

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМий-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

РАСУЛОВА ЗУЛФИЯ ДАДАЕВНА

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАРНИНГ
ФУНКЦИЯСИНИ ВА НЕЙРОГУМОРАЛ ТИЗИМЛАРНИНГ
КЎРСАТКИЧЛАРИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ДИАГНОСТИКА
ВА ФАРМАКОТЕРАПИЯГА ЁНДАШУВНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.06 – Кардиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Расулова Зулфия Дадаевна

Сурункали юрак етишмовчилигида буйракларнинг функциясини ва нейрогуморал тизимларнинг кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда диагностика ва фармакотерапияга ёндашувни ишлаб чиқиш..... 3

Расулова Зулфия Дадаевна

Разработка подходов к диагностике и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности с учетом показателей нейрогуморальных систем и функции почек 25

Rasulova Zulfiya Dadaevna

Development of approaches to diagnostics and pharmacotherapy of chronic heart failure, taking into account indicators of neurohormonal systems and renal function..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 49

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМий-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

РАСУЛОВА ЗУЛФИЯ ДАДАЕВНА

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАРНИНГ
ФУНКЦИЯСИНИ ВА НЕЙРОГУМОРАЛ ТИЗИМЛАРНИНГ
КЎРСАТКИЧЛАРИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ДИАГНОСТИКА
ВА ФАРМАКОТЕРАПИЯГА ЁНДАШУВНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.06 – Кардиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib48 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб саҳифаси (www.tipme.uz) ҳамда «ZiyoNet» (www.ziyo.net) тармоғига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Камилова Умида Кабировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Мамедов Мехман Ниязович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Абдуллаев Тимур Атаназарович
тиббиёт фанлари доктори

Мухамедова Муяссар Гафурджановна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

А.И. Евдокимов номидаги Москва
давлат тиббиёт-стоматология Университети
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашининг 2018 йил «___»_____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44); e-mail: info@tipme.uz, Тошкент врачлар малакасини ошириш институти мажлислар зали.)

Диссертация билан Тошкент врачлар малакасини ошириш институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани Паркент кўчаси 51-уй. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44.

Диссертация автореферати 2018 йил «___»_____да тарқатилди.
(2018 йил «___»_____даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

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

Р.Д.Курбанов

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

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) юрак-қон тизимининг кўп тарқалган, тараққий этувчи ва прогностик нохуш касалликларидан бири ҳисобланади, унинг ижтимоий аҳамияти беморлар ўлим даражасининг юқорилиги, госпитализация учун кўпроқ сабаб бўлиши, ҳаёт сифати (ХС)нинг ёмонлашуви ва ҳаётга лаёқатлилигининг чекланиши билан тавсифланади. Охирги тавсияномалар (2016) маълумотларига кўра «ривожланган мамлакатларда катта ёшдаги аҳолининг 1–2%и ЮЕга эга»¹. СЮЕ бор беморларда буйраклар дисфункцияси мавжудлиги нохуш клиник оқибат предиктори бўлиб ҳисобланади, унинг СЮЕда тарқалганлиги 25–60%гачани ташкил қилади. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) популяциясида коптокча фильтрацияси тезлиги (КФТ)нинг пасайиши нохуш прогноз маркери сифатида баҳоланади: «КФТ<60 мл/дақ./1,73м² бўлганда ўлим ҳавфи 2,1 маротабага ортади, буйрак етишмовчилиги (БЕ) мавжудлигида ЧҚ систолик функцияси пасайиши беморлар ўлими ҳавфини 3,8 мартага оширади»².

Жаҳонда СЮЕ бор беморларни ташхислаш, эрта аниқлашда янгича ёндашувлар ва даволаш тактикасининг натижалари бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. СЮЕни эрта аниқлашда долзарб диагностика ёндашувни ишлаб чиқиш мақсадида нейрогуморал, клиник-гемодинамик, юрак-қон томир ремоделланиши кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда СЮЕда буйраклар ҳолати кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш муҳимдир. СЮЕда буйраклар дисфункциясини эрта диагностика қилиш мезонларини такомиллаштириш, буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда СЮЕни ривожланиб бориши ва кечишини прогнозлашнинг математик усулини ишлаб чиқиш ва буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда дифференциал фармакотерапияга замонавий ёндашувни оптималлаштириш ҳозирги кунда долзарб масалалардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатишни тубдан яхшилашга қаратилган кенг қамровли тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017–2021 йилларга мўлжалланган бешта устувор йўналишлар бўйича ҳаракатлар стратегиясида «соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга қаратилган дастлабки бўғини, тез ва шошилишч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, аҳолининг соғлом турмуш тарзини шакллантириш, ва аҳоли касалланиш кўрсаткичларини

¹ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. European Heart Journal, 2016; 37 (27): 2129-2200.

² Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International (Suppl.), 2013; 3: 1-150.

пасайтиришни таъминлаш ва аҳоли ҳаёт давомийлигини узайтириш»³ каби вазифалар белгилаб берилган. Кардиология соҳасини изчил ривожлантириш, юрак-қон томир касалликларини олдини олиш, ҳавф омилларини эрта аниқлаш ва касалликни даволашда фармакотерапевтик самарадорликни ошириш, шу жумладан СЮЕ эрта ташхислаш, касаллик клиник кечишини прогнозлаш, даволаш чораларини ишлаб чиқиш ва бунинг натижасида касалланиш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш, бемор ҳаёт сифати ва прогнозини яхшилаш устувор аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентнинг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» Фармони билан тасдиқланган, Ўзбекистон Республикаси Президентнинг 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ва бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажариш учун диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши бўйича бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁴.

СЮЕ ва буйраклар дисфункциясини ташхислаш ҳамда даволашга янги ёндашувларни ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказларида ва олий ўқув юртларида, жумладан, Johns Hopkins University, Maryland (АҚШ), University of California Davis (АҚШ), University of Colorado (АҚШ), Meander Medical Centre (Нидерландия); National Heart and Lung Institute, Imperial College London and Royal Brompton Hospital (Буюк Британия); France Paris Descartes University (Франция), Charité-University Medical Centre, Campus Virchow-Klinikum (Германия), В.А. Алмазов номидаги Миллий тиббиёт текшириш маркази (Россия Федерацияси), А.Л. Мясников номидаги Кардиология институти (Россия Федерацияси), Россия Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Давлат Профилактик тиббиёт илмий-текшириш маркази ФДБМда (Россия Федерацияси) олиб борилади.

СЮЕ билан хасталанган беморларни даволашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: СЮЕ оғирлик даражаси ва буйраклар функцияси бузилиши ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланган (Республика

³ 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси

⁴ Диссертация мавзуси бўйича чет эл илмий тадқиқотлари мунозараси: <https://www.webmd.com/heart-disease/guide-heart-failure>; <https://www.escardio.org>; <https://www.nhs.uk/conditions/heart-failure/diagnosis/>; <https://emedicine.medscape.com/article/163062-treatment>.

«Кардиология» илмий-амалий маркази, Беларусь Республикаси); юрак етишмовчилиги клиник кечиши ва унинг гемодинамикага ҳамда буйраклар функциясига таъсири орасидаги ўзаро боғлиқлик, СЮЕ бор беморларда диагностика ва даволашни оптималлаштириш мақсадида нейрогуморал омилларнинг аҳамияти баҳоланган (University of Chicago, USA; Tianjin Medical University, China).

Ҳозирги вақтда дунёда СЮЕ эрта ташхислашни мақбуллаштириш ва даволаш самарадорлигини ошириш бўйича бир қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: буйраклар дисфункциясининг эрта диагностик маркёрларини, нейрогуморал омилларнинг юрак ва буйрак дисфункцияси билан боғлиқлигини замонавий усуллар билан аниқлаш; нейрогуморал омиллар ва буйрак дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда касалликни эрта ташхислаш ва даволаш тамойилларини ишлаб чиқиш; касалликни даволашда фармакотерапевтик самарадорликни оширишни ва бунинг натижасида касаллик клиник кечишини ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш; СЮЕ ва буйрак дисфункцияси ривожланиш хавфини прогнозлашни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. СЮЕда патогенетик механизмларни ўрганишга ва даволаш-реабилитацион чора-тадбирларни оптималлаштиришга кўплаб олимларнинг илмий ишлари бағишланган (Cheng R.K. et al., 2014; Eshtehardi P. et al., 2015; Мамедов М.Н. ва ҳаммуал., 2017). Буйраклар дисфункцияси (БД) СЮЕ бор беморларда прогнозини ва яшаб қолиш даражасини ёмонлаштиради (Plischke M. et al., 2013; Sarnak M.J. et al., 2015; Reid R. et al., 2015).

СЮЕда КФТнинг пасайиши ва креатинин (Кр) даражасининг ошиши чап қоринча отилиш фракцияси (ЧҚ ОФ) каби, нохуш прогнознинг мустақил белгилари сифатида кўрилади (Lesley A.I. et al. 2012; Кузьмин О.Б., 2015). Гиперферментурия, яъни пешобда аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), ишқорий фосфатаза (ИФ) каби ферментлар даражасининг ортиши буйраклар тубуляр аппаратлари дисфункциясини тавсифлайди, бу ҳолат буйраклар дисфункциясига олиб келувчи бир қатор юрак билан боғлиқ бўлмаган касалликларда ва буйраклар хасталикларида баҳоланган (Бабинцева А.Г., 2016). Сурункали буйраклар касаллиги (СБК) билан бирга кечадиган СЮЕда, шунингдек, буйраклар дисфункциясининг эрта предикторлари сифатида цистатин С ва β 2-микроглобулин роли аниқланган (Gao Y. et al., 2013; Кравчун П.Г. и соав., 2012).

СЮЕ билан бирга кечадиган СБК бор беморларда даволаш стратегияси дори препаратларининг нефропротектив самарадорлигига асосланиши зарур. Ангиотензин ўзгартирувчи фермент ингибиторлар (АЎФИ) самарадорлиги бўйича бир қатор тадқиқотлар натижалари мутлақо бошқача натижаларга эга: ушбу препаратларнинг қўлланилиши буйраклар функцияси нормал бўлган шахсларга нисбатан анча самарали бўлган (Molitoris B. 2012, Breit M., 2016).

Охирги йилларда эришилган ютуқларга қарамай, СЮЕни диагностика ва даволаш бўйича долзарб муаммолар мавжуд. БД ва СЮЕнинг бирга кечиши терапевтик ёндашувни аниқлашда жиддий муаммоларни юзага келтириб чиқаради, терапевтик ёндашув эса бу икки коморбид ҳолатларда нефропротектив йўналишда бўлиши лозим (Molitoris B. et al., 2014; Ефремова Е.В. ва ҳаммуал, 2015). АЎФИ ва ангиотензин II рецепторлари антагонистлари (АРА) кардиоваскуляр континуумнинг турли босқичларида, жумладан, СЮЕ шаклланишида, турли этиологияли нефропатияларда тавсия этилади, улар органопротектор самара кўрсатади ва клиник прогнозни яхшилайти (Lambers H.J., 2015, Kiernan M.S., 2015). Уларнинг яшаб қолиш даражаси ва ЮЕ декомпенсацияси билан боғлиқ қайта госпитализациялар ҳавфи муносабатида ижобий таъсири тасдиқланган факт ҳисобланади (Hern B.S., 2012; Eshtehardi P., 2015). Шу билан бирга уларнинг кардиоренал синдром (КРС)даги ролига бағишланган махсус қиёсий тадқиқотлар ўтказилмаган. СЮЕ ва СБК бағишланган тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилганда РААТни сурункали нейрогуморал қамали ижобий самараси КРС пайдо бўлиши ҳавфини камайтиришда юзаки аниқлаган, лекин СЮЕда бу изланишлар камроқ олиб борилган.

Ўзбекистонда СЮЕ муаммоси бўйича Р.Д. Курбанов, А.Г. Гадаев, Т.А. Абдуллаев, У.К. Камилова ва б. илмий изланишлар олиб бормоқдалар. Аввал нейрогуморал ва генетик омилларнинг эндотелий дисфункцияси, СЮЕ прогнози ҳамда клиник кечишига таъсири аниқланган (Р.Д. Курбанов, 2016; У.К. Камилова, 2016). Бироқ, СЮЕ бор беморларнинг буйраклар функционал ҳолати кўрсаткичлари ва нейрогуморал омиллар билан боғлиқлигини ҳисобга олган фармакотерапияси бўйича ягона фикр мавжуд эмас. СЮЕ да буйракларнинг тубулоинтерстициал аппарати фаолиятини буйраклар гемодинамикаси ҳолатини, юрак систолик ва диастолик дисфункциясини ўрганиш БД эрта диагностикаси касалликнинг ривожланиб бориши ва нохуш кечишини прогнозлаш, ҳамда касалликни профилактикаси, ва даволашнинг самарали тактикасини аниқлашга имкон беради.

Юқорида баён қилинганлар муносабати билан замонавий кардиологиянинг долзарб муаммоси бўлиб буйраклар дисфункцияси ва кўрсаткичларини, касалликнинг клиник кечиши хусусиятларини ва нейрогуморал омилларни ҳисобга олган ҳолда СЮЕ бор беморлар фармакотерапиясини оптималлаштириш ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг АДСС 15.5-сон «Буйракларнинг функционал ҳолатини нейрогуморал кўрсаткичларини ва юрак-қон томир ҳавфини прогнозлашни ҳисобга олган ҳолда сурункали юрак етишмовчилиги

фармакотерапиясини ишлаб чиқиш ва оптималлаштириш» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади СЮЕ бор беморларда буйракларнинг функциясини ва нейрогуморал тизимларнинг кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда эрта диагностикасини такомиллаштириш ва фармакотерапияга ёндашувни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

беморлар клиник ҳолатини, ҳаёт сифатини ва СЮЕ бор беморларнинг жисмоний зўриқишларга чидамлилигини баҳолаш;

СЮЕ бор беморларда чап қоринча ремоделланиши жараёнларини – систолик, диастолик функциялар бузилиши, ремоделланиш турлари аниқлаш;

СЮЕ бор беморларда нейрогуморал омилларни (норадреналин (НА), мия НУП (МНУП) ва альдостерон (Ал)) таҳлил қилиш;

СЮЕ бор беморларда касалликнинг клиник кечиши, нейрогуморал омиллар даражаси, гемодинамик кўрсаткичлар ва буйракларнинг функционал ҳолати ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш;

буйракларнинг функционал ҳолатини, буйракларда қон томир-тўқима ҳисобга олган ҳолда СЮЕ бор беморларда диагностикага ёндашувни ишлаб чиқиш;

нейрогуморал, гемодинамик кўрсаткичларни, буйракларнинг функционал ҳолатини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ бор беморлар фармакотерапиясининг оптималлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида стационар шароитда даволанаётган юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва I-III ФС СЮЕ бор 223 нафар бемор танланган.

Тадқиқотнинг предмети мия натрийуретик пептид, альдостерон ва норадреналин миқдорий иммунофермент таҳлил ёрдамида аниқлаш учун веноз қон ва зардоб, биокимёвий усул ёрдамида ферментлар даражасини аниқлаш учун эрталабки пешоб ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий, иммунофермент, инструментал, статистик услублар қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор СЮЕ бор беморларда БДнинг эрта маркерлари ва буйраклар қон оқими кўрсаткичларининг салбийлашуви буйраклар тубулоэпителиал аппарати шикастланишининг эрта прогностик предикторлари сифатида асосланган;

СЮЕ бор беморларда касаллик клиник кечиши хусусиятлари, нейрогуморал омиллар (НА, МНУП, Ал) миқдори ва чап қоринча ремоделланиши (ЧҚР) кўрсаткичлари БД параметрлари (КФТ ва ферментурия) даражасига боғлиқлиги исботланган;

илк бор СЮЕ бор беморларда буйракларнинг функционал ҳолатининг уйқу ва буйраклар артериялари гемодинамик кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги исботланган;

илк бор СЮЕ I-III ФС бор беморларда лизиноприл ва лозартаннинг нейрогуморал омиллар ва буйракларнинг функционал ҳолатига, буйраклар қон оқими кўрсаткичлари ҳамда юрак-қон томир ремоделланиши жараёнларига қиёсий самарадорлиги асосланган;

буйраклар функцияси бузилишларини ва нейрогуморал омилларни ҳисобга олган ҳолда СЮЕни даволашга ёндашув такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

СЮЕ бор беморларда Кр ортиши, КФТ пасайиши, ферментурия ортиши, буйраклар қон оқими ёмонлашуви билан тавсифланувчи буйраклар функциясининг субклиник бузилишларини эрта ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

СЮЕ бор беморларда нейрогуморал тизим бузилишларини ҳисобга олган ҳолда буйраклар дисфункциясини эрта аниқлаш, юрак-қон томир асоратлари ривожланишини ўз вақтида прогнозлаш, юрак-қон томир ҳавфини баҳолаш ва нефропротектив хусусиятларга эга дори воситаларини қўллаш ёрдамида дифференциал даволаш чора-тадбирлари механизми такомиллаштирилган;

юрак-қон томир ремоделланиши ва буйраклар функционал ҳолати кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ ривожланиб бориши ва нохуш кечишини прогнозлашни баҳолашнинг математик усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган тажриба натижалари билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, СЮЕ бор беморларда клиник-функционал, нейрогуморал кўрсаткичлар ва юрак-қон томир ремоделланиши жараёнларининг ўзаро боғлиқлик механизмларини ўрганишга катта хисса қўшади, буйраклар тубулоэпителиал аппарати шикастланишининг эрта предикторлари аниқлаш ва касалликни терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш, шунингдек СЮЕ бор беморларда буйраклар дисфункциясини эрта диагностик ва даволаш тўғрисидаги назарий ва амалий билимларни такомиллаштириш имконини бериш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, СЮЕ бор беморларда буйраклар дисфункциясини эрта аниқлаш юрак-қон томир ҳавфи ривожланишини ўз вақтида прогноз қилиши ва нефропротектив

хусусиятларга эга дори препаратларини қўллаш орқали, касалликни эрта аниқлаш ва даволашни оптималлаштириш услуги ишлаб чиқилган. Юрак-қон томир ремоделланиши ва буйракларнинг функционал ҳолати кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда математик дастур ишлаб чиқилган бўлиб, у СЮЕ бор беморларда касаллик кечишини яхшилаш, СЮЕни ҳам, БДни ҳам ривожланиб боришининг олдини олиш, госпитализациялар сонини камайтириш, даволаш муддатларини қисқартириш ва иккиламчи асоратлар ривожланиши олдини олиш, яъни умуман прогнозни ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. СЮЕ бор беморларда буйраклар дисфункциясининг эрта аниқлашда янгича ёндашувлар ва дифференциал даволаш тактикаси тамойилларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиб боришини прогнозлаш усули» ихтирога учун патент олинган (№ IAP 05544). Ушбу патент сурункали юрак етишмовчилиги ривожланиб боришини ва салбий кечишини прогнозлашни математик усулда баҳолашга имкон беради;

«Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини баҳолаш» номли услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 7 мартдаги 8н-з/30-сон хулосаси). Мазкур услубий қўлланма СЮЕ бор беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини баҳолаш ва буйраклар дисфункциясининг олдини олиш чоратadbирларини такомиллаштириш имконини беради;

СЮЕ бор беморларда буйраклар дисфункциясининг эрта предикторларини баҳолаш ва терапевтик ёндашувни оптималлаштириш бўйича олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалига, жумладан Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент ва Бухоро вилоят қўп тармоқли тиббиёт марказлари амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 7 мартдаги 8н-з/30-сон хулосаси). Илмий натижаларнинг амалиётга тадбиқ қилиниши СЮЕ бор беморларни эрта аниқлашга ва касаллик кечишини яхшиланишига, асоратларнинг олдини олишга, госпитализациялар сонини ва даволаш давомийлигини 1,5 мартага камайтиришга имкон берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 20 та илмий-амалий анжуман, жумладан, 16 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 82 та илмий иш нашр қилиниб, улардан 14 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шундан 4 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган, «Буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган

ҳолда сурункали юрак етишмовчилигининг ривожланиб боришини прогнозлаш усули» мавзусида ихтиро учун патент олинган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 6 асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 188 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯ ИШИНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг 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 аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Буйраклар дисфункцияси билан бирга СЮЕ нинг замонавий патогенетик жиҳатлари ва фармакотерапияси тамойиллари»** деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда юрак-қон томир тизими ремоделланиши, сурункали юрак етишмовчилиги патогенезида нейрогуморал омиллар роли, сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини ўрганиш, СЮЕ ва БД бор беморларда фармакотерапия - АЎФИ ва АРАни қўллаш бўйича тадқиқотларнинг таҳлили билан бирга адабиётлар мунозараси келтирилган.

