

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

“ТАСДИҚЛАЙМАН”

Соғлиқни сақлаш вазирлиги

Илмий-техник кенгаш раиси

Ш.К. Атаджанов

«_____» _____ **2026 й.**

ҲОТАМОВА РАЙҲОН СУЛАЙМОНОВНА

**РЕВМАТИК ЮРАК НУҚСОНЛАРИ НЕГИЗИДА РИВОЖЛАНГАН
СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАР
ДИСФУНКЦИЯСИ ВА УНГА ГЛИФЛОЗИНЛАРНИНГ
ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ**

(Монография)

Бухоро – 2026

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

ҲОТАМОВА РАЙҲОН СУЛАЙМОНОВНА

**РЕВМАТИК ЮРАК НУҚСОНЛАРИ НЕГИЗИДА РИВОЖЛАНГАН
СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАКЛАР
ДИСФУНКЦИЯСИ ВА УНГА ГЛИФЛОЗИНЛАРНИНГ
ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ**

(Монография)

Бухоро 2026

УДК 616.12-008.46:616.12-007.2:616.61:615.252

Монография умумий амалиёт шифокори, терапевт ва нефрологлар, шунингдек, тиббиёт олий таълим муассасалари магистр, клиник ординатор ва талабалари учун мўлжалланган.

Тузувчи:

Ҳотамова Р.С.– Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси ассистенти, PhD.

Такризчилар:

Шукурлаев Қ.Ш.– Урганч давлат тиббиёт институти “Физиология ва патологик физиология” кафедраси мудирини, т.ф.д.

Абдуллаева У.К. – Бухоро давлат тиббиёт институти Факультет ва госпитал терапия кафедраси доценти, DSc.

Монография Бухоро давлат тиббиёт институти илмий кенгашида тасдиқланган баённома № “__” _____ 2025 й.

МУНДАРИЖА

Шартли белгилар ва атамалар рўйхати.....	4
Кириш.....	6
I-боб. Юрак қон томир континууми сурункали юрак етишмовчилиги ва турли тизим аъзолари зарарланишга олиб келувчи касаллик. (адабиётлар шархи).	198
§ 1.1 Сурункали юрак етишмовчилиги ва унда инсоннинг турли аъзоларининг зарарланиши.....	209
§ 1.2. Сурункали юрак етишмовчилигида кардиоренал муносабатлар.....	32
§ 1.3. Сурункали юрак етишмовчилигида буйрак дисфункциясини аниқлашда қўлланиладиган маркёрлар ва буйрак гемодинамикасидаги ўзгаришлар ҳамда уларнинг ташхисий аҳамияти.....	387
II-боб. КЛИНИК МАТЕРИАЛ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ	
ХАРАКТЕРИСТИКАСИ	465
§ 2.1. Фойдаланилган материаллар тавсифи	465
§2.2. Текширув усуллари.....	498
III боб. Ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар гемодинамикасини даволашдан олдин ва кейин баҳолаш ҳамда унинг юрак гемодинамикаси ва яллиғланиш цитокинлари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш.	54
§ 3.1. Ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар гемодинамикасини даводан олдин ва кейин баҳолаш.	55
§ 3.2. Ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар	

гемодинамикасининг коптокчалар функционал ҳолати ва яллиғланиш маркерлари билан боғлиқлик даражасини ўрганиш.	60
IV боб. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйрак функционал ҳолатига ва яллиғланиш жараёнларига комплекс даво муолажаларининг таъсири.	68
§4.1. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйрак функционал ҳолатига комплекс даво муолажаларининг таъсири.	68
§4.2. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда яллиғланиш цитокинларига комплекс даво муолажаларининг таъсири.	71
§4.3 Ревматик юрак нуқсонлари ва ЮИК негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ-1 нинг қатор бошқа кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлиги.	76
Хотима	82
Хулосалар	99
Амалий тавсиялар	101
Фойдаланилган адабиётлар	102

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ

EDV	– Диастолик қон оқиш тезлиги (End Diastolic Velocity)
KIM-1 (КИМ-1)	– Kidney Injury Molecule-1 (бўйрак каналчалари зарарланиш маркери)
NT-proBNP	– Мия натрий уретик пептидининг ўтмишдоши (биомаркер)
NYHA	– New York Heart Association (Функционал синфлар классификацияси)
PSV	– Систолик қон оқиш тезлиги (Peak Systolic Velocity)
RI	– Резистентлик индекси
SPSS	– Статистик таҳлил дастури (Statistical Package for the Social Sciences)
TGFβ	– Трансформасияловчи ўсиш омили (Transforming Growth Factor beta)
IL-6 (ИЛ-6)	– Интерлейкин-6
TNF-α (α-ўНО)	– α-ўсма некроз омили (Tumor Necrosis Factor alpha)
АГ	– Артериал гипертензия
БД / СБК	– Буйрак дисфункцияси / Сурункали буйрак касаллиги
ЗҲ	– Зарб ҳажми
КФТ / ҳКФТ	– Коптокчалар фильтрацияси тезлиги
СРО	– С-реактив оқсил
СЮЕ	– Сурункали юрак етишмовчилиги
ЭКГ	– Электрокардиография
ЭхоКГ	– Эхокардиография
ИФА	– Иммунофермент анализ
ЮИК	– Юрак ишемик касаллиги
Цистатин-С	– биомаркер, КФТ аниқлашда қўлланилади

- ЧҚҚОФ** – Чап қоринча қон отиш фракцияси
(ҚОФ)
- ЧҚМО** – Чап қоринча миокарди оғирлиги
- ЧҚМОИ** – Чап қоринча миокарди оғирлиги индекси
- ЧҚДНҚ** – Чап қоринча деворининг нисбий қалинлиги

КИРИШ

Монография мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) аҳоли орасида энг кўп тарқалган клиник синдром бўлиб, у қатор юрак - қон томир ва бошқа аъзолар касалликларининг сўнгги босқичи сифатида ўлим ҳамда ногиронликнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланади. СЮЕ учраши Европа мамлакатларида 1 дан 2% гача (1000 аҳолига 5-10 киши) ўзгариб туради, 70 ёшдан ошган аҳоли орасида 10% ёки ундан кўпроқ кузатилади. Ҳозирги кунда 23 миллиондан ортиқ инсонлар ушбу оғир асоратдан азият чекадилар. Баъзи тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра, 2020 йилда АҚШда СЮЕ тарқалиши 2,4-2,6%, Хитойда 1,3-3,5%, Европада умумий аҳоли орасида 1,3-4,0%, шундан Германияда 4,0%, Швецияда 2,2% ни ташкил этган¹».

Жаҳонда СЮЕ аксарият ҳолларда кучайиб боровчи буйракдаги ўзгаришларнинг ривожланиши ўлимнинг асосий сабаби ҳисобланади. Бу икки жараённинг биргаликда ривожланишида кардиоренал синдром ибораси ишлатилади. Кардиоренал синдром ривожланишида гемодинамик ўзгаришлар, нейрогуморал фаоллашув, эндотелиал дисфункция, атеросклероз, яллиғланиш, оксидланиш стресси ва турли бошқа механизмлар муҳим рол ўйнайди [31; 4-14-б.]. Қатор тадқиқотларда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва артериал гипертензия (АГ) билан бир қаторда ревматик юрак нуқсонлари ҳам СЮЕ ривожланишида муҳим аҳамиятга эга эканлиги қайд этилган. Турли манбаларда ушбу гуруҳ беморларда СЮЕ учраши 4% дан 14 % гача эканлиги кўрсатилган. Хусусан, Шотландияда СЮЕ муаммолари билан шуғулланадиган таниқли олим J.McMurray ва ҳаммуаллифлар (2011) томонидан ўтказилган кузатувда 8% беморларда СЮЕ ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланганлиги аниқланган.

Республикамиз соғлиқни сақлаш вазирлигининг маълумотларига кўра юракнинг сурункали ревматик касаллиги юртимизнинг ҳар 100000 кишига

¹Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342-56. DOI:10.1002/ejhf.1858.

касалланиш 2017 йилда 288,0, 2018 йилда 291,3 ва 2019 йилда 279, 2 га тўғри келган. Бухоро вилоятида эса ушбу касаллик мос равишда 2017, 2018 ва 2019 йилларда ҳар 100000 аҳолига 185,2, 224,4 ва 303,5 кишига тенг бўлган. Бу рақамлар юракнинг сурункали ревматик касаллиги билан боғлиқ унинг нуқсонлари ва улар негизида юзага келадиган сурункали юрак етишмовчилиги ҳамда биргаликда ривожланадиган буйраклар дисфункцияси бизнинг ҳудудларимизда ҳам анча кўп тарқалган деб тахмин қилишга асос бўлади. СЮЕ да кузатиладиган буйракдаги ўзгаришлар уни ЮИК ва АГ негизида ривожланган ҳолатларида мукамалроқ ўрганилган ҳамда ушбу йўналишдаги тадқиқотлар давом этмоқда. Ўз навбатида ревматизм ва унинг оқибатида юзага келган юракнинг турли нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ кузатиладиган буйракдаги ўзгаришлар тўғрисида мавжуд адабиётларда етарлича маълумотлар келтирилмаган.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли ихтисослаштирилган ёрдам кўрсатиш ва амалий тиббиётга юқори технологик услубларни жорий қилиш бўйича кенг қўламли чора тадбирлар амалга оширилмоқда. «...республикамизда тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва қулайлигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий этиш, патронаж хизматларини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...»² каби вазифалар хал этилмоқда. Сўнгги йилларда аҳоли орасида СЮЕ билан оғриган, кардиоренал синдром мавжуд бўлган беморларга юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш борасида кенг қўламли ишлар олиб борилмоқда. Шунга асосан СЮЕ билан оғриган беморларда буйрақдаги ўзгаришларни эрта ташхислаш, монанд даво чораларини танлаш борасида янада кенгрок изланишлар олиб бориш лозим.

Ушбу тадқиқот иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги

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

Ўзбекистоннинг таракқиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Эпидемиологик ва популяцион текширишларда буйрак фаолиятининг эрта, ҳатто, субклиник бузилишлари ҳам СЮЕ мавжуд беморлар аҳволини кескин ёмонлашувига олиб келиши тасдиқланган. Қатор муаллифларнинг маълумотларига кўра СЮЕда буйрак дисфункцияси креатинин, унинг клиренси, ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги (хКФТ), цистатин С, микроальбинурия каби мезонларни қўллаган ҳолда 32-60 % ҳолатларда аниқланади [37; 4-12-б.]. СЮЕ буйрак дисфункциясини қўшилиши шифохонага ётиш ва қайта ётишлар ҳамда ўлимлар сонини кескин оширади. Сўнгги вақтларда цистатин-С нинг буйрак фаолияти ва кардиоваскуляр патологиялар эҳтимолини аниқлашда креатинин ўрнига ишлатиладиган биомаркер сифатида қўлланилиши борасида бир қанча тадқиқотлар олиб борилган [41; 1304-1317-б.]. Сўнгги йилларда буйрак каналчаларидаги ўзгаришларни эрта баҳолашда унинг молекулаларини зарарланишини кўрсатувчи таркибида муцин ва иммуноглобулин доменлари бўлган Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) трансмембронал оқсилни аниқлашдан фойдаланиш тавсия этилган. С.С. Jungbauer ва ҳаммуаллифлар (2011) соғлом кишиларга нисбатан СЮЕ аниқланган беморларда KIM-1ни сезиларли даражада юқори эканлигини кўрсатишган. Шунингдек, уни чап

коринча қон отиш фракцияси пасайиб бориши билан параллел равишда ошиши, барча сабаблар оқибатида кузатиладиган ўлим ва СЮЕ кучайиши оқибатида қайта шифохоналарга ётишнинг предиктери эканлиги аниқланган [99; 1104-1110-б.]. Бинобарин, шундай экан СЮЕ да кузатиладиган буйраклар дисфункциясини, хусусан, унинг каналчаларидаги ўзгаришларини эрта аниқлашда ушбу протеиндан фойдаланиш мақсадга мувофиқ. Кўплаб тадқиқот ишларида ишемик юрак касаллиги ва артериал босим ошишидан ташқари, ревматик этиологияли юрак нуқсонлари ҳам юрак фаолияти танқислиги пайдо бўлишида катта аҳамиятга эгаллиги таъкидланган. Олдин таъкидлаганимиздек, адабиётларда келтирилган статистик маълумотларга асосан, мазкур категориядаги пациентларда юрак етишмовчилиги синдроми кузатилиши 4-14 фоиз оралиғида қайд этилади. Масалан, Британиялик кардиолог J. McMurtagh бошчилигидаги илмий гуруҳ (2011 й.) ўтказган тадқиқотда текширилган беморларнинг 8 фоизида СЮЕ айнан ревматизм туфайли келиб чиққан юрак патологиялари заминида шаклланганлиги исботланган. Сўнгги 5 йилликда СЮЕ даволашда глюкоза-натрий симпортер 2- тип селектив ингибиторининг юқори самарадорлиги тўғрисида қатор тадқиқот натижалари эълон қилинган. Унга кўра препарат юрак-томир касалликлари хавфини, шифохонага ётишлар сони ва ўлим кўрсаткичларини камайтирган [169; е37]. Скандинавия давлатларида ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра дапаглифлозин билан ўтказилган муолажалар СЮЕ оқибатида шифохонага ётишлар сонини 40%, комбинирланган сўнгги нуқталарни 30% ва барча сабаблардан ўлимни 20% га пасайтирган. Глюкоза-натрий ко-транспортори 2 тип селектив ингибиторлари гуруҳидаги дориларнинг нефропротектив таъсири буйрак каналчаларидаги (гипертрофия ва чегараланган яллиғланишни камайтириши) ва коптокчаларидаги (гиперфилтрацияни, коптокчалар гипертензиясини ва альбуминурияни пасайтириши) қатор ижобий таъсирлари билан боғлиқ [167; 96-103-б.].

Ўзбекистонда сўнгги йилларда СЮЕ ни эрта ташхислашга ва даволашга бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, Аляви А.Л.

(2020й.), Гадаев А.Г. (2023й), Қурбонов Р.Д. (2021й.) ва Шек А.Б. (2022й.), Абдуллаев Т.А. (2020 й.) каби мутахассисларнинг ишлари шулар жумласидандир. Ушбу тадқиқотлар СЮЕ да коморбид ҳолатлар, шу жумладан буйраклардаги ўзгаришларни эрта ташхислаш ва замонавий даволаш усулларини ўрганишга бағишланган.

Бироқ кўпчилик тадқиқотлар коронар артериялар касаллиги ва гипертония заминида шаклланган юрак етишмовчилигида ёки патологик жараён иккинчи типдаги диабет билан биргаликда кечаётган пациентларда ўтказилган. Шу билан бирга, ревматик жараёнлар натижасида келиб чиққан юрак қопқоқлари патологиялари ва бу асосда ривожланган СЮЕда буйрак ўзгаришларида мазкур препаратларнинг буйрак қон айланишига, функционал кўрсаткичларига ва тубулалар тизимида таъсири текширилмаган.

Монография мавзусини монография бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Монография тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган (2021-2025 йй).

Тадқиқотнинг мақсади: Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ва унга комплекс даво негизидаги глюкоза-натрий ко-транспортори 2 тип селектив ингибитори гуруҳидаги – эмпаглифлозиннинг таъсирини ўрганиш.

Тадқиқот вазифалари:

ревматик касаллик туфайли юзага келган юрак нуқсонлари асосида шаклланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйрак гемодинамикаси кўрсаткичларини баҳолаш;

юракнинг ревматик нуқсонлари асосида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйраклар гемодинамикаси билан юрак ва буйрак дисфункциясининг асосий маркерлари ўртасидаги корреляцион боғлиқликни ўрганиш;

ревматизм оқибатида вужудга келган юрак нуқсонлари асосида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйрак каналчалари зарарланиш даражасини КИМ-1 ёрдамида баҳолаш;

ревматик касаллик туфайли юзага келган юрак нуқсонлари асосида шаклланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ-1 кўрсаткичлари билан цитокинлар, коптокчалар филтрацияси тезлиги, чап коринча қон отиш фракцияси орасидаги корреляцион боғлиқликни ўрганиш;

юракнинг ревматик нуқсонлари сабабли ривожланган СЮЕ га таркибида глюкоза-натрий симпортер 2 тип селектив ингибитори эмпаглифлозин бўлган стандарт давони буйрак гемодинамикаси, цитокинлар, цистатин-С ва КИМ-1 кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази кардиология ва ревматология бўлимларида даволанган ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ нинг буйрақлар дисфункцияси аниқланган 60 нафар, ЮИК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд 40 нафар беморлар комплекс текширилди ва таркибида глюкоза-натрий симпортер 2 тип селектив ингибитори эмпаглифлозин бўлган стандарт даво муолажалари олиб борилди. Назорат гуруҳи сифатида 20 нафар соғлом шахслар кузатувга олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморларнинг веноз қони зардоби, биокимёвий таҳлиллар ва умумқабул қилинган лаборатор клиник текширишлар амалга оширилди.

Тадқиқотнинг текшириш усуллари. Монография ишида клиник, биокимёвий (цистатин-С, КИМ-1, интерлейкин-6, ва α некроз омили), асбобий (ЭКГ, ЭхоКГ, буйрак томирлари доплерографияси) ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ревматизм оқибатида вужудга келган юрак нуқсонлари асосида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйрак ичи

гемодинамикаси ўзгаришлари солиштирма ўрганилган ва уларда резистентлик индекси юқорилиги исботланган;

илк бор ревматик касаллик туфайли юзага келган юрак нуқсонлари асосида шаклланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда каналчалар зарарланиш даражасини аниқлашда КИМ-1 биомаркерининг аҳамияти борлиги исботланган;

ревматизм оқибатида вужудга келган юрак нуқсонлари асосида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги га таркибида глюкоза-натрий симпортер 2 тип селектив ингибитори эмпаглифлозин мавжуд бўлган стандарт давони буйрак гемодинамикаси кўрсаткичлари, хусусан резистентлик индексига ижобий таъсири исботланган;

сурункали юрак етишмовчилигининг ревматизм оқибатида пайдо бўлган юрак нуқсонларида, глюкоза-натрий симпортер 2-тип селектив ингибитори — эмпаглифлозиндан иборат стандарт давони, интерлейкин-6, α - ω сма некрози омили, цистатин-С ва КИМ-1 кўрсаткичларини ишончли камайтириши ҳамда буйрак гемодинамикасига ижобий таъсири исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

юрак ревматик нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйрак ичи гемодинамик кўрсаткичлари бир биридан фарқ қилиши аниқланган;

ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйрак коптокчалари функционал ҳолати ва каналчалар зарарланиши даражаси ҳамда уларнинг яллиғланиш цитокинлар билан узвий боғлиқлик мавжудлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотда замонавий ёндашув ва услубларни қўллаш, назарий маълумотлар ва олинган натижаларнинг асослилиги, олиб борилган текширувларнинг услубий аниқлиги, маълумотларни статистик усуллар ёрдамида қайта ишлаш, шунингдек, етарли миқдордаги беморлар текшируви, тадқиқот натижаларини халқаро маълумотлар билан таққослаш, таҳлилларни, хулоса ва олинган

натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти: тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда цистатин-С, КИМ-1 буйрак каналчаларидаги ўзгаришлар, α -ўсма некрози омили ва интерлейкин-6 яллиғланиш жараёнларини персистирланганлигини ҳамда буйрак ичи гемодинамикасини баҳолаш резистентлик индексини муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда таркибида глюкоза-натрий симпортер 2 тип селектив ингибитори эмпаглифлозин бўлган стандарт давони буюриш натижасида нохуш асоратларни олдини олиш, шифохоналарга қайта ётиш ва содир бўлиши мумкин бўлган ўлим ҳолатларини камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини тадбиқ этиш. Бухоро давлат тиббиёт институтининг 2025 йил 1-апрелдаги №04/3226 сонли хатига кўра қуйидаги илмий янгилик ва самарадорликларга эришилган:

биринчи илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда гемодинамик ўзгаришларни эрта аниқлаш имкони пайдо бўлиб, ўлим хавфини камайтириш, шифохонада ётиш даврини қисқартириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга замин яратилган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* ушбу кўрсаткичлар асосида беморларни кўшимча текширувлардан озод этиш, мураккаб ва қимматбаҳо диагностика ўрнига резистентлик индекси асосида баҳолаш имкони яратилган. Бир бемор учун тахминан 410 000 сўмгача маблағ тежалган. *Хулоса:* ревматик юрак нуқсонлари билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилигида гемодинамик ўзгаришларнинг илк белгилари ушбу касалликнинг оғирлик даражасини аниқлашда аҳамиятли кўрсаткич бўлиб,

ташхис ва даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилган. Илмий ва иқтисодий самарадорлик натижасида беморларга кўрсатиладиган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги оширилди ва харажатлари сезиларли даражада қисқартирилишига эришилган

иккинчи илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: ушбу диагностика услуги мутахассисларга каналчалар шикастланишини эрта аниқлаш ва яллиғланиш жараёнларини назорат қилиш имконини берган. Бу беморларнинг ҳаёт тарзини яхшилаш ва ўлим хавфини камайтиришга хизмат қилишига эришилган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* каналчалар ва коптокчалар патологиясини аниқлаш учун қимматбаҳо ва инвазив методлар ўрнига КИМ-1 ва цистатин-С каби маркерлардан фойдаланиш орқали ҳар бир бемор учун ўртача 460 000 сўм маблағ иқтисод қилинишига эришилган. *Хулоса:* фақат стандарт креатинин ва КФТ кўрсаткичларига эмас, балки молекуляр маркерларга асосланган ташхис усулининг жорий қилиниши урункали юрак етишмовчилигида диагностикаси ва патогенетик тушунишда янги босқични бошлашига эришилган. Ушбу ташхислаш мезонлари беморларда ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйракларнинг айнан қайси функциясига таъсир кўрсатаётганлиги, ЮИК натижасида келиб чиққан сурункали юрак етишмовчилигида дифференциал диагностика қилиш ва шунга мос равишда самарали даволаш мезонларини ишлаб чиқиш имконини берган. Илмий ва иқтисодий самарадорлик натижасида беморларга кўрсатиладиган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги оширилди ва харажатлари сезиларли даражада қисқартирилишига эришилган.

учинчи илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: эмпаглифлосин қўлланилиши орқали касалликни барқарорлаштириш, шифохонада даволаниш муддатини қисқартириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга эришилган. Ушбу ўзгаришлар мутахасисларга ривожланиб бораётган ревматик юрак нуқсонлари асносида ривожланган СЮЕ ларда буйраклар дисфункциясини

яллиғланиш цитокинлари патогенезини яхшироқ тушунишга, эрта ташхис кўйишга ва самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* тадқиқотда аниқланган беморлардаги буйрак гемодинамикаси ва яллиғланиш факторларини баҳолаш орқали ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ да буйраklar дисфункциясини аниқлаш ва мақсадли даволашни ташкил этиш имконини берган. Эмпаглифлозинни стандарт даво таркибига қўшиш шунчаки клиник самара эмас, балки соғлиқни сақлаш тизимида тежамкор ва мақсадли ресурс тақсимотини таъминлайдиган стратегик ёндашувдир. Бу даво модели нафақат бемор соғлиғини, балки тизим иқтисодиётини ҳам мустаҳкамлаган ва ҳар бир бемор учун 520 000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** глюкоза-натрий симпортер ингибиторларининг юрак-буйрак континуумдаги аҳамияти асосланган ҳолда тасдиқланган, бу эса фақат диабетик эмас, ревматик СЮЕ да ҳам самарали эканлигини кўрсатилган. Натижада, ҳар бир бемор ҳисобига 520 000 сўмгача тежаш имконини берган.

тўртинчи илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: эмпаглифлозин орқали яллиғланиш цитокинлари, цистатин-С ва КИМ-1 ни самарали камайтириш — фақат лабораториядаги керакли натижалар эмас, балки амалий ижтимоий таъсирга эга бўлган стратегик илмий янгиликдир. Унинг натижасида беморнинг жисмоний ҳолати, руҳий барқарорлиги ва жамиятдаги ижтимоий фаоллиги қайта тиклангани, қон биомаркерлари орқали юрак ва буйрак ўртасида гипатофизиологик боғлиқликни англаш имконияти пайдо бўлган. Бу эса эрта таҳлил қилиш, мураккаб ҳолатларни тез аниқлаш чора тадбирлари ва даволашни индивидуаллаштириш имконини яратган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* бу илмий янгиликнинг иқтисодий аҳамияти — фақат шифохонада ётоқ ёки дори нархи билан чегараланмаган. Унинг самараси шундаки: бемор соғлиғини сақлайди, давлат бюджети маблағларини тежалган, тезкор ва мақсадли тиббий қарорлар қабул қилиш имконини яратган, тез-тез касалланиш билан боғлиқ ижтимоий харажатларни

бартираф этилишига эришилган. Ҳар бир бемор ҳисобига 495 000 сўм иқтисодий самарадорликка эришилган. *Хулоса:* юрак ва буйрак ўртасидаги узвий патогенетик боғлиқликни тасдиқловчи лаборатор-асбобий кўрсаткичлар ўртасидаги статистик ва клиник алоқалар илк бор аниқланган. Бу эса фақат даво самарасини эмас, балки касалликнинг келгусидаги оқибатларини ҳам башорат қилиш имконини яратилишига эришилган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: натижалари Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси 2024 йил 14 ноябрдаги 2111-2-42-ТБ/2024-сонли, Навоий вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2024 йил 29 ноябрдаги №65 сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган. Олиб борилган илмий-тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиғи бўйича Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025 йил 22-майдаги 18/06сонли йиғилиш баённомасига асосан илмий тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга тадбиғи бўйича хулоса олинган.

Тадқиқот натижалари апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Монография мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик монографиялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда, юқори импакт факторли журналларда 6 та мақола 2 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда ҳамда 5 та тезис, улардан 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Монографиянинг тузилиши ва ҳажми: Монография таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар руйхатидан иборат. Монографиянинг ҳажми 101 бетни ташкил этган.

**I-БОБ. ЮРАК ҚОН ТОМИР КОНТИНУУМИ СУРУНКАЛИ
ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА ТУРЛИ ТИЗИМ АЪЗОЛАРИ
ЗАРАРЛАНИШГА ОЛИБ КЕЛУВЧИ КАСАЛЛИК. (АДАБИЁТЛАР
ШАРҲИ).**

Юрак қон томир континууми- бу ўзаро боғлиқ ўзгаришларни боғлаб турувчи занжир ҳисобланади. Ушбу занжир ҳавф омиллари артериал гипертензия, қандли диабет, семизлик, дислипидемия, тамаки чекиш ва бошқаларнинг биргаликда таъсири оқибатида эндотелиал дисфункция юзага келиши ва ривожланиши атеросклероз, чап қоринча гипертрофияси, юрак ишемик касаллиги, жумладан, миокард инфаркти, ҳамда юрак етишмовчилиги ва ўлим билан якунланишдан иборат [19; 27-31-б.]. Жараён бош мия ҳамда қатор аъзолар зарарланиши билан кечади ва биз уларга қуйида алоҳида тўхталишдан олдин ушбу занжирнинг якуний қисми СЮЕ га қисқача тўхталамиз.

СЮЕ турли этиологияли, кўп омилли синдром ҳисобланиб юрак фаолиятини сусайганлигини кўрсатади ва бунда организмнинг талабларига мос равишда қонни аъзоларга ҳайдаб берилиши бузилади.

Ушбу оғир асорат дунёдаги барча мамлакатларда ўлимнинг етакчи сабабчиси ҳисобланади [106; 321-329-б, 132; 886-895-б, 151; 1-62-б, 189; 1115-1122-б.].

СЮЕ турли фенотипларининг тарқалиши ривожланган мамлакатларда 2,5% атрофида бўлса ҳам [132; 886-895-б, 182; 184-187-б.] ёши улуг ва метаболик ёндош касалликлари мавжуд беморларда 12% етиши кутилмоқда [138; 396-400-б, 168; 719-729-б.]. Уларда касалликларни янги аниқланаётганлар сони камайишига қарамасдан самарали даволаш усуллари жорий этилиши, замонавий клиник стандартлардан фойдаланилиётганлиги сабабли СЮЕдан умумий хасталаниш ҳамон юқориликча қолмоқда [138; 396-400-б.]. Қайд этилган давлатларда унинг

барча фенотиплари билан касалланиш мунтазам кўпайиб бормоқда. Ҳозирги вақтда СЮЕ қон отиш фракцияси сақланган ва пасайган фенотиплари билан жаҳонда 23 млн.дан кўп киши касалланган [46; 95-105-б]. Касалликдан 5 йиллик ўлим аксарият рақ касалликларидан ҳам юқори. Ундан ташқари 30 кун ва 1 йил оралиғида шифохонага қайта ётиш кўрсаткичларида унинг турли фенотипларида деярли фарқ қилмайди [131; 2440-2492-б.].

Камида 50% беморлар шифохонадан чиқарилгандан кейин 1 йил оралиғида унга шошилиш равишида қайта ётқизиладилар [190; е46.].

Юқорида таъкидлаганимиздек, қуйида юрак қон томир континуумининг Сўнги занжири СЮЕ да турли аъзоларда кузатиладиган ўзгаришларга тўхталамиз.

§ 1.1 Сурункали юрак етишмовчилиги ва унда инсоннинг турли аъзоларининг зарарланиши.

Маълумки, СЮЕ аввало юрак ва шунингдек, ўпка, бош мия, буйрак, жигар, ичаклар, ёғ тўқимаси ҳамда бошқа аъзоларда ҳам ўзгаришларга олиб келувчи синдром ҳисобланади. Шу ўринда, СЮЕ билан параллел равишда аксарият ҳолларда буйракларда ҳам ўзгаришлар кузатилишини алоҳида таъкидламоқсимиз. Биз уларга ушбу бобнинг кейинги параграфларида батафсил тўхталамиз.

СЮЕ билан бош мия дисфункцияси орасидаги боғлиқликни ўрганиш мақсадида хайвонларда бир неча моделлардан фойдаланилган. Улардан энг кўп қўлланиладигани аортани кўндаланг қисил ва миокард инфаркти модели ҳисобланади [47; 1666-1684-б, 181; е6176.].

СЮЕ бош миядаги ҳарактерли белгилардан бири серебрал гипоперфузиядир. Уни аниқроқ ўрганиш учун умумий уйқу артериясида икки томонлама стеноз чақирилади ва натижада сурункали серебрал гипоперфузия юзага келади. Ушбу моделда серебрал гипоперфузия қатор бошқа ўзгаришлар билан бирга гепатоэнцефал тўсиқни ўтказувчанлигини ошишига, яллиғланишни кучайишига, оқ моддани зарарланишига ва когнитив

фаолиятларни сусайишига сабаб бўлади [90; е16.]. Лекин инсонлар ва ҳайвонларни когнитив фаолиятлари бир-биридан тубдан фарқ қилишини эсдан чиқармаслик керак.

Маълумки, когнитив ўзгаришлар СЮЕ мавжуд беморларда уларнинг саломатлиги учун салбий оқибатларга, шу жумладан яшовчиликни камайиши, ўлимни кўпайиши ва ўз-ўзига ёрдам кўрсатишни сусайишига олиб келиши мумкин [82; 729-735-б.]. Шу билан бирга СЮЕ комплекс фармокологик даволаш когнитив ўзгаришларга ижобий таъсир этади. Бу яна бир бор СЮЕ мавжуд беморларда когнитив бузилишлар даражасини аниқлаш муҳим эканлигидан далолат беради. Сўнги йилларда ўтказилган кузатувларда юрак етишмовчилиги мавжуд 14-70% беморларда когнитив ўзгаришлар аниқланиши тасдиқланган [78; 641-646-б.].

Голландияда ўтказилган кўп марказли кузатувда (2019) юрак қон-томир касалликлари бўлган ва унинг оқибатида СЮЕ ривожланган 18% беморларда эслаш маркази ҳамда диққат психомотор тезлик соҳасида когнитив бузилишлар аниқланган [1; 336-б, 96; 3369-3375-б.]. Когнитив бузилишлар кўрсаткичларини турли кузатувларда бир-биридан фарқ қилиши фойдаланилган нейрпсихологик синамалар ҳамда СЮЕ мавжуд беморларни демографик хусусиятлари билан ҳам боғлиқ. Аксарият кузатувларда мини скрининг ёки Монреал когнитив синамаларидан фойдаланилади. Улар беморларда когнитив бузилишлар хавфи борлигини баҳолаш имкониятини беради. Лекин СЮЕ мавжуд беморлар бош мияси магнит-резонанс томографиясида оқ модда гиперфаоллиги, лакунар инфарктлар, микро қон қуюшишлар кўринишидаги глобал ва регионар ўзгаришлар аниқланади ва улар когнитив ўзгаришлар чақириши мумкин [75; 583-592-б, 91; 696-706-б.]. Шунингдек, юрак етишмовчилиги аниқланган беморларда бош мияни «гунг зарарланишлари» кўпроқ кузатилади. Нисбатан яқинда ўтказилган кузатувда СЮЕ оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда бош мия томирлари зарарланишини янги маркери микроинфарктлар 17% беморларларда аниқланган [71; 96-102-б.].

Энг аввало сурункали церебрал гипоперфузия юрак етишмовчилигида унинг қон отиб бериш фракциясиясини пастлиги билан боғлиқлигини таъкидлаш лозим [40; 626-636-б, 111; 531-540-б.]. Ундан ташқари юрак қон-томир ва бош миёдаги ўзгаришларга оксидланиш стресси ва яллиғланиш омиллари ҳам сабаб бўлиши тадқиқотчилар диққатини жалб қилмоқда [179; 142-149-б.].

Сўнгги йилларда айрим юқори ривожланган мамлакатларда юрак ва бош миё клиникалари ташкил этилган. Унда кардиологлар, терапевт, нейрпсихологлар, невропатологлар беморларга комплекс ёрдам кўрсатадилар. Бундай ёндошиш СЮЕ мавжуд беморлардаги когнитив ўзгаришларни эрта аниқлаш ва самарали даволаш имкониятини яратади [55; 2416-2433-б.].

Юрак-ўпка континуми СЮЕда энг кўп учрайдиган коморбид ҳолатлардан бири ҳисобланади. Бу аввало юрак ва ўпка касалликлари хавф омилларини ва айрим патогенетик механизмларни бир-бирига яқинлиги билан боғлиқ [93; 2127-2138-б.]. Қатор йирик популяциядаги кузатувларда СЮЕ ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) алоҳида ҳолатда учрашидан кўра кўпроқ биргаликда кузатилиши кўрсатилган. 14 миллион АҚШ фуқаролари ЎСОК дан азият чекадилар ва улардан 5 миллионида бир вақтнинг ўзида СЮЕ ги аниқланган. Буюк Британияда ЎСОК мавжуд беморларнинг 46% да СЮЕ яширин белгилари мавжудлиги аниқланган [118; 51-58-б.].

Юрак ва ўпкалар орасидаги ўзаро таъсирлар мураккаб ва икки йўналишда бўлиб уларни аниқлаш ва даволаш ҳам мураккаб ҳисобланади. Клиник шароитда кўп ҳолларда юрак ва ўпкадаги патологик жараёнларни бир-биридан ажратиш бирмунча қийинчилик туғдиради. Чунки юрак, хусусан СЮЕ нинг қатор белгилари нафас қисиши, ҳаво етишмаслик ҳисси, тез чарчаш, йўтал, жисмоний юкламаларда чидамлилиқнинг камайиши, мушаклар қувватсизлиги, уйқунинг бузилиши, безовталиқ ва депрессия ҳолатлари ўпканинг зарарланишларида ҳам кузатилади. Юқорида баён қилинганлар ушбу гуруҳ касалликларни ўзаро бир-бирига таъсирини ўрганиш ва

мультиморбид ҳолатларда даволаш тамойилларини яратиш амалий тиббиёт учун муҳимлигини кўрсатади [55; 2416-2433-б, 85; 28-292-б, 129; 348-360-б.].

