентов с низкой ФВЛЖ отмечалась высокая степень дисбактериоза по сравнению с пациентами с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ, тогда как во всех трех группах отмечалось снижение нормальной анаэробной и повышение условно патогенной, в частности грамотрицательной микрофлоры. Таким образом, степень нарушения микрофлоры кишечника возрастала с увеличением ФК ХСН, что приводило к повышению уровня эндотоксинемии и активировало иммунные воспалительные процессы. У всех пациентов с ХСН были обнаружены высокие показатели эндотоксина в сыворотке крови, по сравнению с референсными значениями, однако у пациентов с низкой ФВЛЖ эти показатели были наиболее выражены, что подтвердило высокую степень эндотоксинемии соответственно тяжести заболевания ($p < 0,05$).

У пациентов всех групп обнаружена достоверная корреляция между эндотоксинемией и степенью дисбактериоза кишечника. В частности, была отмечена отрицательная умеренная и сильная корреляция между

эндотоксинемией и снижением количества Б, Л и Лп- формы эшерихий, а также умеренная и сильная положительная корреляция с количеством Лн-формы кишечной палочки, Э, С и Г ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Таким образом, вследствие снижения инотропной функции сердца при ХСН с низкой ФВЛЖ, как во всех органах, так и в кишечнике происходит процесс застоя, отека и гипоксии, в результате которых развивается дисбактериоз кишечника. Это приводит к абсорбции эндотоксинов в кровотоки за счет уменьшения количества нормальной облигатной микрофлоры, увеличению условно-патогенных микроорганизмов и проницаемости кишечной стенки. Выявленная выше корреляционная взаимосвязь подтвердила перечисленные процессы.

Уровень ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО в сыворотке крови достоверно увеличился во всех трех группах пациентов наряду с повышением показателя эндотоксина (таблица 2).

Таблица 2

Показатели эндотоксина и провоспалительных цитокинов при различных гемодинамических фенотипах ХСН

Показатели	Контрольная группа, n=20	ХСН с низкой ФВЛЖ		ХСН с промежуточной ФВЛЖ		ХСН с сохраненной ФВЛЖ	
		II ФК n=22	III ФК n=19	II ФК n=18	III ФК n=20	II ФК n=21	III ФК n=23
Эндотоксин, ЭБ/мл	0,13 [0,07;0,21]	3,0* ###	3,6*; ###; ###	1,9* #	2,5* ###; ###	1,5*	1,7* ≠
ИЛ-1, нг/мл	1,6 [1,1; 3,6]	18,9*	23,9* ###	16,7**	21,5** ###	14,9**	18,3** ###
ИЛ-6, нг/мл	1,8 [1,5; 4,2]	19,6*	23,7* ###	15,8**	20,9** ###	13,9**	17,4** ###
α -ФНО, нг/мл	1,4 [0,9; 3,4]	13,5*	19,8* ###	11,0**	16,0** ###	8,8**	12,7** ###

Примечание: * - достоверность различий между показателями пациентов с ХСН II - III ФК и референсными значениями: *- $p < 0,001$; ** - $p < 0,000..$; ≠ - достоверность различий показателей ХСН II и III ФК: ≠ - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$, # - достоверность различий показателей групп: # - $p < 0,01$; ## - $p < 0,001$; ### - $p < 0,000..$;

У пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ показатели ИЛ-1, -6 и α -ФНО сыворотки крови по сравнению с референсными значениями увеличились с 11,8 до 14,9 с 10,9 до 13,7 и с 9,9 до 14,4 раз соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, показатели уровни ИЛ-1, -6 и α -ФНО у пациентов с ФК III ХСН были выше на 26,4, 26,0 и 45,3% соответственно, чем у пациентов с ФК II ($p < 0,001$).

Показатели ИЛ-1, -6 и α -ФНО у пациентов с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ гемодинамическими фенотипами ХСН также имели тенденцию к повышению с 10,4 до 13,4, с 11,3 до 11,6 и с 7,9 до 11,4 раз ($p < 0,000$) соответственно, по сравнению с референсными значениями и с 9,3 до 11,4, с 7,7 до 9,7 и с 6,3 до 9,1 раз ($r < 0,000$) соответственно. Таким образом, уровни сывороточных показателей соответствовали тяжести заболевания ($p < 0,001$).

