

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

Қўлёзма ҳуқуқида

УЎК : 616.462 : 616.12 - 008.1 - 07 - 08

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИ 2-ТУРИДА КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМ:
КАСАЛЛИКНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ ВА
НАТИЖАЛАРИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ МАСАЛАЛАРИ**

МОНОГРАФИЯ

Тошкент – 2026

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

«TASDIQLAYMAN»
Sog‘liqni saqlash vazirligi
Ilmiy texnik kengashi raisi
_____ Sh.K.Atadjanov
« ____ » _____ 2026 y.

**АЛИМОВА К.Б., ХАЙДАРОВА Ф.А., АЙХОДЖАЕВА М.А.,
ТЕШАБЕКОВА М.К.**

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИ 2-ТУРИДА КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМ:
КАСАЛЛИКНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ ВА
НАТИЖАЛАРИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ МАСАЛАЛАРИ**

МОНОГРАФИЯ

Тошкент – 2026

Составители:

к.м.н., Алимова К.Б., Проф. Д.м.н., Хайдарова Ф.А., к.м.н Айходжаева М.А., к.м.н Тешабекова М.К.

Такризчилар:

д.м.н., Алиева А.В.

Д.м.н., Насырова Х.К.

Монографияда Қандли диабет 2 турда кардиоренал синдром: касалликни эрта ташхислаш, даволаш ва натижаларини башорат килиш ушбу тадқиқотнинг мақсади сурункали юрак етишмовчилиги ҳамда 1-2 босқичдаги сурункали буйрак касалликлари билан бирга кечувчи 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ангиотензин II рецепторлари антагонистларини неприлизин ингибитори ҳамда фенофибрат билан биргаликдаги гипогликемик терапиянинг кардио ва нефропротектив таъсирини буйраклар перфузияси индекси ва юракнинг систолик функцияси ўртасидаги боғлиқлик ўрганилган, буйраклар Резистивлик индекси юрак-буйрак шикастланишини эрта босқичларда аниқлашда ахамиятга эга эканини кўрсатдилар ҳамда бу натижалар асосида башоратлаш алгоритмлари яратилди.

МУНДАРИЖА

ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМА ВА БЕЛГИЛАР РЎЙХАТИ.....	7
КИРИШ	9
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ. 2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМНИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗИ, КЛИНИКАСИ, ТАШХИСИ ВА ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ НАЗАР.....	11
§1.1. 2-тур қандли диабетда кардио-ренал синдромнинг тарқалиши, таснифи ва этиопатогенези	11
§1.2. Кардио-ренал синдром билан бирга кечувчи қандли диабет 2-турида юрак ва буйраклардаги биокимёвий, таркибий ва функционал ўзгаришларнинг ривожланишида оксидловчи стресс маркерлари ва бошқа патогенетик механизмларнинг роли.....	14
§1.3. Турли хилдаги кардио-ренал синдромнинг клиник хусусиятлари.....	20
§1.4. Кардио-ренал синдром билан кечувчи қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларнинг гемодинамик ва биокимёвий хусусиятлари ҳамда ташхислаш масалалари	25
1.4.2. Юрак етишмовчилиги билан боғлиқ буйраклардаги ўзгаришлар ...	29
1.4.3. Фиброз ва унинг ривожланиш механизмлари	31
§1.5. Кардио-ренал синдром билан бирга кечувчи 2-тур қандли диабетни даволашнинг замонавий усллари	40
1.5.1. Преклиник тадқиқотларда KRS-4 да оксидловчи/нитрация стрессини модуляцияловчи фармацевтика воситалари. Ягона ёки комбинациялашган терапияда II типдаги ангиотензин 1A рецепторлари блокаторлари	41
1.5.2. Клиник тадқиқотларда KRS-4 да оксидловчи/нитрация стрессини модуляцияловчи фармацевтика воситалари. Статинлар	42
II БОБ. КЛИНИК МАТЕРИАЛНИНГ ТАВСИФИ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ.....	44
§2.1. Текширилаётган беморларнинг умумий хусусиятлари ва тадқиқот дизайни	44

§2.4. Инструментал текшириш усуллари	47
2.4.1. Электрокардиография (ЭКГ)	47
2.4.2. Юрак эхокардиографияси (Эхо-ЭКГ).....	48
2.4.4. Рентгенологик текшириш усуллари.....	53
§2.5. Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили	54
§2.6. Қўлланилган даволаш усуллари	54

III БОБ. КАРДИО-РЕНАЛ СИНДРОМ БИЛАН КЕЧУВЧИ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2ТУРИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИНГ БИОКИМЁВИЙ, ГЕМОДИНАМИК ВА ИНСТРУМЕНТАЛ ТАВСИФИ 57

§3.1. Тадқиқот гуруҳларида 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларнинг жинси, ёши, касалликнинг давомийлиги, компенсация босқичи, тана вазни индекси, буйраклар коптокчали филтрациясини ҳисобга олган ҳолда клинико-демографик ва биокимёвий тавсифи.....	57
§3.2. Тадқиқот гуруҳларида 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда эхография ва электрокардиографиянинг хусусиятлари.....	61
§3.3. 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда 4-тур кардиоренал синдромда буйрак перфузияси индекси ва юракнинг систолик функцияси ўртасидаги боғлиқлик	68

IV БОБ. СУРУНКАЛИ БУЙРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ 1-2 БОСҚИЧИДАГИ ВА ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН 2 ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА АНГИОТЕНЗИН II РЕЦЕПТОРЛАРИ АНТАГОНИСТЛАРИНИ НЕПРИЛИЗИН ИНГИБИТОРИ (САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН) ХАМДА ФЕНОФИБРАТНИНГ КАРДИО ВА НЕФРОПРОТЕКТИВ ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ..... 74

§4.1. Ангиотензин II ҳамда неприлизин рецепторлари антагонистлари (Сакубитрил/Валсартан) ва фенофибрат билан биргаликда даволашни буйрак шикастланишининг биокимёвий кўрсаткичлари динамикасига таъсирининг хусусиятлари ҳамда буйрак шикастланишининг преклиник босқичида инсулин терапияси қўшилганда марказий гемодинамиканинг ҳолати.....	74
---	----

§4.2. Оксидланиш стрессининг ўрганилаётган маркерлари (эндотелиал NO синтаза - eNOS) ва РААТ (ренин, ангиотензин, альдостерон) ўртасидаги боғлиқликни марказий ва буйрак гемодинамикаси кўрсаткичлари билан таҳлил қилиш.....	81
§4.3. 2-тур қандли диабетда кардиоренал синдромини ташхислаш алгоритми ва уни ривожланишини башоратлаш учун хавф омилларини интеграл баҳолаш	83
ХОТИМА.....	90
ХУЛОСАЛАР.....	104
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	Ошибка! Закладка не определена.
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.....	106
ИЛОВАЛАР.....	Ошибка! Закладка не определена.

ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМА ВА БЕЛГИЛАР РЎЙХАТИ

АГ	–	артериал гипертензия
АЎФ	–	ангиотензинга ўтказувчи фермент
КФШ	–	кислороднинг фаол шакллари
БАБ	–	бета-адреноблокаторлар
АРБ	–	II типдаги ангиотензин рецепторлари блокаторлари
ЖССТ	–	Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ХТМБ	–	хужайрадан ташқари матрицанинг бузилиши
ДД	–	диастолик дисфункция
ДКМП	–	дилатацион кардиомиопатия
ДПН	–	диабетик полинейропатия
ДР	–	диабетик ретинопатия
АЎФИ	–	ангиотензинга ўтказувчи фермент ингибитори
ЮИК	–	юрак ишемик касаллиги
ЧҚММИ	–	чап қоринча миокард массаси индекси
ТВИ	–	тана вазни индекси
НГТ2И	–	нартий-глюкоза ташувчи 2 ингибиторлар
ИР	–	инсулинга резистентлик
ИХЛТ	–	иммун хемилюминесцент таҳлил
ИФТ	–	иммун фермен таҳлил
КВЗ	–	кардио-васкуляр касалликлар
КВК	–	кардио-васкулярные осложнения
ЧҚММ	–	чап қоринча мокардининг массаси
ЮРБ	–	юрак ритмининг бузилиши
ЮҚТТБ	–	юрак-қон томир тизимидаги бузилишлар
НУП	–	натрий - уретик пептид
СА	–	сон айланаси
ЎКЕ	–	ўткир коронар етишмовчилиги
ЎБЕ	–	ўткир буйрак етишмовчилиги
БЎШ	–	буйракларнинг ўткир шикастланиши
НХ	–	нисбий хавф
ОС	–	оксидловчи стресс
ЮЕБМЖ	–	юрак етишмовчилиги бўйича мутахассислар жамияти
БА	–	бел айланаси
БА/СА	–	бел айланаси/ сон айланаси индекси
РААСТ	–	ренин-ангиотензин-альдостерон тизими

KOP	– кенгайтирилган оксил реакцияси
PПНТ	– рандомизацияланган плацебо назоратловчи тадқиқотлар
ЧҚР	– чап қоринчани ремоделлаштириш
КҚОТЗ	– коронар қон оқимининг тезлиги захираси
КРШ	– кислороднинг реактив шакллари
ЮЕ	– юрак етишмовчилиги
САТ	– симпатик асаб тизими
ҚҲПЮЕ	– қон ҳайдашнинг пасайиши билан кечувчи юрак етишмовчилиги
ҚҲСЮЕ	– қон ҳайдашнинг сақланган ҳолатидаги юрак етишмовчилиги
СО	– стандарт оғиш
ЮҚТА	– юрак-қон томир асоратлари
ЮҚТП	– юрак-қон томир препаратлари
ЮҚТХ	– юрак-қон томир хавфи
ЮҚТ	– юрак-қон томир касалликлари
ТБЕ	– терминал буйрак етишмовчилиги
БФОЁ	– буйраклар фаолиятининг ёмонлашуви
СЮЕ	– сурункали юрак етишмовчилиги
ЭД	– эндотелиал дисфункция
IDF	– Ҳалқаро Диабет Федерацияси
HFpEF	– қон ҳайдашнинг сақланган ҳолатидаги юрак етишмовчилиги
HFrEF	– қон ҳайдашнинг пасайиши билан кечувчи юрак етишмовчилиги
NADPH	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза
NOS	– азот оксиди
PDGF	– ўсишнинг тромбоцитар омили
RNS	– юқори реактив азот
ROS	– reactive oxygen species
T4CRS	– 4-типдаги кардио-ренал синдром

КИРИШ

Дунё бўйлаб қандли диабет 2-турининг (ҚД 2-тур) тез ўсиши ва тарқалиши катта ижтимоий-иқтисодий харажатларни келтириб чиқармоқда. Шу билан бирга, қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларда эрта ногиронлик ва ўлимнинг сабабларидан бири буйраклар ва юракнинг майда томирлар билан боғлиқ асоратларидир. Юрак ва буйрак дисфункцияси ўртасидаги боғлиқлик бир асрдан ортиқ вақт давомида маълум. Ўтқир диализни сифатли таъминлаш бўйича ташаббускор консенсус гуруҳи (ADQI) 2010 йилда бу ифодани шакллантирган. Ушбу тасниф тизими кардиоренал синдромни (КРС) бирламчи аъзо дисфункцияси ва сурункалилигига қараб 5 турга ажратади [Prins KW, Thenappan T., et al. 2015; Virzì G.M, Breglia A, et al. 2018].

Жаҳонда шундай тадқиқотлар олиб борилмоқдаки, уларнинг мақсади қандли диабет 2-тури фонида 4-типдаги кардиоренал синдром (Т4-СРС) ривожланишида муҳим аҳамиятга эга бўлган сурункали буйрак касалликларини (СБК) сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ривожланишига таъсирини ўрганишдир. Буйрак саркопенияси ва КРС жадаллашиб боришига олиб келиши мумкин бўлган йўлдош касалликлар, ҳаддан ташқари фаоллаштирилган ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААТ), симпатик асаб тизими (САТ), оксидланиш / нитратланиш стресси, яллиғланиш ва бошқалар каби хавф омилларининг ўзаро таъсирини ўрганиш ҳам катта қизиқиш уйғотади. Ушбу омиллар орасида оксидловчи / нитратланиш стресси КРС ва буйрак саркопенияси ўртасидаги мураккаб патомеханизм ва муносабатларда ҳал қилувчи роль ўйнайди. КРС билан кечувчи қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларда даволашни такомиллаштириш ҳанузгача етралича ўрганилмаган. [Sárközy M, Kovács Z., et al. 2018; Gnanaraj J, Radhakrishnan J. et al., 2016]

Республикамызда кенг кўламли даволаш-профилактика ишлари амалга оширилиб, тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббиёт тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, хусусан, эрта ташхис қўйиш, эндокрин

касалликларнинг асоратларини даволаш ва олдини олишга эътибор қаратилмоқда. Мамлакатимизда “тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва улардан фойдаланиш қулайлигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологияли усулларини жорий этиш, патронаж хизматларини ташкил этиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш каби вазифалар...”¹ ногиронлик ва касалликнинг асоратларидан ўлим даражасини сезиларли даражада камайтиради, КРС билан асоратланган қандли диабет 2-турини ташхислаш ва даволашда замонавий инновацион тадқиқот усулларида фойдаланиш самарадорлигини ошириш ҳисобига аҳолини турмуш сифатини яхшилашга олиб келади.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПФ-5590-сон Фармони.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ. 2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМНИ ЭТИОПАТОГЕНЕЗИ, КЛИНИКАСИ, ТАШХИСИ ВА ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ НАЗАР

§1.1. 2-тур қандли диабетда кардио-ренал синдромнинг тарқалиши, таснифи ва этиопатогенези

Юрак ва буйрак ўртасидаги муносабатларнинг мавжудлиги биринчи марта 19-асрда Роберт Брайт томонидан тасвирланган бўлиб, у чуқур ривожланган буйрак касаллиги бўлган беморларда юрак структурасидаги ўзгаришлар ҳақида хабар берган. Шундан буён, янги кашфиётлар буйрак ва юрак касалликлари ўртасидаги боғлиқликни умумий хавф омиллари (гипертония, семизлик, диабет, атеросклероз) нуқтаи назаридан ва уларнинг ҳар бирида иштирок этувчи патофизиологик йўллар орқали ўзаро таъсир қилиши ҳақида тушунча берди [161, 29; 129-137-б., 16; 342-347-б.]. Клиник жиҳатдан умумий юрак ва буйрак патологиялари клиник натижаларга кучли таъсир кўрсатади ҳамда касалланиш ва ўлим кўрсаткичларининг ортиши билан боғлиқ [89; 1122-1129 б., 119; 76-88-б.]. Кардиоренал синдромнинг (КРС) классик таърифи 2010 йилда Acute Dialysis Quality Initiative ташкилоти томонидан “бир аъзонинг ўткир ёки сурункали дисфункцияси иккинчи аъзонинг ўткир ёки сурункали дисфункциясига олиб келиши мумкин бўлган” юрак ва буйрак касалликларини бирлаштирадиган атама сифатида тақлиф қилинган [123; 703-711-б.]. КРС - юрак ва буйраklar зарарланишининг икки томонлама хусусиятини акс эттирувчи касалликлар спектридир. Кузатув ва ретроспектив тадқиқотлар 5 турдаги КРСнинг ҳар бирини тарқалиши ва оғирлигини тушунишга ёрдам берди. 1-турдаги КРС энг кенг тарқалган. Эпидемиологик маълумотлар КРСни 2 ва 4 турлари ўртасидаги аниқ фарқни чеклайди. Умуман олганда, Детройт (АҚШ) клиникаси тадқиқотчилари юрак ёки буйрак дисфункциясининг мавжудлиги қарама-қарши органларнинг салбий оқибатларини аниқ башорат қилади деб таъкидлайдилар [148; 391-399-б.]. 2017 йилда Америка Қўшма Штатларида эхокардиографик

кўрсаткичларнинг КРС билан боғлиқлигини текшириш учун кўп марказли кузатув тадқиқот натижалари эълон қилинди. Муаллифларнинг таъкидлашича, ҳар хил турдаги КРСни табиий кечишини тўғридан-тўғри таққослаш ўтказилмаган [147; 158-173-б.]. Муаллифлар фикрига кўра, сурункали КРС билан оғриган беморларнинг 19% да ўткир синдром ривожланади. Ўткир КРС ёки 4-турининг ривожланиши ўлим билан боғлиқ бўлиб, ўткир шакли энг ёмон оқибатларга олиб келади.

Маълумки, ўткир декомпенсацияланган юрак этишмовчилиги (ЮЕ), турли даражадаги юрак ва буйрак функцияси бузилган беморларнинг кўпчилигида, одатда, бирламчи юрак ёки буйрак касаллиги кўпинча бошқасининг дисфункцияси ёки шикастланиши билан боғлиқ бўлади. КРСга одатда, юрак ва буйракларни патофизиологик касаллиги сифатида қараш мумкин, бунда бир органнинг ўткир ёки сурункали дисфункцияси иккинчисини ўткир ёки сурункали дисфункциясига олиб келиши мумкин. КРС одатда, ўткир юрак касаллигидан кейин ривожланувчи ўткир буйрак дисфункцияси деб аталадиган бўлсада, буйрак функциясининг бузилиши юрак фаолиятига ҳам худди шундай салбий таъсир кўрсатиши аниқланган [122; 382-390-б.]. Шундай қилиб, КРСни 5 тури мавжуд [111; 42-44-б.] :

- 1-турдаги ўткир КРС - буйрак этишмовчилигини келтириб чиқарадиган юрак этишмовчилигининг ўткир кучайиши билан тавсифланади.
- 2-турдаги сурункали КРС да сурункали юрак дисфункцияси буйрак функциясининг бузилишига олиб келади.
- 3-турдаги ўткир КРС – бу бирламчи буйрак дисфункцияси бўлиб, гломерулонефритдан кейин, контрастли буйрак шикастланишидан ҳамда жарроҳлик амалиётидан сўнг ривожланади, ўткир юрак дисфункциясини келтириб чиқаради.
- 4-турдаги КРС ёки Т4КРС. Бу клиник амалиётда учрайдиган КРСнинг энг кенг тарқалган тури.

Гипертензия, диабет, тезлашган атеросклероз ва атеросклероз эндотелиал шикастланишнинг кучайишига олиб келади. Сурункали ва доимий хаддан ташқари юкланиш (ҳажм ва босим) шароитида, СБК билан оғриган беморларда; гипертрофиянинг зарарли таъсири, чап қоринча камераси босимининг ортиши ва фиброз устунлик қилади, бу эса кардиомиопатия ва чап қоринча етишмовчилигининг ривожланишига олиб келади.

5. 5- турдаги иккиламчи КРСнинг бу тури тўлиқ аниқланмаган, ўзига хос аниқ патофизиологияга эга эмас, бир вақтнинг ўзида юрак, буйрак касалликларини келтириб чиқарувчи клиник ҳолатлардан иборат (диабет, сепсис, амилоидоз, тизимли қизил югурук ва бошқалар).

2018 йилда Италиянинг кўп марказли тадқиқотига кўра [105; 408-417-б.], кардиоренал синдромнинг замонавий таснифи юрак ва буйрак етишмовчилигига олиб келадиган механизмларни ажратмайди. 1-турдаги кардиоренал синдром (КРС-1) нейрогормонал фаоллашув, суюқлик мувозанатини бузилиши, қон томирлар тўлимини етарли даражада эмаслиги, буйрак ва қорин бўшлиғи босимининг ошиши ва агрессив даволашнинг комбинацияси натижасида юзага келади. КРС-1 ташхиси буйрак функциясининг бошланғич даражасини баҳолаш, буйрак дисфункциясининг (БД) вақти, босқичи ва ҳажмини ҳамда буйракнинг эрта шикастланишини аниқлашга қодир бўлган махсус биомаркерларни киритишни ўз ичига олиши керак. Шундай қилиб, КРС-1 - буйрак ҳолати ва уни даволаш асосида яхшироқ аниқланиши ва таснифланиши керак бўлган гетероген синдромдир [105; 408-417-б.].

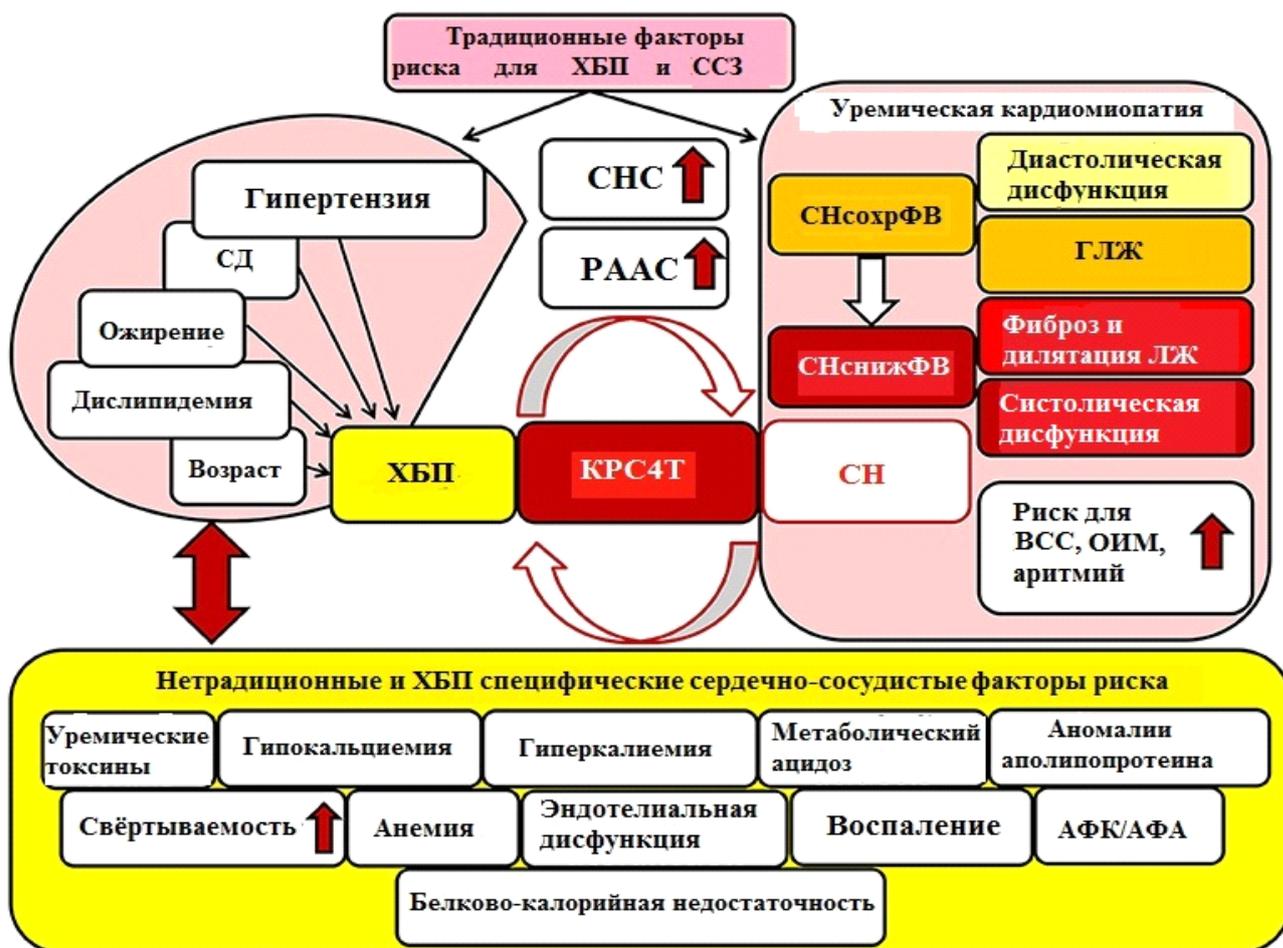
2021 йилда Испанияда адабиётларни таҳлилига бағишланган кўп марказли тадқиқот шуни кўрсатдики, фиброз - аъзолар шикастланишининг зўрайиб борувчи умумий хусусиятларини жамлайди, бу нафақат маркер, балки умуман КРС патофизиологиясида муҳим омил сифатида таклиф қилинган. Фиброз муаммосининг долзарблиги туфайли улар юзасидан ўтказиладиган тадқиқотлар фиброз ривожланишининг олдини олиш учун модуляция қилиниши мумкин бўлган механизмлар ва мақсадлар ҳақида тушунча бериши мумкин [45].

§1.2. Кардио-ренал синдром билан бирга кечувчи қандли диабет 2-турида юрак ва буйраклардаги биокимёвий, таркибий ва функционал ўзгаришларнинг ривожланишида оксидловчи стресс маркерлари ва бошқа патогенетик механизмларнинг роли

Организмдаги оксидловчи стресс (ОС) билан боғлиқ муаммолар жуда долзарбдир, буни кўплаб маҳаллий ва хорижий илмий нашрлар тасдиқлайди. Уларда муаллифлар ушбу ҳолатнинг турли жиҳатларини, кислороднинг фаол шакллари (КФШ) ва эркин радикалларнинг соғлом организмдаги ўрни, турли патологияларда ОС нинг шаклланиши, ривожланиши ва тuzатиш имкониятларини муҳокама қиладилар [1; 234-250-б., 3; 5–18-б., 7; 50-55-б.]. Замонавий илмий адабиётларда оксидловчи стресс кўпинча энг кенг тарқалган патологик жараёнлардан бири сифатида қаралади, унинг моҳияти про- ва антиоксидант муҳофаза тизимлари (АДС), тўқималар ва органлар ҳолатидаги номутаносибликдир.

КРС, юқорида тавсифланганидек, бешта кичик типга эга бўлиб, уларнинг таснифи биринчи навбатда зарарланган органга (юрак, буйрак ёки иккаласи, масалан, сепсисда) ва касалликни давомийлигига (ўткир ёки сурункали; Ronco et al., 2008 ; Husain-Syed et al., 2015) асосланади. Т4КРС - бу 4-турдаги КРС бўлиб, унда диабетик, гипертоник, аутоиммун ва бошқа нефропатия шаклларида СБК асосий касаллик бўлиб, қонни ҳайдаш фракцияси сақланган ҳолда зўрайиб борувчи сурункали юрак етишмовчилигининг ривожланишига сабаб бўлади ва кейинчалик эса қонни ҳайдаш фракциясини пасайиши билан кечувчи юрак етишмовчилиги вужудга келади (ЮЕпқХФ ёки HFpEF; Husain-Syed et al., 2015 ; Pinheiro da Silva и Vaz da Silva, 2016). СБК билан боғлиқ юракнинг сурункали функционал, структуравий ва электрофизиологик ўзгаришлари уремик кардиомиопатия деб ҳам аталади (Husain-Syed et al., 2015). У ЮЕсқХФ фазасида чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ) ва диастолик дисфункция билан кейинроқ эса интерстициал фиброз, капиллярларнинг юпқалашуви ва ЮЕпқХФ фазасида систолик дисфункция билан тавсифланади (Kocsis et al., 2012 ; Husain-Syed et al., 2015). Эпидемиологик ва текширувчи тадқиқотлар шуни кўрсатдики, уремик

кардиомиопатиянинг асосий кўриниши чап қоринча гипертрофиясидир (Mark et al., 2006 ; Siedlecki and Muslin, 2008 ; Alhaj et al., 2013). Чап қоринча гипертрофияси оғирлиги ва давом этиши ўткир юрак-қон томир жараёнлари билан (масалан, юракка боғлиқ тўсатдан ўлим, аритмия ва ўткир миокард инфаркти) ва Т4СРСда ўлим хавфи билан кучли боғлиқдир (Zoccali et al., 2004 ; Husain-Syed et al., 2015 ; Duni et al., 2017) . (1.1-расм.).



1.1-расм. 4-турдаги КРС учун юрак-қон томир касалликларининг анъанавий ҳамда ноанъанавий хавф омиллари; ЎИМ – ўткир инфаркт миокард; СБК – сурункали буйрак касаллиги; ЮҚТК-юрак-қон томир касалликлари; ҚД-қандли диабет; ЮЕ – юрак етишмовчилиги; ЮЕскХФ, юрак етишмовчилигининг қон ҳайдашни сақланган фракцияси; ЮЕпкХФ юрак етишмовчилигининг қон ҳайдашни пасайган фракцияси; ЧКЕ: чап қоринча етишмаслиги; РААТ - ренин-ангиотензин-альдостерон тизими; АФШ – азотнинг фаол шакллари; ЮБТЎ- юракка боғлиқ тўсатдан ўлим, САТ: симпатик асаб тизими; КРС4Т - 4-турдаги кардио-ренал синдром [128].

Оксидланиш стрессининг энг хавфли қисми бу эркин радикаллар ва пероксидларни ўз ичига олган кислороднинг реактив (КРШ) шаклларини

ҳосил бўлишидир. Бунда кам реактив бўлган КРШ ва супероксид янада агрессив шаклларга (гидроксил радикал) айланади. Бу эса оксидланиш ва ўз навбатида, ҳужайранинг турли компонентларида – липид, ДНК ва оқсил шикастланишларни келтириб чиқаради. Шундай қилиб, нормал ҳужайра метаболизмининг қўшимча маҳсулоти сифатида пайдо бўладиган КРШ ҳужайра шикастланишига олиб келмайди. Бироқ, КРШ даражасини ҳужайранинг химоя қобилиятидан ошиб кетиши ҳужайранинг парчаланишига олиб келади. Бундан ташқари, стресснинг кучига қараб, ҳужайралар апоптоз натижасида, ҳужайранинг ички таркиби заҳарли бўлмаган парчаланиш маҳсулотларига парчаланишга улгурганда ёки некроз туфайли, оксидловчи стресснинг кучи жуда катта бўлганда нобуд бўлиши мумкин. Некрознинг ривожланиши ҳужайра мембранасини парчалайди ва ҳужайра таркиби атроф-муҳитга чиқарилади, бу эса атрофдаги ҳужайралар ва тўқималарга зарар етказиши мумкин [4; 5-10-б., 5; 94 б.].

Тўпланган далиллар шуни кўрсатадики, оксидланиш/нитратланиш стрессининг кучайиши Т4СРС ёки 4-турдаги КРС ва буйрак саркопенияси билан боғлиқ мураккаб биокимёвий, структуравий ва функционал ўзгаришлар ривожланишининг асосий омили бўлиши мумкин. Оксидловчи/нитрация стресси ва бошқа патологик жараёнлар (масалан, яллиғланиш, кардиомиоцитлар гипертрофияси, фиброз, ҳужайра ўлими ва бошқалар) ўртасидаги мураккаб ўзаро таъсирларни чуқур тушуниш, Т4СРС ва буйрак саркопенияси бўлган беморлар учун янги мақсадли даволаш усулларини ишлаб чиқиш учун зарур [128].

Азотнининг фаол (АФШ) шакллари ҳосил бўлиши биологик тизим орқали уларни зарарсизлантириш ва йўқ қилиш қобилиятидан ошиб кетганда нитрация стресси юзага келади. Нитрация стресси нитрозланишга ва шунга мос равишда турли оқсил структураларини ўзгаришига ва уларнинг биологик функцияларини ингибирланишига олиб келиши мумкин.

Оксидловчи/нитрация стресси ROS ва RNS нинг юқори даражалари билан тавсифланади, масалан, супероксид (O_2), водород пероксиди (H_2O_2),

Ҳар қандай аъзо ёки тизим оксидловчи ёки нитрация стрессига учраши мумкин. Стрессга энг кўп мойил бўлганлар нафас олиш тизими (кўп миқдордаги кислородни таъсир қилиши), мия (юқори метаболик фаоллик ва паст даражадаги эндоген АО), кўз (доимий УБ таъсири), қон айланиш тизими (кислород ва азот оксиди даражаларининг ўзгариши) ва репродуктив тизимдир (сперматозоидларнинг юқори метаболик фаоллиги). Ишемия/реперфузияда деярли барча тўқмалар шикастланади. Уларнинг оғирлиги кўплаб омилларга боғлиқ, улардан бири - ишемиянинг давомийлигидир. Бугунги кунга келиб, реперфузия босқичида зарарланишнинг ривожланишида оксидловчи шикастланишнинг муҳим ролини тасдиқловчи кўплаб маълумотлар тўпланган. Биологик тизимларда мавжуд бўлган КФШ ва АФШ ни тўғридан-тўғри миқдорий баҳолаш жуда қийин ёки деярли имконсиздир [8; 4-26-б.].

Оксидланиш ҳолатини аниқлаш учун ёки эркин радикалларнинг биомолекулалар билан реакцияси маҳсулотлари таҳлил қилинади ёки экзоген «тузоқлар» қўлланилади ва стабиллашган маҳсулотлар таҳлил қилинади. Бундан ташқари, ADS даги ўзгаришлар ва зарарларни масалан, эндоген АО ни тартибга солиш механизмларини баҳолаш мумкин. 8-гидрокси-2-дезоксигуанозин (8-OH-dG) – оксидловчи ДНК шикастланиши маҳсулоти бўлиб, у ROS и RNS томонидан юзага келади ва оксидловчи стресснинг тасдиқланган белгиси бўлиб хизмат қилади. Қон ёки пешобда 8-изопростан (8-ИП) мавжудлигини аниқлаш нейродегенератив касалликларда, юрак томирлари касаллиги ва артериал гипертензияда оксидловчи стресс интенсивлигини аниқлашни сезгир усули ҳисобланади [4; 5-10-б., 5; 94-б., 6; 8-13-б., 7; 50-55-б.].

Кардиоренал синдром (КРС) - юрак ва буйрак касалликлари бир-бирини оғирлаштирадиган ҳолат. 2-тур диабет (ҚД2) билан оғриган беморларда бу синдром жуда кенг тарқалган ва диагностика ва даволашга комплекс ёндашувни талаб қилади. КРС ривожлантиришнинг асосий механизми:

1. Ренин-ангиотенсин тизимининг (РАС) гиперактивацияси: СД2 билан ангиотенсин 2 секрецияси кучаяди, бу юрак ва буйрақларга салбий таъсир

кўрсатади, уларнинг шикастланиши ва атеросклерознинг ривожланишига ёрдам беради [1][2].

2. Метаболик касалликлар: инсулин қаршилиги, гипергликемия ва якуний гликеция маҳсулотларининг тўпланиши бу беморларда юрак-қон томир касалликларининг патогенезида асосий рол ўйнайди. Бу омиллар эндотелиал дисфункцияга ва яллиғланиш жараёнларига олиб келиши мумкин [3][4].

3. Юрак этишмовчилиги: бу ҚД2 билан оғриган беморларда энг кўп учрайдиган асорат бўлиб, кўпинча касалхонага ётқизиш ва ўлимнинг ошишига олиб келади. ҚД2 ташхиси қўйилгандан кейин тахминан 5 йил ўтгач, беморларнинг 70 фоизда юрак этишмовчилигининг клиник жиҳатдан аҳамиятли босқичлари ривожланиши мумкин [3][4].

Диагностика ва мониторинг:

- Гликемия даражасини мунтазам равишда кузатиб бординг: диабетни даволаш самарадорлигини баҳолаш ва асоратларни олдини олиш учун ХБА1с даражасини кузатиб бориш керак.

- Буйрак функциясини баҳолаш: қондаги креатинин даражасини ўлчаш ва микроальбуминурия учун сийдик тести буйрак шикастланишининг дастлабки белгиларини аниқлашга ёрдам беради [1][5].

- Кардиологик текширув: юракнинг ҳолатини баҳолаш учун ЭКГ ва эхокардиография зарур, айниқса юрак этишмовчилиги белгилари мавжуд бўлса.

СД2 да КРС учун асосий техник топшириқлар:

1. Фармакотерапия:

- ангиотензинга айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФи) ва ангиотензин II рецепторлари блокаторлари юрак-қон томир касалликлари хавфини камайтиришга ва буйрак этишмовчилигининг ривожланишини секинлаштиришга ёрдам беради[4][5].

- SGLT-2 ингибиторлари (масалан, дапаглифлозин) каби янги глюкоза миқдорини камайтирадиган дорилар юрак-қон томир ўлими ва юрак

етишмовчилиги учун касалхонага ётқизиш хавфини камайтиришда самарали эканлигини кўрсатди [3][4].

2. Нефропротекция: Буйракларни кейинги шикастланишдан ҳимоя қилиш чораларини кўриш, шу жумладан қон босими ва қон шакар даражасини кузатиш муҳимдир.

3. Турмуш тарзини ўзгартириш:

- парҳез (паст тузли парҳез) ва жисмоний фаолият бўйича тавсиялар.
- чекишни ташлаш ва спиртли ичимликларни истеъмол қилишни чеклаш.

4. Терапиянинг ножўя таъсирини кузатиш: вазиятнинг ёмонлашишини олдини олиш учун диуретиклар ва бошқа дориларни қўллашда буйраклар фаолиятини назорат қилиш керак.

ҚД2 билан оғриган беморларда кардиоренал синдромни бошқариш оптимал даволаш натижаларига эришиш учун эндокринологлар, кардиологлар ва нефрологларни ўз ичига олган мултидисциплинар ёндашувни талаб қилади. Шундай қилиб, КРС - мураккаб гемодинамик, нейрогормонал ва яллиғланиш жараёнларининг бирикмасини ифодалайди ҳамда юрак ва буйраклар ўртасида тесқари ва нотўғри алмашинувни юзага келтиради. Ушбу патофизиологик тамойилларнинг баъзилари олдинги тарихий тажрибаларда тасвирланган. Сўнги ўн йилликда ташхислаш аниқлигини ошириш ва мақсадли, такомиллашган тиббий муолажаларни таъминлаш учун унинг таърифи, клиник фенотиплари ва таснифини соддалаштириш бўйича сезиларли ҳаракатлар қилинди. КРС патофизиологияси асосида унинг турли жиҳатларини тавсифлаш имконияти бир неча илғор ташхислаш стратегияларини, хусусан, клиник фенотипни аниқлаш ва башоратлашга ёрдам берувчи кардиоренал биомаркерлар фонида келажакдаги тадқиқотларда такомиллашган тиббий даволанишни таъминлайди. [117; 840-878-б.]