Бошқа аъзолар билан бир қаторда СЮЕ мушакларда ҳам жиддий ўзгаришлар юз беради. Уларда I типдаги мушак толаларини камайиши, митохондриялар зичлигини, II тип толалар кўндаланг кесими юзалари ва оксидланиш қобилятини сусайиши, гликолизни кучайиши кузатилади. Ушбу ўзгаришлар жисмоний фаолликка салбий таъсир кўрсатишга қисман жавобгар бўлган мушаклар атрофияси ҳамда уларнинг кучсизланишига, саркопениялар ҳолатига таъсир кўрсатади [77; 512-519-б, 145; 1050-1063-б.]. СЮЕ билан оғриган беморларнинг аксариятида мушак ҳолсизлиги ва жисмоний юкламаларда чидамлилиқни пасайиши, 12 ой давомида 5% тана вазнини йўқолиши қайд этилади. Терминал босқичлардагиларда эса бу кўрсаткич 15% ҳолларда кузатилади. Кахексия ривожланган беморлар прогнози юрак фаолиятдан қатъий назар оқибати салбий ҳисобланади [23; 379-472-б.].

Мушакларда кузатиладиган аксарият ўзгаришлар кўп ҳолларда СЮЕ қон отиш фракцияси паст беморларда аниқланади ва жараён яллиғланиш цитокинлари, α -ўсма некроз омили (α -ЎНО), интерлейкин I В, интерлейкин-6, интерлейкин-2 ва сфингозинларни ошиши билан кечади. Улар мушаклар массаси ва унинг фаолиятига турли-туман салбий таъсир кўрсатади. Жумладан, интерлейкин-6 сигналларини STAT 3 орқали ўтиши тана мушаклари метоболизмининг муҳим медиатори ҳисобланган миостатинни фаоллаштиради [97; 347-357-б, 187; 368-379-б.].

TNF оиласига мансуб цитокинлар, шу жумладан α -ўсма некроз омили NF- κ B, мушакларни фаоллаштиради, бу ўз навбатида уларни оғир ҳолсизланишига олиб келади.

СЮЕ тана мушаклари митохондрияларининг жинсга боғлиқ специфик фенотиплари тўғрисида ҳам маълумотлар мавжуд. Кўрсатилишича митохондриялар сонини сезиларли камайиши кўпроқ аёлларга, сифат ўзгаришлари эса эркекларга хос ҳисобланади [81; 79-88-б.]. Митохондриялар етишмовчилиги асосан нейрогормонал фаоллашув оқибатида юзага келади ва

беморларда симпатик тонус, адреналин, норадреналин ва ангиотензин II ошиши кузатилади [125; 28-35-б.].

Айрим тадқиқотларда юраги тўхтаган йирик ҳайвонлар мушакларида ўзгаришлар ўрганилган. Унда тез ўтказилган қоринчалар рағбатлантирилиши ёки тож томирлар ичи микроэмболизация итларда барқарор димланган юрак етишмовчилигига олиб келган ва мушаклардаги ўзгаришларга сабаб бўлган. Ушбу ўтказилган экспериментал тадқиқотлар юрак етишмовчилиги тана мушакларида ўзгаришлар юзага келишида муҳим рол ўйнашини аниқлашда катта аҳамиятга эга бўлди.

СЮЕ да ичакларда қатор ўзгаришлар кузатилиши бундан узоқ йиллар илгари ўз тасдиғини топган [86; 219-249-б.]. Юрак етишмовчилигида унинг систолик фаолиятининг бузилиши ичаклар ишемиясига олиб келади ва унда димланиш ривожланади. Бу ўз навбатида ичак деворлари шишига ва унинг тўсиқ фаолияти бузулишига сабаб бўлади. Ичаклар тўсиғи герметиклигининг бузулиши унинг микроблари популяциясига ва метоболитларига таъсир кўрсатади [174; 137-154-б.]. Унинг метоболик йўли қисқа занжирли ёғ кислоталаридаги ҳазм бўлмайдиган толалар ферментациясини ўз ичига олиб яллиғланиш жараёнларини ва оксидланиш стрессини камайтириш ҳамда томирлар тонусини яхшилаш хусусиятига эга [136; 61-71-б, 155; 519-528-б.].

Таркибида фосфатидилҳолин α -карнитин ва бошқа метиламин сақловчи озуқа моддалари билвосита микроб тузилма триметиламин субстрати ҳосил бўлишида иштирок этади. Ундан сўнг триметиламин портал қон оқимида тушиб жигар ферментлари оиласига мансуб бўлган флавин сақловчи монооксигеназа триметиламин-N оксидига айланади. Триметиламин-N оксиди атеросклероз, тромбоз, буйрак ва юрак етишмовчилигини қўзғатиши тўғрисида айрим маълумотлар мавжуд. Қатор тадқиқотларда унинг юқорилиги СЮЕ қон оқиш фракцияси паст бўлган беморларда ўлимни башоратлашда мия натрий уретик пептид ўтмишдоши NT-proBNP дан ҳам юқорилиги келтирилган [42; 2-8-б, 121; 1173-1184-б, 162; 3202-3204-б.]. Ундан ташқари ўт кислоталарини бактериал трансформацияси уларнинг

профилининг ўзгаришига сабаб бўлиши, натижада тизимли яллиғланиш ва фиброзга таъсир қилиши мумкин. Буларнинг барчаси СЮЕ кечишига ҳамда беморларнинг сезувчанлигига салбий таъсир кўрсатиши тўғрисида фикрлар мавжуд [174; 137-154-б.]. Ушбу маълумотлар ичак микрофлораси биологик фаол метаболитлар чиқариб эндокрин аъзо сифатида фаолият кўрсатиши ва билвосита бемор гомеостазига таъсир этиши мумкинлигини кўрсатади.

Шунингдек, ўтказилган тадқиқотларда юрак-қон томир касалликларида иммун–яллиғланиш тизимининг фаоллашиши, ушбу жараёнда ичак микробиотининг рағбатлантирувчи таъсири мавжудлиги кўрсатилган. Ичак микробиотининг таркиби, озуқа толаси, шиллиқ, глюкокаликс, эпителий, хужайра элементлари ҳамда шиллиқ қаватнинг хужайралараро тўқимасининг таркибий қисмлари, шунингдек уларни қон ва озуқа билан таъминловчи томирлари, лимфоид тўқималар ҳамда нерв чигалларини боғловчи ягона тизим ичак микроб-тўқима комплекси деб аталади [14; 54-58-б, 15; 13-17-б, 16; 293-298-б, 25; 119-124-б.].

Ичак микроб-тўқима комплекси юрак-қон томир тизими касалликларининг турли босқичларида юзага келадиган патогенетик жараёнларда турли фаолликда иштирок этади [13; 25-28-б, 14; 54-58-б, 56; 2906-2915-б, 173; 228-229-б.]. Эндотоксин ичак микроб-тўқима комплексининг энг кўп ўрганилган маҳсулоти бўлиб, у ичакда бир қатор маҳаллий ва тизимли реакцияларни келтириб чиқаради [3; 19-24-б.].

Юқорида келтирганимиздек сўнгги йилларда ўтказилган клиник тадқиқотларда ичак микробиотини сурункали тизимли яллиғланишнинг бошланиши ва авж олиб боришидаги иштироки бўйича кўплаб маълумотлар тўпланган. Улар клиник жиҳатдан оғир СЮЕга хос бўлган ичакдаги микроциркуляция бузилиши ва веноз димланиш негизда ривожланиши қайд этилган. СЮЕда бактериял липополисахаридлар (БЛПС) қонга қўшилиши периферик қондаги моноцитларни фаоллаштириб, улар таъсирида цитокинлар синтези ошади [28; 1-188-б, 31; 4-14-б, 34; 1-51-б, 45; 68-82-б, 49; 1253-1263-б, 57; 117-136-б, 64; 385-390-б, 80; e975782.]. Нажас микрофлораси ва йўғон

ичак биопсияси намуналари, шунингдек мембрана ҳамда ичакларда деворолди ҳазм жараёнларини ўрганиш хулосасига кўра, гипоциркуляция жараёнида ингичка ичак тўсиғида таркибий ўзгаришлар кузатилиб, унинг ўтказувчанлиги бузилади [10; 84-88-б, 11; 51-б.]. Физиологик ҳолатларда турли молекула ва 0,5 микрондан каттароқ заррачалар ичакдаги муцин орқали ўтказилмайди. Турли юрак – қон томир касалликларида эса йўғон ичак муцин тўсиғининг сезиларли етишмовчилиги юзага келади [18; 69-74-б, 37; 4-12-б, 69; 6-12-б.]. СЮЕда ингичка ичакнинг микрофлораси ва тузилишидаги энгил ўзгаришлар деворолди ҳамда мембрана ҳазм жараёнини бузилиши, иммун ҳужайраларининг рециркуляцияси билан намоён бўлади [38; 4-13-б.]. Ҳужайра - гуморал омилар таъсирида ичакнинг тўсиқ тўзилмасидаги бузилишлар организмга микроорганизмлар ва уларнинг таркибий қисмларини кириб бориши, яъни бактериал транслокацияга сабаб бўлади [43; 690-703-б, 65; 11971-11975-б, 107; e14, 174; 137-154-б.]. Бу ҳолат икки ҳужайра орасида тўлиқ бўлмаган фагоцитоз йўли билан ёки Пеер пиллакчаларининг ихтисослашган М ва дендрит ҳужайралари орқали ёки зарарланган ҳужайралараро алоқалар сабабли амалга ошади [10; 84-88-б, 39; 78-86-б, 95; 623-667-б.]. Ушбу жараён БЛПС ва яллиғланиш цитокинларининг лимфа томирлари тутқичининг силлиқ мушак ҳужайраларига бўшаштирувчи таъсири билан ҳам кучайиши мумкин [21; 155-159-б, 22; 177-180-б, 26; 53-56-б.]. БЛПС портал вена тизими орқали жигарга кириб, макрофаглар тизимини фаоллаштиради ва бу ўз навбатида сурункали тизимли яллиғланиш жараёнидаги каби жигар тўқималарининг иммун яллиғланишига олиб келади [15; 13-17-б.]. БЛПСни TLR-4 рецепторлари билан ўзаро боғланиши турли ҳужайралараро йўллар, шу қаторда боғловчи оқсиллар ва киназаларнинг ноёб занжири юзага келишига сабаб бўлиб, цитокинлар (α – ЎНО , ИЛ-6, ИЛ-1 β ва бошқалар) синтезини бошқарувчи генлар транскрипциясига олиб келади. Бу ўз навбатида миокард гипертрофияси, кардиомиоцит апоптози, экстрацеллюляр матриксда коллагенлар алмашинуви мувозанати бузилишини юзага келтиради [32; 18-41-б, 127; e5858315]. С.Маг ва ҳаммуаллифлар (2015)

Ўтказган тадқиқотда БЛПСнинг СЮЕда миокардни ремоделланишига бевосита таъсир қилиши мумкинлиги аниқлашган. Ушбу тадқиқотда БЛПС кардиомиоцит ичидаги Са (2+) гомеостазига бевосита ёки билвосита таъсир кўрсатиши ва миокард гипертрофияси ривожланишига олиб келиши асосланган [120; 31-40-б]. БЛПС юракдаги фибробластларни фаоллаштириши ҳисобига экстрацеллюляр матриксада ортиқча коллагенлар синтези юзага келади. Шу билан бир қаторда БЛПС актин А-фоллистатин тизимини кўзғатиб, эндоплазматик ретикулумни фаоллаштириши ҳисобига кардиомиоцитлар апоптозини чақиради [115; 374-б.].

Е. Егорова ва ҳаммуаллифлар (2012) томонидан СЮЕнинг ПА ва Б босқичидаги беморларда қон зардобиддаги БЛПС миқдори касалликнинг I босқичига нисбатан мос равишда 1,5 ва 2 баробар ошганлиги аниқланган. Шунингдек, айрим муаллифларнинг фикрига кўра, СЮЕ билан хасталанган беморларда БЛПС миқдори 0,51 EU/ml дан юқори бўлиши 90% ҳолатларда кичик қон айланиши доирасидаги димланишдан дарак бериши таъкидланган [27; 8-б.]. Бошқа бир тадқиқотда миокард инфаркти (МИ) билан оғриган беморларнинг қон зардобиддаги БЛПС миқдори шу ёшдаги соғлом одамларга нисбатан уч барабар юқори эканлиги кўрсатилган [2; 55-61-б, 41; 1304-1317-б, 44; 137-157-б, 57; 117-136-б, 63; 259-272-б, 89; 99-116-б, 140; 35-41-б.]. Маълумки, энтероцитларда гипоксия ва ацидоз, натрий ҳамда водород алмашинувини бузилиши, ичаклар деворида суюқлик ҳамда натрийни ушланиб қолинишини кучайиши, уларда рНни пасайиши, унинг ўтказувчанлиги ва деворидаги яллиғланиш билан боғлиқ бўлган ҳодисалар СЮЕнинг оғирлик даражаси билан бевосита боғлиқ [173; 228-229-б.]. С.Д. Анкер ва ҳаммуаллифлар (1997) томонидан СЮЕда беморларнинг қонида эрийдиган СД-14 рецепторларининг α - ЎНО даражаси билан боғлиқлиги аниқланган бўлиб, бу жараён сурункали тизимли яллиғланиш ривожланишида ичак ўтказувчанлиги бузилиши муҳим ўрин тутишини яна бир бор тасдиқлайди.

Г. Арутюнов (2012) раҳбарлигида эълон қилинган қатор илмий ишларда СЮЕ мавжуд беморларда йўғон ичакдаги грамм-манфий флоранинг кўпайиши ҳисобига микробиот таркиби бузилиши, ингичка ичакда эса фиброз жараёнлари кучайиши келтирилган. Ушбу ўзгаришлар қон зардобда С реактив оксил (СРО) миқдори ва ичак девори шиллиқ қаватининг шиши даражаси билан боғлиқлиги таъкидланган. Фиброз жараёнлари малабсорбциянинг кўпайишига сабаб бўлади. Тадқиқотларда СЮЕ мавжуд беморларда ичак деворидаги коллагенлар миқдорининг кўпайиши, оксил ва ёғларни нажас орқали чиқиб кетиши, бу эса беморларнинг тана вазини камайишига олиб келиши аниқланган [33; 343-350-б, 41; 1304-1317-б.]. Шунингдек, муаллифлар СЮЕда ингичка ичакда озуқа моддаларни сўрилиши 35%, хусусан Д-ксилозани сўрилиши 29%га камайганлигини қайд этишган.

Ичак деворининг ўтказувчанлигини бузилишига нафақат веноз димланиш, балки қон оқимининг артериал ҳавзасидаги бузилишлар ҳам сабаб бўлади. Бу ҳолатни маҳаллий ренин ангиотензин алдостерон (РАА) тизимини фаоллашиши билан тушунтириш мумкин [20; 74-76-б.]. А. Сандек ва ҳаммуаллифлар (2014) ўтказган тадқиқотда СЮЕ мавжуд беморларда магистрал қон томирлар ҳамда мезентериал артерияларда қон оқимининг 30 - 43%га пасайганлиги аниқлаган ва бу диспептик аломатларнинг кўпайишига олиб келганлиги қайд этилган [158; 1092-1102-б.]. Л. Нордгрэн ва ҳаммуаллифлар (2016) олиб борган тадқиқотда оғир ФСли СЮЕ мавжуд беморларнинг 25%да диарея, 75%да қабзият, 48%да кўнгил айнаши, 41%да иштаҳанинг йўқолиши кузатирилган. Бошқа муаллифлар СЮЕ нинг оғир ФС аниқланган беморларнинг 74%да ич юмшатувчи дориларга эҳтиёж борлигини қайд этишган [143; 177-182-б, 144; 269-278-б, 158; 1092-1102-б.].

Юқорида баён этилганлардан хулоса қилиш мумкинки, СЮЕда ичаклар унинг микрофлорасида турлича ўзгаришлар кузатилади.

Ўтказилган қатор тадқиқотларда СЮЕ мавжуд беморларда жигар маркерларининг ошиши касалликнинг нохуш асоратлари ривожланиши хавфидан дарак бериши исботланган [143; 177-182-б, 144; 269-278-б.]. Бу эса

кардиогепатик синдром тушунчасига алоҳида эътибор қаратилиши, СЮЕ да жигардаги ўзгаришларни ўз вақтида аниқланишини талаб этади [137; 220-227-б, 146; 1069-1077-б.].

Маълумки, жигарни шикастланиши қорин дам бўлиши, унинг ўнг юқори квадратида нохуш ҳиссиёт пайдо бўлиши, кўнгил айниши, анорексия ёки тез тўйинганлик ҳисси, апатия, ҳолсизлик, баъзан когнитив дисфункция, тремор, кома, сариқлик каби клиник кўринишлар билан намоён бўлади [62; 899-904-б, 84; 1354-1360-б, 137; 220-227-б, 165; 932-943-б.]. СЮЕ кечишида жигар шикастланишини англатувчи лаборатор кўрсаткичлардаги оғишлар тез-тез учраб туради. Удаги ушбу патологик жараён юракнинг ўнг бўлимида қон айланишини бузилиши ва босим ошиши билан ёки иккиламчи дори воситаларини ноҳуя таъсири ҳисобига юзага келиши мумкин.

Баъзан оғир юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморлар сурункали жигар касалликлари ёки унинг циррози билан оғриган беморларни эслатади. Аксарият ҳолатларда, клиник амалиётда қориннинг ўнг юқориги квадратида нохуш ҳиссиёт, кунгил айниши, эрта туйинганлик ҳисси ёки анорексия каби шикоят билдирган беморларда бирламчи гепатобилиар ва гастроинтестинал касалликларни истисно қилиш мураккаб ҳисобланади [137; 220-227-б.]. Ушбу белгилар айниқса кексалар орасида оёқлардаги шиш ва асцит белгиларисиз намоён бўлиши мумкин. Димланиш гепатопатияси асосида жигарнинг қон билан таъминланишини пасайиши ва веноз қон босимини ошиши оқибатида гипоксияни кучайиши ётади. Сўнгги жараён гепатоцитлар некрозини кучайтириб, ўлган гепатоцитларнинг парчаланиш маҳсулотлари ЭЦМДА тўпланади ва жигар капсуласини чўзилиши ҳамда ўнг қовурға ёйи бўйлаб нохуш ҳиссиёт пайдо бўлишига олиб келади [139; 1905-1917-б.].

Димланиш гепатопатиясида жигар бўлакларида атрофия ва некроз ўчоғлари пайдо бўлиб, улар айниқса бўлакнинг марказий 1/3 қисмида жойлашади. Ушбу жараёнлар билан бир қаторда жигар синуслари кенгайиши, марказий лобуляр ва перипортал фиброз ҳам ривожланади [137; 220-227-б, 144; 269-278-б.]. СЮЕнинг декомпенсация босқичида жигар бўлакларидаги

марказий лобуляр некроз периферияга тарқалиб, турли даражадаги ҳолестаз ривожланишига олиб келади [139; 1905-1917-б.].

CHARM тадқиқотида (2015) СЮЕ мавжуд гиперводемик беморларда нормоводемикларга қараганда ҳолестатик синдром яққол ривожланганлиги, у умумий билирубин миқдори юқорилиги билан намоён бўлганлиги қайд этилган [161; 476-484-б.]. Шунингдек, СЮЕ мавжуд беморларда аспартаттрансфераза (АСТ) ва билирубин миқдорини ошиши шифохонага қайта ётиш, юрак трансплантацияси ва ўлим ҳолатидан дарак бериши исботланган [137; 220-227-б, 159; 1522-1528-б, 170; 1596-1602-б.]. Poelzl ва ҳаммуаллифлар (2011) СЮЕ турғун кечишида ҳолестаз маркерлари билан NYHA таснифи бўйича касалликнинг функционал синфларини оғирлик даражаси ўртасида тўғри корреляцион боғланиш мавжудлигини аниқлашган [170; 1596-1602-б.]. СЮЕда юракнинг ўнг бўлимида босим ошиши жигарни функционал ҳолатига юракни зарб хажми пасайишига нисбатан кўпроқ таъсир қилиб, унда қон зардобидаги билирубин, ишқорий фосфатаза (ИФ) ва гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) миқдори ошиши кузатилади [158; 1092-1102-б, 164; 109-116-б, 171; 841-848-б.]. Ўтказилган кўп омилли таҳлилда ГГТП ва ИФ ошиши ўлим хавфи ва юрак трансплантациясидан дарак бериши исботланган [152; 21-28-б, 170; 1596-1602-б.]. СЮЕда жигар функционал ҳолати бузилишини англатувчи яна бир кўрсаткич гипоальбуминемия бўлиб, у тахминан 25% ҳолатларда учраб, кексалар ва организм заифлашган беморларда бу кўрсаткич янада юқорироқ бўлади [148; 24-б, 157; 204-206-б.]. Илгари СЮЕ мавжуд беморларда гипоальбуминемиянинг сабабини кам колорияли овқатланиш [147; 402-407-б, 166; 259-266-б], ёки гемодиллюция ва яллиғланиш [157; 204-206-б.] билан боғлашган. Ҳозирги пайтда жигарда оқсиллар метаболизмини бирламчи назоратчиси тизимли яллиғланиш жараёнлари (овқатланиш ҳолати эмас) эканлиги исботланган [154; 375-380-б, 156; 174-181-б.].

EVEREST тадқиқотида (2014-2016) СЮЕ мавжуд беморларнинг 17% да гипоальбуминемия ва 23% да ИФ нинг қон зардобадаги миқдори ошиши аниқланган [160; 888-894-б.].

СЮЕ мавжуд беморларда жигарнинг функционал ҳолати бузилиши кўпинча (50%дан ортиқ беморларда) ГГТП, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) ва билирубин ошиши билан, бироз камроқ эса (30% дан камроқ ҳолатларда) – АСТ ва аланиламинотрансаминаза (АЛТ) ошиши, ундан ҳам камроқ беморларда эса (5 - 15% беморларда) ишқорий фосфатаза ошиши, умумий оксил миқдорини камайиши ва гипоальбуминемия кузатилади. Айрим маълумотларга кўра жигар учун специфик бўлган микро RNК-122 барча сабаблар, шу жумладан юрак-қон томир касалликларидан ҳам ўлимни башоратлашда аҳамиятга эгаллиги кўрсатилган. Бинобарин шундай экан ундан қон отиш фракцияси паст бўлган СЮЕ ҳавфини баҳолашни янги маркери сифатида фойдаланиш мумкин [7; 23-31-б, 8; 27-38-б, 9; 31-39-б, 70; 796-807-б, 149; 840-878-б, ,165; e1002400, 180; 934-945-б, 184; e 0226509.].

Маълумки, ўтган асрнинг 80 йилларидан бошлаб метоболик синдром ва у билан боғлиқ семизлик хавф омили сифатида юрак қон томир касалликларини, шу жумладан СЮЕ юзага келишида тобора катта аҳамиятга эга бўлиб сўнгги 10 йилликларда пандемия кўринишини олмоқда. Тадқиқотларда аниқланишича 32-49% СЮЕ мавжуд беморларда семизлик кузатилади ва уларни 31-40% ортиқча тана вазнига эга [99; 1104-1110-б.].

Буни асосан семизликдаги мавжуд яллиғланиш ҳолати ва унга боғлиқ кардиопатия билан боғлашади. Ҳақиқатдан ҳам ёғ тўқимаси билан танадаги метоболик ўзгаришлар ҳамда юрак орасида боғлиқлик мавжудлигини кўрсатувчи маълумотлар тобора кўпроқ эълон қилинмоқда.

Уларни ўзаро таъсирини «семизлик пародокси» тасдиқлайди. Бунда СЮЕ мавжуд ўртача семизликка эга бўлган беморларда ушбу гуруҳдаги тана вазни камларга нисбатан касаллик яхши кечади. Бинобарин, шундай экан бу СЮЕ кечишида семизлик даражаси эмас, балки унинг сифати аҳамиятга эга

эканлигини тасдиқлайди. СЮЕ да ёғ тўқимасини ижобий таъсирини тасдиқлаш учун қатор гипотезалар тавсия этилган [176; 999-1008-б.].

Ёғ тўқимасини виссерал, тери ости, эпикардиал, миокард ичи ва бошқа қатор турлари фарқланади. Унинг виссерал тури умумий организмдаги ёғни 20% га яқинини ташкил этади. У дарвоза венасига адиноцитокинларни секреция қилади. Адиноцитокинлар ўз навбатида жигарда ва кейинроқ бошқа аъзоларда инсулинга резистентликни оширади [130; 125-145-б, 169; е37, 178; 1719-1725-б.]. Бу ҳолат актив метаболик фаолият билан бир қаторда ёғ тўқимасини бошқа ёғ ўтиришларидан фарқли равишда зарарли ёғлар билан боғлайди [76; 1004-1016-б, 142; 751-759-б.].

Тери ости ёғ тўқимаси организмда энг кўп бўлиб, унинг 80% ини ташкил қилади. Лекин у виссералга нисбатан катта аҳамиятга эга эмас [167; 96-103-б.].

Шунингдек, маълум даражада СЮЕда иммун тизимда ҳам ўзгаришлар кузатилади. Буни бир томондан аввало турли иммун касалликларни СЮЕ билан асоратланиши бошқа томондан ушбу касалликларда ўлимнинг асосий сабаби ушбу оғир асорат эканлигини кўрсатади.

Мазкур параграфда баён қилинган адабиётлар таҳлили СЮЕ кўп омилли синдром ҳисобланиб унда қатор аъзо ҳамда тизимлар зарарланишини тасдиқлайди.

Шу ўринда ушбу оғир асорат аксарият ҳолларда гипертония касаллиги ва ЮИК кузатилса ҳам, унинг кўп сонли сабаблари орасида юракнинг сурункали ревматик касаллиги ҳам бор. Унда СЮЕ оқибатига таъсир қилувчи омиллар орасида ревматизм негизида ривожланган аортал стеноз ҳамда митрал етишмовчилик етакчи ўринлардан бирини, эгаллаши кўрсатилганлигини таъкидлаш лозим.

Юқорида келтирилган юрак етишмовчилигида турли аъзоларда кузатиладиган тизимли ўзгаришлар орасида буйраклар алоҳида ўрин тутаяди. Чунки ушбу аъзо энг эрта зарарланади ҳамда аксарият ҳолларда ўлимга сабаб бўлади. Шу сабабли унга кейинги параграфда алоҳида батафсил тўхталамиз.

§1.2 Сурункали юрак етишмовчилигида кардиоренал муносабатлар.

Мазкур бобнинг ўтган парагрифида баён қилинганидек юрак ва буйрак ўзаро мустаҳкам алоқада бўлиб уларни бир-бирига патологик таъсири СЮЕ мавжуд беморларда эрта салбий тус олади. Бу икки ҳолат аҳоли орасида тобора кўп учраши сабабли Сўнгги ўн йилликда кўп ҳолларда кўшалок эпидемия юрак ва буйрак етишмовчилиги тўғрисида сўз юритилмоқда. Ундан ташқари кўпчилик беморларда ушбу клиник ҳолатларнинг бирга учраши амалиётга кардиоренал синдром иборасини кириб келишига сабаб бўлди. Ушбу ибора беморларда бир вақтнинг ўзида юрак ва буйракда дисфункция (етишмовчилик) мавжудлигини ифодалайди [49; 1253-1263-б, 92; 99-111-б.].

Ҳаққатдан ҳам К. Дамман ва ҳаммуаллифлар (2014) томонидан ўтказилган метатаҳлилда (n=18634) СЮЕда буйрак фаолиятининг бузилиши 61% ҳолларда ўлим хавфини туғдириши, кузатувнинг 2-6 ойларида қайта шифохонага ётиши 30% ошириши кўрсатилган [58; 455-469-б.]. Шунга ўхшаш натижалар МаAlister ва ҳаммуаллифлар (2012) томонидан ҳам олинган. Улар 50% га яқин беморларда ҳКФТ 1,73м² тана сатҳига (бир қиқада) 60 мл.дан пастлигини қайд этишган [122; 309-314-б.]. А. Котген (2011) тадқиқотига кўра ҳКФТ бир дақиқада 1,73м² тана сатҳига 60 мл.дан кам бўлган беморлар йилда 1000 кишига 18 ҳолатни ташкил этган. СЮЕ мавжуд беморларда эркак жинси, қонда креатинин кўрсатгичини 132,6 мкмоль/л юқори бўлиши, назорат қилиб бўлмайдиган систолик (200 мм.симоб устунидан юқори) қон босими, юрак қисқаришларини бир дақиқада 100 дан ортиқ бўлиши, ўпканинг базал қисмидан ташқарида эшитиладиган хириллашлар, бўлмачалар ҳилпиллаши, бемор ёши ва қандли диабет буйрак фаолияти бузилишининг предикторлари ҳисобланади.

СЮЕ аъзоларда кузатиладиган гипотензия ва гипоперфузия ренин-ангиотензин-альдостерон ва симпатик тизимни компенсатор фаоллашига олиб келади.

Ушбу тизимнинг фаоллашуви оқибатида ангиотензин II коптокчалар афферент ва эфферент томирларини иннервация қилувчи симпатик асаб тизимини рағбатлантиради. Асаб тизимини фаоллашуви ҳар иккала томирни қисқаришига, бу ўз навбатида буйраклар қон оқими ва ҳКФТ пасайишига сабаб бўлади. Ангиотензин II, шунингдек, аргинин-вазопрессинни ҳам кўпайишига ҳам олиб келади ва бу ўз навбатида сурункали буйрак касаллигини кучайишига шароит яратади.

СЮЕ кучайиши, гипотензия ва гипоперфузия аргинин-вазопрессинни ишлаб чиқарилишинини кучайишига, ангиотензин II томонидан рағбатлантириладиган эндотелин I ишлаб чиқарилишини ошишига олиб келади. Эндотелин I эса яллиғланиш, фиброзланиш ва томирларни торайтирувчи оқсил ҳисобланади. У ўз навбатида трансформацияловчи ўсиш омили (TGF β) ҳам буйракдаги яллиғланиш жараёнларини кучайтиради. Ундан ташқари альдостерон фибронектин ишлаб чиқарилишини оширади ва у ўз навбатида коптокчалардаги фиброз жараёнини янада жадаллаштиради. Маълумки ангиотензин II I-тип рецепторлари буйракдан ташқари юракда ҳам топилган. Юрак фибробластларидан TGF β ва эндотелин I ажралиши унинг гипертрофиясига олиб келади [108; 251-265-б.]. Тахмин қилинишича РААТ да яллиғланишнинг кучайиши СЮЕ мавжуд беморларда буйраклар ва чап қоринча систолик фаолияти бузилишининг асосий механизмларидан бири бўлиши мумкин [109; 119-127-б.].

Баъзи кузатувларда α -ўсма некроз омили ва интерлейкинлар билан чақирилган яллиғланиш жараёнлари СБКда артериялардаги патобиологик жараёнларга таъсир кўрсатиб, шу орқали юрак қон-томир тизими ремоделланиш жараёнлари билан боғлиқлиги кўрсатилган [74; e10316].

Ушбу йўналишдаги изланишлар муаллифларнинг фикрича СБК мавжуд беморларни кузатишда келажакда муҳим аҳамиятга эга бўлади [67; 335-348-б.].

СЮЕ кузатиладиган барқарор гипоперфузия ва гипоксия буйраклардаги оксидланиш стрессларни чуқурлаштиради. Ундан ташқари ангиотензин II

чақирган оксидазнинг фаоллашуви никотинамидадениндинуклеотид ва никотинамидадениндинуклеотид фосфатларнинг тикланиши кислороднинг фаол шакллари ишлаб чиқарилишини юзага келтиради. Шунингдек, улар ҳам антиоксидант бузилишлар билан биргаликда унинг тўсигини бузилишига олиб келади [101; e161.]. Оқибатда оксид азодни биологик киришиши ўзгаради ва эндотелиал дисфункция юзага келади [101; e161.]. Альбуминурия ҳам юзага келган эндотелиал дисфункция билан боғлиқлигини қайд этиш лозим [67; 335-348-б.]. СБК ривожланиб борган сари оксидланиш стресс маркери 8-изопрстан кўрсаткичлари ошиб боради.

Шунингдек, оксидланиш стресси фагоцитларнинг фаоллашиши ва яллиғланиш цитокинлари хусусан интерлейкин-6 ва α -ўсма некроз омилини кучайишини чақиради [103; 662-671-б, 188; 344-358-б.]. Юқорида қайд этилганларнинг токсик таъсири оқибатида буйрак фаолиятида зўрайиб борувчи йўқотилиш кузатилади. Яллиғланиш цитокинлари ва С-реактив оқсил кўрсаткичларини ошиб кетиши ушбу гуруҳ беморларда миокард инфаркти ва ўлим хавфини оширади [188; 344-358-б.].

Турли сабаблар, шу жумладан СЮЕ натижасида ривожланган СБК да ҳосил бўлган уремик токсинлар юрак ремоделланиши ва буйрак зарарланишини янада кучайтиради [188; 344-358-б.].

Айрим тадқиқотларда ушбу токсинларни СБК эрта босқичларидан организмга тўпланиб бориши кўрсатилган [172; 2-8-б.]. Баъзи токсинлар, хусусан индоксилсульфат ва n-крезилсулфатларнинг бевосита кардиотоксик таъсири тўғрисида маълумотлар мавжуд [112; e352, 114; e142.]. Хусусан, индоксилсульфат эндотелиал хужайраларга цитотоксик таъсир кўрсатади, ҳамда яллиғланиш ва фиброз жараёнларини чақиради [104; e3057, 114; e142.].

Лекин улар орасида гликирланиш ва N-оксид триметиламинни сўнгги маҳсулоти ҳисобланган диметиларгинин ўта муҳим токсин ҳисоблани [112; e352.]. Диметиларгинин токсини NO синтезида қатнашади, бевосита NO-синтазаларнинг эпителиал хужайра ичи фосфорланишини сусайтиради. Шунингдек, РААТ фоллаштиради ва буйрак камқонлиги билан ҳам боғлиқ.

Юқори гликирланган маҳсулотлар юрак ва буйракга тўпланиб, уларнинг тўқималарини янада зарарланишига олиб келади. Бошқа томондан N-оксид триметиламин юқорилиги ҳам фиброзга олиб келади ва атеросклероз ривожланига қатнашади. [114; e142.] ва бу СЮЕ салбий прогноз ҳисобланади [172; 2-8-б, 175; 91-96-б.].

Бинобарин, уремик токсинлар кучли кардио-нефротоксик таъсирга эга. Ушбу йўналишда илмий ишлар олиб бориш даволаш стратегиясини белгилашда муҳим ҳисобланади.

Сўнги йилларда қатор муаллифлар СЮЕ ва СБК оғирлашиб бориши патофизиологиясида камқонликка алоҳида салбий омил сифатида эътибор қаратмоқдалар. Маълумки, СЮЕ ҳамда СБК оғирлашиб борган сари беморларда камқонликни учраши ҳам кўпайиб боради [175; 91-96-б.] ва унинг этиологияси кўп омилли ҳисобланади. Ишемия таъсирида зарарланган эритроцитларда антиоксидантларни ажралиши оксидланиш стрессини кенгайтириши мумкин. Ундан ташқари СЮЕ ва СБКда яллиғланиш цитокинларини ошиб кетиши темир сўрилишини блокловчи гепсидин синтезини оширади ва натижада микроэлементни ичакларда сўрилиши камаяди ва камқонликка олиб келади [124; 35-45-б.]. СЮЕ буйрак фаолиятини сусайиши ҳам унда эритропоэтин синтезини камайтиради [87; 201-208-б.].

Қайд этилган ҳолатларда тўқималарга кислород келиши камайиб гипоксия янада кучаяди ва периферик вазодилатация натижасида РААТ ва симпатoadренал тизим фаоллашади [108; 251-265-б.]. Буйрак перфузиясини камайиши, юракка юкломани ошиши [124; 35-45-б.], нефронларни жадал камайиши ва фиброз ривожланишини кучайишига олиб келади [108; 251-265-б.].