Диссертациянинг **«СЮЕда буйракларнинг функциясини ва нейрогуморал кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда диагностика ва фармакотерапияга ёндашувни ишлаб чиқишни баҳолаш методологияси ва баҳолаш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва фойдаланилган усуллар, шунингдек, тадқиқот натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар тавсифланган.

Ушбу тадқиқотга Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида стационар шароитда даволанаётган 223 нафар ЮИК ва СЮЕ I-III ФС билан касалланган бемор киритилиб, дастлабки даврда ва даволашдан 6 ойдан кейин текширилди. Биринчи (I) гуруҳни I ФС (28 та), II ФС (51 та) ва III ФС (39 та бемор) СЮЕ бор жами 118 нафар бемор ташкил қилиб, улар стандарт терапия фонида лизиноприл қабул қилганлар; иккинчи (II) гуруҳни I ФС (22 та), II ФС (49 та) ва III ФС (34 та бемор) СЮЕ бор жами 105 нафар бемор ташкил қилиб, улар 6 ой давомида стандарт терапия фонида лозартан қабул қилганлар. Лизиноприл дозаси суткасига 5-10 мггача титрланди (препаратнинг ўртача дозаси $7,8 \pm 2,6$ мгни ташкил қилди), лозартан дозаси суткасига 50-100 мггача

титрланди (препаратнинг ўртача дозаси $76,3 \pm 25,6$ мгни ташкил қилди). Беморларнинг ўртача ёши $62,3 \pm 5,6$ ни ташкил қилди. Гуруҳлар беморларнинг ёши, жинси ва ёндош касалликлар бўйича ажратилди. Шунингдек барча беморлар хКФТ бўйича ҳам 2 гуруҳга бўлинди: СБКнинг 3 босқичига мос келадиган $30 < \text{хКФТ} \leq 60$ мл/дақ./ $1,73\text{м}^2$ бўлган – 67 нафар бемор (29 нафари 1 гуруҳда, 38 нафар бемор – 2 гуруҳда), ва $\text{хКФТ} > 60$ мл/дақ./ $1,73\text{м}^2$ бўлган – 156 нафар бемор (89 нафари 1 гуруҳда, 67 нафар бемор – 2 гуруҳда). СБКнинг 3 босқичи бор беморлар: 54 нафари (80,6%) СБКнинг 3А босқичи, ва 13 нафар (19,4%) СБКнинг 3Б босқичи бўлган беморлардан иборат.

Назорат гуруҳини эркак жинсига мансуб 20 нафар ёши бўйича асосий гуруҳ билан таққослаш мумкин бўлган, юрак-қон томир ва буйрақлар касалликлари бўлмаган ихтиёрий шахслар ташкил қилган. Стандарт терапия схемасига қуйидагилар киритилди: бета-блокаторлар – бисопролол суткасига 5–10 мг дозада, антиагрегантлар, статинлар 78%, II ва III ФС беморларида спиронолактон суткасига 25–50 мг дозада ва халқали диуретиклар қисқа курслар билан кўрсатмалар бўйича.

Беморлар клиник ҳолатини баҳолаш олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС), клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ) натижалари бўйича ўтказилди, ЮЕ симптомлари ифодаланганлигини Г.Е. Гендлин ва Е.В. Самсонов томонидан модификацияланган «Ҳаёт сифати индекси» (2000) сўровномаси ёрдамида баҳоланди, ҳаёт сифати (ХС) «ЮЕ да ҳаёт сифатининг Миннесота сўровномаси» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) ёрдамида аниқланди. Юрак-қон томир тизими ремоделланишини баҳолаш учун эхокардиография (ЭхоКГ), умумий уйқу артерияси (УУА) даражасида доплерография ўтказилди. Буйрақларнинг функционал ҳолатини баҳолаш учун қон зардобдаги креатинин (Кр) ва пешобдаги ферментлар (АЛТ, АСТ, ИФ) бошланғич даврда ва даволаш динамикасида аниқланди, креатинин клиренси Кокрофт-Гаулт (КрК) ва КФТ MDRD формуласи (хКФТ) бўйича ҳисоблаб чиқарилди. II-III ФС СЮЕ бор беморлар ($n=46$) нинг нейрогормонал статусини иммунофермент услуб орқали қон зардобдаги МНУП, альдостерон, норадреналин миқдори бўйича аниқланди.

Буйрақлар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ кечишини прогнозлаш кўрсаткичлари аҳамиятини баҳолаш учун Байес формуласига асосланган алгоритмларни қўллаган ҳолда эҳтимоллик ёндашуви билан бирга образларни таниш назариясига асосланган услуб (қайтар эҳтимоллик тўғрисидаги теорема ёки гипотезалар теоремаси), Вальднинг кетма-кетлик статистик таҳлили услуби, А.А. Генкин ва Е.В. Гублер (1964) томонидан ишлаб чиқилган биология ва тиббиётда қўллаш учун мўлжалланган бир хил бўлмаган кетма-кетлик муолажаси услуби қўлланилган.

Натижаларнинг статистик ишлови учун Microsoft Office Excel – 2013 дастурий пакет, шунингдек, статистик ишловлар функциялари киритилган STATISTICA-6,0 дастури қўлланилган. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик бирлигини (М), ўртача квадратик чекланишни (SD), ўртача

бирлик стандарт хатосини (m), нисбий катталикларни (тезланиш, %) ҳисоблаб чиққан ҳолда статистиканинг параметрик ва нопараметрик услублари қўлланилди, ўртача катталикларни таққослаганда олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти Стьюдент мезони (t) бўйича аниқланган ҳамда тақсимланиш нормаллигини (эксцесс мезони) ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони) текширганда хато эҳтимоли (P) ҳисоблаб чиқарилган. Статистик аҳамиятга эга ўзгаришлар деб $p < 0,05$ ишончлилиқ даражаси қабул қилинди. Сифат белгилари бўйича гуруҳларни таққослаганда χ^2 мезони қўлланилди. Микдорий ўзгарувчилар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш учун Пирсоннинг чизикли корреляция коэффицентини ҳисоблаб чиқарган ҳолда корреляцион таҳлил услуби қўлланилди.

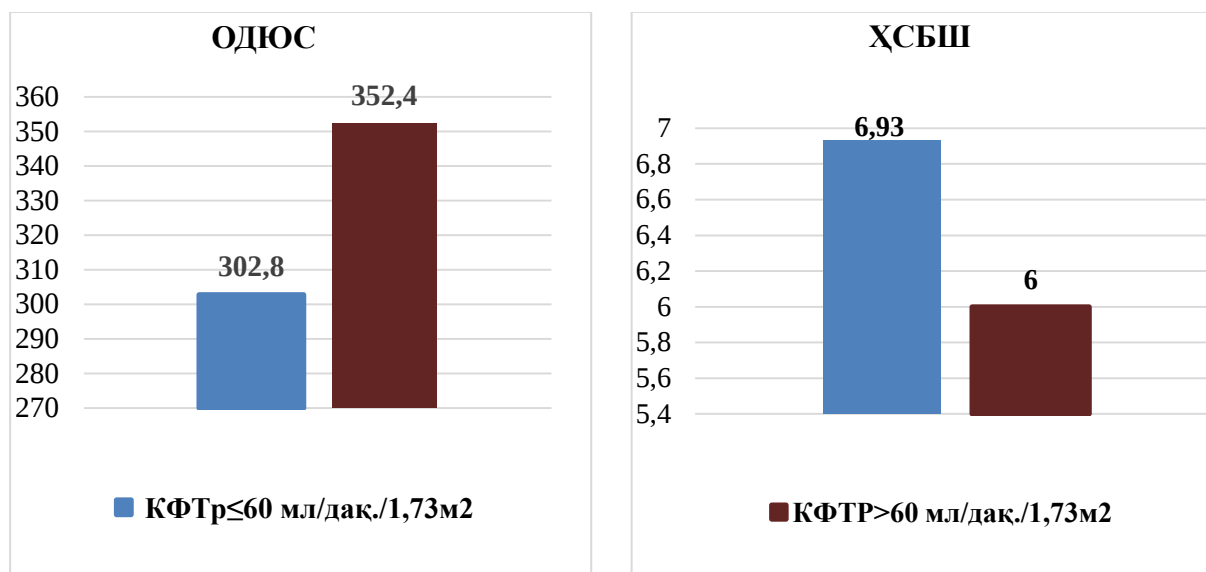
Диссертациянинг «СЮЕ бор беморларда клиник ҳолатни, юрак-қон томир ремоделланишини, нейрогуморал омилларни ва буйраклар функционал ҳолати кўрсаткичларининг баҳолаш» деб номланган учинчи бобида СЮЕ бор беморларнинг ОДЮС бўйича жисмоний зўриқишга чидамлилиги, КХБШ бўйича беморларнинг клиник ҳолати, ХС кўрсаткичлари, юракнинг тузилма-геометрик кўрсаткичлари, УУА даражасида қон томир ремоделланиши кўрсаткичлари, нейрогуморал кўрсаткичлар – қон зардобидидаги МНУП, Ал ва НА ва буйраклар функционал ҳолати ва буйраклар қон оқимининг бузилишлари натижалари тақдим қилинган.

Аниқланганки, СЮЕ бор беморларда касаллик ривожланиб бориши натижасида беморларнинг СЮЕнинг клиник белгилари ортган, жисмоний зўриқишга чидамлилиги камайган бўлиб, булар иккала гуруҳда ҳам ОДЮСда масофанинг қисқаришида, КХБШ баллари йиғиндисининг ортишида, ХС ёмонлашгани ХС йиғинди индексининг ва ХСИнинг ортишида ифодаланган.

Буйраклар филтрацион функциясининг бузилиши деб $xKFT \leq 60$ мл/дақ./ $1,73m^2$ қабул қилинди. Шу нарса қайд қилинганки, 67 нафар (30%) текширилган беморда $xKFT$ нинг 60 мл/дақ./ $1,73m^2$ дан камайиши: 26% I ФС бор беморларда, 27% II ФС бор беморларда, 37% III ФС бор беморларда кузатилган. Текширилган беморларда MDRD формуласи бўйича $xKFT$ натижалари бўйича буйраклар дисфункцияси даражасига кўра клиник ҳолат, ХС ва ОДЮС кўрсаткичларининг таҳлили ўтказилди. $xKFT \leq 60$ мл/дақ./ $1,73m^2$ бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи $xKFT > 60$ мл/дақ./ $1,73m^2$ бўлган беморларга нисбатан 14,1%га паст эканлиги аниқланган ($p < 0,005$) (1-расм), $xKFT \leq 60$ ва $xKFT > 60$ мл/дақ./ $1,73m^2$ бўлган гуруҳларда $xKFT$ ва ОДЮС кўрсаткичлари ўртасида ўртача тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланган ($r = 0,41$, $r = 0,48$).

СЮЕ ФСга ва $xKFT$ га кўра ЧҚ ремоделланиши, диастолик функция кўрсаткичларининг таҳлили кўрсатдики, юракнинг патологик ремоделланиши жараёни 59,3% беморда секинлашган релаксация типи бўйича систолик ва диастолик дисфункцияларнинг устунлиги билан бирга ЧҚ тузилма-геометрик қайта қурилиши ривожланиб бориши ва III ФС СЮЕ

бор беморларда ДД рестриктив типи бўлган беморлар сонининг ортиши билан бирга кузатилади.



1-расм. КФТр 60 мл/дақ./1,73м² дан кам ёки кўп бўлган СЮЕ бор беморларда ОДЮС ва ХСБШ кўрсаткичлари

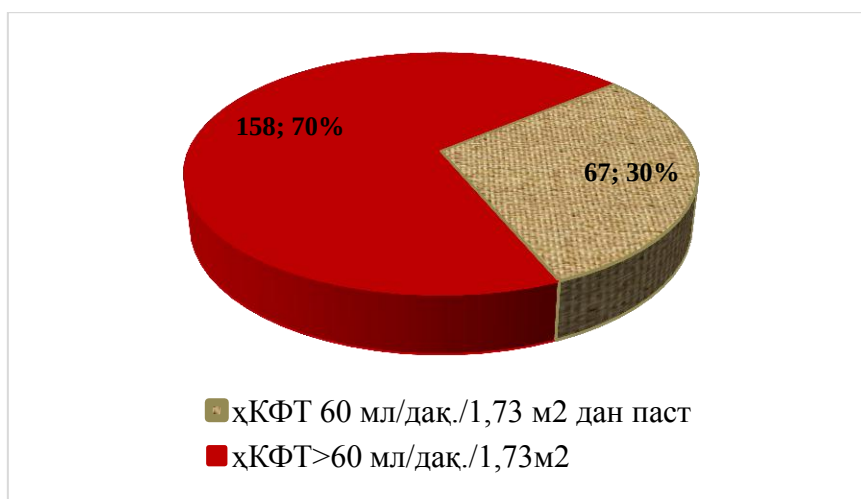
Диастолик ва систолик функциялар кўрсаткичлари ва хКФТ ўртасидаги боғлиқлик: хКФТ ≤ 60 мл/дақ./1,73м² бўлган беморларда хКФТ > 60 мл/дақ./1,73м² бўлган беморларга нисбатан ОФ 10,8%га паст ($p < 0,05$), ОСХ 9,3%га юқори ($p < 0,05$), ЧҚ эрта тўлиш тезлиги 6,8%га ишончли паст ($p < 0,05$) эканлиги аниқланди; хКФТ ≤ 60 ва > 60 мл/дақ./1,73м² бўлган СЮЕ бор беморлар гуруҳларида хКФТ ва ЧҚ ОФ ўртасида корреляция коэффициенти $r = 0,40$, $r = 0,38$ бўлган, хКФТ ва Е тезлиги ўртасида корреляция коэффициенти $r = 0,38$ ва $r = 0,46$ бўлган ўртача ижобий корреляцион боғлиқлик қайд этилди.

СЮЕ I-III ФС бор беморларда УУА даражасидаги брахиоцефал қон томирлар доплерографияси натижалари кўрсатдики, назорат гуруҳига нисбатан СЮЕ ривожланиб бориши қон томирлар ремоделланиши, периферик қаршилиқнинг асосий кўрсаткичлари сифатида V_{mean} қон оқими ўртача тезлигининг пасайиши, қон оқими тезлигининг диастолада V_d ва систолада V_s пасайиши, RI резистентлик ва PI пульсативлик индексларининг ортиши ҳамда ИМҚ деворининг ишончли қалинлашуви билан шартланади. СЮЕ бор беморларда хКФТ га кўра УУА даражасида қон томир ремоделланиши кўрсаткичларининг таҳлили V_d тезлигида статистик аҳамиятга эга ишончли фарқларни кўрсатди, қайсики хКФТ > 60 мл/дақ./1,73м² бўлган беморларга нисбатан хКФТ ≤ 60 мл/дақ./1,73м² бўлган беморларда ўнг ва чап УУА даражасида 10,3% ва 11%га юқорилиги ($p < 0,05$) аниқланди.

Нейрогормонал кўрсаткичлар НА, МНУП ва Ал нинг дастлабки даражалари таҳлили кўрсатдики, СЮЕ бор беморларда нейрогуморал омиллар НА, Ал ва МНУПнинг ишончли ортиши СЮЕ ФС ва ЧҚ систолик дисфункцияси даражаси билан шартланади. МНУП, Ал ва НА микдори

назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан СЮЕ II ФС бор беморларда мувофиқ равишда 3, 1,5 ва 1,85 мартага, СЮЕ III ФС бор беморларда эса 4,2, 1,9 ва 2,2 мартага ортди. II ФС СЮЕ бор беморларда нейрогормонларнинг ўртача юқори миқдори устун бўлган, III ФС СЮЕ бор беморларда нейрогормонлар МНУП, Ал ва НА ортишининг юқори даражаси кузатилган. Нейрогормонлар МНУП, Ал ва НА даражаларининг юрак ремоделланиши кўрсаткичлари ва ферментурия даражаси билан ассоциацияси аниқланди: ОФ билан юқори тескари корреляцион боғлиқлик (мувофиқ равишда $r=0,76$, $r=0,70$ ва $r=0,72$) ва ЧҚ ОДХ билан тўғри корреляцион боғлиқлик (мувофиқ равишда $r=0,75$, $r=0,78$ ва $r=0,70$), пешобдаги АЛТ даражаси билан ўртача тўғри корреляцион боғлиқлик (мувофиқ равишда $r=0,65$, $r=0,55$ ва $r=0,65$) кузатилди.

67 нафар (30%) текширилган беморда хКФТ нинг 60 мл/дақ./1,73 м²дан камайиши аниқланди (2-расм), бу эса, хаттоки, «изоляцияланган» СЮЕ буйраклар функцияси бузилишига олиб келиши мумкинлиги тўғрисида далолат беради. III ФС СЮЕ бор беморларда хКФТнинг аҳамиятга эга пасайиши (<60 мл/дақ./1,73м²) 27 та (37%) беморда кузатилди.