§1.3. Турли хилдаги кардио-ренал синдромнинг клиник хусусиятлари

1-турдаги КРС юрак фаолиятининг ёмонлашиши билан характерланади, бу эса ўткир буйрак шикастланишига (ЎБШ ёки АКІ) ва ёки иккала аъзонинг дисфункциясига олиб келади [123; 703-711-б.]. Ўткир декомпенсацияланган юрак етишмовчилиги (ЎДЮЕ) билан оғриган беморларнинг тахминан 25-30 фоизида ЎБШ мавжуд, кўпинча ишемик ва ишемик бўлмаган юрак касалликларида кузатилади. [62; 422-430-б., 124; 1031-1042 б., 112; 443-454-б.]. Бундай беморларда ўлим даражаси юқори ва касалхонада узоқроқ ётқизишни талпб қилади [123; 703-711-б.]. 1-турдаги КРС гемодинамик ва гемодинамик бўлмаган ўзгаришларни ўз ичига олувчи мураккаб патофизиологияга эга бўлиб, даволашда ҳеч қандай ижобий натижалар кузатилмади [112; 443-454-б., 122; 382-390-б.], бу эса ўз навбатида ушбу механизмларни кашф қилиш ва тушуниш зарурлигини кўрсатади.

ЮЕ ривожланиши туфайли қон босимининг пасайишига дуч келган буйрақлар юракдан қон ҳайдалишининг пасайишига натрий ва сувни ушлаб туриш орқали жавоб беради. Шу билан бирга, марказий веноз босимнинг ошиши буйрак функциясининг бузилишига ва буйрақда димланишга олиб келиши мумкинлиги исботланган [112; 443-454-б.]. Шу нуқтаи назардан, ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААТ) орқали нейрогомонал фаоллашув ҳам муҳим роль ўйнайди, чунки у қоринчаларнинг шикастланиши туфайли ҳажмни камайтирувчи дастлабки компенсацион механизми бўлиб, юрак-қон томир касалликлари ва буйрак дисфункциясининг узоқ муддатли ташаббусқори ҳисобланади [14, 23; 373-408-б.]. Яллиғланиш ва оксидловчи стресс каби бошқа гемодинамик бўлмаган механизмлар юрак ва буйрак етишмовчилигида хужайра дисфункциясининг умумий йўллари сифатида қаралган [62; 422-430-б., 124; 1031-1042-б., 112; 443-454-б., 151; 321-331-б.].

2-турдаги КРС сурункали юрак дисфункцияси сифатида тавсифланиб, сурункали буйрак касаллиги (СБК) ривожланишига ҳисса қўшадиган буйрак етишмовчилигининг прогрессив кўринишига олиб келади [66; 298-310-б., 116; 840-878-б.]. 2012 йилда СБК “Буйрак касаллиги: Глобал натижаларни яхшилаш” (КДИГО) номли тадқиқотларда 3 ойдан ортиқ давом этадиган ва

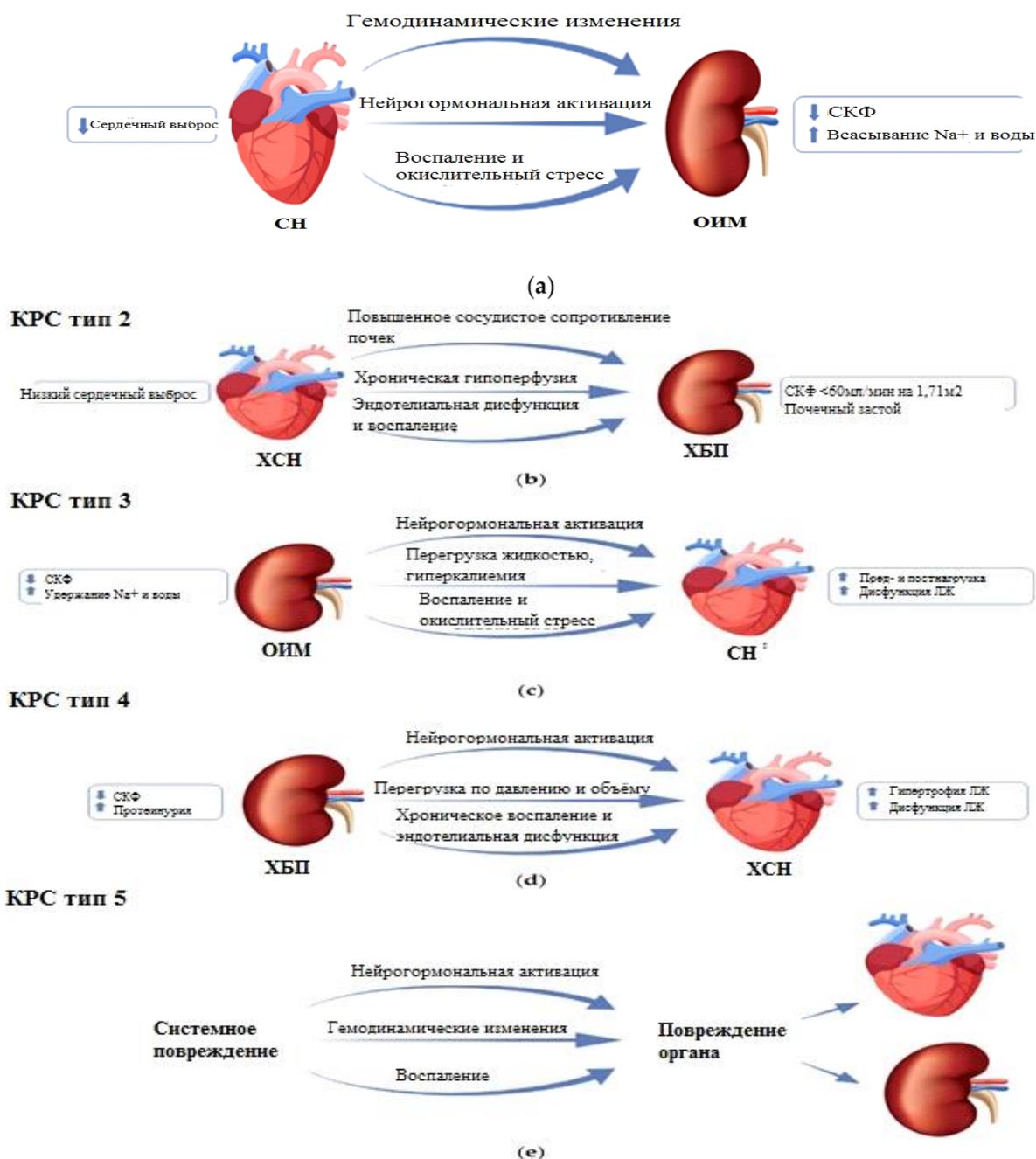
соғлиқ учун турли оқибатларга олиб келадиган буйрак функциясининг ёки тузилишининг бузилиши сифатида келтирилган. У буйрак коптокчалари (гломеруляр) фильтрация тезлиги (КФТ) $1,73 \text{ м}^2$ учун <60 мл/мин ва албуминурия даражасига қараб таснифланади [142; 825–830-б.]. Damman ва бошқалар томонидан ўтказилан мета-таҳлилда ўрганилган 1 миллион ЮЕ бўлган беморларнинг деярли учдан бирида (32%) СБК бўлган ва 23% буйрак функцияси ёмонлашганини кўрсатган [42; 455-69-б.], бу эса, буйрак дисфункцияси юрак етишмовчилигининг муҳим коморбид омили эканлигини тасдиқлайди. ЮЕ учун иккиламчи бўлган СБК билан боғлиқ патологик жараён - КФТ ни сақлаб қолишга қаратилган буйраклар реакциясининг натижасидир. Буйракдаги димланиш, гипоперфузия ва ўнг юрак бўлмаси босимининг кўтарилиши юрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйрак функциясининг бузилишига олиб келади [122; 382–390-б.]. Ушбу касалликнинг тўғри ташхиси ЮЕ ва қонни ҳайдаш фракциясини пасайиши билан кечувчи ЮЕ (ЮЕпқХФ) ҳамда қонни ҳайдаш фракцияси сақланган ЮЕ (ЮЕсқХФ) этиологиясига, шунингдек, буйрак дисфункциясининг биокимёвий кўрсаткичлари бўйича, масалан, креатинин даражасига [149; 27-54-б.] асосланган бўлиши керак. Бироқ, юрак ва буйраклар ўртасидаги ўзаро таъсир икки йўналишли бўлганлиги сабабли, қўзғатувчи ҳодисани иккиламчи шикастланишдан баҳолаш ҳар доим ҳам осон эмас, бу эса 2 турдаги КРС билан касалланган беморларни 4 турдаги КРС билан фарқлашни қийинлаштиради [122; 382–390-б.]. 3-турдаги КРС ўткир буйрак етишмовчилиги (ЎБЕ), ишемия ёки гломерулонефрит натижасида буйрак функциясининг ўткир ёмонлашуви билан юзага келади, бу эса ўткир юрак шикастланишига ва/ёки дисфункциясига олиб келади [122; 382–390-б.]. ЎБЕ суюқликни ҳаддан зиёд ортиши, гиперкалиемия ёки метаболик ацидоз натижасида юрак хуружига олиб келиши мумкин, аммо зарарнинг аниқ сабабини аниқлаш қийин, чунки умумий йўлдош касалликлар ҳамда ЎБЕ ўзгарувчан хавф омиллари мавжуд [122; 382–390-б., 48; 31-40-б., 16; 342-347-б.].

Диурез ва зардобдаги креатинин (SCr) даражасига асосланган ЎБЕнинг бир нечта таърифлари мавжуд бўлиб, уларнинг барчаси клиник кўлланилишида чекловларга эга [48; 31-40-б., 16; 342-347-б.]. Бу ЎБЕ нинг турли хил таърифлари билан боғлиқ бўлиб, бу турдаги КРСни аниқлашни қийинлаштиради. Ҳеч қандай мезон бўлмасида, касалхонага ётқизилган беморларда ЎБЕ тез-тез учрайди, бу эса, юрак-қон томир томонидан ўлим хавфи 86% ҳамда асосий юрак-қон томир ҳодисалари хавфини 38% га ошиши билан боғлиқ [148; 391-399-б.].

4-турдаги КРС СБКни ҳар қандай босқичи билан оғриган беморларда юрак-қон томир тизимининг шикастланиши билан тавсифланади [122; 382–390-б.]. Буйрак дисфункцияси юрак-қон томир касалликлари учун мустақил хавф омиллиги эканлиги яхши исботланган, бунда миокард инфекцияси ва тўсатдан ўлим хавфи СБК билан касалланган беморларда юқори бўлади [94; 716-726-б., 49; 255-265-б.]. Кўпгина тадқиқотлар шуни кўрсатдики, буйрак функциясининг пасайиш даражаси билан баҳоланадиган СБК оғирлиги билан юрак ўзгаришлари ўртасида мустақил боғлиқлик мавжуд [63; 671–678-б., 60; 1296-1305-б.], бу эса СБКни юрак-қон томир касалликлари хавфини ва ривожланишини тезлаштиришидан далолат беради.

СБК яллиғланиш ва бошқа юрак-қон томир омиллари, масалан, гипертензия, РААТ фаоллашиши ёки КФТ ҳажмини пасайиши билан кечадиган ҳаддан зиёд зўриқиши билан боғлиқлиги кўрсатилган [49; 255-265-б., 144; 37-47-б.]. СБК билан оғриган беморларда босим ва ҳажмнинг ҳаддан ташқари зўрайиши чап қоринча гипертрофиясига (ЧҚГ) олиб келади, бу фиброз ва бошқа гистологик ўзгаришлар билан бирга келадиган умумий хусусиятдир. Ушбу тизимли ўзгаришлар, ўз навбатида, диастолик дисфункцияга ва кислородга бўлган эҳтиёжнинг ортишига олиб келади, бу эса ушбу беморларнинг аритмия ҳамда тўсатдан ўлимга мойиллигини кўрсатади [34; 63-70-б.]. 1.3-расмда 1-,2,3,4 ва 5 турдаги бузилишлар схемалари келтирилган.

КРС тип 1



1.3-расм. 1,2,3,4 ва 5 - турдаги КРС да юрак ва буйрак бузилишларининг хусусиятлари [10]

5-турдаги КРС – бу сепсис, дориларни захарли таъсири, қизил югурук, цирроз ёки амилоидоз каби тизимли касалликлар натижасида юрак ва буйрақларнинг бир вақтнинг ўзида шикастланиши ва/ёки фаолиятининг бузилишидир. 5-турдаги КРС билан боғлиқ механизмларни аниқлашни кўп йўллари таклиф этилган бўлсада, кўп омиллар ва аъзоларни навбатма-навбат жалб этилиши туфайли уни аниқлаш қийин [92; 174-194-б.].

5-турдаги КРС оғирлик даражасига кўра, 4та босқичга бўлинади: юқори –ўткир (ташхислашдан 0-72 соатдан сўнг), ўткир (3-7 кун), ўртача ўткир (7-30 кун) ва сурункали (30 кундан ортиқ). Одатда, 5-турдаги КРС тадқиқотлари ўткир ёки ўткир босқичда бўлиб, улар сепсис таъсирини баҳолайди. Сепсис, организмнинг инфекцияга бўлган жавобини тартибга солмаслик натижасида келиб чиқадиган ҳаёт учун хавфли орган дисфункцияси сифатида тавсифланади [140; 801-10-б.], касалхонага ётқизилган беморлар орасида ўлимнинг энг кенг тарқалган сабабларидан бири ҳисобланади [142; 2323-2329-б.], улар орасида 5-турдаги КРС тарқалиши юқори [93; 241-248-б.].

§1.4. Кардио-ренал синдром билан кечувчи қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларнинг гемодинамик ва биокимёвий хусусиятлари ҳамда ташхислаш масалалари

2018 йилда Қўшма Штатларда чоп этилган кўп марказли тадқиқот таҳлилига киритилган сўнгги ишларга кўра, ўткир юрак етишмовчилигида буйрак функцияси (БФЁ) ёмонлашишининг прогностик оқибатлари ўзгарувчан; шу сабабли, тўғри тактикани танлаш учун БФЁ оқибатларини фарқлаш керак. Бунга энг яхши биомаркерлардан фойдаланиш орқали эришилади, бу эса клиницистга БФЁнинг ривожланиши даврида физиологик ҳолатни реал вақт режимида баҳолаш имконини беради. Ушбу шарҳда ҳозирги вақтдаги юрак ва буйрак биомаркерлари ҳамда уларнинг КРСни баҳолашдаги ҳолати жамланган. [158; 418-424-б.].

2020 йилда Хитойда ўтказилган кўп марказли тадқиқотга кўра, СБК билан оғриган беморлар учун ЮЕ доимий таҳдид бўлиб қолмоқда. ЮЕ нинг турли хил биомаркерлари СБК ни эрта аниқлаш, ташхислаш ва башорат қилиш учун ишлатилган бўлсада, улар буйрак етишмовчилигидан осонликча таъсирланади, бу эса беморларда улардан фойдаланишни чеклайди. Ушбу шарҳда ЮЕ биомаркерларининг асосий тўртта гуруҳи кўриб чиқилди. Буларга қуйидагилар киради: миокардни чўзилиши, яъни бош миянинг натрийуретик пептиди (BNP), Н-терминал (НТ-пробНП) ва ўрта минтақавий проатриал

натрийуретик пептид (MR-proANP); миоцитларнинг зараланиши, яъни юқори сезгир тропонин Т (hsTnT), ёғ кислотасини боғловчи юрак кислотаси (H-FABP); фиброз, матрицани қайта қуриш ва яллиғланиш, яъни ўсишни рағбатлантирувчи эрувчан 2 (sST2) гени, галектин-3 (Gal-3), ўсишни фарқлаш омили-15 (GDF-15); ва буйрак фаолияти, яъни нейтрофил желатиназа билан боғланган липокалин (NGAL), буйрак шикастланиши молекуласи-1 (КИМ-1), цистатин С (CysC), пешобда натрий ва пешобда альбумин. Ушбу шарҳда гломеруляр филтрация тезлигини ҳисобга олган ҳолда коррекцияланган қийматлар билан критик қийматларга эга классик ЮЕ биомаркерлари ёритилган, янги ЮЕ биомаркерларини ўрганиш натижалари ва келажақдаги тадқиқотлар учун йўналишлари умумлаштирилган. Муаллифларнинг таъкидлашича, биомаркернинг ташхислаш ва башоратлаш қиймати чекланганлиги сабабли, биомаркерлар оптимал клиник таъсир кўрсатиш учун бир неча марта бирлаштирилиши ва назорат қилиниши керак [163; 803-б.]. Бир қатор тадқиқотлар Эхо-ЭКГ нинг КРСни ташхислашдаги ролига бағишланган. 2017 йилда АҚШда ўтказилган кўп марказли тадқиқот натижалари эълон қилинди [9; 43-47-б.]. Ушбу тадқиқот 2004 ва 2014 йиллар оралиғида даволанган катта ёшли беморларни ўз ичига олди. Жами 30 681 беморни қамраб олди, улардан 2512 нафарида (8%) камида битта КРС ривожланди: 1707 нафар беморда синдромнинг ўткир шакли (1-турдаги ёки 3-тур), 128 нафар беморда 2-турдаги ва 677 нафар беморда 4-турдаги КРС ривожланди. Бундан ташқари, 2-турдаги беморларнинг 16% ва 4-турдаги беморларнинг 20% ида ҳам ўткир КРС ривожланди, ўткир КРС билан касалланган беморларнинг 14 фоизида СБК ёки СЮЕ ривожланиши қайд этилди. Чап қоринчада қон ҳайдаш фракциясининг пасайиши, ўпка артериясида босимнинг ортиши ва ўнг қоринча (ЎК) диаметрининг ортиб бориши мустақил равишда КРСнинг юқори частотаси билан боғлиқ эди. КРС кузатилмаган СБК билан оғриган беморларга нисбатан ўткир КРС мавжудлиги энг юқори ўлим хавфини туғдиради (хавф даражаси 3,13; 95% ишонч оралиғи 2,72: 3.Р <0,001). 4-турдаги КРС бўлган беморлар ўткир КРС билан касалланган беморларга

караганда яшаб қолиш имконияти юқори бўлди. (хавф даражаси 0,48; 95% ишонч оралиғи 0,37 дан 0,61 гача; $P < 0,001$). Муаллифларнинг хулосасига кўра, ўткир ва 4-турдаги КРС кузатилган беморларда миокард инфаркти ҳамда инсульт хавфи КРС мавжуд бўлмаган, СБК кузатилган беморларга нисбатан юқори бўлган.

1.4.1. Буйрак етишмовчилиги билан боғлиқ юрак ўзгаришлари

СБК - юрак-қон томир касалликлари ва ўлим хавфининг ортиши билан боғлиқ бўлган муҳим асорат ҳисобланади. Бу ортиб бораётган хавф қисман гипертония, семириб кетиш ёки диабет каби умумий хавф омиллари билан боғлиқ, лекин бутунлай эмас, чунки юрак-қон томир касалликларидан кейин юзага келадиган ўлим ҳамда СБК ўртасидаги боғлиқлик хавф омилларини тузатилгандан кейин ҳам сақланиб қолади. Альбуминурия ва креатининга ҳисобланган КФТ (хБФТ) ҳозирги вақтда юрак-қон томир хавфини башоратлаш учун фойдали ўлчовлар ҳисобланади, чунки улар анъанавий хавф омилларидан ташқари, СБК билан оғриган беморларда юрак-қон томир касалликларда юзага келадиган ўлимни камайтиради [72; 602-612-б.].

СБК билан оғриган беморларда кўпинча буйрак етишмовчилигининг дастлабки босқичидан сўнгги терминал босқичигача (ТБЕ) бўлган юракнинг структуравий ва функционал ўзгаришлари кузатилиб, уларга чап қоринча (ЧҚ) қайта тузилиши, клапанлар склерози, қон ҳайдаш фракциясининг пасайиши (ХФ) ва диастолик босим киради [83; 586-595-б., 103; 199-204-б., 51; 411-420-б.].

Эхокардиографик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, СБК билан оғриган беморлар орасида ЧҚ қайта қуриш –ремоделлаштириш кенг тарқалган ва салбий оқибати муҳим башоратчиси сифатида тан олинган [137; 1737-1745-б., 107; 662-670-б.]. СБК билан оғриган беморларни ЧҚ геометриясига кўплаб омиллар таъсир қилади. Босимнинг ортиқча юкланиши ЧҚ деворларининг қалинлашишига, бу ҳолат эса концентрик гипертрофияга олиб келади, гиперволемиа ва анемия эса эксцентрик гипертрофия ривожланишига ёрдам беради [145; 615-620-б.]. Икки тадқиқотда ЧҚ гипертрофияси ва буйрак

дисфункцияси ўртасидаги боғлиқлик, паст КФТ билан тавсифланган, бу бошқа хавф омилларидан мустақил бўлиб, буйрак дисфункциясини ЧҚ гипертрофиясига ҳисса қўшишини кўрсатади. Бундан ташқари, тадқиқотчилар шунингдек, ЧҚ геометрияси буйрак дисфункциясида эксцентрик эмас, балки концентрик гипертрофияси томонга силжийди деб таъкидлайдилар [107; 662-670-б., 84; 794-801-б.]. Бугунги кунда ўтказилган клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ҳатто енгил ўтадиган СБКда ҳам босқичлар ЧҚ қайта қурилиши билан боғлиқ, чунки 1-3 босқичдаги 90 нафар беморнинг 22% концентрик гипертрофия, 19% эксцентрик гипертрофия ва 20% концентрик ремоделланишга (қайта қуриш) эга [113; 1105-1110-б.].

СБК ва юрак ўзгаришлари ўртасидаги боғлиқликни ўрганувчи кўпгина тадқиқотлар ЧҚ массаси ёки гипертрофиясини баҳолашга қаратилган, камроқ тадқиқотлар эса ЧҚ функциясини (на систолик, на диастолик) ўрганган [85;]. ЧҚ систолик функциясига келсак, кўпгина тадқиқотларда ЧҚ қонни ҳайдаш фракцияси (ЧҚкХФ) қўлланилган, аммо ЧҚкХФ меъёрида бўлишига қарамай, СБК бўлган беморларда субклиник систолик дисфункция пайдо бўлиши мумкин. Диастолик дисфункция одатда ЧҚнинг ремоделлашиш пайтида систолик дисфункция билан бирга келади ва СБК бўлган беморларда тез-тез учрайди [56; 1109-1116-б., 153; 144-151-б., 136; 1829-1836-б.].

Кўпгина тадқиқотчилар КФТ ёки альбуминурия ҳамда систолик ёки диастолик функциядаги ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликни топишга ҳаракат қилиб, СБК билан оғриган беморларда ЧҚ функциясини баҳоладилар. Адабиётларга кўра, систолик дисфункция билан КФТ паст бўлган шароитдаги альбуминурия кучли корелляцион боғланишга эга [44; 94-100-б., 136; 1829-1836-б., 86]. Бироқ, жуда кўп ўзгарувчанлик мавжуд. Худди шундай, КФТ га нисбатан диастолик дисфункция албуминурияга кўп даражада боғланган [84; 794-801-б., 86, 162]. Шундай қилиб, баъзи тадқиқотларда КФТ пасайиши, ЧҚ диастолик дисфункцияси ва ЧҚГ ўртасида аниқ боғлиқлик топилган [107; 662-70-б., 73].

Юрак шикастланишини ўрганиш соҳасидаги ютуқларга қарамай, юрак етишмовчилигининг ортиб бориши ва тарқалиши уни соғлиқ учун муҳим бўлаган муаммога айлантиради. Шу сабабли, ташхислашга ёрдам берадиган турли хил потенциал биомаркерлар таклиф қилинган. Сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш ва башоратлашда олтин стандарт бўлиб - натрийуретик пептидлар ҳисобланади, жумладан, атриал натрийуретик пептидлари (ANP) ва мия натрийуретик пептидлари (BNP), улар ҳажм ёки босимнинг ҳаддан ташқари юкланиши натижасида миокарднинг кенгайишига жавобан юракда ишлаб чиқарилади [90; 1-22-б., 129; 93-152-б.].

Ҳозирги вақтда ЮЕ ёритувчи йўриқномалар зўрайиб борувчи СБЕ ривожланишини баҳолаш учун BNP ва унинг ўтмишдошларини, N-терминал проBNP (NT-proBNP) мониторингини тавсия қилади. Аммо шуни тан олиш керакки, ёш, тана вазни, буйрак етишмовчилиги ва ўпка касалликлари унинг плазма концентрациясига таъсир қилади [114; 891-975-б.]. Миоцит некрози ёки шикастланиши билан боғлиқ бошқа молекулалар қисқаришда иштирок этувчи ва тартибга солувчи оқсиллар бўлган юрак тропонинлари (сTn) каби ЮЕ биомаркерлари сифатида баҳоланган. Тропонин комплекси юрак тропонини С (сTnC), I (сTnI) ва Т (сTnT,) томонидан ҳосил бўлади, у Ca^{2+} сTnC билан боғлангандан кейин ажралади. сTnI и сTnT миокард шикастланишининг эталон маркерлари ҳисобланади, чунки уларнинг қондаги концентрацияси миоцитлар зарарлангандан кейин ортади [15; 14-22-б.].

1.4.2. Юрак етишмовчилиги билан боғлиқ буйраклардаги ўзгаришлар

Юқорида айтиб ўтилганидек, 1-тур КРС ва 2-тур КРС юрак етишмовчилиги туфайли буйракларнинг прогрессив шикастланиши билан тавсифланади. Маълумотларга кўра, юрак етишмовчилиги бўлган беморларнинг 50% дан ортиғида буйрак етишмовчилиги мавжуд. Ҳақиқатан ҳам, буйраклар фаолиятининг озгина пасайиши ҳам юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларда ўлимнинг юқори кўрсаткичлари

билан боғлиқ [154]. Буйрак шикастланишининг энг кўп қўлланиладиган диагностик ўлчовлари - КФТ, қон зардобидаги креатинин ва диурездир.

Систолик қон босими ва тўлақонли артериал ҳажм ЮЕ ривожланиши билан камаяди, бу эса буйрак қон оқимининг, шунингдек, КФТнинг пасайишига олиб келади [39]. Адекват қон оқимини таъминлаш учун буйрақлар турли механизмлар, жумладан, симпатик асаб тизими (САТ) ва афферент ҳамда эфферент артериолаларнинг вазоконстрикторлари вазифасини бажарадиган РААТ фаоллашуви орқали ўзини ўзи тартибга солади [23; 373-408-б.]. Узоқ муддатларда нейрогормонал ўқнинг бу фаоллашуви подоцитларнинг шикастланишига олиб келиши мумкин [50; 1006-1019-б., 77; 3611-3627-б.], шунингдек, СБК ва СБЕ билан боғлиқ мезангиал яхлитликни йўқолишига [143, 61], буйрак найлари ва коптокчаларининг зарарланишига [159, 24; 346-355-б.] ҳамда буйрак дисфункциясига [52; 1298-303-б.] олиб келади.

Буйрак етишмовчилиги атамаси одатда, клиник шароитларда қисқа муддатда КФТ доимий пасайиб бораётганлигин билдириш учун ишлатилади [142; 825-830-б.]. Яна бир муҳим тушунча буйрак функциясининг ёмонлашиши бўлиб, у қон зардобида креатинин даражаси базал даражадан 25% га ошган ёки КФТ тахминан 25 ҳафта давомида 20% дан кўпроқ пасайган беморларда учрайди [40; 3413-3416-б., 41; 1437-1444-б.]. ЎКЕ буйрак функциясининг тез йўқолиши билан тавсифланади, бу юрак етишмовчилиги бўлган беморларда пешоб миқдори 6-12 соат ичида $<0,5$ мл/кг/соат камайганда ёки 48 соат давомида қон зардобида базал креатинин $\geq 0,3$ мг/дл га ошганда юзага келиши мумкин [40; 3413-3416-б., 41; 1437-1444-б.]. Креатинин ва альбуминурия каби гломеруляр фильтрация пасайишининг анъанавий белгиларидан ташқари [101], цистатин С каби бошқа маркерлар [160; 1018–1022-б., 155] ва қондаги мочевина азоти (BUN) [93, 94], каналчалар шикастланиши мумкин бўлган биомаркерлари тавсия қилинган. Улардан бири нейтрофиллар ва желатиназа билан боғланган липокалин (NGAL), буйрак ва бошқа ҳужайраларда ифодаланган кичик гликопротеин бўлиб, унга турли

функциялар берилган [27; 909-923-б.]. Липокалиннинг буйрак патологияларида иштирок этиши ва биомаркер сифатидаги роли - унинг тубуляр шикастланишга жавобан тез ажралиб чиқиши ҳамда плазма, зардоб, пешобда мавжудлиги билан боғлиқ бўлиб, уни миқдорий баҳолашни осонлаштиради [27; 909-923-б., 95; 154-161-б.]. Яна бир тавсия этилган молекула буйрак шикастланиши 1-молекуласи (KIM-1), соғлом буйракларда паст даражада ифодаланган трансмембран гликопротеиндир. Каналчалар шикастланишидан кейин, KIM-1 нинг парчаланиши унинг шикастланган хужайралар томонидан буйрак каналчаларига секрециясини таъминлайди, натижада унинг пешобда чиқиши кузатилади [96; 15-21-б.]. Бундан ташқари, унинг биомаркер сифатидаги роли шикастланган буйракдаги яллиғланиш ва фиброз билан боғлиқ эканлиги аниқланди, бу эса каналчалар шикастланиш даражасини назорат қилишга ёрдам беради [88, 99, 65; 4023-35-б.]. Интерлейкин-18 (IL-18) яллиғланишга қарши цитокин бўлиб, фаоллаштирилган макрофагларда, буйрак эпителиал хужайраларида ва бошқаларда мавжуд [54; 222-234-б.]. Пешобдаги IL-18 ўқЕ (ўткир коронар этишмовчилик) да қисқа ва узоқ муддатли зарарланишнинг маркери ҳисобланади, чунки у инсултдан кейин 6 соат ичида ёки қон зардобда креатинин кўпайишидан камида бир кун олдин ортади [54; 222-234-б., 106; 3046-3052-б.].

1.4.3. Фиброз ва унинг ривожланиш механизмлари

КРС да юрак ва буйракларни қайта қуришда (ремоделланиши) кузатилган яна бир кенг тарқалган тизимли ўзгариш фиброз бўлиб, у ҳам юрак ҳамда буйрак этишмовчилиги ривожланишининг асосий омили ҳисобланади. Фиброз - хужайрадан ташқари матрицанинг ишлаб чиқарилиши ва деградацияси (ХТМД) ўртасидаги номутаносиблик натижасида юзага келувчи яранинг аберрант битиши деб ҳисобланиши мумкин бўлган муҳим жараён дир [158; 418-424-б.].

Фибрознинг асосий эффекторлари фибробластлар ва миофибробластлар бўлиб, улар ХТМД нинг интерстициал оқсилларини синтез қилиш ва тўплаш учун жавобгардир. Фибробластлар тўқималар ва органларни ҳамма жойида жойлашган мезенхимал хужайралар бўлса, миофибробластлар патологик бўлмаган муҳитда камдан-кам учрайдиган фарқланувчи хужайралардир [17; 376-379-б.].

Етилган фибротик чандикнинг мавжудлиги охир-оқибатда қоринча каттиқлигининг кучайишига олиб келади, бу эса юракдан қон ҳайдалишини камайтиради. Юракнинг қисқариш қобилиятини бузишдан ташқари, фиброз юракдаги нормал электр сигналларига ҳам ҳақиқат бериб, уларни аритмия ва фибрилляцияга мойил қилади. Шундай қилиб, фиброз юрак етишмовчилигининг хавф омили сифатида тавсия қилинган, чунки у қоринчанинг систолик ва диастолик дисфункциясига, кардиомиоцитлар гипертрофиясига ҳамда тўсатдан юрак ўлимига олиб келади ва шу билан ўлимни оширади [108; 750-762-б.].

СБК буйрак даражасида фаолиятининг йўқотилиши ва бириктирувчи тўқималар билан қопланиши билан тавсифланади, натижада дастлабки шикастланишдан қатъий назар, умумий фибротик фенотипга олиб келади. Бунинг сабаби, тубулоинтерстициал касалликлар каналчаларни шикастланишга олиб келади ҳамда каналчаларнинг зарарланиши эса тубулоинтерстициал шикастланишга олиб келади. Фиброз - доимий яллиғланиш ва эпителий шикастланишига жавобан юзага келадиган функционал ўзгаришларнинг кенг тарқалган кўринишидир [146; 361–375-б., 58; 989–997-б.]. Фиброз, қандли диабет ва гипертензияни келтириб чиқарадиган жараёнлар орасида СБКнинг асосий сабаблари ҳисобланади, чунки улар гломеруляр босимни оширади, бу эса аста-секин гломеруляр шикастланишга, эндотелиал дисфункцияга ҳамда гломеруляр базал мембрананинг ўзгариши, подоцитлар сонининг камайиши, мезангиал кенгайиш ва бошқа таркибий ўзгаришларга олиб келади. [38; 47-52-б.]. Ушбу зарар натижасида буйрак тўқимаси бошқа тўқималарда ярани тузалишига

ўхшаш реакцияни бошлайди. Дастлабки босқичда ҳосил бўлган чандик потенциал равишда қайтарилиши мумкин, аммо зарар ўсиб бориши билан ЕСМ оқсилларининг ўзаро боғланиши уни қаттиқ ва протеолизга чидамли қилади [163; 42–53-б.]. СБКда сурункали буйрак шикастланиши пайтида фибротик чандикнинг репаратив босқичида бириктирувчи тўқималарнинг ҳаддан ташқари тўпланиши ва интерстициал фибробластларнинг кенгайиши буйракнинг барча қисмларида, шу жумладан, одатда гломерулосклероз деб аталадиган коптокчаларда ва тубулоинтерстициал фиброз деб аталадиган каналчаларда пайдо бўлиши мумкин [57, 21; 421-433-б.]. Толали матрицанинг бундай чўкмаси органнинг тузилиши ва функциясини ўзгартиради, бу эса буйрак функциясининг янада бузилишига олиб келиши мумкин, чунки у паренхиманинг ушбу ҳудудида қон оқимини бузади [21; 421-433-б.].

Жараёни тушунишга уринишларга қарамай, иштирок этувчи механизмлар тўлиқ ўрнатилмаган ва ҳозирги даволаш усуллари самарасиз ёки фақат бироз муваффақиятли [100; 1-22-б., 144; 37-47-б.]. КРС учун жорий клиник стратегиялар умумий жараёнларни даволашга қаратилган, масалан, диуретиклар ҳажмнинг ортиқча юкланишини даволаш учун ёки ангиотензинга ўтказувчи фермент (АЎФ) ингибиторлари, ангиотензин II рецепторлари блокаторлари, минералокортикоид рецепторлари антагонистлари ёки РААТни ингибирловчи β-адреноблокаторлар [127; 267-273-б.]. КРС нинг мураккаб патофизиологияси туфайли фиброзга асосланган янги терапевтик ёндашувлар тавсия қилинди. Масалан, яқинда ўтказилган тадқиқотда юракдаги зарбатўлқинли терапияси ёрдамида R13K / Akt сигнализация йўлини фаоллаштириш орқали МИ каламуш моделида юрак фиброзини сезиларли даражада камайиши исботланган [156]. Шунга қарамай, ушбу янги экспериментал ёндашувлар фибрознинг патофизиологик механизмларини тўлиқ тушуниш учун зарурдир.

2015 йилда чоп этилган Япониянинг кўп марказли тадқиқотига кўра, СБКда нефронларнинг прогрессив йўқолиши гломеруляр склерозга, шунингдек, тубулоинтерстициал фиброз ҳамда прогрессив каналча

шикастланишига олиб келади. Ушбу тадқиқотда муаллифлар буйрак тубулоинтерстициал фиброзининг гистопатологик ривожланишини ва каналча хужайраларини шикастланишини ақс эттирувчи молекуляр ўзгаришларни аниқлашга ҳаракат қилишди. Гистопатологик жиҳатдан тасдиқланган СБК бўлган 48 бемордан буйракни очик сериядаги биопсиялари олинди ва микрочиплар таҳлили ёрдамида ген экспрессияси профили аниқланди. Натижалар шуни кўрсатдики, гепатит А вируси 1 хужайрали рецепторлари (шунингдек, буйрак шикастланиши молекуласи-1, KIM-1), липокалин 2 (шунингдек, нейтрофил желатиназа билан боғланган липокалин (HGA) (NGAL), SRY-box 9, WAP тетрадисулфид ядроси, домен 2 ва гомеобокс 2 NK6 2 СБК да қиёсий тарзда ифодаланган. Уларнинг экспрессия даражалари гистопатологик текширув билан аниқланган тубулоинтерстициал фиброз ва каналчали хужайралар шикастланиши даражаси билан корреляцион боғланишга эга. Ушбу 5 та ген экспрессияси, бир томонлама пешоб йўллари обструкцияси билан кечувчи СБК бўлган кемирувчилар моделида буйрак касаллигининг зўрайиши билан ортиб борди. Ушбу натижалар орқали буйракдаги тубулоинтерстициал фиброз ва тубулоинтерстициал каналча хужайраларининг шикастланишини аниқлашга ёрдам берадиган янги молекуляр маркерларни аниқлашга муваффақ бўлинди [129; 93-152-б.].

Илгари, 2014 йилда италиялик муаллифлар алкоғолсиз ёғли жигар касаллиги (АЁЖК) ва алкоғолсиз стеатогепатит (АСГ) ни СБКнинг юқори хавфи билан боғлиқлигини кўрсатдилар. Ультратовуш ёрдамида АЁЖК ташхиси қўйилган 570 нафар оқ танли одамларда АЁЖК фиброз кўрсаткичи ва тахминий коптокчали филтрация даражаси (КФТ) баҳоланди. Жигар фибрози ривожланиш эҳтимоли паст бўлганлар билан солиштирганда, юқори ва ўрта эҳтимоликка эга бўлганлар, (бел айланаси, инсулинга чидамлилик, С-реактив оқсилнинг юқори сезгирлиги, фибриноген, сийдик кислотаси ва 1-инсулинсимон ўсиш омилларининг паст даражаси) ноқулай кардиометаболик хавф профилини намоён қилдилар. Жигарда ўрта ва юқори фиброз эҳтимоли бўлган одамларда жинсини, чекишини, глюкозага турғунлик ҳолатини,

инсулинрезистентлик гомеостаз моделини баҳолаш индекси (НОМА-IR), метаболик синдром диагностикаси, статин терапияси, диабетга ва гипертензияга қарши курашга мослаштирилгандан сўнг ҳҚФТ паст бўлган. - ($P = 0,001$). Жигар фибрози эҳтимоли юқори бўлган одамларда СБК (OR 5,13, 95% ДИ 1,13–23,28; $P = 0,03$) ривожланиш хавфи ёши, жинси ва ТВИ учун мослаштирилгандан сўнг, эҳтимоллиги паст бўлганларга қараганда 5,1 баравар кўпайган [133].