Айрим тадқиқотчилар камқонликни эрта бартараф этилиши юрак қон томир сабабли ўлим хавфини камайтирмайди деган фикрни билдиришган бўлишса ҳам, бошқалари темир препаратини вена ичига юбориш СЮЕ ва СБК белгиларини камайтиради деган фикрдалар. Ҳатто темирни юқори дозаларда қўллаш СЮЕ сабабли диализдаги беморларни шифохонага ётишларини

камайтириши кўрсатилган [119; 1528-1530-б.]. Кўп сонли кузатувларда қонда кретининни юқори бўлиши шифохонага узок муддат ва тез-тез қайта ётиш ҳамда ўлимни асосий сабабчиси эканлиги кўрсатилган [28; 188-б, 30; 13-24-б.] Smith ҳаммуаллифларнинг (2015-2017) кўрсатишларича қонда кретининни беморларда шифохонага ётқизиш жараёнида 17,7 мкмол/л ва ундан ортик бўлиши ярим йил ичида ўлим хавфини 67% га, шифохонага қайта ётиш эҳтимолини 33% ошириши кўрсатилган. Уни 26,5 мкмол/л ошиши ҳозирги вақтда ўткир буйрак етишмовчилигини маркери бўлиб бу ҳолат 48 соат ичида ривожланса 81% сезувчанлик ва 62% хослик билан шифохона ичи ўлимига олиб келишини ҳамда 64% сезувчанлик ва 65% хослик билан шифохонага узок муддат ётиб қолишини башорат қилиш имконини берган. Баъзи муаллифлар бирламчи ҳолатига нисбатан креатининни қондаги миқдорини шифохонадаги кўрсаткичини ўлимни ишончли предиктори эканлигини кўрсатишган.

Smith ҳаммуаллифлари (2015-2017) томонидан СЮЕ мавжуд 16106 беморларни қамраб олинган, 7 мета таҳлил ва ўткир юрак етишмовчилиги мавжуд 54305 бемор қатнашган. 2-метатаҳлил ўрганилган. Бўлимда даволаниш жараёнида (КФТ 1,73 м² тана сатҳига 53 мл дан кам) уларни 56% ўлим хавфи юқорилигини аниқлашган. Ундан ташқари буйрак функциясини ёмонлашиши 6 ой ичида юз берадиган ўлим билан ассоцияланишини кўрсатишган.

Гортан ва ҳаммуаллифлар (2014) ўз кузатувларида буйрак фаолиятини бузилиши СЮЕ мавжуд беморларда турли асоратлар, хусусан кардиоген шок, миокард инфаркти, инсулт, сепсис, гипотензия ва фибриляция кабиларни учраши икки маротаба кўплигини қайд қилишган.

Шу ўринда айрим муаллифлар буйраклар қон оқими ҳолати билан СЮЕ оқибати орасида боғлиқлик борлигини кўрсатишган. P.V. Ennezat ва ҳаммуаллифлар (2011) илк бор СЮЕ мавжуд беморларда буйрак қаршилиги индексини салбий прогностик ахамиятини кўрсатишган. Бу қатор бошқа муаллифларнинг тадқиқотларида ҳам тасдиқланган [24; 136-141-б.]. Ундан

ташқари Россия популяциясида СЮЕ буйрак хажмий кон оқими кўрсаткичларини прагностик аҳамияти кўрсатилган [28; 188-б, 29; 275-286-б.].

Юқорида келтирилган таҳлиллар СЮЕ прагнози буйрак функционал ҳолати билан узвий боғлиқлигини тасдиқлайди. Бинобарин шундай экан буйрак дисфункцияси СЮЕ оғирлик даражасини ўзида акс эттиради. Уни СБК билан асоратланиши организмдан токсин моддаларни, хусусан оксидланган катехоламинлар, уремик токсинлар, сийдик кислотаси, юракка олдинги ва кейинги юкломани ошиши, камконлик ривожланиши, калций-фосфор алмашинувининг бузилиши ва қатор метоболик ўзгаришлар билан боғлиқ бўлади ҳамда санаб ўтилган омиллар у ёки бу даражада ўз улушини кўшади [61; 79-85-б.].

Лекин юқорида санаб ўтилган омилларнинг таъсири кардиоренал муносабатлар аксарият ҳолларда ЮИК ҳамда артериал гипертензия негизида ривожланган СЮЕда ўрганилган. Юракни сурункали ревматик касаллиги негизида ривожланган СЮЕ да буйрак дисфункциясига бағишланган маълумотлар адабиётларда етарлича баён қилинмаган. Ушбу нуқтаи назардан уларни ўрганиш тиббиётни долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

§ 1.3. Сурункали юрак етишмовчилигида буйрак дисфункциясини аниқлашда қўлланиладиган маркёрлар ва буйрак гемодинамикасидаги ўзгаришлар ҳамда уларнинг ташхисий аҳамияти.

Қатор муаллифларнинг маълумотларига кўра СЮЕда буйрак дисфункцияси креатинин ва унинг клиренси, ҳКФТ, цистатин С, микроальбинурия ҳамда бошқа қатор мезонлар қўлланилганда 32-60 % ҳолатларда аниқланади [37; 4-12-б, 69; 6-12-б.].

Маълумки, узоқ йиллар давомида аксарият шифохоналарда, шу жумладан республикамизда ҳам креатинин кўрсаткичлари буйрак дисфункциясини аниқлашда асосий мезон бўлиб хизмат қилади. Унинг асосида ҳКФТ Кокрофт-Голт формуласи, MDRD ва СКD-EPI тенгламаси)ёрдамида аниқланади [5;

409-415-б, 52; 1554-1560-б.]. Бирок, мушаклар вазни камайган ва вегетариан пархездаги беморлар, шунингдек, турли коморбид хасталиклар мавжудлиги, конституционал тана тузилишининг (озгин ёки мушаклар ўта ривожланган) фарқи, ёшга, жинсга боғлиқ ҳолат ва турли ирқ вакилларида юқоридаги усул ҳамда формулалар асосида аниқланган хКФТ буйракларнинг ажратиш хусусиятини тўлақонли ифодаламайди. Чунки, кекса ёшдагилар ва коморбид хасталиклар, жумладан ҚД мавжуд беморларда креатинин миқдорини юқори бўлиши ёки озгин ҳамда мушаклари атрофияга учраган шахслар ва пархез таом истеъмол қиладиган беморларда креатининни паст кўрсаткичи хКФТни нотўғри талқин қилинишига сабаб бўлиши мумкин. Шу билан бир қаторда қон зардобиддаги креатинин миқдори бемор қабул қилаётган пархез таом таркибига, айрим дори воситаларга ҳамда уни буйрак орқали секрецияси тезлигига боғлиқ [51; 325-333-б.].

Аслида, хКФТ экзоген гломерулотроп моддалар, жумладан этилендиамин тетрасирка кислота (^{51}Cr , EDTA), диэтиленамин пентасирка кислота (^{99}mTc , DTPA), йоталамат (^{125}I) каби радиофармацевтик воситалар клиренсига асосланган ҳолда ҳисобланганда буйракларнинг филтрлаш хусусияти ҳақида аниқ маълумот олиш мумкин. Бирок уларни индивидуал нефротоксик таъсири мавжудлиги клиник амалиётда кенг қўллаш имконияти чегараланган [35; 201-250-б, 141; 269-276-б.]. Ушбу мунозарали ҳолат хКФТни ҳар бир беморда аниқлашнинг анъанавий усуллари тақомиллаштириш, буйрак дисфункцияси (БД) ни ва СБК эрта даврларда ташхислаш имконини берувчи янги биологик омилларни қидиришга ундайди.

Айни вақтда замонавий тиббиётда буйрак зарарланишини англатадиган бир нечта биологик омилларнинг клиник аҳамияти кенг ўрганилмоқда. Сўнгги йилларда улар орасида буйракнинг функционал ҳолатини баҳолаш учун экскретор фаолияти бузилишини эрта акс эттирувчи маркер сифатида цистатин-С дан фойдаланилмоқда. Цистатин С – 13 қДа оғирликка эга бўлган оксил бўлиб, цистеин протеаза ингибитори оиласига мансуб. У организмнинг қатор хужайраларида синтез қилинади ва мунтазам қон оқимида тушиб туради,

буйрак коптокчаларида эркин филтирланади, проксимал найчаларда тўлик метаболизмга учрайди, аммо уларда секреция қилинмайди [113; 2-10-б, 116; e13479.].

Цистатин-С организмдаги барча ядроли хужайралар томонидан мунтазам ишлаб чиқарилади ва цистеинли протеиназалар (В, S, К катепсинлар) фаоллигини сустлаштиради. Катепсинлар хужайра ичи ва экстрацеллюляр матрикс (ЭЦМ) даги физиологик метаболизм жараёнларида иштирок этиб, уларнинг аномал миқдори аъзоларни патологик ремоделланишига олиб келади. Мавжуд адабиётлардаги маълумотларга кўра, цистатин С катепсин В нинг биологик фаоллигини пасайтириб, ЭЦМ да бириктирувчи тўқиманинг айрим таркибий қисмлари, хусусан фибронектин ҳамда I ва III тип коллагенларни тўпланиб боришига сабаб бўлади [4; 39-б.]. Ушбу жараённи миокардда содир бўлиши юрак қон-томир тизими касалликлари (ЮҚТК)нинг энг катта ҳавф омилларидан бири ҳисобланган чап қоринча гипертрофияси ва миокард фибрози ривожланишига олиб келади [12; 40-47-б, 105; 214-б.]. Сўнгги йилларда ўтказилган қатор тадқиқотларда ЮҚТКнинг кечиши ва унинг турли нохуш асоратлари юзага келишини башоратлашда цистатин-С дан биологик маркер сифатида фойдаланиш мумкинлиги таъкидланган. Унинг 2 та: тўқима ва қон томирлар ўзанида айланиб юрувчи шакллари фарқланади. Цистатин- С нинг тўқима шакли физиологик ҳолатларда хужайра ичи ва ташқарисидаги коллагенлар мувозанатини сақлаб турса, унинг иккинчи шакли атеросклероз жараёнини тезлаштириб, пиллакчалар эррозиясини чақириши ҳисобига турли фатал ва нофатал МИ ривожланишига сабаб бўлади [50; 14-21-б, 123; 466-469-б.].

Цистатин-С нинг қон зардобидаги миқдори креатининга нисбатан турғун бўлиб, у турли эндоген омиллар, жумладан ёш, жинс, мушаклар вазни ҳамда организмнинг дегидратацияси ҳолатига боғлиқ ҳолда ўзгармайди. Шунингдек, ушбу оқсилни амалда каналчаларда секрецияси кузатилмайди. Унинг буйрак зарарланишига нисбатан клиник сезгирлиги 86%, хослиги -82% ташкил этади [41; 1304-1317-б, 185; 442-451-б.].

Ўтказилган тадқиқотларда юрак қон томир тизими касалликлари, қандли диабет, жигар циррози ва ўпканинг обструктив касаллиги мавжуд беморларда цистатин-С ёрдамида ҳКФТни аниқланиши буйрак дисфункциясини эрта даврларда ташхислашда муҳим ва аниқ маълумот бериши таъкидланган [50; 14-24-б, 134; 280-284-б.]. Цистатин-С миқдорини ошириши ҳКФТни пасайиши, уни пешоб орқали экскрециясини кучайиши эса буйракларнинг проксимал найчаларининг хужайралари дисфункциясини англатади. Германияда ўтказилган тадқиқотда ўткир буйрак зарарланиши аниқланган беморларда цистатин С ушбу патологик ҳолатни креатининга нисбатан 1-2 кун олдин башоратлаганлиги [17; 66-70-б] ва бошқа бир проспектив тадқиқотда эса жонлантириш бўлимида даволанаётган 529 та беморлар орасида ўлим ҳолати юзага келишини 7 кун олдин аниқлаш имконини берганлиги қайд этилган [12; 40-47-б.]. Кўплаб ўтказилган тадқиқотларда юрак қон томир тизими касалликлари ва қандли диабет хасталиги мавжуд беморларда ҳКФТни цистатин-С ёрдамида аниқланиши креатининга боғлиқ усулга нисбатан афзаллиги кўрсатилган. Ундан ташқари бошқа тадқиқотларда буйрак томирлари атеросклерози ва эндотелиал дисфункция ҳисобига ривожланган нефропатияни ташхислашда цистатин С микроальбуминурияга нисбатан сезгирроқ эканлиги таъкидланган [153; e300, 186; 60-67-б.].

MORGAM/Biomarcare (2020) консорциуми миқёсида ўтказилган йирик когорт тадқиқотда ЮҚТК билан оғриган кексалар ва аёлларда БДни баҳолаш ҳамда касалликни авжланиши ва унинг асоратлари ривожланиши ҳавфини эрта аниқлашда цистатин-С креатининга нисбатан ишонарли даражада афзаллиги кўрсатилган [68; 439-444-б.]. Шу билан бир қаторда айрим тадқиқотларда уйқу артериясининг интима комплекси қалинлиги билан қон зардобидаги цистатин С миқдори ўртасида бевосита корреляцияли боғлиқлик аниқланган [123; 466-469-б, 183; 3021-3104-б.]. Яна бошқа бир нечта тадқиқотларда цистатин- С нинг қон зардобидаги миқдори мия натрийуретик пептидининг ўтмишдоши (NT-proBNP) миқдори билан, чап қоринчани (ЧҚ) диастолик ва ўнг қоринчани систолик дисфункцияси билан мусбат

корреляцияли боғлиқлиги аниқланган. Ушбу изланиш натижасига асосан цистатин- С дан ЮҚТК кечишини мониторинги ва турли нохуш асоратлар юзага келиши хавфини англатувчи биологик маркер сифатида фойдаланиш мумкин деган хулосага келинган [53; eBSR20181761, 79; 801-807-б, 110; 1753-1760-б, 117; 33-60-б.].

Dallas Heart Study (2018-2020) тадқиқотида 2548 нафар 30-65 ёшдаги шахсларда ЧҚнинг хусусиятлари ва тузилмавий ўзгаришлари билан цистатин-С орасидаги боғлиқлик ўрганилган. Ушбу кўп омилли, жумладан ёши, жинси, ирқи ҳамда коморбид ҳолатлар, ҳамда қандли диабет (ҚД), артериал гипертензия (АГ) (систолик ва диастолик артериал қон босими), С-реактив оқсил ва NT-proBNP кўрсаткичлари қамраб олинган регрессион таҳлилда цистатин-С билан чап қоринча (ЧҚ) миокарди вазни индекси ва деворининг нисбий қалинлиги ($p < 0,001$) ҳамда уни концентрик ремоделланиши ($p = 0,027$) ўртасида бевосита мусбат корреляцияли боғлиқлик аниқланган [6; 17-22-б.].

Строков А.Г. ва ҳаммуалифлар (2017) ўтказган тадқиқотда юрак трансплантациясидан кейинги реципиент беморларда қон зардобидида цистатин-С миқдорини юқори бўлиши ва пешоб таҳлилида цистатинурия кузатилиши буйрак найчалари дисфункцияси ва уларнинг некрозидан дарак бериши асосланган [36; 17-21-б, 98; 329-335-б.].

Osaki T. ва ҳаммуалифлар (2020) қон зардобидидаги цистатин С миқдорини юқори бўлиши ЮҚТК ҳисобига ва бошқа сабабларга кўра юзага келадиган умумий ўлим ҳолатини ошишидан дарак беришини таъкидлашган [133; 260-267-б.].

Peralta C.A. ва ҳаммуалифлар (2011) ўтказган тадқиқотда гипертония касаллигига ҳамроҳ СБКнинг енгил ($\text{хКФТ} = 60 - 89 \text{ мл/ дақиқа} / 1,73 \text{ м}^2$) ва ўрта ва оғир ($\text{хКФТ} < 60 \text{ мл/дақиқа} / 1,73 \text{ м}^2$) даражаларида цистатин С ёрдамида аниқланган хКФТ креатининга боғлиқ усул билан таққосланганда турли нохуш асоратлар ривожланиш хавфини эртароқ ва аниқ башоратлаш имконини бериши қайд этилган [73; 507-515-б, 94; 1649-1657-б.].

Helmerson - Karlqvist ва ҳаммуаллифлар (2016) ҳамда Lim ва ҳаммуаллифлар (2012) томонидан ўтказилган тадқиқотларда ЮҚТК ва унинг асоратлари ҳавфини башоратлашда цистатин С ва креатининдан биргаликда фойдаланган ҳолда ҳҚФТ аниқлаш тавсия этилган. Айни вақтда цистатин С га асосан олинган натижалар ишонарли даражада юқорилиги таъкидланган. Ушбу натижа Lu-Xi Zou, Ling Sun (M.D) ва ҳаммуаллифлар (2021) томонидан ўтказилган мета -таҳлилда ўз исботини топган [94; 1649-1657-б.]. Ҳозирги вақтда ЮИК, стабил зўриқиш стенокардияси билан оғриган беморлар қонидаги цистатин- С ва касаллик кечишини оғирлаштирувчи бошқа омиллар ҳамда БД маркерлари орасидаги боғлиқлик ўрганилган тадқиқотлар етарлича эмас. Ушбу муаммога бағишланган адабиётларнинг аксарияти ЮИК нинг ностабил турларида, МИ дан кейин ва СЮЕ мавжуд беморларда БД ни аниқлашга ҳамда даволашга бағишланган.

Сўнгги йилларда буйрак каналчаларидаги ўзгаришларни эрта баҳолашда унинг молекулаларини зарарланишини кўрсатувчи таркибида муцин ва иммуноглобулин доменлари бўлган Kiney Injury Molecule-1 (KIM-1) трансмембронал оқсилни аниқлашдан фойдаланиш тавсия этилган. Тажриба моделларида кўрсатилишича KIM-1 нинг ошиб кетиши буйракларга ишемик таъсир билан боғлиқ ва ҳар доим ҳам қонда креатинин кўрсаткичларининг кўтарилиши билан бирга кечмайди. Қатор кузатувларга асосланган ҳолда ушбу оқсил буйрак каналчалари зарарланишининг эрта ва ишончли маркери сифатида қаралмоқда. Femke Wanaders ва ҳаммуаллифлар (2018) қандли диабет мавжуд бўлмаган лекин протеинурия аниқланган беморларда назорат гуруҳига нисбатан уни протеинурия кўрсаткичлари билан бевосита корреляцион боғлиқликда эканлиги ва ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) таъсирида ушбу боғлиқликни камайишини қайд этишган.

S.G. Jungbauer ва ҳаммуаллифлар (2014) соғлом кишиларга нисбатан СЮЕ аниқланган беморларда KIM-1ни сезиларли юқори эканлигини кўрсатишган. Шунингдек, уни чап қоринча қон отиш фракцияси пасайиб

бориши билан параллел равишда ошиши, барча сабаблар оқибатида кузатиладиган ўлим ва СЮЕ кучайиши оқибатида қайта шифохоналарга ётишнинг предиктери эканлиги аниқланган. C.G. Jungbauer ва ҳаммуаллифлар (2014) буйрак каналчаларидаги ўзгаришлар унинг функционал ҳолати хали меъёрида бўлган беморларда КИМ-1 ёрдамида аниқлаш мумкинлигини тавсия этишган. Юқоридагилардан келиб чиқиб КИМ-1ни аниқлаш кардиоренал ўзгаришларнинг ишончли маркери ва қўшимча прогностик аҳамиятга эга бўлган текшириш усули деб қараш мумкин [99; 1104-1110-б.].

Лекин Adem Atechi ва ҳаммуаллифлар (2019) кузатувида кардиоренал синдроми мавжуд бўлган беморларда у бўлмаганларга нисбатан КИМ-1 кўрсаткичи бир биридан ишончли фарқ ($p=0,117$) қилмаган.

2022 йилда ўтказилган 3300 беморларни қамраб олган кузутувда КИМ-1 ўткир буйрак етишмовчилигини ташхислашда сезувчанлиги 0,74 ва спецификлиги 0,84 эканлиги тасдиқланган [83; e202.]. Шунингдек ушбу маркер фармакотерапия жараёнида препаратнинг нефротоксиклигини текшириш учун ҳам тавсия этилган [99; 1104-1110-б, 135; 4203-4213-б.,]. Юқоридагилар билан бир қаторда КИМ-1 СЮЕ нинг функционал синфлари ва чап қоринча қон отиш фракцияси кўрсаткичлари билан корреляцияда эканлиги аниқланган [99; 1104-1110-б.].

Турли тадқиқотларда уни мия натрийуретик пептиди, беморларни шифохонага ётишлари ҳамда юқори ўлим кўрсаткичи билан боғлиқлиги қайд этилган.

Бинобарин, шундай экан СЮЕ да кузатиладиган буйраклар дисфункциясини, хусусан, унинг каналчаларидаги ўзгаришларини эрта аниқлашда ушбу протеиндан фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

Юқорида баён қилганимиздек, СЮЕ билан буйраклар дисфункцияси ўзаро узвий равишда бир бири билан боғлиқ. Юракдаги ўзгаришлар негизида ривожланган СБК ўлимнинг мустақил хавф омили ҳисобланади [48; 2592-2600-б.]. Ўтказилган икки ўлчамли корреляцион таҳлилда СЮЕ мавжуд беморлар қонидаги мия натрий уретик пептиди билан буйраклардаги плазма

оқими орасида ($r=-0,421$, $p=0,002$), буйрак қон оқими билан ($r=-0,414$, $p=0,002$) боғлиқлик аниқланган. Лекин, бундай ишончли боғлиқлик мия натрий уретик пептид ва ҳисобланган ҳКФТ орасида ($r=-0,071$, $p=0,619$) қайд этилмаган. Юқоридагилар билан бир қаторда мия натрий уретик пептиди ва буйрак томирлари қаршилиги ($r=-0,346$, $p=0,02$) ва олиб кетувчи буйрак томирлари ($r=-0,318$, $p=0,033$) билан мусбат боғлиқликлар аниқланган. Аммо бундай боғлиқлик олиб келувчи ($r=0,191$, $p=0,176$) ва коптокчалар ичи босими ($r=-0,048$, $p=0,733$) ўртасида кузатилмаган [100; 1562-1570-б.].

Олинган натижалар СЮЕ да буйраклар дисфункциясини аниқлашда, нафақат, ренал маркерлар балки ушбу аъзо гемодинамикасини баҳолаш ҳам муҳим аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди.

Ўтказилган адабиётлар таҳлили, СЮЕ юрак-қон томир континуумининг Сўнгги занжири эканлигини ва у барча ҳолларда турли аъзо ҳамда тизимларни зарарланиши билан кечишини тасдиқлайди. Унда деярли барча ҳолларда буйрак дисфункцияси кузатилиб у беморларда кардиоренал синдром кўринишида намоён бўлади. Кардиоренал синдромнинг юзага келиши улар орасидаги ўлимни бир неча маротаба оширади. СЮЕ да буйраклар дисфункциясининг ривожланиши аксарият ҳолларда ЮИК ва АГ негизида ривожланган ҳолатларда ўрганилган. Лекин жараён юрак ревматик пароклари негизида ривожланган СЮЕ да буйрак дисфункциясини эрта ташхислаш ҳамда даволашни такомиллаштиришга бағишланган тадқиқотлар жаҳон миқёсида ҳам жуда кам ва Республикамизда умуман ўтказилмаган. Шу сабабли ушбу мауммо ечимига бағишланган илмий тадқиқотлар амалий тиббиёт учун долзарб ҳисобланади.

II-боб. КЛИНИК МАТЕРИАЛ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ ХАРАКТЕРИСТИКАСИ

§ 2.1. Фойдаланилган материаллар тавсифи

Ушбу илмий тадқиқот иши 2021 ва 2023 йилларда Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида даволаш жараёни амалга оширилган, юракнинг ревматик нуқсонлари асосида шаклланган СЮЕ кузатилган беморларда тадқиқот ўтказилди. Улар орасидан кузатувга қон зардобидаги креатинин кўрсаткичлари Сўнгги 3 ой давомида меъёридан юқори бўлган ва унинг ёрдамида ҳисобланган $1,73\text{м}^2$ тана сатҳига ҳКФТ бир дақиқада 60-90 оралиғида бўлган беморлар олинди. Илмий ишда қўйилган вазифаларнинг эчимини амалга ошириш мақсадида тадқиқод иши қуйидагича бажарилди.

Юқоридагиларга амал қилган ҳолда тадқиқодга шифохона шароитида даволанган ва ундан сўнг кузатувга олинган 100 нафар СЮЕ мавжуд беморлар ўз розиликлари билан жалб қилиндилар. Биринчи гуруҳни 60 нафар ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган ва иккинчи гуруҳни 40 нафар ЮИК ва АГ оқибатида юзага келган СЮЕ мавжуд беморлар ташкил этдилар. Назорат гуруҳи сифатида 20 нафар соғлом шахслар кузатувга олинди. Биринчи гуруҳ иштирокчиларининг ўртача ёши $46,1 \pm 1,3$ га тенг бўлиб, жинс бўйича тақсимланганда эркеклар 22 нафар (36,6%) ва аёллар 38 нафар (63,4 %) ни қамраб олди. Иккинчи гуруҳнинг ўртача ёши $56,1 \pm 1,5$ га тенг, эркеклар 25 (62,5%) ва аёллар 15 (37,5%) нафардан иборат бўлди. Назорат гуруҳининг ўртача ёши $41,4 \pm 1,2$ га тенг бўлиб, уларнинг 10 (50 %) эркеклар ва 10 (50 %) аёллар эди.

Жалб этилган беморларда клиник ва лаборатор-функционал текширувлар амалга оширилди. СЮЕ ташхиси ҳамда унинг функционал синфлари шикоятларни таҳлил қилиш, касаллик тарихи билан танишиш, объектив кўрик ва инструментал текшириш усулларига таянади ҳамда 2021 йил Европа кардиологлар жамияти янгилаган меъёрларига асосланган “Ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш ва даволаш бўйича

тавсиялар” ҳамда Нью-Йорк кардиологлар жамияти (New–York Heart Association, 1964) критерийлари асосида ташхис қўйилди. Анамнез йиғиш жараёнида беморнинг ревматизм билан боғлиқ илгариги касалликлари, юрак нуқсонларини тасдиқлайдиган ЭхоКГ кўрсаткичлари ҳамда СЮЕ пайдо бўлишига хизмат қиладиган хавф омилларига эътибор қаратилди.

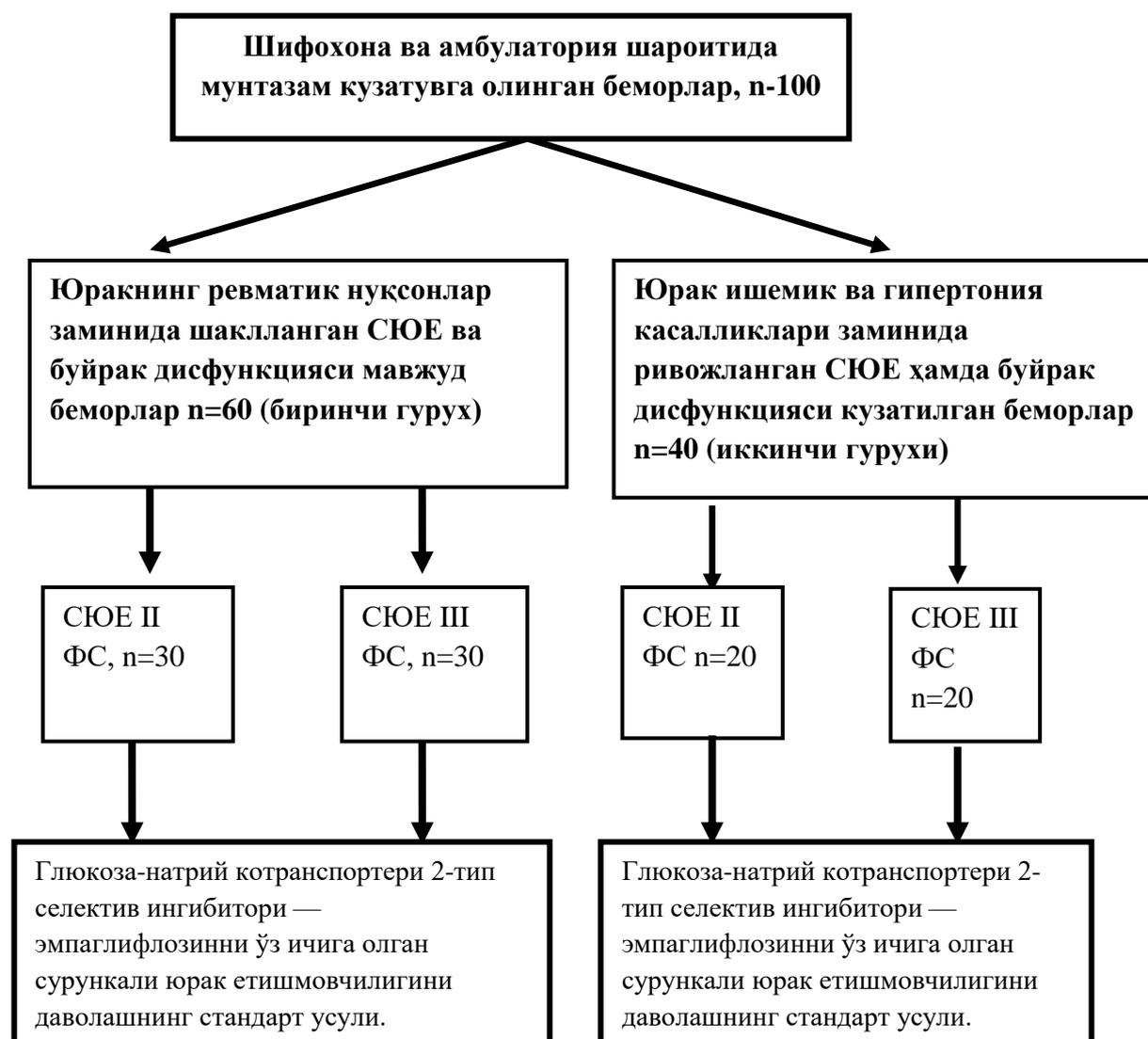
Олдимизга қўйилган мақсад ва вазифалардан келиб чиқиб юқорида келтирилганидек беморлар СЮЕнинг функционал синфи даражаси инобатга олиниб натижалар турли хил комплекс стандарт муолажалардан олдин ва кейин ўрганилди ҳамда таҳлил қилинди.

Барча беморларга СЮЕ стандарт давоси ААФИ ёки ангиотензин рецепторлари антагонистлари, β блокаторлар, минералокортикоид рецепторлари антагонистлари ва кўрсатмалардан келиб чиқиб диуретиклар, юрак гликозидлари, антиаритмик воситалар буюрилди. Ревматик юрак нуқсонлари негизидар ривожланган СЮЕ да зарурат бўлганда антиревматик препаратлар қўшилди. Шунингдек, ушбу гуруҳга юқорида қайд этилган стандарт даво комплексига глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибитори вакили эмпаглифлозин тавсия этилди.

Кузатувга олиш мезонлари: Ревматик касаллик натижасидаги юрак нуқсонлари, шунингдек, ЮИК ва гипертония касаллиги заминиди шаклланган СЮЕга эга беморлар.

Тадқиқотдан истисно қилишга асос бўлган мезонлар: миокард инфарктининг ўткир даври, ностабил стенокардиялар, фаоллик даражаси мавжуд бўлган юрак ревматик касаллиги, бош мияда қон айланишини ўткир бузилиши, аутоиммун ва бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари, ўткир ва сурункали яллиғланиш хасталикларини авж олиш даври, унинг етишмовчилиги билан кечувчи жигар касалликлари, буйракнинг бирламчи касалликлари, бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги, оғир даражадаги нафас етишмовчилиги, рухий, онкологик ёндош ҳолатлар, алкоголизм ва бошқа қатор оғир ёндош касалликлари мавжуд бўлган беморлар.

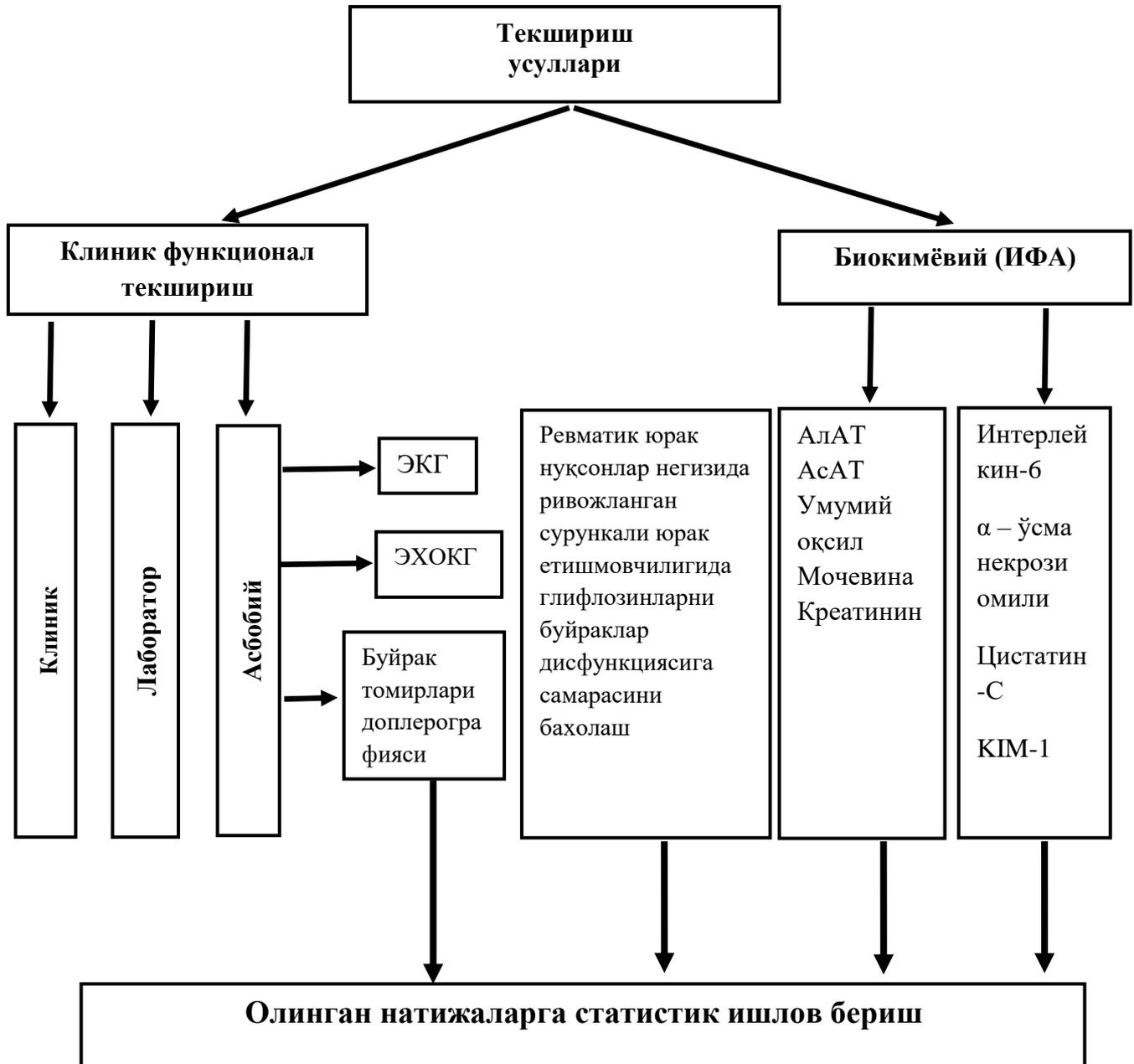
Тадқиқотга жалб этилган барча кузатувдагиларда муолажалар бошланишидан олдин ва ундан 6 ой ўтгандан кейин умумклиник таҳлиллар ўтказилди. Шунингдек, олдимизга қўйилган мақсаддан келиб чиқиб КИМ-1 (Kidney Injury Molecula 1), α -ўсма некроз омили, интерлейкин-6 ва буйрак дисфункциясини солиштирма баҳолаш мақсадида конда креатинин ва цистатин-С кўрсаткичлари аниқланди. Барча беморларда буйраклар гемодинамикасини баҳолаш мақсадида доплерография текшируви амалга оширилди. Тадқиқотга жалб этилганларнинг барчаси 6 ой давомида мунтазам кузатувда бўлдилар ва лаборатор-асбобий текширувлар қайта ўтказилди. Тадқиқотга жалб этилган беморлар гуруҳлари тўғрисидаги маълумот 2.1-расмда келтирилган.



2.1-расм. Тадқиқот гуруҳларининг умумий таснифи

§2.2. Текширув усуллари.

Кузутувдаги беморларда ўтказилган текширишларнинг умумий таснифи 2.2-расмда келтирилган.



2.2-расм. Ўтказилган текширувларнинг умумий таснифи

СЮЕ оғирлик даражаси Нью-Йорк кардиологлари уюшмаси (NYHA) таснифига биноан баҳоланди.

СЮЕ I ФС - чап қоринчани белгиларсиз дисфункцияси: юрак касалликлари билан оғриган беморларда жисмоний ҳаракатлар чегараланмаган.