Уровень сывороточной эндотоксинемии у пациентов, участвовавших в исследовании, варьировал в зависимости от гемодинамических фенотипов ХСН. Его содержание в сыворотке было статистически значимо выше при ХСН с низкой ФВЛЖ, чем при промежуточном и сохраненном гемодинамических фенотипах заболевания, и было обнаружено, что оно сильно коррелирует с параметрами центральной гемодинамики в этой группе пациентов. Также было отмечено, что уровень эндотоксинемии во всех трех гемодинамических фенотипах заболевания соответствовал тяжести заболевания.

Во всех трех группах наблюдения между уровнями эндотоксинемии и провоспалительными цитокинами сыворотки крови была обнаружена умеренная и сильная положительная корреляционная связь. Эта корреляция также соответствовала тяжести заболевания, которая, как было отмечено, концентрировалась на высоких ФК заболевания ($p < 0,001$).

Следовательно, эндотоксинемия, развивающаяся вследствие дисбактериоза кишечника и тесно связанная с активацией провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН, оказывает непосредственное воздействие на прогрессирование заболевания. Это в очередной раз доказывает роль эндотоксинемии в патогенезе развития ХСН.

Показатели печеночной гемодинамики у пациентов были различными. Было выявлено, что во всех трех группах пациентов, участвовавших в исследовании, наблюдался застой в воротной вене, который проявлялся статистически значимым увеличением ее диаметра относительно референсных значений, значительным снижением скорости кровотока (систолический и конечный диастолический). Также отмечено, что при всех трех гемодинамических фенотипах ХСН процесс застоя в воротной вене соответствовал тяжести заболевания. Согласно полученным данным, наблюдается не только венозный застой в печени, но и нарушение артериального кровоснабжения печени, в частности, повышение периферического сопротивления и индекса пульсации в печеночной артерии а также замедление кровотока вследствие периваскулярного фиброза. Следовательно, из вышеуказанных данных следует, что данные процессы наиболее выражены при ХСН с низкой ФВЛЖ, чем при промежуточном и сохраненном гемодинамических фенотипах и склонны к прогрессированию по мере возрастания ФК и развитию декомпенсации.

На следующем этапе изучалась взаимосвязь фиброзных процессов в печени с застоем в большой круге кровообращения, в частности, с перегрузкой правых отделов сердца и повышением давления в легочной артерии. В контрольной группе плотность печени составляла $5,2 \pm 0,1$ кПа, а по шкале Метавир - $0,25 \pm 0,1$ (таблица 3).

У пациентов с низкой ФВЛЖ средняя плотность печени (СПП) составила $7,2-8,2$ кПа и была выше референсных значений на $38,5-57,7\%$, а степень фиброза печени (F) по шкале Metavir составляла $1,45 - 1,95$ ($p < 0,001$). В этой группе уровни Гал-3 и Альд оказались в $1,7-2,6$ и $6,8-10,0$ соответственно выше, по сравнению с референсными значениями ($p < 0,001$). У пациентов 2-й группы СПП была на $34,6-44,2\%$ выше референсных значений, а F составила $1,33-1,75$ ($p < 0,001$). Показатели Гал-3 и Альд в этой

группе увеличились в 1,9–2,8 и 9,1–10,6 раз ($p < 0,001$) соответственно. У пациентов 3-й группы СПП составила 7,3–8,2 кПа, что на 40,4–57,7% выше контрольных значений, а F - 1,42–1,95 ($p < 0,001$).

Таблица 3

Корреляционная связь процессов фиброза печени с гемодинамическими изменениями в правом отделе сердца при различных гемодинамических фенотипах ХСН