Яллиғланиш. СЮЕ ҳам, СБК ҳам циркуляцияланиб юривчи яллиғланиш медиаторларининг кўпайиши билан тавсифланган сурункали яллиғланиш реакцияси билан боғланганлиги сабабли, бу жараён КРСни тушуниш учун қизиқиш уйғотади. Ярани тузалиш жараёнини фаоллаштириш учун доимий яллиғланиш триггерлари керак. Аммо, агар тезда даволанмаса, яллиғланиш ҳужайралари жавобни кучайтириши мумкин, бу эса яранинг нормал ҳолатда битмаслигига ва фиброзга хос бўлган чандиқланишга олиб келади. Жароҳатдан кейин фаоллашувчи яра битишининг механизмлари доирасида биринчи жавоб коагуляция бўлиб, унда фаоллашган тромбоцитлар тромбоцитар ўсиш омили (PDGF) ни ажратади, улар яллиғланиш ҳужайралари ҳамда трансформацияланувчи ўсиш омили $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) учун хемоаттрактант сифатида ишлайди [109; 429-440-б., 125].

Яллиғланиш сурункали касалликларнинг ривожланиши ва зўрайиб боришида муҳим роль ўйнаши маълум. Масалан, СБК сурункали буйрак етишмовчилигига ўтиши буйрак паренхимасида сурункали яллиғланиш билан тавсифланади, бу ЕСМ чўкиши ҳамда буйрак функциясининг йўқолиши билан яқунланади [35; 177-190-б.].

Маълумки, РААТ ва симпатик асаб тизимининг (САТ) фаоллашиши юрак ҳамда буйраклардаги яллиғланиш реакциясини кучайтиради [76; 212-220-б.]. РААТ фаоллашувининг асосий эффекторларидан бири бўлган ангиотензин II (Ang II), эндотелий дисфункциясини, молекулалар адгезиясини фаоллашувига олиб келади ва фиброзни келтириб чиқаради [53; 326-335-б.]. Ang II буйракларда макрофаглар тўпланишига олиб келиши исботланган, ва

бир томонлама пешоб йўллари обструкциясининг (УУО) сичқонча моделида макрофаглар томонидан АТ1 рецепторларининг фаоллашиши М1 фенотипига нисбатан қутбланишга тўсқинлик қилади ва шикастланиш ҳамда фиброзни чеклаши кўрсатилди. Бу таъсири инфилтратсия қилувчи хужайраларни жалб қилиш юрак-қон томир касалликларида ангиотензин 1 (АТ1) рецепторлари орқали яллиғланишга қарши цитокинларнинг кўпайиши билан бирга келади [104; 330-339-б.].

Ang II буйракда макрофагларнинг тўпланишини чақиради ва сийдик йўллари бир томонлама обструкциясининг сичқонча моделида (УУО) кўрсатилдики, макрофаглар томонидан АТ1 рецепторларининг фаоллашиши М1 фенотип томонга қутбланишга тўсқинлик қилади ва шикастланиш ҳамда фиброзни чеклайди. Бу шуни кўрсатадики, М1 макрофаглар фарқланишининг ортиб бориши органларни шикастланишга кўпроқ мойил қилади, М2 фенотипи эса зарарни камайтиради [36; 448-454-б.]. Бироқ, нейрогормонал фаоллашув - КРС яллиғланишининг ягона тахминий манбаи эмас. Ҳайвонларда ҳам, одамларда ҳам олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, веноз димланиш эндотелиал фаоллашувга ва яллиғланишга қарши воситачиларнинг периферик чиқарилишига олиб келиши мумкин, чунки веноз димланишнинг ўзи хужайралардаги яллиғланиш реакциясининг фаоллашишига олиб келади [37; 457-63-б., 18]. Яллиғланиш кардиоренал ўқнинг функционал ва структуравий шикастланишига олиб келади, чунки турли цитокинлар, айниқса орган дисфункциясида марказий роль ўйнайдиган TNF- α , яллиғланишга жалб этилиб, хужайра пролиферацияси ва апоптозда иштирок этади [32].

Оксидатив стресс. Оксидатив стресс реактив кислород турларини (reactive oxygen species - ROS) ишлаб чиқариш ва хужайранинг антиоксидант қобиляти ўртасидаги номуносивблик сифатида ифодаланади.

Оксидатив стресс - бу ROS ишлаб чиқариш ва антиоксидант ҳимоя ўртасидаги номуносивбликни тавсифловчи умумий тушунча. ROS иккала эркин радикалларни ҳам ўз ичига олади, улар супероксид аниони ($O_2^{\bullet -}$) ва

гидроксил радикали (\cdot OH) каби жуфтланмаган электронга эга бўлақларни ва водород пероксид (H_2O_2) каби эркин радикал бўлмаган кислород тутувчи молекулаларни ўз ичига олади [67, 110; 55-74-б.]. Азот ёки олтингугуртдан олинган бошқа кимёвий фаол моддалар ҳам бор, лекин улар камроқ [75; 1-8-б., 46].

Яллиғланиш ва оксидловчи стресс диабет, гипертензия, юрак-қон томир касалликлари ёки СБК каби сурункали касалликлар билан боғлиқ. Маълумки, сурункали шикастланиш вақтида яллиғланиш ва гипоксик муҳит фибробластларнинг миофибробластларга фаоллашиши ва кўпайиши орқали фиброзни рағбатлантиради. Бундай ҳолда, ROS пайдо бўлиб, улар органларнинг яллиғланиши ва фиброзида муҳим роль ўйнайди. ROS ва TGF- β 1 ўртасидаги икки томонлама муносабатлар яхши ўрнатилган, чунки ROS ишлаб чиқариш ва ROS шаклланишининг ортиши TGF- β 1 нинг юқори фаоллашиши ва ифодаланишига олиб келади. Ушбу муносабатларни ROS нинг НАДПХ оксидазалар (NOX) каби муҳим манбаларини таъсири деб тушунтириш мумкин.

Оддий шароитларда NOX ҳосилалари бўлган ROS хужайра ўсиши, пролиферацияси, дифференциацияси ва апоптоз модулятори сифатида ишлайди, аммо назоратсиз бўлса, оксидловчи стресс ДНК, оксиллар ва липидларга зарар етказиши, бу эса органларнинг шикастланиши ва фиброзни келтириб чиқаради [150, 28; 17-36-б.]. Кўпгина тадқиқотлар яллиғланишда, жигар ва буйрак шикастланишида фиброзни камайтиришда NOX-1 ва NOX-4 ни фаоллигини пасайтириш самарали эканлигини кўрсатди, шу билан бирга турли юракда ўтказилган тадқиқотлари шуни кўрсатдики, NOX-2 ҳам, NOX-4 ҳам I/R дан кейин оксидловчи стресс ва юрак шикастланишига воситачилик қилади [25, 30]. Дарҳақиқат, NOX-4 фибробластдан миофибробластга ўтишида тасдиқланган воситачиси ҳисобланади ва уни фаоллигини буйрак хужайралари билан ин витро тадқиқотларида пасайтириш ROS ишлаб чиқаришни ва миофибробласт дифференциациясини олдини олади, бу эса

шикастланиш пайтида фибрознинг пасайишига олиб келиши мумкин [22; 93-102-б.].

KPC учун хос бўлган кўп органларнинг дисфункциясида кўплаб омиллар иштирок этгани маълум бўлиб, улар орасида яллиғланишга қарши цитокинларнинг кўпайиши, тартибга солинмаган апоптоз ва оксидловчи стресснинг кучайиши ушбу мураккаб патофизиологиянинг асосий элементлари сифатида таклиф қилинган [151; 321-331-б., 26; 208-216-б.]. Ҳайвонларда ўтазилган турли моделлар шуни кўрсатдики, оксидловчи стресснинг кучайиши, яллиғланиш реакциясини фаоллаштириш орқали KPC туридан қатъий назар, юрак ва буйрак шикастланишида асосий роль ўйнайди. Буни, шунингдек, IL-6 каби юқори яллиғланишли цитокинлар билан бирга келган ROS ва RNS кўпайишини бошдан кечирган KPC бўлган беморларда ҳам кузатиш мумкин [151; 321-331-б.].

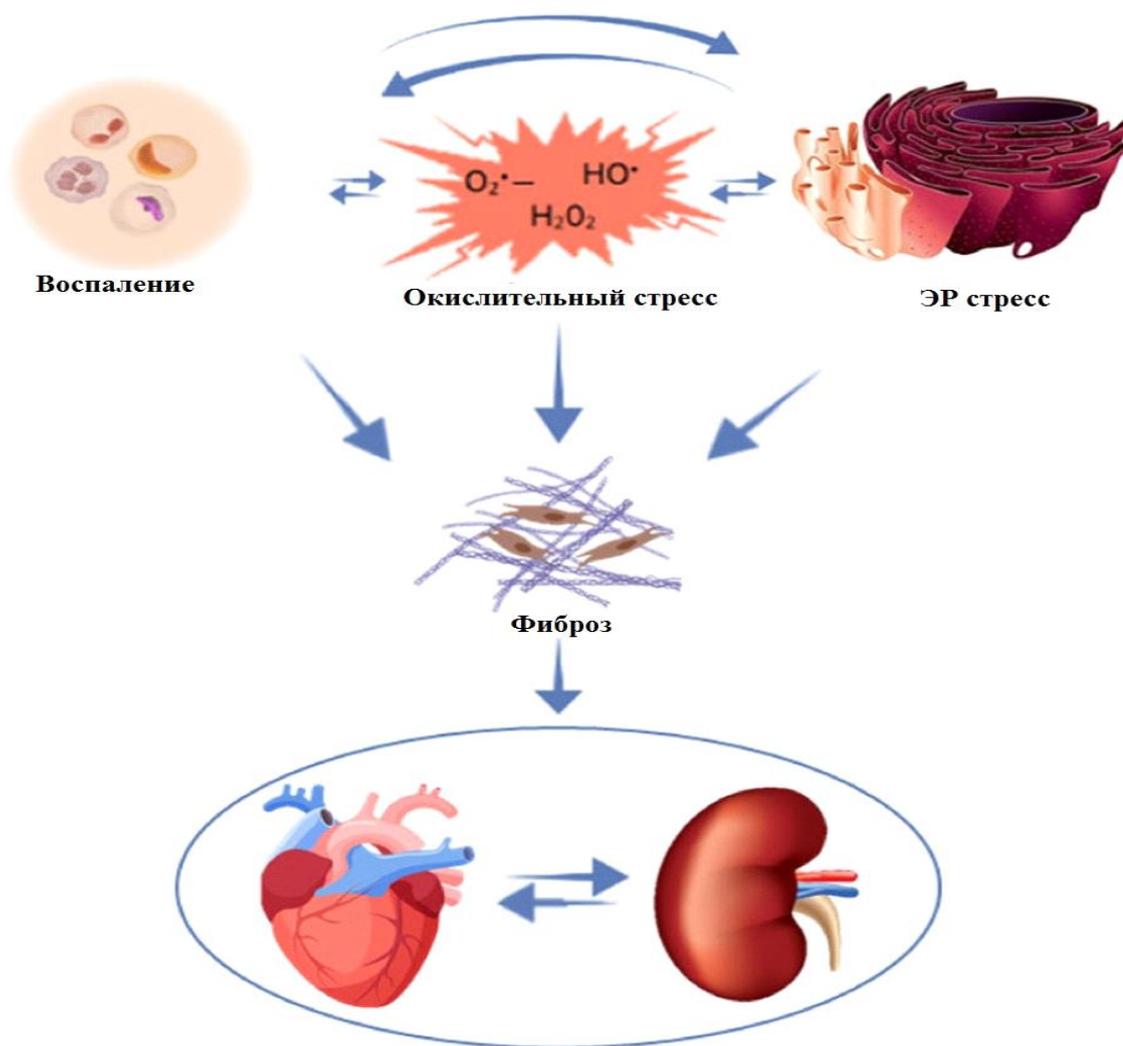
Эндоплазматик тўр (ЭТ) стресси. ЭТС - кальций гомеостази, липидлар биосинтези, оқсил синтези ва ўзгаришидан кейинги модификациялар учун муҳим тузилмалардир. Оқсилларни бир текис жойлашувини таъминлаш учун ЭТС ичида ёйилган ва нотўғри қатламланган оқсиллар ўртасидаги мувозанатни ва бунга дош бериш қобилиятини сақлаш керак. Бундай гомеостаз физиологик ва патологик омиллар, масалан, яллиғланиш цитокинлари, оқсилга бўлган талаб ёки мутант оқсил томонидан ўзгариши мумкин, бу эса ЭТ стресс деб аталадиган жараёнга олиб келади [102; 71-92-б., 47; 17193-171230-б.].

ЭТ стрессига жавобан, ёйилган оқсил реакцияси (ЁОР) камида учта турли йўллардан бири билан бошланади: трансмембран ЭТ оқсиллари транскрипция омили 6 (ATF6), инозитол талаб қилувчи (IRE1) ёки PKR-га ўхшаш ЭТ киназни фаоллаштиради. Стресс бўлмаган шароитда шаперон иммуноглобинни боғловчи оқсил (BiP) нинг ATF6, IRE1 и PERK люминал соҳасига боғланиб, уларни фаол бўлмаган ҳолатда сақлайди [47; 17193-171230 б.].

Қандли диабет, семизлик, юрак-қон томир касалликлари ва СБК каби турли патологиялар ЭТ стресси билан боғлиқ. КРСда юрак ва буйраклардаги ЭТ стрессининг фаоллашиши гемодинамик ўзгаришлар, RAAS, гормонлар, яллиғланиш ёки оксидловчи стресс каби турли омиллар туфайли юзага келиши мумкин. Бу патофизиологик медиаторлар бевосита миокард ёки буйрак паренхимасида ЭС стрессини келтириб чиқариши мумкин, бу эса ЁОР нинг узоқ муддат фаоллашиши туфайли апоптотик хужайраларнинг нобуд бўлишига олиб келади [66; 298-310-б.] кейинчалик толали яранинг ҳосил бўлиши, буларнинг барчаси охир-оқибатда таркибий ва функционал ўзгаришларга олиб келади [78].

Яқинда бир гуруҳ муаллифлар каламушларда буйрак даражасида миокард инфаркти (МИ) таъсирини баҳоладилар. Миокард инфарктидан 4 ҳафта ўтгач, ҳайвонларда тубулоинтерстициал фиброз, оксидловчи стресс ва IL-6 ва TNF- α каби яллиғланиш цитокинларининг ортиши билан тавсифланган буйрак ўзгаришлари намоён бўлди. Бу ўзгаришларнинг барчаси буйрак фибрози билан боғлиқ бўлган ЭС стрессининг фаоллашиши билан бирга бўлиб, 1-турдаги КРСда буйракнинг структуравий шикастланишида ЭС стрессининг аҳамиятини кўрсатади [115]. 1.4-расмда КРСда юрак ва буйрак шикастланишининг патогенетик механизмлари диаграммаси кўрсатилган.

ЭС стресси фаоллигини пасайтириш орқали фибрознинг ривожланишини камайтирилиши исботланган бўлиб, унинг блокадаси фиброзни даволаш учун янги терапевтик ёндашув бўлиши мумкинлиги тахмин қилинган [115, 32, 78]. ЭС стресси фиброзга олиб келиши мумкин бўлган йўллاردан бири фибробласт дифференциацияси ва TGF- β фаоллашуви орқали коллаген ҳосил бўлишидир, чунки PERK ва IRE1 фаоллашуви TGF- β ни ортишига олиб келиши кузатилган [107; 662-667-б.]



1.4. расм. КРСда юрак ва буйрак шикастланишининг патогенетик механизмлари [45].

Бундан ташқари, муаллифлар гуруҳи томонидан ЭС стрессининг фармакологик ингибитори, 4-фенилбутир кислота (4-PBA), иштирокида таниқли профибротик омил Ang II билан стимуляция қилинган буйрак фибробластлари бўйича *in vitro* тадқиқотларида коллаген 1, яллиғланиш маркерлари ва супероксид анионлар ҳосилаларининг ортишини олдини олишда самарали эканлигини исботлади. Буларнинг барчаси буйрак шикастланишида фиброз, яллиғланиш ва оксидловчи стрессда ЭС стрессининг муҳим ролини кўрсатади [45].

§1.5. Кардио-ренал синдром билан бирга кечувчи 2-тур қандли диабетни даволашнинг замонавий услари

1.5.1. Преклиник тадқиқотларда KRS-4 да оксидловчи/нитрация стрессини модуляцияловчи фармацевтика воситалари. Ягона ёки комбинациялашган терапияда II типдаги ангиотензин 1A рецепторлари блокаторлари

АТ1 рецепторлари блокатори (тери остига кунига 1мг/кг, осмотик асбоблар орқали юборилганда) ёки АТ1 КО генотиби бўлган вальсартан билан 12 ҳафталик даволашдан кейин қисман нефректомия қилинган сичқонларда юракнинг систолик ва диастолик дисфункциясини ҳамда оксидловчи ДНКни яхшиланиши мумкинлиги кўрсатилган. (Li et al., 2007). Сурункали юрак етишмовчилигини даволаш учун янги терапевтик ёндашув вазоактив пептидлар, шу жумладан натрийуретик пептидлар (А, Б ва С типдаги натрийуретик пептидлар) даражасини оширишдан иборат бўлиб, улар юрак гипертрофияси ва қайта тузилишини камайтиради (Li et al., 2007 ; Suematsu et al., 2018). Ушбу вазоактив пептидларнинг экспрессиясини ушбу пептидларнинг парчаланишида асосий фермент бўлган неприлизинни блокировка қилиш орқали ошириш мумкин (Suematsu et al., 2018). Неприлизин ингибитори сакубитрил ва АТ1 блокатори вальсартан (60 мг / кг) билан биргаликда 8 ҳафта давомида даволанганда 5/6 нефректомия қилинган каламушларида юрак гипертрофияси ва фиброзни камайтириши мумкин (Suematsu et al., 2018). Ушбу тадқиқотда комбинацияланган терапия қисман нефректомия қилинган каламушларда NOX4 даражасини, чап қоринчада МПО ҳамда НАДПХ оксидаз gp91^{phox} даражасини камайтириши мумкин (Suematsu et al., 2018). Бундан ташқари, у eNOS, Nrf2, Cu-SOD, Zn-SOD, HO-1, CAT, GSH-Px и АТФ синтаза даражасини ХЗП бўлган каламушларда ошириши мумкин (Suematsu et al., 201). Юрак функцияси ва фиброзини лозартан АТ1 блокатори ёрдамида ёки комбинацияланган даволаш (NF PDTС ингибитори+ NO-донор молзидомин + миметик SOD) орқали ёки лозартан + комбинацияланган даволаш + метопролол билангина ижобий натижага эришиш мумкинлиги ҳақида хабар берилган. Бироқ, ушбу тадқиқотда

лозартан + метопрололнинг комбинацияси буйрак фиброзини камайтиришда энг самарали бўлди (Oosterhuis et al., 2017).

1.5.2. Клиник тадқиқотларда KRS-4 да оксидловчи/нитрация стрессини модуляцияловчи фармацевтика воситалари. Статинлар

Холестеролни пасайтирадиган статинлар умуман олганда, беморларда юрак-қон томир касалликларида ўлим хавфини сезиларли даражада камайтириши мумкин. Аксинча, йирик клиник тадқиқотларда (1255 нафар диализ ўтказилган ҚД бўлган беморлар ҳамда AURORA 2766 нафар ТРН бўлган беморлар ва SHARP 3023 нафар диализ қилинган ва 6247 нафар диализ қилинмаган СБК бўлмаган беморлар) аксинча, статинлар юрак қон-томир касалликларига кам таъсир кўрсатган ёки гемодиализдаги беморларда умуман таъсир кўрсатмаган (Wanner et al. ., 2005 ; Fellström et al., 2009 ; Baigent et al., 2011). Бундан ташқари, AURORA и LURIC (Wagner et al.,) тадқиқотларидан фойдаланган ҳолда, Вагнер ва бошқаларнинг аниқлашича, диализ қилинган ёки диализ қилинмаган СБК билан оғриган беморларда қон зардобидаги оксидланган ЗПЛП даражалари ва асосий юрак ҳодисалари ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик аниқланмаган. Ушбу натижалар СБК да юрак-қон томир касалликларининг ривожланиши атипик ва мураккаб эканлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, адабиётларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, сўнгги пайтларда кардиоренал муносабатлар СЮЕ патогенезида алоҳида роль ўйнайди. Клиник амалиётга "кардиоренал синдром" тушунчаси киритилди, унинг таснифи ишлаб чиқилди ва такомиллаштирилди. Баъзи маълумотларга кўра, СЮЕ билан оғриган беморларда буйрак функциясининг бузилиши кўрсаткичлари юрак фаолияти мезонлари каби кардиоваскуляар ўлим оқибатини муҳим салбий предикторлари ҳисобланади [1; 234-250-б., 9; 43-47-б.].

Шу билан бирга, СЮЕнинг бошланғич босқичи бўлган ҳамда юракдан ташқари йўлдош касалликлари бўлмаган беморларда буйракларнинг функционал ҳолати етарли даражада ўрганилмаган. Олдинги тадқиқотларнинг аксарияти оғир юрак етишмовчилиги ва / ёки бирга келадиган касалликлар (шу

жумладан қандли диабет) билан оғриган беморларга қаратилган эди [12; 248-252-б.; 7; 50-55-б., 10; 59-63-б.]. Шунингдек, ушбу беморларда альбуминуриянинг хусусиятларига оид саволлар тўлиқ ҳал этилмаган.

Буйрак касалликлари ва юрак-қон томир ўртасидаги чамбарчас, узлуксиз боғлиқликни ҳисобга олсак, бу ерда эндотелиал дисфункция асосий позициялардан бири ҳисобланади [6; 8-13-б.], СЮЕ билан оғриган беморларда гемодинамик ўзгаришлар, қон томир деворидаги ўзгаришлар ва қоннинг реологик хусусиятларининг ёмонлашуви натижасида келиб чиққан гемостатик тизимдаги юрак-қон томир касалликлари ва оғишларнинг ўзаро таъсири муаммоси айниқса долзарб бўлиб қолади [4; 5-10-б.]. Бироқ, ушбу мавзуга бағишланган нашрлар этарли эмас. Ўтказилган тадқиқотлар асосан буйрак функцияси бузилган ёки сурункали буйрак етишмовчилиги даражасига етган жуда оғир буйрак аномалиялари бўлган СЮЕ билан оғриган беморларда гемостатик тизимнинг хусусиятларини ўрганишга бағишланган.

Шу сабабли, 2-тур қандли диабет фонида СЮЕ билан оғриган беморларда юрак фаолиятининг хусусиятлари, буйракларнинг функционал ҳолати ва гемостатик тизимнинг хусусиятлари ўртасидаги боғлиқлик муаммосини ҳар томонлама ёритишга имкон берадиган тадқиқот долзарб ҳисобланади.

Шундай қилиб, кардиоренал синдром юрак ва буйракларга зарар етказишнинг икки томонлама хусусиятини таъкидлайдиган бузилишлар спектрини ифодалайди. Кузатув ва ретроспектив тадқиқотлар 5 турдаги кардиоренал синдромнинг икки йўналишли – юрак ва буйрак шикстланишларини ҳар бирининг тарқалиши ва юқини тушунишга ёрдам берди. Умуман олганда, юрак ёки буйрак дисфункциясининг мавжудлиги салбий қарама-қарши натижаларни кучли башорат қилади.

II БОБ. КЛИНИК МАТЕРИАЛНИНГ ТАВСИФИ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ

§2.1. Текширилаётган беморларнинг умумий хусусиятлари ва тадқиқот дизайни

Тадқиқот материали Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология тиббиёт марказида, 2022-2023 йилларда диабетик нефропатия бўлимида даволанган 2-тур қандли диабет билан оғриган 1-2 босқичдаги СЮЕ ва СБК 1-2 босқичдаги 150 нафар беморнинг истиқболли ягона марказли қиёсий тадқиқоти маълумотларини таҳлил қилиш орқали тақдим этилган. Уларнинг 107 нафари (71,3 %) эркеклар, 43 нафари (28,7 %) аёллар бўлиб, улар динамикада доимий назорат қилинган. Эркекларнинг ўртача ёши 57,12 ёшни, аёлларники 58,15 ёшни ташкил этди. Касалликнинг давомийлиги ўртача 2 йилдан 15 йил оралиғида бўлган.

Беморлар 3 гуруҳга бўлинган:

1 гуруҳ - 1-2 босқичдаги СБК ва СЮЕ бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар, n = 50 нафар бемор;

2 гуруҳ - 1-2 босқичдаги СБК бўлмаган, СЮЕ мавжуд 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар, n = 50 нафар бемор;

3 гуруҳ - 1-2 босқичдаги СБК бўлган, СЮЕ мавжуд бўлмаган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар, n = 50 нафар бемор;

Назорат гуруҳини СБК ва СЮЕ бўлмаган 2-тур қандли диабет билан оғриган 20 нафар беморлар (10 та эркек и 10 та аёл) ташкил этди.

2.1-жадвалда беморларни ёши ва жинсига кўра тақсимланиши кўрсатилган.

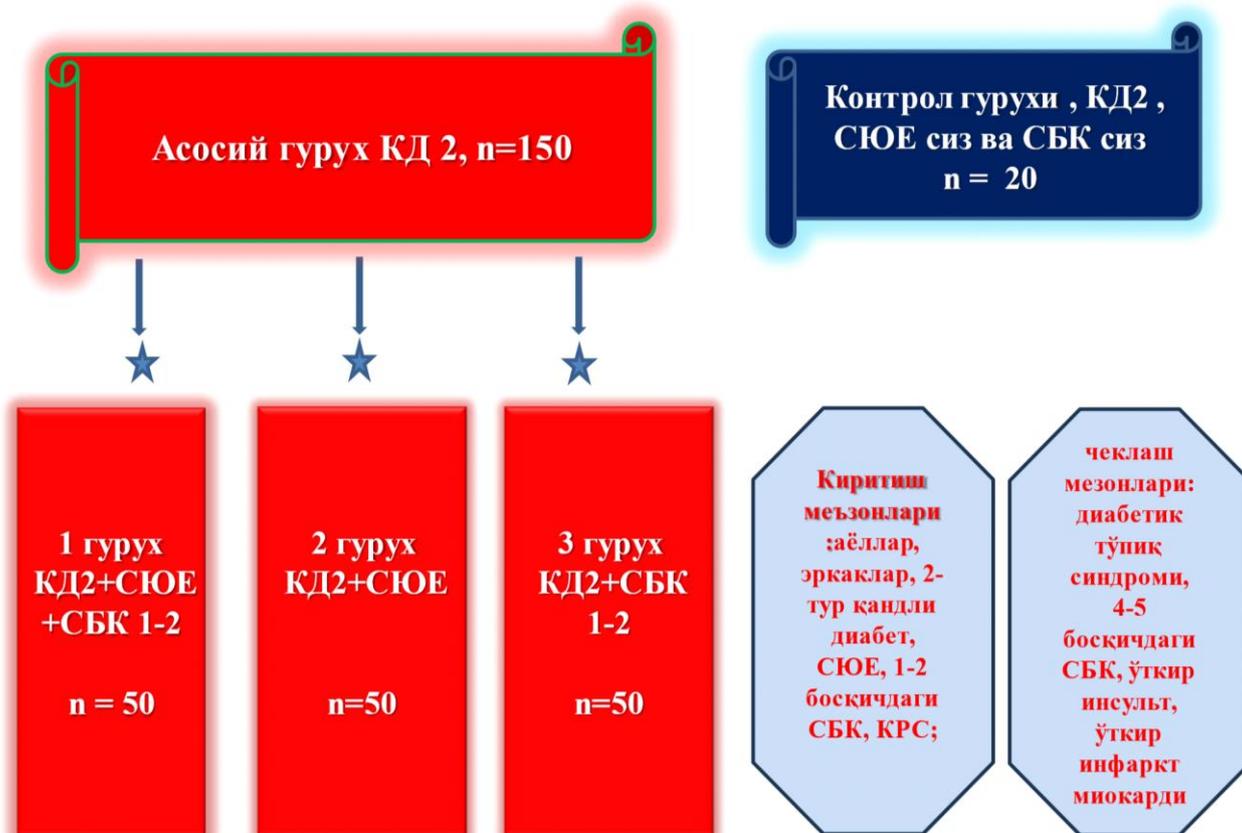
2.1-жадвал

Беморларни ёши ва жинсига кўра тақсимланиши (проспектив маълумотлар)

Ёши (йил)	Эркаклар сони	Аёллар сони
30-44	12 (11,2%)	5 (11,6%)
45-59	52 (48,6%)	19 (44,2%)
60-74	43(40,2%)	19(44,2%)
> 75	-	-
Жами: n = 150	107 (71,3%)	43(28,7%)

2.1-жадвалдан кўриниб турибдики, 45 дан 74 ёшгача бўлган беморлар сони устун бўлган (95 нафар эркаклар ва 38 нафар аёллар).

2.1-расмда тадқиқот дизайни келтирилган.



2.1-расм. Тадқиқот дизайни.

Тадқиқотга киритиш мезонлари: аёллар, эркаклар, 2-тур қандли диабет, СЮЕ, 1-2 босқичдаги СБК, КРС;

Тадқиқотдан чеклаш мезонлари: диабетик тўпик синдроми, 4-5 босқичдаги СБК, ўткир инсульт, ўткир инфаркт миокарди, ўткир буйрак етишмовчилиги, сурункали пиелонефрит, сурункали панкреатит, онкологик касалликлар, оғир соматик ва тизимли касалликлар, ҳомиладорлик ва лактация даври.

СЮЕ мавжудлигини СЮЕни ташхислаш ва даволаш бўйича Россия миллий тавсияларига киритилган мезонларга мувофиқ аниқланди. СЮЕ нинг оғирлик даражаси клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи бўйича аниқланади (Илова 1. КХБШ Мареев В.Ю., бўйича; 2005), морфологик хусусиятлар ЭхоКГ, функционал хусусиятлар - 6 дақиқалик юриш тести ёрдамида кардиолог билан баҳоланди (Т6Х) (2-илова).

Эндотелиал NO синтаза - - eNOS - 7-хромосомадаги NOS3 гени томонидан кодланган инсон NO синтазаларидан биридир. eNOS ферменти ва NOS3 гени 1992-1993 йилларда тасвирланган. Эндотелий томонидан синтез қилинган барча омиллар орасидан эндотелий асосий функциялари «модератори» роли эндотелий релаксация омилига ёки азот оксиди (НО) га тегишли. Айнан шу бирикма эндотелий томонидан ишлаб чиқарилган барча бошқа биологик фаол моддалар фаоллигини ва "ишга тушириш" кетма-кетлигини тартибга солади. Азот оксиди нафақат томирларнинг кенгайишига олиб келади, балки силлиқ мушак хужайралари пролиферациясини блоклайди, қон хужайраларининг адгезиясини олдини олади ва антиагрегант хусусиятларга эга. Шундай қилиб, азот оксиди антиатерогенезнинг асосий омилидир. NO силлиқ мушаклар қисқаришини тартибга солиш, нерв импульсларини узатиш ва иммун жавоб бериш каби кўплаб физиологик жараёнларда роль ўйнайди. Сут эмизувчилар NO синтазасининг учта изоформасига эга: эндотелиал eNOS (шунингдек, NOS-3), нейронал nNOS (шунингдек, NOS-1) ва индуктив iNOS (шунингдек, NOS-2). Биринчи иккитаси қонуний равишда тегишли хужайра турларида намоён бўлади ва цитоплазмада кальций концентрацияси ортганда фаоллашади. iNOS синтези фақат маълум шароитларда индукция қилинади, аммо у кальцийга тобе эмас [11].

Республика Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика эндокринология илмий-тиббий марказининг гормонал тадқиқотлар лабораториясида «ImmunoTech» (Чехия) компаниясининг тижорат тўпламлари ёрдамида хемилюминесцент таҳлил йўли билан қон зардобидаги биокимёвий кўрсаткичлар ва гормонлар концентрацияси аниқланди. (лаборатория мудирини Саидова С.Х.).

«Diamed Lab Service» МЧЖ хусусий клиникасида (директор Нурматова Ш.Х.) 15.04.2023 йилдаги №У18-23 сонли шартнома асосида уч гуруҳдаги (жами 38 та текширувлар) беморлар қон зардобидаги eNOS даражаси аниқланди. 15, 2023. Қон зардобидаги eNOS меъёрий даражаси: 186,7-1440,9 нг/мл.

§2.4. Инструментал текшириш усуллари

Инструментал тадқиқот усулларига қуйидагилар киради: ЭКГ, ЭхоЭКГ, буйрак томирларининг доплерографияси, ички органларнинг ультратовуш текшируви, кўкрак қафаси рентгенографияси.

2.4.1. Электрокардиография (ЭКГ)

Юрак-қон томир тизими танада жуда муҳим ва турли органларни қон билан таъминлаш учун жавобгардир. Юрак фаолияти электр ва механик функцияларни ўз ичига олади ва юракнинг механик фаолиятини тўғри ишлаши унинг электр хусусиятларини тўғрилигига боғлиқ (Constable et al., 2017). Юрак электр функциясининг аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, ушбу фаолиятни баҳолаш усуллари клиник аҳамиятга эга.

Электрокардиография (ЭКГ) юракнинг электр фаоллигини баҳолашнинг арзон ва ноинвазив усули бўлиб, у аритмияларни таснифлаш ва юрак ўтказувчанлиги бузилишини ташхислаш учун фойдали маълумотларни тақдим этади, шунингдек, беморнинг аҳволини башорат қилиш ва даволаш динамикасини баҳолашга ёрдам беради.

Қисқа муддатли ЭКГ юракнинг электр фаоллигини ўрганиш учун энг мос воситалардан биридир.

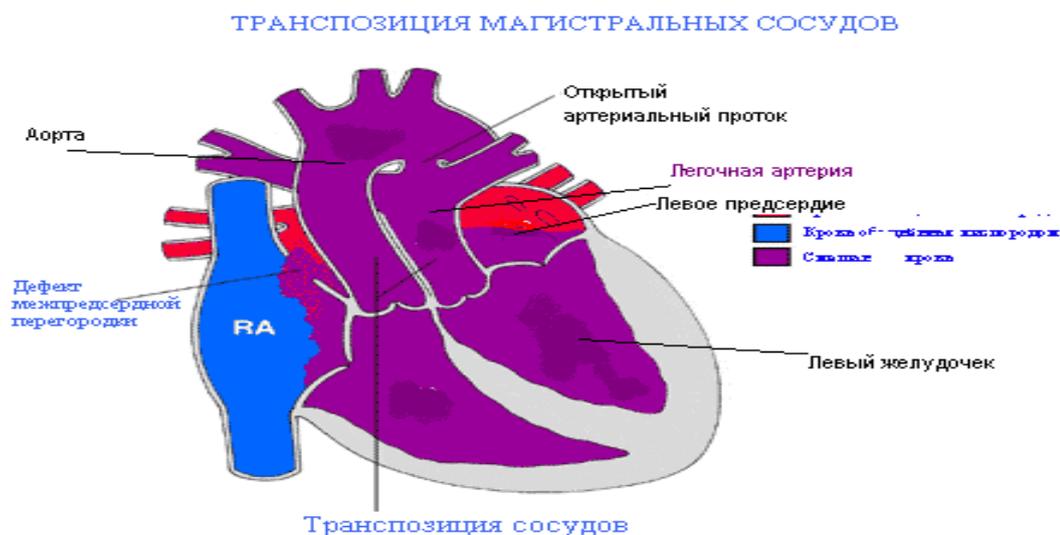
Дастлаб, барча текширилаётган беморларда 5 дақиқа давомида асос-чўққи тизими билан бигаликда (25 мм/с; 10 мм/мВ; Kenzline EKG 110, Suzuken Co., Ltd.) электрокардиограммалар олинган. Электродларни терига улашдан олдин жойлар спирт ва электрокардиограмма жели билан тозаланган.

Тадқиқот 150 нафар беморнинг барчасида ва зарурат бўлганда 3, 6, 9, 12 ой ва ундан кўпроқ вақт ўтгандан сўнг, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика эндокринология илмий-тиббий маркази клиникасида қайтадан текширилди (шифокор – Разикова З.).

2.4.2. Юрак эхокардиографияси (Эхо-ЭКГ).

Юрак эхокардиографияси - юрак ва ундан ўтган томирларнинг тузилиши ва фаолиятини ўрганиш имконини берувчи инвазив бўлмаган ўлчовдир. Ультратовуш қурилмаси электр токи таъсирида ўзгариб турадиган ва юқори частотали товуш чиқарадиган кристаллни ўз ичига олади. Тўқималарга кириб, улардан акс этган товуш бошқа шаклда қайтиб келади. Бу сенсор томонидан қайд этилади ва электр энергиясига айлантирилгандан сўнг қурилма экранда кўрсатилади.

2.3-расмда катта томирларнинг (магистрал) транспозицияси келтирилган.



2.3-расм. Магистрал томирлар транспозицияси

Қон босимни 24 соатлик амбулатор мониторинги (АВРМ-04, Meditech, Венгрия) амалга оширилди ва шунингдек, 24 соатлик систолик ва диастолик

кон босими (СБ, ДБ), пульс босими (ПБ) ва артериал босимни (АБ) ўртача қийматлари аниқланди.

Биз М - усулидан фойдаландик (бир ўлчовли). Унинг ёрдами билан юрак камераларининг ўлчамлари ва уларнинг қисқариши пайтида қоринчаларнинг иши аниқ аниқланади.