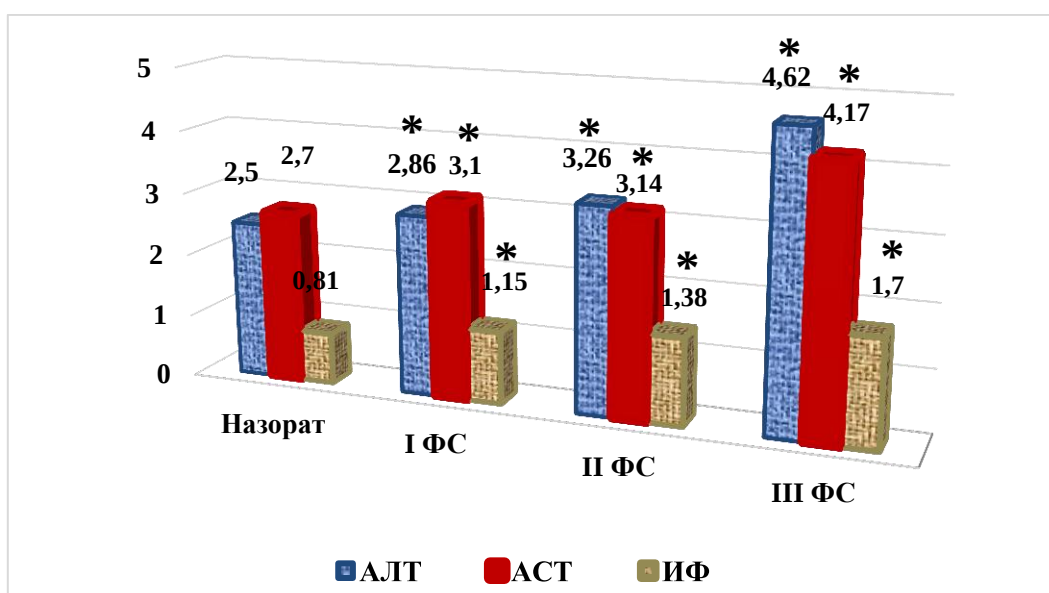
2-расм. СЮЕ бор беморларда буйраклар дисфункцияси тузилмаси

Тадқиқот натижалари кўрсатдики, Кр, КрК ва КФТ_{MDRD} кўрсаткичларида, ферментурия ва буйраклар қон оқими кўрсаткичларида СЮЕ I - III ФС бор биринчи ҳамда иккинчи гуруҳ беморларида статистик аҳамиятга эга фарқларга эга бўлмади. СЮЕ I ФС бор беморларда Кр, КрК ва хКФТ мувофиқ равишда $87,09 \pm 15,35$ мкмоль/л, $84,0 \pm 20,3$ мл/мин ва $71,0 \pm 14,8$ мл/дақ./1,73м²ни ташкил қилди, бунда КрК ва Кр кўрсаткичлари ёш кўрсаткичларига мувофиқ бўлган нормал қийматлар чегарасида бўлди. СЮЕ II ФС бор беморларда Кр, КрК ва хКФТ мувофиқ равишда $92,1 \pm 21,56$ мкмоль/л, $87,4 \pm 27,7$ мл/мин ва $72,7 \pm 17,7$ мл/дақ./1,73 м²ни ташкил қилди; СЮЕ III ФС бор беморларда беморларда Кр, КрК ва хКФТ мувофиқ равишда $102,6 \pm 22,21$ мкмоль/л, $74,5 \pm 24,5$ мл/мин ва $65,4 \pm 15,2$ мл/дақ./1,73м²дан иборат бўлди. СЮЕ II ФС бор беморларда I ФС СЮЕ бор беморларга

нисбатан КрК ва ҳКФТнинг пасайишга ҳамда Крнинг ортишга тенденцияси кузатилиб, статистик аҳамиятга эга даражага етмади. Буйраклар дисфункциясининг яққол ифодаланган клиник кўринишлари бўлмаган СЮЕ I ФС гуруҳига нисбатан СЮЕ III ФС бор беморларда КрК ва ҳКФТнинг мувофиқ равишда 15,2% ($p<0,005$) ва 12,9%га ($p<0,05$) ишончли пасайиши ва Кр даражасининг 8,5%га ($p<0,05$) ортиши қайд этилди.

Беморлар пешобидаги АЛТ, АСТ ва ИФ дастлабки кўрсаткичлари таҳлили СЮЕ I-III ФС бор беморлар пешобида назорат гуруҳига нисбатан ферментлар даражасининг ишончли ортишини кўрсатди. Гиперферментурия буйраклар тубулоэпителиал аппарати баҳолашнинг эрта маркери ва СЮЕ бор беморларда буйраклар дисфункциясининг ишончли предиктори бўлиб хизмат қилиши мумкин (3-расм).

149 нафар СЮЕ I-III ФС ва ЮИК бор беморларда ўнг ва чап буйраклар, сегментар ва улушли буйраклар артериялар даражасида буйраклар қон оқими кўрсаткичлари тадқиқ қилинди. Шундай қилиб, СЮЕ I-III ФС бор беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ўнг ва чап буйраклар артерияси даражасида, шунингдек аъзолар ичи (сегментар, улушли) артериялар даражасида резистентлик ва пульсатив кўрсаткичларнинг ортиши билан бир қаторда систола ва диастола даврида тезлик кўрсаткичларининг, ўрталаштирилган тезликнинг пасайиши кузатилди, айниқса ушбу бузилишлар улушли буйраклар артериялар даражасида яққол ифодаланган. Қон томир ремоделланиши кўрсаткичлари ва ҳКФТ ўртасида боғлиқлик аниқланди: $ҳКФТ \leq 60$ мл/дақ./ $1,73м^2$ бўлган беморларда $ҳКФТ > 60$ мл/дақ./ $1,73м^2$ бўлган беморлар кўрсаткичларига нисбатан ўнг ва чап УУА даражасида V_d 10,3% ва 11% га паст эканлиги ва ўнг ва чап буйрак артерияларида V_s нинг 16,1 ва 17%, V_d нинг 17 ва 16%га, пульсативлик индексларнинг 9,6% ва 10%га ортиши кузатилади.



Изоҳ: *-ишончилилик даражаси назорат гуруҳига нисбатан $p<0,001$

3-расм. СЮЕ I-III ФС бор беморларда ферментурия кўрсаткичлари

Диссертациянинг «**Буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда сурункали юрак етишмовчилигининг ривожланиб боришини ва нохуш кечишини прогнозлаш**» деб номланган тўртинчи бобида юрак-қон томир ремоделланишини ва буйракларнинг функционал ҳолатини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ ни эрта аниқлаш, нохуш кечишини прогнозлаш ва баҳолашнинг ишлаб чиқилган математик усули ёритилади, бу усулга белгиларнинг математик моделини тузиш ва дифференциал-диагностик жадвалларни ишлаб чиқиш билан бирга алоҳида диагностик мезонларнинг аҳамияти, диагностик қиймати ва прогностик аҳамиятини баҳолаш киритилган. А. Вальд услубига мувофиқ ҳар бир белгининг диагностик коэффицентлари (ДК)ни ҳисоблаб чиқариш қуйидаги формула бўйича амалга оширилган: $ДК=10 \times \lg P^1/P^2$, бунда P^1 – биринчи верификация қилинган ҳолатда белгининг нисбий тезланиши (бир сонидан улушларда ифодаланган); P^2 – иккинчи верификация қилинган ҳолатда белгининг нисбий тезланиши (бир сонидан улушларда ифодаланган); $\lg$ – ўнлик логарифми. Ҳар бир диагностик коэффицентларнинг ахборотлилиги (J) Кульбак формуласи бўйича ҳисоблаб чиқарилган: $J = 0,5 \times ДК \times (P^1 - P^2)$.

СЮЕ кечишини прогнозлаш учун ҳар белги аниқланишининг сезгирлиги, спецификлиги ва аҳамиятини баҳолаш тузилган ечим матрицаси ва мувофиқ формулалар асосида ўтказилди. ДК информативликка эга, яъни 0,5га тенг ёки ундан катта бўлган белгилар профили танланди, уларга хКФТ 60 мл/дақ./1,73м²дан паст, ОФ, ОДХ, ОСЎ, ИСd, УУА даражасидаги ИМҚ 1,1 ммдан ортиқ белгилар киради. ДК нинг чегара катталиги = +15 ёки ундан катта бўлганда СЮЕнинг нохуш кечиши прогноз қилинади. ДК = – 20 ва ундан кичик қийматларда (яъни нохуш оқибат ҳавфи омиллари минимал бўлганда ёки умуман бўлмаганда) СЮЕ стабил кечиши тўғрисида хулоса қилинади. Йиғинди ДКнинг чегара абсолют катталиги – 20га ва +15га тенг бўлиши $p < 0,05$ бўлган ҳатосиз эҳтимоллик билан хулосалар даражаси учун қўлланган услуб билан тавсия этилади. Ушбу услубнинг афзаллиги унинг соддаллиги ва шифокор фикрлашига логик мувофиқлиги бўлиб ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Лизиноприл ва лозартаннинг СЮЕ бор беморлар клиник ҳолатига, юрак-қон томир ремоделланиши кўрсаткичларига ва нейрогормонал омилларга самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида лизиноприл ва лозартаннинг 6 ойлик даволаш фонида СЮЕ бор беморлар клиник ҳолатига, юрак-қон ремоделланиши кўрсаткичларига ва нейрогормонал омилларга таъсири кўрсатилган. Тадқиқот натижалари курсатдики, иккала гуруҳда ҳам даволаш фонида Миннесот сўровномаси маълумотлари бўйича ҲСнинг ҲСБШ, ҲСИ бўйича баллар йиғиндисининг ишончли камайиши, ОДЮС масофасининг узайиши билан бирга жисмоний зўриқишга чидамлилиқнинг ортиши кузатилди.

Лизиноприл ва лозартаннинг СЮЕ бор беморларда дезадаптив ремоделланиш жараёнига самарасини баҳолаш иккала гуруҳда тузилма кўрсаткичлари ва ЧҚ систолик функциясининг яхшиланишини, систолик ва

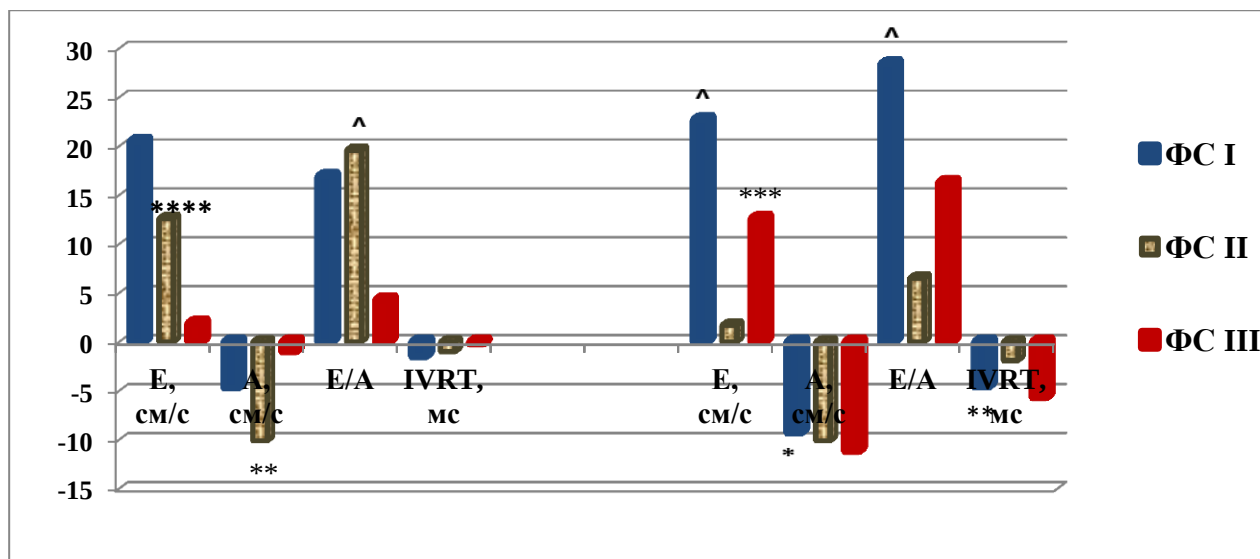
диастолик сфериклик кўрсаткичларининг камайиши билан тавсифланувчи ЧҚ геометрик кўрсаткичларининг тикланишини кўрсатди. 6 ойлик даволашдан кейин олинган натижаларнинг таҳлили иккала гуруҳда қуйидагилар қайд этилди: биринчи ва иккинчи гуруҳнинг I ФС беморларида дастлабки қийматларга нисбатан мувофиқ равишда ОДХ 9,1%га ($p>0,05$) ва 18,2%га ($p<0,001$), ОСХ 17,7%га ($p>0,05$) ва 24,5%га ($p<0,001$) камайди, ОФ 5,9%га ($p<0,05$) ва 7,4%га ($p>0,05$) ортди, ЧҚМВИ 12,5%га ($p<0,05$) ва 19,7%га ($p<0,005$) ортди. Лизиноприл гуруҳидаги II ФС СЮЕ бор беморларда ОДХ ва ОСХ мувофиқ равишда 10,5%га ($p<0,05$) ва 19,7%га ($p<0,001$) камайди, ОФ 10,2%га ($p<0,001$) ортди, лозартан гуруҳида ОДХ ва ОСХнинг камайиши мувофиқ равишда 14,1%ни ($p<0,005$) ва 12,2%ни ($p<0,05$) ҳамда ОФ нинг ортиши 8,9%ни ($p<0,001$) ташкил қилди; СЮЕ III ФС бор беморларнинг биринчи гуруҳида ОДХ ва ОСХ мувофиқ равишда 12,5%га ($p>0,05$) ва 23,9%га ($p<0,02$) камайди, ОФ 15,3%га ($p<0,001$) ортди, беморларнинг иккинчи гуруҳида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан ОСХ 18,4%га ($p<0,02$) камайди ва ОФ 19,8%га ($p<0,001$) ортди.

Тузилма кўрсаткичларнинг яхшиланиши ИСd ва ИСs геометрик кўрсаткичларнинг яхшиланиши билан бирга кузатилди: биринчи гуруҳ беморларида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан ИСd ишончли камайиши фақат СЮЕ III ФС бор беморларда 6,3%ни ($p<0,05$) ташкил қилди, ИСs камайиши II ва III ФС беморларида 8,6%ни ($p<0,001$) ва 11,7%ни ($p<0,005$) ташкил қилди; иккинчи гуруҳ беморларида ИСdнинг ишончли камайиши фақат СЮЕ I ФС бор беморларда аниқланди ва 6,8%ни ($p<0,005$), ИСs нинг камайиши СЮЕ I ва III ФС бор беморларда 9,9% ($p<0,005$) ва 8,3%ни ($p<0,05$) ташкил қилди.

СЮЕ I-III ФС бор беморларнинг биринчи ва иккинчи гуруҳида 6 ойлик даволашдан кейин ЧҚ диастолик функцияси кўрсаткичларининг яхшиланиши қайд этилди. СЮЕ I и III ФС бор беморларнинг биринчи гуруҳида диастолик функция кўрсаткичлари қуйидагича бўлди: Е, А чўққиси, Е/А нисбати, ЧҚнинг изоволюметрик бўшашиш вақти IVRT ва ЧҚнинг эрта тўлиши фазасида оқим тезлиги секинлашуви вақти DT яхшиланиш тенденциясига эга бўлди; СЮЕ II ФС бор беморларда дастлабки кўрсаткичларга нисбатан Е чўққиси ва Е/Анинг мувофиқ равишда 12,6%га ($p<0,005$) ва 19,6%га ($p<0,001$) ортиши ҳамда А чўққисининг 10,1%га ($p<0,02$) камайиши қайд этилди. СЮЕ I ФС бор беморларнинг иккинчи гуруҳида даволаш фонида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан Е чўққиси ва Е/Анинг мувофиқ равишда 22,7%га ($p<0,005$) ва 28,4 %га ($p<0,001$) ортиши, IVRT ва DTнинг 4,6%га ($p<0,01$) ва 12,4%га ($p<0,001$) қисқариши қайд этилди; СЮЕ II ФС бор беморларда Анинг 10,1%га ($p<0,05$) камайиши; СЮЕ III ФС бор беморларда Енинг 12,6%га ($p<0,01$) ортиши ва DTнинг 12,7%га ($p<0,05$) қисқариши қайд этилди (4-расм).

Лизиноприл

Лозартан



Изоҳ: * - ишончлилик даражаси $p < 0,05$; ** - ишончлилик даражаси $p < 0,02$; *** - ишончлилик даражаси $p < 0,01$; **** - ишончлилик даражаси $p < 0,005$; ^ - назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик даражаси $p < 0,001$

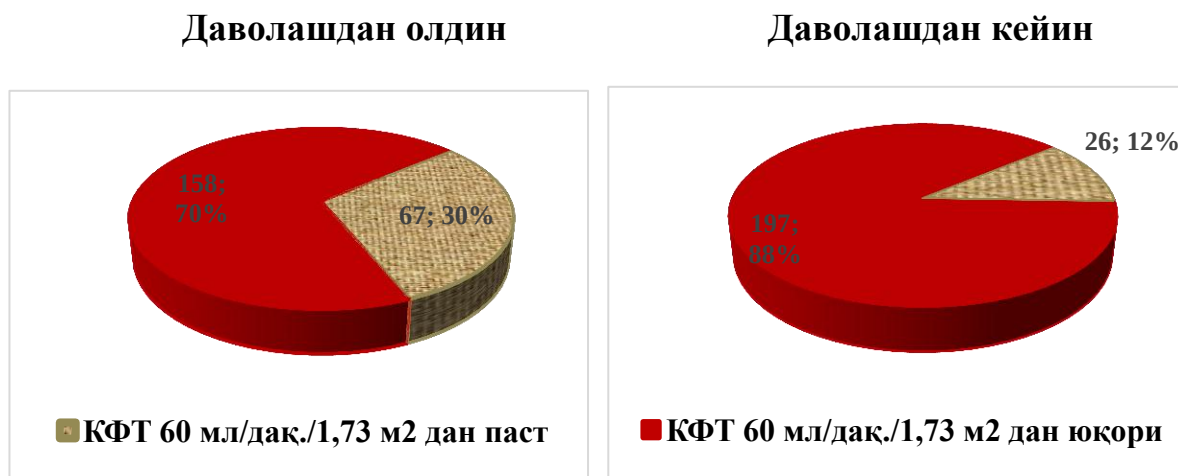
4-расм. СЮЕ I-III ФС бор беморларнинг биринчи ва иккинчи гуруҳларида ЧҚ диастолик функцияси кўрсаткичлари динамикаси

СЮЕ I ва III ФС бор беморларда ЧҚ диастолик кўрсаткичларининг яхшиланишида лозартаннинг афзаллиги кўрсатилди. Даволаш динамикасида олинган брахиоцефал қон томирлар доплерографияси натижалари қон томирлар ремоделланиши кўрсаткичларининг иккала гуруҳда ҳам статистик аҳамиятга эга фарқларсиз УУА қон оқими тезлик кўрсаткичлари (V_{mean} ва V_d) нинг, «интима-медиа» қалинлигининг камайишга тенденцияси билан бирга резистентлик ва пульсативлик индекслари (PI ва RI) нинг яхшиланишини кўрсатди.