Показатели	Контрольная группа, n=20	ХСН с низкой ФВЛЖ		ХСН с промежуточной ФВЛЖ		ХСН с сохраненной ФВЛЖ	
		II ФК n=22	III ФК n=19	II ФК n=18	III ФК n=20	II ФК n=21	III ФК n=23
Правое предсердие, мм (поперечный размер)	40,0 ± 0,3	44,2 ± 0,8***	48,8 ± 0,7*** ###	42,9 ± 0,7***	44,9 ± 0,7***≠	44,9 ± 0,5***	45,7 ± 0,7***
Правый желудочек, мм	27,0 ± 0,3	33,1 ± 0,8***	35,3 ± 0,5***≠	32,1 ± 0,9***	33,7 ± 0,8***	33,2 ± 0,7***	34,1 ± 0,8***
Левое предсердие, мм	34,5 ± 0,2	41,2 ± 0,7***	45,3 ± 0,5*** ###	40,1 ± 1,2***	42,1 ± 0,7***	40,6 ± 0,8***	42,0 ± 1,2***
НПВ, мм	19,9 ± 0,2	22,3 ± 0,3***	24,2 ± 0,3*** ###	21,8 ± 0,4***	22,7 ± 0,4***	21,7 ± 0,2***	22,9 ± 0,3*** #
Средний коллапс НПВ на вдохе, (>50%)	20, 100%	10, 45,4%	6, 31,6%	10, 55,6%	8, 40,0%	11, 52,4%	9, 39,1%
Среднее давление легочной артерии, мм.рт.ст.	15,5 ± 0,2	19,9 ± 0,9***	22,8 ± 0,6***≠	19,2 ± 1,1**	21,2 ± 0,8***	20,6 ± 0,8***	21,4 ± 0,8***
Относительная плотность печени, КПа	5,2 ± 0,1	7,2 ± 0,1***	8,2 ± 0,1*** ###	7,0 ± 0,1***	7,5 ± 0,1*** #	7,3 ± 0,1***	8,2 ± 0,1*** ###
Шкала Метавир (F ₀ – F ₄)	0,25 ± 0,1	1,45 ± 0,1	1,95 ± 0,1*** #	1,33 ± 0,1***	1,75 ± 0,1*** #	1,42 ± 0,1***	1,95 ± 0,1*** ###
Галектин – 3, нг/мл	8,6 ± 0,3	15,0 ± 0,6***	22,6 ± 1,1*** ###	16,1 ± 0,9***	23,8 ± 0,8*** ###	18,2 ± 1,0***	26,1 ± 1,0*** ###
Альдостерон, нг/мл	55,4 ± 4,7	374,9 ± 19,7***	552,5 ± 23,3*** ###	506,0 ± 20,3***	587,3 ± 8,8*** ###	518,0 ± 16,0***	601,4 ± 13,5*** ###

Примечание: НПВ – нижняя полая вена, кПа – килоПаскаль, * - достоверность различий показателей пациентов с ХСН ФК II и III по сравнению с референсными значениями: *- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; ≠ - достоверность различий показателей ХСН ФК II и III: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$.

При этом показатели Гал-3 и Альд увеличились в 2,1-3 и 9,4-10,9 раза соответственно, относительно контрольных значений ($p < 0,001$).

Таким образом, было установлено, что уровень фиброза в печени и активность нейрогормонов у всех трех групп пациентов возрастали с повышением ФК, что сопровождалось застоем в большом круге кровообращения и перегрузкой правых отделов сердца. ($p < 0,01$).

Таким образом, при различных гемодинамических фенотипах ХСН, активация нейрогормонов в организме, патологические отклонения в органах-мишенях, особенно фиброзные процессы в печени и гемодинамические изменения в портальной системе, перегрузка правых отделов сердца, застой в большом круге кровообращения и давление легочных артерий имеют свои различия. Так, венозный застой в большом круге кровообращения был более выражен у пациентов с низкой ФВЛЖ, чем у пациентов с промежуточным и сохраненным типом гемодинамики. У пациентов с промежуточной ФВЛЖ эти изменения проявились в промежуточной форме.

При изучении корреляции между эндотоксинемией, СПП и F у наблюдаемых пациентов была отмечена слабая ($p < 0,001$) в группе 1 и сильная положительная корреляция во 2-й и 3-й группах наблюдения ($p < 0,001$). Таким образом, между эндотоксинемией, диаметром воротной вены (ВВ) и давлением в легочной артерии (ДЛА) была обнаружена средняя и сильная ($p < 0,001$) корреляционная связь соответственно.

Таким образом, при различных гемодинамических фенотипах ХСН сывороточная эндотоксинемия наряду с рядом других нейрогормонов усугубляет течение заболевания, приводя к развитию патологических процессов в органах-мишенях, в частности, нарушению печеночной гемодинамики, венозному застою, активно участвует в развитии фиброзных процессов в печени вследствие нарушения гемодинамики печени, приводя к развитию неблагоприятных осложнений заболевания.