Кундалик амалиётда ЭхоКГ трансторакал тарзда амалга оширилади. Тадқиқотчи беморнинг ўнг ёки чап томонида ўтиради, бир қўли билан сенсорни ушлаб туради ва иккинчи қўли билан қурилма созламаларини бошқаради, шу билан бирга монитор экрандаги тасвирга диққатини қаратади. Сенсорнинг жойлашуви ва жойлашуви олинган тасвирни аниқлайди.

Олинган ЭхоКГ тасвирларининг сифати ҳам текширувчининг малакасига, ҳам беморнинг хусусиятларига боғлиқ. Тадқиқотнинг давомийлиги тасвирларни олиш қийинлиги ва мавжуд патологияга боғлиқ. Энг сўнгги Европа кўрсатмалари ҳар бир тадқиқотга ўртача 30 дақиқа, жумладан, хулоса ёзишга имкон беради. Ҳар бир ЭхоКГ рақамли медиа (афзал) ёки видеотасмада сақланади, унда барча олинган бўлимлар тақдим этилиши керак.

Бизнинг тадқиқотимизда миокарднинг структуравий ва функционал ҳолатини ва марказий гемодинамикани ўрганиш учун ЭхоКГ тадқиқот юрак бўшлиқларининг чизиқли ўлчамларини (чап бўлмачанинг олд-орқа ўлчами (ЧБ), чап қоринчанинг (ЧҚ) охирги систолик (ОСЎ) ва диастолик ўлчамларини (ОДЎ), чап қоринча орқа девори (ЧҚОД) ҳамда қоринчалараро тўсиқнинг қалинлигини (ҚТҚ) баҳолашни ўз ичига олади. Бунда, чап қоринча миокарди массасини (ЧҚММ) қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб чиқилган: $ЧҚММ = 1,04 - [(ОДЎ + ҚТҚ + ЧҚОД) \cdot 3 - ОДЎ \cdot 3] - 13,6$ [56; б. 1109-1116].

Барча М-тартибдаги ўлчовлар 2012 йилда Америка Эхокардиография Жамиятининг тавсияларига мувофиқ амалга оширилди.

Бундан ташқари, тана юзасига нисбатан ЧҚММ индекси, шунингдек, систолик ва диастолик юрак функцияси ҳисоблаб чиқилган. Биз ЧҚ ремоделинг турини ҳам кўриб чиқдик. Юракнинг систолик функциясини

тавсифлаш учун Симпсон бўйича чап қоринчани қонни ҳайдаш фракцияси (ЧҚкХФ) баҳоланди (меъёр $\rightarrow 45\%$). Миокарднинг диастолик дисфункциясини (ДФ) энг юқори диастолик оқим тезлиги (E/A), изоволемик бўшашиш вақти (IVRT) ва трансмитрал қон оқимининг секинлашув вақти (DT)) нисбати билан аниқланди [5; 94-б].

Миокардни маҳаллий қисқариш қобилиятини баҳолаш чап қоринча (ЧҚ) нинг узун ва қисқа ўқлари бўйлаб (папилляр мушаклари даражасида) парастернал позициядан ва 2 ҳамда 4 ўлчовли камерали тасвирларни проекциялашда апикал ҳолатдан амалга оширилди. Маҳаллий қисқаришдаги бузилишларни баҳолаш учун Америка Эхокардиографлар Ассоциациясининг тавсияларига мувофиқ ЧҚни 16 та сегментга шартли бўлиш билан амалга оширилди (Schiller N. Et all. 1989). Чап қоринча структурасининг 16 сегментли моделига асосланиб, тўқима импульс-зарбали Допплер режимида унинг деворларини ҳаракатини сифат ва миқдорий жиҳатдан таҳлил қилиш учун маҳаллий диастолик дисфункция баҳоланди. Икки ўлчовли режимда, 4 баллли баҳолаш тизимидан фойдаланган ҳолда, бузилган маҳаллий қисқариш индекси (БМҚИ) тинч ҳолатда ва машғулотдан сўнг дарҳол ЧҚ миокарднинг қисқариш нуқталари йиғиндисини сегментларни умумий сонига нисбати сифатида аниқланди. Бунда нормокинез 1 балл, гипокинез 2 балл, акинез 3 балл, дискинез 4 балл деб қабул қилинди. Одатда, БМҚИ 1 га тенг. Юклашдан кейин қисқарувчанлиги бузилган сегментлар сони ҳам ҳисоблаб чиқилган.

Юрак ультратовуш текшируви стандартлари:

Чап қоринча

миокард массаси (эркаклар: 135-182 г; аёллар: 95-141 г)

миокард массаси индекси (эркаклар: 71-94 г/м²; аёллар: 71-80 г/м²)

тинч ҳолатдаги ҳажми (эркаклар: 65-193 мл; аёллар: 59-136 мл)

тинч ҳолатдаги ўлчами (эркаклар: 5,7 см; аёллар: 4,6 см)

қисқариш вақтидаги ўлчами (эркаклар: 4,3 см; аёллар: 3,1 см)

иш пайтида юрак қисқаришидан ташқари вақтда девор қалинлиги: 1,1 см

1,6 см кўрсаткич гипертрофияни кўрсатади.

Чап қоринчани қонни ҳайдаш (ЧҚҚҲФ) фракцияси камида 55-60% ни ташкил қилади. Кўрсаткич юракнинг ҳар бир қисқариши билан чиқадиган қон ҳажмини кўрсатади.

Чап қоринча

Девор қалинлиги-5мм

Ўлчамлар индекси - 0,75 - 1,25 см/м²

Тинч ҳолатдаги ўлчамлари - 0,75 - 1,1 см

Клапанлар. Клапан тешиги диаметрининг кичрайиши ва қонни ҳайдашда қийинчилик стенозни кўрсатади. Юрак етишмовчилиги, агар клапан тавақаси қоннинг тесқари оқимиға тўсқинлик қилса ва ўз вазифасини бажармаса, ташхис қилинади.

Перикард. Суюқлик нормаси 10-30 мл ни ташкил қилади. Кўрсаткич 500 дан ортиқ бўлса, юракнинг нормал ишлаши қийин. Яллиғланиш жараёни - перикардит, суюқлик тўпланиши, юрак ва перикардда чандиқлар ҳосил бўлиши мумкин.

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги эндокринология илмий амалий тиббиёт марказининг ЭхоЭКГ хонасида «HDI-5000с» («АТЛ», АҚШ фирмаси) қурилмаси ёрдамида 150 нафар беморимизнинг барчасида эхокардиографик текширувлар даволашдан олдин ва даволашдан кейин динамикада 3, 6 ва 12 ойдан кейин ўтказилди (шифокор – Ли Ф.А.).

2.4.3. Ички аъзоларни ультратовуш ташхислаш ва буйрак томирлари доплерографияси

Сўнги йигирма йил ичида рентгенолог бўлмаганлар томонидан ультратовуш текширувидан фойдаланиш тез суръатлар билан кенгайди ва кўплаб мамлакатларда замонавий клиник амалиётда стандарт тасвирлаш усулиға айланди [248-251]. Жамоатчилик ва касалхонадан ташқари шароитларда тасвирға бўлган талабнинг ортиб бориши, ультратовуш технологиясининг нисбатан соддалиги, усқунанинг арзонлиги ва

ультратовушнинг чидамлилиги ҳамда кўчма қобилиятининг яхшиланганлиги ҳақидаги ҳисоботлар унинг бирламчи тиббий ёрдам муассасаларида тобора оммалашиб бораётганида ҳам намоён бўлади. Бундан ташқари, тобора кўпайиб бораётган адабиётлар ультратовушни бирламчи тиббий ёрдамда ўткир ҳолатларни аниқлаш, сурункали касалликларни даволаш ва муолажаларни бошқариш учун фойдали восита сифатида тан олади. Хавфсизлик, ноинвазивлик, тезроқ ташхис қўйиш, шифокорга ташрифлар сонини камайтириш ва беморларни руҳий ишончи қўшимча жиҳатлар бўлиб, бу вазиятда ультратовушнинг диагностик қийматига ҳисса қўшади.

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги эндокринология илмий амалий тиббиёт марказида даволашдан олдин ва зарур бўлганда барча беморларга жигар, буйрак, ўт пуфаги, меъда ости беzi УТТ текширувлари ўтказилди. УТТ текшируви Toshiba – SAL – 32B ва 4L конвекс датчиги билан Aloka (2-5 МГц) аппаратида ўтказилди. Буйрак томирларининг ҳолатини аниқлаш ва патологик ўзгаришларни аниқлаш учун 80 нафар беморда буйрак томирларининг ультратовуш текшируви ўтказилди.

Биз тромбоз, атеросклероз пайтида қон томирлар ва артериялар деворларининг шикастланиш даражасини, қон айланиш кўрсаткичларини, қон ҳажми, оқим тезлиги, тезликни тақсимлаш каби омилларни, шунингдек стеноз, сегментар стеноз, окклюзион спазмни аниқлаш мақсадида томирларнинг ўлчамини ҳисоблаш учун буйрак томирларини УЗДГ сани ўтказдик.

Сегментал артерияларда буйрак резистив индекси илгари тавсифланганидек баҳоланди [80]. Ўртача РИ қиймати буйрак синусининг юқори, ўрта ва пастки қисмларида 2-3 ўлчовдан ҳисоблаб чиқилган. Буйрак перфузияси DTPM усули ёрдамида баҳоланди.

Буйрак артерияси етти нуқтада баҳоланди: аортадан чиқишда, проксимал, ўрта ва дистал сегментларда, шунингдек апикал, ўрта ва пастки сегментар артерияларда. Юқори систолик (PSV) ва охириги диастолик (EDV)

кон оқимининг тезлиги, қаршилиқ индекси (RI), тезланиш вақти (AT), ва тезлашув индекси (PSV/AT) ҳисоблаб чиқилган.

Томирларнинг ҳолати ва уларнинг ишлашига асосланиб, нафақат органнинг ҳозирги ҳолатини, балки даволаш самарадорлигини ҳам баҳолаш мумкин, шунинг учун ультратовуш текшируви нафақат ташхис вақтида, балки даволаниш вақтида ҳам амалга оширилади.

Шу муносабат билан Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика эндокринология илмий-тиббий маркази поликлиникасининг ультратовуш текшируви хонасида беморлар даволанишдан олдин ва даволашдан кейин 3, 6, 12 ой ўтгач буйрак томирлари ультратовуш текширувидан ўтказилди. (шифокор – Фетляева Р.К.).

2.4.4. Рентгенологик текшириш усуллари.

Кўкрак қафаси рентгенографияси (рентген) ўпка ва юрак-қон томир тизими касалликларини ташхислашнинг энг кенг тарқалган усули ҳисобланади.

Бу орган тўқима ва суяклар тасвирларини олиш учун радиациядан фойдаланадиган тасвирлаш усули бўлиб, ўпка касалликларини ташхислаш учун рентгенолог томонидан қўлланиладиган жуда кенг тарқалган клиник текширувдир. Кўкрак қафаси рентгенограммаси рентген нурини танадан ўтказиш орқали амалга оширилади. Бу икки усулда амалга оширилади: орқа-олд тасвирга олишда нур орқадан олдинга ўтади ҳамда олд-орқа тасвирга олишда нур олд томондан орқага ўтади. Тана қисмларининг турли зичлиги туфайли рентген нурларининг ютилишига қараб қора ва оқ кўринади. Суяклар юқори зичликка эга, шунинг учун улар оқ, мушаклар ва ёғлар кулранг тусда кўринади. Ўпкадаги ҳаво зичлиги пастлиги сабабли қора кўринади. Кўкрак қафаси рентгенограммаси ўпка, юрак, кўкрак қафаси, ҳаво йўллари ва қон томирларини ўз ичига олади. Бу зотилжам, сил, ўпка тугунлари, фиброз деб аталадиган ўпка тўқималарининг чандиқлари ва бошқалар учун кенг тарқалган ташхисидир. У беморнинг кўкрак қафасини тўлиқ текширишни таъминлайди, аммо малакали рентгенолог томонидан талқин қилишни талаб қилади.

2017 йилда Миллий тиббиёт кутубхонаси, Миллий Соғлиқни сақлаш институтлари (НИИ), АҚШ томонидан СХР-14 [252] тадқиқотчилар ҳамжамиятига эълон қилинди. Дастлаб у саккизта ўпка касаллиги билан белгиланди, аммо кейинчалик 14 та касалликка янгиланди. Беморларимизда пневмония аниқланмади.

Компьютер ёрдамида тасвирдан маълумотларни ажратиш олишни тасвирни қайта ишлаш деб аташ мумкин. Тасвирни ундаги объектлар ёки ҳудудларга қараб ажратиш тасвирни сегментациялаш дейилади. Бу турли объектларнинг чегараларини топиш ва аниқлашда ёрдам беради.

Беморларга академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика эндокринология илмий-тиббиёт маркази рентгенология бўлимида даволанишдан олдин ва зарурат бўлганда, даволаш курси давомида кўкрак қафаси рентгенограммаси ўтказилди. (шифокор – Абубакирова А.И.).

§2.5. Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили

Олинган маълумотлар Microsoft Excel и STATISTICA_6 компьютер дастурлари ёрдамида қайта ишланди. Миқдорий кўрсаткичлардаги фарқларнинг аҳамияти ($n > 12$) боғланмаган диапазонлар учун Вилкоксон усули ёрдамида аниқланди; кичик намуналарнинг ишончилигини аниқлаш учун ($n < 12$), мустақил намуналар учун параметрик бўлмаган Фишер компонентининг тасодифий тести қўлланилди; сифат қийматларини аниқлаш учун Фишер-Ирвин аниқ тести ишлатилган. Гуруҳлар орасидаги фарқлар $P < 0,05$ бўлганда, статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди.

Ўртача қийматлар, уларнинг стандарт хатолари ҳамда 95% ишонч оралиғи ҳисоблаб чиқилган. Маълумотлар намуналари ўртасидаги корреляция 95% ($p < 0,05$) аҳамиятлилиқ даражаси билан баҳоланган. Рақамли маълумотлар ўртача қийматлар (Мм) сифатида тақдим этилган. Натижалар $p < 0,05$ аҳамиятлилиқ даражасида статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди.

§2.6. Қўлланилган даволаш усуллари

Фибратлар, асосан, юқори триглицеридлар даражасини пасайтириш, юқори зичликдаги липопротеин даражасини (ЗЮЛП) ортиши ва паст зичликдаги липопротеин (ЗПЛП) даражасини майда зич фракциясини камайтирилиши билан тавсифланган дорилар синфидир. Катта қон томир асоратларни иккиламчи олдини олишда уларнинг самарадорлиги ноаниқ ва ҳозирги кунга қадар иккиламчи профилактикага қаратилган тизимли текширувлар ўтказилмаган.

Эпидемиологик тадқиқотлар ва мета-таҳлиллар шуни кўрсатдики, паст холестерин даражаси (ЗЮЛП) ва юқори ТГ даражалари юрак-қон томир касалликлари хавфининг ортиши билан сезиларли даражада боғлиқ (Castelli, 1986 ; Castelli, 1992 ; Gordon, 1977 ; Hokanson, 1996 ; Miller, 1977 ; Stampfer, 1991). Бундан ташқари, статин терапиясига қарамай, юрак-қон томир касалликлари хавфи сезиларли бўлиб қолмоқда (Khoury, 2011). Статинлар ТГ ва холестеринга (ЗЮЛП) камроқ таъсир қилади. Шундай қилиб, фибратлар, айниқса, холестерин (ЗЮЛП) даражаси паст ва ТГ даражаси юқори бўлган одамларда юрак-қон томир касалликларининг олдини олишда самарали. Ҳозирги вақтда юрак-қон томир касалликларининг бирламчи олдини олиш учун фибратларни тизимли кўриб чиқиш давом этмоқда, баённома Кокранов кутубхонасида (Nordmann 2012й. томонидан) чоп этилган [157]

Трайкор ни буюриш схемаси: 145 мг, кунига 1 таблетка 3 ой - 6 ой.

PARADIGM-HF тадқиқотида сакубитрил ва вальсартан комплекси эналаприлга қараганда плазмадаги NT-proBNP концентрациясининг кўпроқ пасайишига ва пешобда мия натрийуретик пептид (BNP) ва цГМФ миқдорининг кўпроқ ошишига олиб келди. BNP неприлизин субстрати бўлсада, NT-proBNP эмас ва шунинг учун NT-proBNP, BNP дан фарқли ўлароқ, сакубитрил-вальсартан комплексини олган юрак етишмовчилиги бўлган беморларни кузатишда биомаркер сифатида фойдаланиш мумкин.

PARADIGM-HF тадқиқотида Юперіо вальсартан билан солиштирганда NT-proBNP, тропонин, эрувчан ST2 (sST2) даражасини пасайтирган ва пешобдаги цГМФ миқдорини оширган.

Сакубитрил/валсартан таъсири янги механизм, яъни неприлизин нейтрал эндопептидаза (neutral endopeptidase, NEP) фаоллигини сакубитрилат (сакубитрилнинг фаол метаболити) томонидан бир вақтнинг ўзида сусуйтириш ва вальсартан томонидан 1-типдаги ангиотензин II рецепторларини (AT1) блокада қилиши орқали амалга оширилади. Улар ангиотензин II рецепторлари антагонисти (АРА II) ҳисобланади.

Сакубитрил/валсартаннинг антигипертензив таъсири 2500 дан ортиқ катталардаги беморларда олмесартан (CLCZ696A2315 ва CLCZ696A1306) билан солиштирганда Сакубитрил/валсартан (улардан 1700 таси Сакубитрил/валсартан қабул қилган.) самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаган иккита рандомизацияланган, фаол бошқариладиган, 8 ҳафталик тадқиқотда баҳоланди. Иккала тадқиқот ҳам ҳар иккала дозада – Сакубитрил/валсартан 1 марта 200 мг (ҳар бир тадқиқотда мос равишда 2,3 ва 5,0 мм.см.уст.) ва Сакубитрил/валсартан о 400 мг 1 марта (3.5 и 7.0 мм см.уст.) қабул қилганда ўртача ўтирган ҳолатдаги систолик қон босимини (мсСБП) камайтиришда олмесартан (20 мг 1 марта) билан солиштирганда юқори самарадорликни кўрсатди. Худди шундай натижалар ўртача диастолик қон босими учун ҳам кузатилди.

Сакубитрил/валсартан буюриш схемаси: 200 мг кунига 1 таб. 3- 6 ой давомида.

Барча беморлар дастлаб ва динамикада 3-6 ойдан кейин юракнинг функционал ҳолатини, буйракларни ва қандли диабетда буйракнинг эрта шикастланиш маркерларини, углевод ва липид спектрининг асосий кўрсаткичларини аниқлаш учун клиник, лаборатор ва инструментал тадқиқот усулларини ўтказдилар.

III БОБ. КАРДИО-РЕНАЛ СИНДРОМ БИЛАН КЕЧУВЧИ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2ТУРИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИНГ БИОКИМЁВИЙ, ГЕМОДИНАМИК ВА ИНСТРУМЕНТАЛ ТАВСИФИ

§3.1. Тадқиқот гуруҳларида 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларнинг жинси, ёши, касалликнинг давомийлиги, компенсация босқичи, тана вазни индекси, буйрақлар коптокчали филтрациясини ҳисобга олган ҳолда клинικο-демографик ва биокимёвий тавсифи

Тадқиқот ва маълумотларни таҳлил қилиш мақсадларига кўра, 3.1.1 - жадвалда тадқиқотга киритилган беморларнинг гендер хусусиятлари берилган, 3.1.2-жадвалда йўлдош касалликлар, холаталар ва асоратлар тарқалиши кўрсатилган.

3.1.1-жадвал

Тадқиқотга киритилган беморларнинг дермографик кўрсаткичлари

кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=50)	II гуруҳ (n=50)	III гуруҳ (n=50)	назорат (n=20), M±SD
Аёллар/эркаклар	18/32*	12/38*	12/38*	10/10

3.1.2-жадвал

Тадқиқотга киритилган беморларнинг орасида йулдош касалликлар тарқалиши ва давомийлиги

Йўлдош касалликлар	I гуруҳ (n=50), M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	назорат (n=20), M±SD
СБК, 1-2 босқич, n	18*/32*	-/-	18*/32*	-/-
СЮЕ, n	7*/17*	9*/17*	-/-	-/-
ГК, n	11*/17*	9*/16*	11*/36*	-/-
ДЭ 1 босқ, n	6*/11*	7*/13*	11*/27*	-/-
ЮҚТК бўйича ИБ, n	8/12*	7/16*	7/11*	2/3
Чекиш, n	2/22*	-/26*	-/27*	3/5
ИККС, n	4/6	2/7	-/-	-/-
Миокард инфаркти, n	4/6	2/3	-/-	-/-
МҚАЎБ, n	-/2	1/-	-/-	-/-
СБК давомийлиги, йил	9,2±1,7*	-	8,4±2,8*	-

СЮЕ давомийлиги, йил	8,6±1,9*	7,7±1,6*	-	-
ҚД давомийлиги, йил	16,6±3,4*	15,6±3,5*	13,7±2,6*	7,1±2,8

Изоҳ: ИБ - ирсий бузилишлар, МҚАЎБ – мияда қон айланишни ўткир бузилиши, ИККС - инфарктдан кейинги кардиосклероз, АБ - артериал гипертензия, ДЭ - дисциркулятор энцефалопатия, Р- назорат билан солиштирганда ишончлилик мезони, бу ерда - $p < 0,005$, * - $p < 0,0001$

3.1.1 ва 3.1.2-жадваллардан кўриниб турибдики, назорат гуруҳлари билан солиштирганда ўрганилаётган беморларда йўлдош касалликлар, асоратлар, 2-тур қандли диабет давомийлиги, СБК ва СЮЕ давомийлигида фарқлар ишончлилиги аниқланди ($p < 0,005$). Шу билан бирга, 1-гуруҳдаги 50 бемордан 10 нафар (20%) беморда анамнезида миокард инфаркти мавжуд эди. Худди шу гуруҳда ёмон одатлар (чекиш) тез-тез учради ва 2-тур диабетнинг давомийлиги назорат гуруҳига нисбатан устунлик қилди ($p < 0,05$).

Тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник хусусиятларини ўргандик (3.2-жадвал).

3.2-жадвал

Тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник хусусиятлари

Белги/кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=50), M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	Назорат (n=20), M±SD
САБ, мм. см. уст.	156,8±11,3*	158,4±12,6*	152,9±15,2*	132,4±11,7
ДАБ, мм.см.уст.	107,5±9,4*	113,8±10,2*	115,4±9,8*	94,6±8,8
ЮҚС, зарба/минутига	87,5±8,7*	93,2±7,9*	85,3±8,5*	75,9±8,9
ТВИ, кг/м ²	33,7± 7,5*	32,8 ±6,4*	34,4± 8,2*	25,6 ±6,8
БА (см)	88,6± 9,5*	87,6±7,7 *	86,3±6,9 *	80,2±7,1
СА (см)	89, 8 ± 7,9*	88, 7 ± 6,9*	87, 6 ± 7,8*	81, 5 ± 9,9
БА/СА	0,94± 0,03	0,96± 0,02	0,94± 0,03	0,97 ± 0,09

Изоҳ: АГ — артериал гипертония, ДАД — диастолик артериал босим, САД – систолик артериал босим, – p – назоратга нисбатан ишончлилик фарқи.

3.2-жадвалдан кўриниб турибдики, ўрганилаётган беморларда САБ, ДАБ ва ТВИ бўйича назорат билан солиштирганда фарқларнинг ишончлилиги аниқланди. ($p < 0,05$).

3.3-жадвалда Тадқиқот гуруҳларида СЮЕ билан оғриган беморнинг клиник ҳолатини баҳолаш натижалари берилган.

3.3-жадвал

СЮЕ билан оғриган беморларнинг клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи (КХБШ) (Мареев В. Ю.) томонидан ўзгартириш киритилган) [2; 197-198-б.].

Симптом/белги	Намоён бўлиши	I гуруҳ (n=50), баллар	II гуруҳ (n=50), баллар	III гуруҳ (n=50), баллар
Ҳансираш	0 – йўқ; 1 – юкламада; 2 – тинч ҳолатда ;	1,2 ±0,6	0,3 ±0,6	0,0±0,0
Охирги ҳафтада вазн ўзгардими?	0 – йўқ; 1 – ортган;	0,0 ± 0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Юракни тез тез уриб кетишлари мавжудми?	0 – йўқ; 1 – бор;	0,4 ± 0,06	0,3 ±0,07	0,0±0,0
Кроватда қандай ҳолатда ётган?	0 – горизонтал; 1 – ортопноэ ; 2 – бўғилиб уйғонишлар; 3 – ўтирган ҳолатда	1,2 ±0,05	0,4 ±0,03	0,0±0,0
Бўйин венасининг зўриқиши	0 – йўқ; 1 – ётган ҳолатда; 2 – турган ҳолатда	1,2 ±0,08	0,0 ±0,0	0,0±0,0
Ўпкада ҳириллашлар	0 – йўқ; 1 – пастки қисмлари ($\frac{1}{3}$) 2 – курак суягигача ($\frac{2}{3}$); 3 – бутун ўпка бўйлаб	0,9 ±0,06	0,0±0,0	0,0±0,0
Юракда “югуриш” ритминини мавжудлиги	0 – йўқ; 1 – бор	0,0 ±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Жигар	0 – катталашмаган; 1 -5 смгача; 2 – > 5 см	1,1 ±0,04	1,2 ±0,05	0,0±0,0
Шишлар	0 – йўқ; 1 – бироз шиш; 2 – шишлар мавжуд ; 3 – анасарка	1,2 ±0,08	1,1 ±0,03	0,0±0,0

САБ даражаси	0 – > 120 мм см. уст.; 1 – 100–120 мм см. уст. 2 – <100 мм см. уст.	1,1 ±0,03	1,2 ±0,08	1,3 ±0,2
ЖАМИ		8,3 ±0,6*	4,5 ±0,1*	1,3 ±0,2

Изоҳ: 0 балл – ЮЕ клиник белгилари мавжуд эмас. I ФК – кам ёки 3 балл; II КФ – 4 дан 6 баллгача; III КФ – 7 дан 9 баллгача; IV КФ – 9 баллдан юқори

3.3-жадвалдан кўриниб турибдики, СЮЕ баҳолаш шкаласи бўйича энг юқори балл 1-гурухдаги беморлар томонидан тўпланган - $8,3 \pm 0,6$ балл (ЮЕ-III Ф), 2-гурухдаги беморлар - $4,5 \pm 0,1$ балл (ЮЕ-II Ф) ва 3-ўринда 3-гурухдаги беморлар – $1,3 \pm 0,2$ балл. Шундай қилиб, КХБШ СЮЕ оғирлигини ва беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолаш учун қулай воситадир. Биз ушбу ўлчовдан 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланишини башорат қилиш алгоритминини яратиш учун фойдаландик.

Беморларнинг биокимёвий хусусиятларини ўрганиб чиқдик (3.4-жадвал).

3.4-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг ўртача биокимёвий қон кўрсаткичлари

Кўрсаткич	I гуруҳ (n=50), M±SD	II гуруҳ(n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	назорат (n=20), M±SD
Нахорга глюкоза , ммоль/л	9,5±2,5*	7,6±0,9*	8,9±2,1*	6,2±0,7
Постпрандиал гликемия	12,8±2,5*	13,5±4,2*	14,8±3,3*	8,5±1,2
HbA1C, %	8,2±1,7*	8,1±1,1*	9,0±1,2	6,4±0,8
Умумий билирубин, мкмоль/л	21.8±6.4	23.5±3.8	25.7±4.8	21.3±6,3
АЛТ, ЕД/Л	32,9±5,3	27,4± 7,8	23,8±6,7	29,8±2,4
АСТ, ЕД/Л	24,3±8,9	19, 6 ±8,9	23, 5±8,3	25,6±13,2
Умумий холестерин, ммоль/л	6,5±1,8*	6,5±1,2*	6,3±1,5*	5,4±1,7
ЗПЛП, ммоль/л	6,16±0,78*	6,17±0,5 *	6,22±0,8*	3,14±1,2
ЗЮЛП, ммоль/л	1,20,05*	1,30,07*	1,70,05*	1,90,31
ТГ, ммоль/л	1,82±0,8	1,43±0,6	1,36±0,9	0,35±1,1

Изоҳ: HbA1C — гликирланган гемоглобин, ЗПЛП — зичлиги паст липопротеидлар, ТГ — триглицеридлар, * - назорат билан ҚД беморлар ўртасидаги фарқ ишончилиги, - битта белги – $p < 0,005$, иккита белги - $p < 0,001$, учта белги - $p < 0,0001$.

3.4-жадвалдан кўриниб турибдики, асосий гуруҳ беморларда дислипидемия (ЗЮЛП, КФТнинг пасайиши) фонида ($p < 0,05$), нахорги гликемия, ($p < 0,005$) овқатдан кейинги гликемия, гликирланган гемоглобин сезиларли даражада ошган. Ишимизнинг навбатдаги босқичи 2-тура қандли диабет билан оғриган беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини акс эттирувчи қон параметрларини ўрганиш эди (3.5-жадвал).

3.5-жадвал

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда буйракларнинг функционал ҳолатини тавсифловчи биокимёвий қон параметрлари

Қон кўрсаткичлари	Назорат	I гуруҳ (n=50), M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD
Креатинин (мкмоль/л)	86,7±14,2	111,2±12,9 *	86,7 ±8,2	110±11,2*
рКФТкр (мл/мин/1,73м ²)	119,8±12,7	92,6±8,8*	112,6±9,8	88,5±9,2*
Сийдик кислотаси мкмоль/л	206,8±11,4	255,5±18,3*	207,4±12,9	278,5±13,8*
Мочевина (ммоль/л)	7,6±3,4	12,8±3,3*	7,4±2,6	14,9±7,3 *
Умумий оксил (г/л)	69.7±1,8	67±1,25	68,7±1,5	71,8±1,9

Изоҳ: КФТ — коптокчали фильтрация тезлиги, * - назорат билан ҚД бемор ўртасидаги ишончлилик фарқи, - битта белги – $p < 0,005$, иккита белги - $p < 0,001$, учта белги - $p < 0,0001$.

3.5-жадвалдан кўриниб турибдики, беморларнинг 1 ва 3 гуруҳларида биз қонда креатинин, мочевино, сийдик кислотасининг сезиларли ўсишини ($p < 0,005$) ва назорат гуруҳидаги маълумотларга нисбатан КФТнинг сезиларли даражада пасайишини аниқладик ($p < 0,005$). Беморларнинг 2 гуруҳида бу кўрсаткичлар нормал чегараларда эди.

§3.2. Тадқиқот гуруҳларида 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда эхография ва электрокардиографиянинг хусусиятлари

Ишимизнинг кейинги босқичи беморларимиздан олинган Эхо-ЭКГ маълумотларини таҳлил қилиш бўлди (3.6-жадвал).

3.6-жадвал

Тадқиқотга киритилган беморларда юракнинг структуравий ва функционал параметрлари кўрсаткичлари (М ± м)

Кўрсаткич	I гуруҳ (n= 50) М±SD	II гуруҳ (n=50), М±SD	III гуруҳ (n=50), М±SD	назорат (n=20)	меъёр
ЧҚ ОДЎ, см	7,8±0,7 *	6,5±0,6 *	5,8±0,4	5,4±0,4	4.6-5.7
ОСЎ, мм	23,5±3,7**	24,7±5,4**	46,3±6,9	48,8±2,2	33-68
ОДХ, мм	77,6±6,8**	75,3±9,4**	96,8±7,6	102,8±7,9	96-157
ЧҚ ОСЎ, см	1,8±0,7*	1,9±0,8*	1,1±0,2	1,2±0,3	0,95–2,05
ЧБ, см	2,4±0,6 *	2,7±0,5 *	3,7±0,2	4,4±0,2	2,3–4,5
ҚАТҚ, см	0,6±0,02	0,7±0,04	0,8±0,06	0,9±0,09	0,75 –1,1
ЎАЎБ, мм рт.ст.	37,8±8,3**	35,6±7,6**	29,4±6,6*	13,8±2,4	12-15
DT, мсек	228±14,2 ***	232±12,7 ***	65,8±8,2	68±8,6	60-70
ЧҚОДҚ, см	1,8±0,06*	1,2±0,07*	0,7±0,06	0,9±0,08	0.6-1.1
ЎҚ, мм	28,8 ± 2,1*	27,9 ± 2,7*	14,3 ± 2,5	13,3±1,9	9,5 –20
ҚХФ, %	39,7±2,6*	37,8±2,3*	43,8±5,2	56,2±3,1	59 ± 65
Е/А	0,72±0,03*	0,68±0,02*	1,4±0,05	1,2±0,7	1,5-1,7.
IVRT, м/сек	106,4±9,8*	111,8±7,6*	76,6±8,2	73,8±4,3	70-75
ЧҚММ, г	156,4±11,3*	153,5±9,6*	113,8±10,3	112,6±7,5	95-135
ЧҚММИ, г/м ²	137,8±8,2*	139,2±7,7*	117,2±9,8	118,3±6,9	109-124

Изоҳ: *Фарқлар ишончли, $p < 0,05$. , иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.: ОДЎ — охириги диастолик ўлчам, ОСЎ — охириги систолик ўлчам, ЎА — ўпка артерияси, ЧҚ — чап қоринча, ЧБ — чап бўлмача, и/ф — таққосланган кўрсаткичлар орасидаги фарқ ишончсиз, ўнг қоринча — ЎҚ, САБ — систолик артериал босим, ЧҚОДҚ — чап қоринча орқа девори қалинлиги, ҚАТҚ — қоринчалараро тўсикни қалинлиги, ҚХФ — қон ҳайдаш фракцияси, СЮЕ — сурункали юрак етишмовчилиги, ЮҚЧ — юрак қисқаришлар частотаси, DT — қон оқими тезлигининг эрта диастолик тўлиши, IVRT — чап қоринча изоводемик бўшашиш вақти, Е/А — Е/А тўлқинларининг энг юқори тезлиги нисбати, ОДХ – охириги диастолик ҳажм, ОСХ – охириги систолик ҳажм, ЧҚММ – чап қоринча миокард массаси, ЧҚММИ – ЧҚММ индекси, ЎАЎБ –ўпка артериясини ўртача босими.

3.6-жадвалдан кўришиб турибдики, 1 ва 2 гуруҳларнинг марказий гемодинамик кўрсаткичларида назорат гуруҳига нисбатан сезиларли фарқ мавжуд: ОДЎ ЧҚ, ОСХ, ОДХ, ЧҚ ОСЎ ($p < 0,05$), ўпка артериясидаги ўртача босим, эрта диастолик қон оқими тўлимини секинлашиш вақти, ЧҚОДҚ ($p < 0,001$), ҚХФ, Э/А тўлқинлари энг юқори тезлиги нисбати, ЧҚ, ЧҚММ, ЧҚММИ изоводемик бўшашиш вақти ($p < 0,05$), аммо 3-гуруҳда ЭхоЭКГ кўрсаткичлари кўп ҳолларда меъёрий чегараларда бўлди. 1-2-гуруҳдаги беморларда Эхо-ЭКГ даги ўзгаришлар ЧҚ систолик дисфункцияси турига қараб, 3-гуруҳдаги беморларда эса ўпка артериясида ўртача босимни

оширишга мойиллиги билан 1-2 даража диастолик дисфункция турига кўра аниқланди. Шунини таъкидлаш керакки, ЧҚ систолик дисфункцияси бизнинг беморларимизда қайд этилганидек, симптомсиз кечиши билан тавсифланади. Беморда характерли аломатлар мавжудлигини ҳам, уларнинг мавжуд эмаслигини ҳам қайд этиши мумкин. Иккинчи ҳолатда, симптомсиз дисфункция назарда тутилади.

Европа Кардиологлар Жамиятининг ишчи гуруҳи диастолик ва систолик дисфункцияни аниқлаш учун ультратовуш диагностика стандартларини ишлаб чиқди. Биринчи тур – қонни диастолик тўлимини дастлабки бузилишига тўғри келади, у ЧҚ изоволемик бшашишнинг узайиши, қонни эрта диастолик тўлими тезлигини ва ҳажмининг пасайиши ва бўлмачалар систоласи вақтида қон оқимининг кўпайиши билан тавсифланади. Яъни, трансмитрал қон оқимининг қайта тақсимланиши содир бўлади: бўлмача систоласи пайтида қоннинг кўп қисми қоринча ичига киради.

ЧҚ систолик дисфункцияси юрак мушакларининг қисқариш қобилятининг пасайиши ва аортага чиқадиган қон ҳажмининг камайиши билан тавсифланади. СЮЕ билан оғриган одамларнинг тахминан 45% бу турдаги дисфункцияга эга (бошқа ҳолларда миокард қисқарувчанлик функцияси бузилмаган). Асосий мезон - юрак ультратовуш текшируви натижаларига кўра, ЧҚ қон ҳайдаш фракциясининг 45% дан кам бўлган пасайиши (3.8-жадвал).

3.7-жадвалда ЧҚ систолик дисфункциясига хос бўлган белгилар келтирилган.

3.7-жадвал

ЧҚ систолик дисфункциясига хос белгилар, % (M ± m)

Кўрсаткич	I гуруҳ (n= 50) M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	назорат (n=20)
1.Тери рангини оқариши, кўкимтир тус олиши, совиб кетиши, оёқ-қўлларнинг шиши.	96,9±5,9 *	95,6±6,7 *	48,7±7,9*	0,0±0,0
	85,4±6,7*	92,4±7,7*	0,0±0,0	0,0±0,0
	94,0±5,9*	89,4±8,3*	0,0±0,0	0,0±0,0

2.Тез чарчаш, сабабсиз мушакларда ҳолсизлик	83,5±3,7**	84,7±5,4**	78,5±9,6*	0,0±0,0
	78,8±4,6**	81,3±5,2**	0,0±0,0	0,0±0,0
3.Бош мияда қон оқимини бузилиши руҳий-эмоционал тизимда ўзгаришларни чақиради – уйқусизлик, хотиранинг бузилиши, жиззакилик ва б.	77,6±6,8**	75,3±9,4**	28,4±5,3*	0,0±0,0
	68,0±5,9**	44,7±6,3*	33,9±8,3*	0,0±0,0
	54,8±2,8*	45,8±7,1*	22,4± 6,2*	0,0±0,0
4.Буйрак функциясининг бузилиши ва натижада қон ҳамда пешоб таҳлилида ўзгаришлар, гипертензиянинг буйрак механизмларини фаоллашиши туфайли қон босимининг ошиши, юзда шиш пайдо бўлиши.	81,8±7,7*	21,2±3,2*	83,9±4,8*	0,0±0,0
	87,3±5,5*	88,4±5,7*	76,5±4,6*	0,0±0,0
	41,8±4,3*	23,4±4,1*	73,8±3,2*	0,0±0,0

Изоҳ: *-назоратга нисбатан фарқ ишончилиги. (*p<0,05)

Бизнинг маълумотларимизга кўра, 1 ва 2-гурӯҳларда, аксарият ҳолларда ЧҚ систолик дисфункциясининг характерли белгилари пайдо бўлган. Белгиларнинг ўзига хос бўлмаганлиги сабабли, улар камроқ бўлсада, 3-гурӯҳда ҳам содир бўлган.