СЮЕ II-III ФС бор беморларда фармакотерапиянинг МНУП, Ал ва НА кўрсаткичларига таъсири баҳоланди. 6 ойлик даволашдан кейин биринчи гуруҳ СЮЕ II ФС бор беморларида ($n=23$) дастлабки қийматларга нисбатан МНУП, Ал ва НА даражаларининг мувофиқ равишда 36,5%, 21,2%, 22,5%га ишончли пасайиши, СЮЕ III ФС бор беморларида эса 35,2%, 31,2% ва 8,3%га пасайиши кузатилди; иккинчи гуруҳ СЮЕ II ФС бор беморларда ($n=23$) нейрогормонлар: МНУП, Ал ва НА даражалари даволаш динамикасида 43,7%, 21,2%, 22,5%га; СЮЕ III ФС бор беморларда эса дастлабки қийматларга нисбатан мувофиқ равишда 31,7%, 42,6% ва 9,9% га пасайди. Даволаш динамикасида гуруҳлар ўртасида ишончли фарқлар кузатилмади.

Диссертациянинг «СЮЕ бор беморларда лизиноприл ва лозартаннинг буйраклар функционал ҳолати кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш ва фармакотерапиясига ёндашувларни ишлаб чиқиш» деб номланган олтинчи бобида лизиноприл ва лозартаннинг буйраклар функционал ҳолати кўрсаткичларига самарадорлиги баҳоланган ва

буйракларнинг функционал ҳолатини ва нейрогуморал омилларни ҳисобга олган ҳолда даволаш алгоритми келтирилган. 6 ой даволашдан кейин $\text{хКФТ} < 60 \text{ мл/дақ./1,73 м}^2$ бўлган беморлар сони 18,4%га (5-расм): биринчи ва иккинчи гуруҳларда мувофиқ равишда 11% ва 23,8%га камайиши қайд этилди.



5-расм. СЮЕ бор беморларда даволашдан олдин ва кейин буйраклар дисфункцияси тузилмаси

Лизиноприл киритилган олти ойлик даволаш фонида СЮЕ I ФС бор беморларда креатинин миқдорининг 9,9%га ($p < 0,05$) ишончли камайиши ва хКФТ ва КрКнинг мувофиқ равишда 12,3% ва 14,2%га ортишга тенденцияси кузатилди; СЮЕ II ФС бор беморларда фақатгина хКФТнинг дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 8,7%га ($p < 0,05$) ортиши қайд этилди; СЮЕ III ФС бор беморларда буйраклар филтрацион функцияси кўрсаткичларининг яхшиланишга тенденцияси кузатилиб, у ишончли қийматларга етмади. Лозартан билан олти ойлик даволаш фонида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан хКФТнинг 17,3%га ($p < 0,02$) ортиши ва Крнинг 10,3%га ($p < 0,05$) камайиши кузатилди; СЮЕ II ФС бор беморларда хКФТнинг 12%га ($p < 0,05$) ортиши ва Крнинг 10,3%га ($p < 0,05$) камайиши; СЮЕ III ФС бор беморларда хКФТ ва КрКнинг мувофиқ равишда 13,8%га ($p < 0,05$) ва 12,2%га ($p > 0,05$) ортиши ҳамда Крнинг 10,7% га ($p < 0,05$) пасайиши қайд этилди.

Даволаш динамикасида ферментурия даражасининг таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: биринчи гуруҳ СЮЕ I ФС бор беморларида АЛТ, АСТ ва ИФ кўрсаткичлари дастлабки қийматларга нисбатан мувофиқ равишда 10%га ($p < 0,001$), 6,6%га ($p < 0,001$), 13,9%га ($p < 0,001$) камайди; СЮЕ II ФС бор беморларда дастлабки қийматларга нисбатан фақат АЛТ ва АСТ мувофиқ равишда 35,1%га ($p < 0,001$) ва 33,5%га ($p < 0,001$) камайди; СЮЕ III ФС беморларда АЛТ, АСТ ва ИФ дастлабки қийматларга нисбатан мувофиқ равишда 26,4%га ($p < 0,001$), 22,5%га ($p < 0,001$), 38,3%га ($p < 0,001$) камайди. 6 ойлик даволашдан кейин иккинчи гуруҳ беморларида АЛТ, АСТ ва ИФ кўрсаткичлари дастлабки қийматларга нисбатан мувофиқ равишда 15,8%га ($p < 0,001$), 8,3%га ($p < 0,001$) ва 16,2%га ($p < 0,001$) пасайди, СЮЕ II ФС бор

беморларда - 39,5%га ($p<0,001$), 38,7%га ($p<0,001$), 35%га ($p<0,001$) камайди, СЮЕ III ФС бор беморларда – 29,5%га ($p<0,001$), 23,7%га ($p<0,001$), 21,6%га ($p<0,001$) пасайди.

Тадқиқотимиз натижалари АЎФИ – лизиноприл ва АРА – лозартаннинг нефропротектив самарасини кўрсатди, бунда буйраклар тубуляр аппарати дисфункцияси белгиси – пешобдаги ферментлар даражасининг ишончли пасайиши, креатинин миқдорининг камайиши ва КФТнинг ортиши кузатилди, яққолроқ ифодаланган самара лозартан қабул қилган беморларда қайд этилди. Даволаш динамикасида буйраклар қон оқими маълумотларининг таҳлили СЮЕ I–III ФС бор беморларда буйраклар артериялари гемодинамикаси кўрсаткичларининг яхшиланишини кўрсатди, бу иккала гуруҳда ҳам ишончли фарқларсиз RI ва PI индексларининг пасайишида, тезлик кўрсаткичларининг ортишида, чап ва ўнг буйраклар, сегментар, улушли артериялар даражасида диастоланинг охирида қон оқимининг ишончли ортишида ифодаланган.

Беморларда лизиноприл ва лозартаннинг қиёсий самарадорлигининг таҳлили буйраклар дисфункцияси бўлган СЮЕ бор беморларда буйраклар функционал ҳолатини яхшиланишининг афзаллиги лозартан қабул қилган беморлар гуруҳида аниқланди. $xKFT \leq 60$ мл/дақ./ $1,73m^2$ бўлган беморлар гуруҳида 6 ой давомида лизиноприл қабул қилиш фонида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан Крнинг 8%га ($p<0,005$) камайиши ва $xKFT_D$ нинг 9,6% ($p<0,005$) ортиши, лозартан гуруҳида эса, дастлабки кўрсаткичларга нисбатан Крнинг 9,4%га ($p<0,005$) камайиши ва KFT_{MDRD} нинг 11,9%га ($p<0,05$) ортиши қайд этилди. $xKFT=59-45$ мл/дақ./ $1,73m^2$ (СБКнинг 3А босқичи) бўлган беморлар гуруҳида 6 ой давомида лизиноприл қабул қилиш фонида $xKFT$ нинг 8%га ($p<0,05$) ортиши, лозартан гуруҳида эса, дастлабки кўрсаткичларга нисбатан Крнинг 12,7%га ($p<0,005$) камайиши ва $xKFT$ нинг 17,5%га ($p<0,05$) ортиши аниқланди. $xKFT=44-30$ мл/дақ./ $1,73m^2$ (СБКнинг 3Б босқичи) бўлган беморлар гуруҳида 6 ой давомида лозартан қабул қилиш фонида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан Крнинг 8%га ($p<0,05$) камайиши ва $xKFT$ нинг 23%га ($p<0,001$) ортиши қайд этилди, лизиноприл гуруҳида эса ушбу кўрсаткичларнинг яхшиланиш тенденцияси кузатилди. Шунингдек, 6 ойдан сўнг, $xKFT \leq 60$ мл/дақ./ $1,73m^2$ бўлган беморлар сони ҳам камайиши, бу самаранинг лозартан гуруҳида яққол акс этиши кузатилган: биринчи гуруҳда – 11%га ва иккинчи гуруҳда - 24,8%га.

Буйраклар функционал ҳолатини ҳисобга олган ҳолда СЮЕ I-III ФС бор беморларни даволаш самарадорлиги таҳлили натижаларига кўра фармакотерапия бўйича қуйидаги тавсиялар ишлаб чиқилди:

1. СЮЕ ни даволашда РААТ блокаторларининг мақсадли дозаларига қон зардобдаги креатинин ва калий миқдори назорати остида эришилади ва бошланғич доза лизиноприл учун 2,5–5,0 мг/сут, лозартан учун 25–50 мг/сут ташкил этади. СЮЕ I–III ФС бор беморларда мақсадли доза АБ назорати

остида лизиноприл учун 5-10 мг/сут, лозартан учун эса 50-100 мг/сут тавсия этилади.

2. $xKFT > 60$ мл/дақ./1,73м² сақланган ва ўрта даражадаги БДда $xKFT = 59-45$ мл/дақ./1,73м² ҳолатидаги СЮЕ бор ЮИК бўлган беморларнинг стандарт терапиясида АЎФИ (лизиноприл) ва АРА (лозартан)ни қўллаш ишончли кардио- ва нефропротекцияни кўрсатди.

3. СЮЕ ва буйраклар дисфункцияси $xKFT < 45$ мл/дақ./1,73 м² бўлган беморларнинг юрак-қон томир ремоделланиши кўрсаткичларининг ва буйраклар функционал ҳолати кўрсаткичларининг яхшиланиши стандарт терапияда лозартан қабул қилган беморлар гуруҳида кузатилган.

ХУЛОСА

1. СЮЕ бор беморларда касаллик ривожланиб бориши буйракларнинг функционал ҳолати бузилиши – $xKFT \leq 60$ мл/дақ./1,73м² га пасайиши ва пешобда АЛТ, АСТ, ИФ ферментларининг ортиши билан тавсифланади ва улар буйрак гломеруляр ҳамда тубуляр аппаратлари дисфункциясининг эрта предикторлари ҳисобланади.

2. СЮЕ I–III ФС бор беморларнинг 30%ида буйраклар дисфункцияси аниқланди ва касаллик клиник кечишининг ёмонлашуви билан боғлиқлиги кузатилди: $xKFT \leq 60$ мл/дақ./1,73м² беморларда олти дақиқалик юриш синамаси кўрсаткичи 14,1%га ($p < 0,05$) пастлиги, КХБШ кўрсаткичи 16%га ($p < 0,005$) юқорилиги; $xKFT$ ва ОДЮС кўрсаткичлари орасида корреляцион ($xKFT \leq 60$ мл/дақ./1,73м² ($r = 0,41$) ва $xKFT \geq 60$ мл/дақ./1,73м² ($r = 0,48$)) боғлиқлик кузатилади.

3. СЮЕ бор буйраклар дисфункцияси мавжуд беморларда $xKFT \geq 60$ мл/дақ./1,73м² кўрсаткичли беморлар натижаларига нисбатан юрак ремоделланиш жараёнлари ОФни 10,8%га камайиши, ОСХ нинг 9,3%га ортиши, ЧҚ эрта тўлиш тезлигининг 6,8%га камайиши билан кечади. Буйрак дисфункцияси $xKFT$ кўрсаткичи билан ЧҚ ОФ орасида ($xKFT \leq 60$ мл/дақ./1,73м², $r = 0,40$ ва $xKFT > 60$ мл/дақ./1,73м², $r = 0,38$) ва ЧҚ эрта тўлиш тезлиги (Е) кўрсаткичлари билан тўғри корреляцион ($r = 0,38$; $r = 0,46$) боғлиқликка эга эканлиги аниқланди.

4. СЮЕда юрак ремоделланиш жараёнлари қон-томирлар ремоделланиши билан бирга кечиб, брахиоцефал ва буйрак артерияларида қон оқими тезлиги кўрсаткичлари Vs, Vd ва Vmeanнинг пасайиши, периферик қаршиликни баҳоловчи асосий кўрсаткичлар – резистентлик ва пульсативлик индексларининг ортиши билан характерланади. Қон томир ремоделланиши кўрсаткичлари ва $xKFT$ ўртасида боғлиқлик аниқланди: $xKFT \leq 60$ мл/дақ./1,73м² бўлган беморларда $xKFT > 60$ мл/дақ./1,73м² бўлган беморлар кўрсаткичларига нисбатан ўнг ва чап УУА даражасида Vd 10,3% ва 11% га паст эканлиги ҳамда ўнг ва чап буйрак артерияларида Vs нинг 16,1% ва 17%, Vd нинг 17% ва 16%га, пульсативлик индексларининг 9.6% ва 10%га ортиши кузатилди.

5. СЮЕ ривожланиб бориши нейрогуморал омиллар - НА, МНУП ва Ал нинг ортиши, юрак ремоделланиши ва буйраклар дисфункцияси кўрсаткичларининг ёмонлашуви билан кечади, бунда нейрогуморал омилларининг юқори даражаси СЮЕ III ФС бор беморларда аниқланди. НА, МНУП, Ал миқдори ва ЧҚ ОФ орасида ($r = -0,76$, $r = -0,70$ ва $r = -0,72$ тегишлича), НА, МНУП, Ал миқдори ва ЧҚ ОДХ орасида ($r = 0,75$, $r = 0,78$ ва $r = 0,70$, тегишлича), шунингдек пешобдаги АЛТ миқдори ва НА, МНУП, Ал миқдори орасида корреляцион ($r = 0,65$, $r = 0,55$ ва $r = 0,65$, тегишлича) боғлиқликлар аниқланди.

6. СЮЕ I–III ФС беморларда лизиноприл ёки лозартаннинг 6 ойлик комплекс терапияда қўллаш нефропротектив самара бериб, $xKFT < 60$ мл/дақ./1,73м² бўлган беморлар сонини 11% ва 24,8%га камайтирди, ҳамда нейрогуморал омиллар даражасини пасайтирди, касаллик клиник кечиши, юрак-қон томир ремоделланиши кўрсаткичлари – ЧҚ нинг систолик, диастолик функцияси, брахиоцефал ва буйрак артерияларда қон оқими кўрсаткичларини яхшиланишига олиб келади.

7. Буйраклар дисфункцияси билан кечган СЮЕ бор беморларда $xKFT < 45$ мл/дақ./1,73 м² бўлган беморларда лизиноприл ёки лозартан 6 ойлик комплекс терапияда қўллаш натижасида лозартаннинг юқори нефропротектив самараси кузатилди ва бу буйраклар функционал ҳолатини яхшиланиши – $xKFT$ нинг 23%га пасайиши ва ферментурия кўрсаткичларининг камайиши билан характерланди.

8. СЮЕ бор беморларда нейрогуморал омиллар, буйраклар функционал ҳолати, буйраклар дисфункцияси даражаси ва юрак-қон томир ремоделланиши кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда касаллик клиник ривожланиб бориши ва нохуш кечишини прогнозлаш - касаллик кечишини яхшилаш, эрта оқибатларини олдини олиш, даволашни оптималлаштириш ҳамда унинг самарадорлигини ошириш имконини яратади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ИНСТИТУТЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

РАСУЛОВА ЗУЛФИЯ ДАДАЕВНА

**РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И
ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ С УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК**

14.00.06 - Кардиология

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

ТАШКЕНТ-2018

Тема докторской (DSc.) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Узбекистан за № B2017.1.DSc/Tib48.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации

Научный консультант:	Камилова Умида Кабировна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Мамедов Мехман Ниязович доктор медицинских наук, профессор (Российская Федерация) Абдуллаев Тимур Атаназарович доктор медицинских наук Мухамедова Муяссар Гафурджановна доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2018 г. в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована № ____). Адрес: 100007, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел/факс: (99871) 268-17-44.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2018 г.
(реестр протокола рассылки № ____ от «_____» _____ 2018 года).

Х.А. Акилов
председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук,
профессор

Н.Н. Убайдуллаева
ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, кандидат
медицинских наук, доцент

Р.Д.Курбанов
председатель научного семинара при Научном
совете по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, социальная значимость которой определяется высокой смертностью больных, наиболее частой причиной госпитализации, ухудшением качества жизни (КЖ) и ограничением трудоспособности больных. По данным последних рекомендаций (2016) «СН имеют примерно 1–2% взрослой популяции развитых стран»¹. Установлено, что у больных ХСН наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического исхода, распространенность которой при ХСН от 25% до 60%. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза в популяции сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): «при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ риск смерти пациентов при наличии почечной недостаточности (ПН) возрастает в 3,8 раза»².

В мире ведутся ряд научных исследований, направленных на диагностику, раннее выявление и достижение высокой эффективности в подходах к тактике лечения больных ХСН. Представляется важным изучить взаимосвязь нейрогуморальных, клинико-гемодинамических, признаков сердечно-сосудистого ремоделирования с параметрами функционального состояния почек с целью разработки актуальных подходов к раннему выявлению ХСН. Усовершенствование критериев ранней диагностики дисфункции почек при ХСН, разработка математического способа прогнозирования прогрессирования и течения ХСН с учетом дисфункции почек и подходов к дифференцированной фармакотерапии ХСН является одной из актуальных задач на сегодняшний день.

В нашем государстве проводятся широкомасштабные комплексные мероприятия по коренному улучшению качества оказания медицинской помощи населению. В Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017–2021 годы определены следующие задачи такие, как «в первую очередь, реформирование системы скорой и неотложной медицинской помощи в качестве первого звена повышения доступности и качества оказания населению медицинских и социально-медицинских услуг, обеспечения снижения заболеваемости населения и увеличение продолжительности жизни»³. Поэтапное развитие кардиологии, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, раннее выявление факторов риска и повышение эффективности лечения, в том числе ранняя

¹ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. European Heart Journal, 2016; 37 (27): 2129-2200.

² KDIGO 2017. CLinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney International (Suppl.), 2017; 7: 1–59.

³ Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах.

диагностика ХСН, прогнозирование течения заболевания, разработка лечебных мер и в результате этого снижение показателей заболеваемости, инвалидности и смертности, улучшение качества жизни прогноза больных имеет приоритетное значение.