На следующем этапе пациенты были разделены на 2 группы, где пациентам 1-й группы были назначены препараты ливерин и микробаланс в совокупности с основным лечением, а пациенты 2-й группы получали стандартную терапию.

Через 3 месяца проспективного наблюдения у пациентов 1-й группы, получавших препарат микробаланса на основе стандартного лечения было обнаружено статистически значимое положительное изменение состава кишечной микрофлоры, в частности, наблюдалось увеличение количества Б, Л и Лп- форм эшерихий ($p < 0,000$), а количество Лн- форм эшерихий, Э, С и Г ($p < 0,000$) уменьшилось. Во 2-й группе наблюдения состав нормальной микрофлоры практически не изменился, наблюдалось увеличение только Лп-форм эшерихий ($p < 0,000$), количество Лн- форм эшерихий практически не изменилось, а Э, С и Г уменьшились ($p < 0,000$).

У пациентов 1-й группы дисбиоз III степени не установлен, уровень дисбиоза II степени снизился с 33,3 - 48,4 до 24,2 - 19,4%, уровень дисбактериоза I снизился с 35,5 - 39,4 до 48,5 - 64,5%, а доля нормобиоценоза увеличилась с 9,3 до 16,1%. У пациентов 2-й группы на фоне проведенного лечения отмечено незначительное положительное изменение состава кишечной микрофлоры.

На фоне проведенного лечения у пациентов 1-й группы показатель эндотоксина сыворотки крови снизился с 2,1 до 2,6 до 0,94 до 1,3 ЭБ / мл ($p < 0,001$). Это привело к статистически значимому снижению уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО. На фоне лечения уровень эндотоксина во 2-й группе наблюдения снизился с 2,3 до 2,5 до 2,0 до 2,1 ЭБ / мл, а также несколько снизились показатели провоспалительных цитокинов сыворотки крови. Несмотря на то, что в обеих группах было отмечено снижение показателей эндотоксина и провоспалительных цитокинов, у пациентов 1-й группы отмечено снижение эндотоксина в 3,1-4,2 раза, а провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО в 1,8 - 2,1; 2,2 - 2,4 и 1,4 - 2,1 раз по сравнению со 2-й группой соответственно (таблица 4).

Таблица 4

Динамика нейрогуморальных факторов сыворотки крови на фоне лечения у пациентов с ХСН

Показатели	1 - группа, n=64		2 - группа, n=59	
	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК
Эндотоксин, %	55,2	50,0	13,0	16,0
ИЛ-1,%	30,7	19,1	17,0	9,2
ИЛ-6,%	42,7	20,0	17,5	9,1
α -ФНО,%	37,0	25,0	26,7	12,0

Таким образом, применение просинбиотических препаратов на основе стандартного лечения в лечении пациентов с ХСН дает положительный эффект, в частности, улучшает микрофлору кишечника, приводя к уменьшению дисбактериоза кишечника и снижению выраженности эндотоксинемии в сыворотке крови. Это приводит к достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов - одних из основных факторов системного нейрогормонального комплекса в организме.

У пациентов 1-й группы, получавших ливерин, после 3-х месяцев проспективного наблюдения наблюдалось замедление скорости ремоделирования сердца ($p < 0,05$). Во 2-й группе наблюдения показатели ремоделирования сердца варьировали в статистически незначимой степени. Таким образом, улучшение показателей центральной гемодинамики под действием препарата ливерин у пациентов 1-й группы, достоверный регресс ГЛЖ, на наш взгляд, могут быть связаны со снижением фиброзных процессов в миокарде, улучшением диастолической функции левого желудочка.

На следующем этапе мы оценили влияние препарата ливерин на функцию правого желудочка и органов-мишеней, в частности на печень, изучая процессы кровообращения и фиброза у пациентов с ХСН.

На основании проведенного лечения у пациентов 1-й группы отмечалось снижение СПП с 7,0 – 7,8 до 6,3 - 7,4 кПа ($p < 0,01$), и F – с 1,3 - 1,9, до 0,9 – 1,5 ($p < 0,01$) соответственно. В этой же группе отмечено статистически значимое снижение уровней Гал-3 и Альд с 16,0 – 24,7 до 12,5 - 20,6 ($p < 0,01$) и с 459,2 - 577,6 до 417,2 - 504,6 нг/мл ($p < 0,05$) соответственно, концентрация от 459,2 - 577,6 до 417,2 - 504,6 нг / мл (r значительно снизилась до $< 0,05$).