СЮЕ II ФС - енгил юрак етишмовчилиги: юрак касалликлари билан оғриган беморларда жисмоний ҳаракат биров чегараланган.

СЮЕ III ФС - ўрта оғирлик даражадаги юрак етишмовчилиги: юрак касаллиги билан оғриган беморларда жисмоний ҳаракат сезиларли чегараланган.

СЮЕ IV ФС - оғир даражадаги юрак етишмовчилиги: юрак касаллиги билан оғриган беморларда енгил ҳаракат ҳам нохушлик чақиради.

Электрокардиография (ЭКГ): барча беморларга даволашдан олдин ва даволаш жараёнида ҳамда ҳар бир ташрифида 12 уланишли “SHILLERCardiovit AT 1” электрокардиограф аппаратида олинди.

Эхокардиография (ЭхоКГ) текшируви трансторакал услубида PHILIPS Affiniti 70 ускунаси (Германия), ёрдамида амалга оширилди. M ва B режимларда АҚШ ЭхоКГ ташкилоти тавсияларига асосланиб ўтказилди. Текшириш жараёнида қуйида келтирилган кўрсаткичлар аниқланди ва баҳоланди: чап қоринчанинг сўнгги диастолик ҳамда систолик ўлчами (СДЎ ҳамда ССЎ), унинг сўнгги диастолик ҳамда систолик ҳажми (СДҲ ҳамда ССҲ), чап қоринча орқа девори (ЧҚОДК) ҳамда қоринчалараро тўсиқ қалинлиги (ҚАТК), юрак чап бўлмачаси (ЧБ) ўлчови, Simpson усулида чап қоринчанинг қон отиш фракцияси (ҚОФ), юракнинг зарб ҳажми (ЗҲ) - СДҲ ва ССҲ ораларидаги фарқ, ундан ташқари R.V.Devereux формуласи ёрдамида чап қоринча миокарди оғирлиги (ЧҚМО) ҳисоблаб чиқилди:

$$\text{ЧҚМО} = 0,8 (1,04 (\text{СДЎ} + \text{ЧҚОДК} + \text{ҚАТК})^3 - \text{СДЎ}^3) + 0,6 \text{ г.}$$

Чап қоринча миокарди оғирлиги индекси (ЧҚМОИ) – ЧҚМО нинг тана юзасига нисбати асосида ҳисобланди: $\text{ЧҚМВИ} = \text{ЧҚМВ} / S$ тана, г/м².

Юракни қон отиш фракцияси, дақиқали ЗҲ ҳамда юрак камера-ларининг ўлчами, ҳажми, беморнинг бўйи, тана вазни, жинсига боғлиқ ҳолда алоҳида фарқ билан ўзгариб туради. Шу сабабли марказий гемодинамикани баҳолашда ушбу

кўрсаткичларнинг индекси, яъни уларни тана юзасига нисбати кўлланилади.

Тана юзаси қуйидаги формула асосида ҳисобланди:

$$\text{Стана} = M^{0,425} * P^{0,725} * 0,007184 \text{ (см}^2\text{)}$$

ЧҚМОИ кўрсаткичи эркакларда $\geq 115 \text{ г/м}^2$ ва аёлларда $\geq 95 \text{ г/м}^2$ тенглигида ЧҚ гипертрофияси бор деб ҳисобланилди. Чап қоринча миокардининг ремоделланиши деворининг нисбий қалинлиги (ЧҚДНҚ) асосида баҳоланди. Чап қоринча деворининг нисбий қалинлиги = ҚАТҚ + ЧҚОДҚ/СДЎ. Бунда ЧҚДНҚ 0,22 – 0,42 бўлганда меъёрий кўрсаткич деб баҳоланди. Миокарднинг геометрик ремоделланишини А. Ganau услубидан фойдаланган ҳолда аниқланди, бунда: Чап қоринча меъёрий геометрияси бу ЧҚМВИ = N, ЧҚДНҚ < 0,42ни; концентрик гипертрофия ЧҚМВИ>N, ЧҚДНҚ>0,42ни; концентрик ремоделланиш ЧҚМВИ = N, ЧҚДНҚ > 0,42ни; ксцентрик гипертрофияси эса ЧҚМВИ > N, ЧҚДНҚ< 0,42.

ЧҚнинг диастолик дисфункцияси доплер ЭхоКГ ёрдамида ўпка веналари орқали трансмитрал қон оқими (ТМҚО) кўрсаткичларини аниқлаш ёрдамида ташҳисланди. ТМҚО ни баҳолаш учун чап қоринчани эрта (Е) ва сўнгги диастолик тўлишишиши (А) ҳамда уларнинг ўзаро нисбати (Е/А), чап қоринчанинг изовольюмик бўшашиши (IVRT), шунингдек, унинг эрта диастолик тўлишишини секинлашиш вақти (DT) аниқланди.

ЧҚнинг диастолик дисфункцияси қуйидаги III типда баҳоланган:

I-тип - ЧҚ секин бўшашиши

II-тип - псевдомеъёрий

III-тип – рестриктив шакл сифатида таснифланади.

Бунда I тип - Е/А нисбати ≤ 1 , чап қоринчанинг изовольюмик бўшашиши > 110 мс ва эрта диастолик тўлишишини секинлашиш вақти > 240 мс; III тип - Е/А нисбати > 1.6, изовольюмик бўшашиши < 70 мс дан кам бўлади ва эрта диастолик тўлишишини секинлашиш вақти < 150 мс ни ташкил этади [259].

Буйрак томирлари доплерография текшируви

Кузутувдаги беморларнинг буйрак артериялари қаршилиги ва улардаги қон айланиш тезлигини аниқлаш мақсадида, даволашдан олдин ва кейин

доплерографик текшириш ўтказилди. У Бухоро вилоят тармоқли шифохонасида «Sonoscape S20 Color Doppler diagnostic» аппарати ёрдамида амалга оширилди. Унда буйрак асосий, равоқсимон, бўлақлараро томирларидаги қон оқими тезлиги ва томир қаршилиги спектрал таҳлил усулидан фойдаланилди. Ўнг ва чап буйрак артерияларининг кириш қисмида куйидаги кўрсаткичлар аниқланди:

- артериал қон оқимининг юқори систолик тезлиги (V_{max});
- Сўнгги диастолик тезлик (V_d);

Буйрак ичи артерияларида:

- сегментар (СА) – V_{max} , V_d ;
- бўлақлараро (МА) – V_{max} , V_d ;
- равоқсимон (РА) – V_{max} , V_d .

Буйрак томирлари қаршилигини ифодалаш мақсадида резистентлик (RI) ҳисобланди. 0,64 кўрсаткич интерлобар артерияларнинг резистентлик индексининг чегара даражаси сифатида танланди. Резистентлик индекси: артериал қон оқимининг юқори систолик тезлиги (V_{max}) - Сўнгги диастолик тезлик (V_d) / артериал қон оқимининг юқори систолик тезлиги (V_{max}) ёрдамида аниқланади. Мавжуд адабиётлардаги маълумотларга кўра ушбу индекс буйрак гемодинамикасидаги ўзгаришларни белгиловчи асосий кўрсаткич ҳисобланади.

Коптокчалар филтрацияси тезлигини ҳисоблаш. ҳКФТ тезлигини қондаги цистатин С даражаси бўйича Ноек ва ҳаммуаллифлар (2003) тавсия этган формуласи ёрдамида аниқланди: $ҳКФТ [мл/дақиқа/1,73 м^2] = (80,35/цистатин С [мг/мл]) - 4,32$. Коптокчалар филтрацияси инфузия ёки суноқликларни меъёридан ортиқ ичилганда, оқсил миқдори юқори маҳсулотлар истеъмол қилганда ортишини ва жисмоний зўриқиш ҳамда салбий эмоциялар таъсирида камайишини ҳисоб олган ҳолда, ушбу кўрсаткични тўғри баҳолаш учун беморларни юқорида санаб ўтилган омиллардан ҳоли қилдик.

Сурункали буйрак касаллиги босқичлари замонавий тавсияларга мувофиқ аниқланди. 1-босқич – буйрак зарарланиши маркерлари мавжуд ва КФТ меъърида ёки ≥ 90 мл/мин/1,73 м² бўлганда. 2-босқич - буйрак зарарланиши маркерлари мавжуд ва КФТ 60-89 мл/мин/1,73 м² бўлганда. 3а ва 3б босқичлар – КФТ мутаносиб равишда 45-59 ва 30-44 мл/дақиқа/1,73 м² пасайганда. 4 ва 5-босқичлар – КФТ мутаносиб равишда 15-29 ва <15 мл/мин/1,73 м² пасайганда.

Барча асбобий, иммунофермент ва биокимёвий текширувлар Реген МЧЖга қарашли хусусий клиника ва вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг клиник-лаборатор диагностика бўлимларида амалга оширилди.

α-ЎНО таъсири натижасида чап қоринча фаолияти бузилиб, ремоделланиш жараёни юзага келади, кардиомиопатияларнинг шаклланиши жадаллашади, митохондрияларда энергия алмашинуви издан чиқади ва бу ҳолат ўпка шиши ривожланишига сабаб бўлади. Юқоридагилар билан бир қаторда ушбу цитокин буйракларда яллиғланиш жараёнлари ва склеротик ўзгаришлар ривожланаётганлигидан далолат беради. Ўсма некроз омилининг қон зардобидаги микдорий кўрсаткичларини баҳолаш мақсадида 96 тестли «Bioscience (Bender MedSystems)» реактив тўпламидан фойдаланилди. Ушбу жиҳоз инсон зардобида цитокинларнинг микдорини иммунофермент усули ёрдамида аниқлаш учун мўлжалланган.

Текширув оралиғи – 0,03–5 пг/мл, сезувчанлик эса 0,03 пг/мл ни ташкил этади.

Интерлейкин-6 яллиғланиш олди цитокини “BEST” 0 вектор набор синамаси ёрдамида аниқланди.

“Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ” интерлейкин-6 концентрациясини қон зардобида ва сийдикда қаттиқ фазали иммунфермент таҳлил ёрдамида аниқлашга мўлжалланган. Интерлейкин-6 молекуляр оғирлиги 21-28 кДа бўлган плейтроп цитокин ҳисобланади. У кенг фаолликдаги биологик таъсирга эга бўлиб лимфоид ва лимфоид бўлмаган хужайралар томонидан ишлаб чиқарилади ва қатор, шу жумладан яллиғланишга реакция билан жавоб

кайтаради. Интерлейкин-6 сон кўрсаткичларини аниқлаб даволаш самарадорлигини баҳолаш ҳамда касаллик кечишини башорат қилиш мумкин.

ИЛ-6 миқдорий кўрсаткичлари қон зардобида «eBioscience (Bender MedSystems)» компанияси реагентлари асосида каттик фазали иммунофермент таҳлил усули орқали баҳоланди. Текширув сезгирлиги 0,13–0,3 нг/мл доирасида бўлиб, референс қиймати 1,7 [1,4; 4,8] нг/мл га тенг деб топилди.

Қон зардобидаги цистатин С иммунотурбидиметрик синама билан DiaSys (Германия) ташхислаш тўплами ёрдамида аниқланди. 0,58–1,02 мг/мл (Ноек, 2003) меъёрий кўрсаткичлар деб қабул қилинди. Унинг ёрдамида беморларда коптокчалар фильтрацияси тезлиги ва унга асосланиб буйрақлар функционал захираси аниқланди. Унинг учун қон олинганидан сўнг беморлар эрталаб 8.00-8.30 оралиғида 1 кг тана вазнига 1 г миқдорда 10-15 дақиқа давомида туз аралаштирилмаган тухум оқини (бироз қайнатилган ёки хом) истеъмол қилдилар. Ундан сўнг 1,5 соат ўтгач қайта веноз қон олинди ва ҳар иккаласида цистатин С миқдори аниқланди. Аниқланган кўрсаткич ёрдамида оқсил юкламасигача ва ундан кейинги ҳКФТ аниқланди ҳамда улар асосида БФЗ ҳолати баҳоланди. Бунинг учун юкламадан кейинги ҳКФТдан юкламагача бўлгани олиниб чиққан сон юкламагача бўлган ҳКФТга бўлинди ва 100% кўпайтирилди. Олинган натижаларга қараб БФЗ сақланган (КФТ ўсиши 10% кўп бўлса) пасайган (ҳКФТ 5-10% оралиғида бўлса) ва захира йўқ (ўсиш 5% ва ундан кам бўлса) деб баҳоланади.

Қон зардобидаги КИМ-1 иммунофермент анализаторида Elabscience Human КИМ-1 ташхислаш тўплами ёрдамида аниқланди. Текшириш оралиғи 0,16-10 нг/мл деб қабул қилинди.

Рақам кўрсаткичларини статистик таҳлили: тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) пакетли компьютер дастури ишлатилди. Жадвалларда келтирилган барча кўрсаткичларнинг ўртача стандарт ва арифметик оғишлари ($M \pm m$ формула асосида) ҳисобланган. Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш

ёрдамида корреляцион таҳлил ва унинг аҳамиятини эса ишончлилик жадваллари асосида аниқланди. Олинган натижалар чизиқли регрессион таҳлил ёрдамида баҳоланди.

**III БОБ. РЕВМАТИК ЮРАК НУҚСОНЛАРИ НЕГИЗИДА
РИВОЖЛАНГАН СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА
БУЙРАКЛАР ГЕМОДИНАМИКАСИНИ ДАВОЛАШДАН ОЛДИН ВА
КЕЙИН БАҲОЛАШ ҲАМДА УНИНГ ЮРАК ГЕМОДИНАМИКАСИ
ВА ЯЛЛИГЛАНИШ ЦИТОКИНЛАРИ БИЛАН ЎЗARO
БОғЛИҚЛИГИНИ ЎРГАНИШ.**

Жаҳон аҳолисининг умр кўриш давомийлиги узайган сайин СЮЕ ва СБК тарқалиши ҳамда учраш даражаси параллел равишда ошиб бормоқда. Маълумки, СЮЕ ва буйраклар дисфункцияси кўп учрайдиган коморбид ҳолат ҳисобланади ҳамда юрак-қон томир континуумининг салбий оқибатлари ва ўлимнинг ошишига сабаб бўлади [58; 455-469-б, 72; 416-418-б, 177; 487-491-б.]. СЮЕ буйрак ва коптокчалар ичи гемодинамикасига сезиларли даражада салбий таъсир кўрсатади. Юрак ва буйракнинг бир бирига ўзаро таъсири Сўнгги йилларда адабиётлар шарҳида қайт этганимиздек кардиоренал синдром ибораси билан аталади ва мураккаб патофизиологик ўзгариш механизмларини ўз ичига қамраб олади. Юрак қон отиб бериш фракциясининг СЮЕ да камайиб кетиши буйрак перфузион босимини сусайишига олиб келади. Натижада ушбу аъзо бу ўзгаришларга қон босимини ва унинг оқимини барқарорлаштириш мақсадида ренин ангиотензин альдостерон тизимининг фаоллашиши билан жавоб беради.

Бинобарин шундай экан СЮЕ да буйраклар дисфункцияси, хусусан унинг гемодинамикаси билан боғлайдиган патофизиологик механизмларни батафсил ўрганиш ҳозирги кунда долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мазкур бобда тақиқотга жалб қилинган беморларда буйрак ичи гемодинамикаси кўрсаткичларини даводан олдин ва кейинги баҳолашда олинган натижалар баён қилинган. Ундан ташқари буйрак ичи гемодинамикасига таъсир қилувчи бошқа қатор омиллар ўрганилган.

§3.1. Ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар гемодинамикасини даврдан олдин ва кейин баҳолаш.

Беморларда буйрак гемодинамикасини баҳолаш учун унинг асосий, сегментар ва бўлаклараро артериясида гемодинамик ўзгаришлар асос қилиб олинди. Бунда ҳар иккала гуруҳда 2.1 расмда келтирилганидек СЮЕ нинг II III ФС лари тенг миқдорда беморлар олинганини эслатиб ўтмоқчимиз. Олинган натижалар 3.1-жадвалда келтирилган.

3.1-жадвал.

Ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар гемодинамикасини даволашдан олдинги кўрсаткичлари.

Допплерография кўрсаткичлари	Биринчи гуруҳ (ревматик нуқсонлар негизда СЮЕ ривожланган беморлар), n=60	Иккинчи гуруҳ (ЮИК ва ГК негизда СЮЕ ривожланган беморлар), n=40	Назорат гуруҳи (соғлом шахслар), n=20
Асосий буйрак артерияси			
PSV (sm/s)	68,4±3,4***	75,6±4,2**	97.8±5.7
EDV (sm/s)	17,6±1,1***	21,92±2,5*	34,3±3,8
RI	0,74±0,02*	0,71±0,03	0,65±0,03
Сегментар артерия			
PSV (sm/s)	57,6±2,2***	64,2±3,8***	84,4±4,3
EDV (sm/s)	8,9±1,0***###	15,4±1,3**	21,9±1,8
RI	0,84±0,03***#	0,79±0,02*	0,74±0,04
Бўлаклараро артерия			
PSV (sm/s)	49,5±1,1***###	54,2±0,8***	64,3±4,6
EDV (sm/s)	3,96±0,4***#	5,42±0,5*	14,1±3,4
RI	0,92±0,04**	0,90±0,03*	0,80±0,04
Изоҳ: PSV - систолик қон оқиш тезлиги, см/сек, EDV - диастолик қон оқиш тезлиги, RI-резистентлик индекси. * - назорат гуруҳига нисбатан фарқлар ишончилиги: * - p<0,05., ** - p<0,01., *** - p<0,001., # - иккинчи гуруҳга нисбатан фарқлар ишончилиги: # - p<0,05., ### - p<0,001.			

Жадвалда келтирилганидек, назорат гуруҳи, яъни соғлом шахсларда систолик қон оқиш тезлиги (PSV) асосий буйрак артериясида 97.8 ± 5.7 см/с, сегментар ва бўлаклараро артерияларда мос равишда $84,4 \pm 4,3$ ҳамда $64,3 \pm 4,6$ см/с эканлиги қайд этилди. Ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ беморларда систолик қон оқиш тезлиги мос равишда $68,4 \pm 3,4$ см/с, $57,6 \pm 2,2$ см/с ва $49,5 \pm 1,1$ см/с эканлиги аниқланди. Биринчи гуруҳдаги кўрсаткичлар назорат гуруҳи билан солиштирилганда юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) қайд этилди. Иккинчи, яъни ЮИК ва ГК негизида СЮЕ ривожланган беморлар PSV кўрсаткичлари мос равишда $75,6 \pm 4,2$ см/с ($p < 0,01$), $64,2 \pm 3,8$ см/с ($p < 0,001$) ҳамда $54,2 \pm 0,8$ см/с ($p < 0,001$) га тенг бўлди. Биринчи ва иккинчи гуруҳда барча буйрак артерияларида систолик қон оқими тезлиги сезиларли пасайганлиги кузатилди. Иккала гуруҳда олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда асосий ва сегментар артериялардаги қон оқиш тезлиги кўрсаткичларида ишончли фарқ ($p > 0,05$) аниқланмади. Бўлаклараро артерияларда систолик қон оқиш тезлигида юқори ишончли фарқ қайд этилди (мос равишда $49,5 \pm 1,1$ см/с ва $54,2 \pm 0,8$ см/с, $p < 0,001$). Ушбу ҳолатнинг асосий сабаби ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ да чап қоринча қон отиб бериш фракциясининг пасайиши ҳисобига юзага келадиган буйраклардаги димланиш жараёнлари билан бир вақтда унга боғлиқ бўлмаган алоҳида ревматизм оқибатида узоқ давом этувчи персистирланган яллиғланиш жараёнлари ҳам ҳисобланади.

Диастолик қон оқиш тезлиги (EDV) соғлом шахсларда барча буйрак артерияларида $34,3 \pm 3,8$ см/с эканлиги қайд этилди. Биринчи гуруҳда асосий буйрак артериясида унинг тезлиги $17,6 \pm 1,1$ см/с, сегментар артерияда $8,9 \pm 1,0$ см/с, бўлаклараро артерияда $3,96 \pm 0,4$ см/с га тенг бўлди. Назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан таққослаш натижасида сезиларли фарқ қайд этилди ($p < 0,001$). Иккинчи гуруҳда ушбу кўрсаткичлар буйрак артерияларида мос равишда $21,92 \pm 2,5$ см/с ($p < 0,05$), $15,4 \pm 1,3$ см/с ($p < 0,01$) ва $5,42 \pm 0,5$ см/с ($p < 0,05$) га тенг бўлди.

Биринчи ва иккинчи гуруҳда олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда асосий буйрак артерияси диастолик қон оқиш тезлигида ишончли фарқ аниқланмади, сегментар ($p < 0,001$) ва бўлақлараро артерияларда ($p < 0,05$) эса фарқлар ишончли бўлди.

Резистентлик индекси СЮЕ мавжуд беморларда буйрак гемодинамикасини баҳолашда муҳим доплер кўрсаткичларидан бири ҳисобланади. СЮЕ аксарият ҳолларда ренин-ангиотензин-алдостерон ва симпатик нерв тизмлари фаоллашганлиги сабабли тизимли ҳамда буйраклар томир қаршилигининг ошиши кузатилади. Ушбу ўзгаришлар вазоконструкцияга олиб келиб буйрак томирлари қаршилигини кўтарилишига сабаб бўлади. Шунингдек, СЮЕ да марказий веноз босимининг ошиши буйрак веналарида ҳам димланишга олиб келади. Бу ўз навбатида буйрак коптокчаларидаги босим градиентига таъсир кўрсатиб резистентлик индекси кўтарилишини юзага келтиради. СЮЕ да кузатиладган ушбу патофизиологик ўзгаришлар натижасида одатда буйрак томирларининг қаршилиги ошади. RI ни назорат қилиш буйрак етишмовчилигини ташхислаш, даволашни бошқариш ва ушбу гуруҳ беморларда патологик жараён оқибатини башорат қилишда ёрдам беради.

Кузатувимиздаги беморларда буйрак томирлари доплерографияси ёрдамида RI боҳоланганда назорат гуруҳида $0,65 \pm 0,03$ кўрсаткичларда эканлиги аниқланди. Асосий буйрак артериясидаги RI биринчи гуруҳда $0,74 \pm 0,02$ га тенг бўлди, соғлом шахслар билан солиштирилганда ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,05$) ва иккинчи гуруҳда $0,71 \pm 0,03$ га тенг бўлиб, ишончли фарқ ($p > 0,05$) кузатилмади. Иккала гуруҳдаги кўрсаткичлар ўзаро солиштирма ўрганилганда фарқлар ишончли ($p > 0,05$) бўлмади.

Ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ мавжуд гуруҳда сегментар ва бўлақлараро артерияларда RI мос равишда $0,84 \pm 0,03$ ҳамда $0,92 \pm 0,04$ га тенг бўлди. Олинган натижалар назорат гуруҳи билан солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ ($p < 0,01$) аниқланди. Иккинчи

гуруҳда RI сегментар артерияларда $0,79 \pm 0,02$ ва бўлаклараро артерияларда $0,90 \pm 0,03$ ни ташкил этиб ишончли фарқ қайд ($p < 0,05$) этилди.

Тадқиқотга жалб қилинган асосий гуруҳ беморларга таркибида глюкоза-натрий ко-транспортори 2 тип ингибитори эмпаглифлозин бўлган СЮЕ стандарт давоси олти ой давомида буюрилди. Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг буйрак гемодинамикаси кўрсаткичлари доплерография ёрдамида қайта баҳоланди. Олинган натижалар 3.2-жадвалда келтирилган.

3.2-жадвал.

Ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар гемодинамикасини даводан кейинги кўрсаткичлари.

Допплерография кўрсаткичлари	Биринчи гуруҳ (ревматик нуқсонлар негизида СЮЕ ривожланган беморлар), n=60		Иккинчи гуруҳ (ЮИК ва ГК негизида СЮЕ ривожланган беморлар), n=40	
	Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин
Асосий буйрак артерияси				
PSV (sm/s)	68,4±3,4	78,5±3,2*	75,6±4,2	82,4±3,6
EDV (sm/s)	17,6±1,1	23,6±1,8**	21,92±2,5	26,4±1,6
RI	0,74±0,02	0,70±0,03	0,71±0,03	0,68±0,01
Сегментар артерия				
PSV (sm/s)	57,6±2,2	70,5±2,6***	64,2±3,8	76,4±3,1*
EDV (sm/s)	8,9±1,0	16,9±1,1***	15,4±1,3	19,1±1,2*
RI	0,84±0,03	0,76±0,02*	0,79±0,02	0,75±0,03
Бўлаклараро артерия				
PSV (sm/s)	49,5±1,1	56,3±0,9***	54,2±0,8	60,5±1,0***
EDV (sm/s)	3,96±0,4	9,8±0,3***	5,42±0,5	10,89±0,6***
RI	0,92±0,04	0,825±0,03*	0,90±0,03	0,82±0,02*
Изоҳ: PSV - систолик қон оқиш тезлиги, см/сек, EDV - диастолик қон оқиш тезлиги, RI-резистентлик индекси. * - даводан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар ишончилиги: * - $p < 0,05$., *** - $p < 0,001$.				

Жадвалда келтирилганидек, иккала гуруҳда ҳам даво муолажаларидан сўнг сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилди. Асосий буйрак артериясида систолик қон оқими тезлиги $68,4 \pm 3,4$ дан $78,5 \pm 3,2$ см/сек га 1,14 маротаба яхшиланди ва ишончли ($p < 0,05$) фарқ аниқланди. ЮИК ва ГК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд иккинчи гуруҳ беморларда 1,04 маротаба яхшиланди ($75,6 \pm 4,2$ дан $82,4 \pm 3,6$ см/сек, $p > 0,05$). Диастолик қон оқиш тезлиги эса биринчи гуруҳда $17,6 \pm 1,1$ дан $23,6 \pm 1,8$ см/сек га ишончли ($p < 0,01$), иккинчи гуруҳда $21,92 \pm 2,5$ дан $26,4 \pm 1,6$ см/сек га ($p > 0,05$) ошди. Резистентлик индекси иккала гуруҳда ҳам бир хил 10% га яхшиланган бўлса ҳам ишончли фарқ ($p > 0,05$) кузатилмади.

Биринчи гуруҳда сегментар артерияларда систолик ва диастолик қон оқими тезлиги мос равишда $57,6 \pm 2,2$ дан $70,5 \pm 2,6$ см/сек га ва $8,9 \pm 1,0$ дан $16,9 \pm 1,1$ см/сек га ошди ва юқори ишончли фарқ қайд ($p < 0,001$) этилди. Резистентлик индекси эса даводан олдин $0,84 \pm 0,03$ ва кейин $0,76 \pm 0,02$ га 11% га яхшиланиб, ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди.

Иккинчи гуруҳда систолик қон оқими тезлиги даводан кейин $64,2 \pm 3,8$ дан $76,4 \pm 3,1$ га ($p < 0,05$), диастолик қон оқими тезлиги $15,4 \pm 1,3$ дан $19,1 \pm 1,2$ га ишончли ($p < 0,05$) ошди. Резистентлик индекси даво муолажаларидан сўнг 6% га яхшиланди (мос равишда $0,79 \pm 0,02$ дан $0,75 \pm 0,03$ га камайди, $p > 0,05$).

Бўлаклараро артерияларда систолик қон оқими тезлиги биринчи гуруҳда $49,5 \pm 1,1$ дан $56,3 \pm 0,9$ см/сек га 1,13 маротаба, иккинчи гуруҳда $54,2 \pm 0,8$ дан $60,5 \pm 1,0$ га 1,11 маротаба яхшиланди ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди. Диастолик қон оқими тезлиги иккала гуруҳда мос равишда $3,96 \pm 0,4$ дан $9,8 \pm 0,3$ см/сек га ва $5,42 \pm 0,5$ дан $10,89 \pm 0,6$ см/сек га ошиб, юқори ишончли фарқ қайд ($p < 0,001$) этилди. RI ревматик нуқсонлар негизида СЮЕ ривожланган беморларда $0,92 \pm 0,04$ дан $0,825 \pm 0,03$ га, 12 %, ЮИК ва ГК негизида СЮЕ ривожланган беморларда $0,90 \pm 0,03$ дан $0,82 \pm 0,02$ га 11 % га камайди. Иккала гуруҳда ҳам олинган натижалар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди.

Олинган ижобий натижалар натрий-глюкоза ко-транспорттери 2 тип ингибиторларининг нафақат юракнинг функционал ҳолати ва глюкоза алмашинувига балки бевосита буйрак коптокчларидаги шиш жараёнини камайтириб, ренин-ангиотензин тизимидаги ижобий ўзгаришлар келтириб чиқариши натижасида буйрак гемодинамикасига барқарорловчи таъсир кўрсатиши билан боғлиқ. Юқоридаги патофизиологик жараёнлар натижасида томирларда қаршилиқ камайиб, ренал гемодинамиканинг барқарорлашиши оқибатида нефропротектив ўзгаришлар, яъни буйрак маркерларининг яхшиланиши билан намоён бўлади.

§3.2. Ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар гемодинамикасининг коптокчалар функционал ҳолати ва яллиғланиш маркерлари билан боғлиқлик даражасини ўрганиш.

Маълумки, СЮЕ да этиологик келиб чиқишидан қатъий назар организмда тизимли гипоксик ва яллиғланиш жараёнлари содир бўлади. Ушбу ҳолатларнинг буйракларда узоқ вақт давом этиши, нефронлар фаолиятига таъсир этади ва буйрак дисфункцияси ривожланишига сабаб бўлади. Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйраклар гемодинамикасининг коптокчалар функционал ҳолати ва яллиғланиш маркерлари билан корреляцион боғлиқлигини солиштирма ўргандик. Қуйидаги 3.3-жадвалда ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда олинган натижалар келтирилган.

3.3-жадвал.

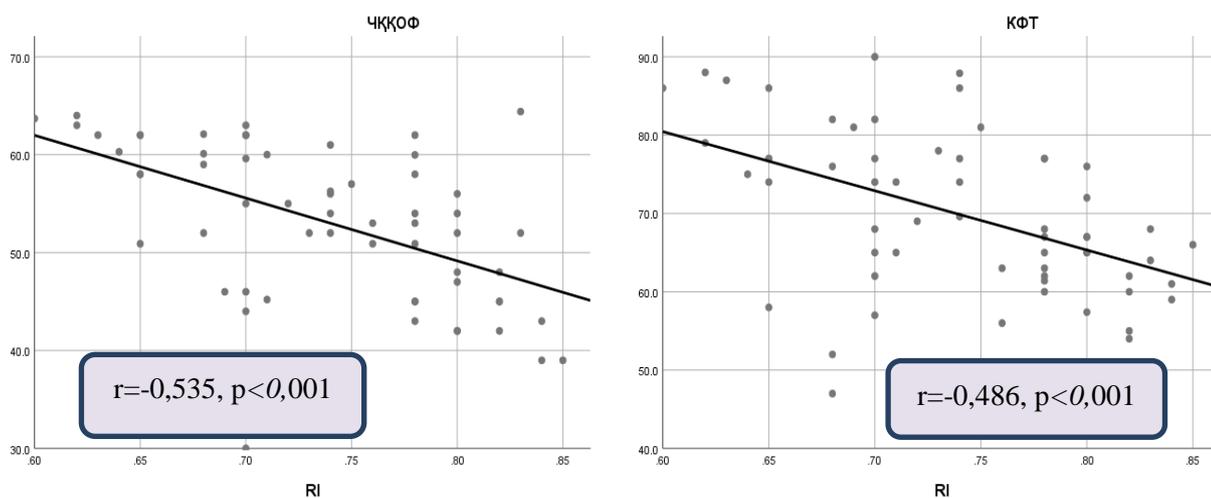
Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар гемодинамикасининг, чап қоринча қон отиш фракцияси, қоптоқчалар функционал ҳолати ва яллиғланиш цитокинлари билан корреляцион боғлиқликлари.

		RI	PSV см/сек	EDV, см/сек
Чап қоринча қон отиш фракцияси	Пирсон корреляцияси	-0,535**	0,388**	0,357**
	P	0,000	0,002	0,005
	N	60	60	60
КИМ 1, пг/мл	Пирсон корреляцияси	0,640**	-0,557**	-0,422**
	P	0,000	0,000	0,001
	N	60	60	60
Цистатин С, пг/мл	Пирсон корреляцияси	0,575**	-0,417**	-0,358**
	P	0,000	0,001	0,005
	N	60	60	60
Альфа ўсма некроз омили, пг/мл	Пирсон корреляцияси	0,372**	-0,313*	-0,203
	P	0,003	0,015	0,119
	N	60	60	60
Интерлейкин-6, пг/мл	Пирсон корреляцияси	0,386**	-0,231	-0,093
	P	0,002	0,076	0,481
	N	60	60	60
Қоптоқчалар филтрацияси тезлиги	Пирсон корреляцияси	-0,486**	0,259*	0,232
	P	0,000	0,045	0,075
	N	60	60	60
Изоҳ: * - фарқлар ишончлилиги: * - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$.				

Жадвалдаги натижалардан кўриниб турибдики, ревматик юрак нуқсонлари асосида сурункали юрак етишмовчилиги ривожланган беморларда резистентлик индекси билан чап қоринча чиқариш фракцияси ($r=-0,535$; $p<0,001$) ва хКФТ ($r=-0,486$; $p<0,001$) ўртасида ўртача даражадаги тескари корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Резистентлик индекси ҳамда яллиғланиш цитокинлари, хусусан, КИМ 1 ўртасида кучли ($r=0,640$, $p<0,001$), цистатин С билан ўртача кучли ($r=0,575$, $p<0,001$), альфа ЎНО ($r=0,372$, $p<0,05$) ва ИЛ 6 ($r=0,432$, $p<0,01$) билан кучсиз мафий корреляцион боғлиқликлар қайд этилди.

Систолик қон оқими тезлиги ва чап қоринча қон отиш фракцияси ўртасида кучсиз ($r=0,388$, $p<0,01$) мусбат боғлиқлик кузатилди, лекин хКФТ билан корреляцион боғлиқлик аниқланмади. Яллиғланиш цитокинларидан КИМ 1 ($r=-0,557$, $p<0,001$) ва цистатин С билан ўртача кучли ($r=-0,417$, $p<0,01$) манфий боғлиқлик қайд этилди. Интерлейкин-6 ва алфа ўсма некроз омили билан систолик қон оқими тезлиги орасида ишончли корреляцион боғлиқликлар аниқланмади.

Диастолик қон оқими тезлиги ва чап қоринча қон отиш фракцияси ўртасида кучсиз ($r=0,357$, $p<0,01$) мусбат корреляция кузатилди. Яллиғланиш цитокинларидан КИМ 1 ($r=-0,422$, $p<0,001$) ва цистатин С билан ўртача кучли ($r=-0,358$, $p<0,01$) манфий корреляцион боғлиқлик қайд этилди.