Данное диссертационное исследование служит для выполнения задач, отмеченных Указом Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «Стратегии действий Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017–2021 гг» от 7 февраля 2017 года, Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года и в других нормативно-правовых документах.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению V «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴.

Научные изыскания, направленные на разработку новых подходов к диагностике и лечению ХСН и дисфункции почек проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе Johns Hopkins University, Maryland (США), University of California Davis (США), University of Colorado (США), Meander Medical Centre (Нидерланды); National Heart and Lung Institute, Imperial College London and Royal Brompton Hospital (Великобритания); Charité-University Medical Centre, Campus Virchow-Klinikum (Германия), France Paris Descartes University (Франция), Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова (Российская Федерация), институт кардиологии имени А.Л. Мясникова (Российская Федерация), ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России (Российская Федерация).

Результаты ряда исследований по лечению больных с ХСН показали: установлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью ХСН и нарушением функции почек (Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь); изучена взаимосвязь между клиническим течением сердечной недостаточности и ее влиянием на гемодинамику и функцию почек, с целью оптимизации диагностики и лечения оценена роль нейрогуморальных факторов у больных с ХСН (University of Chicago, USA; Tianjin Medical University, China).

В настоящее время в мире проводится целый ряд приоритетных исследований по оптимизации ранней диагностики и эффективности лечения ХСН: определение ранних диагностических маркёров дисфункции почек,

⁴ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <https://www.webmd.com/heart-disease/guide-heart-failure>; <https://www.escardio.org>; <https://www.nhs.uk/conditions/heart-failure/diagnosis/>; <https://emedicine.medscape.com/article/163062-treatment>;

изучение взаимосвязи уровня нейрогормонов в плазме крови с сердечной и почечной дисфункцией современными методами исследования; разработка подходов к ранней диагностике и лечению с учетом нейрогуморальных факторов и дисфункции почек; улучшение фармакотерапевтической эффективности при лечении заболевания и в результате улучшение клинического течения заболевания и качества жизни пациентов; улучшение прогноза развития ХСН и дисфункции почек.

Степень изученности проблемы. Исследованию патогенетических механизмов и оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий при ХСН посвящены труды многих ученых (Cheng R.K. et al., 2014; Eshtehardi P. et al., 2015; Мамедов М.Н. и соав., 2017). Дисфункция почек (ДП) ухудшает прогноз и выживаемость пациентов с ХСН (Plischke M. et al., 2013; Sarnak M.J. et al., 2015; Reid R. et al., 2015).

Аналогично фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при ХСН снижение СКФ и уровень креатинина (Кр) рассматриваются в качестве независимых признаков неблагоприятного прогноза (Lesley A.I. et al. 2012; Кузьмин О.Б., 2015). Гиперферментурия, т.е. повышение уровня ферментов в моче, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и других, как маркер, характеризует дисфункцию тубулярного аппаратов почек исследованы при ряде внесердечных заболеваниях и заболеваниях почек, приводящих к дисфункции почек (Бабинцева А.Г., 2016). Изучены также роль цистатина С и β 2-микроглобулина при ХСН в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП), как ранних предикторов ДП (Gao Y. et al., 2013; Кравчун П.Г. и соав., 2012).

Терапевтическая стратегия у больных ХСН в сочетании с ХБП, должна основываться на нефропротективных эффектах лекарственных препаратов. Ранее были проведены ряд исследований по эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных с застойной формой ХСН с ХБП: их применение оказалось даже более успешным, чем у лиц с нормальной функцией почек (Molitoris V. 2012, Breit M., 2016).

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы, имеются актуальные проблемы по диагностике и лечению ХСН. Сочетание ДП и ХСН создает серьезные проблемы в плане определения терапевтической тактики, которая при этих двух коморбидных состояниях должна быть с учетом её нефропротекции (Molitoris V. et al., 2014; Ефремова Е.В. и соав, 2015). ИАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) рекомендованы на различных стадиях кардиоваскулярного континуума, в том числе и при формировании ХСН, нефропатии различной этиологии, оказывают органопротекторный эффект и улучшают клинические исходы (Lambers H.J., 2015, Kiernan M.S., 2015). Их благоприятное влияние в отношении выживаемости и риска повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией СН, является установленным фактом (Heran B.S., 2012; Eshtehardi P., 2015). В то же время специальных сравнительных исследований, посвященных их роли при кардиоренальном синдроме (КРС),

проведено не было. При анализе результатов исследований, посвященных ХСН и ХБП, можно предположить, что благоприятный эффект хронической нейрогуморальной блокады РААС в отношении снижения риска манифестации КРС более чем ожидаем и при ХСН мало изучен.

В Узбекистане по проблеме ХСН ведут научные исследования Курбанов Р.Д., Гадаев А.Г., Абдуллаев Т.А., Камилова У.К. и др. Ранее была изучена роль нейрогуморальных факторов, эндотелиальной дисфункции и генетических факторов на прогноз и течение ХСН (Курбанов Р.Д., 2016; Камилова У.К., 2016). Однако нет единого мнения относительно фармакотерапии больных с ХСН во взаимосвязи с показателями функционального состояния почек и нейрогормональных факторов. Изучение работы тубулоинтерстициального аппарата почек, состояние почечной гемодинамики, систолической и диастолической дисфункции при ХСН определяет возможность ранней диагностики ДП, прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания и определить эффективную тактику профилактики и лечения данной патологии.

В связи с вышеизложенным, актуальной задачей современной кардиологии является оптимизация фармакотерапии больных с ХСН с учетом показателей дисфункции почек, клинических особенностей заболевания и нейрогуморальных параметров.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения. Где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного гранта АДСС 15.5 «Разработка и оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности с учетом функционального состояния почек, нейрогуморальных параметров и прогнозирования сердечно-сосудистого риска».

Целью исследования является оптимизация ранней диагностики и разработка подходов к фармакотерапии у больных ХСН с учётом показателей функционального состояния почек и нейрогуморальных систем.

Задачи исследования:

оценить клиническое состояние больных, качество жизни и толерантность к физической нагрузке у больных ХСН;

определить процессы ремоделирования – нарушение систолической, диастолической функции и типов ремоделирования левого желудочка у больных с ХСН;

анализ нейрогуморальных факторов (норадреналин (НА) мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и альдостерон (Ал,)) у больных с ХСН;

определить взаимосвязь и прогностическое значение между клиническим течением, уровнем нейрогуморальных факторов, гемодинамических параметров и функциональным состоянием почек у больных ХСН;

разработать подходы к диагностике больных с ХСН с учетом функционального состояния почек и почечного кровотока;

разработать оптимальные схемы фармакотерапии больных с ХСН с учетом нейрогуморальных, гемодинамических параметров и функционального состояния почек.

Объектом исследования явились 223 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с I-III функциональным классом (ФК) ХСН (по NYHA), находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

Предметом исследования были венозная кровь и сыворотка для количественного определения основных биохимических показателей, иммуноферментного анализа уровня натрийуретических пептидов, альдостерона и норадреналина, моча, утренняя порция для определения уровня ферментов в моче биохимическим методом.

Методы исследования. В работе использованы клинические, биохимические, иммуноферментные, инструментальные, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые обоснованы ранние маркеры ДП у больных ХСН и ухудшение показателей почечного кровотока, как прогностические предикторы поражения тубулоэпителиального аппарата почек;

доказана зависимость особенностей клинического течения, уровня нейрогуморальных факторов (НА, МНУП и Ал) и показателей ремоделирования левого желудочка (РЛЖ) от степени параметров ДП (СКФ и ферментурия) у больных ХСН;

впервые доказана у больных ХСН взаимосвязь между показателями функционального состояния почек и гемодинамическими параметрами сонных и почечных артерий;

впервые оценена сравнительная эффективность лизиноприла и лозартана у больных I-III ФК ХСН на нейрогуморальные факторы и функциональное состояние почек, показатели почечного кровотока и процессы сердечно-сосудистого ремоделирования;

оптимизированы подходы к фармакотерапии терапии ХСН с учетом нарушений функции почек и нейрогуморальных факторов.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

разработаны критерии ранней диагностики субклинического нарушения функции почек, характеризующееся в увеличении Кр, снижении рСКФ, повышении ферментурии, ухудшение почечного кровотока у больных ХСН;

у больных ХСН путем раннего выявления дисфункции почек с учетом нарушений нейрогуморальных систем, своевременного прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений, оценки сердечно-сосудистого риска оптимизирован механизм дифференцированной терапии с применением лекарственных препаратов, обладающих нефропротективными свойствами;

разработана математический способ прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного течения ХСН с учетом показателей сердечно-сосудистого ремоделирования и функционального состояния почек.

Достоверность результатов исследования обосновывается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных исследований, достаточным объемом выборки больных с ХСН, применением современных статистических методов клинических, функциональных, биохимических, иммуноферментных методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается во внесении существенного вклада в изучение взаимосвязей функциональных, нейрогуморальных показателей и процессов РЛЖ у больных ХСН, определении ранних предикторов поражения тубулоэпителиального аппарата почек и разработки подходов к терапии заболевания, в том числе в усовершенствовании теоретических и практических знаний о ранней диагностике и лечении дисфункции почек у больных ХСН.

Практическая значимость результатов исследования заключается в раннем выявлении дисфункции почек у больных ХСН, своевременном прогнозировании развития сердечно-сосудистого риска и разработка способа оптимизации ранней диагностики и лечения путем применения лекарственных препаратов, обладающих нефропротективными свойствами. Разработана математическая программа прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного течения ХСН с учетом показателей сердечно-сосудистого ремоделирования и функционального состояния почек, что считается важным в улучшении течения заболевания, предупреждении прогрессирования как ХСН, так ДП, снижению частоты госпитализаций, сокращению сроков лечения и профилактике развития вторичных осложнений, т.е. в целом улучшению прогноза и качества жизни больных ХСН.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по разработке новых подходов к раннему выявлению дисфункции почек у больных ХСН и принципов тактики дифференцированного лечения:

получен патент на изобретение № IAP 05544 «Метод прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности с учётом дисфункции почек». Этот патент для оценки математическим методом прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности;

внедрено методическое пособие «Оценка функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточности» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/30 от 7.03.2018 года). Данное методическое пособие дает возможность усовершенствования мер по оценке функционального состояния почек и профилактике дисфункции почек у больных ХСН;

оценка ранних предикторов дисфункции почек и оптимизация терапевтической коррекции у больных ХСН внедрена в практические

здравоохранение, в практику отделений Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации, Ташкентского и Бухарского областного многопрофильного медицинского центра (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/30 от 7.03.2018 года). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило улучшить раннее выявление и течение заболевания профилактику осложнений, уменьшению числа госпитализаций и продолжительности лечения в 1,5 раза у больных ХСН.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования доложены и обсуждены на 20 научно-практических конференциях, в частности на 16 международных и 4 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 82 печатных работ, из них 14 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 4 в зарубежных научных журналах, получен патент на изобретение на тему: «Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек».

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 6 основных глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 188 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, приводятся данные о внедрении в практику результатов исследования, о результатах апробации работы, опубликованности результатов работы и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные патогенетические аспекты и принципы фармакотерапии ХСН с дисфункцией почек**» приводится обзор литературы, с анализом исследований по ремоделированию сердечно-сосудистой системы, роли нейрогуморальных факторов в патогенезе хронической сердечной недостаточности, изучению функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью, вопросы фармакотерапии больных с ХСН и ДП - применения ИАПФ и АРА.

Во второй главе диссертации «**Клинические материалы и общая характеристика методов исследования**» охарактеризованы обследованные больные, методы исследования, а также, статистические методы, применённые при оценке результатов исследования больных.

В исследовании были охвачены 223 больных с ИБС с I–III ФК ХСН, находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации, обследованные исходно и через 6 месяцев лечения. Первую группу (I) составили 118 больных с I ФК (28), II ФК (51) и III ФК ХСН (39 больных) принимали в течение 6 месяцев на фоне стандартной терапии – лизиноприл; вторую группу (II) – 105 больных с I ФК (22), II ФК (49) и III ФК ХСН (34 больных) – лозартан. Доза лизиноприла до 5–10 мг в сутки (средняя доза препарата составила $7,8 \pm 2,6$), лозартана титровалась до 50–100 мг в сутки (средняя доза препарата составила $76,3 \pm 25,6$). Средний возраст больных составил $62,3 \pm 5,6$ лет. Группы были рандомизированы по возрасту, полу и сопутствующей патологии. Также все больные были распределены на 2 группы в зависимости от рСКФ: $30 < \text{рСКФ} \leq 60$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ – 67 больных (29 в 1 группе, 38 больных – во 2 группе), которые соответствуют 3 стадии ХБП, и $\text{рСКФ} > 60$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ – 156 больных (89 больных – в 1 группе, 67 – в 2 группе). Больные с 3 стадией ХБП: 54 (80,6%) больных с 3А стадией ХБП, 13 (19,4%) больных с 3Б стадией ХБП.

Контрольную группу составили 20 добровольцев мужского пола, сопоставимого возраста без сердечно-сосудистой и почечной патологии. В схему стандартной терапии входили: бета-блокаторы (ББ) – бисопролол в дозе 5–10 мг в сутки, антиагреганты, статины 78%, у больных II и III ФК – спиронолактон в дозе 25–50 мг в сутки и петлевые диуретики по показаниям.

Оценку клинического состояния больных проводили по результатам теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), шкале оценки клинического состояния (ШОКС), оценке выраженности симптомов СН с помощью опросника, модифицированного Гендлин Г.Е. и Самсоновым Е.В. «Индекс качества жизни» (2000), качество жизни (КЖ) исследовали с помощью «Миннесотского опросника КЖ при СН» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Для оценки сердечно-сосудистого ремоделирования проводили эхокардиографию (ЭхоКГ), доплерографию на уровне общей сонной артерии (ОСА) и почечных артериях. Для определения функционального состояния почек определяли уровень сывороточного креатинина (Кр) и ферментов в моче (АЛТ, АСТ, ЩФ) исходно и в динамике лечения, рассчитывали клиренс креатинина по формулам Кокрофта-Гаулта (ККР) и СКФ по формуле MDRD (рСКФ). Нейрогормональный статус больных с II–III ФК ХСН ($n=46$) определяли иммуноферментным методом по плазменной концентрации МНУП, Ал, НА.

Для оценки значимости параметров в прогнозировании течения ХСН с учетом почечной дисфункции использован метод, основанный на теории распознавания образов с вероятностным подходом с применением алгоритмов, основанных на формуле Байеса (теорема об обратной вероятности, или теорема гипотез), методе последовательного статистического анализа Вальда, методике неоднородной последовательной

процедуры, разработанной А.А. Генкиным и Е.В. Гублером (1964) для применения в биологии и медицине.

Для статистической обработки данных использован программный пакет Microsoft Office Excel - 2013, включая использование встроенных функций статистической обработки с помощью программы STATISTICA-6,0. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения приняли уровень достоверности $p < 0,05$. При сравнении групп по качественным признакам использовали критерии χ^2 . Для изучения зависимости между количественными переменными применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона.

В третьей главе диссертации **«Оценка клинического состояния, сердечно-сосудистого ремоделирования и нейрогуморальных факторов и функционального состояния почек у больных ХСН»** представлены результаты анализа показателей КЖ, толерантности к физической нагрузке по ТШХ, выраженности симптомов СН и клинического состояния больных по ШОКС, структурно-геометрических показателей сердца, показателей сосудистого ремоделирования на уровне ОСА и нейрогуморальных показателей МНУП, АЛ и НА в сыворотке крови, показателей функционального состояния почек у больных I-III ФК ХСН. Выявлено, что у больных с ХСН по мере прогрессирования заболевания ухудшалось КЖ больных, с увеличением клинических проявлений ХСН, снижением толерантности к физической нагрузке больных с ХСН, что выражалось в уменьшении дистанции ТШХ, увеличении суммы баллов ШОКС, увеличении суммарного индекса КЖ и ИКЖ в обеих группах.

Было отмечено, что у 67 (30%) обследованных больных наблюдалось снижение рСКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$: с I ФК – у 26%, со II ФК – у 27%, с III ФК – у 37% больных. У обследованных больных проведен анализ показателей клинического состояния, КЖ и ТШХ в зависимости от уровня дисфункции почек по результатам рСКФ. Было выявлено, что у больных с $\text{pСКФ} \leq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ показатель ТШХ был на 14,1% ($p < 0,005$) ниже, а ШОКС на 16% ($p < 0,005$) выше по сравнению с данными показателями больных с $\text{pСКФ} > 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (рис. 1), выявлена средняя прямая корреляционная зависимость между показателями рСКФ и ТШХ в группах с $\text{pСКФ} \leq 60$ и $\text{pСКФ} > 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($r = 0,41$, $r = 0,48$).

Анализ показателей ремоделирования ЛЖ, диастолической функции в зависимости от ФК ХСН и рСКФ показал, что процесс патологического ремоделирования сердца сопровождается структурно-геометрической перестройкой ЛЖ с прогрессированием систолической и диастолической

дисфункции с преобладанием нарушения диастолической функции по типу замедленной релаксации у 59,3% больных и увеличение числа больных с рестриктивным типом ДД у больных с III ФК ХСН.

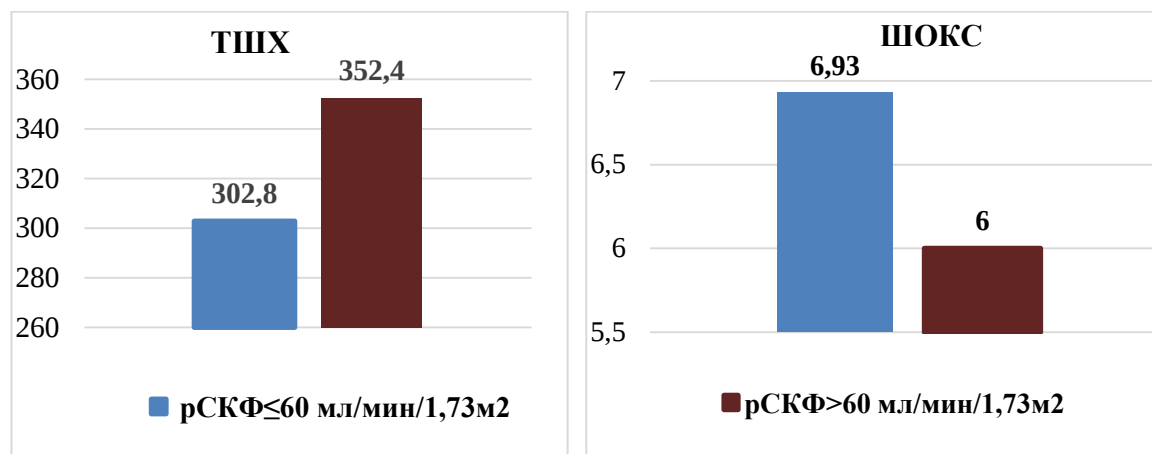


Рис. 1. Показатели ТШХ и ШОКС у больных ХСН с рСКФ менее и более 60 мл/мин/1,73м²

Выявлена зависимость между показателями диастолической и систолической функции и рСКФ: у больных с $pСКФ \leq 60$ мл/мин/1,73м² – ФВ на 10,8% ($p < 0,05$) ниже, КСО на 9,3% ($p < 0,05$) выше, скорость раннего наполнения ЛЖ – Е – на 6,8% ($p < 0,05$) была достоверно ниже по сравнению с этим показателем у больных с $pСКФ > 60$ мл/мин/1,73м²; отмечена средняя положительная корреляционная зависимость в группах больных ХСН с $pСКФ \leq 60$ и $pСКФ > 60$ мл/мин/1,73м² между рСКФ и ФВ ЛЖ с коэффициентом корреляции $r = 0,40$, $r = 0,38$, между рСКФ и скоростью Е – $r = 0,38$ и $r = 0,46$ соответственно.