Также были установлены обратимые процессы в большом круге кровообращения и правых отделах сердца. Кроме того, диаметр НПВ значительно уменьшился, а ее коллапс увеличился на 48,4–78,8% на фоне проведенной терапии ($p < 0,001$). ДЛА снизилось на 29,0%.

В 1-й группе наблюдения отмечалось увеличение показателей Vps и Ved в VP ($p < 0,001$). При этом наблюдалось снижение периферического сопротивления (RI) и индекса пульсации (PI) в печеночной артерии ($p < 0,001$), а также увеличение показателей Vps ($p < 0,05$) и Ved ($p < 0,001$). Улучшение кровообращения в печени на основе лечения можно объяснить замедлением процессов периваскулярного фиброза и периферического сосудистого сопротивления за счет снижения нейрогормональной активности.

Во 2-й группе на фоне лечения СПП снизилась с 7,3 до 7,6, до 7,2 до 7,5 кПа, а F с 1,5 - 1,7, до 1,4 - 1,6. В этой же группе уровни Гал-3 и Альд снизились с 17,0 - 23,9 до 15,7 - 22,0 и с 467,2 - 586,1 до 448,0 - 562,1 нг / мл соответственно. У пациентов с ФК II этой группы размеры правых отделов и левого желудочка сердца несколько уменьшились, а у пациентов с ФК III эти показатели увеличились. Несмотря на то, что диаметр НПВ на фоне проведенной терапии уменьшился с 22,0 до 21,0 ($p < 0,05$), однако показатель ее коллапса не изменился. На фоне проведенного лечения у пациентов с II ФК ХСН показатель ДЛА уменьшился с 20,6 до 20,3 мм. рт.ст., тогда как у пациентов с ФК III он увеличился с 21,7 до 22,0 мм рт.ст. Также на основании проведенного лечения количество пациентов с диагнозом ЛГ в группе пациентов с III ФК увеличилось на 5.

В этой же группе на фоне лечения наряду с увеличением диаметра VP ($p < 0,01$), наблюдалось снижение показателей Vps и Ved. В печеночной артерии наблюдалось увеличение RI и PI ($p < 0,001$), а также снижение показателей Vps и Ved.

На фоне лечения в 1-й группе показатели ШОКС и качества жизни пациентов колебались от 5,1 – 8,3 до 4,1 ($p < 0,01$) – 7,0 ($p < 0,001$) и снизились с 45,0 - 59,2 до 32,8 - 46,2 баллов ($p < 0,001$) соответственно, а толерантность к физическим нагрузкам увеличилась с 210,8 - 351,5 до 254,0 - 385,8 ($p < 0,001$) метров соответственно (таблица 5).

Таблица 5

Динамика клиничко- функционального состояния пациентов на фоне приема препаратов ливерин и микробаланс в совокупности со стандартной терапией

Показатели	ХСН II ФК, n=33		ХСН III ФК, n=31	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ШОКС, балл	5,1±0,2	4,1±0,2**	8,3±0,1	7,0±0,2***
Качество жизни, балл	45,0±1,1	32,8±1,1***	59,2±1,4	46,2±1,4***
Проба с 6 - минутной ходьбой, метр	351,5±6,4	385,8±6,5***	210,8±7,2	254,0±7,4***

Примечание: ШОКС – шкала оценки клинического состояния, 6 – МТХ – проба с 6- минутной ходьбой; * - достоверность показателей до и послелечения; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Во 2-й группе показатели ШОКС и качества жизни пациентов колебались от 5,1 - 7,9 до 4,5 ($p < 0,05$) - 7,5 и 45,7 - 54,4 до 39,8 - 48,2 ($p < 0,01$) баллов соответственно, а толерантность к физическим нагрузкам увеличилась с 210,8 - 351,5 до 254,0 - 385,8 ($p < 0,001$) метров соответственно (таблица 6).