Кейинчалик, текширилган беморларда ЧҚ параметрларини гуруҳлар бўйича ўргандик (3.8-жадвал). Devereux R. ва Reichek (1977) ҳамда D. Dubois (1975) формуласига кўра, чап қоринча массаси, чап қоринча массаси индекси ва чап қоринча деворларининг нисбий қалинлиги ҳисобланган. Кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайди. Шунини таъкидлаш керакки, беморларнинг 1 ва 2-гурӯҳдаги барча ЧҚ параметрлари назорат гуруҳидаги маълумотлардан сезиларли даражада фарқ қилиб, 3-гурӯҳда беморларнинг аксариятида (50 нафар бемордан 36та (72%)) сезиларли ўзгаришлар аниқланмади.

3.8-жадвал

Текширилган беморларда чап қоринча кўрсаткичларини гуруҳлар бўйича тақсимланиши

Кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=50), M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	Назорат (n=20)
--------------	----------------------------	-----------------------------	------------------------------	-------------------

ЧҚҚХФ	32,7±2,6*	37,8±2,3*	44,8±5,2	56,2±3,1
Е чўққи	0,58±0,05*	0,59±0,02*	0,99±0,06	0,99±0,06
А чўққи	0,84±0,07*	0,80±0,06*	0,40±0,005	0,40±0,005
Е/А	0,60±0,03*	0,72±0,06*	2,48±0,17	2,48±0,17
Миокард массаси, г	414,2±12,6*	414,2±12,6*	414,2±12,6*	110±8,9
Миокард массаси индекси	65,5±4,5*	65,5±4,5*	65,5±4,5*	68,9±9,8
ОТС	0,40±0,01 *	0,40±0,01 *	0,40±0,01 *	0,43±0,02

Изоҳ: n – текширилган беморлар сони;

*-назоратга нисбатан ишончлилиқ (*p<0,05)

Кейинчалиқ, ёш, НОМА индекси, ТВИ (3.9 - 3.11-жадваллар) ни ҳисобга олган ҳолда тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг эхокардиографик тасвирини таҳлил қилдик. 3.9-жадвалдан кўришиб турибдики, 1-гуруҳдаги беморларда ЧҚҚХФ қийматларига қараб ёш, ТВИ, гликемия, НbА1С%, инсулин, НОМА индексининг ўртача кўрсаткичларида сезиларли фарқлар топилмади. Шу билан бирга, фақат альдостерон ва ренинда (ХФнинг барча босқичлари ўртасида) сезиларли фарқлар аниқланди, бу қийматлар диабет + СЮЕ билан оғриган беморларда ЧҚҚХФ пасайиши билан сезиларли даражада ошди. (p<0,05).

3.9-жадвал

Ёш, НОМА индекси, ТВИ ҳисобга олган ҳолда ЧҚҚХФ бўйича 1-гуруҳдаги асосий маълумотлар

Кўрсаткич	ЧҚҚХФ			Назорат n =20	p
	Сақланган (50-55%) n =16	Оралик (35-45%) n =17	Паст (25-35%) n =17		
Ёши, йиллар	64,5±1,2	59,6±3,7	63,4±2,8	56,8±6,4	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
ТВИ, кг/м ²	31,3±1,7	30,4±1,5	33,2±1,7	28,9±4,8	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
Наҳорги қонда глюкоза, ммоль/л	7,8±1,2*	9,6±1,0*	11,8±0,7*	5,3±0,4	1-2<0.05 1-3<0.05 2-3<0.05
Альдостерон, пг/мл	76,2±9,5*	101,5±7,2*	155,7±8,9*	35,6±5,4	1-2<0.05 1-3<0.05 2-3<0.05
Ренин, мкМЕ/мл	47,6±3,5*	55,6±6,4*	65,6±4,5*	27,8±6,2	1-2 >0.05 1-3<0.05 2-3>0.05

Инсулин, мкЕд/мл	31,0±4,0*	28,1± 3,4*	27,3±3,3*	18,5±4,7	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
НОМА индекси	4,3±0,3*	6,6±0,2*	6,5±0,8**	1,3±0,2	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
НбА1С%	7,2±1,7*	7,1±1,2*	7,8±1,8	5,5±0,4	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05

Изоҳ: n – текширилган беморлар сони; * p < 0,05 –назоратга нисбатан ишончлилик,
** p < 0,0001

Бундан ташқари, 3.10-жадвалдан кўришиб турибдики, беморларнинг 2 гуруҳида ЧҚқҲФ қийматларига қараб ёш, ТВИ, гликемия, НбА1С%, инсулин, НОМА индексининг ўртача кўрсаткичларида сезиларли фарқлар топилмади. Ушбу гуруҳда фақат альдостерон ва ренинда (ЧҚқҲФ барча босқичлари ўртасида) сезиларли фарқлар аниқланди ва СЮЕ билан оғриган беморларда ЧҚқҲФ камайиши билан бу қийматлар сезиларли даражада ошди.

3.10-жадвал

Ёш, НОМА индекси, ТВИ ҳисобга олинган ҳолда ЧҚқҲФ бўйича 2-гуруҳдаги асосий маълумотлар

Кўрсаткич	ЧҚқҲФ			Назорат n =20	P
	Сақланган (50-55%) n =18	Оралик (35-45%) n =12	Паст (25-35%) n =20		
Ёши, йиллар	64,2±3,1	59,7±2,7	56,3±3,4	56,8±6,4	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
ТВИ, кг/м ²	32,8±2,3	31,8±1,3	30,8±1,7	28,9±4,8	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
Наҳорги глюкоза ммоль/л	7,5±0,7*	7,3±0,9*	7,8 ±0,8*	5,3±0,4	1-2<0.05 1-3<0.05 2-3<0.05
Альдостерон, пг/мл	70,2±9,8*	88,9±7,2*	139,9±8,4*	35,6±5,4	1-2<0.05 1-3<0.05 2-3<0.05
Ренин, мкМЕ/мл	47,8±4,2*	52,3±3,1*	67,7±4,0*	27,8±6,2	1-2> 0.05 1-3<0.05 2-3>0.05
Инсулин, мкЕд/мл	28,6±3,2*	24,2±3,8*	21,2±2,8*	18,5±4,7	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05

НОМА индекси	8,7±0,8*	7,8±0,9*	7,1±0,7*	1,3±0,2	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
НбА1С%	7,8±1,2*	8,3±1,6*	9,2±1,2*	5,5±0,4	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05

Изоҳ: n – текширилган беморлар сони, * p < 0,05 –назоратга нисбатан фарқлар ишончилиги, ** p < 0,0001

3.11-жадвалда 2-тур қандли диабет билан оғриган, 1-2 босқичдаги СБК мавжуд бўлган, аммо СЮЕ бўлмаган беморлар гуруҳидаги маълумотларнинг таҳлилини тақдим этдик. 3.11-жадвалдан кўриниб турибдики, ЧҚкХФ қийматларига қараб ёш, ТВИ, гликемия, НбА1С%, инсулин, НОМА индексининг ўртача кўрсаткичларида сезиларли фарқлар топилмади. Ушбу гуруҳда фақат альдостерон микдорида (ЧҚкХФнинг барча босқичлари ўртасида), ренин микдорида (ЧҚкХФнинг барча босқичлари ўртасида) сезиларли фарқлар аниқланди ва СЮЕ билан оғриган беморларда ЧҚкХФ пасайиши билан бу қийматлар сезиларли даражада ошди.

3.11-жадвал

Ёш, НОМА индекси, ТВИ ҳисобга олинган ҳолда ЧҚкХФ бўйича 3-гуруҳдаги асосий маълумотлар

Кўрсаткичлар	ЧҚкХФ			Назорат n =20	P
	Сақланган (50-55%) n =36	Оралик (35-45%) n =9	Паст (25-35%) n =6		
Ёши, йиллар	62,2±2,1	58,4±1,7	59,3±2,4	56,8±6,4	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
ТВИ, кг/м ²	31,7±5,4	32,8±4,1	33,6±2,4	28,9±4,8	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
Наҳорга қондаги глюкоза, ммоль/л	7,1±0,7*	6,9±0,6*	8,5±0,6*	5,3±0,4	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
Альдостерон, пг/мл	56,3±7,8**	78,6±5,2*	117,2±7,4**	35,6±5,4	1-2<0.05 1-3<0.05 2-3<0.05
Ренин, мкМЕ/мл	48,5±5,3*	53,3±6,1*	59,7±5,2*	27,8±6,2	1-2> 0.05 1-3<0.05 2-3>0.05
Инсулин, мкЕд/мл	30,5±3,9*	35,7±4,1*	34,3±5,0*	18,5±4,7	1-2>0.05 1-3>0.05

					2-3 >0,05
НОМА индекси	6,6±0,2*	5,2±0,8*	7,8±0,2*	1,3±0,2	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05
НьА1С%	8,3±0,7*	8,8±0,7*	9,1±0,6*	5,5±0,4	1-2>0.05 1-3>0.05 2-3 >0,05

Изох: n – текширилган беморлар сони; * p < 0,05 – назоратга нисбатан ишончлилик фарқи ** p < 0,0001

Шундай қилиб, тадқиқотлар таҳлили Эхо-ЭКГда бир қатор органик ўзгаришларни 1 (68%), 2 (64%) ва 3-гурӯҳдаги бир қатор беморларда - 14 нафар (28%) аниқлади. Шунини таъкидлаш керакки, альдостерон ва ренин даражаси барча кузатилган гурӯҳларда назорат гурӯҳидаги қийматлардан сезиларли даражада юқори эди (p<0,001). Бундан ташқари, қондаги альдостерон даражаси 1-гурӯҳдаги беморларда 2 ва 3-гурӯҳларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлган, бу 1-2-босқич СБК ва СЮЕ мавжуд бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда РААТнинг кўпроқ бузилишини кўрсатади.

Биз 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда қонда альдостерон ва рениннинг кўпайиш даражаси градацияларини таклиф қилдик. Сақланган ЧҚқҲФ билан 65 дан 75 пг / мл / 46-50 мкМЕ / мл гача бўлган енгил ўсиш даражаси, оралиқ ЧҚқҲФ учун 76 дан 120 пг/мл / 51-55 мкМЕ / мл гача бўлган ўртача ўсиш даражаси ҳамда 120 пг/мл дан ортиқ, 55 мМЕ / мл дан ортиқ - паст ЧҚқҲФ билан кузатилган альдостероннинг юқори даражаси.

§3.3. 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда 4-тур кардиоренал синдромда буйрак перфузияси индекси ва юракнинг систолик функцияси ўртасидаги боғлиқлик

Шунини таъкидлаш лозимки, буйрак перфузиясини ноинвазив Допплер ёрдамида баҳолашга уринишларнинг аксарияти, буйрак резистив индексини (РИ) ўлчашга асосланган [147; 158-73-б.]. Буйрак РИ юрак-қон томир касалликларида қон томир аъзолар шикастланишининг тан олинган белгиси

бўлсада, кўп ҳолларда унинг қиймати орган перфузиясига мос келмайди [79; 395-402-б.]. Аксинча, динамик тўқималар перфузиясини ўлчаш (DTPM) усули буйрак перфузияси миқдорини ақс эттиради ва синов соҳасидаги барча қон оқимини ўз ичига олади.

2018 йилда чоп этилган кўп мамлакатлар тадқиқотига кўра, СБК сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини кучайтириши мумкин, бу эса 4-тур КРС (T4CRS) ривожланишига олиб келади. ЮЕ нинг оғирлиги ва давом этиши T4CRS да ўлим хавфи билан чамбарчас боғлиқ. СБК, шунингдек, буйрак саркопениясига олиб келадиган катаболик ҳолат бўлиб, у скелет мушаклари кучини ва жисмоний функциясини йўқотиш билан тавсифланади [26; 208-216-б.].

Буйрак артерияларининг нормал спектри юрак цикли давомида антеград диастолик оқим билан аниқ систолик чўққига эга. Катталарда асосий буйрак артериясида нормал PSV 100 ± 20 см/сек, EDV 25-50 см/сек. Сегментар артерияларда PSV 30 см/сек, бўлаклараро артерияларда PSV 25 см/сек, ёйсимон артерияларда 15 см/сек ва бўлакчалараро артерияларда 10 см/сек гача тушади. Буйрак дарвозасидаги РИ $< 0,8$; интраренал артерияларда РИ 0,34-0,74.

Бизнинг асосий гуруҳдаги беморларда буйракларни доплерографиясидаги ўзгаришлар 3.12-жадвалда кўрсатилган.

3.12-жадвал

Тадқиқотга киритилган беморларда буйраклар доплерографияси параметрларининг кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Кўрсаткич	I гуруҳ (n=50) M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	назорат (n=20)	Меъёрида	p
Ўнг буйрак артериясида қон оқимининг энг чўққи систолик тезлиги (PSV), см/сек	67,3±11,2	68,8±10,5	69,8±8,6	95,2±12	100±20	1-4<0.05 2-4<0.05 3-4<0,05

Ўнг буйрак артериясида қон оқим охириги диастолик (EDV) тезлиги, см/сек	14,2±1,4	16,8±2,4	17,2±1,6	33,2±7,4	25-50	1-4<0.05 2-4<0.05 3-4<0,05
Буйрак дарвозаси резистив индекси (РИ)	3,2±0,3	3,6±0,7	3,4±0,6	0,5±0,09	<0,8	1-4<0.05 2-4<0.05 3-4<0,05
Буйрак ичи артерияларининг резистив индекси (РИ)	1,6±0,7	1,5±0,3	1,8±0,5	0,6±0,03	0,34-0,74.	1-4<0.05 2-4<0.05 3-4<0,05
Тезланиш вақти (АТ), м/сек	77,2±8,4	74,5±7,6	78,5±9,7	42±12,2	46-55	1-4<0.05 2-4<0.05 3-4<0,05
Тезланиш индекси (PSV/АТ).	1,8±0,7	1,6±0,4	1,5±0,3	0,7±0,06	0,3–0.8	1-4<0.05 2-4<0.05 3-4<0,05

Изоҳ: n – текширилган беморлар сони; p – назоратга нисбатан ишончлилик фарқи.

3.12-жадвалдан кўришиб турибдики, асосий гуруҳнинг кўрсаткичлари назорат гуруҳидан сезиларли даражада фарқ қилди ($p < 0,05$). Ушбу гуруҳда ўнг буйрак артериясида энг юқори систолик ва охириги диастолик қон оқими тезлигининг пасайиши ва буйрак дарвозаси ҳамда интратенал артерияларда РИ нинг ортиши аниқланган.

Хулоса қилиб айтганда, бизнинг маълумотларимиз буйрак перфузияси индекси буйрак функциясига қараганда юракда қон ҳайдалиши билан чамбарчас боғлиқлиги ва сурункали КРС нинг дастлабки босқичини аниқлашда фойдали бўлиши мумкинлиги ҳақидаги фаразни тасдиқлади [79; 395-402-б.].

3.13-жадвалда беморлар гуруҳларида кунлик ЭКГ мониторинги ва юкламали тестлар бўйича маълумотлар келтирилган.

3.13-жадвал

Беморлар гуруҳларида кунлик ЭКГ мониторинги ва юкламали тестидан олинган маълумотлар

Кўрсаткич	I гуруҳ	II гуруҳ	III гуруҳ
-----------	---------	----------	-----------

	n= 50	n= 50	n= 50
1. СМИЭД <30 мин, n 30 мин < СМИЭД <60 мин, n СМИЭД > 60 мин, n	18/36,0% 18/36,0% 8/47%*	15/30,0% 17/34% 7/14%*	- - -
2. МОИ мавжудлиги; n	31/62%*	29/58%*	-
3. МИОҚ сони	2,3±0,5	2,5±0,7	-
4. МОИ сони	2,6±0,9*	2,7±0,8*	-
5. Давомийлиги, мин - барча қисмларнинг - МИОҚ - МОИ	44,7±8,5* 16,6±1,8 33,2±7,7*	45,2±7,2* 14,6±6,7 33,3±5,6*	-
6. депрессия даражаси ST, мм - ўргача - юқори	1,53±0,4 2,4±0,2*	1,44±0,4 2,8±0,9*	- -
7. Ўргача ЮҚЧ ЧСС, зарба/мин - дастлаб МИОҚ - дастлаб МИОҚ	117±21,3 97±1,9	115,4± 12,9 92±1,2	77±2,9 -
8. Бажарилган иш ҳажми, Вт	400±20*	400±20*	-
9. ИМ, шартли/ ед.	186,5±12,5*	238±3,3	-
10. Чегара кучи, Вт	66,5±2,3*	83,3±2,8	-
11. Юкланиш вақти, мин	6,5±0,7*	8,6±0,5	-
12. ST тишчасини депрессиялари сони	6,7±0,8*	8,2±0,9	-

Изоҳ: СМИЭД – сутка давомиди миокард ишемияси эпизодларининг давомийлиги; МОИ – миокарднинг оғриқсиз ишемияси; МИОҚ – миокард ишемиясининг оғриқли қисмлари, ИМ – иккитомонлама маҳсулот; фарқлар ишончилиги: * – pI-II<0,05.

3.13-жадвалдан кўриниб турибдики, 1 ва 2-гурухдаги беморларда суткалик мониторингда ўзгаришлар юз берди. Шундай қилиб, ҳар иккала гуруҳда ҳам тахисистолия, субмаксимал юрак қисқаришлари частотасига эриша олмаслик, шунингдек, ритм бузилиши мавжуд эди.

Юрак-буйрак шикастланишининг йўналишини аниқлашда РИ диагностик қийматини баҳолаш учун кўрсаткичлар таҳлили билан биокимёвий тадқиқот кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик, юрак ва буйрақларнинг доплерографияси ўтказилди (3.14-жадвал). РИ нинг оптимал

корреляцияси 0,67 ни ташкил этди ва РИ <0,67 41,7% сезувчанлик ва 82,5% ўзига хослик билан сурункали кардиоренал синдромли беморларни аниқлаш имконини берди.

3.14-жадвалдан кўришиб турибдики, РИ ва бир қатор лаборатория ҳамда инструментал кўрсаткичлар ўртасидаги муҳим корреляциялар аниқланган. Беморларнинг иккала гуруҳида ҳам РИ ва очлик гликемияси, гликирланган гемоглобин ва доплерография индекслари даражаси ўртасидаги боғлиқлик аниқланди, бу СБК ривожланишида ушбу кўрсаткичнинг юқори прогностик қийматини тасдиқлайди.

3.14-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида РИ қийматларининг лаборатория ва инструментал кўрсаткичлар билан боғлиқлиги (Р).

КФТ мл/мин/1.73 м2	Наҳорги Гликемия Ммоль/л	НьА1С %	ЧҚқҲФ%	ЎАЎБ, мм.сим.уст.	ЎБАҚОТ, см/сек	ЎБАЭЮСТ, см/сек
1 гуруҳ	0,65	0,71	0,67	0,68	0,68	0,72
2 гуруҳ	0,67	0,72	0,68	0,65	0,71	0,75
3 гуруҳ	0,69	0,65	0,43	0,35	0,66	0,69

Изоҳ: ЧҚқҲФ – чап қоринча қонни ҳайдаш фракцияси, ЎАЎБ – ўпка артериясида ўртача босим, ЎБАҚОТ – ўнг буйрак артериясида қон оқими тезлиги, ЎБАЭЮСТ – ўнг буйрак артериясида энг юқори систолик тезлик.

Шундай қилиб, юрак ва буйрақларнинг доплерографиясидан олинган маълумотларни таҳлил қилиб, биз СБК мавжуд бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда систолик юрак функциясини РИ га таъсирини илк маротаба ҳавола этдик. Бу буйрақларнинг ультратовуш текшируви пайтида юрак тузилмаларини юқори сифатли ультратовуш текшируви мумкин бўлмаганда (техниканинг етишмаслиги, ўпка амфиземаси, семизлик) юрак систолик патологиясини ноинвазив эрта аниқлаш имконини беради. Ниҳоят, РИни баҳолаш юракда қон ҳайдалишнинг пасайиши билан боғлиқ КРС ни эрта аниқлаш учун фойдали бўлиши мумкин [16; 342-347-б.]. Шу билан бирга,

кардиоренал ўқнинг эрта нуқсонларини ташхислаш учун РИ нинг кўлланилиши кўшимча тадқиқотларни талаб қилади.

Биз кўрдикки, ушбу кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ишончли эди. Буларнинг барчаси РИ дан 2-турдаги қандли диабетда СБК натижаларини башорат қилиш учун мустақил маркер сифатида фойдаланиш имкониятини таъкидлайди.

ЮЕнинг энг кенг тарқалган сабаби ЧҚ систолик дисфункциясидир. ЧҚ систолик функциясига таъсир қиладиган ёки унинг массасининг ошишига олиб келадиган ҳар қандай патологик жараён ЧҚ диастолик функциясини ҳам ўзгартириши мумкин. Димланиш мавжуд бўлган юрак етишмовчилиги белгилари бўлган ҳар учинчи беморда миокард қисқариши бузилмайди ва юрак белгилари ривожланишининг сабаби чап қоринчани қон билан таъминланиши бузилишида, яъни унинг диастолик дисфункциясида ётади. ЧҚ диастолик қон тўлимидаги ўзгаришлар кўпчилик юрак касалликларида ЧҚ систолик функциясининг бузилишидан олдинроқ пайдо бўлади [16; 342-347-б.].

Юқоридаги барча маълумотлар 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ни ўз вақтида ташхислаш, уларнинг ривожланишини олдини олиш чораларини ишлаб чиқиш ва диабетнинг ушбу асоратини ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни узоқ муддатли мониторингини ташкил этиш зарурлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, биз беморларнинг 1 ва 2-гуруҳларида Эхо-ЭКГда бир қатор органик ўзгаришларни аниқладик, бу ЧҚ систолик дисфункцияси мавжудлигини ишончли тасдиқлади. СЮЕ мавжуд бўлмаган, 1-2 босқичдаги СБК бўлан 2-тур ҚД билан оғриган беморлар гуруҳида биз ўпка артериясида ўртача босимни ошириш тенденцияси билан 1-2 даражали ЧҚ диастолик дисфункцияси типидagi Эхо-ЭКГ ўзгаришларини аниқладик. РИ 2-тур қандли диабетда СБК натижаларини башорат қилиш учун мустақил маркер сифатида ишлатилиши мумкин.

**IV БОБ. СУРУНКАЛИ БУЙРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ 1-2
БОСҚИЧИДАГИ ВА ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЎЛГАН 2 ТУР
ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА
АНГИОТЕНЗИН II РЕЦЕПТОРЛАРИ АНТАГОНИСТЛАРИНИ
НЕПРИЛИЗИН ИНГИБИТОРИ (САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН)
ХАМДА ФЕНОФИБРАТНИНГ КАРДИО ВА НЕФРОПРОТЕКТИВ
ТАЪСИРИНИ БАХОЛАШ**

**§4.1. Ангиотензин II ҳамда неприлизин рецепторлари антагонистлари
(Сакубитрил/Валсартан) ва фенофибрат билан биргаликда даволашни
буйрак шикастланишининг биокимёвий кўрсаткичлари динамикасига
таъсирининг хусусиятлари ҳамда буйрак шикастланишининг
прекlinik босқичида инсулин терапияси қўшилганда марказий
гемодинамиканинг ҳолати**

АТ-II рецептори антагонистлари РААТни тўлиқ блоклаш ва шу билан АЎФ ингибиторларини қўллашда кузатилган ножўя таъсирларни камайтирадиган воситалар сифатида ишлаб чиқилган. Ҳозирги вақтда АТ-II рецепторлари антагонистлари АЎФ ингибиторларини қўлаб бўлмайдиган беморларда монотерапия сифатида ёки бошқа антигипертензив дорилар билан биргаликда қўлланилади [53; 326-335-б.].

Ренин-ангиотензин-альдостерон ва симпатик асаб тизими каби нейрогуморал жараёнлар фаоллигини пасайтириш ЮЕни тушуниш ва даволашда марказий ролни ўйнайди. Натрийуретик (ва бошқа вазоактив) пептидларни парчалайдиган неприлизин ферментини ингибирлаш орқали натрийуретик тизимни модуляция қилиш ЮЕни даволашда муваффақиятли бўлди. Шундай қилиб, неприлизин ингибитори (ARNI) ACEI билан биргаликда юрак етишмовчилигида (PARADIGM-HF) касалланиш ва глобал ўлимга таъсирини аниқлаш мақсадида истиқболли таққосланганда шуни кўрсатдики, сакубитрил/вальсартан ингибитори бўлган неприлизин ангиотензин рецепторлари блокатори касалланиш ва ўлимни яхшилаш мумкин [141].

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, тадқиқотимизни кейинги босқичининг мақсади ўрганилаётган беморлар гуруҳида буйрак шикастланишининг прекlinik босқичида ангиотензин II ва неприлизин рецепторлари антагонистлари (Сакубитрил/валсартан) билан фенофибрат билан биргаликда терапия самарадорлигини қиёсий баҳолаш бўлди. 4.1-жадвалда тадқиқот гуруҳларида юқоридаги дорилар билан даволанишдан кейин 3 ва 6 ой ўтгач, беморнинг шикаятлари динамикаси келтирилган.

4.1-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида даволанишдан 3 ва 6 ой ўтгач беморларнинг шикаятлари динамикаси, % (M ± m)

Кўрсаткич	I гуруҳ (n= 50) M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	назорат (n=20)
1.Тери қопламларининг оқариши, кўкимтир тусга кириши ва совиб кетиши, оёқ-қўлларнинг шиши.	<u>56,3±5,1 *</u> 37,2±3,2 *	<u>53,6±7,5 *</u> 25,4±8,3*	<u>11,2±2,4*</u> 4,8±1,2*	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0
	<u>67,2±8,2*</u> 43,5±7,5*	<u>33,2±8,2**</u> 11,3±3,4**	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0
	<u>45,3±9,2**</u> 17,3±5,8**	<u>28,3±6,5*</u> 9,2±1,3*	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0
2.Тез чарчаш, сабабсиз мушаклар ҳолсизлиги	<u>68,7±5,3*</u> 35,8±9,1*	<u>32,4±7,3**</u> 12,2±3,4*	<u>34,2±8,9*</u> 12,3±4,3*	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0
	<u>56,8±4,9*</u> 39,3±7,1*	<u>27,5±5,4**</u> 10,2±2,3*	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0
3Уйқусизлик, жиззакилик, хотиранинг бузилиши ва б.	<u>53,8±8,2*</u> 29,8±5,2*	<u>23,7±5,3**</u> 8,6±1,6*	<u>28,4±5,3*</u> 11,7±3,5*	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0
	<u>42,9±6,1*</u> 27,8±4,8*	<u>24,8±5,8*</u> 11,7±3,5*	<u>33,9±8,3*</u> 11,7±3,5*	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0
	<u>36,7±3,6*</u> 22,8±4,2*	<u>17,8±3,5*</u> 9,4±1,1*	<u>22,4± 6,2*</u> 11,7±3,5*	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0
4Артериал босимни ортиши, юзда шишлар.	<u>23,5±3,2**</u> 7,4±1,3**	<u>21,2±3,2*</u> 8,3±1,7*	<u>83,9±4,8*</u> 76,5±4,6*	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0
	<u>32,8±4,3**</u> 15,5±3,6**	<u>26,8±4,8*</u> 7,4±1,2*	<u>21,2±3,2*</u> 88,4±5,7	<u>0,0±0,0</u> 0,0±0,0

Изох: Ифодани суратида бир ойдан кейин беморлар % ни, махражида - 6 ойдан кейингисини кўрсатади. -назоратга нисбатан сезиларли фарқларнинг мавжудлиги (p<0,05, **p<0,001

4.1-жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, Сакубитрил/Валсартан) +Фенофибрат билан 3 ва 6 ойлик даволанишдан сўнг

барча гуруҳлардаги беморларда сезиларли фарқлар кузатилди. Шу билан бирга, 1-гуруҳдаги беморларда шикоятлар динамикаси камайган, 2 ва 3-гуруҳларда эса соғайган беморларнинг фоизи сезиларли даражада устунлик килди ($p < 0,005$). Тадқиқот гуруҳларида СЮЕ билан оғриган беморнинг клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи натижалари 4.2-жадвалда 3 ва 6 ойлик даволанишдан кейинги даволаш динамикасида кўрсатилган.

4.2-жадвал

СЮЕ ни даволаш динамикасида беморлар клиник ҳолатини баҳолаш учун шкала (КХБШ) (Мареев В. Ю. томонидан ўзгартирилган) [2; 197-198-б.].

Симптом/белги	I гуруҳ (n=50), баллы	II гуруҳ (n=50), баллы	III гуруҳ (n=50), баллы
Ҳансираш	$1,7 \pm 0,4^*$ $0,6 \pm 0,04^*$	$2,4 \pm 0,8$ $1,3 \pm 0,7^*$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$
Вазни охирги ҳафта ичида ўзгарди	$0,8 \pm 0,09$ $1,0 \pm 0,04^*$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$
Юрак фаолиятида юрак уришини бузилиши	$1,2 \pm 0,09$ $0,7 \pm 0,02^*$	$1,1 \pm 0,6$ $0,5 \pm 0,04^*$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$
Кроватда қандай ҳолатда ухлайди.	$1,1 \pm 0,05$ $0,6 \pm 0,07^*$	$0,9 \pm 0,01$ $0,7 \pm 0,03^*$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$
Бўйин веналарининг шиши	$1,2 \pm 0,05$ $0,9 \pm 0,04^*$	$1,3 \pm 0,09$ $0,7 \pm 0,01^{**}$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$
Ўпакда хириллашлар	$1,7 \pm 0,3$ $0,3 \pm 0,07^*$	$1,2 \pm 0,8$ $0,5 \pm 0,06^*$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$
Юрак ритмини бузилиши	$1,1 \pm 0,2^*$ $0,5 \pm 0,08^*$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$
Жигар – ўнг томони ўлчамини ортиши	$1,2 \pm 0,09^*$ $0,7 \pm 0,09^*$	$1,2 \pm 0,3$ $0,4 \pm 0,01^*$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$
Шишлар	$1,3 \pm 0,9$ $0,8 \pm 0,06^*$	$1,3 \pm 0,6$ $0,6 \pm 0,07^*$	$0,0 \pm 0,0$ $0,0 \pm 0,0$
САБ даражаси	$1,4 \pm 0,3^*$ $1,2 \pm 0,9^*$	$1,2 \pm 0,8$ $0,7 \pm 0,03^*$	$1,0 \pm 0,8$ $0,9 \pm 0,01$
Жами	$12,7 \pm 0,8^*$ $7,3 \pm 0,5^*$	$10,6 \pm 2,1^*$ $6,3 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,8$ $0,9 \pm 0,01$

Изоҳ: 0 балл – ЮЕ клиник белилари йўқ. I ФК – кам ёки 3 балл; II ФК – 4 дан 6 баллгача; III ФК – 7 дан 9 баллгача; IV ФК – 9 баллдан юқори, ифодани суратида беморларни 1 ойдан кейин ўртача баллари, махражида 6 ойдан кейин ўртача баллари келтирилган.

Тадқиқот натижаларига кўра, 1 ва 2-гуруҳларда КХБШ шкаласи бўйича маълумотларнинг динамикаси 6 ойлик даволанишдан кейин ишончли бўлганлиги аниқланди. Бироқ, 3 ойдан сўнг симптомлар оғирлигининг пасайиши тенденцияси кузатилди (балларда). Шундай қилиб, нафас

кисилиши, вазнининг ўзгарувчанлиги, юракдаги тартибсизликлар, бўйин томирларининг шишиши, ўпкада хириллаш, юрак ритмининг мавжудлиги, гепатомегалия, оёқ-қўлларда шиш, олигурия ва бошқа шикоятлар интенсивлиги камайди. (4.2-жадвал). 1-гурухда 3 ойдан кейин умумий балл $12,7 \pm 0,6$ ойдан кейин - $7,3 \pm 0,5$ балл ($p < 0,05$), 2-гурухда 3 ойдан кейин - $10,6 \pm 2,1$ ва олти ойдан кейин $6,3 \pm 0,7$ балл ($p < 0,05$)га етди.

Кейинчалик, биз 3 ва 6 ойлик терапиядан сўнг биокимёвий тадқиқот кўрсаткичларининг динамикасини ўргандик (4.3-жадвал). 3 ойдан кейин биокимёвий қон параметрлари даражасининг ўзгариши сезиларли даражада ошди: барча гуруҳларда қондаги умумий оксилнинг ўртача қийматлари даволаш ва назоратдан олдинги қийматларга нисбатан ортган. Липид спектрининг кўрсаткичлари бўйича умумий холестерин, ЗПЛП, ЗЮЛП, ТГ қийматлари барча гуруҳларда нормаллашди; 3 ойдан кейин барча гуруҳларда ижобий ўзгаришга мойилик ($p > 0,05$) ва 6 ойлик даволанишдан кейин эса кўрсаткичлар аҳамиятли ўзгарди ($p < 0,05$).

Натижаларда эътиборли томони бу курсаткичлар ижобийлашиши даврида НbA1C аҳамиятли ўзгарамади, яъни бу кўрсаткичлар ўзгариши гликемияга боғлиқ бўлмаган.

4.3-жадвал

Даволанишдан 3 ва 6 ой ўтгач тадқиқот гуруҳидаги беморларнинг ўртача биокимёвий қон параметрларининг динамикаси

Кўрсаткич	I гуруҳ (n=50), M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	назорат (n=20), M±SD
Наҳорги глюкоза, ммоль/л	$\frac{7,3 \pm 1,2}{6,8 \pm 1,6^*}$	$\frac{6,8 \pm 1,6}{6,3 \pm 1,4^*}$	$\frac{7,3 \pm 1,8}{6,1 \pm 2,3^*}$	$6,2 \pm 0,7$
Овқатдан кейинги гликемия	$\frac{10,2 \pm 2,7}{9,3 \pm 2,5^*}$	$\frac{10,7 \pm 3,6}{7,9 \pm 2,8^*}$	$\frac{10,5 \pm 3,3^*}{8,4 \pm 2,2^*}$	$8,5 \pm 1,2$
НbA1C, %	$\frac{8,2 \pm 1,7}{7,2 \pm 1,2}$	$\frac{7,4 \pm 1,6}{6,8 \pm 4,5}$	$\frac{7,5 \pm 1,4}{6,7 \pm 2,3}$	$6,5 \pm 0,9$
Умумий билирубин, мкмоль/л	$\frac{20,4 \pm 5,7}{19,7 \pm 3,5}$	$\frac{21,6 \pm 4,2}{22,3 \pm 3,8}$	$\frac{24,3 \pm 5,6}{23,7 \pm 3,8}$	$22,5 \pm 7,1$
АЛТ, ЕД/Л	$\frac{29,7 \pm 4,8}{28,3 \pm 3,5}$	$\frac{27,6 \pm 3,7}{29,4 \pm 3,8}$	$\frac{21,7 \pm 8,4}{22,4 \pm 2,8}$	$29,8 \pm 2,4$
АСТ, ЕД/Л	$\frac{23,1 \pm 3,2}{21,5 \pm 3,4}$	$\frac{22,3 \pm 3,8}{21,6 \pm 3,7}$	$\frac{22,7 \pm 7,2}{21,5 \pm 3,5}$	$25,6 \pm 13,2$

Умумий холестерин, ммоль/л	$\frac{6,2 \pm 1,4}{5,6 \pm 1,8^*}$	$\frac{6,0 \pm 1,8}{5,8 \pm 1,7^*}$	$\frac{5,9 \pm 1,7}{5,5 \pm 1,5^*}$	5,4±1,7
ЗПЛП, ммоль/л	$\frac{4,3 \pm 1,1}{3,4 \pm 1,6^*}$	$\frac{4,85 \pm 2,8^*}{3,7 \pm 2,6^*}$	$\frac{4,23 \pm 1,2^*}{3,42 \pm 2,3^*}$	3,14±1,2
ЗЮЛП, ммоль/л	$\frac{1,60,9}{1,8 \pm 0,6}$	$\frac{1,70,06^*}{1,8 \pm 1,8}$	$\frac{1,80,8^*}{1,8 \pm 0,5}$	1,90,31
ТГ, ммоль/л	$\frac{0,9 \pm 0,05^*}{0,4 \pm 0,03^*}$	$\frac{1,0 \pm 0,3}{0,4 \pm 0,007^*}$	$\frac{0,87 \pm 0,04^*}{0,41 \pm 0,09^*}$	0,35±1,1
Креатинин (мкмоль/л)	$\frac{97,3 \pm 8,4^*}{88,5 \pm 9,6^*}$	$\frac{83,3 \pm 5,4}{84,4 \pm 3,6}$	$\frac{95,2 \pm 8,4^*}{87,4 \pm 6,6^*}$	85,6±13,2
КФТ (мл/мин/1,73м ²)	$\frac{98,6 \pm 11,2^*}{105,3 \pm 8,6^*}$	$\frac{117,8 \pm 9,3}{118,6 \pm 4,5}$	$\frac{93,6 \pm 8,4}{94,7 \pm 6,8}$	119,8±12,7
Сийдик кислотаси мкмоль/л	$\frac{214,8 \pm 12,9^*}{209,7 \pm 8,6}$	$\frac{205,3 \pm 8,9}{204,4 \pm 7,3}$	$\frac{223,6 \pm 9,3^*}{210,7 \pm 7,3^*}$	206,8±11,4
Мочевина (ммоль/л)	$\frac{10,3 \pm 4,5}{8,4 \pm 1,8}$	$\frac{7,5 \pm 1,8}{7,4 \pm 1,9}$	$\frac{11,3 \pm 2,5^*}{9,6 \pm 1,8^*}$	7,6±3,4
Умумий оксил (г/л)	$\frac{71,8 \pm 1,55^*}{79,4 \pm 2,6^*}$	$\frac{75,3 \pm 1,7^*}{78,3 \pm 2,1^*}$	$\frac{78,7 \pm 2,3^*}{79,4 \pm 2,4^*}$	89,8±1,9

Изоҳ: ифоданинг суратида д/к 3 ой ўтгач қон кўрсаткичларининг ўргача қиймати, махражида д/к 6 ой ўтгач қон кўрсаткичларининг ўргача қиймати келтирилган, *-назоратга нисбатан фарқларнинг ишончилиги (*p<0,05, ** p<0,001).

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи инсулин терапияси фонидида 3 ва 6 ойлик Сакубитрил/Валсартан + фенобифрат терапиясидан сўнг марказий ва буйрак гемодинамикаси кўрсаткичларини динамикасини ўрганиш эди (4.4-жадвал, 4.5.). 4.4-жадвалдан кўриниб турибдики, 3 ва 6 ойлик даволанишдан кейин 1 ва 2-гуруҳларнинг марказий гемодинамик кўрсаткичларида қуйидаги параметрларнинг даволашдан олдинги қийматлари билан солиштирганда ишончли фарқ аниқланди: ЧҚ ОХЎ, ОСХ, ОДХ, ЧҚ ОСЎ (p <0,05), ЎАЎҚ, эрта диастолик тўлимида қон оқимининг секинлашуви вақти, ЧҚОДҚ (p <0,001), ҚХФ, Э/А тўлқинларининг энг юқори тезлиги нисбати, ЧҚ, ЧҚММ, ЧҚММИ изоводемик бўшашиш вақти p<0,05), 3-гуруҳдаги барча ЭхоКГ кўрсаткичлари нормал чегараларда эди, аммо меъёрлашувдан олдин ЎАЎҚ қийматларидаги ижобий ўзгаришлар бундан мустасно (p<0,05) ўзгаришсиз қолди. Шунини таъкидлаш керакки, 1-гуруҳдаги беморлардаги ўзгаришлар 2 ва 3-гуруҳларга нисбатан энг кам аниқланган.

4.4-жадвал

**Тадқиқотга киритилган беморларда 3 ва 6 ойдан кейин даволаш
динамикасида юракнинг структуравий ва функционал параметрлари
кўрсаткичлари (M ± m)**

Кўрсаткич	I гуруҳ (n= 50) M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	назорат (n=20)	Норма
ЧҚОДЎ , см	<u>7,3±0,4</u> 7,0±0,3	<u>6,2±0,6</u> 5,5±0,5	<u>5,8±0,7</u> 5,5±0,5	5,4±0,4	4.6-5.7
ОСХ , мл	<u>35,6±6,9*</u> 42,3±5,6*	<u>35,3±8,5*</u> 41,2±8,3	<u>47,8±5,4</u> 48,6±4,9	48,8±2,2	33-68
ОДХ , мл	<u>82,5±5,6</u> 86,2±7,6*	<u>86,6±8,4*</u> 107,0±12,3	<u>98,6±4,8</u> 101,0±6,3	102,8±7,9	96-157
ЧҚ ОСЎ , см	<u>1,6±0,3</u> 1,4±0,6	<u>1,4±0,6</u> 1,2±0,5*	<u>1,4±0,8</u> 1,6±0,3	1,2±0,3	0,95 – 2,05
ЧБ, см	<u>2,6±0,8</u> 2,9±0,5	<u>3,1±0,6</u> 3,9±0,5	<u>3,9±0,3</u> 4,0±0,4	4,4±0,2	2,3–4,5
ҚАТҚ, см	<u>0,6±0,06</u> 0,7±0,12	<u>0,7±0,03</u> 0,8±0,09	<u>0,8±0,05</u> 1,0±0,03	0,9±0,09	0, 75 – 1,1
ЎАЎБ, мм рт.ст.	<u>25,6±5,3*</u> 21,0±0,7*	<u>27,5±5,3*</u> 19,3±1,3	<u>22,4±6,6**</u> 14,0±2,3	13,8±2,4	12-15
DT, msec	<u>199±10,6*</u> 177,0±9,3*	<u>187±11,5**</u> 88,5±5,4	<u>67,8±4,5</u> 68,5±4,3	68±8,6	60-70
ЧҚОДҚ, см	<u>1,5±0,02</u> 1,1±0,3	<u>1,1±0,05*</u> 0,9±0,04	<u>0,8±0,04</u> 0,9±0,05	0,9±0,08	0.6-1.1
ЎБ, мм	<u>21,3 ± 2,6*</u> 17,0±2,3 *	<u>22,4 ± 5,7*</u> 17,0±0,7	<u>14,7 ± 2,6</u> 15,6±2,5	13,3±1,9	9,5 –20
ҚХФ, %	<u>43,4±6,9*</u> 47,0±5,2	<u>42,9±7,3*</u> 47,6 ±5,3	<u>46,8±5,6</u> 53,7±8,3	56,2±3,1	59 ± 65
Е/А	<u>0,98±0,06*</u> 1,1±0,7	<u>0,92±0,08*</u> 1,0±0,06	<u>1,4±0,6</u> 1,6±0,5	1,2±0,7	1,5- 1,7.
IVRT, msec	<u>95,6±7,6*</u> 87,0±6,3 *	<u>101,3±5,4</u> 97,0±9,3*	<u>73,6±4,2772,8±8,3</u>	73,8±4,3	70-75
ЧҚММ, г	<u>143,4±9,4*</u> 127,0±6,8	<u>140,5±5,7*</u> 136,0±7,3*	<u>113,6±7,3</u> 111,0±6,9	112,6± 7,5	95-135
ЧҚММИ, г/м ²	<u>126,4±5,2*</u> 117,0±0,3*	<u>130,1±5,6*</u> 125,5±7,3*	<u>119,2±5,3</u> 120,0±4,8	118,3±6,9	109-124

Изох: ифоданинг суратида д/к 3 ойдан сўнг кон кўрсаткичлари, маҳражида д/к 6 ойдан сўнг кон кўрсаткичлари келтирилган; *-назоратга нисбатан фарқлар ишончлилиги (*p<0,05, ** p<0,001): ОДЎ — охириги диастолик ўлчам, ОСЎ — охириги систолик ўлчам, ЎА — ўпка артерияси, ЧҚ — чап қоринча, ЧБ — чап бўлмача, и-з/ф — таққосланаётган кўрсаткичларда фарқлар қиймати ишончсиз; Ўк — ўнг қоринча, САб — систолик артериал босим, ЧҚОДҚ — чап қоринча орқа деворини қалинлиги, ҚАТҚ — қоринчалараро тўсик қалинлиги, ҚХФ — кон ҳайдалиш фракцияси, СЮЕ — сурункали юрак етишмовчилиги, ЮҚЧ — юрак қисқаришлари частотаси, DT — эрта диастолик тўлимида кон оқимининг секинлашуви вақти, IVRT — чап қоринча изоводемик бўшашиш вақти, Е/А — Е/А тўлқинлар тезлигини энг юқори чўққиси нисбати., ОДХ – охириги диастолик ҳажм, ОСХ – охириги систолик ҳажм, ЧҚММ – чап қоринча миокард массаси, ЧҚММИ – чап қоринча миокард массаси индекси.

3 ва 6 ойдан кейин даволаш динамикасида тадқиқотга киритилган беморларда (M ± m) буйракларнинг доплерография параметрлари кўрсаткичлари

Кўрсаткич	I гуруҳ (n=50) M±SD	II гуруҳ (n=50), M±SD	III гуруҳ (n=50), M±SD	назорат (n=20)	Норма	p
ЎБАСҚОЭЮТ (PSV), см/сек	<u>70,4±6,8</u> 88,4±7,2*	<u>78,3±6,5</u> 90,7±7,2*	<u>83,6± 5,6</u> 99,6±8,6*	95, 2 ± 12	100±20	1-4 <0.05 2-4<0.05 3-4 <0,05
(EDV) ЎБАОДҚОТ, см/сек	<u>21,4±6,5</u> 37,4±7,6*	<u>19,5±2,8</u> 39,8±8,2*	<u>23,8±5,6</u> 41,6±8,4*	33,2±7,4	25-50	1-4 <0.05 2-4<0.05 3-4 <0,05
Буйрак дарвозасида резистивлик индекси (РИ)	<u>2,5±0,7</u> 1,7±0,2*	<u>2,0±0,5</u> 1,0±0,6	<u>2,1±0,2*</u> 0,7±0,09*	0,5±0,09	<0,8	1-4 <0.05 2-4<0.05 3-4 <0,05
Интрааренал артерияларда резистивлик индекси (РИ)	<u>1,1±0,4</u> 0, 66±0,2*	<u>1,1±0,6</u> 0,48±0,06*	<u>1,1±0,4</u> 0,7± 0,07	0,6±0,03	0,34-0,74.	1-4 <0.05 2-4<0.05 3-4 <0,05
Тезланиш вақти (АТ), м/сек	<u>62,2 ±4,8*</u> 57, 5±8,5*	<u>59,7 ± 5,5</u> 54,7±8,2	<u>59,4 ±6,3*</u> 49,8±6,9*	42 ± 12,2	46 -55	1-4 <0.05 2-4<0.05 3-4 <0,05
Тезланиш индекси (PSV/АТ).	<u>1,2 ± 0,3*</u> 0,9±0,08	<u>1,1 ± 0,2</u> 0,3±0,03*	<u>1,1 ± 0,6*</u> 0,6±0,09*	0,7± 0,06	0,3–0.8	1-4 <0.05 2-4<0.05 3-4 <0,05

Изох: ифоданинг суратида д/к 3 ойдан сўнг қон кўрсаткичлари, маҳражида д/к 6 ойдан сўнг қон кўрсаткичлари келтирилган. *- назоратга нисбатан фарқлар ишончлилиги (*p<0,05, ** p<0,001), ЎБАСҚОЭЮТ- ўнг буйрак артериясида систолик қон оқимининг энг юқори тезлиги, ЎБАОДҚОТ- ўнг буйрак артериясида охириги-диастолик қон оқимининг тезлиги

4.5-жадвалдан кўришиб турибдики, асосий гуруҳнинг кўрсаткичлари 3 ва 6 ойдан кейин даволаш динамикасидаги дастлабки қийматлардан сезиларли даражада фарқ қилди. Ўнг буйрак артериясида энг юқори систолик ва охириги диастолик қон оқими тезлигининг сезиларли ўсиши ва буйрак дарвоза ва интрааренал артерияларда РИнинг пасайиши аниқланди.

Шундай қилиб, бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатадики, неприлизин ангиотензин рецепторлари ингибитори ЮПЕРИО + фенофибрат ТРАЙКОРни даволаш схемаси касалликнинг дастлабки босқичларида ўткир юрак етишмовчилиги ва СБК билан оғриган беморлар учун оптимал дори терапияси сифатида қаралиши мумкин.

§4.2. Оксидланиш стрессининг ўрганилаётган маркерлари (эндотелиал NO синтаза - eNOS) ва РААТ (ренин, ангиотензин, альдостерон) ўртасидаги боғлиқликни марказий ва буйрак гемодинамикаси кўрсаткичлари билан таҳлил қилиш

Тадқиқот мақсадларига кўра, биз гуруҳлар бўйича эндотелиал NO синтаза - eNOS даражасини таҳлил қилдик (4.6-жадвал).

4.6-жадвал

Гуруҳлар бўйича қон зардобидаги эндотелиал NO синтаза - eNOS даражасини таҳлил қилиш

Кўрсаткич	I гуруҳ (n=13), M±SD	II гуруҳ (n=13), M±SD	III гуруҳ (n=12), M±SD	назорат (n=10), M±SD
eNOS пг/мл	5,36±25,6***	210,68±11,2	863,80± 12,2	805, 9±25,6

Изоҳ: *-назоратга нисбатан фарқлар ишончлилиги (*p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001)

4.6-жадвалдан кўриниб турибдики, эндотелиал NO синтаза - eNOS ўртача қийматлари 1-гуруҳдаги беморларда сезиларли даражада камайди (p<0,0001), 2 ва 3-гуруҳлардаги беморларда эса унинг даражаси ўртача нормал чегараларда эди (P> 0,05).

Батафсилроқ таҳлил шуни кўрсатдики, 1-гуруҳдаги 13 нафар беморнинг қон зардобидаги eNOS даражаси ҳаммада сезиларли даражада паст (100%, p<0,0001), 0,28 дан 65,3 пг / мл гача. 2-гуруҳда жуда паст eNOS қийматлари 5 нафар (38,4%) беморда (p<0,0001) кузатилди ва яна 5 нафар (38,4%) беморда сезиларли даражада паст (p<0,05), 0,22 дан 120 пг/млгача бўлган. 3-гуруҳда фақат 1нафар беморда eNOS қиймати 59,2 пг/мл оралиғида бўлган, қолганларида эса бу натижалар нормал чегараларда эди.

Шундай қилиб, биз альбуминурия босқичигача 2-тур ҚД ва КРС билан оғриган беморларда аллақачон эндотелиал дисфункция жараёнлари мавжудлигини аниқладик, бу эса ўз навбатида асоратлар каскадини келтириб чиқаради.

Биз 2-тур қандли диабет ва КРС билан оғриган беморларда эндотелиал NO синтаза - eNOS ва баъзи биокимёвий қон параметрлари ва марказий /

буйрак гемодинамикаси параметрлари ўртасидаги корреляцияни ҳисоблаб чиқдик (4.7-жадвал).

4.7-жадвалдан кўриниб турибдики, eNOS ва бир қатор лаборатория ҳамда инструментал кўрсаткичлар ўртасидаги муҳим корреляциялар аниқланган. Беморларнинг 1 ва 2-гурӯҳларида eNOS ва наҳорги гликемияси, гликирланган гемоглобин, ЧҚкХФ даражаси ва доплерография кўрсаткичлари ўртасида корреляция аниқланди, бу эса асоратларнинг дастлабки босқичларида КРС ривожланишида ушбу кўрсаткичнинг юқори прогностик қийматини тасдиқлайди. 3-гурӯҳда eNOS ва наҳорги гликемия ҳамда гликирланган гемоглобин даражаси ўртасида корреляция мавжуд эди.

4.7-жадвал

Тадқиқот гурӯҳларида eNOS қийматларининг лаборатория ва инструментал кўрсаткичлар билан корреляцион (R)боғлиқлиги

№	КФТ мл/мин/ 1.73 м ²	Наҳорги гликемия Ммоль/л	НьА1С %	ЧҚкХФ, %	ЎАЎБ, мм рт.ст.	ЎБАҚОТ см/сек	ЎБАСҚОЭЮТ
1 гр	-0.27*	0,68*	0,63*	-0,67**	0,37	0,68*	0,62*
2 гр	-0.22*	0,59*	0,45*	-0,59*	0,32	0,56*	0,55*
3 гр	-0.21*	0,44*	0,49*	-0,31	0,44	0,20	0,28

Изоҳ: ЧҚкХФ – чап қоринча қонни ҳайдаш фракцияси, ЎАЎБ – ўпка артериясини ўртача босими, ЎБАҚОТ– ўнг буйрак артериясида қон оқими тезлиги, ЎБАСҚОЭЮТ- ўнг буйрак артериясида систолик қон оқимининг энг юқори тезлиги.

Ўтказилган корреляция таҳлили 1-гурӯҳдаги беморларда eNOS қийматлари ва наҳорги гликемияси ўртасида ўртача кучнинг бевосита боғлиқлигини кўрсатди. ($p=0,68$, $p<0,05$). Худди шу гурӯҳда eNOS қийматлари ва ЧҚкХФ ўртасида тесқари, ўртача кучли боғлиқлик мавжуд эди ($p = -0,67$, $p<0,001$) eNOS ва КФТ ўртасида кучсиз манфий корреляция мавжуд эди ($p = -0,27$, $p<0,05$).

Плазмадаги альдостерон даражаси ошгани сари, 3-бобда қайд этилганидек, eNOS қийматлари концентрациясининг пасайиши кузатилади, яъни эндотелиал дисфукциянинг кучайиши кузатилади. Бизнинг

тадқиқотимизда барча гуруҳлардаги беморларда ушбу кўрсаткичлар ўртасида бевосита, ўртача кучли корреляция аниқланди.

СЮЕ ва СБК мавжуд бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ушбу белгиларнинг кўпайиши асоратларни, шу жумладан ўлимни ривожланиши учун негатив прогнознинг энг муҳим белгисидир.

Шундай қилиб, ушбу таҳлилни амалга ошириш орқали биз биринчи бўлиб 2-тур қандли диабет ва КРС билан оғриган беморларда eNOS ва бир қатор лаборатория ва инструментал кўрсаткичлар ўртасидаги юқорида айтиб ўтилган корреляцияни ўрнатдик. Ушбу кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқлик ахамиятли эди. Буларнинг барчаси касалликнинг дастлабки босқичларида 2-тур қандли диабет касаллигида КРС натижаларини башорат қилиш учун eNOS дан прогностик маркер сифатида фойдаланиш имкониятини таъкидлайди.

Шу мақсадда биз 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланишини башорат қилиш алгоритмида ушбу қийматлардан фойдаланиш мақсадида қондаги eNOS даражасини таклиф қилдик. Қон зардобидаги eNOS нормаси: 186,7-1440,9 пг/мл. Ушбу қийматларга асосланиб, биз уларни 3 та хавф даражасига ажратдик: 1. Енгил хавф - қон зардобида eNOS миқдори билан: 186,7 дан 1440,9 пг/мл гача, 2. Ўртача хавф - қон зардобида eNOS миқдори 20 дан 186,7 гача. пг/мл, 3. Юқори хавф - қон зардобида eNOS миқдори 10 пг/мл дан кам.

§4.3. 2-тур қандли диабетда кардиоренал синдромини ташхислаш алгоритми ва уни ривожланишини башоратлаш учун хавф омилларини интеграл баҳолаш

Ушбу тадқиқотда 1-2-босқичдаги СБК + ЮЕ, 2-тур қандли диабет ва ЮЕ, шунингдек, 2-тур қандли диабет ва 1-2 босқичли СБК билан асоратлаган 2-тур қандли диабет билан оғриган 150 нафар бемор иштирок этди.

Маълумотларни қайта ишлаш учун SPSS22.0. статистик дастуридан фойдаланилди. Оддий тақсимланган ўлчов маълумотлари $X \pm s$ сифатида тақдим этилган. Гуруҳларни солиштириш учун t - тести қўлланилди. $p < 0,05$

қиймати статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланган. Ҳар бир омил учун хавф нисбати 95% ишонч оралиғи билан баҳоланди. Узлуксиз ва бинар предикторлар учун Вальд мезонлари ишлатилган.

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланишини бшпоратлашни эрта ҳисоблаш мақсадида биз Е.Н.Шиган [1983] томонидан интенсив кўрсаткичларни стандартлаштириш (ИКС) усулидан фойдаландик. Баҳоланган омиллар мажмуасига қуйидагилар киради: беморнинг жинси, ёши, семизлик, гиперхолестеринемия, ирсий мойиллик, артериал гипертензия ва ёмон одатларнинг мавжудлиги, 2-тур ҚД давомийлиги, ЮЕ давомийлиги, СБК давомийлиги, САБ, ДАБ, eNOS, альдостерон, КФТ, HbA1C, ЧҚкХФ, шунингдек, яшаш жойи (шаҳар/қишлоқ).

Ҳар бир омилнинг ҳиссаси ва унинг градацияси нисбий хавф (НХ) кўрсаткичи билан аниқланди, бу кўрсаткичнинг максимал интенсивлик даражасининг ҳар бир алоҳида омил ичидаги минимал даражага нисбати.

Нормаллаштирилган интенсив индикатор (НИИ) қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб чиқилган: $НИИ = r/M$, бу ерда: r - ҳар юзта текширилган беморда ҚД нинг интенсив кўрсаткичи, M - "меъёрлаштирувчи кўрсаткич". Яъни, ҳар бир омил учун ҳисобланган НИИ стандарт бўлиб, фойдаланилаётган вақтда 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланиш хавфини комплекс баҳолаш мумкин. СД нинг пайдо бўлишига ҳар бир алоҳида омилнинг таъсир кучини, яъни башоратлаш коэффицентини (X) касаллик пайдо бўлиш нисбий хавф қийматини (НХ) ва нормаллаштирилган интенсив индексни (НИИ) билган ҳолда қуйидаги формуладан фойдаланиб аниқлаш мумкин:

$X = НХ \times НИИ$, бу ерда X индивидуал омилнинг таъсир кучига (башоратлаш коэффицентини) қараб интеграцияланган хавф кўрсаткичидир.

Бир омилли таҳлиллар шуни кўрсатдики, КРС ривожланиши билан боғлиқ хавф омиллари 2-тур қандли диабетнинг давомийлигини; қон глюкоза, гликирланган гемоглобин, ўтказилган транзитор ишемик ҳужумлар (ТИХ), САБ, қондаги креатинин кабиларни ўз ичига олади. Кўп қиррали таҳлил

натижалари 65 ёшдан юқори бўлганлар, 2-тур КД давомийлиги, гиперхолестеринемия, САБ, ДАБ, eNOS, альдостерон, КФТ, HbA1C мустақил хавф омиллари эканлигини кўрсатди (4.8-жадвал).

4.8-жадвал

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланиш хавфини кўп қиррали таҳлил қилиш

Хавф омиллари	Ч, %	С, %	Вальда мезони	р	OR	95% ИИ
Ёши > 65	81,3	88,5	4.440	0,035	8.859	1,165–67,384
2-тур КД давомийлиги	56,5	74,5	5.559	0,018	4.762	1.301–17.424
HbA1C	82,5	84,7	8.274	0,004	0,819	0,715–0,938
ЮЕ давомийлиги	68,5	84,6	0,753	0,385	0,037	0,612–0,856
СБК давомийлиги	76,6	83,8	6.134	0,015	1.813	0,573–0,985
ТИХ	58,8	69,8	8.134	0,009	1.673	0,372–0,570
Креатинин	77,3	85,5	6.734	0,029	3.392	0,598–0,789
ЗПЛП,	58,4	74,6	5.762	0,016	10.298	0,604–0,777
ЗЮЛП,	66,3	80,2	4.278	0,022	2.517	0,302–0,811
ОХ	55,3	72,5	2.763	0,411	0.723	0,323–0,586
САБ	60,3	77,5	7.982	0,023	3.764	0,312–0,822
eNOS	69,8	82,9	8.345	0,045	4.655	0,409–0,834
альдостерон,	72,6	88,6	7.956	0,039	4.344	0,456–0,863
ДАБ	66,5	82,7	6.233	0,0564	7.128	0,609–0,855
КФТ	68,7	86,3	5.987	0.0453	6.298	0,614–0,813

Изоҳ: OR- имкониятлар муносабати, р – фарқлар ишончилиги, Ч – сезгирлик, С – хусусийлик, ТИХ – транзитор ишемик хужумлар, ИИ-ишончилик интервали

КРС ривожланишини башоратлаш учун интеграл баҳолаш бўйича маълумотлар 4.9-жадвалда келтирилган.

4.9-жадвал

**2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланиши учун
хавф омилларини интеграл таҳлил қилиш**

СД 2		%	НИК	НХ	ИБ	мин	макс
		57,5					
жинси	эркаклар	45,67	0,856	1,22	1,08	1,09	1,17
	аёллар	54,33	1,234		1,09		
ёши	16-29 ёш	38,92	0,722	2,23	1,12	1,12	3,54
	30-44 ёш	62,34	0,867		2,89		
	45-59 ёш	48,18	1,435		3,56		
	60-74 ёш	78,21	2,987		3,19		
2-тур ҚД га ирсий мойиллик	бор	72,56	1,234	2,45	4,56	1,15	3,45
	йўқ	27,44	1,564		2,12		
СБК га ирсий мойиллик	бор	79,21	2,567	3,67	2,45	1,76	4,45
	йўқ	20,79	0,767		1,34		
Гиперхолестеринемия	бор	86,45	3,786	3,45	3,32	1,38	3,86
	йўқ	57,12	1,012		1,26		
САБ ортиши	бор	78,34	2,875	1,98	2,87	1,66	2,96
	йўқ	42,88	1,234		1,34		
ДАБ ортиши	бор	67,53	2,875	2,78	1,07	1,34	3,11
	йўқ	32,47	1,428		2,98		
Альдостерон ортиши	бор	69,98	2,786	2,87	4,32	1,21	3,87
	йўқ	30,02	1,512		1,08		
КФТ пасайиши	бор	88,24	3,897	3,78	4,23	1,42	3,67
	йўқ	11,76	1,453		1,12		
eNOS пасайиши	бор	78,73	3,642	3,99	3,87	1,56	4,09
	йўқ	21,27	1,786		1,49		
НьА1С ортиши	бор	75,28	2,349	2,39	3,67	1,03	3,56
	йўқ	24,72	1,213		1,23		
Рениннинг ортиши	бор	68,12	2,078	2,18	3,32	1,54	3,32
	йўқ	31,88	1,532		1,87		
2-тур ҚД давомийлиги	1 ёшгача	18,12	1,212	3,15	1,23	1,23	3,45
	1 - 3 ёш	19,23	0,765		3,34		
	3 - 5 ёш	21,00	1,672		5,76		
	6 - 10 ёш	15,27	1,231		5,12		
	10 ёш ваундан юкори	26,38	1,213		3,22		

Эҳтимолий омиллар комплекси бўйича, жадваллар ва ҳисоблаб чиқилган маълумотларга асосланиб, биз хавф қийматларининг мумкин бўлган чегараларини аниқладик. Бундай ҳолда, хавф чегараси 17,49 - 44,5 оралиғида.

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланиш хавфи учун биз ишлаб чиққан чегаралар 4.10-жадвалда келтирилган.

4.10-жадвал

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланиш эҳтимоли бўлган хавф чегараси

Хавфни белгилаш	Хавф чегаралари	Башоратлаш
Кучсиз эҳтимоллик	186,7 до 1440, 9 пг/мл	Ижобий
Ўртача эҳтимоллик	от 20 до 186,7 пг/мл	Хавфнинг ўртача даражаси
Юқори эҳтимоллик	<10 пг/мл	Салбий

Ўтказилган ҳисоб-китобларга асосланиб, ҳар бир хавф омили учун минимал ва максимал балларнинг умумий йиғиндиси аниқланди ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланишининг хавф диапазони ишлаб чиқилди:

1. Энг кичик - (КРС учун: 19,49 гача). Ушбу махсус балл олинган беморлар қулай прогнозли гуруҳга киради ва уларда КРС ривожланиш хавфи паст.

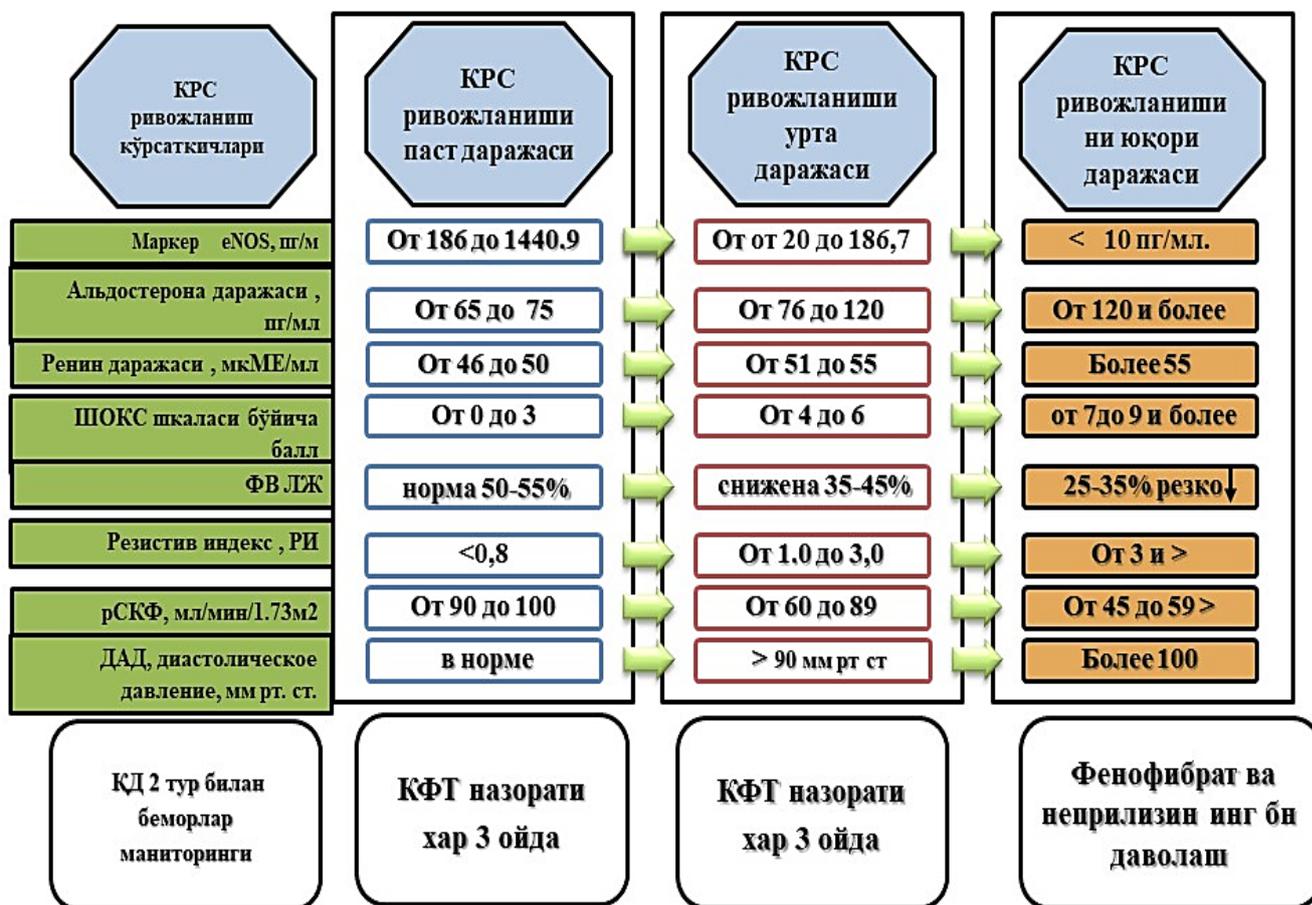
2. Ўртача - (КРС учун: 20,0-44,59). Ушбу кичик диапазонга тушган беморлар КРСни бошдан кечириш эҳтимоли кўпроқ ва шифокорлар диққат марказида бўлиши керак.

3. Юқори - (КРС учун: 45,0 ва ундан ортиқ). Ушбу кичик диапазонда хавф омилларининг таъсири максимал бўлиб, ундаги беморларда КРС ривожланиши учун ноқулай прогноз мавжуд.

4.9-жадвалдан фойдаланиб, биз РААТ кўрсаткичлари (ренин, альдостерон) ва марказий/буйрак гемодинамикаси маълумотларини ҳисобга олган ҳолда 2-тур қандли диабетдаги кардиоренал натижалар учун башорат қилиш шкаласини ишлаб чиқдик.

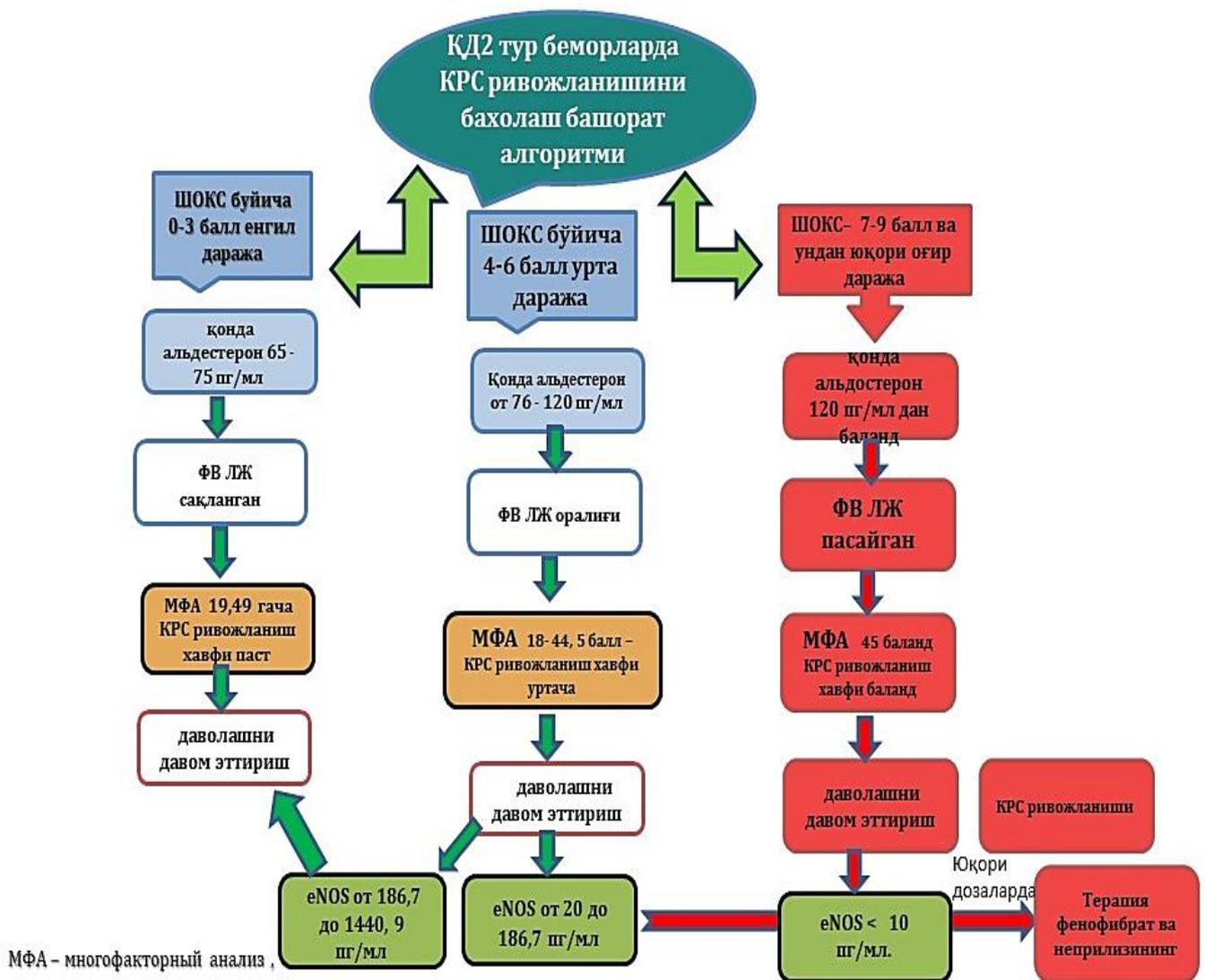
Биринчи марта асоратларни ривожланиши учун хавф омилларини яхлит баҳолаш орқали ишлаб чиқилган 2-тур диабетдаги кардио-буйрак

натижаларининг прогноз шкаласи (4.1-расм) соғлиқни сақлашнинг бирламчи бўғинида 2-тур диабет билан оғриган беморларга профилактик ёрдам кўрсатишга имкон беради.



4.1. расм. 2-тур қандли диабетдаги кардиоренал натижаларни башорат қилиш шкаласи.

Юқоридаги методологияга асосланиб, биз 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланиш хавфи даражасини баҳолаш алгоритмини ишлаб чиқдик (4.2-расм).



4.2-расм. 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланиш хавфи даражасини баҳолаш алгоритми.

ХОТИМА

2-тур қандли диабет (ҚД2), сурункали буйрак касаллиги (СБК) ва юрак етишмовчилиги (ЮЕ) умумий эпидемиологик ва патофизиологик хусусиятларга эга. Уларнинг тарқалиши тавсифланган бўлсада, бир-бирига мос келишига оид ҳозирги юқори аниқликдаги эпидемиологик маълумотлар чекланган [130].

Муаллифлар сўнгги нашрда кардиометаболик синдром 2-тур қандли диабет (ҚД2) ва атеросклеротик юрак-қон томир касалликлари (АСЮҚТК) ўртасидаги муносабатларга эътибор қаратишини, кардиоренал синдром эса СБК ва ЮЕ ўртасидаги муносабатларга қаратилганлигини таъкидладилар [126; 24-34-б]. Улар СБК, ҚД2, АСЮҚТК ва ЮЕ ўртасидаги барча муносабатлар муҳим ва икки томонлама бўлган деган хулосага келишди. СБК, 2-тур қандли диабет, ЮЕ ва АСЮҚТК билан касалланиш бошқалар учун хавф туғдиради. Ушбу шартларни ўз ичига олган кардиометаболик буйрак синдроми даволашга комплекс ёндашувни талаб қиладиган муҳим касаллик бўлиши мумкин.

Дунё бўйлаб тахминан 537 миллион киши 2-тур ҚД, 697 миллион киши сурункали буйрак касаллиги (СБК) ва 64 миллион киши юрак етишмовчилиги (ЮЕ) билан касалланган. Бу шартлар биргаликда аёвсиз патофизиологик ҳалқаларни ҳосил қилади ва улардан бирининг мавжудлиги бошқаларнинг ривожланишига ёрдам беради. Масалан, 2-тур қандли диабет ҳам ЮЕ, ҳам СБК пайдо бўлишига олиб келади [19; б. 1607-1618 йиллар.], ва ЮЕ буйрак функциясининг пасайишига олиб келиши мумкин ва аксинча, кардиоренал синдромнинг бир қисми сифатида [118; 840-878-б.].

Бир неча йиллар давомида 2-тур қандли диабет, СБК ва ЮЕ учун даволаш усуллари бир-бирига мос келмади. Мисол учун, тиазолидиндионлар 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда гликемик назоратни яхшилайти; ва эндотелин рецепторлари антагонистлари СБК билан оғриган беморларда буйрак натижаларини яхшилайти. Бироқ, иккаласи ҳам ЮЕ хавфи ортиши билан боғлиқ эди [70; 1937-1947-б.].

Ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг блокадаси ЮЕ ёки СБК билан оғриган беморларда натижаларни яхшилайдди, аммо гликемик назоратга таъсир қилмайди. Яқинда натрий-глюкоза котранспортер 2 ингибиторлари (SGLT2i) гликемик назоратни яхшилаши ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ЮЕ ва СБК билан касалланиш ҳолатларини камайтириши, шунингдек, 2-тур қандли диабет мавжуд бўлган ёки бўлмаган СБК ҳамда ЮЕ билан оғриган беморларда натижаларни яхшилаши кўрсатилди. [126; 24-34-б.]. Шундай қилиб, SGLT2i терапияси бутун "диабетик кардио-буйрак спектри" (КРС спектри) бўйлаб беморларга фойда келтиради [71]. Ушбу ҳолатларнинг эпидемиологик характеристикалари тавсифланган бўлсада, индивидуал беморларда КРС спектрининг бир ёки бир нечта компонентлари мавжудлиги эҳтимоллигини баҳолашда камчилик мавжуд.

Миллий когорт тадқиқоти муаллифларининг чоп этилган ҳисоботида 2-тур ҚД билан оғриган беморлар орасида КРС ни ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, 2-тур ҚД билан оғриган беморлар КРС билан оғриган беморларнинг деярли ярмини ташкил қилади ва уларнинг диабет бўлмаган ҳамкасбларига қараганда ёшроқдир.

2-тур қандли диабет КРС хавфини икки баравар оширади ҳамда ўлим хавфини ортишига олиб келади, шунингдек, юрак-қон томир ва буйрак касаллигининг сўнгги босқичи хавфини оширади, аммо КРСдан кейинги ишемик инсультни эмас. [163]. Шундай қилиб, кардиоренал синдроми мавжуд бўлмаган 4,605,236 катталар орасида 2-тур ҚД мавжуд бўлган 380,581 (8,5%), 2-тур ҚД мавжуд бўлмаган 380,581 катталар билан мос келди. Кузатув давомида КРС 104,788 беморда кузатилди: бир вақтнинг ўзида $n = 25,225$ (24,0%); кардиоренал $n = 51,745$ (49,4%); буйрак-юрак $n = 27,818$ (26,5%). 2-тур қандли диабет КРС хавфини икки баравар оширди (йилига 1,30% га нисбатан 0,65%; ҳар қандай КРС учун тузатилган хавф нисбати (ХН).

Юқорида келтирилганларнинг барчаси ушбу тадқиқотни ўтказишга сабаб бўлди.

Тадқиқот мақсади сурункали юрак етишмовчилиги ҳамда 1-2 босқичдаги сурункали буйрак касалликлари билан бирга кечувчи 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда ангиотензин II рецепторлари антагонистларини неприлизин ингибитори (Сакубитрил/Валсартан) ҳамда фенофибрат билан биргаликдаги гипогликемик терапиянинг кардио ва нефропротектив таъсирини ўрганиш.

Тадқиқот вазифалари:

сурункали юрак етишмовчилиги ҳамда 1-2 босқичдаги сурункали буйрак касалликлари билан бирга кечувчи 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда марказий ҳамда буйрак гемодинамикаси мезонларини ва қоннинг клиник, биокимёвий кўрсаткичларини ўрганиш ;

сурункали юрак етишмовчилиги ҳамда 1-2 босқичдаги сурункали буйрак касалликлари билан бирга кечувчи 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда марказий ҳамда буйрак гемодинамикаси мезонларини ва қоннинг клиник, биокимёвий кўрсаткичлари динамикасини ангиотензин II рецепторлари антагонистларини неприлизин ингибитори (Сакубитрил/Валсартан) ҳамда фенофибрат билан биргаликда даволашгача ва даволашдан кейин аниқлаш ;

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда кардиоренал синдромнинг ривожланишида оксидловчи стресс (эндотелиал NO синтаза - eNOS), РААТ кўрсаткичлари (ренин, ангиотензин II, альдостерон) ва марказий/буйрак гемодинамикаси маркерининг башоратловчи ролини баҳолаш.

2-тур қандли диабетда кардиоренал оқибатларнинг ривожланиш хавф омилларини интеграл баҳолаш ва КРС ривожланишини башоратлаш алгоритминини яратиш.

Тадқиқот материали Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология тиббиёт марказида, 2022-2023 йилларда диабетик нефропатия бўлимида даволанган 2-тур қандли диабет билан оғриган 1-2 босқичдаги СЮЕ

ва СБК 1-2 босқичдаги 150 нафар беморнинг истиқболли ягона марказли қиёсий тадқиқоти маълумотларини таҳлил қилиш орқали тақдим этилган. Уларнинг 107 нафари (71,3 %) эркаклар, 43 нафари (28,7 %) аёллар бўлиб, улар динамикада доимий назорат қилинган. Эркакларнинг ўртача ёши 57,12 ёшни, аёлларники 58,15 ёшни ташкил этди. Касалликнинг давомийлиги ўртача 2 йилдан 15 йил оралиғида бўлган.

Беморлар 3 гуруҳга бўлинган:

1 гуруҳ - 1-2 босқичдаги СБК ва СЮЕ бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар, n = 50 нафар бемор;

2 гуруҳ - 1-2 босқичдаги СБК бўлмаган, СЮЕ мавжуд 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар, n = 50 нафар бемор;

3 гуруҳ - 1-2 босқичдаги СБК бўлган, СЮЕ мавжуд бўлмаган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар, n = 50 нафар бемор;

Назорат гуруҳини СБК ва СЮЕ бўлмаган 2-тур қандли диабет билан оғриган 20 нафар беморлар (10 та эркак ва 10 та аёл) ташкил этди. Умуман олганда, 45 ёшдан 74 ёшгача бўлган беморларнинг сони устунлик қилди (95 нафар эркак ва 38 нафар аёл).

Тадқиқотга киритиш мезонлари: аёллар, эркаклар, 2-тур қандли диабет, СЮЕ, 1-2 босқичдаги СБК, КРС;

Тадқиқотдан чеклаш мезонлари: диабетик тўпиқ синдроми, 4-5 босқичдаги СБК, ўткир инсульт, ўткир инфаркт миокарди, ўткир буйрак етишмовчилиги, сурункали пиелонефрит, сурункали панкреатит, онкологик касалликлар, оғир соматик ва тизимли касалликлар, ҳомилададорлик ва лактация даври.

СЮЕ мавжудлигини СЮЕни ташхислаш ва даволаш бўйича Россия миллий тавсияларига киритилган мезонларга мувофиқ аниқланди. СЮЕ нинг оғирлик даражаси клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи бўйича аниқланади (Илова 1. ШОКС Мареев В.Ю., бўйича; 2005).

Клиник ва демографик кўрсаткичлар - ўрганилаётган беморларда йўлдош касалликлар, асоратлар, 2-тур қандли диабет давомийлиги, СБК ва

СЮЕ давомийлигини назорат гуруҳи билан таққосланганда фарқлар ишончлилиги аниқланди ($p < 0,005$). Шу билан бирга, 1-гуруҳдаги 50 бемордан 10 нафар (20%) беморда анамнезида миокард инфаркти мавжуд эди. Худди шу гуруҳда ёмон одатлар (чекиш) тез-тез учради ва 2-тур диабетнинг давомийлиги назорат гуруҳига нисбатан устунлик қилди ($p < 0,05$). Ўрганилаётган беморларда САБ, ДАБ ва ТВИ бўйича назорат билан солиштирилганда фарқларнинг ишончлилиги аниқланди ($p < 0,05$).

СЮЕ баҳолаш шкаласи бўйича энг юқори балл 1-гуруҳдаги беморлар томонидан тўпланган - $8,3 \pm 0,6$ балл (ЮЕ-III Ф), 2-гуруҳдаги беморлар - $4,5 \pm 0,1$ балл (ЮЕ-II Ф) ва 3-ўринда 3-гуруҳдаги беморлар - $1,3 \pm 0,2$ балл. Шундай қилиб, КХБШ СЮЕ оғирлигини ва беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолаш учун қулай воситадир. Биз ушбу ўлчовдан 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланишини башорат қилиш алгоритминини яратиш учун фойдаландик.

Беморларни биокимёвий хусусиятларини ўрганганимизда, асосий гуруҳдаги беморларда дислипидемия (ЮЗЛП, КФТнинг пасайиши) фонида ($p < 0,05$), наҳорги гликемия, ($p < 0,005$) овқатдан кейинги гликемия, гликирланган гемоглобин миқдори сезиларли даражада ошган. Ишимизнинг навбатдаги босқичи 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда бўйрақларнинг функционал ҳолатини акс эттирувчи қон параметрларини ўрганиш эди. Беморларнинг 1 ва 3 гуруҳларида биз қонда креатинин, мочевина, сийдик кислотасининг сезиларли ўсишини ($p < 0,005$) ва назорат гуруҳидаги натижаларга нисбатан КФТнинг сезиларли даражада пасайишини аниқладик ($p < 0,005$). Беморларнинг 2 гуруҳида бу кўрсаткичлар нормал чегараларда эди.

Марказий гемодинамика мезонларини ўрганиш шуни кўрсатдики, 1 ва 2 гуруҳларнинг марказий гемодинамик кўрсаткичларида назорат гуруҳига нисбатан ишончли фарқ мавжуд: ОДЎ ЧК, ОСХ, ОДХ, ЧК ОСЎ ($p < 0,05$), ўпка артериясидаги ўртача босим, эрта диастолик қон оқими тўлимини секинлашиш вақти, ЧҚОДҚ ($p < 0,001$), ҚХФ, Э/А тўлқинлари энг юқори

тезлиги нисбати, ЧҚ, ЧҚММ, ЧҚММИ изоволемик бўшашиш вақти ($p < 0,05$), ammo 3-гуруҳда ЭхоЭКГ кўрсаткичлари кўп ҳолларда меъерий чегараларда бўлди. Бизнинг маълумотларимизга кўра, 1 ва 2-гуруҳларда, аксарият ҳолларда ЧҚ систолик дисфункциясининг характерли белгилари пайдо бўлган.

Кейинчалик, текширилган беморларда ЧҚ параметрларини гуруҳлар бўйича ўрганиб чиқдик). Devereux R. ва Reichek (1977) ҳамда D. Dubois (1975) формуласига кўра, чап қоринча массаси, чап қоринча массаси индекси ва чап қоринча деворларининг нисбий қалинлиги ҳисобланди. Кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайди. Шунини таъкидлаш керакки, беморларнинг 1 ва 2-гуруҳдаги барча ЧҚ параметрлари назорат гуруҳидаги маълумотлардан сезиларли даражада фарқ қилиб, 3-гуруҳда беморларнинг аксариятида (50 нафар бемордан 36та (72%)) сезиларли ўзгаришлар аниқланмади. 1-2-гуруҳлардаги беморларда Эхо-ЭКГ ўзгаришлари ЧҚ систолик дисфункцияси турига қараб, 3-гуруҳдаги беморларда эса ўпка артериясида ўртача босимни ошириш тенденцияси билан 1-2 даража диастолик дисфункция турига кўра аниқланди. Шунини таъкидлаш керакки, ЧҚ систолик дисфункцияси бизнинг беморларимизда қайд этилганидек, симптомсиз кечиши билан тавсифланади. Бемор характерли симптомлар мавжудлигини ҳам, уларнинг тўлиқ йўқлигини ҳам қайд этиши мумкин. Иккинчи ҳолда, симптоматик дисфункция ҳақида баён этилади.

Тадқиқот давомида, ёш, НОМА индекси, ТВИ ни ҳисобга олган ҳолда тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг ЧҚҚХФ ҳолатига боғлиқ ҳолда эхокардиографик тасвирини таҳлил қилдик. 1, 2 ва 3-гуруҳлардаги беморларда ЧҚҚХФ ҳолатига қараб ёш, ТВИ, гликемия, гликирланган гемоглобин, инсулин ёки НОМА индексининг ўртача кўрсаткичларида сезиларли фарқлар топилмагани аниқланди. Шу билан бирга, фақат альдостерон ва ренин даражасида фарқлар ишончлилиги аниқланди - бу кўрсаткичлар барча гуруҳлардаги беморларда ЧҚҚХФ пасайган сари сезиларли ортди ($p < 0,05$).

Шундай қилиб, тадқиқотлар таҳлили 1 ва 2-гуруҳларда ва 3-гуруҳдаги бир қатор беморларда Эхо-ЭКГда бир қатор органик ўзгаришларни аниқлади - 14 (28%). Шуни таъкидлаш керакки, альдостерон ва ренин даражаси барча кузатилган гуруҳларда назорат гуруҳидаги қийматлардан сезиларли даражада юқори эди ($p < 0,001$). Биз 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда қонда альдостерон ва ренин кўпайиши даражасининг градацияларини тақлиф қилдик. Сақланган ЧҚҚҲФ билан 65 дан 75 пг / мл / 46-50 мкМЕ / мл гача бўлган енгил ўсиш даражаси, оралиқ ЧҚҚҲФ учун 76 дан 120 пг / мл / 51-55 мкМЕ / мл гача бўлган ўртача ўсиш даражаси ҳамда 120 пг дан ортиқ, / мл / 55 мМЕ / мл дан ортиқ - паст ЧҚҚҲФ билан кузатилган альдостероннинг юқори даражаси.

Кардиоренал синдром (КРС) бўйича тадқиқотлар сони ортиб бораётганига қарамай, касалликнинг патогенезига боғлиқ масалалар ҳали ҳам ноаниқ бўлиб қолмоқда [91; 82-98-б.]. Буйрак ёки юракнинг шикастланиши билан бирга иккинчи органнинг дисфункцияси мавжуд бўлганда КРС га шубҳага қилинади.

Диагностик қийинчиликлар касалликнинг клиник кўринишидан олдинги босқичда ёки фақат битта органларнинг иши бузилганида вужудга келади, иккинчи органнинг функцияси шубҳали кўринмайди ва аралашувни талаб қилмайди. Шу билан бирга, органларнинг бирида функционал даражадаги кичик патологик ўзгаришлар ҳам бошқасининг фаолиятида ўзгаришларга олиб келиши мумкин.

Муаллифларнинг фикрича, буйрак перфузиясининг бузилиши КРС патогенезида муҳим бўғин ҳисобланади [91; 82-98-б.]. Маълумки, буйрак перфузияси тегишли орган ва тўқималарининг кислород билан таъминланишини белгилайди [138; 138-47-б.]. Буйрак перфузиясининг пасайиши ҳам, ортиши ҳам тўқималарнинг кислород билан таъминланиши ва фибрознинг пасайишига олиб келади. Аниқланишича, чап қоринча ЮЕ буйрак перфузиясининг пасайишига ва нормал органлар перфузиясини тиклаш учун

юрақдан қон ҳайдалишни яхшилайдиган компенсацион механизмларнинг ишга туширилишига олиб келади [139; 263-70-б.].

Аммо бошқа томондан, патологик жараёнлар, биринчи навбатда, буйрақларга таъсир қилади, перфузияни сезиларли даражада ўзгартиради, бу эса орган функциясининг сезиларли даражада бузилишига олиб келади. Маълумки, СБК тузнинг ажралиб чиқиши, сувни ушлаб туриш, нейрогормонал фаоллашув ва қон босими назоратини ёмонлашувига олиб келади. Бу омилларнинг барчаси сурункали КРС ривожланишининг асосий сабаблари ҳисобланади [91; 82-98-б., 147; 158-73-б.]. Шундай қилиб, буйрақ перфузияси параметрларини баҳолаш кардиоренал ўқнинг бузилишини эрта ташхислаш учун муҳим ҳисобланади.

Бизнинг маълумотларимизга кўра, асосий гуруҳнинг кўрсаткичлари назорат гуруҳидан сезиларли даражада фарқ қилган ($p < 0,05$). Ушбу гуруҳда ўнг буйрақ артериясида энг юқори систолик ва охириги диастолик қон оқими тезлигининг пасайиши ва буйрақ дарвоза ва интраренал артерияларда РИ нинг ортиши аниқланган.

Хулоса қилиб айтганда, бизнинг маълумотларимиз буйрақ перфузияси индекси буйрақ функциясига қараганда, кўпроқ, юракдан қон ҳайдалиши билан чамбарчас боғлиқлиги ва сурункали КРС нинг дастлабки босқичини аниқлашда фойдали бўлиши мумкинлиги ҳақидаги фаразни тасдиқлади [79; 395-402-б.].

Кейинчалик, 1 ва 2-гуруҳлардаги беморларда кунлик мониторингда ўзгаришлар борлиги аниқланди. Ҳар иккала гуруҳда ҳам тахисистолия қайд этилди, шу билан бирга бу гуруҳларда субмаксимал юрак қисқаришлар частотасига эриша олмаслик, шунингдек, ритм бузилиши кузатилди.

Юрак-буйрақ шикастланишининг йўналишини аниқлашда РИ нинг диагностик қийматини баҳолаш учун кўрсаткичлар таҳлили ва биокимёвий тадқиқотлар кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик, юрак ва буйрақларнинг доплерографияси ўтказилди. РИ нинг оптимал корреляцияси 0,67 ни ташкил этди ва РИ $< 0,67$ 41,7% сезувчанлик ва 82,5% ўзига хослик билан сурункали

кардиоренал синдромли беморларни аниқлаш имконини берди. РИ ва бир катор лаборатория ва инструментал кўрсаткичлар ўртасидаги муҳим корреляция аниқланди. Беморларнинг иккала гуруҳида ҳам РИ ва очлик гликемияси, гликирланган гемоглобин ва доплерография индекслари даражаси ўртасидаги боғлиқлик аниқланди, бу СБК ривожланишида ушбу кўрсаткичнинг юқори прогностик қийматини тасдиқлайди.

Шундай қилиб, юрак ва буйрақларнинг доплерография текширувидан олинган маълумотларни таҳлил қилиб, биз биринчи марта СБК билан бирга кечган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда систолик юрак функциясининг РИ га таъсирини тақдим этамиз. Бу юрак тузилмаларини юқори сифатли ультратовуш текшируви имконсиз бўлганда (техниканинг етишмаслиги, ўпка амфиземаси, семизлик) буйрақларнинг ультратовуш текшируви пайтида юрак систолик патологиясини эрта ноинвазив аниқлаш имконини беради. Ниҳоят, РИ ни баҳолаш юракдан қон ҳайдашни пасайиши билан боғлиқ КРС ни эрта аниқлаш учун фойдали бўлиши мумкин [16; 342-347-б.]. Шу билан бирга, кардиоренал ўқнинг эрта нуқсонларини ташхислаш учун РИ нинг қўлланилиши қўшимча тадқиқотларни талаб қилади.

Ушбу кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғланиш ишончли эканлигини кўрдик. Буларнинг барчаси РИ дан 2-тур қандли диабетдаги СБК натижаларини башорат қилиш учун мустақил маркер сифатида фойдаланиш имкониятини таъкидлайди.

Шундай қилиб, СЮЕ бўлмаган ҳамда 1-2 босқичли СБК мавжуд бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморлар гуруҳида биз ўпка артериясида ўртача босимни ошириш тенденцияси билан 1-2 даражали ЧҚ диастолик дисфункциясидаги Эхо-ЭКГ ўзгаришларини аниқладик. РИ 2-тур қандли диабетда СБК натижаларини башорат қилиш учун мустақил маркер сифатида ишлатилиши мумкин.

Тадқиқотнинг кейинги босқичининг мақсади беморларнинг тадқиқот гуруҳларида буйрак шикастланишининг преклиник босқичида ангиотензин II рецепторлари антагонистлари ва неприлизин (ЮПЕРИО) ҳамда фенофибрат

(ТРАЙКОР) билан биргаликда терапия самарадорлигини қиёсий баҳолаш эди. ЮПЕРИО+ТРАЙКОР билан 3 ва 6 ойлик даволанишдан сўнг барча гуруҳлардаги беморларда сезиларли фарқлар кузатилди. Шу билан бирга, 1-гуруҳдаги беморларда шикоятларни бартараф этилиши камроқ, 2 ва 3-гуруҳларда эса яхшиланган беморларнинг улуши сезиларли даражада устунлик қилди ($p < 0,05$).

Тадқиқот натижаларига кўра, 1 ва 2-гуруҳларда КХБШ шкаласи бўйича маълумотларнинг динамикаси 6 ойлик даволанишдан кейин ишончли бўлганлиги аниқланди. Бироқ, 3 ойдан сўнг симптомлар оғирлигининг пасайиши тенденцияси кузатилди (балларда). Шундай қилиб, нафас қисилиши, вазннинг ўзгарувчанлиги, юракдаги тартибсизликлар, бўйин томирларининг шишиши, ўпкада хириллаш, юракда “галопп” ритмининг мавжудлиги, гепатомегалия, оёқ-қўлларда шиш, олигурия ва бошқа шикоятлар интенсивлиги камайди. 1-гуруҳда 3 ойдан кейин умумий балл $12,7 \pm 0,6$ ойдан кейин - $7,3 \pm 0,5$ балл ($p < 0,05$), 2-гуруҳда 3 ойдан кейин - $10,6 \pm 2,1$ ва олти ойдан кейин $6,3 \pm 0,7$ балл ($p < 0,05$)га етди.

Кейинчалик, биз 3 ва 6 ойлик терапиядан сўнг биокимёвий тадқиқот кўрсаткичларининг динамикасини ўргандик 3 ойдан кейин биокимёвий қон параметрлари даражасининг ўзгариши сезиларли даражада ошди: барча гуруҳларда қондаги умумий оқсилнинг ўртача қийматлари даволаш ва назоратдан олдинги қийматларга нисбатан ортган. Липид спектрининг кўрсаткичлари бўйича умумий холестерин, ЗПЛП, ЗЮЛП, ТГ қийматлари барча гуруҳларда нормаллашди; 3 ойдан кейин барча гуруҳларда кўрсаткичлар ишончли эмас ($p > 0,05$) ва 6 ойлик даволанишдан кейин кўрсаткичлар ишончли бўлди ($p < 0,05$).

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи инсулин терапияси фониди 3 ва 6 ойлик Сакубитрил/Валсартан + фенофибрат терапиясидан сўнг марказий ва буйрак гемодинамикаси кўрсаткичларини динамикасини ўрганиш эди. 3 ва 6 ойлик даволанишдан кейин 1 ва 2-гуруҳларнинг марказий гемодинамик кўрсаткичларида қуйидаги параметрларнинг даволашдан олдинги қийматлари билан солиштирганда ишончли фарқ аниқланди: ЧҚ ОХЎ, ОСХ, ОДХ, ЧҚ

ОСЎ ($p < 0,05$), ЎАЎҚ, эрта диастолик тўлимида қон оқимининг секинлашуви вақти, ЧҚОДҚ ($p < 0,001$), ҚХФ, Э/А тўлқинларининг энг юқори тезлиги нисбати, ЧҚ, ЧҚММ, ЧҚММИ изоводемик бўшашиш вақти ($p < 0,05$), 3-гуруҳдаги барча ЭхоКГ кўрсаткичлари нормал чегараларда эди, аммо меъёрлашувдан олдин ЎАЎҚ қийматларидаги ижобий ўзгаришлар бундан мустасно ($p < 0,05$) ўзгаришсиз қолди. Шунини таъкидлаш керакки, 1-гуруҳдаги беморлардаги ўзгаришлар 2 ва 3-гуруҳларга нисбатан энг кам аниқланган.

Асосий гуруҳнинг кўрсаткичлари 3 ва 6 ойдан кейин даволаш динамикасидаги дастлабки қийматлардан сезиларли даражада фарқ қилди. Ўнг буйрак артериясида энг юқори систолик ва охириги диастолик қон оқими тезлигининг сезиларли ўсиши ва буйрак дарвоза ва интраренал артерияларда РИ нинг пасайиши аниқланди.

Натижаларимиз шунини кўрсатадики, ангиотензин рецепторлари-неприлизин ингибитори Сакубитрил/Валсартан + фенофибратни даволаш схемаси касалликнинг дастлабки босқичларида ЮЕ ва СБк билан оғриган беморлар учун оптимал дори терапияси сифатида қаралиши мумкин.

Тадақиқот мақсадларига кўра, биз гуруҳлар бўйича эндотелиал NO синтаза - eNOS даражасини таҳлил қилдик. Эндотелиал NO синтаза - eNOS ўртача қийматлари 1-гуруҳдаги беморларда сезиларли даражада камайди ($p < 0,0001$), 2 ва 3-гуруҳлардаги беморларда эса унинг даражаси ўртача нормал чегараларда эди ($P > 0,05$). Батафсилроқ таҳлил шунини кўрсатдики, 1-гуруҳдаги 13 нафар беморнинг қон зардобидаги eNOS даражаси ҳаммада сезиларли даражада паст (100%, $p < 0,0001$), 0,28 дан 65,3 пг / мл гача. 2-гуруҳда жуда паст eNOS қийматлари 5 нафар (38,4%) беморда ($p < 0,0001$) кузатилди ва яна 5 нафар (38,4%) беморда сезиларли даражада паст ($p < 0,05$), 0,22 дан 120 пг/млгача бўлган. 3-гуруҳда фақат 1нафар беморда eNOS қиймати 59,2 пг/мл оралиғида бўлган, қолганларида эса бу натижалар нормал чегараларда эди.

Шундай қилиб, биз альбуминурия босқичигача 2-тур ҚД ва КРС билан оғриган беморларда аллақачон эндотелиал дисфункция жараёнлари мавжудлигини аниқладик, бу эса ўз навбатида асоратлар каскадини келтириб чиқаради.

Муаллифларнинг ишлари шуни кўрсатдики, эндотелиал NO ва шунга мос равишда эндотелиал NO синтаза - eNOS этишмовчилиги шароитида вазоконстрикция, ишемия ва артериал гипертензия учун шароитлар яратилади, чунки эндотелиал NO тромбоцитлар агрегациясини олдини олади. Бундан ташқари, бундай шароитда томир девори қалинлашади ва атеросклеротик жараёнлар тезлашади [128, 159].

Биз 2-тур қандли диабет ва КРС билан оғриган беморларда эндотелиал NO синтаза - eNOS ва баъзи биокимёвий қон параметрлари ва марказий / буйрак гемодинамикаси параметрлари ўртасидаги корреляцияни ҳисоблаб чиқдик. -eNOS ва бир қатор лаборатория ҳамда инструментал кўрсаткичлар ўртасидаги муҳим корреляциялар аниқланган. Беморларнинг 1 ва 2-гуруҳларида eNOS ва очлик гликемияси, гликирланган гемоглобин, ЧҚҚҲФ даражаси ва доплерография кўрсаткичлари ўртасида корреляция аниқланди, бу эса асоратларнинг дастлабки босқичларида КРС ривожланишида ушбу кўрсаткичнинг юқори прогностик қийматини тасдиқлайди. 3-гуруҳда eNOS ва наҳорги гликемия ҳамда гликирланган гемоглобин даражаси ўртасида корреляция мавжуд эди.

Шундай қилиб, ушбу таҳлилни амалга ошириш орқали биз биринчи бўлиб 2-тур қандли диабет ва КРС билан оғриган беморларда eNOS ва бир қатор лаборатория ва инструментал параметрлар ўртасидаги юқорида айтиб ўтилган корреляцияни ўрнатдик. Ушбу кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқлик ишончли эди. Буларнинг барчаси касалликнинг дастлабки босқичларида 2-тур қандли диабет касаллигида КРС натижаларини башорат қилиш учун eNOS дан прогностик маркер сифатида фойдаланиш имкониятини таъкидлайди.

Шу мақсадда биз 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланишини башорат қилиш алгоритмида ушбу қийматлардан фойдаланиш мақсадида қондаги eNOS даражасини таклиф қилдик. Қон зардобидаги eNOS нормаси: 186,7-1440,9 пг/мл. Ушбу қийматларга асосланиб, биз уларни 3 та хавф даражасига ажратдик: 1. Енгил хавф - қон зардобида eNOS миқдори билан: 186,7 дан 1440,9 пг/мл гача, 2. Ўртача хавф - қон

зардобида eNOS миқдори 20 дан 186,7 гача. пг/мл, 3. Юқори хавф - кон зардобида eNOS миқдори 10 пг/мл дан кам.

Ва ниҳоят, бизнинг ишимизнинг якуний босқичида 2-тур қандли диабет касаллигида кардио-ренал синдромини ривожланишида хавф омилларини интеграл баҳолаш ҳамда ташхислаш алгоритминини таҳлил қилиш эди.

Юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларнинг қонида индоксил сульфатнинг прогностик қийматини ўрганган япон муаллифларининг 2019 йилдаги ишларида Кокс пропорционал хавф таҳлили кўйидагиларни кўрсатди: альбуминнинг юқори/паст даражалари (хавф нисбати (ХН): 5,33; 95% ишонч интервали (ИИ): 1,71-16,5; $P < 0,01$), диастолик босим (ХН: 0,94; 95% ИИ: 0,91-0,01). 0,98; $P < 0,01$), ўтказилган инсулт (НХ: 4,54; 95% ИИ: 1,33-15,4; $P = 0,01$) ва ЧҚҚХФ (ХН: 0,92; 95% ИИ: 0,88-0,96; $P < 0,001$) ҳамда ўлимнинг ошиши билан боғлиқ эди [158; 129-135-б.].

Муаллифларнинг тадқиқотларида СБК ва ЮЕ ривожланиши учун хавф сифатида анемия, нефронофтиз-4 нинг генетик ўзгаришлари, КФТ ва pro-BNP каби хавф омилларини муҳокама қилинган, аммо биз 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланишида eNOS нинг прогностик қийматига бағишланган бирон бир иш топмадик [161; 929-944-б.].

Юқорида айтилганлар ушбу тадқиқотни ўтказишни учун сабаб бўлди.

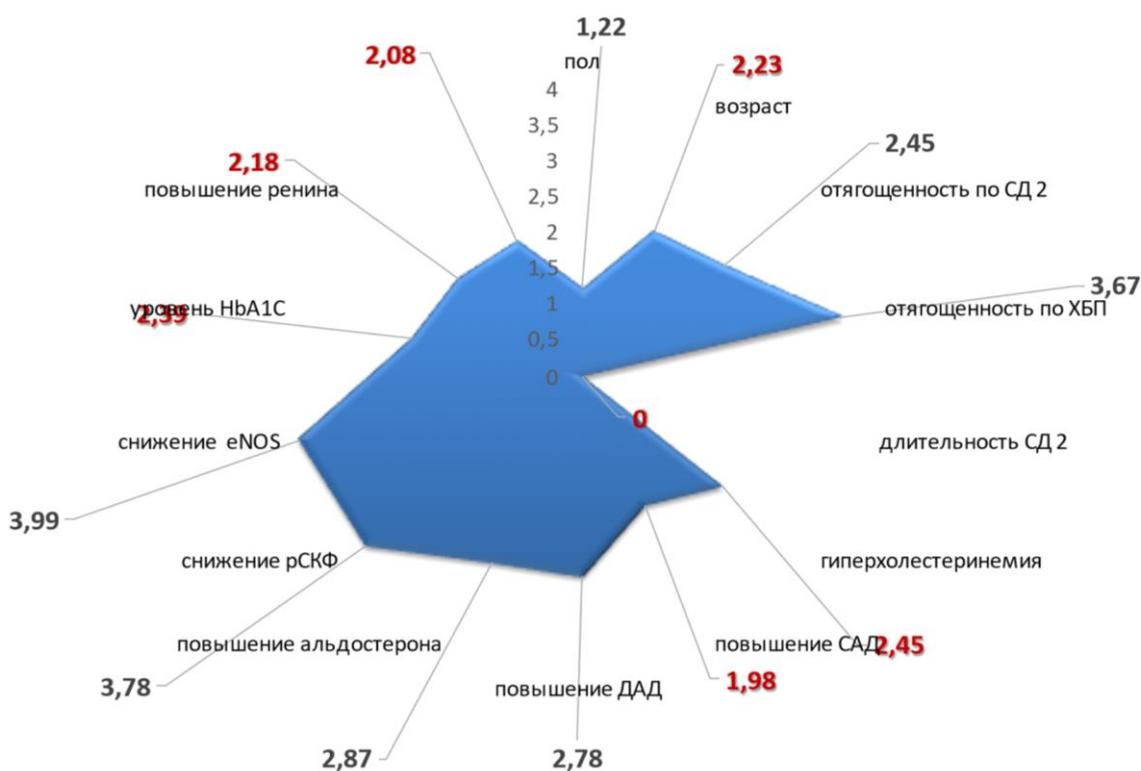
Кўп қиррали таҳлил натижалари 65 ёшдан юқори бўлганлар, 2-тур ҚД давомийлиги, гиперхолестеринемия, САБ, ДАБ, eNOS, альдостерон, КФТ, НbA1C мустақил хавф омиллари эканлигини кўрсатди. Эҳтимолий омиллар комплекси бўйича, жадваллар ва ҳисоблаб чиқилган маълумотларга асосланиб, биз хавф қийматларининг мумкин бўлган чегараларини аниқладик. Бундай ҳолда, хавф чегараси 17,49 - 44,5 оралигида.

Ўтказилган ҳисоб-китобларга асосланиб, ҳар бир хавф омили учун минимал ва максимал балларнинг умумий йиғиндиси аниқланди ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланишининг хавф диапазони ишлаб чиқилди:

1. Энг кичик - (КРС учун: 19,49 гача). Ушбу махсус балл олинган беморлар кулай прогнозли гуруҳга киради ва уларда КРС ривожланиш хавфи паст.

2. Ўртача - (КРС учун: 20,0-44,59). Ушбу кичик диапазонга тушган беморлар КРСни бошдан кечириш эҳтимоли кўпроқ ва шифокорлар диққат марказида бўлиши керак.

3. Юқори - (КРС учун: 45,0 ва ундан ортик). Ушбу кичик диапазонда хавф омилларининг таъсири максимал бўлиб, ундаги беморларда КРС ривожланиши учун ноқулай прогноз мавжуд.



1-расм. КРС ривожланишининг хавф омилларини интеграл баҳолаш.

Ўтказилган таҳлиллар асосида биз КРС ривожланишини баҳолаш шкаласини ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда КРС ривожланишини/даволашни баҳолаш алгоритминини ишлаб чиқдик, шунингдек, КРС ривожланиши учун хавф омилларини интеграл баҳолашни амалга оширдик (1-расм).

ХУЛОСАЛАР

1. КД 2тур беморларда КХБШ шкаласини куллаш СЮЕ огирлик даражасини акс эттиради, бунда энг юқори балл 1-гуруҳдаги беморларда $8,3 \pm 0,6$ балл (III ФК -ЮЕ) ни, 2-гуруҳда - $4,5 \pm 0,1$ балл (II ФК -ЮЕ) ни ва 3-гуруҳда - $1,3 \pm 0,2$ баллни ташкил қилган.

2. Назорат гуруҳига нисбатан КД 2 тур беморларда СЮЕ дислипидемия ЗЮЛП ортиши 1,5 марта, наҳорги гликемия 1,5 марта, овқатдан кейинги гликемия 1,5, гликирланган гемоглобин 1,2 ($p < 0,005$) ортиши билан, СБЕ эса қонда креатинин 1,2, мочевина 1,2 ва сийдик кислотасининг 1,2 марта ортишини ($p < 0,005$) б КФТнинг 2,5 марта пасайишини ($p < 0,005$) билан намоён бўлди,

3. Эндотелиал NO синтаза- eNOS 2 тур КД беморларда СЮЕ огирлик даражасини акс эттириб, унинг ўртача қийматлари 150% га камайгани кузатилди ($p < 0,0001$), СЮЕ булмаган ва СБЕ булган беморларда эса назорат гуруҳидаги КД2 беморлар курсаткичидан фарқланмади ($p > 0,05$).

4. Упка артериясидаги уртача босим биринчи ва иккинчи гуруҳларда бир бирига яқин, учинчи гуруҳда эса минимал эди. Буйрак артериясида қон оқимининг тезлиги иккинчи гуруҳда максимал бўлди.

5. КД 2-тур ва КРС ривожланиши эрта, яъни албуминурия босқичида эндотелиал дисфункция жараёнлари мавжуд бўлиб, бу ўз навбатида асоратлар келтириб чиқаради. КСР нинг эрта белгиси сифатида қондаги -eNOS ни қўллаш имкониятини кўрсатди. Бунда қон зардобидида алдостерон миқдори қупайган сари, -eNOS пасайиши аниқланди ($p < 0,05$).

6. СЮЕ булган 2 тур КД беморларда eNOS билан наҳорги гликемия даражаси ($r = 0,68$, $p < 0,05$), гликирланган гемоглобин ($r = 0,63$, $p < 0,05$), ЧҚкХФ даражаси ($r = -0,67$, $p < 0,001$) ҳамда буйрак томирларининг доплерография кўрсаткичлари ($r = 0,68$, $p < 0,05$) ўртасида корреляцион боғланиш аниқланиб, КРС ривожланишининг эрта босқичларида eNOS кўрсаткичининг юқори прогностик қийматини тасдиқлайди. 2 чи ва 3чи -гуруҳда eNOS билан наҳорги

гликемия ҳамда гликирланган гемоглобин даражаси ўртасида ишончли корреляция боғланиш аниқлансада ($r=0,45$, $p<0,05$; $r=0,49$, $p<0,05$).

7. СЮЕ булган КД 2тур беморларда ЧҚ систолик дисфункцияси турига кўра Эхо-ЭКГ да ЧҚ систолик дисфункцияси юрак мушакларининг қисқариш қобилятининг пасайиши ва аортага чиқадиган қон ҳажмининг камайиши билан тавсифланади. СЮЕ билан оғриган одамларнинг 45% бу турдаги дисфункцияга эга. юрак ультратовуш текшируви натижаларига кўра, ЧҚ қон ҳайдаш фракциясининг 45% дан кам бўлган пасайиши, ўпка артериясида ўртача босимни ортишига мойиллиги билан кечувчи ўзгаришлар қайд этилди.

8. 1 ва 2 гуруҳлардаги беморларда ангиотензин II ва неприлизин рецепторлари антагонистлари билан фенофибрат билан биргаликда 3 ва 6 ойлик даволашдан сўнг шикоятлар интенсивлиги пасайган ишончли яхшиланган. Шу билан бирга, буйрак шикастланишининг преклиник босқичида инсулин терапиясига қўшилганда марказий буйрак гемодинамикаси ҳолатига кардио-нефропротектив таъсири исботланган.

9. КД 2тур беморларда қонда альдостерон ва ренинни даражаси градация референс микдорлари аниқланиб Эхо ЭКГ курсаткичлари билан солиштирилди ва беморларда Сақланган ЧҚкХФ да >65 дан <75 пг/мл (ёки 46-50 мкМЕ/мл) гача енгил ўсиш даражаси, оралик ЧҚкХФ учун >76 дан <120 пг/мл (>51 ва <55 мкМЕ /мл) гача бўлганда- ўртача ўсиш даражаси ҳамда >120 пг/млдан ортиқ (>55 мк/МЕ /мл) дан ортиқ - паст ЧҚкХФ билан кузатилган альдостероннинг юқори ўсиш даражаси деб курсатилди.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Арутюнов, Т.П. Патологические процессы в почках у больных ХСН // Сердечная недостаточность. - 2008. - Т. 9, № 5. - С. 234-250.
2. Климонтов, В. В. , Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете //Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2016. - С. 197-198.
- 3.Мартусевич А.К., Карузин К.А. Оксидативный стресс и его роль в формировании дезадаптации и патологии. // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2015. – Т. 2. – №2. – С. 5–18.
4. Мухин, Н.А. ,Г.П. Арутюнов, В.В. Альбинурия - маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений // Клиническая нефрология. - 2009. - № 1. - С. 5-10.
5. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14,№ 7 (81). — 94 с.
6. Подзолков, В.И. , В.А. Булатов Состояние сердце и почек в процессе эволюции артериальной гипертензии // Фарматека. - 2008. -№ 12.-С. 8-13.
7. Серов, В.А. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью // Нефрология. - 2010. - Т. 14, № 1. - С. 50-55.
8. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Швецов М.В. [и др.] Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Клиническая нефрология. - 2012. -№4.-С. 4-26.
9. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении кардиоренального синдрома // Справочник поликлинического врача. - 2008. - № 2. - С. 43-47.
10. Шутов, А.М. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы // Нефрология. - 2009. - Т. 13, № 4. - С. 59-63.
11. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома 2001.

12. Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю, Козловская Н.Л. [и др.] Кардиоренальный синдром при декомпенсированной сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. - 2012. - Т. 13, № 4 (72). - С. 248-252.

13. Aggarwal D, Singh G. Effects of single and dual RAAS blockade therapy on progressive kidney disease transition to CKD in rats. //Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2020 Apr;393(4):615-627. doi: 10.1007/s00210-019-01759-3.

14. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. // J Vet Intern Med. 2019 Mar;33(2):363-382. doi: 10.1111/jvim.15454. Epub 2019 Feb 26. Erratum in: J Vet Intern Med. 2019 Sep;33(5):2551.

15. Arslan M, Dedic A, Boersma E, Dubois EA. Serial high-sensitivity cardiac troponin T measurements to rule out acute myocardial infarction and a single high baseline measurement for swift rule-in: A systematic review and meta-analysis. // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020 Feb;9(1):14-22. doi: 10.1177/2048872618819421.

16. Banerjee S, Panas R. Diabetes and cardiorenal syndrome: Understanding the "Triple Threat". //Hellenic J Cardiol. 2017 Sep-Oct;58(5):342-347. doi: 10.1016/j.hjc.2017.01.003.

17. Baum J, Duffy HS. Fibroblasts and myofibroblasts: what are we talking about? //J Cardiovasc Pharmacol. 2011 Apr;57(4):376-9. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182116e39.

18. Berguetti T, Quintaes LSP, Hancio T, Robaina MC, Cruz ALS, Maia RC, de Souza PS. TNF- α Modulates P-Glycoprotein Expression and Contributes to Cellular Proliferation via Extracellular Vesicles. //Cells. 2019 May 24;8(5):500. doi: 10.3390/cells8050500

19. Birkeland K. I. et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study //Diabetes, obesity and metabolism. – 2020. – Т. 22. – №. 9. – С. 1607-1618.

20. Bhagra A, Tierney DM, Sekiguchi H, Soni NJ. Point-of-Care Ultrasonography for Primary Care Physicians and General Internists. //Mayo Clin Proc. 2016 Dec;91(12):1811-1827. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.08.023.

21. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: a morphometric contribution. //Am J Nephrol. 1987;7(6):421-33. doi: 10.1159/000167514.

22. Bondi CD, Manickam N, Lee DY, Block K, Gorin Y, Abboud HE, Barnes JL. NAD(P)H oxidase mediates TGF-beta1-induced activation of kidney myofibroblasts. //J Am Soc Nephrol. 2010 Jan;21(1):93-102. doi: 10.1681/ASN.2009020146.

23. Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. //World J Cardiol. 2020 Aug 26;12(8):373-408. doi: 10.4330/wjc.v12.i8.373.

24. Brankovic M, Akkerhuis KM, van Boven N, Manintveld O, Germans T, Brugts J, Caliskan K, Umans V, Constantinescu A, Kardys I. Real-Life Use of Neurohormonal Antagonists and Loop Diuretics in Chronic Heart Failure: Analysis of Serial Biomarker Measurements and Clinical Outcome. //Clin Pharmacol Ther. 2018 Aug;104(2):346-355. doi: 10.1002/cpt.931.

25. Braunersreuther V, Montecucco F, Asrih M, Pelli G, Galan K, Frias M, Burger F, Quinderé AL, Montessuit C, Krause KH, Mach F, Jaquet V. Role of NADPH oxidase isoforms NOX1, NOX2 and NOX4 in myocardial ischemia/reperfusion injury. J Mol Cell Cardiol. 2013 Nov;64:99-107. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.09.007.

26. Breglia A, Virzì GM, Pastori S, Brocca A, de Cal M, Bolin C, Vescovo G, Ronco C. Determinants of Monocyte Apoptosis in Cardiorenal Syndrome Type 1. //Cardiorenal Med. 2018;8(3):208-216. doi: 10.1159/000488949.

27. Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. //Clin Sci (Lond). 2018 May 8;132(9):909-923. doi: 10.1042/CS20171592.
28. Buvelot H, Jaquet V, Krause KH. Mammalian NADPH Oxidases. //Methods Mol Biol. 2019;1982:17-36. doi: 10.1007/978-1-4939-9424-3_2.
29. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. //Med Clin North Am. 2017 Jan;101(1):129-137. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.009.
30. Cai X, Yang C, Shao L, Zhu H, Wang Y, Huang X, Wang S, Hong L. Targeting NOX 4 by petunidin improves anoxia/reoxygenation-induced myocardium injury. // Eur J Pharmacol. 2020 Dec 5;888:173414. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173414.
31. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. // Med Chir Rev. 1836 Jul 1;25(49):23-35.
32. Chen T, Zhang X, Zhu G, Liu H, Chen J, Wang Y, He X. Quercetin inhibits TNF- α induced HUVECs apoptosis and inflammation via downregulating NF-kB and AP-1 signaling pathway in vitro. //Medicine (Baltimore). 2020 Sep 18;99(38):e22241. doi: 10.1097/MD.00000000000022241.
33. Chen YT, Jhao PY, Hung CT, Wu YF, Lin SJ, Chiang WC, Lin SL, Yang KC. Endoplasmic reticulum protein TXNDC5 promotes renal fibrosis by enforcing TGF- β signaling in kidney fibroblasts. // J Clin Invest. 2021 Mar 1;131(5):e143645. doi: 10.1172/JCI143645.
34. Clementi A, Virzì GM, Goh CY, Cruz DN, Granata A, Vescovo G, Ronco C. Cardiorenal syndrome type 4: a review. //Cardiorenal Med. 2013 Apr;3(1):63-70. doi: 10.1159/000350397.
35. Colombo PC, Ganda A, Lin J, Onat D, Harxhi A, Iyasere JE, Uriel N, Cotter G. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. //Heart Fail Rev. 2012 Mar;17(2):177-90. doi: 10.1007/s10741-011-9261-3.

36. Colombo PC, Onat D, Harxhi A, Demmer RT, Hayashi Y, Jelic S, LeJemtel TH, Bucciarelli L, Kebschull M, Papapanou P, Uriel N, Schmidt AM, Sabbah HN, Jorde UP. Peripheral venous congestion causes inflammation, neurohormonal, and endothelial cell activation. //Eur Heart J. 2014 Feb;35(7):448-54. doi: 10.1093/eurheartj/eh456.

37. Colombo PC, Rastogi S, Onat D, Zacà V, Gupta RC, Jorde UP, Sabbah HN. Activation of endothelial cells in conduit veins of dogs with heart failure and veins of normal dogs after vascular stretch by acute volume loading. J Card Fail. 2009 Jun;15(5):457-63. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.12.006.

38. Conlin CC, Huang Y, Gordon BAJ, Zhang JL. Quantitative characterization of glomerular fibrosis with magnetic resonance imaging: a feasibility study in a rat glomerulonephritis model. // Am J Physiol Renal Physiol. 2018 May 1;314(5):F747-F752. doi: 10.1152/ajprenal.00529.2017.

39. Dalal R, Bruss ZS, Sehdev JS. Physiology, Renal Blood Flow and Filtration. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan

40. Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. //Eur Heart J. 2014 Dec 21;35(48):3413-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehu320.

41. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. //Eur Heart J. 2015 Jun 14;36(23):1437-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehv010.

42. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. //Eur Heart J. 2014 Feb;35(7):455-69. doi: 10.1093/eurheartj/eh4386.

43. Decrey H, Verdon F, Burnand B, Pécoud A, Burnier M. Evaluation of the use of ultrasonography in primary care. // Eur J Pub Health. 1998;8(2):140-142. doi: 10.1093/eurpub/8.2.140.

44. Dekkers IA, de Mutsert R, Rabelink TJ, Jukema JW, de Roos A, Rosendaal FR, Lamb HJ, de Vries APJ. Associations between normal range

albuminuria, renal function and cardiovascular function in a population-based imaging study. //Atherosclerosis. 2018 May;272:94-100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.02

45. Delgado-Valero B, Cachofeiro V, Martínez-Martínez E. Fibrosis, the Bad Actor in Cardiorenal Syndromes: Mechanisms Involved. //Cells. 2021 Jul 19;10(7):1824. doi: 10.3390/cells10071824.

46. Deng Z, Hu J, Liu S. Reactive Oxygen, Nitrogen, and Sulfur Species (RONSS)-Responsive Polymersomes for Triggered Drug Release. //Macromol Rapid Commun. 2017 Jun;38(11). doi: 10.1002/marc.201600685.

47. Díaz-Villanueva JF, Díaz-Molina R, García-González V. Protein Folding and Mechanisms of Proteostasis. // Int J Mol Sci. 2015 Jul 28;16(8):17193-230. doi: 10.3390/ijms160817193.

48. Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C. Cardiorenal Syndrome in Acute Kidney Injury. //Semin Nephrol. 2019 Jan;39(1):31-40. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.003.

49. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, Cozzolino M, Ronco C. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An update. //Indian Heart J. 2017 Mar-Apr;69(2):255-265. doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.005.

50. Dlugos CP, Picciotto C, Lepa C, Krakow M, Stöber A, Eddy ML, Weide T, Jeibmann A, P Krahn M, Van Marck V, Klingauf J, Ricker A, Wedlich-Söldner R, Pavenstädt H, Klämbt C, George B. Nephric Signaling Results in Integrin β 1 Activation. //J Am Soc Nephrol. 2019 Jun;30(6):1006-1019. doi: 10.1681/ASN.2018040362.

51. Dobre M, Roy J, Tao K, Anderson AH, Bansal N, Chen J, Deo R, Drawz P, Feldman HI, Hamm LL, Hostetter T, Kusek JW, Lora C, Ojo AO, Shrama K, Rahman M; CRIC Study Investigators. Serum Bicarbonate and Structural and Functional Cardiac Abnormalities in Chronic Kidney Disease - A Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. // Am J Nephrol. 2016;43(6):411-20. doi: 10.1159/000446860.

52. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Gaede L, Troidl C, Wiebe J, Renker M, Bauer T, Hamm C, Nef H. Long-term verification of functional and structural renal damage after renal sympathetic denervation. //Catheter Cardiovasc Interv. 2016 Jun;87(7):1298-303. doi: 10.1002/ccd.26355.

53. Du Y, Han J, Zhang H, Xu J, Jiang L, Ge W. Kaempferol Prevents Against Ang II-induced Cardiac Remodeling Through Attenuating Ang II-induced Inflammation and Oxidative Stress. //J Cardiovasc Pharmacol. 2019 Oct;74(4):326-335. doi: 10.1097/FJC.0000000000000713

54. Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. // Adv Chronic Kidney Dis. 2008 Jul;15(3):222-34. doi: 10.1053/j.ackd.2008.04.003

55. Fan Y, Xiao W, Lee K, Salem F, Wen J, He L, Zhang J, Fei Y, Cheng D, Bao H, Liu Y, Lin F, Jiang G, Guo Z, Wang N, He JC. Inhibition of Reticulon-1A-Mediated Endoplasmic Reticulum Stress in Early AKI Attenuates Renal Fibrosis Development. //J Am Soc Nephrol. 2017 Jul;28(7):2007-2021. doi: 10.1681/ASN.2016091001.

56. Franczyk-Skóra B, Gluba A, Olszewski R, Banach M, Rysz J. Heart function disturbances in chronic kidney disease - echocardiographic indices. //Arch Med Sci. 2014 Dec 22;10(6):1109-16. doi: 10.5114/aoms.2014.47822.

57. Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, Karsdal MA, Boor P. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? //Fibrogenesis Tissue Repair. 2014 Mar 28;7(1):4. doi: 10.1186/1755-1536-7-4.

58. Grande MT, Sánchez-Laorden B, López-Blau C, De Frutos CA, Boutet A, Arévalo M, Rowe RG, Weiss SJ, López-Novoa JM, Nieto MA. Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. //Nat Med. 2015 Sep;21(9):989-97. doi: 10.1038/nm.3901.

59. Gnanaraj J, Radhakrishnan J. Cardio-renal syndrome. F1000Res. 2016 Aug 31;5:F1000 //Faculty Rev-2123. doi: 10.12688/f1000research.8004.1

60. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;18(4):4. .

61. Gómez GI, Fernández P, Velarde V, Sáez JC. Angiotensin II-Induced Mesangial Cell Damaged Is Preceded by Cell Membrane Permeabilization Due to Upregulation of Non-Selective Channels. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 23;19(4):957. doi: 10.3390/ijms19040957.

62. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007 Aug;13(6):422-30. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.011.

63. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Cornel JH, de Zeeuw D, Pocock S, van Veldhuisen DJ; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):671-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506

64. H S, B S A, Moger V, Swamy M. Cardiorenal syndrome type 4: A study of cardiovascular diseases in chronic kidney disease. *Indian Heart J*. 2017 Jan-Feb;69(1):11-16. doi: 10.1016/j.ihj.2016.07.006.

65. Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Movahedi Naini S, Wang N, Chen G, Xiao S, Patel D, Henderson JM, Ichimura T, Mou S, Soeung S, McMahon AP, Kuchroo VK, Bonventre JV. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest*. 2013 Sep;123(9):4023-35. doi: 10.1172/JCI45361..

66. Han X, Zhang S, Chen Z, Adhikari BK, Zhang Y, Zhang J, Sun J, Wang Y. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. //Clin Chim Acta. 2020 Nov;510:298-310. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.040.

67. Huang MZ, Li JY. Physiological regulation of reactive oxygen species in organisms based on their physicochemical properties. //Acta Physiol (Oxf). 2020 Jan;228(1):e13351. doi: 10.1111/apha.13351.

68. He T, Xiong J, Nie L, Yu Y, Guan X, Xu X, Xiao T, Yang K, Liu L, Zhang D, Huang Y, Zhang J, Wang J, Sharma K, Zhao J. Resveratrol inhibits renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy by regulating AMPK/NOX4/ROS pathway. // J Mol Med (Berl). 2016 Dec;94(12):1359-1371. doi: 10.1007/s00109-016-1451-y.

69. Han J, Pang X, Shi X, Zhang Y, Peng Z, Xing Y. Ginkgo Biloba Extract EGB761 Ameliorates the Extracellular Matrix Accumulation and Mesenchymal Transformation of Renal Tubules in Diabetic Kidney Disease by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. //Biomed Res Int. 2021 Mar 23;2021:6657206. doi: 10.1155/2021/6657206.

70. Heerspink H. J. L. et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial //The Lancet. – 2019. – T. 393. – №. 10184. – C. 1937-1947.

71. Handelsman Y. et al. DCRM Multispecialty Practice Recommendations for the management of diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases //Journal of Diabetes and its Complications. – 2022. – T. 36. – №. 2. – C. 108101.

72. James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, de Jong P, Gansevoort RT, Levey AS, Warnock DG, Sarnak MJ; CKD Prognosis Consortium. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. //Am J Kidney Dis. 2015 Oct;66(4):602-12. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.338.

73. Kang E, Ryu H, Kim J, Lee J, Lee KB, Chae DW, Sung SA, Kim SW, Ahn C, Oh KH. Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Echocardiographic Parameters in Chronic Kidney Disease: Results From the

KNOW-CKD Cohort Study. //J Am Heart Assoc. 2019 Sep 17;8(18):e013357. doi: 10.1161/JAHA.119.013357.

74. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. //Cardiol Clin. 2019 Aug;37(3):251-265. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.

75. Lau N, Pluth MD. Reactive sulfur species (RSS): persulfides, polysulfides, potential, and problems. //Curr Opin Chem Biol. 2019 Apr;49:1-8. doi: 10.1016/j.cbpa.2018.08.012.

76. Li R, Mi X, Yang S, Yang Y, Zhang S, Hui R, Chen Y, Zhang W. Long-term stimulation of angiotensin II induced endothelial senescence and dysfunction. //Exp Gerontol. 2019 May;119:212-220. doi: 10.1016/j.exger.2019.02.012.

77. Lichtnekert J, Kaverina NV, Eng DG, Gross KW, Kutz JN, Pippin JW, Shankland SJ. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition Increases Podocyte Derivation from Cells of Renin Lineage. //J Am Soc Nephrol. 2016 Dec;27(12):3611-3627. doi: 10.1681/ASN.2015080877.

78. Liu SH, Yang CC, Chan DC, Wu CT, Chen LP, Huang JW, Hung KY, Chiang CK. Chemical chaperon 4-phenylbutyrate protects against the endoplasmic reticulum stress-mediated renal fibrosis in vivo and in vitro. //Oncotarget. 2016 Apr 19;7(16):22116-27. doi: 10.18632/oncotarget.7904.

79. Lubas A, Kade G, Niemczyk S. Renal resistive index as a marker of vascular damage in cardiovascular diseases. //Int Urol Nephrol. 2014 Feb;46(2):395-402. doi: 10.1007/s11255-013-0528-6.

80. Lubas A, Zelichowski G, Próchnicka A, Wiśniewska M, Wańkowicz Z. Renal autoregulation in medical therapy of renovascular hypertension. // Arch Med Sci. 2010 Dec;6(6):912-8. doi: 10.5114/aoms.2010.19301.

81. Maisons V, Halimi JM, Fauchier G, de Fréminville JB, Goin N, Gueguen J, Gatault P, Sautenet B, Angoulvant D, Herbert J, Bisson A, Ducluzeau PH, Fauchier L. Type 2 diabetes and cardiorenal syndromes. A nationwide French hospital cohort study. //Diabetes Metab. 2023 May;49(3):101441. doi: 10.1016/j.diabet.2023.101441.

82. Matsushima S, Kuroda J, Ago T, Zhai P, Ikeda Y, Oka S, Fong GH, Tian R, Sadoshima J. Broad suppression of NADPH oxidase activity exacerbates ischemia/reperfusion injury through inadvertent downregulation of hypoxia-inducible factor-1 α and upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor- α . //Circ Res. 2013 Apr 12;112(8):1135-49. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300171.

83. Matsuo H, Dohi K, Machida H, Takeuchi H, Aoki T, et. al. Echocardiographic Assessment of Cardiac Structural and Functional Abnormalities in Patients With End-Stage Renal Disease Receiving Chronic Hemodialysis. //Circ J. 2018 Jan 25;82(2):586-595. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0393.

84. Matsumoto M, Io H, Furukawa M, Okumura K, Masuda A, Seto T, Takagi M, Sato M, Nagahama L, Omote K, Hisada A, Horikoshi S, Tomino Y. Risk factors associated with increased left ventricular mass index in chronic kidney disease patients evaluated using echocardiography. //J Nephrol. 2012 Sep-Oct;25(5):794-801. doi: 10.5301/jn.5000066.

85. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J. Influence of chronic kidney disease on cardiac structure and function. //Curr Hypertens Rep. 2015 Sep;17(9):581. doi: 10.1007/s11906-015-0581-x.

86. Matsushita K, Kwak L, Sang Y, Ballew SH, Skali H, Shah AM, Coresh J, Solomon S. Kidney Disease Measures and Left Ventricular Structure and Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. // J Am Heart Assoc. 2017 Sep 22;6(9):e006259. doi: 10.1161/JAHA.117.006259

87. Mavrakanas TA, Khattak A, Singh K, Charytan DM. Epidemiology and Natural History of the Cardiorenal Syndromes in a Cohort with Echocardiography. //Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Oct 6;12(10):1624-1633. doi: 10.2215/CJN.04020417.

88. Maydan O, McDade PG, Liu Y, Wu XR, Matsell DG, Eddy AA. Uromodulin deficiency alters tubular injury and interstitial inflammation but not fibrosis in experimental obstructive nephropathy. //Physiol Rep. 2018 Mar;6(6):e13654. doi: 10.14814/phy2.13654.

89. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, McGill JB, Brown WW, Collins AJ, Chen SC, Li S, Singh A, Norris KC, Klag MJ, Bakris GL; KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). //Arch Intern Med. 2007 Jun 11;167(11):1122-9. doi: 10.1001/archinte.167.11.1122.

90. McCullough PA, Jefferies JL. Novel markers and therapies for patients with acute heart failure and renal dysfunction. //Am J Med. 2015 Mar;128(3):312.e1-22. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.035.

91 . McCullough PA, Kellum JA, Haase M, Müller C, Damman K, et. al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). //Contrib Nephrol. 2013;182:82-98. doi: 10.1159/000349966.

92. Mehta RL, Rabb H, Shaw AD, Singbartl K, Ronco C, McCullough PA, Kellum JA. Cardiorenal syndrome type 5: clinical presentation, pathophysiology and management strategies from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). //Contrib Nephrol. 2013;182:174-94. doi: 10.1159/000349970.

93. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM, Himmelfarb J; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. //Intensive Care Med. 2011 Feb;37(2):241-8. doi: 10.1007/s00134-010-2089-9.

94. Mentzer RM Jr, Oz MC, Sladen RN, Graeve AH, Hebel RF Jr, Luber JM Jr, Smedira NG; NAPA Investigators. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery:the NAPA Trial. //J Am Coll Cardiol. 2007 Feb 13;49(6):716-26. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.048.

95. Merdler I, Rozenfeld KL, Zahler D, Shtark M, Goldiner I, Loewenstein IS, Fortis L, Hochstadt A, Keren G, Banai S, Shacham Y. Neutrophil Gelatinase-

Associated Lipocalin for the Early Prediction of Acute Kidney Injury in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. //Cardiorenal Med. 2020;10(3):154-161. doi: 10.1159/000506378.

96. Moresco RN, Bochi GV, Stein CS, De Carvalho JAM, Cembranel BM, Bollick YS. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. //Clin Chim Acta. 2018 Dec;487:15-21. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.011.

97. Nakagawa S, Nishihara K, Miyata H, Shinke H, Tomita E, Kajiwara M, Matsubara T, Iehara N, Igarashi Y, Yamada H, Fukatsu A, Yanagita M, Matsubara K, Masuda S. Molecular Markers of Tubulointerstitial Fibrosis and Tubular Cell Damage in Patients with Chronic Kidney Disease. // PLoS One. 2015 Aug 28;10(8):e0136994. doi: 10.1371/journal.pone.0136994.

98. Nichols GA, Amitay EL, Chatterjee S, Steubl D. The Bidirectional Association of Chronic Kidney Disease, Type 2 Diabetes, Atherosclerotic Cardiovascular Disease, and Heart Failure: The Cardio-Renal-Metabolic Syndrome. // Metab Syndr Relat Disord. 2023 Jun;21(5):261-266. doi: 10.1089/met.2023.0006

99. Nogare AL, Veronese FV, Carpio VN, Montenegro RM, Pedroso JA, Pegas KL, Gonçalves LF, Manfro RC. Kidney injury molecule-1 expression in human kidney transplants with interstitial fibrosis and tubular atrophy. //BMC Nephrol. 2015 Feb 13;16:19. doi: 10.1186/s12882-015-0011-y.

100. Nogueira A, Pires MJ, Oliveira PA. Pathophysiological Mechanisms of Renal Fibrosis: A Review of Animal Models and Therapeutic Strategies. //In Vivo. 2017 Jan 2;31(1):1-22. doi: 10.21873/invivo.11019.

101. Norris KC, Smoyer KE, Rolland C, Van der Vaart J, Grubb EB. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a systematic literature review. //BMC Nephrol. 2018 Feb 9;19(1):36. doi: 10.1186/s12882-018-0821-9.

102. Osowski CM, Urano F. Measuring ER stress and the unfolded protein response using mammalian tissue culture system. //Methods Enzymol. 2011;490:71-92. doi: 10.1016/B978-0-12-385114-7.00004-0.
103. Otsuka T, Suzuki M, Yoshikawa H, Sugi K. Left ventricular diastolic dysfunction in the early stage of chronic kidney disease. //J Cardiol. 2009 Oct;54(2):199-204. doi: 10.1016/j.jjcc.2009.05.002.
104. Ozawa Y, Kobori H, Suzaki Y, Navar LG. Sustained renal interstitial macrophage infiltration following chronic angiotensin II infusions. //Am J Physiol Renal Physiol. 2007 Jan;292(1):F330-9. doi: 10.1152/ajprenal.00059.2006.
105. Palazzuoli A, Ruocco G. Heart-Kidney Interactions in Cardiorenal Syndrome Type 1. //Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Sep;25(5):408-417. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.013.
106. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. J Am Soc Nephrol. 2005 Oct;16(10):3046-52. doi: 10.1681/ASN.2005030236
107. Park MJ, Oh KS, Nho JH, Kim GY, Kim DI. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) treatment induces apoptosis in cultured rat mesangial cells via endoplasmic reticulum stress activation. //Cell Biol Int. 2016 Jun;40(6):662-70. doi: 10.1002/cbin.10602
108. Peddakkulappagari CS, Saifi MA, Khurana A, Anchi P, Singh M, Godugu C. Withaferin A ameliorates renal injury due to its potent effect on inflammatory signaling. //Biofactors. 2019 Sep;45(5):750-762. doi: 10.1002/biof.1534
109. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J, Masakowski VR, Griffin GL, Senior RM, Deuel TF. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta enhance tissue repair activities by unique mechanisms. //J Cell Biol. 1989 Jul;109(1):429-40. doi: 10.1083/jcb.109.1.429.

110. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. //Eur J Med Chem. 2015 Jun 5;97:55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.

111. Phadke G, Misra M. //Cardio-renal syndrome. Mo Med. 2011 Jan-Feb;108(1):42-4.

112. Prins KW, Thenappan T, Markowitz JS, Pritzker MR. Cardiorenal Syndrome Type 1: Renal Dysfunction in Acute Decompensated Heart Failure. //J Clin Outcomes Manag. 2015 Sep;22(10):443-454.

113. Pluta A, Stróżecki P, Krintus M, Odrowąż-Sypniewska G, Manitius J. Left ventricular remodeling and arterial remodeling in patients with chronic kidney disease stage 1-3. //Ren Fail. 2015 Aug;37(7):1105-10. doi: 10.3109/0886022X.2015.1061669.

114. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et. al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. //Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592

115. Qu J, Li M, Li D, Xin Y, Li J, Lei S, Wu W, Liu X. Stimulation of Sigma-1 Receptor Protects against Cardiac Fibrosis by Alleviating IRE1 Pathway and Autophagy Impairment. //Oxid Med Cell Longev. 2021 Jan 4;2021:8836818. doi: 10.1155/2021/8836818.

116. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, et. al. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. // Circulation. 2019 Apr 16;139(16):e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664..

117. Rangaswami J, Mathew RO. Pathophysiological Mechanisms in Cardiorenal Syndrome. //Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Sep;25(5):400-407. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.006.

118. Rangaswami J. et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association //Circulation. – 2019. – T. 139. – №. 16. – C. e840-e878.

119. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. // Cardiol Res. 2020 Apr;11(2):76-88. doi: 10.14740/cr955.

120. Read A, Schröder M. The Unfolded Protein Response: An Overview. //Biology (Basel). 2021 Apr 29;10(5):384. doi: 10.3390/biology10050384.

121. Richter B, Sulzgruber P, Koller L, Steininger M, et. al. Blood urea nitrogen has additive value beyond estimated glomerular filtration rate for prediction of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. //Eur J Intern Med. 2019 Jan;59:84-90. doi: 10.1016/j.ejim.2018.07.019.

122. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Sep;25(5):382-390. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.004

123. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, et. al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. //Eur Heart J. 2010 Mar;31(6):703-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507.

124. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. // J Am Coll Cardiol. 2012 Sep 18;60(12):1031-42. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.077.

125. Rossaint J, Margraf A, Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. //Front Immunol. 2018 Nov 20;9:2712. doi: 10.3389/fimmu.2018.02712

126. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, Jongs N, Docherty KF, et. al. DAPA-CKD and DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jan;10(1):24-34. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00295-3.
127. Rubinstein J, Sanford D. Treatment of Cardiorenal Syndrome. // *Cardiol Clin.* 2019 Aug;37(3):267-273. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.002.
128. Sárközy M, Kovács ZZA, Kovács MG, Gáspár R, Szűcs G, Dux L. Mechanisms and Modulation of Oxidative/Nitrative Stress in Type 4 Cardio-Renal Syndrome and Renal Sarcopenia. // *Front Physiol.* 2018 Nov 26;9:1648. doi: 10.3389/fphys.2018.01648.
129. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. // *Adv Clin Chem.* 2017;79:93-152. doi: 10.1016/bs.acc.2016.09.002.
130. Schechter, M., Melzer Cohen, C., Yanuv, I. *et al.* Epidemiology of the diabetes-cardio-renal spectrum: a cross-sectional report of 1.4 million adults. // *Cardiovasc Diabetol* **21**, 104 (2022).
131. Scholbach T, Dimos I, Scholbach J. A new method of color Doppler perfusion measurement via dynamic sonographic signal quantification in renal parenchyma. // *Nephron Physiol.* 2004;96(4):p99-104. doi: 10.1159/000077380.
132. Seki M, Nakayama M, Sakoh T, Yoshitomi R, Fukui A, Katafuchi E, Tsuda S, Nakano T, Tsuruya K, Kitazono T. Blood urea nitrogen is independently associated with renal outcomes in Japanese patients with stage 3-5 chronic kidney disease: a prospective observational study. // *BMC Nephrol.* 2019 Apr 2;20(1):115. doi: 10.1186/s12882-019-1306-1.
133. Sesti G, Fiorentino TV, Arturi F, Perticone M, Sciacqua A, Perticone F. Association between noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver disease. // *PLoS One.* 2014 Feb 10;9(2):e88569. doi: 10.1371/journal.pone.0088569.

134. Shrestha N, De Franco E, Arvan P, Cnop M. Pathological β -Cell Endoplasmic Reticulum Stress in Type 2 Diabetes: Current Evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 22;12:650158. doi: 10.3389/fendo.2021.650158.

135. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, Paulus WJ. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016 Jul 5;134(1):73-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.

136. Shah AM, Lam CS, Cheng S, Verma A, Desai AS, Rocha RA, Hilker R, Izzo J, Oparil S, Pitt B, Thomas JD, Zile MR, Aurigemma GP, Solomon SD. The relationship between renal impairment and left ventricular structure, function, and ventricular-arterial interaction in hypertension. *J Hypertens*. 2011 Sep;29(9):1829-36. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d38.

137. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*. 2005 Apr 13;293(14):1737-45. doi: 10.1001/jama.293.14.1737.

138. Singh P, Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B, Nordquist L. Renal oxygenation and haemodynamics in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013 Feb;40(2):138-47. doi: 10.1111/1440-1681.12036.

139. Sinkeler SJ, Damman K, van Veldhuisen DJ, Hillege H, Navis G. A re-appraisal of volume status and renal function impairment in chronic heart failure: combined effects of pre-renal failure and venous congestion on renal function. *Heart Fail Rev*. 2012 Mar;17(2):263-70. doi: 10.1007/s10741-011-9233-7.

140. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et. al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

141. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, et. al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of

ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. //Circ Heart Fail. 2016 Mar;9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744.

142. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. //Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007

143. Stoll D, Yokota R, Sanches Aragão D, Casarini DE. Both aldosterone and spironolactone can modulate the intracellular ACE/ANG II/AT1 and ACE2/ANG (1-7)/MAS receptor axes in human mesangial cells. //Physiol Rep. 2019 Jun;7(11):e14105. doi: 10.14814/phy2.14105.

144. Sun HJ. Current Opinion for Hypertension in Renal Fibrosis. //Adv Exp Med Biol. 2019;1165:37-47. doi: 10.1007/978-981-13-8871-2_3.

145. Taddei S, Nami R, Bruno RM, Quatrini I, Nuti R. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. //Heart Fail Rev. 2011 Nov;16(6):615-20. doi: 10.1007/s10741-010-9197-z.

146. Tammaro A, Florquin S, Brok M, Claessen N, Butter LM, Teske GJD, de Boer OJ, Vogl T, Leemans JC, Dessing MC. S100A8/A9 promotes parenchymal damage and renal fibrosis in obstructive nephropathy. //Clin Exp Immunol. 2018 Sep;193(3):361-375. doi: 10.1111/cei.13154.

147. Tumlin JA, Costanzo MR, Chawla LS, Herzog CA, Kellum JA, McCullough PA, Ronco C. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). //Contrib Nephrol. 2013;182:158-73. doi: 10.1159/000349972.

148. Uduman J. Epidemiology of Cardiorenal Syndrome. Adv Chronic Kidney Dis. 2018 Sep;25(5):391-399. doi: 10.1053/j.ackd.2018.08.009.

149. Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine. //Ann Emerg Med. 2017 May;69(5):e27-e54. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.08.457.

150. Verzola D, Ratto E, Villaggio B, Parodi EL, Pontremoli R, Garibotto G, Viazzi F. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4. //PLoS One. 2014 Dec 16;9(12):e115210. doi: 10.1371/journal.pone.0115210

151. Virzì GM, Breglia A, Brocca A, de Cal M, Bolin C, Vescovo G, Ronco C. Levels of Proinflammatory Cytokines, Oxidative Stress, and Tissue Damage Markers in Patients with Acute Heart Failure with and without Cardiorenal Syndrome Type 1. //Cardiorenal Med. 2018;8(4):321-331. doi: 10.1159/000492602.

152. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. //JAMA. 2009 Dec 2;302(21):2323-9. doi: 10.1001/jama.2009.1754.

153. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. Circ Heart Fail. 2012 Mar 1;5(2):144-51. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959668.

154. Vogt L, Bangalore S, Fayyad R, Melamed S, Hovingh GK, DeMicco DA, Waters DD. Atorvastatin Has a Dose-Dependent Beneficial Effect on Kidney Function and Associated Cardiovascular Outcomes: Post Hoc Analysis of 6 Double-Blind Randomized Controlled Trials. //J Am Heart Assoc. 2019 May 7;8(9):e010827. doi: 10.1161/JAHA.118.010827.

155. Wang D, Feng JF, Wang AQ, Yang YW, Liu YS. Role of Cystatin C and glomerular filtration rate in diagnosis of kidney impairment in hepatic cirrhosis patients. //Medicine (Baltimore). 2017 May;96(20):e6949. doi: 10.1097/MD.00000000000006949

156. Wang L, Tian X, Cao Y, Ma X, Shang L, Li H, Zhang X, Deng F, Li S, Guo T, Yang P. Cardiac Shock Wave Therapy Improves Ventricular Function by

Relieving Fibrosis Through PI3K/Akt Signaling Pathway: Evidence From a Rat Model of Post-infarction Heart Failure. //Front Cardiovasc Med. 2021 Jun 16;8:693875. doi: 10.3389/fcvm.2021.693875

157. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. //Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 25;2015(10):CD009580. doi: 10.1002/14651858.CD009580.pub2

158. Watanabe I, Tatebe J, Fujii T, Noike R, Saito D, et. al. Prognostic Significance of Serum Indoxyl Sulfate and Albumin for Patients with Cardiovascular Disease.// Int Heart J. 2019 Jan 25;60(1):129-135. doi: 10.1536/ihj.18-116.

159. Xu Z, Li W, Han J, Zou C, Huang W, Yu W, Shan X, Lum H, Li X, Liang G. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). Sci Rep. 2017 Mar 21;7:44911. doi: 10.1038/srep44911. Erratum in: //Sci Rep. 2021 Jul 29;11(1):15820.

160. Yang Y, Kim KY, Hwang I, Yim T, Do W, Kim MJ, Lee S, Jung HY, Choi JY, Park SH, Kim YL, Kim CD, Cho JH. Cystatin C-Based Equation for Predicting the Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplant Recipients. //Transplant Proc. 2017 Jun;49(5):1018-1022.

161. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. //Circulation. 2018 Aug 28;138(9):929-944. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814

162. Zhou J, Cui X, Jin X, Zhou J, Zhang H, Tang B, Fu M, Herlitz H, Cui J, Zhu H, Sun A, Hu K, Ge J. Association of renal biochemical parameters with left ventricular diastolic dysfunction in a community-based elderly population in China: a cross-sectional study. //PLoS One. 2014 Feb 12;9(2):e88638. doi: 10.1371/journal.pone.0088638.

163. Zucker IH, Xia Z, Wang HJ. Potential Neuromodulation of the Cardio-Renal Syndrome. J Clin Med. 2023 Jan 19;12(3):803. doi: 10.3390/jcm12030803