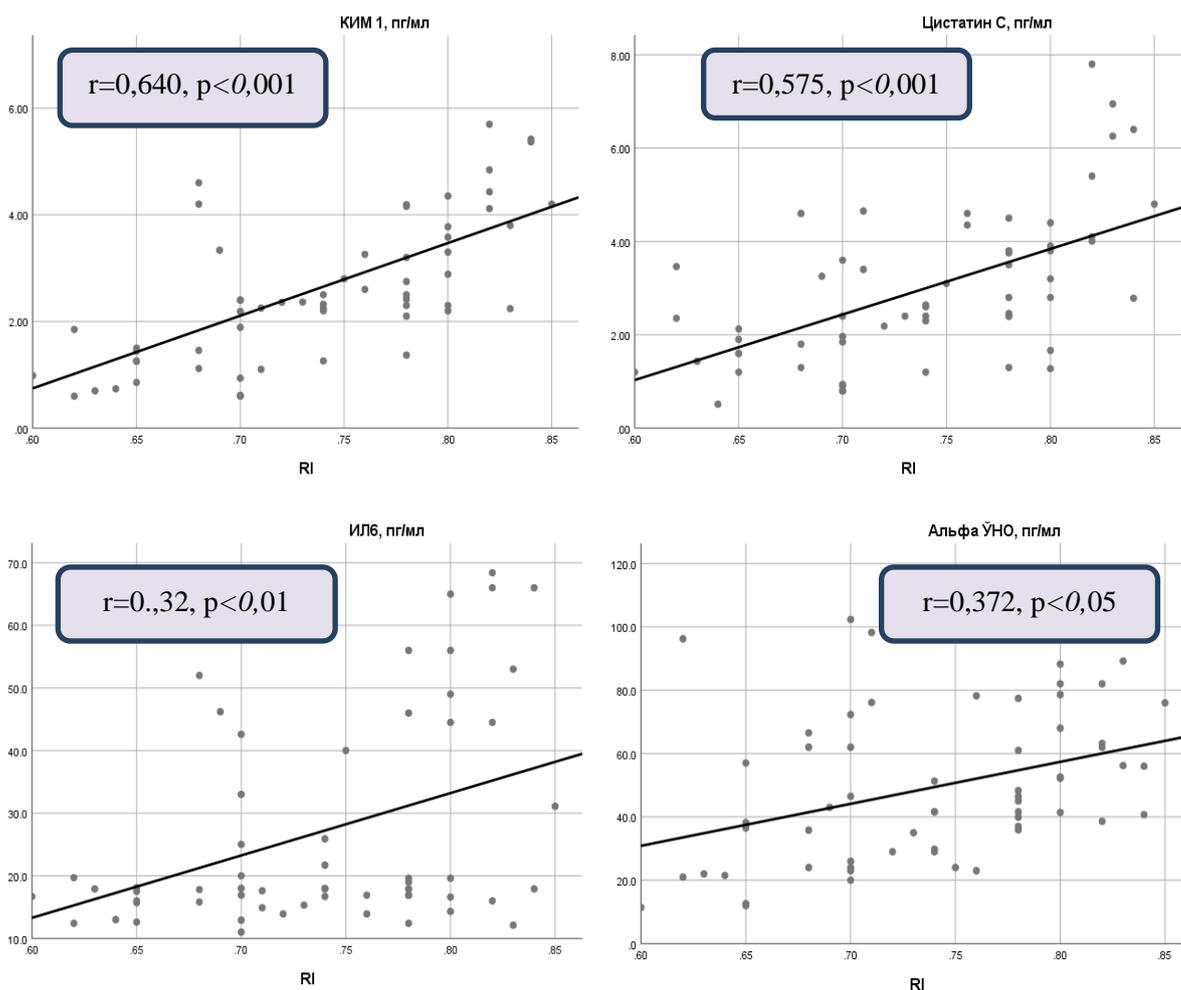


3.1-расм. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйрак томир резистентлик индекси

(RI) нинг чап қоринча қон отиш фракцияси ва коптокчалар филтрацияси тезлиги билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги.

Ушбу олинган натижаларни чизиқли регрессион таҳлил ёрдамида тасвирланганда қуйидаги натижалар олинди.

Расмда келтирилганидек, СЮЕ мавжуд беморларда чап қоринча қон отиш фракцияси пасайиши буйракда гипоксик жараёнларни кучайтириб томирлар резистентлиги ошишига сабаб бўлади. Оқибатда ушбу жараёнлар нефронлар фаолиятига таъсир кўрсатиб, уларнинг ўлимига сабаб бўлади. Бу эса қонда буйрак маркерларинг ошиши ва ҳКФТ нинг пасайиши кўринишида намоён бўлади.



3.2-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари асосида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида резистентлик индекси (RI) нинг яллиғланиш цитокинлари билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги.

Яллиғланиш цитокинларининг қон зардобида юқори бўлиши мушак типидаги артериялар, хусусан, буйрак артерияларининг эластиклигига салбий таъсир кўрсатиб, уларнинг резистентлик индекси ошишига олиб келади. Юқоридаги расмда келтирилганидек ушбу цитокинлардан КІМ-1 ва цистатин С томирлар резистентли ошишига кўпроқ таъсир кўрсатади.

Олинган натижалар ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйраклар дисфункцияси ривожланишида нафақат ЧҚҚОФ ва ҳКФТ, балки яллиғланиш цитокинлари ҳам муҳим ўрин тутишини тасдиқлайди.

Шунингдек, тадқиқотимиздаги иккинчи, яъни ЮИК ва ГК негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда олинган корреляцион таҳлил натижалари 3.4-жадвалда келтирилган.

3.4-жадвал.

Ишемик юрак касаллиги ва гипертония асорати сифатида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги ҳолатида буйрак гемодинамикаси кўрсаткичлари, чап қоринча қон отиш фракцияси, ҳисобланган коптокчаларнинг функционал кўрсаткичлари ва яллиғланиш цитокинлари билан боғлиқ корреляциялар таҳлил қилинди.

		RI	PSV, см/сек	EDV, см/сек
Чап қоринча қон отиш фракцияси	Пирсон корреляцияси	-0,621**	0,280	0,265
	P	0,000	0,080	0,098
	N	40	40	40
Коптокчалар филтрацияси тезлиги	Пирсон корреляцияси	-0,419**	0,155	0,164
	P	0,007	0,339	0,312
	N	40	40	40

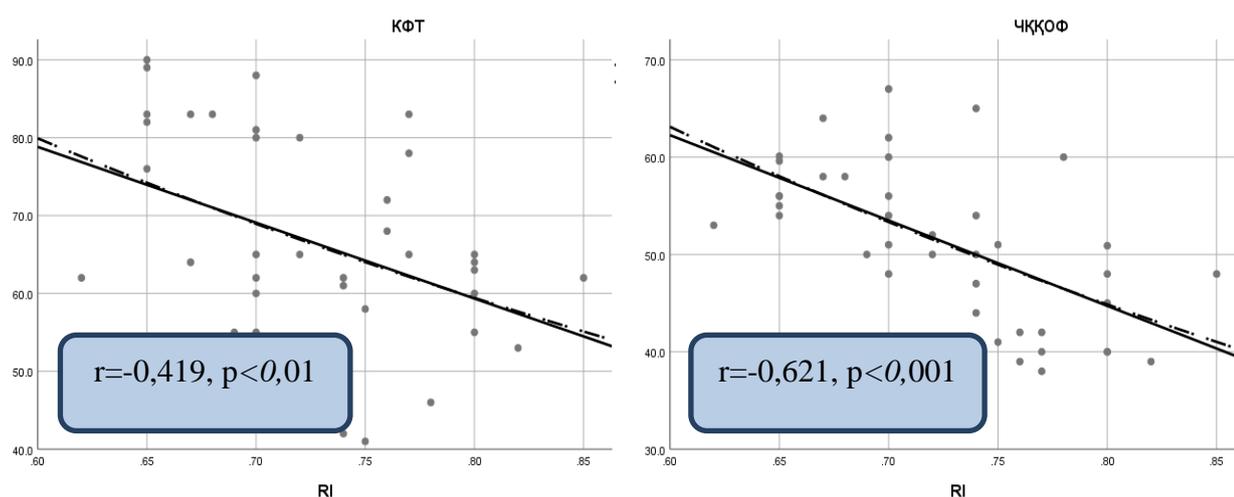
КИМ 1, пг/мл	Пирсон корреляцияси	0,625**	-0,423**	-0,498**
	P	0,000	0,007	0,001
	N	40	40	40
Цистатин С, пг/мл	Пирсон корреляцияси	0,427**	-0,362*	-0,192
	P	0,006	0,022	0,235
	N	40	40	40
Альфа ЎНО, пг/мл	Пирсон корреляцияси	0,513**	-0,346*	-0,238
	P	0,001	0,029	0,139
	N	40	40	40
ИЛ 6, пг/мл	Пирсон корреляцияси	0,456**	-0,379*	-0,217
	P	0,003	0,016	0,180
	N	40	40	40
Изоҳ: * - фарқлар ишончлилиги: * - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$.				

Жадвалда келтирилганидек, ЮИК ва ГК негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйрак гемодинамикасининг асосий кўрсаткичларидан бири бўлган резистентлик индекси билан чап қоринча қон отиш фракцияси орасида кучли ($r = -0,621$, $p < 0,001$) ва хКФТ ўртасида ўртача кучли манфий ($r = -0,419$, $p < 0,01$) корреляцион боғлиқлик аниқланди. Резистентлик индекси ҳамда яллиғланиш цитокинлари, хусусан, КИМ 1 ўртасида кучли ($r = 0,625$, $p < 0,001$), цистатин С ($r = 0,427$, $p < 0,01$), альфа ЎНО ($r = 0,513$, $p < 0,01$) ва ИЛ 6

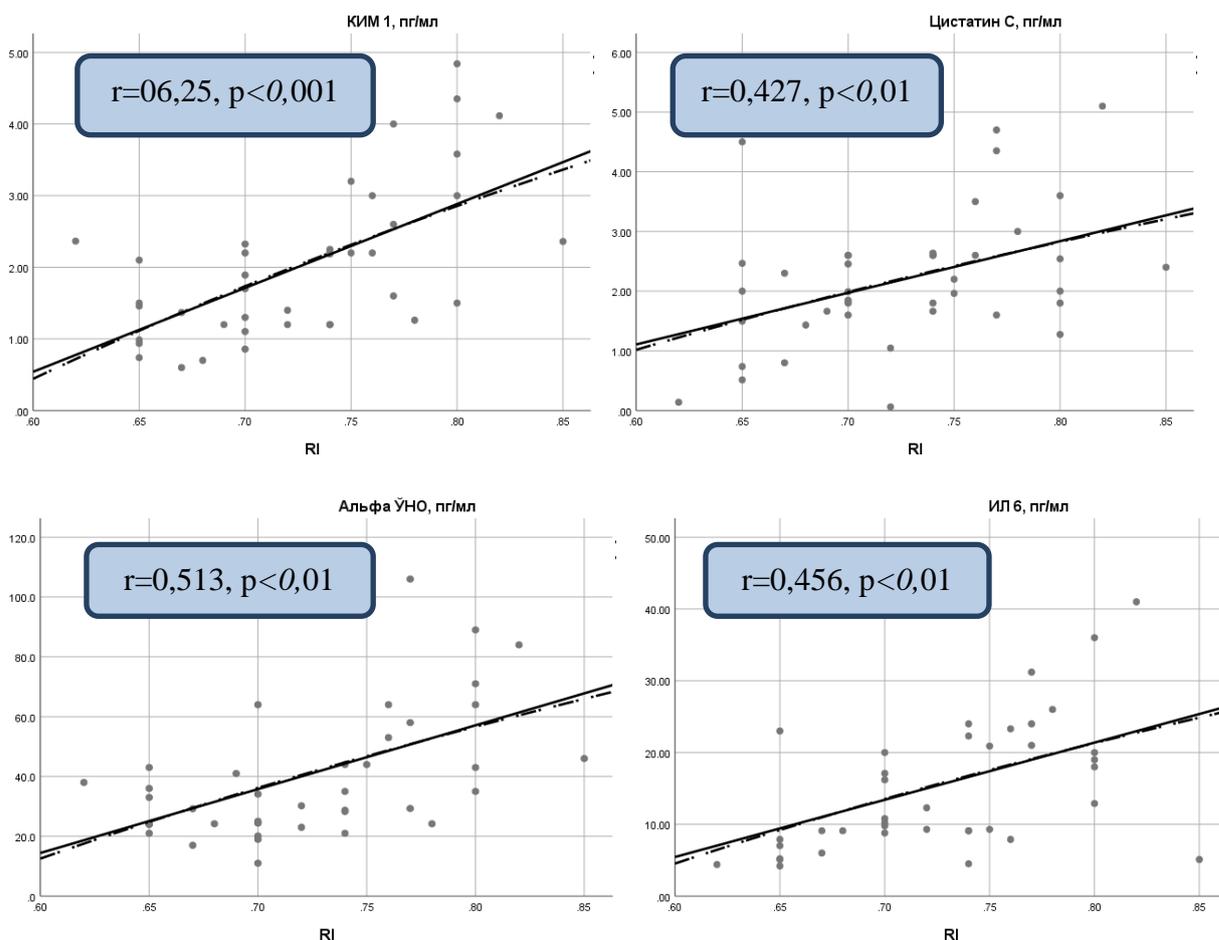
($r=0,456$, $p<0,01$) билан ўртача кучли мафий корреляцион боғлиқликлар қайд этилди.

Беморларнинг мазкур гуруҳида систолик қон оқимининг тезлиги чап қоринча чиқариш фракцияси ҳамда ҳКФТ кўрсаткичлари билан статистик жиҳатдан ишончли корреляция намоён этмади. Яллиғланиш цитокинларидан КИМ 1 ($r=-0,423$, $p<0,01$) билан ўртача кучли ва цистатин С ($r=-0,362$, $p<0,01$), алфа ЎНО ($r=-0,346$, $p<0,01$) ҳамда ИЛ6 ($r=-0,379$, $p<0,01$) билан кучсиз манфий боғлиқлик қайд этилди.

Диастолик қон оқими тезлиги ва чап қоринча қон отиш фракцияси ва ҳКФТ билан корреляцион боғлиқликлар кузатилмади. Яллиғланиш цитокинларидан фақат КИМ 1 ($r=-0,498$, $p<0,001$) ўртача кучли манфий корреляцион боғлиқлик аниқланди.



3.3-расм. Юрак ишемик касаллиги асосида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида резистентлик индекси (RI) нинг чап қоринча қон отиш фракцияси ва ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги.



3.4-расм. Юрак ишемик касаллиги негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида резистентлик индекси (RI) нинг яллиғланиш цитокинлари билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги.

Корреляцион таҳлил шуни кўрсатдики, ревматик юрак нуқсонлари ва ЮИК асосида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда яллиғланиш жараёнларининг узок давом этиши буйрак қон айланиши ва функционал ҳолатига манфий таъсир кўрсатади. Яллиғланиш маркерларидан КИМ-1 ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйрак томирларининг резистентлик индексига кучли таъсир қилиши аниқланди. Шунингдек, ушбу гуруҳ беморларда чап қоринча қон отиш фракциясининг пасайиши буйрак гемодинамикасига ЮИК негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларга нисбатан ишончли таъсир этиши тасдиқланди.

**IV БОБ. РЕВМАТИК КАСАЛЛИК ТУФАЙЛИ ШАКЛЛАНГАН
ЮРАК НУҚСОНЛАРИ ЗАМИНИДА ВУЖУДГА КЕЛГАН
СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА
БУЙРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИГА ВА ЯЛЛИҒЛАНИШ
ЖАРАЁНЛАРИГА КОМПЛЕКС ДАВО МУОЛАЖАЛАРИНИНГ
ТАЪСИРИ.**

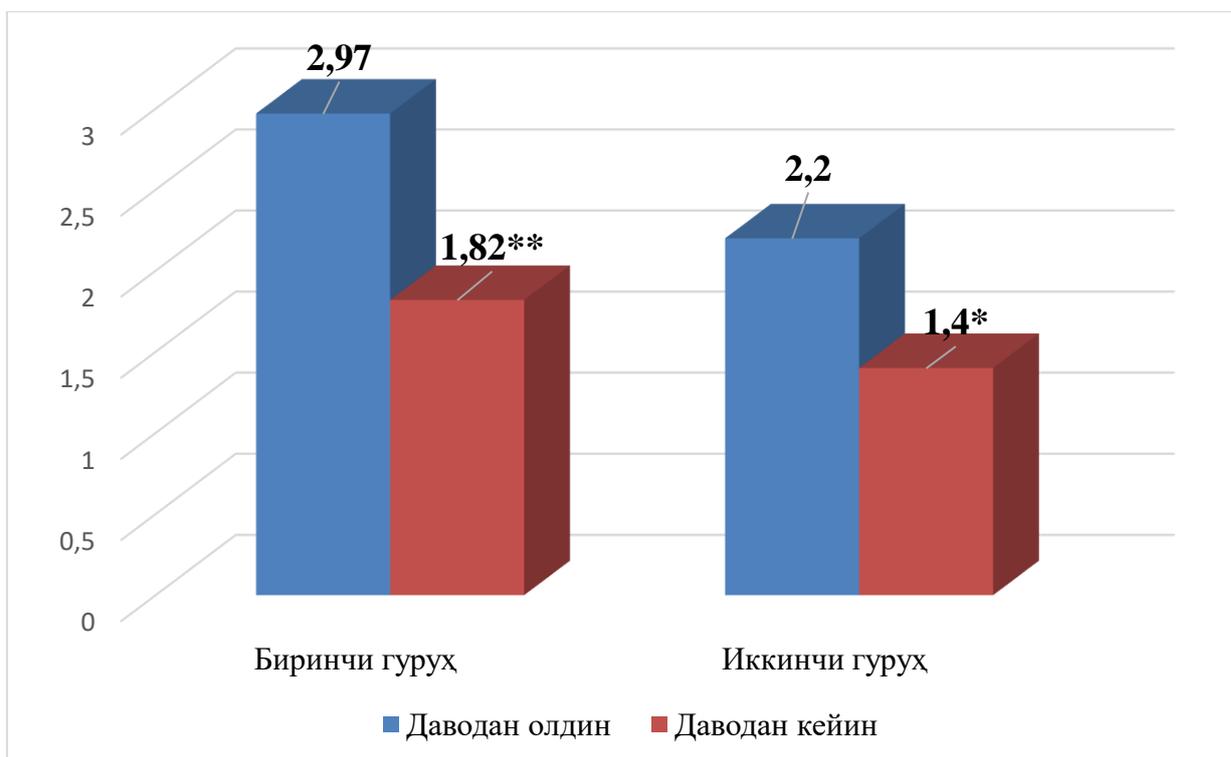
§4.1. Ревматик касаллик туфайли шаклланган юрак нуқсонлари заминида вужудга келган сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйрак функционал ҳолатига комплекс даво муолажаларининг таъсири.

Сўнгги ўн йилликларда юрак етишмовчилигида буйрак зарарланишида унинг биомаркерларининг аҳамиятига алоҳида эътибор берилга бошланди. [54; 1054-1091-б.]. Маълумки, скелет мушаклари парчаланиши оқибатида юзага келадиган қон зардобидаги креатинин буйрак коптокчалари орқали эркин филтирланади. Шу сабабли унинг ёрдамида коптокчалар филтрацияси тезлигини баҳолаш мумкин. Ушбу усул амалиётга кенг қўлланилишга қарамасдан унинг қатор камчиликлари (беморлар вазнига, ёшига, жинсига, истеъмол қиладиган таом таркибига, мушаклар ҳолатига ва бошқалар) мавжуд ва унинг ёрдамида аниқланган ҳКФТ юқори ишончли ҳисобланмайди [126; 2135-2142-б.].

Шу сабабли сўнгги йилларда ушбу мақсадда цистатин С дан фойдаланилади ва унинг ёрдамида аниқланган КФТ юқори ишончли ҳисобланади. Ундан ташқари ушбу маркернинг юрак қон-томир касалликларининг нохуш оқибатлари белгиси эканлиги турли гуруҳ беморларда олиб борилган кузатув натижаларида қайд этилган.

Юқоридагиларни инобатга олиб биз кузатувимиздаги беморларда даволаш самарадорлигининг ҳКФТ га таъсирини баҳолашда қондаги цистатин С кўрсаткичларидан фойдаландик. Беморларда қон зардобидаги цистатин С

кўрсаткичларининг ўтказилган даво муолажаларидан сўнг ўзгариши 4.1-расмда келтирилган.



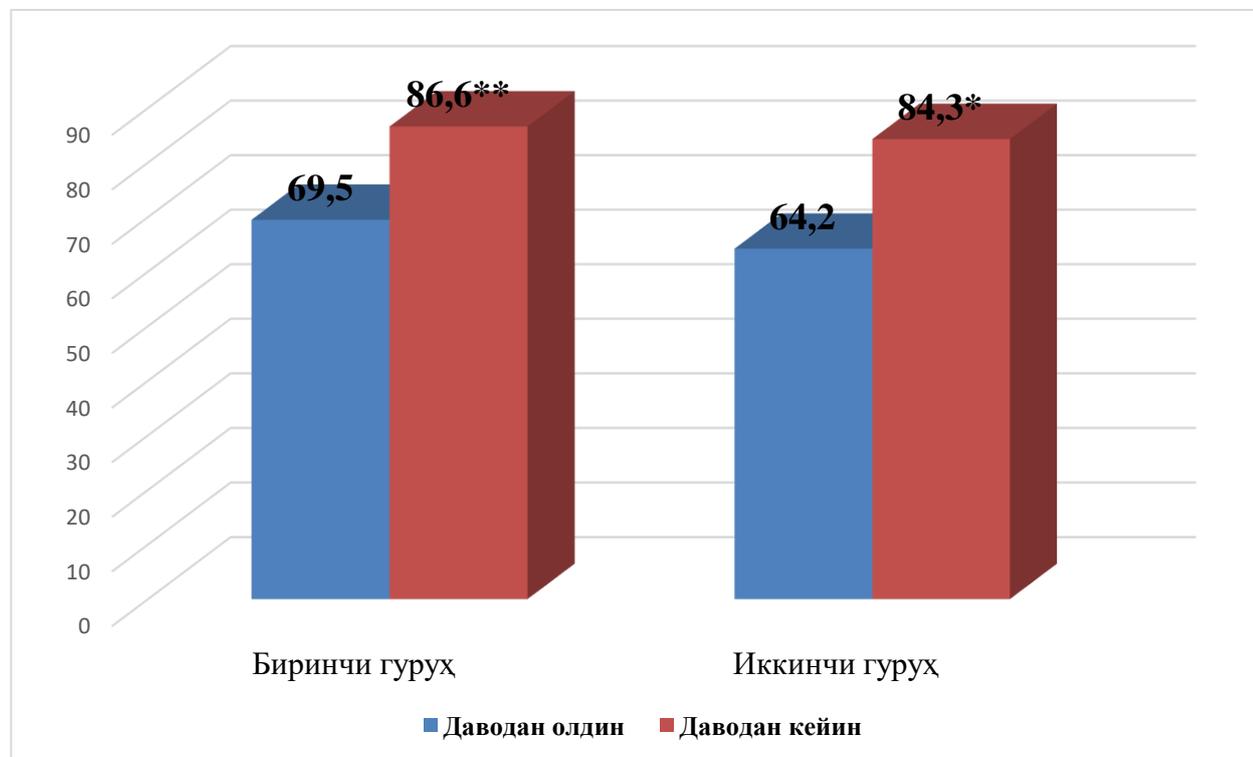
4.1-расм. Кузатувдаги беморларда ўтказилган даво муолажаларидан олдинги ва кейинги цистатин С кўрсаткичлари.

Изоҳ: * - даводан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар ишончилиги: * - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$.

4.1-расм маълумотларига кўра, даво бошланишидан аввал ревматик нуқсонлар асосида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда қон зардобида цистатин С концентрацияси биринчи гуруҳда $2,97 \pm 0,2$ пг/мл, иккинчи гуруҳда эса $2,2 \pm 0,18$ пг/мл бўлиб, улар ўртасида ишончли фарқ ($p < 0,01$) кузатилди. Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг биринчи гуруҳда $2,97 \pm 0,2$ дан $1,82 \pm 0,3$ пг/мл га ($p < 0,01$), иккинчи гуруҳда $2,2 \pm 0,18$ пг/мл дан $1,4 \pm 0,25$ пг/мл га ишончли ($p < 0,05$) камайди.

СЮЕ ҳолатида кузатиладиган тизимли яллиғланиш ва оксидатив стресс жараёнлари цитокинлар миқдорининг кўпайишига сабабчи бўлади бундан ташқари мазкур ўзгаришлар буйрак фаолияти бузилишини шакллантиради. Биз кузатувимиздаги беморларда буйраклар дисфункциясини қон зардобидаги цистатин С ёрдамида СКД-EPI Cystatin C Equation (2021) формуласи ёрдамида

ҳисобланган КФТ орқали баҳоладик. Қуйидаги 4.2-расмда таркибида глюкоза-натрий ко-транспортори 2 тип ингибитори эмпаглифлозин бўлган СЮЕ стандарт давоси қабул қилган асосий гуруҳ беморларда муолажадан олти ойдан кейинги КФТ келтирилган.



4.2-расм. Кузатувдаги беморларда ўтказилган даво муолажаларидан кейинги ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги кўрсаткичлари.

Изоҳ: * - даводан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар ишончилиги: * - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$.

Расм маълумотларига кўра, даво бошланишидан олдин СЮЕ ривожланган беморларда (ревматик ва ишемик юрак касаллиги негизида) ҳКФТ қийматлари тегишлича $69,5 \pm 6,4$ ва $64,2 \pm 4,8$ мл/дақ/ $1,73\text{м}^2$ деб аниқланди. Солиштирма таҳлил шуни кўрсатдики, кўрсаткичлар орасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқ ($p > 0,05$). Биринчи гуруҳда ҳКФТ даво муолажаларининг олти ойдан сўнг $86,6 \pm 6,9$ мл/дақиқа/ $1,73\text{м}^2$ га ишончли ($p < 0,01$) ошди. ЮИК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда $84,3 \pm 5,7$ мл/ дақиқа / $1,73\text{м}^2$ га ишончли ($p < 0,05$) яхшиланди. Назорат гуруҳи, яъни соғлом шахсларда олти ойлик кузатув давомида ҳКФТ деярли

ўзгаришсиз қолди, кузатувдан один $96,4 \pm 10,8$ ва олти ойдан кейин $95,3 \pm 9,1$ мл/дақиқа / $1,73\text{м}^2$ ни ташкил этди.

Кузутувимиздаги ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда ҳКФТ нинг иккинчи гуруҳ беморларга нисбатан ишончли ошиши қўлланилган даво муолажалари таъсирида буйраклар оралик тўқимасида яллиғланиш ва шиш камайиши ҳамда томирлар қаршилигининг пасайиши оқибатида юзага келган.

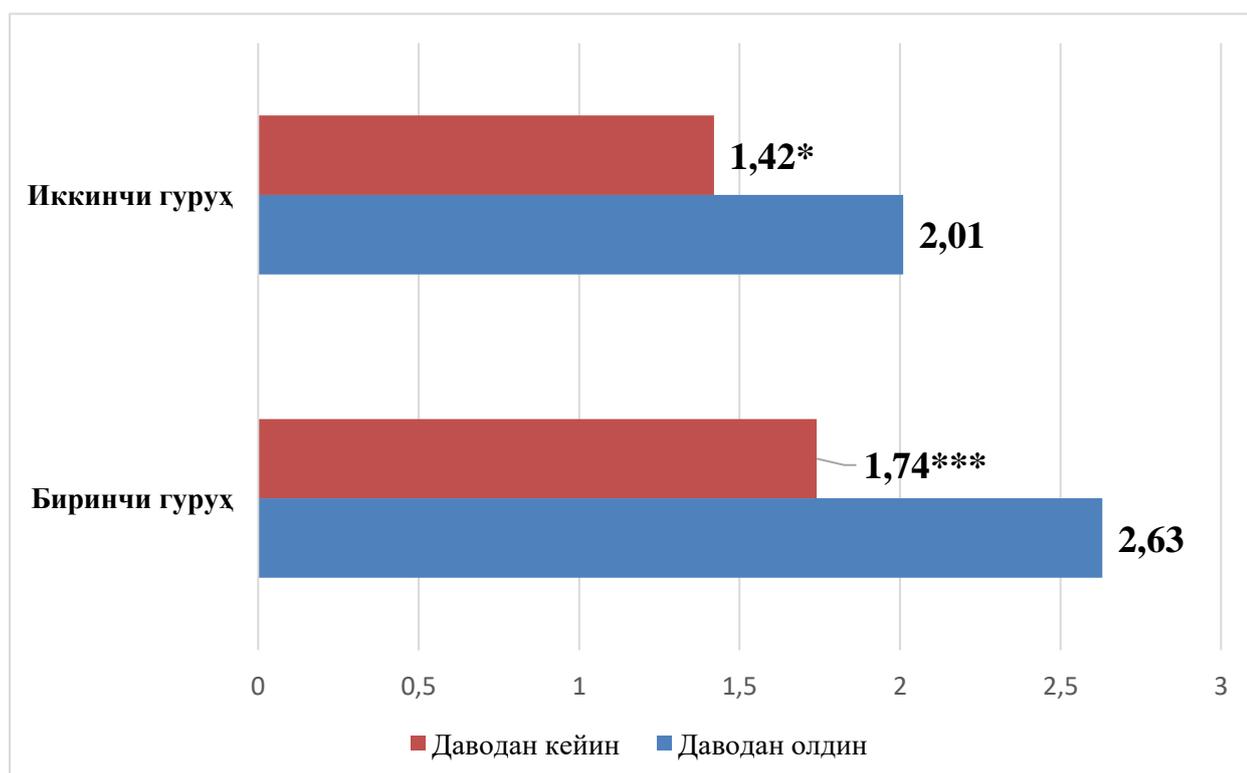
§4.2. Ревматик касаллик туфайли шаклланган юрак нуқсонлари заминида вужудга келган сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда яллиғланиш цитокинларига комплекс даво муолажаларининг таъсири.

СЮЕ мавжуд беморлардаги буйраклар дисфункцияси ривожланишида каналчалардаги ўзгаришлар бирламчи аҳамиятга эга эканлиги тўғрисида қатор тадқиқотлар мавжуд. Унда жараёнлар баъзан коптокчалар филтрацияси тезлигининг пасаймаган ҳолатларида ҳам кузатилади ва уларнинг прогностик аҳамияти тўғрисида баъзи кузатувларда таъкидланган [128; 1752-1761-б.]. Буйрак каналчаларидаги ўзгаришларни кўрсатувчи маркерлардан бири нейтрофил желатиназа билан ассоцирланган оқсил, липокаин (NGAL) ҳисобланади. Ушбу оқсил кўрчатгичлари буйракда ишемия жараёнлари кузатилганда нейтрофилларда ва каналчалар эпителиал хужайраларида меъеридан ошиб кетади. KIM-1 шунга ўхшаш трансмембранал оқсил ҳисобланиб проксимал каналчаларнинг ишемик ёки нефротоксик зарарланишларида ажралади. Уларнинг ҳар иккаласи креатининдан фарқли ўлароқ ундан 48-72 соат олдин каналчаларнинг ўткир зарарланганлигидан далолат беради.

Сўнги йилларда СЮЕ да буйрак каналчаларини ўткир зарарланишини аниқлашда KIM-1данг фойдаланиш тавсия этилган ва Дамман ҳамда ҳаммуаллифлар (2014) томонидан уни муҳим прогностик аҳамиятга эга

эканлиги тасдиқланган. Уларнинг кузатувларида диуретикларни қабул қилиш тўхтатилгандан 8 соат ўтгач ушбу маркер сезиларли ошган ва 3 кун давомида юқори ҳолатда сақланган. Фууроцемид қайта буюрилгандан сўнг 4 соат ўтгач меъёр чегарасида эканлиги қайд этилган [102; 2705-2712-б.]. Ушбу тадқиқотда КИМ-1 бошқа маркерларга нисбатан сезгирлик даражаси юқори эканлиги, ҳали бошқа анъанавий усуллар билан каналчалардаги ўзгаришларни аниқлаш имконияти бўлмаган субклиник зарарланишни ҳам тасдиқлаши кўрсатилган. Ундан ташқари КИМ-1 сийдикдаги кўрсаткичлари СЮЕ мавжуд беморларда коптокчалар филтрацияси ўзгаришсиз қолган ҳолларда ҳам беморларни шифохонага ётиш ҳамда ўлим хавфи билан бевосита боғлиқлиги келтирилган [59; 417-424-б, 66; 49-56-б, 60; 1297-1302-б, 150; 234-241-б.]. Аммо ушбу оқсилнинг кардиоренал синдромни эрта аниқлаш ёки ўтказилаётган муолажалар самарадорлигини баҳолашдаги аҳамиятини ўрганишни давом эттириш мақсадга мувофиқ эканлиги қайд этилган.

Юқоридагиларни инобатга олиб тадқиқотга жалб қилинган беморларда эмпаглифлозин қўшиб ўтказилган даво муолажаларидан сўнг қон зардобида КИМ-1 кўрсаткичларини ўргандик. Олинган натижалар 4.3-расмда ифодаланган.



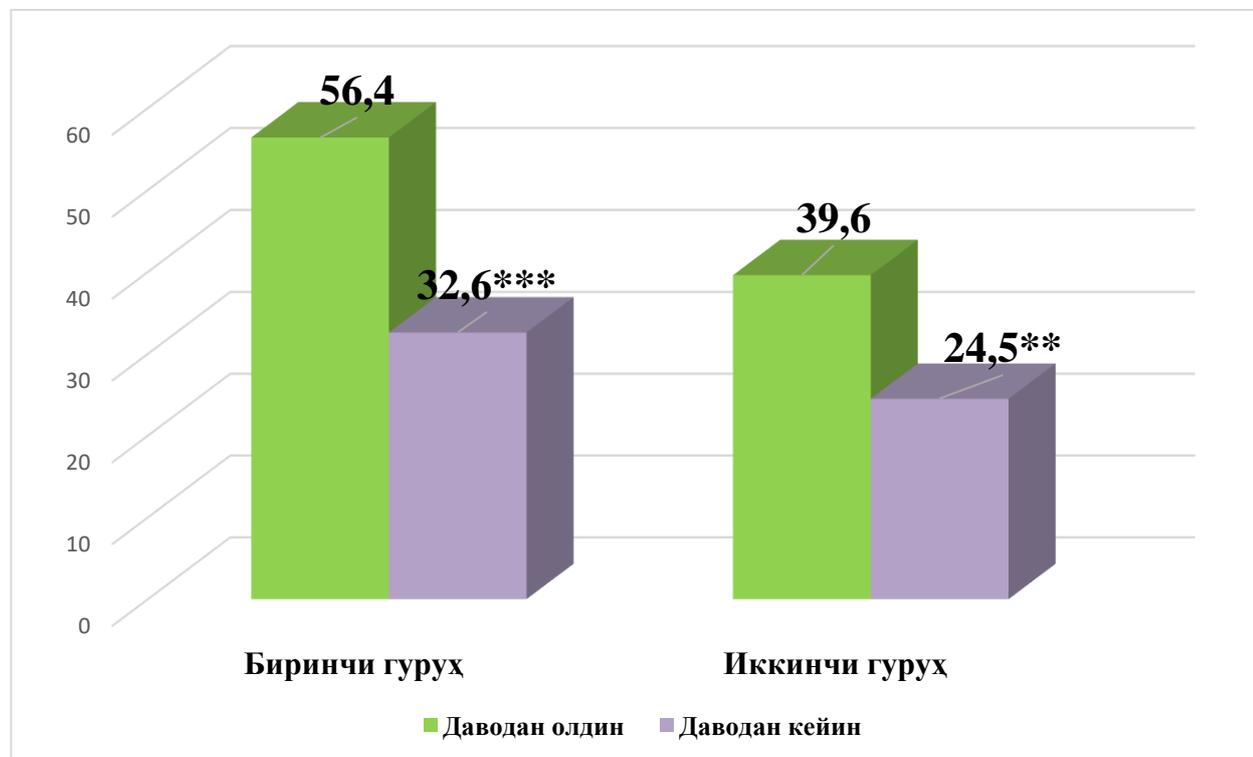
4.3-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари ва ишемик касалликлар заминида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги ҳолатида КИМ-1 параметрларининг вақт давомидаги ўзгариши.

Изоҳ: * - даводан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар ишончилиги: * - $p < 0,05$., *** - $p < 0,001$.

Расмда келтирилганидек, даво муолажаларидан олдин қон зардобида КИМ-1 кўрсаткичлари биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда $2,63 \pm 0,18$ ва $2,01 \pm 0,16$ пг/мл ни ташкил этди ва улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди. Ушбу ўзгаришлар ревматизм билан касалланган беморларда яллиғланиш жараёнларининг узок вақт давом этишини тасдиқлайди. Даво муолажаларидан сўнг биринчи гуруҳда КИМ-1 кўрсаткичлари $2,63 \pm 0,18$ дан $1,74 \pm 0,2$ пг/мл га 1,5 мартаба камайди ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) қайд этилди. Иккинчи гуруҳда эса $2,01 \pm 0,16$ дан $1,42 \pm 0,2$ пг/мл га, 1,3 пасайиб, ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди.