Таблица 6

Динамика клинико- функционального состояния больных ХСН на фоне стандартной терапии

Показатели	ХСН II ФК, n=28		ХСН III ФК, n=31	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ШОКС, балл	5,1±0,1	4,5±0,2*	7,9±0,1	7,5±0,2
Качество жизни, балл	45,7±1,4	39,8±1,4**	54,4±1,7	48,2±1,4**
Проба с 6-минутной ходьбой, метр	350,0±6,5	371,1±6,6*	235,9±7,8	257,0±9,0

Таким образом, изменения кишечной микрофлоры, уменьшение нормальных облигатных анаэробных микроорганизмов и увеличение количества грамотрицательных микроорганизмов, усиление эндотоксинемии из-за нарушения кишечной проницаемости вследствие артериальной гипоксемии и венозного застоя увеличивают синтез провоспалительных цитокинов и ряда других биологически активных медиаторов. Альд и Гал-3 являются подобными медиаторами и вызывают активацию фиброзных процессов в сердечно-сосудистой системе и органах-мишенях. Следовательно, во время диастолы происходит нарушение расслабления полостей сердца, что приводит к напряжению правых отделов сердца под действием градиента объема и давления. Это приводит к венозному застою в большом круге кровообращения, артериальной гипоперфузии органов и тканей из-за повышенного периферического сопротивления, что приводит к дальнейшему усилению фиброзных процессов в органах-мишенях, особенно в печени. В результате этого кругового процесса застой в большом круге кровообращения приводит к развитию легочной гипертензии.

Действительно, у пациентов с ХСН применение антифибротического препарата ливерин и синбиотика микробаланс в совокупности со стандартной терапией уменьшает дисбактериоз кишечника и связанную с ним эндотоксинемию, снижает активность фиброзных процессов в органах и тканях, улучшает центральную и портальную гемодинамику, снижает развитие периваскулярного и интерстициального фиброза, обусловленного венозным застоем, приводит к снижению заболеваемости артериальной гипоксемией. Это улучшает клиническое состояние пациентов, качество жизни и повышает толерантность к физическим нагрузкам.

ВЫВОДЫ

По результатам докторской диссертации на тему «**Оценка роли фиброза печени и иммуно- воспалительных процессов, а также микробиоценоза кишечника в течении хронической сердечной недостаточности**» были сделаны следующие выводы:

1. Нарушения микрофлоры кишечника, снижение нормальных облигатных анаэробных микроорганизмов (бифидобактерий, лактобацилл и лактозапозитивных эшерихий) с 10^9 до 10^3 КОЕ/г, а также увеличение условно-патогенной микрофлоры, в частности грамотрицательных бактерий (лактозонегативных эшерихий, энтеробактерий, стафилококков и грибов) с 10^{0-3} до 10^8 КОЕ/г наиболее ярко было выражено у пациентов с ХСН с низкой ФВЛЖ.

2. Было доказано, что степень дисбактериоза кишечника у пациентов с ХСН прямо пропорционально увеличению сывороточных эндотоксинов и провоспалительных цитокинов.

3. Доказано, что наряду с активацией нейроромонов в неблагоприятном течении ХСН важную роль играют эндотоксины и провоспалительные цитокины, а это, в свою очередь, показывает наличие положительной корреляционной связи между ними и тяжестью течения заболевания.

4. Обосновано параллельное повышение уровня эндотоксина и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в сочетании с венозным застоем печени, замедлением артериального кровотока, повышением периферического сопротивления и индекса пульсации, а также фиброзными процессами в печени у пациентов с ХСН.

5. Обнаружена корреляционная взаимосвязь активности процессов фиброза печени у пациентов с ХСН с увеличением сывороточного галектина-3 и альдостерона, а эластография печени играет важную роль в ранней диагностике фиброза печени.

6. Установлена корреляционная взаимосвязь между внутрисердечной гемодинамикой и ультразвуковой картиной печени, а эти патологические изменения, в свою очередь, были тесно связаны с гемодинамическими фенотипами заболевания.

7. Доказано, что развитие легочной гипертензии у пациентов с ХСН связано не только с патологическим ремоделированием ЛЖ, но также с повышением давления и объемного напряжения правых отделов сердца, выраженным застоем в большом круге кровообращения и эти процессы прямо пропорциональны показателям эндотоксинемии.

8. Доказано, что применение препаратов ливерин и микробаланс в дополнение к стандартной терапии ХСН снижает уровень эндотоксинемии, провоспалительных цитокинов и биологических маркеров- галектина-3 и альдостерона, участвующих в метаболизме коллагена, снижает активацию патологических процессов в органах-мишенях, в частности, фиброза печени и нормализует микрофлору кишечника.