У больных с I-III ФК ХСН данные доплерографии БЦС на уровне ОСА показали, что прогрессирование ХСН ассоциируется с сосудистым ремоделированием с уменьшением усредненной скорости кровотока V_{mean} , скорости кровотока в диастолу V_d и систолу V_s , увеличением индекса индексов резистентности RI и пульсативности PI , как основных показателей периферического сопротивления и достоверным утолщением стенки ТИМ по сравнению с контролем без достоверных различий между группами. Анализ параметры сосудистого ремоделирования на уровне ОСА у больных с ХСН в зависимости от рСКФ показал статистически значимые достоверные различия в скорости V_d , которая у больных с $pСКФ \leq 60$ мл/мин/1,73м² на уровне правой и левой ОСА была на 10,3% ($p < 0,05$) и 11% ($p < 0,05$) выше по сравнению с этим показателем у больных с $pСКФ > 60$ мл/мин/1,73м².

Анализ исходного уровня нейрогормональных показателей НА, МНУП и Ал показал, что у больных ХСН достоверное увеличение нейрогуморальных факторов НА, МНУП и Ал ассоциировано с ФК ХСН и степенью систолической дисфункции ЛЖ. У больных со II ФК ХСН преобладали средневые значения нейрогормонов, с III ФК ХСН – высокий уровень повышения нейрогормонов НА, МНУП и Ал. Выявлена ассоциация уровня нейрогормонов МНУП, Ал и НА с показателями

ремоделирования сердца и уровнем ферментурией: высокая обратная корреляционная связь с ФВ ($r=0,76$, $r=0,70$ и $r=0,72$ соответственно) и прямая корреляционная связь с КДО ЛЖ ($r=0,75$, $r=0,78$ и $r=0,70$ соответственно), средняя прямая корреляционная зависимость с уровнем АЛТ в моче с коэффициентом корреляции $r=0,65$, $r=0,55$ и $r=0,65$ соответственно. Были проанализированы показатели нейrogормонов в зависимости от рСКФ. Было отмечено что у больных с $\text{pСКФ} \leq 60$ мл/мин/1,73м² МНУП, Ал и НА на 8,8%, 11,5% и 11,7% соответственно были выше по сравнению с этими показателями у больных с $\text{pСКФ} > 60$ мл/мин/1,73м². При этом статистически значимые достоверные различия были достигнуты в значении НА ($p < 0,05$).

Выявлено, что у 67 (30%) обследованных больных было выявлено снижение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² (рис.2), что свидетельствует о том, что даже «изолированная» ХСН может приводить к нарушению функционального состояния почек. Число больных со значимом снижением $\text{pСКФ} < 60$ мл/мин/1,73м² у больных с III ФК ХСН наблюдалось у 27 (37%) больных.

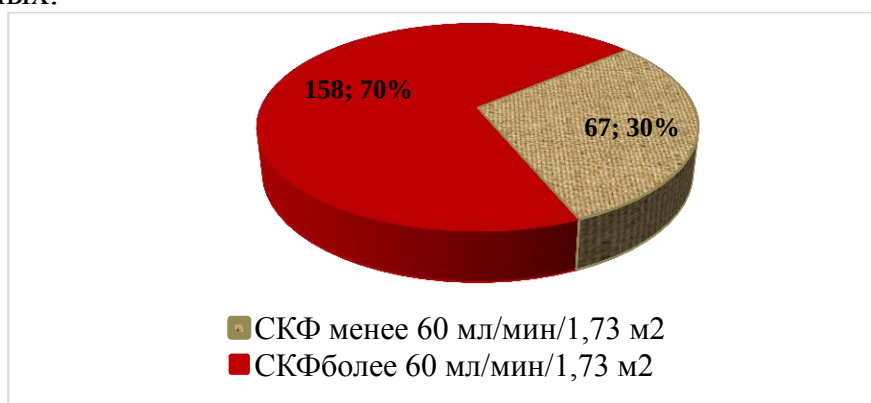
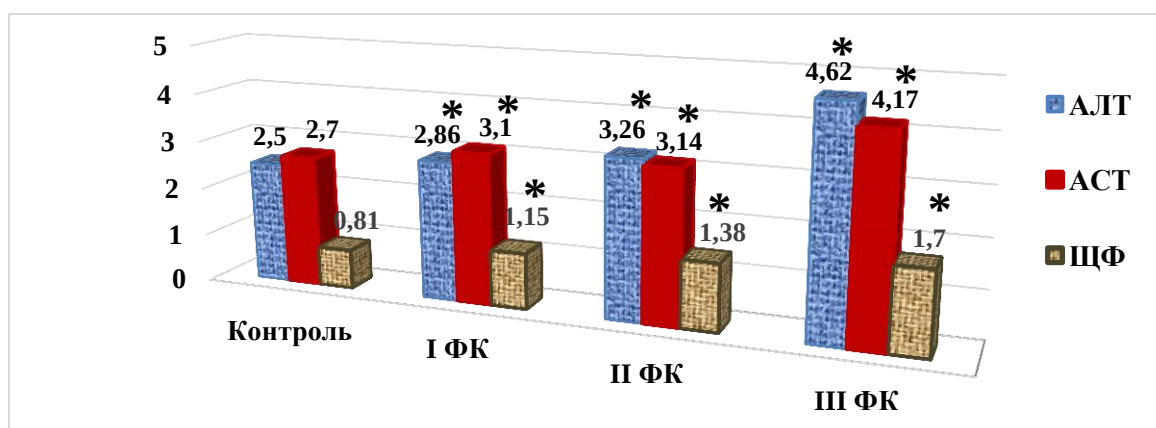


Рис.2. Структура дисфункции почек у больных ХСН

Результаты исследования показали, что значения Кр, ККр и рСКФ, показатели ферментурии и почечного кровотока у больных первой и второй группы с I–III ФК ХСН были сопоставимы и не имели статистически значимых различий. У больных с I ФК ХСН – Кр, ККр и рСКФ составили $87,09 \pm 15,35$ мкмоль/л, $84,0 \pm 20,3$ мл/мин и $71,0 \pm 14,8$ мл/мин/1,73м² соответственно, при этом показатели ККр и Кр были в пределах нормальных показателей, соответствующих возрастным параметрам. У больных со II ФК ХСН – Кр, ККр и рСКФ составили $92,1 \pm 21,56$ мкмоль/л, $87,4 \pm 27,7$ мл/мин и $72,7 \pm 17,7$ мл/мин/1,73 м² соответственно; с III ФК ХСН – Кр, ККр и рСКФ были – $102,6 \pm 22,21$ мкмоль/л, $74,5 \pm 24,5$ мл/мин и $65,4 \pm 15,2$ мл/мин/1,73м² соответственно. Была отмечена тенденция к снижению рСКФ, ККр и повышению Кр у больных с II ФК ХСН по сравнению с данными I ФК ХСН, не достигнув статистически значимых значений. У больных с III ФК ХСН отмечено достоверное снижение рСКФ, ККр и достоверное повышение уровня Кр на 15,2% ($p < 0,005$), 12,9% ($p < 0,05$) и 8,5% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с данными I ФК ХСН без выраженных клинических проявлений дисфункции почек.

Анализ исходных показателей ферментов в моче АЛТ, АСТ и ЩФ у больных со I-III ФК ХСН показал достоверное повышение уровня ферментов в моче по сравнению с показателями контроля. Гиперферментурия может служить ранним маркером оценки тубулоэпителиального аппарата почек, и достоверным предиктором дисфункции почек у больных ХСН (рис.3).

Исследованы показатели почечного кровотока у больных I-III ФК ХСН у 149 больных с ИБС со I-III ФК ХСН на уровне правой и левой почечной, сегментарной и долевой почечной артерии. Таким образом, у больных ХСН I-III ФК на уровне правой и левой почечной артерии, а также внутриорганных (сегментарных, долевых) артерий было отмечено наряду с увеличением резистивных и пульсативных показателей снижение скоростных показателей в период систолы и диастолы, усредненной скорости кровотока по сравнению с показателями контроля, особенно данные нарушения были выражены на уровне долевых почечных артерий.



Примечание: где *- достоверность $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе

Рис.3. Показатели ферментурии у больных с I - III ФК ХСН

Установлена взаимосвязь показателей почечного кровотока и рСКФ: у больных с $\text{pСКФ} \leq 60$ мл/мин/1,73м² Vd на уровне правой и левой ОСА на 10,3% и 11% была ниже, на правой и левой почечных артериях снижение Vs 16,1% и 17%, Vd на 17% и 16%, индекс пульсативности на 9,6 и 10% по сравнению с данными показателями у больных с $\text{pСКФ} > 60$ мл/мин/1,73м².

В четвертой главе диссертации «**Прогнозирование прогрессирования и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек**» описывается разработанный математический способ раннего выявления, прогнозирования и оценки неблагоприятного течения ХСН с учетом показателей сердечно-сосудистого ремоделирования и функционального состояния почек, включающий оценку значимости, диагностической ценности и прогностической значимости отдельных диагностических критериев с построением математической модели признаков и разработкой дифференциально-диагностических таблиц. В соответствии с методом А. Вальда вычисление диагностических коэффициентов (ДК) каждого из признаков проводилось по формуле: $\text{ДК} = 10 \times \lg P1/P2$, где P1 – относительная частота признака в первом

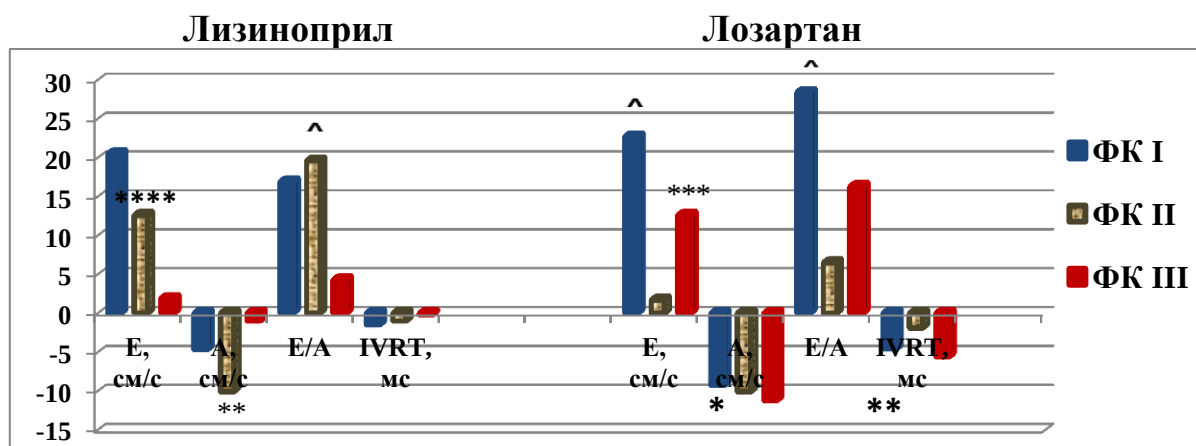
верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы; P_2 – относительная частота признака во втором верифицируемом состоянии, выраженная в долях от единицы, $\lg$ – десятичный логарифм. Информативность (J) каждого из диагностических коэффициентов рассчитывалась по формуле Кульбака: $J = 0,5 \times ДК \times (P_1 - P_2)$. Оценка чувствительности, специфичности и прогностической значимости выявления каждого признака для прогнозирования течения ХСН проведена на основании составленной матрицы решения и соответствующих формул. Был выбран профиль признаков, ДК которых обладает информативностью, т.е. равным или большим 0,5, к которым относится наличие СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², ФВ, КДО, КСО, ИСд, ТИМ_{ОСА} более 1,1 мм. При пороговой величине ДК = +15 и более, прогнозируется неблагоприятное течение ХСН. При значениях ДК = – 20 и менее (т.е. в случаях, когда число выявленных факторов риска неблагоприятного исхода минимальное или отсутствует) делается заключение о стабильном течении ХСН. Пороговая абсолютная величина суммарного ДК, равная – 20 и +15, рекомендована использованным методом для уровня заключений с вероятностью безошибочного прогноза с $p < 0,05$. К преимуществам этого метода относится его простота и логическое соответствие к врачебному мышлению.

В шестой главе диссертации **«Оценка эффективности лизиноприла и лозартана на клиническое состояние, показатели сердечно-сосудистого ремоделирования и нейрогуморальные факторы у больных ХСН»** показано влияние лизиноприла и лозартана на клинико-гемодинамические и нейрогормональные параметры у больных ХСН на фоне 6-месячного лечения. Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне лечения отмечалось достоверное уменьшение СИ КЖ по данным Миннесотского опросника, суммы баллов по шкале ШОКС, ИКЖ и повышение толерантности к физической нагрузке с увеличением дистанции ТШХ в обеих группах без достоверных различий между группами.

Оценка эффективности лизинаприла и лозартана на процесс дезадаптивного ремоделирования у больных с ХСН ишемического генеза показала улучшение структурных параметров и систолической функции ЛЖ, восстановление геометрических параметров ЛЖ, характеризующиеся уменьшением показателей систолической и диастолической сферичности. Анализ полученных данных в обеих группах не выявил достоверных различий между обеими группами. Через 6 месяцев терапии было отмечено: у больных с I ФК первой и второй группы уменьшение КДО – на 9,1% ($p > 0,05$) и 18,2% ($p < 0,001$), КСО – на 17,7% ($p > 0,05$) и 24,5% ($p < 0,001$), увеличение ФВ на 5,9% ($p < 0,05$) и на 7,4% ($p < 0,05$), ИММЛЖ – на 12,5% ($p < 0,05$) и 19,7% ($p < 0,005$) соответственно по сравнению с исходными значениями; у больных с II ФК ХСН в группе лизиноприла уменьшение КДО и КСО на 10,5% ($p < 0,05$) и 19,7% ($p < 0,001$) соответственно, с увеличением ФВ на 10,2% ($p < 0,001$), в группе лозартана уменьшение КДО и КСО на 14,1% ($p < 0,005$) и 12,2% ($p < 0,05$) соответственно, с увеличением ФВ – на 8,9% ($p < 0,001$); больных с ХСН III ФК в первой группе больных КДО и КСО ЛЖ уменьшились – на

12,5% ($p>0,05$) и 23,9% ($p<0,02$) соответственно, ФВ увеличилась на 15,3% ($p<0,001$), во второй группе больных уменьшение КСО на 18,4% ($p<0,02$) и увеличение ФВ на 19,8% ($p<0,001$) по сравнению с исходными данными. Улучшение структурных показателей сопровождалось улучшением геометрических показателей ИСd и ИСs: у больных первой группы достоверное уменьшение ИСd только у больных с III ФК ХСН на 6,3% ($p<0,05$), ИСs – у больных с II и III ФК на 8,6% ($p<0,001$) и 11,7% ($p<0,005$) соответственно по сравнению с исходными показателями; у больных второй группы уменьшение ИСd достоверных значений достигло только у больных I ФК ХСН с уменьшением на 6,8% ($p<0,005$), достоверное уменьшение ИСs у больных с I и III ФК ХСН на 9,9% ($p<0,005$) и 8,3% ($p<0,05$).

У больных первой и второй группы с I-III ФК ХСН после 6-месячного лечения показал улучшение показателей диастолической функции ЛЖ. У больных с включением лизиноприла в стандарт лечения с I и III ФК ХСН показатели диастолической функции: пик E, A и отношение E/A, время изоволюметрического расслабления ЛЖ IVRT, и время замедления скорости потока в фазу раннего наполнения ЛЖ DT имели тенденцию к улучшению; со II ФК ХСН отмечалось достоверное увеличение пика E и E/A – на 12,6% ($p<0,005$) и 19,6% ($p<0,001$), уменьшение A – на 10,1% ($p<0,02$) соответственно по сравнению с исходными показателями. У больных второй группы с I ФК ХСН на фоне лечения отмечалось увеличение пика E и E/A – на 22,7% ($p<0,001$) и 28,4% ($p<0,001$), укорочение IVRT и DT – на 4,6% ($p<0,01$) и 12,4% ($p<0,001$); со II ФК ХСН уменьшение A – на 10,1% ($p<0,05$); с III ФК ХСН увеличение E – на 12,6% ($p<0,01$) и уменьшение DT – на 12,7% ($p<0,05$) по сравнению с исходными показателями (рис.4). Отмечено преимущество лозартана в улучшении показателей диастолической функции ЛЖ у больных с I и III ФК ХСН.



Примечание: где * - достоверность $p<0,05$; ** - достоверность $p<0,02$; *** - достоверность $p<0,01$; **** - достоверность $p<0,005$; ^ -достоверность $p<0,001$ по отношению к контрольной группе

Рис. 4. Динамика показателей диастолической функции ЛЖ у больных первой и второй группы с I-III ФК ХСН

Показано преимущество лозартана в улучшении диастолических показателей ЛЖ у больных с II–III ФК ХСН. Анализ полученных данных доплерографии БЦС в динамики лечения показал улучшение параметров сосудистого ремоделирования: скоростных показателей кровотока ОСА (V_{mean} и V_d), индексов резистентности и пульсативности (PI и RI) с тенденцией к уменьшению толщины «интима-медиа», без статистически значимых различий в обеих группах.

Оценено влияние фармакотерапии на показатели МНУП, Ал и НА у больных с II–III ФК ХСН. Через 6 месяцев лечения у больных первой группы ($n=23$) со II ФК ХСН было отмечено достоверное снижение уровня МНУП, Ал и НА на 36,5%, 21,2%, 22,5% соответственно, у больных с III ФК ХСН – на 35,2%, 31,2% и 8,3% соответственно по сравнению с исходными показателями; у больных второй группы ($n=23$) со II ФК ХСН уровень нейrogормонов: МНУП, Ал и НА в динамике лечения уменьшился на 43,7%, 21,2%, 22,5%; у больных с III ФК ХСН – на 31,7%, 42,6% и 9,9% соответственно по сравнению с исходными показателями. В динамике лечения достоверных различий между группами не было выявлено.