Натижаларни икки гуруҳ кесимида таққослаш, ревматик юрак нуқсонлари асосида шаклланган СЮЕ ҳолатларида яллиғланиш жараёнлари кучли ифодаланганини кўрсатди. Беморлар қон зардобида КИМ-1 кўрсаткичларининг биринчи гуруҳда юқорилиги ревматизм негизида юзага келган СЮЕ да кардиоренал синдром ривожланиши буйрак проксимал каналчаларида бошланишини тасдиқлайди. Кейинроқ унга коптокчалардаги ўзгаришлар қўшилиб беморлар аҳволини янада оғирлашишига сабаб бўлади. Таркибида эмпаглифлозин бўлган стандарт даво муолажаларидан сўнг ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ да КИМ-1 кўрсаткичларининг юқори ишончли камайиши препаратнинг буйрак каналчаларига ижобий таъсир этишини яна бир бор тасдиқлайди. Бизнинг кузатувимиз ревматик юрак нуқсонлари негшизида ривожланган СЮЕ да глюкоза натрий ко-транспортори 2 тип ингибиторларини қўллаш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатади. Чунки улар буйрак проксимал каналчаларига таъсир кўрсатиб ундан ажралаётган КИМ-1 оқсилени камайишига олиб келади.

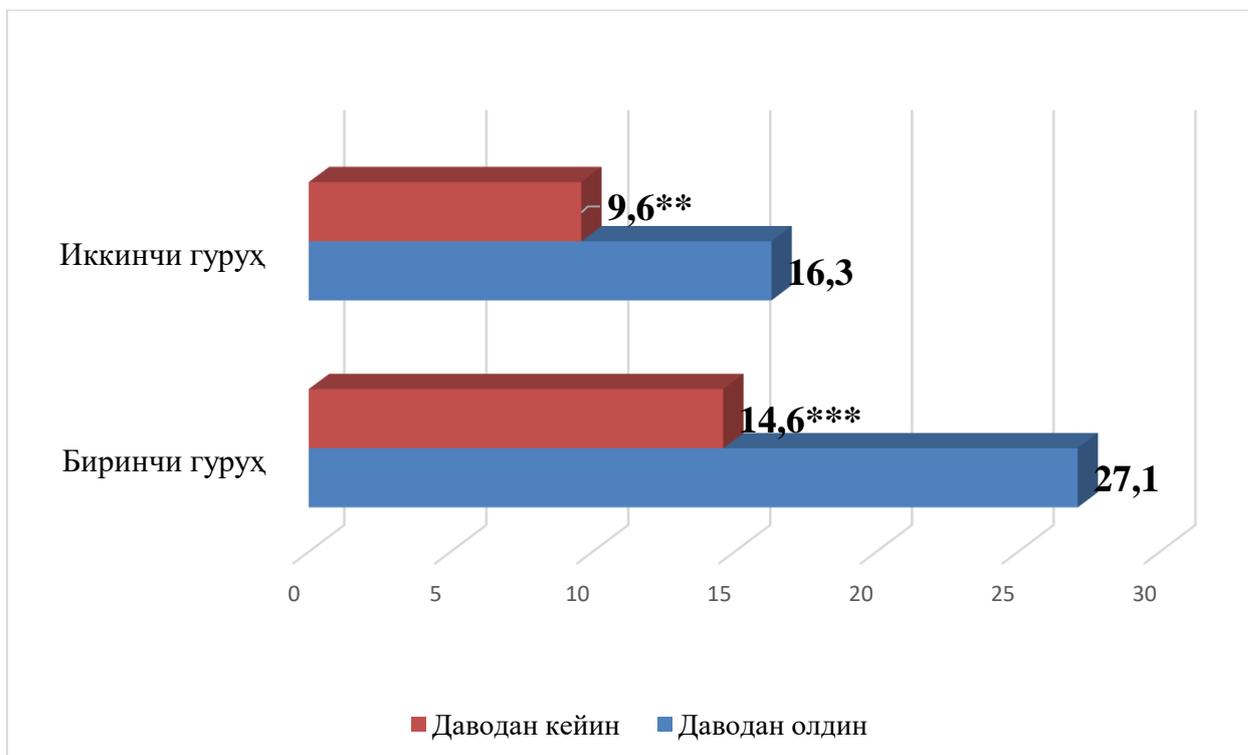
Шунингдек, тадқиқотга жалб қилинган беморларда яллиғланиш цитокинлари алфа ЎНО ва ИЛ-6 кўрсаткичлари ҳам ўрганилди. Қуйидаги 4.4 ва 4.5 расмда ушбу цитокинларнинг даво муолажалари негизида динамикада ўзгариши келтирилган.



4.4-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари ва ишемик касалликлари туфайли ривожланган сурункали етишмовчилик ҳолатида алфа ўсма некрози омили параметрларининг вақт давомидаги ўзгариши.

Изоҳ: * - даволашдан сўнгги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар ишончилиги: ** - $p < 0,01$., *** - $p < 0,001$.

Расмда келтирилганидек, даво муолажаларидан олдин қон зардобидида алфа ЎНО кўрсаткичлари биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда $56,4 \pm 3,6$ ва $39,6 \pm 3,3$ пг/мл ни ташкил этди ва улар ўзаро солиштира ўрганилганда ишончли фарқ ($p < 0,001$) қайд этилди. Даво муолажаларидан сўнг биринчи гуруҳда алфа ЎНО кўрсаткичлари $56,4 \pm 3,6$ дан $32,6 \pm 3,4$ пг/мл га 42,2 % га камайди ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) аниқланди. Иккинчи гуруҳда эса $39,6 \pm 3,3$ дан $24,5 \pm 3,2$ пг/мл га, 38,1 ишончли фарқ ($p < 0,01$) кузатилди.



4.5-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари ва ишемик касалликлари туфайли вужудга келган сурункали етишмовчилик ҳолатида интерлейкин-6 кўрсаткичларининг динамикада ўзгариши.

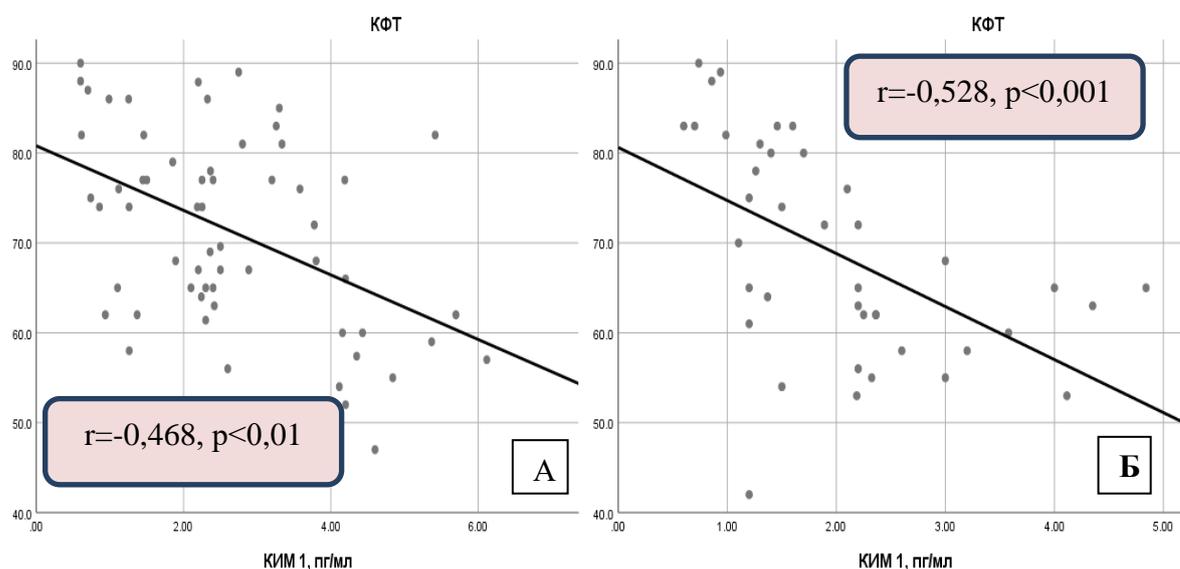
Изоҳ: * - даводан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар ишончилиги: ** - $p < 0,01$., *** - $p < 0,001$.

4.5-расм натижаларига кўра, даво бошланишидан олдин қон зардобда интерлейкин-6 даражаси ревматик нуқсонлар асосида ривожланган СЮЕ бўлган биринчи гуруҳда $27,1 \pm 2,2$ пг/мл, иккинчи гуруҳда эса $16,3 \pm 1,5$ пг/мл ни ташкил этган ва улар орасида юқори ишончли фарқ аниқланган ($p < 0,01$). Муолажадан кейин биринчи гуруҳда интерлейкин-6 даражаси $27,1 \pm 2,2$ пг/мл дан $14,6 \pm 2,4$ пг/мл га тушиб, 1,9 баробар камайиши статистик жиҳатдан ишончли ($p < 0,001$) экани қайд этилди. Иккинчи гуруҳда эса кўрсаткич $16,3 \pm 1,5$ пг/мл дан $9,6 \pm 1,6$ пг/мл га тушиб, 1,6 баробар пасайиши ишончли деб топилди ($p < 0,01$).

Қайд этилган ижобий ўзгаришлар нафақат комплекс муолажалар таркибига кирган эмпаглифлозиннинг самараси балки у билан бир қаторда ревматизм мавжуд беморларда тавсия этилган антиревматик дорилар таъсири билан ҳам боғлиқ.

Юқоридаги расмда келтирилганидек, ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ-1 ва қондаги цистатин С ўртасида ўртача кучли мусбат ($r=0,544$, $p<0,001$) корреляцион боғлиқлик қайд этилди. Иккинчи гуруҳда эса кучли мусбат боғлиқлик ($r=0,749$, $p<0,001$) аниқланди. Бу ушбу маркерлар ўзаро бир бирини кучайтирувчи таъсир этишини, аммо жараён ЮИК мавжуд беморлар яққолроқ намоён бўлишини кўрсатди.

Кўп сонли тадқиқотларда ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги цистатин С ёрдамида аниқланганда бемор ёши, жинси, тана вазни оғирлиги ва бошқа қатор кўрсаткичлар унинг ўзгаришига креатинининдан фарқли ўлароқ салбий таъсир кўрсатмаслиги ўз исботини топган. Шу сабабли биз тадқиқотга олинган беморларимизда ҳКФТ ни цистатин С ёрдамида аниқладик ва унинг КИМ-1 билан боғлиқлик даражаси 4.7 расмда келтирилган.

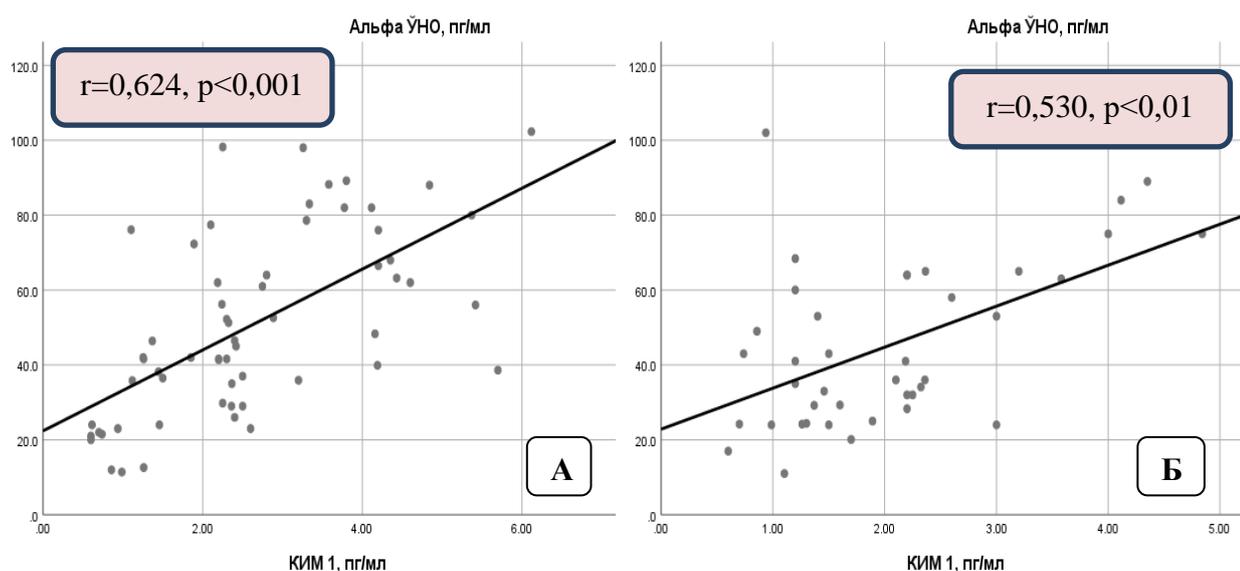


4.7-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари (А) ва ишемик касаллиги (Б) заминида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ-1 билан ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлигининг ўзаро боғлиқлиги.

Расмда келтирилганидек, ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ-1 ва ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги ўртасида ўртача кучли манфий ($r=-0,468$, $p<0,01$)

корреляцион боғлиқлик аниқланди. Юрак ишемик касаллиги негизда ривожланган гуруҳда эса бу кўрсаткичлар ($r=-0,528$, $p<0,001$) ни ташкил этди.

Кейинги босқичда КИМ-1 билан яллиғланиш цитокинлари интерлейкин-6 ва алфа ўсма некрози омили ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар баҳоланди. Маълумки, ревматизм тизимли касаллик ҳисобланиб организмда барча аъзо тўқималарда яллиғланиш жараёнлари билан кечади. Ушбу нуқтаи назардан қайд этилган цитокинлар буйрак каналчалари зарарланишининг ишончли маркери ҳисобланади. Шу сабабли улар орасидаги боғлиқликни ўрганиш, буйрак каналчаларида яллиғланиш жараёнлари кечаётганлигини билвосита баҳолаш имкониятини яратади. Қуйидаги 4.8-расмда ревматик юрак нуқсонлари ва ЮИК негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ-1 билан алфа ўсма некрози омилининг ўзаро боғлиқлиги келтирилган.

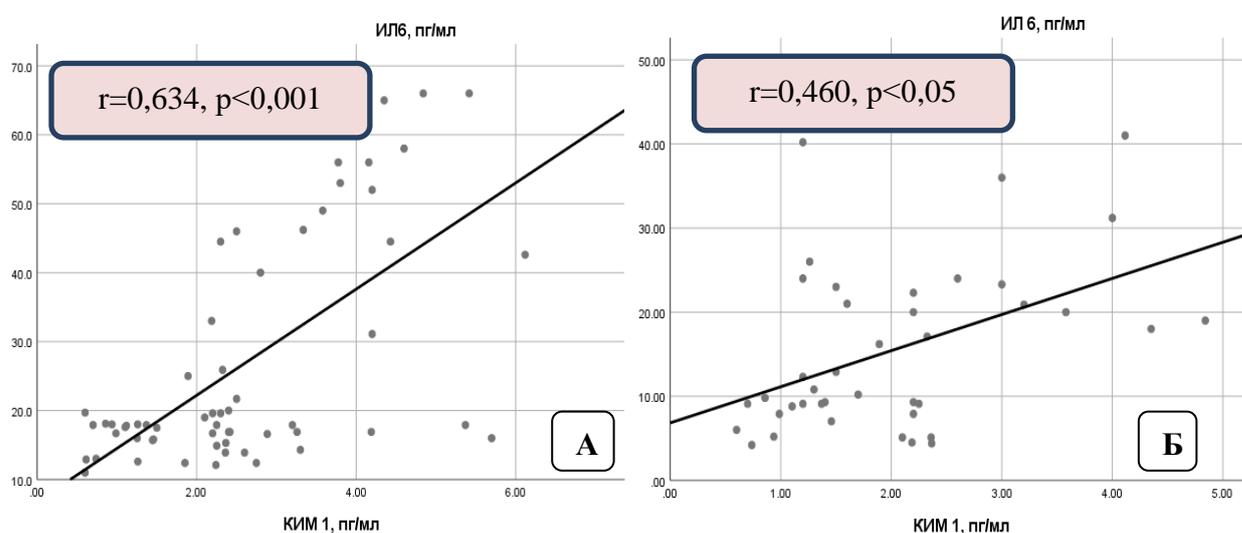


4.8-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари (А) ва ишемик касаллиги (Б) заминида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ-1 билан алфа ўсма некрози омилининг ўзаро боғлиқлиги.

Расм маълумотларига кўра, ревматик юрак нуқсонлари асосида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ-1 кўрсаткичлари билан алфа-ўНО ўртасида ўртача кучли ижобий корреляция қайд этилди ($r=0,624$;

$p < 0,001$). Хусусан, ишемик юрак касаллиги заминида ривожланган беморларда ҳам шунга ўхшаш боғлиқлик кузатилди ($r = 0,533$; $p < 0,01$). Олинган натижалар ревматик нуқсонлар фонида ривожланган СЮЕда яллиғланиш жараёнлари латент ҳолда кечишини ва ишемик юрак касаллигига нисбатан аниқроқ намоён бўлишини тасдиқлайди.

Қуйидаги 4.9-расмда ревматик юрак нуқсонлари ва ЮИК негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ-1 билан интерлейкин-6 нинг ўзаро боғлиқлиги келтирилган.

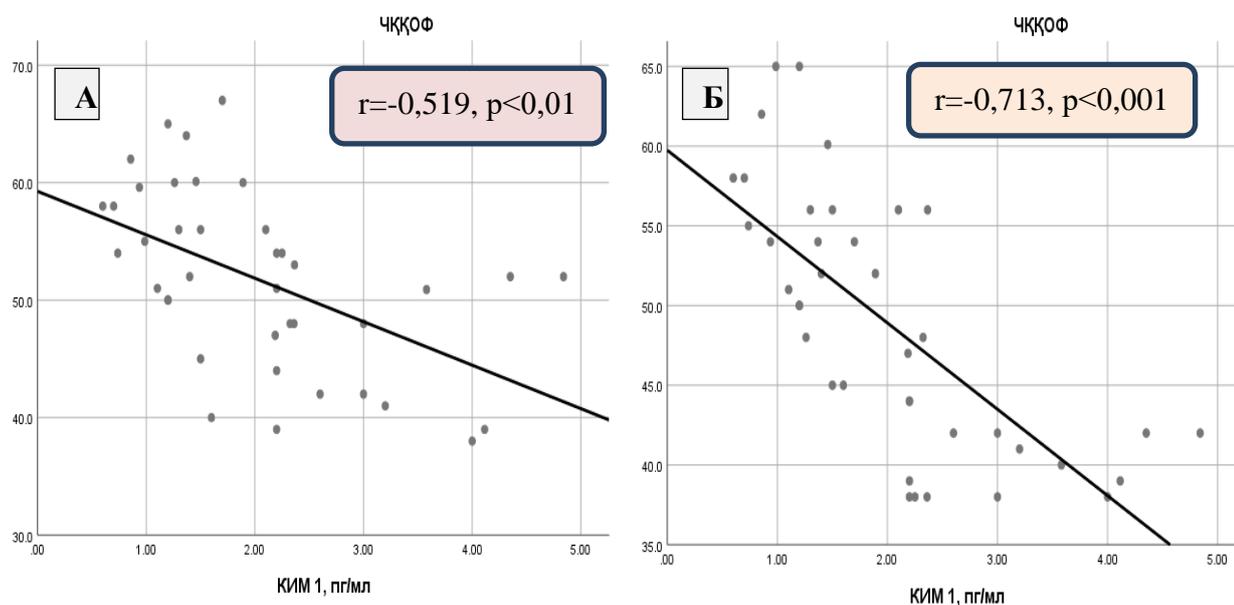


4.9-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари (А) ва ишемик касаллиги (Б) заминида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ-1 билан интерлейкин-6 нинг ўзаро боғлиқлиги.

4.9-расм маълумотларига кўра, ревматик нуқсонлар фонида шаклланган СЮЕ ҳолатларида КИМ-1 ва интерлейкин-6 кўрсаткичлари ўртасида кучли ижобий корреляция кузатилди ($r = 0,634$; $p < 0,001$). Ишемик юрак касаллиги билан боғлиқ беморларда эса ўртача кучга эга мусбат боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ($r = 0,460$; $p < 0,05$). Аниқланган кўрсаткичлар яллиғланиш жараёнининг яққол маркерларидан бири ҳисобланган интерлейкин-6 нинг ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ да мавжуд патологик жараён

буйрак проксимал каналчаларида фаол кечаётганини тасдиқловчи белгилардан бири ҳисобланади.

Кузатувимизда иштирок этган беморларда чап қоринчанинг қон отиш фракцияси ва КИМ-1 кўрсаткичи ўртасидаги боғлиқлик ҳам таҳлил қилинди. Унинг натижалари юрак функционал ҳолати ва буйрак проксимал каналчалари орасидаги ўзаро таъсирни баҳолаш имкониятини яратади. Аниқланган кўрсаткичлар 4.10-расмда келтирилган.



4.10-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари (А) ва ишемик касаллиги (Б) заминида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ-1 билан чап қоринча қон отиш фракцияси орасида ўзаро боғлиқлиги.

Расмда келтирилганидек, ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ-1 ва қоринча қон отиш фракцияси ўртасида ўртача кучли манфий ($r=-0,519, p<0,01$) ҳамда ЮИК негизида ривожланган беморларда кучли ($r=-0,713, p<0,001$) корреляцион боғлиқлик кузатилди. Бу иккинчи гуруҳ беморларда қон оқими кўрсаткичларидаги ўзгаришлар биринчи гуруҳга нисбатан кучлироқ кечишини ва оқибатда буйрак

каналчаларидаги ўзгаришлар КИМ-1 кўринишида яққол намоён бўлишини тасдиқлайди.

Олинган натижалар ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ да буйраклар дисфункцияси, хусусан каналчалардаги ўзгаришлар ривожланишида гипоксик жараёнлар ҳам етакчи ўрин тутишини аммо улар ЮИК негизида ривожланган беморларда етакчи аҳамиятга эгаллигини тасдиқлайди.

ХОТИМА

Сурункали юрак етишмовчилиги жахонда аҳоли орасида энг кўп тарқалган клиник синдром бўлиб, у қатор юрак - қон томир ва бошқа аъзолар касалликларининг сўнгги босқичи сифатида ўлим ҳамда ногиронликнинг асосий сабабларидан бири ҳисобланади [1; 336-б.]. Тасдиқланган маълумотларга кўра, Америка қўшма штатларининг 2,2% [85; 28-292-б, 129; 348-360-б.], Россия Федерациясининг 7% аҳолисида СЮЕ мавжудлиги аниқланган ва ушбу кўрсаткични ёш ўлғайган сайин ошиб бориш эҳтимоли юқори эканлиги кўрсатилган [23; 379-472-б.]. Европа мамлакатларида барча шифохонага ётқизилган беморларнинг 5% ни СЮЕ ги аниқланганлар ташкил этади.

Республикамизда СЮЕ нинг аҳоли популяциясида тарқалиши тўғрисида аниқ маълумотлар бўлмаса ҳам аммо унга олиб келувчи асосий ЮИК ва артериал гипертензиянинг кенг тарқалган. Шунининг илоҳотида олиб мамлакатимизда ҳам ушбу оғир асорат халқимиз орасида кўп учрашини тахмин қилиш мумкин.

Эпидемиологик ва популяцион текшириш натижалари ва буйрак фаолиятининг эрта, ҳатто, субклиник бузилишлари ҳам СЮЕ мавжуд беморлар унинг кескин ёмонлашувига олиб келиши тасдиқланган. Қатор муаллифларнинг маълумотларига кўра СЮЕда буйрак дисфункцияси креатинин, креатинин клиренси, хКФТ, цистатин С, микроальбинурия каби мезонларни қўллаган ҳолда 32-60 % ҳолатларда аниқланади [37; 4-12-б, 69; 6-12-б.].

СЮЕ буйрак дисфункциясини қўшилиши шифохонага ётиш ва қайта ётишлар ҳамда ўлимлар сонини кескин оширади [41; 1304-1317-б, 44; 137-157-б, 57; 117-136-б, 63; 259-272-б, 89; 99-116-б, 140; 35-41-б.].

Охириги йилларда буйрак функционал ҳолати ва юрак қон-томир касалликлар хавфини баҳолаш учун креатининга альтернатив маркер сифатида цистатин-С дан фойдаланиш тўғрисида қатор кузатувлар мавжуд [41; 1304-1317-б.]. Унинг миқдори креатининдан фарқли ўлароқ мушак

массасига боғлиқ эмас. Тана тузилиши стандарт бўлмаган мушак массаси кам ёки ортиқ ривожланган, болалар, қариялар, қандли диабетга чалинган беморлар, хомиладорларда ҳКФТни аниқроқ текширишга имкон яратади [62; 899-904-б, 84; 1354-1360-б, 165; 932-943-б.]. Кўп сонли текширишлардан кейин 1,73 м² тана сатҳига бир дақиқада ҳКФТ 90- 60 мл бўлганда цистати-С буйрақлар фаолиятини баҳолашда креатининга нисбатан, айниқса унинг яширин чегарасида яъни фракцияси енгил пасайган ҳолатларда ўта сезгир маркер эканлиги кўрсатиб ўтилган.

Сўнгги йилларда буйрак каналчаларидаги ўзгаришларни эрта баҳолашда унинг молекулаларини зарарланишини кўрсатувчи таркибида муцин ва иммуноглобулин доменлари бўлган Kiney Injury Molecule-1 (KIM-1) трансмембронал оқсилни аниқлашдан фойдаланиш тавсия этилган. Тажриба моделларида кўрсатилишича KIM-1 нинг ошиб кетиши буйрақларга ишемик таъсир билан боғлиқ ва ҳар доим ҳам қонда креатинин кўрсаткичларининг кўтарилиши билан бирга кечмайди. Қатор кузатувларга асосланган ҳолда KIM-1 буйрак каналчалари зарарланишининг эрта ва ишончли маркери сифатида қаралмоқда. Femke Wanaders ва ҳаммуаллифлар қандли диабет мавжуд бўлмаган лекин протеинурия аниқланган беморларда назорат гуруҳига нисбатан уни протеинурия кўрсаткичлари билан бевосита корреляцион боғлиқликда эканлиги ва ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари таъсирида ушбу боғлиқликни камайишини қайд этишган.

C.G. Jungbauer ва ҳаммуаллифлар (2014) буйрак каналчаларидаги ўзгаришлар унинг функционал ҳолати хали меъёрида бўлган беморларда кузатилишини KIM-1 ёрдамида аниқлаш мумкинлигини тавсия этишган. Юқоридагилардан келиб чиқиб KIM-1ни аниқлаш кардиоренал ўзгаришларнинг ишончли маркери ва қўшимча прогностик ахамиятга эга бўлган текшириш усули деб қараш мумкин [99; 1104-1110-б.]. Бинобарин, шундай экан СЮЕ да кузатиладиган буйрақлар дисфункциясини, хусусан, унинг каналчаларидаги ўзгаришларини эрта аниқлашда ушбу протеиндан фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

Баъзи кузатувларда α -ўсма некроз омили ва интерлейкинлар билан чакирилган яллиғланиш жараёнлари сурункали буйрак касаллиги да артериялардаги патобиологик жараёнларга таъсир кўрсатиб, шу орқали юрак қон-томир тизими ремоделланиш жараёнлари билан боғлиқлиги кўрсатилган.

Шу ўринда айрим муаллифлар буйраклар қон оқими ҳолати билан СЮЕ оқибати орасида боғлиқлик борлигини кўрсатишган. P.V. Ennezat ва ҳаммуаллифлар (2011) илк бор СЮЕ мавжуд беморларда буйрак қаршилиги индексини салбий прогностик аҳамиятини кўрсатишган. Бу қатор бошқа муаллифларнинг тадқиқотларида ҳам тасдиқланган. Ундан ташқари Россия популяциясида СЮЕ буйрак хажмий қон оқими кўрсаткичларини прагностик аҳамияти кўрсатилган.

Юқорида келтирилган таҳлиллар СЮЕ оқибати буйрак функционал ҳолати билан узвий боғлиқлигини тасдиқлайди. Бинобарин шундай экан буйрак дисфункцияси СЮЕ оғирлик даражасини ўзида акс эттиради. Уни СБК билан асоратланиши организмдан токсик моддаларни, хусусан оксидланган катехоламинлар, уремик токсинлар, сийдик кислотаси, юракка олдинги ва кейинги юкламани ошиши, камқонлик ривожланиши, калций-фосфор алмашинувининг бузилиши ва қатор метоболик ўзгаришлар билан боғлиқ бўлади ҳамда санаб ўтилган омиллар у ёки бу даражада ўз улушини қўшади. Олинган натижалар СЮЕ да буйраклар дисфункциясини аниқлашда, нафақат, ренал маркерлар балки ушбу аъзо гемодинамикасини баҳолаш ҳам муҳим аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди.

Юқорида қайд этилган СЮЕ да кузатиладиган буйракдаги ўзгаришлар уни ЮИК ва АГ негизида ривожланган ҳолатларида мукамалроқ ўрганилган ҳамда ушбу йўналишдаги тадқиқотлар давом этмоқда. Ўз навбатида ревматизм ва унинг оқибатида юзага келган юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ кузатиладиган буйракдаги ўзгаришлар тўғрисида мавжуд адабиётларда етарлича маълумотлар келтирилмаган.

Сўнгги 5 йилликда нафақат II тип қандли диабет балки СЮЕ даволашда глюкоза-натрий симпортер 2- тип селектив ингибиторининг юқори

самарадорлиги тўғрисида қатор тадқиқот натижалари эълон қилинган. 2016 йилда эълон қилинган 21 тадқиқотнинг метатаҳлилида II-III даражадаги юрак-томир етишмовчилигида дапаглифлозинни хавфсизлиги ўрганилган. Унга кўра препарат юрак-томир касалликлари хавфини, шифохонага ётишлар сони ва ўлим кўрсаткичларини камайтирган. [169; e37, 178; 1719-1725-б.].

Глюкоза-натрий ко-транспортори 2 тип селектив ингибитори вакили дапаглифлозинни кардиопротектив самараси тана вазнини, қон босими, альбуминурияни пасайиши, томирлар ремоделланишини секинлашиши, капиллар қон оқимини яхшиланиши, яллиғланиш олди цитокинлари секрециясини камайиши, эндотелия фаолиятини яхшиланиши, томир деворларини макрофаглар билан инфилтрациясини сусайиши, яллиғланиш – оксидланиш стресси камайиши оқибатида юрак, буйрак ва жигарда фиброз жараёнларини секинлашиши билан намоён бўлади [142; 751-759-б.]. Ушбу гуруҳидаги дориларнинг нефропротектив таъсири буйрак каналчаларидаги (гипертрофия ва чегараланган яллиғланишни камайтириши) ва коптокчаларидаги (гиперфилтрацияни, коптокчалар гипертензиясини ва альбуминурияни пасайтириши) қатор ижобий таъсирлари билан боғлиқ [167; 96-103-б.].

Кўпчилик кузатувлар ишемик юрак касаллиги ва артериал гипертензия асосида ривожланган СЮЕда ёки II тип қандли диабет билан кечаётган беморларда амалга оширилган. Аммо ревматизм туфайли шаклланган юрак нуқсонлари ва улар заминидан юзага келган СЮЕ ҳолатида буйракларда кузатиладиган ўзгаришлар, хусусан буйрак гемодинамикаси, функционал ҳолати ва каналчалардаги ўзгаришларга ушбу препаратларнинг таъсири тадқиқ этилмаган.

Илмий изланиш 2021–2023 йиллар давомида Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида даволанган ва юрак ревматик нуқсонлари асосида сурункали юрак етишмовчилиги ривожланган беморларда ўтказилди. Улар орасидан кузатувга қон зардобидан креатинин кўрсаткичлари Сўнгги 3 ой давомида меъёридан юқори бўлган ва унинг ёрдамида ҳисобланган $1,73\text{м}^2$ тана сатҳига ҳКФТ бир дақиқада 60-90 оралиғида бўлган беморлар олинди.

Илмий ишда қўйилган вазифаларнинг ечимини амалга ошириш мақсадида тадқиқод иши қўйидагича амалга оширилди. Тадқиқодга шифохона шароитида даволанган ва ундан сўнг кузатувга олинган 100 нафар СЮЕ мавжуд беморлар ўз розиликлари билан жалб қилиндилар. Биринчи гуруҳни 60 нафар ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган ва иккинчи гуруҳни 40 нафар ЮИК ва АГ оқибатида юзага келган СЮЕ мавжуд беморлар ташкил этдилар. Назорат гуруҳи сифатида 20 нафар соғлом шахслар кузатувга олинди. Биринчи гуруҳда ўртача ёш $46,1 \pm 1,3$ йилга тўғри келди, жинс бўйича тақсимланиши эса қўйидагича: 22 киши (36,6%) эркак ва 38 киши (63,4%) аёл. Иккинчи гуруҳнинг ўртача ёши $56,1 \pm 1,5$ га тенг, эркаклар 25 (62,5%) ва аёллар 15 (37,5%) нафардан иборат бўлди. Назорат гуруҳининг ўртача ёши $41,4 \pm 1,2$ га тенг бўлиб, уларнинг 10 (50 %) эркаклар ва 10 (50 %) аёллар эди.

Олдимизга қўйилган мақсад ва вазифалардан келиб чиқиб юқорида келтирилганидек беморлар СЮЕнинг функционал синфи даражаси инобатга олиниб натижалар турли хил комплекс стандарт муолажалардан олдин ва кейин ўрганилди ҳамда таҳлил қилинди. Барча беморларга СЮЕ стандарт давоси (ангиотензин айлантирувчи фермент ингибиторлари ёки ангиотензин рецепторлари антагонистлари, β блокаторлар, минералокортикоид рецепторлари антагонистлари ва кўрсатмалардан келиб чиқиб диуретиклар, юрак гликозидлари, антиаритмик воситалар) буюрилди. Шунингдек, ушбу гуруҳга юқорида қайд этилган стандарт даво комплексига глюкоза натрий котранспортори 2 тип ингибитори вакили эмпаглифлозин тавсия этилди.

Тадқиқотга жалб этилган барча кузатувдагиларда муолажалар бошланишидан олдин ва ундан 6 ой ўтгандан кейин умумклиник таҳлиллар ўтказилди. Шунингдек, олдимизга қўйилган мақсаддан келиб чиқиб КИМ-1 (Kidney Injury Molecula 1), α -ўсма некроз омили, интерлейкин-6 ва буйрак дисфункциясини солиштирма баҳолаш мақсадида қонда креатинин ва цистатин-С кўрсаткичлари аниқланди. Барча беморларда буйраклар гемодинамикасини баҳолаш мақсадида доплерография текшируви амалга оширилди.

Тадқиқотга жалб этилган барча кузатувдагиларда муолажалар бошланишидан олдин ва ундан 6 ой ўтгандан кейин умумклиник таҳлиллар ўтказилди. Шунингдек, олдимишга қўйилган мақсаддан келиб чиқиб КИМ-1 (Kidney Injury Molecula 1), α -ўсма некроз омили, интерлейкин-6 ва буйрак дисфункциясини солиштирма баҳолаш мақсадида қонда креатинин ва цистатин-С кўрсаткичлари аниқланди. Шунингдек, беморларда буйрақлар гемодинамикасини баҳолаш мақсадида доплерография текшируви амалга оширилди. Беморларда буйрак гемодинамикасини баҳолаш учун унинг асосий, сегментар ва бўлақлараро артериясида гемодинамик ўзгаришлар асос қилиб олинди.

Назорат гуруҳи, яъни соғлом шахсларда систолик қон оқиш тезлиги (PSV) асосий буйрак артериясида 97.8 ± 5.7 см/с, сегментар ва бўлақлараро артерияларда мос равишда $84,4 \pm 4,3$ ҳамда $64,3 \pm 4,6$ см/с эканлиги қайд этилди. Ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ беморларда систолик қон оқиш тезлиги мос равишда $68,4 \pm 3,4$ см/с, $57,6 \pm 2,2$ см/с ва $49,5 \pm 1,1$ см/с эканлиги аниқланди. Биринчи гуруҳдаги кўрсаткичлар назорат гуруҳи билан солиштирилганда юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) қайд этилди. Иккинчи, яъни ЮИК ва ГК негизида СЮЕ ривожланган беморлар PSV кўрсаткичлари мос равишда $75,6 \pm 4,2$ см/с ($p < 0,01$), $64,2 \pm 3,8$ см/с ($p < 0,001$) ҳамда $54,2 \pm 0,8$ см/с ($p < 0,001$) га тенг бўлди. Биринчи ва иккинчи гуруҳда барча буйрак артерияларида систолик қон оқими тезлиги сезиларли пасайганлиги кузатилди. Иккала гуруҳда олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда асосий ва сегментар артериялардаги қон оқиш тезлиги кўрсаткичларида ишончли фарқ ($P > 0,05$) аниқланмади. Бўлақлараро артерияларда систолик қон оқиш тезлигида юқори ишончли фарқ қайд этилди (мос равишда $49,5 \pm 1,1$ см/с ва $54,2 \pm 0,8$ см/с, $p < 0,001$). Ушбу ҳолатнинг асосий сабаби ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ да чап қоринча қон отиб бериш фракциясининг пасайиши ҳисобига юзага келадиган буйрақлардаги димланиш жараёнлари билан бир вақтда унга боғлиқ бўлмаган

алоҳида ревматизм оқибатида узок давом этувчи персистирланган яллиғланиш жараёнлари ҳам ҳисобланади.

Диастолик қон оқиш тезлиги (EDV) соғлом шахсларда барча буйрак артерияларида $34,3 \pm 3,8$ см/с эканлиги қайд этилди. Биринчи гуруҳ беморларида асосий буйрак артериясида қон оқиш тезлиги $17,6 \pm 1,1$ см/с, сегментар артерияда $8,9 \pm 1,0$ см/с ва бўлаклараро артерияда $3,96 \pm 0,4$ см/с бўлгани аниқланди. Бу натижалар назорат гуруҳи билан қиёс қилинганда статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ ($p < 0,001$) кўрсатди. Иккинчи гуруҳда ушбу кўрсаткичлар буйрак артерияларида мос равишда $21,92 \pm 2,5$ см/с ($p < 0,05$), $15,4 \pm 1,3$ см/с ($p < 0,01$) ва $5,42 \pm 0,5$ см/с ($p < 0,05$) га тенг бўлди. Биринчи ва иккинчи гуруҳда олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда асосий буйрак артерияси диастолик қон оқиш тезлигида ишончли фарқ аниқланмади, сегментар ($p < 0,001$) ва бўлаклараро артерияларда ($p < 0,05$) эса фарқлар ишончли бўлди.

Резистентлик индекси СЮЕ мавжуд беморларда буйрак гемодинамикасини баҳолашда муҳим доплер кўрсаткичларидан бири ҳисобланади. СЮЕ аксарият ҳолларда ренин-ангиотензин-алдостерон ва симпатик нерв тизмлари фаоллашганлиги сабабли тизимли ҳамда буйраклар томир қаршилигининг ошиши кузатилади. Ушбу ўзгаришлар вазоконструкцияга олиб келиб буйрак томирлари қаршилигини кўтарилишига сабаб бўлади. Шунингдек, СЮЕ да марказий веноз босимининг ошиши буйрак веналарида ҳам димланишга олиб келади. Бу ўз навбатида буйрак коптокчаларидаги босим градиентига таъсир кўрсатиб резистентлик индекси кўтарилишини юзага келтиради. СЮЕ да кузатиладган ушбу патофизиологик ўзгаришлар натижасида одатда буйрак томирларининг қаршилиги ошади. RI ни назорат қилиш буйрак етишмовчилигини ташхислаш, даволашни бошқариш ва ушбу гуруҳ беморларда патологик жараён оқибатини башорат қилишда ёрдам беради.

Кузатувимиздаги беморларда буйрак томирлари доплерографияси ёрдамида RI боҳоланганда назорат гуруҳида $0,74 \pm 0,04$ кўрсаткичларда

эканлиги аниқланди. Асосий буйрак артериясидаги RI биринчи гуруҳда $0,74 \pm 0,02$ га тенг бўлди, соғлом шахслар билан солиштирилганда ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,05$) ва иккинчи гуруҳда $0,71 \pm 0,03$ га тенг бўлиб, ишончли фарқ ($p > 0,05$) кузатилмади. Иккала гуруҳдаги кўрсаткичлар ўзаро солиштирма ўрганилганда фарқлар ишончли ($p > 0,05$) бўлмади.

Ревматик нуқсонлар негизда ривожланган СЮЕ мавжуд гуруҳда сегментар ва бўлақлараро артерияларда RI мос равишда $0,84 \pm 0,03$ ҳамда $0,92 \pm 0,04$ га тенг бўлди. Олинган натижалар назорат гуруҳи билан солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ ($p < 0,01$) аниқланди. Иккинчи гуруҳда RI сегментар артерияларда $0,79 \pm 0,02$ ва бўлақлараро артерияларда $0,90 \pm 0,03$ ни ташкил этиб ишончли фарқ қайд ($p < 0,05$) этилди.

Тадқиқотга жалб қилинган асосий гуруҳ беморларга таркибида глюкоза-натрий ко-транспортори 2 тип ингибитори эмпаглифлозин бўлган СЮЕ стандарт давоси олти ой давомида буюрилди. Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг буйрак гемодинамикаси кўрсаткичлари доплерография ёрдамида қайта баҳоланди.

Иккала гуруҳда ҳам даво муолажаларидан сўнг сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилди. Асосий буйрак артериясида систолик қон оқими тезлиги $68,4 \pm 3,4$ дан $78,5 \pm 3,2$ см/сек га $1,14$ мартаба яхшиланди ва ишончли ($p < 0,05$) фарқ аниқланди. ЮИК ва ГК негизда ривожланган СЮЕ мавжуд иккинчи гуруҳ беморларда $1,04$ мартаба яхшиланди ($75,6 \pm 4,2$ дан $82,4 \pm 3,6$ см/сек, $p > 0,05$). Диастолик қон оқиш тезлиги эса биринчи гуруҳда $17,6 \pm 1,1$ дан $23,6 \pm 1,8$ см/сек га ишончли ($p < 0,01$), иккинчи гуруҳда $21,92 \pm 2,5$ дан $26,4 \pm 1,6$ см/сек га ($p > 0,05$) ошди. Резистентлик индекси иккала гуруҳда ҳам бир хил 10% га яхшиланган бўлса ҳам ишончли фарқ ($p > 0,05$) кузатилмади.

Биринчи гуруҳда сегментар артерияларда систолик ва диастолик қон оқими тезлиги мос равишда $57,6 \pm 2,2$ дан $70,5 \pm 2,6$ см/сек га ва $8,9 \pm 1,0$ дан $16,9 \pm 1,1$ см/сек га ошди ва юқори ишончли фарқ қайд ($p < 0,001$) этилди. Резистентлик индекси эса даводан олдин $0,84 \pm 0,03$ ва кейин $0,76 \pm 0,02$ га 11% га яхшиланиб, ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди.

Иккинчи гуруҳда систолик қон оқими тезлиги даводан кейин $64,2 \pm 3,8$ дан $76,4 \pm 3,1$ га ($p < 0,05$), диастолик қон оқими тезлиги $15,4 \pm 1,3$ дан $19,1 \pm 1,2$ га ишончли ($p < 0,05$) ошди. Резистентлик индекси даво муолажаларидан сўнг 6% га яхшиланди (мос равишда $0,79 \pm 0,02$ дан $0,75 \pm 0,03$ га камайди, $p > 0,05$).

Бўлаклараро артерияларда систолик қон оқими тезлиги биринчи гуруҳда $49,5 \pm 1,1$ дан $56,3 \pm 0,9$ см/сек га 1,13 мартаба, иккинчи гуруҳда $54,2 \pm 0,8$ дан $60,5 \pm 1,0$ га 1,11 мартаба яхшиланди ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди. Диастолик қон оқими тезлиги иккала гуруҳда мос равишда $3,96 \pm 0,4$ дан $9,8 \pm 0,3$ см/сек га ва $5,42 \pm 0,5$ дан $10,89 \pm 0,6$ см/сек га ошиб, юқори ишончли фарқ қайд ($p < 0,001$) этилди. RI ревматик нуқсонлар негизида СЮЕ ривожланган беморларда $0,92 \pm 0,04$ дан $0,825 \pm 0,03$ га, 12 %, ЮИК ва ГК негизида СЮЕ ривожланган беморларда $0,90 \pm 0,03$ дан $0,82 \pm 0,02$ га 11 % га камайди. Иккала гуруҳда ҳам олинган натижалар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди.

Олинган ижобий натижалар натрий-глюкоза ко-транспорттери 2 тип ингибиторларининг нафақат юракнинг функционал ҳолати ва глюкоза алмашинувига балки бевосита буйрак коптокчларидаги шиш жараёнини камайтириб, ренин-ангиотензин тизимидаги ижобий ўзгаришлар келтириб чиқариши натижасида буйрак гемодинамикасига барқарорловчи таъсир кўрсатиши билан боғлиқ. Юқоридаги патофизиологик жараёнлар натижасида томирларда қаршилиқ камайиб, ренал гемодинамиканинг барқарорлашиши оқибатида нефропротектив ўзгаришлар, яъни буйрак маркерларининг яхшиланиши билан намоён бўлади.

Маълумки, СЮЕ да этиологик келиб чиқишидан қатъий назар организмда тизимли гипоксик ва яллиғланиш жараёнлари содир бўлади. Ушбу ҳолатларнинг буйракларда узоқ вақт давом этиши, нефронлар фаолиятига таъсир этади ва буйрак дисфункцияси ривожланишига сабаб бўлади. Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйраклар

гемодинамикасининг коптокчалар функционал ҳолати ва яллиғланиш маркерлари билан корреляцион боғлиқлигини солиштирма ўргандик.

Ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйрак гемодинамикасининг асосий кўрсаткичларидан бири бўлган резистентлик индекси билан чап қоринча қон отиш фракцияси ($r=-0,535$, $p<0,001$) ва ҳКФТ ўртасида ўртача кучли манфий ($r=-0,486$, $p<0,001$) корреляцион боғлиқлик аниқланди. Резистентлик индекси ҳамда яллиғланиш цитокинлари, хусусан, КИМ 1 ўртасида кучли ($r=0,640$, $p<0,001$), цистатин С билан ўртача кучли ($r=0,575$, $p<0,001$), альфа ЎНО ($r=0,372$, $p<0,05$) ва ИЛ 6 ($r=0,432$, $p<0,01$) билан кучсиз мафий корреляцион боғлиқликлар қайд этилди.

Систолик қон оқими тезлиги ва чап қоринча қон отиш фракцияси ўртасида кучсиз ($r=0,388$, $p<0,01$) мусбат боғлиқлик кузатилди, лекин ҳКФТ билан корреляцион боғлиқлик аниқланмади. Яллиғланиш цитокинларидан КИМ 1 ($r=-0,557$, $p<0,001$) ва цистатин С билан ўртача кучли ($r=-0,417$, $p<0,01$) манфий боғлиқлик қайд этилди. Интерлейкин-6 ва алфа ўсма некроз омили билан систолик қон оқими тезлиги орасида ишончли корреляцион боғлиқликлар аниқланмади. Диастолик қон оқими тезлиги ва чап қоринча қон отиш фракцияси ўртасида кучсиз ($r=0,357$, $p<0,01$) мусбат корреляция кузатилди. Яллиғланиш цитокинларидан КИМ 1 ($r=-0,422$, $p<0,001$) ва цистатин С билан ўртача кучли ($r=-0,358$, $p<0,01$) манфий корреляцион боғлиқлик қайд этилди.

СЮЕ мавжуд беморларда чап қоринча қон отиш фракцияси пасайиши буйракда гипоксик жараёнларни кучайтириб томирлар резистентлиги ошишига сабаб бўлади. Оқибатда ушбу жараёнлар нефронлар фаолиятига таъсир кўрсатиб, уларнинг ўлимига сабаб бўлади. Бу эса қонда буйрак маркерларинг ошиши ва ҳКФТ нинг пасайиши кўринишида намоён бўлади. Яллиғланиш цитокинларининг қон зардобида юқори бўлиши мушак типигаги артериялар, хусусан, буйрак артерияларининг эластиклигига салбий таъсир кўрсатиб, уларниг резистентлик индекси ошишига олиб келади. Юқоридаги

расмда келтирилганидек ушбу цитокинлардан КИМ-1 ва цистатин С томирлар резистентли ошишига кўпроқ таъсир кўрсатади. Олинган натижалар ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйраклар дисфункцияси ривожланишида нафақат ЧҚҚОФ ва ҳКФТ, балки яллиғланиш цитокинлари ҳам муҳим ўрин тутишини тасдиқлайди.

Шунингдек, тадқиқотимиздаги иккинчи, яъни ЮИК ва ГК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда корреляцион таҳлил натижаларини ҳам ўргандик. ЮИК ва ГК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйрак гемодинамикасининг асосий кўрсаткичларидан бири бўлган резистентлик индекси билан чап қоринча қон отиш фракцияси орасида кучли ($r=-0,621$, $p<0,001$) ва ҳКФТ ўртасида ўртача кучли манфий ($r=-0,419$, $p<0,01$) корреляцион боғлиқлик аниқланди. Резистентлик индекси ҳамда яллиғланиш цитокинлари, хусусан, КИМ 1 ўртасида кучли ($r=0,625$, $p<0,001$), цистатин С ($r=0,427$, $p<0,01$), альфа ЎНО ($r=0,513$, $p<0,01$) ва ИЛ 6 ($r=0,456$, $p<0,01$) билан ўртача кучли мафий корреляцион боғлиқликлар қайд этилди.

Ушбу гуруҳ беморларда систолик қон оқими тезлиги билан чап қоринча қон отиш фракцияси ва ҳКФТ билан корреляцион боғлиқлик аниқланмади. Яллиғланиш цитокинларидан КИМ 1 ($r=-0,423$, $p<0,01$) билан ўртача кучли ва цистатин С ($r=-0,362$, $p<0,01$), алфа ЎНО ($r=-0,346$, $p<0,01$) ҳамда ИЛ6 ($r=-0,379$, $p<0,01$) билан кучсиз манфий боғлиқлик қайд этилди. Диастолик қон оқими тезлиги ва чап қоринча қон отиш фракцияси ва ҳКФТ билан корреляцион боғлиқликлар кузатилмади. Цитокинлар таҳлилида фақат КИМ-1 кўрсаткичида ўртача даражадаги тескари корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ($r=-0,498$; $p<0,001$).

Олиб борилган корреляция таҳлили шуни тасдиқладики, ревматик нуқсонлар ва ЮИК фонида ривожланган СЮЕ ҳолатларида яллиғланиш жараёнларининг узоққа чўзилиши буйрак қон айланиши ва функционал ҳолатига манфий таъсир этади. Яллиғланиш маркерларидан КИМ-1 ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйрак томирларининг резистентлик индексига кучли таъсир қилиши аниқланди.

Шунингдек, ушбу гуруҳ беморларда чап қоринча қон отиш фракциясининг пасайиши буйрак гемодинамикасига ЮИК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларга нисбатан ишончли таъсир этиши тасдиқланди.

Маълумки, скелет мушаклари парчаланиши оқибатида юзага келадиган қон зардобидаги креатинин буйрак коптокчалари орқали эркин филтирланади. Шу сабабли унинг ёрдамида коптокчалар филтрацияси тезлигини баҳолаш мумкин. Ушбу усул амалиётга кенг қўлланилишга қарамасдан унинг қатор камчиликлари (беморлар вазнига, ёшига, жинсига, истеъмол қиладиган таом таркибига, мушаклар ҳолатига ва бошқалар) мавжуд ва унинг ёрдамида аниқланган ҳКФТ юқори ишончли ҳисобланмайди [126; 2135-2142-б.].

Шу сабабли Сўнгги йилларда ушбу мақсадда цистатин С дан фойдаланилади ва унинг ёрдамида аниқланган КФТ юқори ишончли ҳисобланади. Ундан ташқари ушбу маркернинг юрак қон-томир касалликларининг нохуш оқибатлари белгиси эканлиги турли гуруҳ беморларда олиб борилган кузатув натижаларида қайд этилган.

Юқоридагиларни инобатга олиб биз кузатувимиздаги беморларда даволаш самарадорлигининг ҳКФТ га таъсирини баҳолашда қондаги цистатин С кўрсаткичларидан фойдаландик. Даво бошланишидан олдин қон зардобида цистатин С даражаси ревматик нуқсонлар фонида ривожланган СЮЕга эга беморларнинг биринчи гуруҳида $2,97 \pm 0,2$ пг/мл, иккинчи гуруҳида эса $2,2 \pm 0,18$ пг/мл бўлиб, кўрсаткичлар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,01$). Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг биринчи гуруҳда $2,97 \pm 0,2$ дан $1,82 \pm 0,3$ пг/мл га ($p < 0,01$), иккинчи гуруҳда $2,2 \pm 0,18$ пг/мл дан $1,4 \pm 0,25$ пг/мл га ишончли ($p < 0,05$) камайди. СЮЕ жараёнида кузатиладиган тизимли яллиғланиш ҳамда оксидатив стресс цитокинлар миқдорининг кўпайишига олиб келади, ушбу ўзгаришлар эса буйрак функцияси бузилишини юзага чиқаради. Биз кузатувимиздаги беморларда буйрақлар дисфункциясини қон зардобидаги цистатин С ёрдамида СКD-EPI Cystatin C Equation (2021) формуласи ёрдамида ҳисобланган КФТ орқали баҳоладик.

хКФТ қийматлари даво бошланишидан олдин ревматик нуқсонлар ва ЮИК фонида ривожланган СЮЕ беморларида тегишлича $69,5 \pm 6,4$ ҳамда $64,2 \pm 4,8$ мл/дақ/ $1,73\text{м}^2$ деб қайд этилди. Солиштирма таҳлилда бу кўрсаткичлар орасида статистик аҳамиятли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). Биринчи гуруҳда хКФТ даво муолажаларининг олти ойидан сўнг $86,6 \pm 6,9$ мл/дақиқа/ $1,73\text{м}^2$ га ишончли ($p < 0,01$) ошди. ЮИК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда $84,3 \pm 5,7$ мл/дақиқа/ $1,73\text{м}^2$ га ишончли ($p < 0,05$) яхшиланди. Назорат гуруҳи, яъни соғлом шахсларда олти ойлик кузатув давомида хКФТ деярли ўзгаришсиз қолди, кузатувдан олдин $96,4 \pm 10,8$ ва олти ойдан кейин $95,3 \pm 9,1$ мл/дақиқа/ $1,73\text{м}^2$ ни ташкил этди. Кузутувимиздаги ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда хКФТ нинг иккинчи гуруҳ беморларга нисбатан ишончли ошиши қўлланилган даво муолажалари таъсирида буйрақлар оралиқ тўқимасида яллиғланиш ва шиш камайиши ҳамда томирлар қаршилигининг пасайиши оқибатида юзага келган.

СЮЕ мавжуд беморлардаги буйрақлар дисфункцияси ривожланишида каналчалардаги ўзгаришлар бирламчи аҳамиятга эга эканлиги тўғрисида қатор тадқиқотлар мавжуд. Унда жараёнлар баъзан коптокчалар филтрацияси тезлигининг пасаймаган ҳолатларида ҳам кузатилади ва уларнинг прогностик аҳамияти тўғрисида баъзи кузатувларда таъкидланган [128; 1752-1761-б.]. Буйрак каналчаларидаги ўзгаришларни кўрсатувчи маркерлардан бири нейтрофил желатиназа билан асоцирланган оқсил, липокаин (NGAL) ҳисобланади. Ушбу оқсил кўрчатгичлари буйрақда ишемия жараёнлари кузатилганда нейтрофилларда ва каналчалар эпителиал хужайраларида меъеридан ошиб кетади. KIM-1 шунга ўхшаш трансмембранал оқсил ҳисобланиб проксимал каналчаларнинг ишемик ёки нефротоксик зарарланишларида ажралади. Уларнинг ҳар иккаласи креатининдан фарқли ўлароқ ундан 48-72 соат олдин каналчаларнинг ўткир зарарланганлигидан далолат беради. Аммо ушбу оқсилнинг кардиоренал синдромни эрта аниқлаш ёки ўтказилаётган муолажалар самарадорлигини баҳолашдаги аҳамиятини ўрганишни давом эттириш мақсадга мувофиқ эканлиги қайд этилган.

Юқоридагиларни инобатга олиб тадқиқотга жалб қилинган беморларда эмпаглифлозин кўшиб ўтказилган даво муолажаларидан сўнг қон зардобида КИМ-1 кўрсаткичларини ўргандик. Даво муолажаларидан олдин қон зардобида КИМ-1 кўрсаткичлари биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда $2,63 \pm 0,18$ ва $2,01 \pm 0,16$ пг/мл ни ташкил этди ва улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди. Ушбу ўзгаришлар ревматизм билан касалланган беморларда яллиғланиш жараёнларининг узок вақт давом этишини тасдиқлайди. Даво муолажаларидан сўнг биринчи гуруҳда КИМ-1 кўрсаткичлари $2,63 \pm 0,18$ дан $1,74 \pm 0,2$ пг/мл га 1,5 мартаба камайди ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) қайд этилди. Иккинчи гуруҳда эса $2,01 \pm 0,16$ дан $1,42 \pm 0,2$ пг/мл га, 1,3 пасайиб, ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланди. Таққослаш натижалари шуни кўрсатдики, ревматик нуқсонлар асосида ривожланган СЮЕ ҳолатларида яллиғланиш жараёнлари кучлироқ ифода этилгани тасдиқланди. Беморлар қон зардобида КИМ-1 кўрсаткичларининг биринчи гуруҳда юқорилиги ревматизм негизида юзага келган СЮЕ да кардиоренал синдром ривожланиши буйрак проксимал каналчаларида бошланишини тасдиқлайди. Кейинроқ унга коптокчалардаги ўзгаришлар кўшилиб беморлар аҳволини янада оғирлашишига сабаб бўлади. Таркибида эмпаглифлозин бўлган стандарт даво муолажаларидан сўнг ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ да КИМ-1 кўрсаткичларининг юқори ишончли камайиши препаратнинг буйрак каналчаларига ижобий таъсир этишини яна бир бор тасдиқлайди. Бизнинг кузатувимиз ревматик юрак нуқсонлари негшизида ривожланган СЮЕ да глюкоза натрий ко-транспортори 2 тип ингибиторларини қўллаш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатади. Чунки улар буйрак проксимал каналчаларига таъсир кўрсатиб ундан ажралаётган КИМ-1 оксилени камайишига олиб келади.

Шунингдек, тадқиқотга жалб қилинган беморларда яллиғланиш цитокинлари алфа ЎНО ва ИЛ-6 кўрсаткичлари ҳам ўрганилди. Даво муолажаларидан олдин қон зардобида алфа ЎНО кўрсаткичлари биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда $56,4 \pm 3,6$ ва $39,6 \pm 3,3$ пг/мл ни ташкил этди ва

улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ ($p < 0,001$) қайд этилди. Даво муолажаларидан сўнг биринчи гуруҳда алфа ЎНО кўрсаткичлари $56,4 \pm 3,6$ дан $32,6 \pm 3,4$ пг/мл га $42,2$ % га камайди ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) аниқланди. Иккинчи гуруҳда эса $39,6 \pm 3,3$ дан $24,5 \pm 3,2$ пг/мл га, $38,1$ ишончли фарқ ($p < 0,01$) кузатилди.

Даво муолажалари бошланишидан олдин қон зардобида интерлейкин-6 концентрацияси ревматик нуқсонли СЮЕ беморларида $27,1 \pm 2,2$ пг/мл, иккинчи гуруҳда эса $16,3 \pm 1,5$ пг/мл бўлган ва улар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқ мавжудлиги аниқланган ($p < 0,01$). Даволашдан кейин биринчи гуруҳда кўрсаткич $27,1 \pm 2,2$ дан $14,6 \pm 2,4$ пг/мл га тушиб, $1,9$ баробар пасайиши юқори ишонч билан тасдиқланди ($p < 0,001$). Иккинчи гуруҳда эса интерлейкин-6 $16,3 \pm 1,5$ дан $9,6 \pm 1,6$ пг/мл га тушиб, $1,6$ баробар пасайиши статистик жиҳатдан аҳамиятли экани кўрсатилди ($p < 0,01$).

Қайд этилган ижобий ўзгаришлар нафақат комплекс муолажалар таркибига кирган эмпаглифлосиннинг самараси балки у билан бир қаторда ревматизм мавжуд беморларда тавсия этилган антиревматик дорилар таъсири билан ҳам боғлиқ.

КИМ-1 ва унинг бошқа кўрсаткичлар орасидаги корреляцион боғлиқликлар асосан ЮИК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда ўрганилган. Лекин ушбу боғлиқликлар ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда биз ўрганган адабиётларда қайд этилмаган. Шунинг билан олиб биз уни учинчи бобда келтирганимиздек нафақат, буйрак ичи гемодинамикаси, балки бошқа қатор, хусусан, интерлейкин-6, алфа ўсма некрози омили, цистатин С, коптокчалар филтрацияси тезлиги, чап қоринча қон отиш фракцияси билан боғлиқлик даражасини ўргандик.

Маълумки, қондаги цистатин С кўрсаткичлари коптокчалар зарарланиши маркерларидан бири ҳисобланади ва унинг тезлигини аниқлашда креатининга нисбатан қатор устунликларга эга. Бу икки маркер

орасидаги боғлиқликни ўрганиш буйракдаги патологик жараёнлар муштаракликда кечишини тасдиқлаш имкониятини яратади.

Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ-1 ва қондаги цистатин С ўртасида ўртача кучли мусбат ($r=0,544$, $p<0,001$) корреляцион боғлиқлик қайд этилди. Иккинчи гуруҳда эса кучли мусбат боғлиқлик ($r=0,749$, $p<0,001$) аниқланди. Бу ушбу маркерлар ўзаро бир бирини кучайтирувчи таъсир этишини, аммо жараён ЮИК мавжуд беморлар яққолроқ намоён бўлишини кўрсатди. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ-1 ва ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги ўртасида ўртача кучли манфий ($r=-0,468$, $p<0,01$) корреляцион боғлиқлик аниқланди. Юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган гуруҳда эса бу кўрсаткичлар ($r=-0,528$, $p<0,001$) ни ташкил этди.

Кейинги босқичда КИМ-1 билан яллиғланиш цитокинлари интерлейкин-6 ва алфа ўсма некрози омили ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар баҳоланди. Маълумки, ревматизм тизимли касаллик ҳисобланиб организмда барча аъзо тўқималарда яллиғланиш жараёнлари билан кечади. Ушбу нуқтаи назардан қайд этилган цитокинлар буйрак каналчалари зарарланишининг ишончли маркери ҳисобланади. Шу сабабли улар орасидаги боғлиқликни ўрганиш, буйрак каналчаларида яллиғланиш жараёнлари кечаётганлигини билвосита баҳолаш имкониятини яратади. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ-1 ва алфа ЎНО орасида ўртача кучли ($r=0,624$, $p<0,001$), ЮИК негизида ривожланган беморларда ($r=0,533$, $p<0,01$) ўртасида ҳам ўртача кучли мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланди. Бу кўрсаткичлар ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ яллиғланиш жараёнларининг латент даво этаётганлиги ва у ЮИК мавжуд беморларга нисбатан яққолроқ эканлигини тасдиқлайди. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ-1 билан интерлейкин-6 орасида кучли мусбат ($r=0,634$, $p<0,001$), ЮИК негизида ривожланган беморларда ($r=0,460$, $p<0,05$) ўртасида ҳам мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланди. Аниқланган кўрсаткичлар яллиғланиш жараёнининг

яққол маркерларидан бири ҳисобланган интерлейкин-6 нинг ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ да мавжуд патологик жараён буйрак проксимал каналчаларида фаол кечаётганини тасдиқловчи белгилардан бири ҳисобланади.

Кузатувимиз доирасида беморларда чап қоринча қон чиқариш фракцияси билан КИМ-1 кўрсаткичи ўртасидаги боғлиқлик ҳам ўрганилди. Унинг натижалари юрак функционал ҳолати ва буйрак проксимал каналчалари орасидаги ўзаро таъсирни баҳолаш имкониятини яратади. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ-1 ва қоринча қон отиш фракцияси ўртасида ўртача кучли манфий ($r=-0,519$, $p<0,01$) ҳамда ЮИК негизида ривожланган беморларда кучли ($r=-0,713$, $p<0,001$) корреляцион боғлиқлик кузатилди. Бу иккинчи гуруҳ беморларда қон оқими кўрсаткичларидаги ўзгаришлар биринчи гуруҳга нисбатан кучлироқ кечишини ва оқибатда буйрак каналчаларидаги ўзгаришлар КИМ-1 кўринишида яққол намоён бўлишини кўрсатади. Олинган натижалар ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ да буйраклар дисфункцияси, хусусан каналчалардаги ўзгаришлар ривожланишида гипоксик жараёнлар ҳам етакчи ўрин тутишини аммо улар ЮИК негизида ривожланган беморларда етакчи аҳамиятга эгаллигини тасдиқлайди.

ХУЛОСАЛАР

“Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ва унга глифлозинларнинг таъсирини баҳолаш” мавзусидаги илмий тадқиқотимиздан олинган натижалар асосида қуйидаги хулосалар олинди:

тадқиқотга жалб қилинган беморларда буйрак гемодинамикасининг асосий кўрсаткичи ҳисобланган резистентлик индекси (RI) биринчи гуруҳда асосий, сегментар ва бўлаклараро буйрак артерияларида мос равишда $0,74 \pm 0,02$, $0,84 \pm 0,03$, $0,92 \pm 0,04$ га, иккинчи гуруҳда $0,71 \pm 0,03$, $0,79 \pm 0,02$, $0,90 \pm 0,03$ ни ҳамда назорат гуруҳида $0,65 \pm 0,03$, $0,74 \pm 0,04$, $0,80 \pm 0,04$ га тенг бўлди. Улар назорат гуруҳига нисбатан солиштирилганда ($p < 0,01$) ишончли фарқлар қайд этилди. Сегментар ва бўлаклараро артериялардаги кўрсаткичлар биринчи гуруҳда иккинчига ($p < 0,05$) нисбатан юқори бўлди;

ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйрак томирлари RI чап қоринча қон отиш фракцияси ($r = -0,535$, $p < 0,001$) ва ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги билан ($r = -0,486$, $p < 0,01$) манфий, KIM-1 ($r = 0,640$, $p < 0,001$) билан мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланди. Бу кўрсаткичлар иккинчи гуруҳда мос равишда $r = -0,621$, ($p < 0,001$), $r = -0,419$, ($p < 0,001$) ва $r = 0,625$, ($p < 0,001$) га тенг бўлди;

буйрак проксимал каналчалари зарарланишининг ишончли маркери ҳисобланган KIM-1 кўрсаткичлари биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда $2,63 \pm 0,18$ ва $2,01 \pm 0,16$ пг/мл ни ташкил этди ($p < 0,05$). Ушбу ўзгаришлар ревматизм билан касалланган беморларда яллиғланиш жараёнларининг узок вақт яширин давом этишини тасдиқлайди. Даво муолажаларидан кейин кўрсаткичлар биринчи гуруҳда $1,74 \pm 0,2$ пг/мл га, 1,5 маротаба ($p < 0,001$), иккинчи гуруҳда эса $1,42 \pm 0,2$ пг/мл га, 1,3 маротаба ($p < 0,05$) яхшиланди. Бу глюкоза натрий ко-транспортори 2 тип ингибиторларининг буйрак проксимал каналчаларидаги ўзгаришларга ижобий таъсирини тасдиқлайди;

кузатувдаги биринчи ва иккинчи гуруҳ беморларда KIM-1 билан цистатин С ўртасида мос равишда $r = 0,544$ ($p < 0,001$) ҳамда $r = 0,749$ ($p < 0,001$),

алфа ЎНО билан $r=0,624$ ($p<0,001$) ва $r=0,533$ ($p<0,01$), интерлейкин-6 билан $r=0,634$ ($p<0,001$) ва $r=0,460$, $p<0,05$) мусбат, КИМ-1 ва ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги $r=-0,468$ ($p<0,01$) ва $r=-0,528$ ($p<0,001$) ҳамда чап қоринча қон отиш фракцияси ўртасида $r=-0,519$ ($p<0,01$) ва $r=-0,713$ ($p<0,001$) манфий корреляцион боғлиқлик кузатилди. Олинган натижалар биринчи гуруҳда каналчаларда яллиғланиш жараёнлари, иккинчи гуруҳда эса гипоксик ўзгаришлар етакчи ўрин тутишини тасдиқлайди;

ревматик нуқсонлар фонида ривожланган СЮЕ билан оғриган беморларда эмпаглифлозин (глюкоза-натрий симпортер 2 тур селектив ингибитори) иштирокидаги стандарт даво якунларида олинган ижобий самаралар ушбу дорининг нафақат юрак фаолиятига, балки яллиғланиш жараёнлари ва буйрак қон айланишига ҳам таъсир кўрсатиши билан изоҳланади. Буни интерлейкин-6 ва алфа ўсма некрози омилининг муолажалардан кейин ишончли ($p<0,001$) камайиши тасдиқлайди.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйрак томирлари доплерографияси ёрдамида унинг гемодинамикасини аниқлаш тавсия этилади. Бу ушбу гуруҳ беморларда ренал ўзгаришларни эрта ташхислаш имкониятини яратади;

2. Юракнинг ревматик нуқсонлари заминида шаклланган сурункали юрак етишмовчилиги ҳолатларида глюкоза-натрий симпортер 2 тур селектив ингибиторини ўз таркибида сақловчи стандарт даво усулини тавсия этиш муолажаларнинг натижавийлигини кучайтиради

Адабиётлар

1. Агеев, Ф. Т., Арутюнов, Г. П., Беленков, Ю. Н., и др. (2010). *Хроническая сердечная недостаточность*. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
2. Аниховская, И. А., Кубатиев, А. А., Салахов, И. М., и др. (2015). Динамика концентрации эндотоксина в сыворотке крови у больных с острым неосложнённым Q-инфарктом миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*, 59(3), 55–61.
3. Аниховская, И. А., Салахов, И. М., Яковлев, М. Ю. (2016). Кишечный эндотоксин и стресс в адаптации и старении. *Вестник Российской академии естественных наук*, (1), 19–24.
4. Безденежных А.В., Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Казачек Я.В., Барбараш О.Л. Функция почек и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через год после коронарного шунтирования *Российский кардиологический журнал* 2019; 24 (3) с. 39
5. Белялов Ф.И. Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017. - №13(3). – С. 409 - 415.
6. Васильева, М. П., Руденко, Т. Е., Кутырина, И. М., & Соломахина, Н. И. (2015). Цистатин С – новый маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив*, (6), 17–22.
7. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум. *Научно-практический журнал*. 2010; 5 (36): 23-31
8. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 2. Клинико-лабораторный консилиум. *Научно-практический журнал*. 2011; 1 (37): 27-38.
9. Вельков В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 3. Клинико-лабораторный консилиум. *Научно-практический журнал*. 2011; 2 (38):31-39.<http://www.diakonlab.ru/files>,
10. Вербицкая, В. С., Корпачева, О. В., & Храмых, Т. П. (2011). Дисфункция слизистой оболочки тонкой кишки в посттравматическом периоде ушиба сердца. *Политравма*, (3), 84–88.
11. Галеев, Ю. М. (2011). *Методы ядерной медицины в изучении патогенеза бактериальной транслокации абдоминального происхождения* (Автореферат диссертации доктора медицинских наук, специальность 14.01.13). Томск.
12. Главнова О.Б., Ярмолинская М.И., Сулова С.В., Боровик Н.В. Возможности использования цистатина С в диагностике различных

- заболеваний // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 4. — С. 40–47.
13. Голубева, Т. И., Медведева, И. В., & Трошина, И. А. (2017). Показатели уровня эндотоксина у пациентов с метаболическим синдромом. *Медицинская наука и образование Урала*, 18(2[90]), 25–28.
 14. Гриневич, В. Б., Ткачева, О. Н., Егшатын, Л. В., и др. (2015). Вклад кишечной микробиоты в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы). *Профилактическая медицина*, 18(1), 54–58.
 15. Гриневич, В. Б., Сас, Е. И., Денисов, Н. Л., & Ефимов, О. И. (2011). Хронический панкреатит: микробно-тканевой комплекс кишечника и системная воспалительная реакция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, (7), 13–17.
 16. Гриневич, В. Б., Сас, Е. И., Кравчук, Ю. А., и др. (2011). Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Российский медицинский журнал (РМЖ)*, 19(5), 293–298.
 17. Дильдабекова А.С. Цистатин С в диагностике острых и хронических повреждениях почек//Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - № 11-1. - С. 66 -70
 18. Золотова, Н. А., & Макарова, О. В. (2016). Барьерная роль муцинов толстой кишки в норме и при язвенном колите. *Клиническая и экспериментальная морфология*, 19(3), 69–74.
 19. Карпов, Ю. А., & Гендлин, Г. Е. (2012). Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина на разных этапах сердечно-сосудистого континуума — фокус на валсартан. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 27–31.
 20. Костенко, В. А., Арискина, О. Б., Осипова, И. В., и др. (2014). Активация системного воспаления и нейрогормональный дисбаланс как возможные предикторы негативного прогноза у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью. *Скорая медицинская помощь*, 15(4), 74–76.
 21. Кубышкина, Н. А., Гайворонская, В. В., & Апчел, В. Я. (2014). Эндотоксин-индуцированные изменения функциональной активности лимфатических сосудов. *Вестник Российской военно-медицинской академии*, (3[47]), 155–159.
 22. Лобов, Г. И., & Панькова, М. Н. (2016). Предсердный натрийуретический пептид ингибирует спонтанную сократительную деятельность лимфатических узлов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 161(2), 177–180.
 23. Мареев, В. Ю., Агеев, Ф. Т., & Арутюнов, Г. П. (2013). Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал «Сердечная недостаточность»*, 14(7), 379–472.