9. На основании проведенного лечения было отмечено улучшение клинического состояния больных, улучшение качества жизни и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ERNAZAROV MUHAMMAD MURODULLOEVICH

**ASSESSMENT OF THE ROLE OF LIVER FIBROSIS AND IMMUNO-
INFLAMMATORY PROCESSES, AS WELL AS INTESTINAL
MICROBIOCENOSIS DURING CHRONIC HEART FAILURE**

14.00.05 – Internal disease

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2021.2PhD/Tib1887.

The dissertation was prepared at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages 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: Kurbanov Abdukodir Kenjaevich
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: Razokhodjaeva Gulnara Axmedovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Karimov Mirvosit Mirvosikovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: Center for the Development of Professional
Qualifications of Medical Workers

The defense of the dissertation will take place on «28» 09 2021, at 13⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. 786). (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «11» September 2021 year.
(mailing report №. _____ on « _____ » _____ 2021 year).



A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council awarding
scientific degrees, Doctor of Medical Sciences,
Professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council
awarding scientific degrees, Doctor of Medical
Sciences, Docent

L.T. Daminova
Chairman of the Scientific Seminar under the
Scientific Council awarding scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study consisted in assessing the effect of disorders of the intestinal microflora on the immune-inflammatory system in patients with CHF, as well as in studying their relationship with remodeling of the heart and liver and improving alternative methods of treating this pathology.

Object of study: there were 123 patients with II and III functional classes of CHF, which developed against the background of ischemic heart disease and hypertension, as well as 20 healthy volunteers.

The scientific novelty of the research is as follows:

it was found that the degree of disturbance of the intestinal microflora in patients with CHF correlates with an increase in endotoxemia, proinflammatory cytokines and fibrosis markers in the body, and this process is justified by a strong positive correlation between the above processes and an increase in CHF FC;

a correlation was established between intracardiac hemodynamics and the ultrasound picture of the liver in various hemodynamic phenotypes of CHF, in which it was proved that an increase in the level of endotoxin, Galectin-3, Aldosterone and pro-inflammatory cytokines in the serum is directly proportional to an increase in the processes of heart remodeling and liver fibrosis;

the importance of determining the amount of Galectin-3 and Aldosterone in the blood serum and conducting liver elastography for the early diagnosis of liver fibrosis has been substantiated;

it has been shown that the use of Liverin microbalance drugs along with standard CHF therapy reduces endotoxemia, the level of pro-inflammatory cytokines and Galectin-3 and Aldosterone, and also reduces the activity of fibrotic processes in the heart and liver and normalizes the intestinal microflora.

Implementation of research results.

Based on the results obtained in the course of a scientific study to assess the role of liver fibrosis, immune-inflammatory processes and intestinal microbiocenosis during chronic heart failure:

The methodological recommendation "Algorithm for early detection of fibrotic processes in the liver in chronic heart failure" was approved (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-r / 473 dated 06/10/2021). This guide explains the differentiation of target organs in different hemodynamic phenotypes of CHF, in particular, the central hemodynamics of the liver and fibrotic processes in it, the importance of ultrasound and liver elastography in the early diagnosis of these changes.

The results of the use of liverin and microbalance in combination with standard therapy for various hemodynamic phenotypes of CHF, as well as data on the determination of the relationship of intestinal microflora, immune-inflammatory processes and liver fibrosis, were introduced into practice in the departments of cardiology and cardiac rehabilitation of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy, as well as in the 2nd Central Clinical Hospital of the Main Directorate of Medicine under the Ministry of Health (Certificate of the Ministry of Health No. 08-09/9997 dated August 11, 2021). Based on the

results obtained, it is possible to alternatively treat various hemodynamic phenotypes of CHF, reduce the activity of fibrotic processes that are important in the onset and course of the disease, improve the clinical condition and quality of life of patients.

The structure and scope of the thesis: The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion, practical recommendations and a bibliography. The volume of the thesis is 102 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Курбонов А.К., Гадаев А.Г., Нуриллаева Н.М., Эрназаров М.М., Насретденова Д.О. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами// Российский кардиологический журнал. – 2020. - №25. – С. 95 -103.