В шестой главе «Влияние лизиноприла и лозартана на показатели функционального состояния почек и почечной гемодинамики у больных ХСН в зависимости от прогрессирования заболевания и оптимизация фармакотерапии» оценена сравнительная эффективность лизиноприла и лозартана на показатели функционального состояния почек. Через 6 месяцев лечения было отмечено уменьшение числа больных с $pСКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² на 18,4%: в первой и второй группах на 13,6% и 23,8% соответственно (рис. 5).

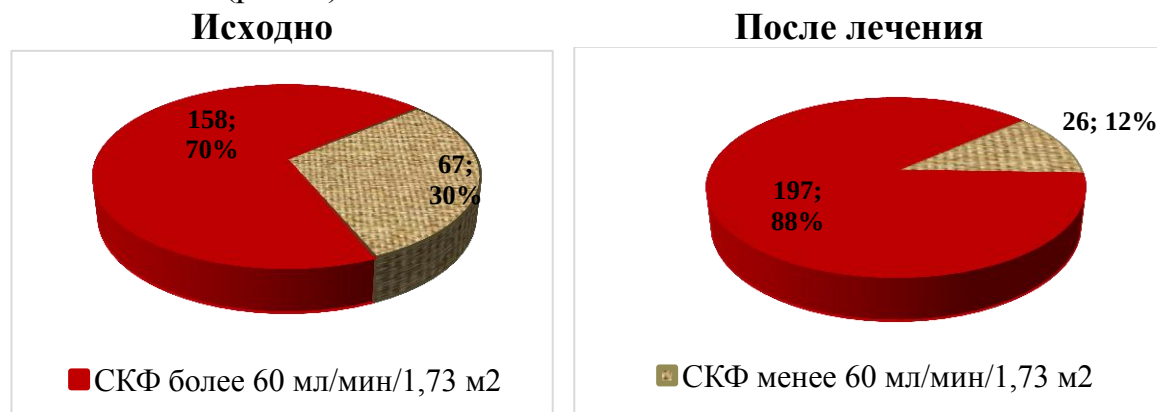


Рис. 5. Структура дисфункции почек у больных ХСН до и после лечения

На фоне шестимесячного лечения с включением лизиноприла у больных с I ФК ХСН наблюдалось достоверное уменьшение креатинина на 9,9% ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению $pСКФ$ и $ККр$ на 12,3% и 14,2% соответственно; у больных со II ФК достоверное увеличение только $pСКФ$ на 8,7% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями; у больных с III ФК ХСН отмечалась только тенденция к улучшению показателей фильтрационной функции почек не достигнув достоверных значений. На фоне 6-месячного лечения у больных второй группы с включением лозартана

было отмечено достоверное повышение рСКФ с повышением на 17,3% ($p<0,02$) и снижение Кр на 12,9% ($p<0,02$); у больных со II ФК ХСН повышение рСКФ на 12% ($p<0,05$) и уменьшение Кр на 10,3% ($p<0,05$); у больных с III ФК ХСН повышение рСКФ и ККр на 13,8% ($p<0,05$) и 12,2% ($p>0,05$) и уменьшению Кр на 10,7% ($p<0,05$) по сравнению с исходными показателями. Анализ уровня ферментурии в динамике лечения показал: у больных первой группы с I ФК ХСН показатели АЛТ, АСТ и ЩФ уменьшились – на 10% ($p<0,001$), 6,6% ($p<0,001$), 13,9% ($p<0,001$) соответственно ниже исходных показателей; со II ФК ХСН достоверное уменьшение только АЛТ и АСТ – на 35,1% ($p<0,001$) и 33,5% ($p<0,001$) по сравнению с исходными показателями; с III ФК ХСН АЛТ, АСТ и ЩФ уменьшились на 26,4% ($p<0,001$), 22,5% ($p<0,001$), 38,3% ($p<0,001$) соответственно ниже по сравнению с исходными значениями. Через 6 месяцев лечения у больных второй группы с I ФК ХСН показатели АЛТ, АСТ и ЩФ уменьшились на – 15,8% ($p<0,001$), 8,3% ($p<0,001$) и 16,2% ($p<0,001$) соответственно ниже исходных значений, со II ФК ХСН – на 39,5% ($p<0,001$), 38,7% ($p<0,001$), 35% ($p<0,001$) соответственно по сравнению с исходными значениями, с III ФК ХСН – на 29,5% ($p<0,001$), 23,7% ($p<0,001$), 21,6% ($p<0,001$) соответственно ниже исходных значений.

Результаты нашего исследования показали нефропротективный эффект проводимой стандартной терапии с включением ИАПФ – лизиноприла и АРА – лозартана, с достоверным снижением уровня ферментов в моче, как признака дисфункции тубулярного аппарата почек, снижением креатинина и повышением СКФ, был отмечен более выраженный эффект у больных, принимавших лозартан.

Анализ данных почечного кровотока в динамике лечения показал улучшение показателей гемодинамики почечных артерий у больных I–III ФК ХСН, что выражалось в снижении индексов RI и PI, увеличении скоростных показателей, с достоверным увеличением скорости кровотока в конце диастолы на уровне почечной, сегментарной, долевой артерии в обеих группах больных без достоверных различий между группами.

Анализ сравнительной эффективности стандартной терапии с лизиноприлом или лозартаном у обследуемых больных ИБС с ХСН выявил значимое преимущество лозартана в комплексе стандартной терапии по улучшению функционального состояния почек у больных с ХСН с дисфункцией почек. За нарушение фильтрационной функции почек принимали значения $СКФ \leq 60$ мл/мин/1,73м². Дисфункция почек при хронической сердечной недостаточности у обследуемых больных выявлялась уже на ранних этапах развития заболевания у больных с I–II ФК ХСН в 26% и 27% случаев, у больных с III ФК ХСН выявлялась в 37% случаев и носит субклинический характер. В группе больных с $рСКФ > 60$ мл/мин/1,73м² на фоне 6-месячного приема лизиноприла было отмечено достоверное уменьшение Кр и увеличение $СКФ_{MDRD}$ на 8% ($p<0,005$) и 9,6% ($p<0,005$) соответственно, в группе лозартана было отмечено достоверное уменьшение Кр и увеличение $СКФ_{MDRD}$ на 9,4% ($p<0,005$) и 11,9% ($p<0,005$)

соответственно по сравнению с исходными показателями. В группе больных с рСКФ=59–45 мл/мин/1,73м² (ХБП 3А стадия) на фоне 6-месячного приема лизиноприла было отмечено достоверное увеличение рСКФ на 8% (p<0,05) соответственно, а в группе лозартана отмечалось уменьшение Кр и увеличение СКФ_{MDRD} на 12,7% (p<0,005) и 17,5% (p<0,001) соответственно по сравнению с исходными показателями. В группе больных с рСКФ=44–30 мл/мин/1,73м² (ХБП 3Б стадия) на фоне 6-месячного приема лозартана отмечалось достоверное уменьшение Кр и увеличение рСКФ на 8% (p<0,05) и 23% соответственно по сравнению с исходными показателями, а в группе лизиноприла отмечалась только тенденция к улучшению данных показателей. Исходя из полученных результатов анализа эффективности лечения у больных ИБС с I–III ФК ХСН с учетом функционального состояния почек разработаны следующие рекомендации по фармакотерапии:

1. Блокаторы РААС назначаются под контролем креатинина и калия в сыворотке крови, целевые дозы препаратов достигаются путем медленного титрования, начиная с минимальной дозировки для лизиноприла 2,5-5 мг/сут и лозартана 25–50 мг/сут. Целевые дозы: для лизиноприла у больных с I–III ФК ХСН – 5–10 мг в сут под контролем АД; для лозартана у больных с I–III ФК ХСН – 50–100 мг в сут под контролем АД.

2. У больных ИБС с ХСН с сохранной рСКФ>60 мл/мин/1,73м² и умеренной ДП с рСКФ=59-45 мл/мин/1,73м² применение в стандартной терапии ИАПФ (лизиноприл) или АРА (лозартан) показало достоверную кардио- и нефропротекцию.

3. У больных ИБС с ХСН с дисфункцией почек с рСКФ<45 мл/мин/1,73м² достоверное улучшение показателей сердечно-сосудистого ремоделирования и параметры функционального состояния почек наблюдалось в группе больных, принимавших в стандартной терапии – лозартан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ХСН по мере прогрессирования заболевания отмечается нарушение функционального состояния почек, характеризующееся в снижении рСКФ≤60 мл/мин/1,73м² и повышение уровня ферментов АЛТ, АСТ и ЩФ в моче, которые являются ранними предикторами дисфункции гломерулярного и тубулярного аппарата почек.

2. Дисфункция была выявлена у 30% больных ХСН и ассоциируется с ухудшением клинического течения заболевания: у больных с рСКФ≤60 мл/мин/1,73м² – показатель ТШХ был на 14,1% ниже, а ШОКС – на 16% выше; наблюдалась корреляционная зависимость между показателями рСКФ и ТШХ (рСКФ≤60 мл/мин/1,73м² (r=0,41) и рСКФ≥60 мл/мин/1,73м² (r=0,48)).

3. У больных ХСН с дисфункцией почек процесс патологического ремоделирования сердца характеризуется снижением ФВ была на 10,8% ниже, увеличением КСО – на 9,3%, снижением скорости раннего наполнения

ЛЖ Е – на 6,8% по сравнению с данными показателями у больных с $\text{pСКФ} > 60$ мл/мин/1,73м². Установлена прямая корреляционная связь показателя дисфункции почек pСКФ с ФВ ЛЖ ($\text{pСКФ} \leq 60$ мл/мин/1,73м², $r=0,40$ и $\text{pСКФ} > 60$ мл/мин/1,73м², $r=0,38$), со скоростью Е ($r=0,38$ и $r=0,46$).

4. Процесс ремоделирования сердца сопровождается сердечно-сосудистого ремоделирования характеризуется снижением скоростных показателей V_s , V_d и V_{mean} , повышением индексов резистентности и пульсативности, как основных показателей периферического сопротивления. Установлена взаимосвязь показателей сосудистого ремоделирования и pСКФ : у больных с $\text{pСКФ} \leq 60$ мл/мин/1,73м² V_d на уровне правой и левой ОСА на 10,3% и 11% была ниже, на правой и левой почечных артериях снижение V_s 16,1% и 17%, V_d на 17% и 16%, индекс пульсативности на 9,6 и 10% по сравнению с данными показателями у больных с $\text{pСКФ} > 60$ мл/мин/1,73м².

5. Прогрессирование ХСН сопровождается увеличением нейрогуморальных факторов НА, МНУП и Ал, ухудшением показателей ремоделирования сердца и дисфункции почек, при этом высокий уровень нейrogормонов определен у больных с III ФК ХСН. Выявлена корреляционная связь между уровнем НА, МНУП, Ал и ФВ ($r=-0,76$, $r=-0,70$ и $r=-0,72$ соответственно), между уровнем НА, МНУП, Ал и КДО ЛЖ ($r=0,75$, $r=0,78$ и $r=0,70$ соответственно), а также между уровнем НА, МНУП, Ал и уровнем АЛТ в моче ($r=0,65$, $r=0,55$ и $r=0,65$ соответственно).

6. В результате шестимесячного лечения у больных I-III ФК ХСН с включением лизиноприла или лозартана отмечалось уменьшение числа больных с $\text{pСКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м² на 11% и 24,8%, а также снижению уровня нейrogормонов МНУП, Ал, НА, улучшению клинического течения заболевания, показателей сердечно-сосудистого ремоделирования, как систолической, так и диастолической функции ЛЖ, показателей почечного и брахиоцефального кровотока

7. У больных ХСН с $\text{pСКФ} < 45$ мл/мин/1,73м² применение в стандартной терапии лизиноприл или лозартан в составе шестимесячной комплексной терапии, лозартан показал высокую нефропротективную эффективность с улучшением функционального состояния почек и характеризуется уменьшением pСКФ на 23% и ферментурии.

8. У больных с ХСН с учетом нейрогуморальных факторов, функционального состояния почек, степени дисфункции почек и показателей сердечно-сосудистого ремоделирования, прогнозирование прогрессирования и неблагоприятного течения заболевания даёт улучшение течения заболевания, профилактику осложнений, оптимизацию и повышение эффективности лечения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT INSTITUTE OF
POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER FOR THERAPY AND MEDICAL
REHABILITATION**

RASULOVA ZULFIYA DADAEVNA

**DEVELOPMENT OF APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND
PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE, TAKING
INTO ACCOUNT INDICATORS OF NEUROHORMONAL SYSTEMS
AND RENAL FUNCTION**

14.00.06 – Cardiology

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

TASHKENT – 2018

The theme of the doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.1.DSc/Tib48.

The doctoral dissertation was carried out at Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center For Therapy and Medical Rehabilitation.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tipme.uz and on the website of «Ziyonet» informational and educational portal at www.ziyonet.uz.

Scientific consultant:

Kamilova Umida Kabirovna
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents:

Mamedov Mexman Niyazovich
Doctor of Medicine, Professor
(Russian Federation)

Abdullaiev Timur Atanazarovich
Doctor of Medicine

Muhamedova Muyassar Gafurdjanovna
Doctor of Medicine

Leading organization:

**A.I. Yevdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry**
(Russian Federation)

The defense of the dissertation will be held on «___» _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council № DSc.27.06.2017.Tib.31.01 at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (registered under №___) Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007 Tashkent city. Tel./Fax (+99871) 268-17-44.

The abstract of dissertation was distributed on «___» _____ 2018.
(Registry record № ___ dated «___» _____ 2018.)

Kh.A. Akilov

Chairman of the Scientific Council on Award of the
Scientific Degree, Doctor of Medicine, Professor

N.N. Ubaydullaeva

Scientific Secretary of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees, PhD, docent

R.D.Kurbanov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of the Scientific Degree, Doctor of
Medicine academician

INTRODUCTION (annotation of doctoral dissertation)

The aim of the research is to optimize early diagnosis and develop approaches to pharmacotherapy taking into account the indices of the functional state of the kidneys and neurohumoral systems in patients with chronic heart failure (CHF) and to develop optimal pharmacotherapy regimens.

The tasks of the research:

assess the clinical condition of patients, quality of life and tolerance to physical activity in patients with CHF;

to determine the processes of remodeling - violation of systolic, diastolic function and types of remodeling of the left ventricle in patients with CHF;

analysis of neurohumoral factors (norepinephrine (NA) brain natriuretic peptide (MNUP) and aldosterone (Al,)) in patients with CHF;

to determine the relationship and prognostic value between the clinical course, the level of neurohumoral factors, hemodynamic parameters and the functional state of the kidney in patients with CHF;

to develop approaches to the diagnosis of patients with CHF, taking into account the functional state of the kidneys and renal blood flow;

to develop optimal schemes of pharmacotherapy of patients with CHF taking into account neurohumoral, hemodynamic parameters, functional state of the kidneys.

The object of the research were 223 patients with ischemic heart disease (IHD) with I-III functional class (FC) CHF (NYHA) who were hospitalized at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation.

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time early markers of kidney dysfunction (KD) in patients with CHF and deterioration of renal blood flow were justified, as prognostic predictors of the lesion of the tubuloe epithelial apparatus of the kidneys;

the dependence of the clinical course, the level of neurohumoral factors (HA, MNUP and Al) and parameters of left ventricular remodeling (LVR) on the degree of KD parameters (glomerular filtration rate (GFR) and fermenturiya) in patients with CHF was proved;

for the first time, the correlation between the indices of the functional state of the kidneys and the hemodynamic parameters of the carotid and renal arteries was proved in patients with CHF;

the comparative efficacy of lisinopril and losartan in patients with I-III FC of CHF on neurohumoral factors and functional state of the kidneys, renal blood flow parameters and cardiovascular remodeling processes was first evaluated;

optimized approaches to the pharmacotherapy of CHF therapy, taking into account disturbances in kidney function and neurohumoral factors.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on the development of new approaches to the early detection of kidney dysfunction in patients with CHF and the principles of differentiated treatment tactics:

patent for invention № IAP 05544 «Method of progression of the progression of chronic heart failure with regard to renal dysfunction» was obtained. This patent is for evaluating the mathematical method of predicting the progression and unfavorable course of chronic heart failure;

the methodical manual «Evaluation of the functional state of the kidneys in patients with chronic heart failure» was introduced (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №8H-3/30 from 7.03.2018). This methodological tool provides the possibility of improving the measures for assessing the functional state of the kidneys and preventing kidney dysfunction in patients with CHF.

The volume and structure of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, 6 main chapters, conclusions, a list of used literature. The volume of the thesis is 188 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ
СИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Камилова У.К., Расулова З.Д. Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек // Патент на изобретение. – № IAP 05544.

2. Расулова З.Д. Прогностическое значение определения натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью // Узбекский биологический журнал. – Ташкент, 2013. – №2. – С.3–5. (14.00.00, №5).

3. Камилова У.К., Расулова З.Д., Алиева Т.А., Шукурджанова С.М. Изучение нейрогуморальных маркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью // Доклады Академии наук РУз. – Ташкент, 2013. – №3. – С.78–80. (14.00.00, 30.12.2013, №16).

4. Камилова У.К., Расулова З.Д., Ибабекова Ш.Р., Нурматова Д.Б. Влияние лизиноприла и лозартана на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования и функциональное состояние почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №3. – С. 17–22. (14.00.00, №10).

5. Расулова З.Д., Камилова У.К., Нурматова Д.Б., Исмаилова Ж.А. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с учетом функционального состояния почек и прогнозирования сердечно-сосудистого риска // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №2. – С. 159–167. (14.00.00, №7).

6. Расулова З.Д., Камилова У.К. Особенности ремоделирования сердца, изменений маркеров дисфункции почек при хронической сердечной недостаточности // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2014. №3. – С. 11–13. (14.00.00, №17).

7. Камилова У.К., Расулова З.Д., Ибабекова Ш.Р., Исмаилова Ж.А. Изучение параметров сердечно-сосудистого ремоделирования и функционального состояния почек при хронической сердечной недостаточности // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2014. №3. – С. 88–91. (14.00.00, №17).

8. Rasulova Z.D., Kamilova U.K. Influence of lisinopril and losartan on parameters of cardiac hemodynamics and kidney function in the patients with congestive heart failure // IJBM International Journal of BioMedicine. – USA, 2014. – №4(4). – P. 218–221. (14.00.00, GlobalIF(5)-0,4222).

9. Расулова З.Д., Камилова У.К., Лысенко Т.Е., Усанова С.Т., Тагаева Д.Р., Нурматова Д.Б., Исмаилова Ж.А. Влияние лозартана и лизиноприла на биомаркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2015. – №1. – С. 13–17. (14.00.00, №7).

10. Камилова У.К., Расулова З.Д. Изучение сравнительно эффективности действия лозартана и лизиноприла на гломерулотубулярные маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - Москва, 2015. – №2. С.41–45. (14.00.00, №59).

11. Rasulova Z.D., Kamilova U.K., Ibabekova Sh.R., Masharipova D.R. Development and optimization of pharmacotherapy for chronic heart failure with regards to kidney functional state // European Science Review. – Austria, 2016. – №1–2. – P.62–63. (14.00.00, №19).

12. Камилова У.К., Расулова З.З., Тагаева Д.Р. Оценка сравнительной эффективности лизиноприла и лозартана на показатели нейрогуморальной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью // Медицинские новости. – Республика Беларусь, 2016. – №5. – С.64-66. (14.00.00, №82).

13. Камилова У.К., Расулова З.Д., Тагаева Д.Р., Иргашева С.С., Джураева В.Х. Оптимизация реабилитационной программы для больных с хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2016. – №4. – С.39–43. (14.00.00, №3).

14. Расулова З.Д. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016. – №2–3. – С.10–17. (14.00.00, №7).

15. Расулова З.Д. Клинико-функциональное состояние и параметры ремоделирования миокарда во взаимосвязи с функциональным состоянием почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2018. – №1. – С.5–10. (14.00.00, №7).

II бўлим (II часть; II part)

16. Камилова У.К., Расулова З.Д. Кардиоренальные взаимоотношения и сердечно-сосудистый риск: оптимизация кардио- и нефропротекции // Монография. – Ташкент, 2015. - 118 с.

17. Камилова У.К., Расулова З.Д., Аликулов И.Т., Исмаилова Ж.А. Программа для оценки ранних предикторов дисфункции почек и выбора тактики лечения: свидетельство об официальной регистрации программы для элестронно-вычислительных машн. – №DGU 02692. 16.01.2013.

18. Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Джураева В.Х. Программа для прогнозирования тяжести и прогрессирования хронической сердечной недостаточности с учетом дисфункции почек: свидетельство об официальной регистрации программы для элестронно-вычислительных машн. – № DGU 03928. 22.08.2016г

19. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нурматова Д.Б. Оценка функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Методическое пособие. – Ташкент, 2013. - 20 с.

20. Камилова У.К., Расулова З.Д., Косымова Г.М. Роль нейрогуморальных факторов в патогенезе и диагностике хронической сердечной недостаточности // Методическое пособие. – Ташкент, 2013. - 20 с.
21. Аляви А.Л., Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности // Методическая рекомендация. – Ташкент, 2015. - 70 с.
22. Расулова З.Д., Камилова У.К. Состояние почечного кровотока и функциональное состояние почек у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек // Врач скорой помощи. – Москва, 2014. - № 10.- С. 27-32.
23. Rasulova Z.D., Kamilova U.K., Ibabekova Sh.R., Tagayeva D.R. Mathematical forecasting of adverse course of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease // Journal of Cardiovascular Medicine and Therapeutics. – USA, 2017. - №1(2).-P.14-18.
24. Расулова З.Д., Камилова У.К. Динамика показателей нейрогуморальных факторов и структурно-геометрических у больных хронической сердечной недостаточностью I конф. Евразийской ассоциации терапевтов и Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «8-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность». - Минск, 2014. - С. 297-301.
25. Расулова З.Д., Камилова У.К. Влияние лозартана и лизиноприла на функциональное состояние почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сборник научных трудов I Международного конгресса кардиологов и терапевтов. - Минск, 2016. - С.124-128.
26. Камилова У.К., Расулова З.Д., Тагаева Д.Р. Оптимизация реабилитационной программы больных хронической сердечной недостаточностью // Сборник научных трудов I Международного конгресса кардиологов и терапевтов. - Минск, 2016. - С.124-128.
27. Расулова З.Д., Камилова У.К. Оценка сравнительной эффективности лозартана и лизиноприла на показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью // Тезисы докладов VIII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2017. – С. 232 – 235.
28. Камилова У.К., Расулова З.Д., Аликулов И.Т., Рашидова Г.Б., Абдуллаева Ч.А. Оценка состояния тубулоэпителиальной системы почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Московский международный форум кардиологов. – Москва, 2012. - С.50.
29. Расулова З.Д., Аликулов И.Т., Камилова У.К., Рашидова Г.Б. Раннее определение дисфункции почек у больных с ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической сердечной недостаточностью // Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». – Москва, 2012. - С. 0561-0562.
30. Rasulova Z.D., Kamilova U.K., Alikulov I.T., Rashidova G.B., Iskhakov S.A. Evaluation Of The State Of Renal Tubuloepithelial Sistem In Patients

WithChronic Heart Failure // Cardiovascular Therapeutics/ Abstracts of the 3rd World Heart Failure Congress. – Turkey, 2012. - С. 45.

31. Kamilova U.K., Rasulova Z.D., Rashidova G.B. Kidney Dysfunction Early determination In The Patients With Ischemic Heart Disease Complicated By Chronic Heart Failure // Cardiovascular Therapeutics/ Abstracts of the 3rd World Heart Failure Congress Turkey, 2012. – С. 64.

32. Камилова У.К., Расулова З.Д., Касымова Г.М., Салихов Б.Р., Рашидова Г.Б., Нурматова Д.Б., Исмаилова Ж.А. Оценка функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы конференции РСНПМЦТ и МР. Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент. – 2012. - №2-3. - С. 74-75.

33. Расулова З.Д., Аликулов И.Т., Камилова У.К., Применение лозартана для ранней профилактики тубулоэпителиальных нарушений почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Конгресс «Сердечная недостаточность 2012». Сборник тезисов. - Москва, 2012. - С. 47.

34. Расулова З.Д. Гломеруло-табулярные маркеры дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Спецвыпуск 12. Московский Международный Форум кардиологов. - Москва, 2013. - С.144.

35. Расулова З.Д., Камилова У.К. Взаимосвязь особенностей ремоделирования сердца и параметров функционального состояния почек при хронической сердечной недостаточности // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». - Санкт-Петербург, 2013г. - С. 457.

36. Расулова З.Д., Камилова У.К. Нейрогуморальные маркеры при хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология: от науки – к практике». - Санкт-Петербург, 2013. - С. 456.

37. Камилова У.К. Расулова З.Д. Нурматова Д.Б. Исмаилова Ж.А. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйраклар дисфункциясини эрта профилактикаси учун стандарт терапия фонида лозартаннинг қўлланилиши // VI Съезд терапевтов Узбекистана. Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013.- №4. – С. 62.

38. Расулова З.Д., Камилова У.К., Нурматова Д.Б., Косымова Г.М. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйракларнинг тубулоэпителиал бузилиши эрта профилактикасида лозартаннинг қўлланилиши // Сборник материалов Респ научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней». - Бухара, 2013. - С. 161-162.

39. Kamilova U., Rasulova Z. Early determination of neurohumoral disorders and methods in the patients with chronic heart failure // European Journal of Heart Failure Supplements. European society of cardiology, 2014. - №16 (S 77). – P. 369.

40. Rasulova Z., Kamilova U. Tubuloepithelial renal disorders and methods of their correction in patients with chronic heart failure European and Swiss Congress of Internal Medicine 2014. - Switzerland, 2014. - P. 442.

41. Расулова З.Д. Нейрогуморальные нарушения и методы их коррекции у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы III Евразийского конгресса кардиологов. – Москва, 2014. – С. 67.

42. Камилова У.К., Расулова З.Д. Сравнительная эффективность лозартана и лизиноприла на гломеруло-тубулярные маркеры дисфункции почек у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, специальный выпуск. Материалы III Международного форума кардиологов и терапевтов. – Москва, 2014. – С. 96.

43. Расулова З.Д., Камилова У.К. Изменение диастолической функции и ремоделирования сердца в зависимости от функционального состояния почек и степени хронической сердечной недостаточности // Тезисы докладов Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень, 2014. – С. 172-173.

44. Расулова З.Д., Камилова У.К. Оценка качества жизни и функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Тезисы 1 Евразийского съезда терапевтов. Терапевтический вестник. Специальный выпуск. Алма-аты, 2014. – №2. – С. 72.

45. Расулова З.Д., Камилова У.К., Нурматова Д.Б., Ибабекова Ш.Р., Исмаилова Ж.А. Состояние почечного кровотока у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек // Российский Национальный конгресс кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». – Казань, 2014. – С. 395.

46. Камилова У.К., Расулова З.Д. Влияние лозартана и лизиноприла на уровень нейрогуморальных маркеров у больных с хронической сердечной недостаточностью // Девятый национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. – Москва, 2014. – С.78.

47. Расулова З.Д., Камилова У.К., Ибабекова Ш.Р. Изучение взаимосвязи между параметрами функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью Девятый национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. – Москва, 2014. – С. 162-163.

48. Расулова З.Д., Камилова У.К. Изменение параметров гемодинамики и функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №1-2. – С. 314.

49. Камилова У.К., Расулова З.Д., Ибабекова Ш.Р., Исмаилова Ж.А., Тагаева Д.Р., Садыкова Г.А. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини ва ҳаёт сифатини баҳолаш // Тезисы научно-практической конференции «Современные лечебно-диагностические технологии и стандарты при заболеваниях внутренних органов». Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014. – №4. – С. 56.

50. Аляви А.Л., Камилова У.К., Расулова З.Д., Касимова Г.М. Изучение показателей нейрогуморальной системы у больных с кардиоренальным синдромом // 3 й международный образовательный форум «Российские дни сердца». Российский кардиологический журнал. Приложение 1. – Москва, 2015. – №4 (120), С. 6.

51. Камилова У.К., Расулова З.Д., Ибабекова Ш.Р. Оценка показателей почечного кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью // 3 й международный образовательный форум «Российские дни сердца». Российский кардиологический журнал. Приложение 1. – Москва, 2015. – 4 (120). – С. 47.

52. Расулова З.Д., Камилова У.К. Влияние лозартана и лизиноприла на параметры качества жизни и клиническое состояние больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек // 1 Международный конгресс «Санаторно – курортное лечение». – Москва, 2015. – С. 483.

53. Расулова З.Д., Камилова У.К. Влияние лизиноприла и лозартана на структурно-функциональные показатели брахиоцефальных сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью // Материалы 7 съезда кардиологов РУз. Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2015. - №2. – С. 215.

54. Аляви А.Л., Камилова У.К., Расулова З.Д., Ибабекова Ш.Р. Состояние почечного кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек // 4 международный форум кардиологов и терапевтов. Спец. выпуск. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва, 2015. – Том 14, №2 - С. 16.

55. Rasulova Z.D., Kamilova U.K. The kidney blood flow and functional state in the patients with chronic heart failure with kidney dysfunction // The European Congress Heart Failure 2015 and World Congress on Acute Heart Failure. Eur. J. of Heart Failure. – Spain, 2015. – №17(1). – P. 891.

56. Расулова З.Д., Камилова У.К., Тагаева Д.Р. Разработка и оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности с учетом функционального состояния почек Материалы Российского национального конгресса Кардиологов. – Москва, 2015. – С. 530.

57. Камилова У.К., Расулова З.Д., Тагаева Д.Р. Влияние лозартана и лизиноприла на показатели толерантности к физической нагрузке и параметры качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Москва, 2015. – С. 531.

58. Расулова З.Д., Камилова У.К., Косымова Г.М. Оценка показателей нейрогуморальной системы у больных с кардиоренальным синдромом // Материалы 10 Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2015. – С. 74.

59. Расулова З.Д., Камилова У.К., Ибабекова Ш.Р., Тагаева Д.Р. Сурункали юрак етишмовчилиги даражасига ва буйракларнинг функционал ҳолатига кўра юракнинг ремоделланиши ва диастолик функциянинг ўзгариши // Научно-практическая конференция «Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации больных терапевтическими заболеваниями». - Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2015. - №3. – С. 60.

60. Расулова З.Д., Камилова У.К., Ибабекова Ш.Р. Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда брахиоцефал томирларнинг структур-функционал кўрсаткичларини баҳолаш // Научно-практическая конференция «Новые технологии в диагностике, лечении и реабилитации больных

терапевтическими заболеваниями». - Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2015. - №3. – С. 59.

61. Расулова З.Д., Камилова У.К. Качество жизни и клиническое состояние больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек на фоне терапии лозартаном и лизиноприлом // Материалы 4-й Международного образовательного форума «Российские дни сердца». Российский кардиологический журнал. Приложение 1. - Санкт-Петербург, 2016. - №4(132). – С.73.

62. Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Ким Е.В. Влияние лозартана на показатели толерантности к физической нагрузке и параметры качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью // V Международный Форум кардиологов и терапевтов. – Москва. 2016. – С. 80.

63. Rasulova Z.D., Kamilova U.K., Redjaboev H.A., Masharipova D.R., Ibabekova SH.R.. Study of effect of lisinopril on the kidney functional state in the patients with chronic heart failure // The European Congress Heart Failure 2015 and 3rd World Congress on Acute Heart Failure 2016. European Journal of Heart Failure. - Italy, 2016. - №8 (521). Suppl.18. – P. 44.

64. Rasulova Z.D., Kamilova U.K. Disorders of neurohumoral indicators and their correction in patients with chronic heart failure // The European Congress Heart Failure 2015 and 3rd World Congress on Acute Heart Failure 2016. European Journal of Heart Failure. - Italy, 2016. - №8 (521). Suppl.18. – P. 456.

65. Kamilova U., Masharipova D., Rasulova Z., Tagaeva D. Impact of losartan on indicators of exercise tolerance and quality of life in patients with chronic heart failure // Book of abstracts. Anitschkow Days. Symposium of International Atherosclerosis Society. St.Peterburg Russia, 2016. – P. 171.

66. Камилова У.К., Расулова З.Д., Машарипова Д.Р., Иргашева С.С. Изучение влияния лозартана и лизиноприла на параметры качества жизни и функциональное состояние почек у больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. «Кардиология 2016: вызовы и пути решения». - Екатеринбург, 2016. – С.474-475.

67. Камилова У.К., Расулова З.Д. Способ прогнозирования неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности с учетом функционального состояния почек // Сборник материалов XI Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2016. – С.59.

68. Камилова У.К., Расулова З.Д., Ибабекова Ш.Р., Машарипова Д.Р. Влияние лизиноприла на показатели диастолической функции левого желудочка больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы Конгресса «Сердечная недостаточность 2016». - Москва, 2016. – С.26.

69. Камилова У.К., Расулова З.Д. Влияние лизиноприла на функциональное состояние почек и почечный кровоток у больных хронической сердечной недостаточности // Материалы Конгресса «Сердечная недостаточность 2016». - Москва, 2016. – С.74.

70. Расулова З.Д., Камилова У.К. Математическое прогнозирование неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности с учетом

функционального состояния почек // Материалы Конгресса «Сердечная недостаточность 2016». - Москва, 2016. – С.126.

71. Камилова У.К., Расулова З.Д., Джураева В.Х., Ибабекова Ш.Р. Оценка сравнительной эффективности лозартана и лизиноприла на показатели почечного кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы Конгресса «Сердечная недостаточность 2016». - Москва, 2016. – С.160.

72. Камилова У.К., Расулова З.Д., Бобоев К.Т. Буйраклар дисфункциясини ҳисобга олган ҳолда сурункали юрак етишмовчилигининг салбий кечишида прогностик омиллар // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов». Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016. - №4. – С.24-25.

73. Расулова З.Д., Камилова У.К., Тагаева Д.Р., Иргашева С.С. Буйраклар дисфункцияси билан кечган сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларнинг лозартан ва лизиноприл билан даволаш фонида ҳаёт сифати ва клиник ҳолати

74. Расулова З.Д., Камилова У.К., Ибабекова Ш.Р., Джураева В.Х. Сурункали юракетишмовчилиги бор беморларда буйраклар функционал ҳолати кўрсаткичларига лозартан ва лизиноприлнинг самарадорлигини ўрганиш // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов». Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2016. - №4. – С.40.

75. Расулова З.Д. Оценка эффективности лозартана и лизиноприла на показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения». – Ташкент, 2016. – С. 216-217.

76. Камилова У.К., Расулова З.Д., Джураева В.Х., Машарипова Д.Р., Тагаева Д. Р. Изучение влияния лозартана и лизиноприла на показатели функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы V международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Москва, 2017. – С.81.

77. Камилова У.К., Расулова З.Д., Тагаева Д.Р., Машарипова Д.Р. Место и АПФ и АРА в лечении больных хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией почек // Материалы VI международного форума кардиологов и терапевтов Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – Москва, 2017. - №16. – С. 144.

78. Камилова У.К., Расулова З.Д. Прогностические признаки неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности // Материалы конференции XII научно практической конференции (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». – Москва, 2017. – С.38.

79. Rasulova Z.D., Kamilova U.K. Mathematical prediction of unfavorable course of chronic heart failure // Abstracts of the Heart Failure 2017 and the 4th

World Congress on acute Heart Failure. European Journal of Heart Failure. - France, 2017. - №19(Suppl. 1). - P. 236.

80. Камилова У.К., Расулова З.Д. Изучение сравнительной эффективности лозартана и лизиноприла на показатели функционального класса состояния почек и почечного кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Первоочередные задачи кардиологии и кардиохирургии». Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2017. - №2(44). – С. 187.

81. Rasulova Z.D., Kamilova U.K., Djuraeva V.X., Masharipova D.R., Tagaeva. D.R. Studying of influence of bisoprolol and lisinopril on disturbances of rhythm, quality of life and tolerance to exercise at patients with chronic heart failure // 17th European Heart Disease and Heart failure congress and 2nd International conference on cardiovascular medicine and cardiac surgery. J Clin Exp Cardiol. – London, 2017. – 8(1). Suppl. – P. 95.

82. Расулова З.Д., Камилова У.К. Изучение сравнительной эффективности лозартана и лизиноприла на уровень нейрогуморальных показателей у больных с хронической сердечной недостаточностью // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. «Кардиология 2017-профессиональное образование, наука и инновации». - Санкт-Петербург, 2017. – С. 767.

83. Камилова У.К., Расулова З.Д. Способ прогнозирования прогрессирования и неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца // Материалы X юбилейной международной конференции «Профилактическая кардиология 2017». – Москва, 2017. – С.36.

Автореферат «Ўзбекистон» нашриёт-матбаа ижодий уйи журналидан
тахририяида таҳрирдан ўтказилди (23.04.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 24.04.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,7. Адади: 100. Буюртма: № 138.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.