24. Медведева, Е. А., Шилева, Н. В., и др. (2017). Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*, 141(1), 136–141.
25. Одинак, М. М., Гриневич, В. Б., Сас, Е. И., & Ефимов, О. И. (2011). Микробно-тканевой комплекс кишечника и метаболический синдром у пациентов с ишемическим инсультом: возможности пребиотической коррекции. *Вестник Российской военно-медицинской академии*, (2[34]), 119–124.
26. Панькова, М. Н., & Лобов, Г. И. (2013). Ингибиторный эффект интерлейкина-1 β на сократительную деятельность гладких мышц капсулы лимфатических узлов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 12(3[47]), 53–56.
27. Егорова, Е. Н., Кузьмина, М. И., Мазур, В. В., и др. (2012). Способ определения венозного застоя по большому кругу кровообращения у больных хронической сердечной недостаточностью (Патент РФ № 2449289). Тверская государственная медицинская академия.
28. Резник, Е. В. (2011). *Почки как орган-мишень при хронической сердечной недостаточности*. Lamber.
29. Резник, Е. В., Гендлин, Г. Е., Хрипун, А. И., и др. (2010). Функциональное состояние почек, экскреция альбумина с мочой и почечная гемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*, 12(4), 275–286.
30. Резник, Е. В., Гендлин, Г. Е., Гущина, В. М., и др. (2010). Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*, 12(1), 13–24.
31. Резник, Е. В., & Никитин, И. Г. (2019). Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология. *Архивъ внутренней медицины*, (1[45]), 4–14.
32. Симбирцев, А. С. (2013). Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*, 13(3), 18–41.
33. Симбирцева, А. С., Былова, Н. А., Арутюнов, А. Г., и др. (2017). Прогностическая роль композиции тела у пациентов с пневмонией на фоне декомпенсации ХСН. *Кардиология*, 57(S2), 343–350.
34. Смирнов, А. В., Шилов, Е. М., & Добронравов, В. А. (2012). *Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению*. Санкт-Петербург: Левша.

35. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. (2020). *Российский кардиологический журнал*, 25(11), 201–250.
36. Строков, А. Г., Поз, Я. Л., Попцов, В. Н., Шевченко, А. О., & Шмерко, Н. П. (2017). Цистатин С в диагностике острого повреждения почек после трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, (1), 17–21.
37. Ткаченко, Е. И., Боровкова, Н. Ю., & Буянова, М. В. (2019). Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. *Кардиология. Терапия*, (2[157]), 4–12.
38. Ткаченко, Е. И., Ситкин, С. И., Орешко, Л. С., & Медведева, О. И. (2016). Трофологические аспекты ноосферогенеза. К 90-летию со дня рождения А. М. Уголева. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2(126), 4–13.
39. Фальчук, Е. Л., & Марков, А. Г. (2015). Изучение барьерных характеристик эпителия пейеровых бляшек крысы. *Вестник СПбГУ. Серия 3. Биология*, (3), 75–86.
40. Alosco, M. L., Gunstad, J., Jerskey, B. A., Xu, X., Clark, U. S., Hassenstab, J., ... Sweet, L. H. (2013). The adverse effects of reduced cerebral perfusion on cognition and brain structure in older adults with cardiovascular disease. *Brain and Behavior*, 3(6), 626–636.
41. House, A. A., Wanner, C., Sarnak, M. J., Piña, I. L., McIntyre, C. W., Komenda, P., ... McCullough, P. A. (2019). KDIGO executive conclusions. *Kidney International*, 95(6), 1304–1317.
42. Askoxylakis, V., Thieke, C., Pleger, S. T., et al. (2010). Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*, 10, 105, 2–8.
43. Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., ... Wang, J. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 690–703.
44. Bagshaw, S. M., Hoste, E. A., Braam, B., et al. (2013). Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. *Contributions to Nephrology*, 182, 137–157.
45. Bagshaw, S. M., & Cruz, D. N. (2010). Epidemiology of cardiorenal syndromes. *Contributions to Nephrology*, 165, 68–82.
46. Beaton, A., Okello, E., Engelman, D., Grobler, A., Scheel, A., DeWyer, A., ... Sable, C. (2019). Determining the impact of Benzathine penicillin G prophylaxis in children with latent rheumatic heart disease (GOAL trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *American Heart Journal*, 215, 95–105.
47. Bink, D. I., Ritz, K., Aronica, E., van der Weerd, L., & Daemen, M. J. A. P. (2013). Mouse models to study the effect of cardiovascular risk factors on

- brain structure and cognition. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33(11), 1666–1684.
48. Bock, J. S., & Gottlieb, S. S. (2010). Cardiorenal syndrome. *Circulation*, 121(23), 2592–2600.
 49. Bongartz, L. G., Braam, B., Gaillard, C. A., et al. (2012). Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 303(9), F1253–F1263.
 50. Çakır, H., Kanat, S., Çakır, H., & Tenekecioglu, E. (2022). Lower serum fetuin-A levels are associated with a higher ten-year mortality risk in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 118(1), 14–21.
 51. Canales, M. T., Blackwell, T., Ishani, A., Taylor, B. C., Hart, A., Barrett-Connor, E., ... Ensrud, K. E. (2016). Estimated GFR and mortality in older men: Are all eGFR formulae equal? *American Journal of Nephrology*, 43(5), 325–333.
 52. Canney, M., Sexton, D. J., O’Connell, M. D. L., Kenny, R. A., Little, M. A., & O’Seaghdha, C. M. (2017). Kidney function estimated from cystatin C, but not creatinine, is related to objective tests of physical performance in community-dwelling older adults. *Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 72(11), 1554–1560.
 53. Chen, S., Tang, Y., & Zhou, X. (2019). Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: A meta-analysis. *Bioscience Reports*, 39(5), BSR20181761.
 54. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054–e1091.
 55. Ciccarelli M, Dawson D, Falcao-Pires I, Giacca M, Hamdani N, Heymans S, Hooghiemstra A, Leeuwis A, Hermkens D, Tocchetti CG, van der Velden J, Zacchigna S, Thum T. Reciprocal organ interactions during heart failure: a position paper from the ESC Working Group on Myocardial Function. *Cardiovasc Res*. 2021 Nov 1;117(12):2416-2433.
 56. Conaway, E. A. (2017). Inhibition of inflammatory gene transcription by IL-10 is associated with rapid suppression of lipopolysaccharide-induced enhancer activation. *The Journal of Immunology*, 198(7), 2906–2915. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601929>
 57. Cruz, D. N., Schmidt-Ott, K. M., Vescovo, G., et al. (2013). Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: Work group statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to Nephrology*, 182, 117–136. <https://doi.org/10.1159/000349966>
 58. Damman, K.; Valente, M.A.; Voors, A.A.; O’Connor, C.M.; Van Veldhuisen, D.J.; Hillege, H.L. Renal impairment, worsening renal function,

- and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014, 35, 455–469.
59. Damman, K., Masson, S., Hillege, H. L., Voors, A. A., van Veldhuisen, D. J., Rossignol, P., Proietti, G., Barbuzzi, S., Nicolosi, G. L., Tavazzi, L., Maggioni, A. P., & Latini, R. (2013). Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*, 1(5), 417–424. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.04.006>
 60. Damman, K., van Veldhuisen, D. J., Navis, G., Vaidya, V. S., Smilde, T. D., Westenbrink, B. D., Bonventre, J. V., Voors, A. A., & Hillege, H. L. (2010). Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart*, 96(16), 1297–1302. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.196485>
 61. Desai, A. S., Vardeny, O., Claggett, B., et al. (2017). Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiology*, 2(1), 79–85. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4733>
 62. Dike B. Ojji, Lionel H. Opie, Sandrine Lecour, Lydia Lacerda, Olusoji Adeyemi, Karen Sliwa. Relationship Between Left Ventricular Geometry and Soluble ST2 in a Cohort of Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2013. – Vol. 15. - No12. – P. 899-904.
 63. Di Lullo, L., House, A., Gorini, A., et al. (2015). Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Failure Reviews*, 20(3), 259–272. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9460-9>
 64. Dolenc, J., Šebeštjen, M., Vrtovec, B., et al. (2014). Pulmonary hypertension in patients with advanced heart failure is associated with increased levels of interleukin-6. *Biomarkers*, 19(5), 385–390. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.919956>
 65. Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971–11975.
 66. Driver TH, Katz R, Ix JH, Magnani JW, Peralta CA, Parikh CR, Fried L, Newman AB, Kritchevsky SB, Sarnak MJ, Shlipak MG, Health ABC Study. Urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) as risk markers for heart failure in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis* 2014;64:49–56.
 67. Düsing, P.; Zietzer, A.; Goody, P.R.; Hosen, M.R.; Kurts, C.; Nickenig, G.; Jansen, F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: Pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J. Mol. Med.* 2021, 99, 335–348.
 68. Dzenkeviciute V., Sapoka V., Kasiulevicius V. et al. Value of Duke treadmill score in predicting coronary artery lesion and the need for revascularization // *Polish Heart Journal*. — 2017. — Vol. 75(5). — P. 439-444.

69. Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Sliziuk V. et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2016; 6–12.
70. Einwoegerer, C. F., & Domingueti, C. P. (2018). Association between increased levels of cystatin C and the development of cardiovascular events or mortality: A systematic review and meta-analysis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 111(6), 796–807. <https://doi.org/10.5935/abc.20180218>
71. Ferro, D., van den Brink, H., Amier, R., van Buchem, M., de Bresser, J., Bron, E., Brunner-La Rocca, H. P., Hooghiemstra, A., Marcks, N., van Rossum, A., & Biessels, G. J. (2020). Cerebral cortical microinfarcts: A novel MRI marker of vascular brain injury in patients with heart failure. *International Journal of Cardiology*, 310, 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.02.046>
72. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014; 35: 416–418.
73. Flores-Blanco P.J., Lopez-Cuenca A., Januzzi J.L., Marin F., Sanchez-Martinez M., Quintana-Giner M. et al. Comparison of risk prediction with the CKD-EPI and MDRD equations in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // *Clin Cardiol.* – 2016. – Vol. 39. – P. 507 - 15.
74. Freise, C.; Schaefer, B.; Bartosova, M.; Bayazit, A.; Bauer, U.; Pickardt, T.; Berger, F.; Rasmussen, L.M.; Jensen, P.S.; Laube, G.; et al. Arterial tissue transcriptional profiles associate with tissue remodeling and cardiovascular phenotype in children with end-stage kidney disease. *Sci. Rep.* 2019, 9, 10316.
75. Frey, A., Sell, R., Homola, G. A., Malsch, C., Kraft, P., Gunreben, I., ... Stoll, G. (2018). Cognitive deficits and related brain lesions in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*, 6(7), 583–592. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006>
76. Frías, J. P., Guja, C., Hardy, E., et al. (2016). Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): A 28-week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(12), 1004–1016. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30267-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30267-4)
77. Fulster, S., Tacke, M., Sandek, A., Ebner, N., Tschope, C., Doehner, W., ... von Haehling, S. (2013). Muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *European Heart Journal*, 34(7), 512–519. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs381>
78. Gallagher, R., Sullivan, A., Burke, R., Hales, S., Gillies, G., Cameron, J., ... Tofler, G. (2013). Mild cognitive impairment, screening, and patient

- perceptions in heart failure patients. *Journal of Cardiac Failure*, 19(9), 641–646. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.08.003>
79. Garcia-Carretero, R., Vigil-Medina, L., Barquero-Perez, O., Goya-Esteban, R., Mora-Jimenez, I., Soguero-Ruiz, C., & Ramos-Lopez, J. (2017). Cystatin C as a predictor of cardiovascular outcomes in a hypertensive population. *Journal of Human Hypertension*, 31(12), 801–807. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.60>
80. Garcia-Donaire, J. A., & Ruilope, L. M. (2011). Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum. *International Journal of Nephrology*, 2011, 975782. <https://doi.org/10.4061/2011/975782>
81. Garnham, J. O., Roberts, L. D., Caspi, T., Al-Owais, M. M., Bullock, M., Swoboda, P. P., ... Witte, K. K. (2020). Divergent skeletal muscle mitochondrial phenotype between male and female patients with chronic heart failure. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(1), 79–88. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12484>
82. Gathright, E. C., Dolansky, M. A., Gunstad, J., Josephson, R. A., Moore, S. M., & Hughes, J. W. (2019). Examination of attention, executive function, and memory as predictors of mortality risk in adults with systolic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 18(8), 729–735. <https://doi.org/10.1177/1474515119852661>
83. Geng, J., Qiu, Y., Qin, Z., & Su, B. (2021). The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 19, 105. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02782-3>
84. Glean, A. A., Ferguson, S. K., Holdsworth, C. T., et al. (2015). Effects of nitrite infusion on skeletal muscle vascular control during exercise in rats with chronic heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 309(8), H1354–H1360. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00473.2015>
85. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., et al. (2014). Heart disease and stroke statistics—2014 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 129(3), e28–e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
86. Gomes, A. C., Falcão-Pires, I., Pires, A. L., Brás-Silva, C., & Leite-Moreira, A. F. (2013). Rodent models of heart failure: An updated review. *Heart Failure Reviews*, 18(2), 219–249. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9318-4>
87. Grote Beverborg, N., van Veldhuisen, D. J., & van der Meer, P. (2018). Anemia in heart failure: Still relevant? *JACC: Heart Failure*, 6(3), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.017>
88. Grune, T., Sommerburg, O., & Siems, W. G. (2000). Oxidative stress in anemia. *Clinical Nephrology*, 53(Suppl 1), S18–S22.

89. Haase, M., Muller, C., Damman, K., et al. (2013). Pathogenesis of cardiorenal syndrome type 1 in acute decompensated heart failure: Workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contributions to Nephrology*, 182, 99–116. <https://doi.org/10.1159/000349965>
90. Hainsworth, A. H., Allan, S. M., Boltze, J., Cunningham, C., Farris, C., Head, E., ... Troen, A. M. (2017). Translational models for vascular cognitive impairment: A review including larger species. *BMC Medicine*, 15, 16. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0780-3>
91. Hassell, M. E. C., Nijveldt, R., Roos, Y. B. W., Majoie, C. B. L., Hamon, M., Piek, J. J., & Delewi, R. (2013). Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nature Reviews Cardiology*, 10(12), 696–706. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.140>
92. Hatamizadeh, P., Fonarow, G. C., & Budoff, M. J., et al. (2013). Cardiorenal syndrome: Pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nature Reviews Nephrology*, 9(2), 99–111. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.279>
93. Hawkins, N. M., Petrie, M. C., Macdonald, M. R., Jhund, P. S., Fabbri, L. M., Wikstrand, J., & McMurray, J. J. V. (2011). Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: The quandary of beta-blockers and beta-agonists. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(21), 2127–2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.026>
94. Helmersson-Karlqvist, J., Arnlov, J., & Larsson, A. (2016). Cystatin C-based glomerular filtration rate associates more closely with mortality than creatinine-based or combined glomerular filtration rate equations in unselected patients. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(16), 1649–1657. <https://doi.org/10.1177/2047487316647185>
95. Hill, D. A., & Artis, D. (2010). Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annual Review of Immunology*, 28, 623–667. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101330>
96. Hooghiemstra, A. M., Leeuwis, A. E., Bertens, A. S., Biessels, G. J., Bots, M. L., Brunner-La Rocca, H. P., ... Heart-Brain Connection Consortium. (2019). Frequent cognitive impairment in patients with disorders along the heart-brain axis. *Stroke*, 50(12), 3369–3375. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025692>
97. Hopps, E., Lo Presti, R., & Caimi, G. (2017). Metalloproteases in arterial hypertension and their trend after antihypertensive treatment. *Kidney and Blood Pressure Research*, 42(2), 347–357. <https://doi.org/10.1159/000478130>
98. Hoskova, L., Franekova, J., Malek, I., et al. (2016). Comparison of cystatin C and NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after heart

- transplantation. *Annals of Transplantation*, 21, 329–335. <https://doi.org/10.12659/AOT.898512>
99. Jungbauer, C. G., Birner, C., Jung, B., Buchner, S., Lubnow, M., von Bary, C., ... Luchner, A. (2011). Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: Possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *European Journal of Heart Failure*, 13(10), 1104–1110. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr076>
 100. Jung S, Bosch A, Kolwelter J, Striepe K, Kannenkeril D, Schuster T, Ott C, Achenbach S, Schmieder RE. Renal and intraglomerular haemodynamics in chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):1562-1570,
 101. Kaesler, N.; Babler, A.; Floege, J.; Kramann, R. Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins* 2020, 12, 161
 102. Damman, K., Masson, S., Hillege, H. L., et al. (2011). Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *European Heart Journal*, 32(21), 2705–2712. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr254>
 103. Kim, H. J., & Vaziri, N. D. (2010). Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 298(3), F662–F671. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00421.2009>
 104. Kim, H. Y., Yoo, T. H., Hwang, Y., Lee, G. H., Kim, B., Jang, J., ... Cho, J. Y. (2017). Indoxyl sulfate (IS)-mediated immune dysfunction provokes endothelial damage in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Scientific Reports*, 7, 3057. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03361-5>
 105. Kim, S., Hwang, S., Jang, H. R., et al. (2019). Creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rate slopes for the prediction of kidney outcome: A comparative retrospective study. *BMC Nephrology*, 20(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1384-6>
 106. Kingué, S., Ba, S. A., Balde, D., Diarra, M. B., Anzouan-Kacou, J. B., Anisubia, B., ... Working Group on Tropical Cardiology of the Société française de cardiologie. (2016). The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 109(5), 321–329. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.12.004>
 107. Kinross, J. M., Darzi, A. W., & Nicholson, J. K. (2011). Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Medicine*, 3, 14. <https://doi.org/10.1186/gm228>
 108. Kumar, U., Wettersten, N., & Garimella, P. S. (2019). Cardiorenal syndrome: Pathophysiology. *Cardiology Clinics*, 37(3), 251–265. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.001>
 109. Lachowska, K., & Gruchala, M. (2016). Cardio-renal syndrome—Definition, mechanism, clinical problems. *Folia Cardiologica*, 11(2), 119–127. <https://doi.org/10.5603/FC.a2016.0021>

110. Lees, J. S., Welsh, C. E., Celis-Morales, C. A., Mackay, D., Lewsey, J., Gray, S. R., ... Jhund, P. S. (2019). Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nature Medicine*, 25(11), 1753–1760. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0627-8>
111. Leeuwis, A. E., Benedictus, M. R., Kuijer, J. P. A., Binnewijzend, M. A. A., Hooghiemstra, A. M., Verfaillie, S. C. J., ... van der Flier, W. M. (2016). Lower cerebral blood flow is associated with impairment in multiple cognitive domains in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 13(5), 531–540. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.007>
112. Lekawanvijit, S. (2018). Cardiotoxicity of uremic toxins: A driver of cardiorenal syndrome. *Toxins*, 10(9), 352. <https://doi.org/10.3390/toxins10090352>
113. Li, B., Rong, J., Wang, B., et al. (2020). Cystatin C-based renal function in predicting the long-term outcomes of chronic total occlusion after percutaneous coronary intervention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 586181. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.586181>
114. Lim, Y. J., Sidor, N. A., Tonial, N. C., Che, A., & Urquhart, B. L. (2021). Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutic targets. *Toxins*, 13(2), 142. <https://doi.org/10.3390/toxins13020142>
115. Liu, M., Mao, C., Li, J., et al. (2017). Effects of the Activin A–Follistatin system on myocardial cell apoptosis through the endoplasmic reticulum stress pathway in heart failure. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 374. <https://doi.org/10.3390/ijms18020374>
116. Luft, F. C. (2021). Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiologica*, 231(1), e13479. <https://doi.org/10.1111/apha.13479>
117. Lyngbakken, M. N., Myhre, P. L., Rosjo, H., & Omland, T. (2019). Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 56(1), 33–60. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1525335>
118. Macchia, A., Rodriguez Moncalvo, J. J., Kleinert, M., Comignani, P. D., Gimeno, G., Arakaki, D., Tognoni, G. (2012). Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *European Respiratory Journal*, 39(1), 51–58. <https://doi.org/10.1183/09031936.00156010>
119. Macdougall, I. C. (2019). Intravenous iron use in the care of patients with kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(10), 1528–1530. <https://doi.org/10.2215/CJN.00940119>
120. Magi, S., Nasti, A. A., Gratteri, S., et al. (2015). Gram-negative endotoxin lipopolysaccharide induces cardiac hypertrophy: Detrimental role of Na(+)-Ca(2+) exchanger. *European Journal of Pharmacology*, 746, 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.032>
121. Maggioni, A. P., et al. (2013). Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-

- Term Registry. *European Journal of Heart Failure*, 15(11), 1173–1184. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft134>
122. McAlister, F. A., Ezekowitz, J., Tarantini, L., Squire, I., Komajda, M., Bayes-Genis, A., ... Poppe, K. K. (2012). Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: Impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circulation: Heart Failure*, 5(3), 309–314. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965384>
 123. McClean, M., Buzkova, P., Budoff, M., Estrella, M., Freiberg, M., Hodis, H. N., ... Gupta, S. (2020). Cystatin C-based estimation of glomerular filtration rate and association with atherosclerosis imaging markers in people living with HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 85(4), 466–469. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002467>
 124. McCullough, P. A. (2021). Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney International Supplements*, 11(1), 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.11.005>
 125. Mentz, R. J., & O'Connor, C. M. (2016). Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 13(1), 28–35. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.134>
 126. Metra, M., Cotter, G., Gheorghiade, M., Dei Cas, L., & Voors, A. A. (2012). The role of the kidney in heart failure. *European Heart Journal*, 33(17), 2135–2142. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr494>
 127. Mezzasoma, L., Antognelli, C., & Talesa, V. N. (2017). A novel role for brain natriuretic peptide: Inhibition of IL-1 β secretion via downregulation of NF-kB/Erk 1/2 and NALP3/ASC/Caspase-1 activation in human THP-1 monocyte. *Mediators of Inflammation*, 2017, 5858315. <https://doi.org/10.1155/2017/5858315>
 128. Michael, H., Prasad, D., Anja, H.-F., et al. (2011). The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(17), 1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.11.043>
 129. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., et al. (2016). Executive summary: Heart disease and stroke statistics—2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), 447–454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
 130. Nava, E., & Llorens, S. (2016). The paracrine control of vascular motion: A historical perspective. *Pharmacological Research*, 113, 125–145. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.020>
 131. Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Guyton, R. A., ... Sorajja, P. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. *Circulation*, 129(23), 2440–2492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000029>
 132. Nunes, M. C., Tan, T. C., Elmariah, S., do Lago, R., Margey, R., Cruz-Gonzalez, I., ... Palacios, I. F. (2014). The echo score revisited: Impact of

- incorporating commissural morphology and leaflet displacement to the prediction of outcome for patients undergoing percutaneous mitral valvuloplasty. *Circulation*, 129(8), 886–895. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005456>
133. Osaki, T., Satoh, M., Tanaka, F., et al. (2019). The value of a cystatin C-based estimated glomerular filtration rate for cardiovascular assessment in a general Japanese population: Results from the Iwate Tohoku Medical Megabank Project. *Journal of Epidemiology*, 29(7), 260–267. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20180008>
 134. Oweis, A. O., Alawneh, K. M., Alshelleh, S. A., et al. (2020). Renal dysfunction among rheumatoid arthritis patients: A retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*, 60, 280–284. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.034>
 135. Pang, H. M., Qin, X. L., Liu, T. T., Wei, W. X., Cheng, D. H., Lu, H., ... Jing, L. (2017). Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for predicting vancomycin-associated acute kidney injury: A prospective study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(18), 4203–4213. PMID: 29028026
 136. Paparo, L., Calignano, A., Tocchetti, C. G., Di Scala, C., Russo, R., Bonaduce, D., & Berni Canani, R. (2017). The influence of fiber on gut microbiota: Butyrate as molecular player involved in the beneficial interplay between dietary fiber and cardiovascular health. In R. A. Samaan (Ed.), *Dietary fiber for the prevention of cardiovascular disease* (pp. 61–71). London: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805130-6.00006-9>
 137. Pasini, E., Aquilani, R., Testa, C., et al. (2016). Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*, 4(3), 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.015>
 138. Pastore, S., De Cunto, A., Benettoni, A., Berton, E., Taddio, A., & Lepore, L. (2011). The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: The role of echocardiography. *Rheumatology*, 50(2), 396–400. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq292>
 139. Patterson, E., O'Doherty, R. M., Murphy, E. F., et al. (2014). Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. *British Journal of Nutrition*, 111(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1017/S0007114513004432>
 140. Pecoits-Filho, R., Bucharles, S., & Barberato, S. H. (2012). Diastolic heart failure in dialysis patients: Mechanisms, diagnostic approach, and treatment. *Seminars in Dialysis*, 25(1), 35–41. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.00947.x>
 141. Magalhães, P., Zürbig, P., Mischak, H., & Schleicher, E. (2021). Urinary fetuin-A peptides as a new marker for impaired kidney function in patients with type 2 diabetes. *Clinical Kidney Journal*, 14(1), 269–276. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa176>

142. Petrykiv, S., Sjöström, C. D., Greasley, P. J., et al. (2017). Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(5), 751–759. <https://doi.org/10.2215/CJN.12311216>
143. Poelzl, G., Ess, M., von der Heide, A., et al. (2013). Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *European Journal of Internal Medicine*, 24(2), 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.11.012>
144. Ponziani, F. R., Scaldaferri, F., Petito, V., et al. (2016). The role of antibiotics in gut microbiota modulation: The eubiotic effects of rifaximin. *Digestive Diseases*, 34(3), 269–278. <https://doi.org/10.1159/000443362>
145. Poole, D. C., Hirai, D. M., Copp, S. W., & Musch, T. I. (2012). Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: Implications for exercise (in)tolerance. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 302(5), H1050–H1063. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00943.2011>
146. Ptaszynska-Kopczynska, K., Szpakowicz, A., Marcinkiewicz-Siemion, M., et al. (2017). Interleukin-6 signaling in patients with chronic heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. *Archives of Medical Science*, 13(5), 1069–1077. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68141>
147. Punsmann, S., Liebers, V., Stubel, H., et al. (2013). Determination of inflammatory responses to *Aspergillus versicolor* and endotoxin with human cryo-preserved blood as a suitable tool. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(4), 402–407. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.12.008>
148. Rabah, H., do Carmo, F. L. R., & Jan, G. (2017). Dairy *Propionibacteria*: Versatile probiotics. *Microorganisms*, 5(2), 24. <https://doi.org/10.3390/microorganisms5020024>
149. Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J. E. A., Chang, T. I., Costa, S., Lentine, K. L., Lerma, E. V., Mezue, K., Molitch, M., Mullens, W., ... American Heart Association. (2019). Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 139(16), e840–e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>
150. R. Ghatanatti, A. Teli, S. S. Tirkey, S. Bhattacharya, G. Sengupta, and A. Mondal, “Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery,” *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, vol. 22, no. 2, pp. 234–241, 2014.
151. RHD Australia (ARF/RHD Writing Group). (2020). *The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease* (3rd ed.). Darwin, Australia: Menzies School of Health Research.

152. Rienstra, M., Damman, K., Mulder, B. A., et al. (2013). Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: A meta-analysis. *JACC: Heart Failure*, 1, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2012.11.001>
153. Rothenbacher, D., Rehm, M., Iacoviello, L., Costanzo, S., Tunstall-Pedoe, H., Belch, J. J. F., ... Jousilahti, P. (2020). Contribution of cystatin C and creatinine-based definitions of chronic kidney disease to cardiovascular risk assessment in 20 population-based and three disease cohorts: The BIOMARCARE project. *BMC Medicine*, 18, 300. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01765-y>
154. Roy, U., Jessani, L. G., Rudramurthy, S. M., et al. (2017). Seven cases of *Saccharomyces* fungaemia related to use of probiotics. *Mycoses*, 60(6), 375–380. <https://doi.org/10.1111/myc.12601>
155. Russo, M., Guida, F., Paparo, L., Trinchese, G., Aitoro, R., Avagliano, C., ... Tocchetti, C. G. (2019). The novel butyrate derivative phenylalanine-butylamide protects from doxorubicin-induced cardiotoxicity. *European Journal of Heart Failure*, 21(4), 519–528. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1452>
156. Sadeghzadeh, J., Vakili, A., Sameni, H. R., et al. (2017). The effect of oral consumption of probiotics in prevention of heart injury in a rat myocardial infarction model: A histopathological, hemodynamic and biochemical evaluation. *Iranian Biomedical Journal*, 21(3), 174–181. <https://doi.org/10.18869/acadpub.ibj.21.3.174>
157. Samanta, A., & Dawn, B. (2016). IL-10 for cardiac autophagy modulation: New direction in the pursuit of perfection. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 91, 204–206. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.01.007>
158. Sandek, A., Swidsinski, A., Schroedl, W., et al. (2014). Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: A link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(11), 1092–1102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1179>
159. Sato, T., Watanabe, K., Kumada, H., et al. (2012). Peptidoglycan of *Actinomyces naeslundii* induces inflammatory cytokine production and stimulates osteoclastogenesis in alveolar bone resorption. *Archives of Oral Biology*, 57(11), 1522–1528. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.05.012>
160. Sawamura, A., Okumura, T., Hiraiwa, H., et al. (2017). Cholesterol metabolism as a prognostic marker in patients with mildly symptomatic nonischemic dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*, 69(6), 888–894. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.07.004>
161. Scholfeld, M., Schabath, M. B., & Guglin, M. (2014). Longitudinal trends, hemodynamic profiles, and prognostic value of abnormal liver function tests in patients with acute decompensated heart failure: An analysis of the ESCAPE trial. *Journal of Cardiac Failure*, 20(7), 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.03.010>
162. Schuett, K., Kleber, M. E., Scharnagl, H., Lorkowski, S., März, W., Niessner, A., ... Meinitzer, A. (2017). Trimethylamine-N-oxide and heart

- failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(25), 3202–3204. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.036>
163. Shardlow, A., McIntyre, N. J., Fraser, S. D. S., Roderick, P., Raftery, J., Fluck, R. J., ... Taal, M. W. (2017). The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. *PLOS Medicine*, 14(10), e1002400. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002400>
 164. Shen, Y., Qin, J., & Bu, P. (2015). Pathways involved in interleukin-1 β -mediated murine cardiomyocyte apoptosis. *Texas Heart Institute Journal*, 42(2), 109–116. PMID: 26052428
 165. Shlipak, M. G., Matsushita, K., Ärnlöv, J., Inker, L. A., Katz, R., Polkinghorne, K. R., ... Coresh, J. (2013). Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *The New England Journal of Medicine*, 369(10), 932–943. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214234>
 166. Singh, T. P., Almond, C. S., Semigran, M. J., et al. (2012). Risk prediction for early in-hospital mortality following heart transplantation in the United States. *Circulation: Heart Failure*, 5(2), 259–266. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963769>
 167. Škrtić, M., & Cherney, D. Z. (2015). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24(1), 96–103. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000087>
 168. Sliwa, K., Carrington, M., Mayosi, B. M., Zigiriadis, E., Mvungi, R., & Stewart, S. (2010). Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: Insights from the Heart of Soweto study. *European Heart Journal*, 31(6), 719–727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp530>
 169. Sonesson, C., Johansson, P. A., Johnsson, E., & Gause-Nilsson, I. (2016). Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: A meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 15, 37. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0340-x>
 170. Staller, K., Khalili, H., & Kuo, B. (2015). Constipation prophylaxis reduces length of stay in elderly hospitalized heart failure patients with home laxative use. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30(11), 1596–1602. <https://doi.org/10.1111/jgh.13019>
 171. Suzuki, T., Heaney, L. M., Bhandari, S. S., et al. (2016). Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart*, 102(11), 841–848. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308826>
 172. Taguchi, K., Elias, B. C., Brooks, C. R., Ueda, S., & Fukami, K. (2019). Uremic toxin-targeting as a therapeutic strategy for preventing cardiorenal syndrome. *Circulation Journal*, 84(1), 2–8. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0901>
 173. Tang, W. H. (2016). We are not alone: Understanding the contributions of intestinal microbial communities and the congested gut in heart failure.

- JACC: Heart Failure*, 4(3), 228–229.
<https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.004>
174. Tang, W. H. W., Li, D. Y., & Hazen, S. L. (2019). Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 16(3), 137–154. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0108-7>
 175. Tang, W. H., Wang, Z., Shrestha, K., Borowski, A. G., Wu, Y., Troughton, R. W., Klein, A. L., & Hazen, S. L. (2015). Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 21(2), 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.11.006>
 176. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular diseases: A historical perspective. (2014). *The Lancet*, 383(9921), 999–1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
 177. Tonelli, M., & Riella, M. C. (2014). Chronic kidney disease and the aging population. *Kidney International*, 85(3), 487–491. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.467>
 178. Toulis, K. A., Willis, B. H., Marshall, T. J., et al. (2017). All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: A population-based, open-cohort study in the health improvement network database. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(5), 1719–1725. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3442>
 179. Tublin, J. M., Adelstein, J. M., Monte, F., Combs, C. K., & Wold, L. E. (2019). Getting to the heart of Alzheimer disease. *Circulation Research*, 124(1), 142–149. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313563>
 180. van der Laan, S. W., Fall, T., Soumare, A., Teumer, A., Sedaghat, S., Baumert, J., ... Järvelin, M. R. (2016). Cystatin C and cardiovascular disease: A Mendelian randomization study. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(9), 934–945. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.092>
 181. Washida, K., Hattori, Y., & Ihara, M. (2019). Animal models of chronic cerebral hypoperfusion: From mouse to primate. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24), 6176. <https://doi.org/10.3390/ijms20246176>
 182. Watkins, D., Zuhlke, L., Engel, M., Daniels, R., Francis, V., Shaboodien, G., ... Ali, S. (2016). Seven key actions to eradicate rheumatic heart disease in Africa: The Addis Ababa communiqué. *Cardiovascular Journal of Africa*, 27(3), 184–187. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-040>
 183. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., et al. (2018). 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
 184. Willey, J. Z., Moon, Y. P., Husain, S. A., Elkind, M. S. V., Sacco, R. L., Wolf, M., ... Mohan, S. (2020). Creatinine versus cystatin C for renal function-based mortality prediction in an elderly cohort: The Northern Manhattan study. *PLOS ONE*, 15(1), e0226509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226509>

185. Xu, Y., Ding, Y., Li, X., & Wu, X. (2015). Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunology and Cell Biology*, 93(5), 442–451. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.2>
186. Yang, S., Song, L., Zhao, L., Dong, P., Lai, L., & Wang, H. (2017). Predictive value of cystatin C in people with suspected or established coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*, 263, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.002>
187. Zhang, L., Pan, J., Dong, Y., Tweardy, D. J., Dong, Y., Garibotto, G., & Mitch, W. E. (2013). Stat3 activation links a C/EBPdelta to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metabolism*, 18(3), 368–379. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.07.012>
188. Zoccali, C., Vanholder, R., Massy, Z. A., Ortiz, A., Sarafidis, P., Dekker, F. W., ... London, G. M. (2017). The systemic nature of CKD. *Nature Reviews Nephrology*, 13(6), 344–358. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.52>
189. Zühlke, L., Engel, M. E., Karthikeyan, G., Rangarajan, S., Mackie, P., Cupido, B., ... Yusuf, S. (2015). Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *European Heart Journal*, 36(18), 1115–1122a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu449>
190. Zühlke, L., Engel, M. E., Lemmer, C. E., van de Wall, M., Nkepu, S., Meiring, A., ... Mayosi, B. M. (2016). The natural history of latent rheumatic heart disease in a 5-year follow-up study: A prospective observational study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 16, 46. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0213-9>