2. Гадаев А.Г., Курбонов А.К., Туракулов Р.И., Эрназаров М.М. Сурункали юрак етишмовчилиги кечишида жигар функционал ҳолати аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2019. - № 4, - С. 88 - 93.

3. Гадаев А.Г., Курбонов А.К., Туракулов Р.И., Эрназаров М.М., Сурункали юрак етишмовчилиги кечишида иммун яллиғланиш ҳамда ичак микробиоцинозининг аҳамияти // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. - 2019. - №2. – С. 14 – 17.

4. Гадаев А.Г., Эрназаров М.М., Курбонов А.К., Рахимова М.Э. Роль эндотоксинемии и провоспалительных цитокинов в течении различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности. Актуальные аспекты медицинской деятельности: сборник статей I Международной научно-практической конференции 21 июня 2021 года. Киров – Самарканд. - С. 277 - 282.

5. Kurbonov A.K., Gadaev A.G., Ernazarov M.M., Turakulov.R.I. The importance of intestinal microbiota and edotoxemia in the development and course of various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure // Central Asian Journal of Medicine. - 2021, Vol. 2021: Iss. 2, Article 2., P. 20 - 37. ISSN: 2181-1326 (Uzbekistan Research Online).

6. Gadaev A.G., Kurbonov A.K., Ernazarov M.M., Rahimova M.E. Evaluation of the effectiveness of liverin in the complex treatment of various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure // Central Asian Journal of Medicine. - 2021, Vol. 2021: Iss. 2, Article 4., P. 49 - 65. ISSN: 2181-1326 (Uzbekistan Research Online).

II бўлим (II часть; II part)

7. Эрназаров М.М., Курбонов А.К., Гадаев А.Г. Сурункали юрак етишмовчилигида жигардаги фиброз жараёнларини эрта аниқлаш алгоритми: Услубий тавсиянома – Тошкент, 2021, - 30 бет.

8. Туракулов Р.И., Эрназаров М.М., Сайфуллаев М.Б., Гадаева Н.А., Худойбердиева Ж. Сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечишида яллиғланиш олди цитокинлари ва эритропоедин ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш // Сборник материалов Республиканской конференции

с международным участием современная нефрология: Сегодня и завтра 27 ноября 2020 года С.91

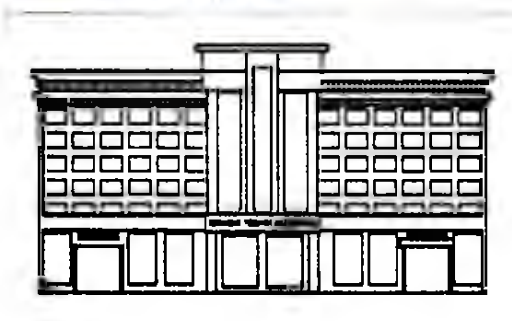
9. Пирматова Н.В., Эрназаров М.М., Ибрагимов У.Д., Сайфуллаев М.Б. Исследование насыщаемости крови кислородом у больных хронической сердечной недостаточности, перенесших COVID-19 // Сборник материалов Республиканской конференции с международным участием современная нефрология: Сегодня и завтра 27 ноября 2020 года С.72

10. Гадаев А.Г., Эрназаров М.М., Пирматова Н.В., Ибрагимов У.Д., Гадаева Н.А., Кучкаров Х.Ш. Ретроспективное изучение историй болезни пациентов перенесших COVID-19// Сборник материалов Республиканской конференции с международным участием современная нефрология: Сегодня и завтра 27 ноября 2020 года С.29

11. Гадаев А.Г., Эрназаров М.М., Курбонов А.К., Туракулов Р.И. Evaluation of the effectiveness of liverin in the complex treatment of various hemodynamic phenotypes of chronic heart failure. Scientific Collection interconf № 62 june 2021. Ottawa. Canada 18-19 june 2021. P-344.

12. Гадаев А.Г., Туракулов Р.И., Эрназаров М.М., Early diagnostics of cardiogenic liver damage in patientis with chronic heart failure and estimation of the effectiveness of treatment with liverin. EXPERIMENTAL AND THEIRITICAL RESEARCH IN MODERN SCIENCE.№ 68. JULY 2021. KISHINEV. MOLDAVA 26-28.07.2021. p-159.

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



MUNARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 10 сентября 2021 года
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1144 -2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru