

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

ҲОТАМОВА РАЙҲОН СУЛАЙМОНОВНА

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

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ҳотамова Райҳон Сулаймоновна

Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ва унга глифлозинларнинг таъсирини баҳолаш..... 3

Хотамова Райхон Сулаймоновна

Дисфункция почек при хронической сердечной недостаточности, развившейся на основе ревматических пороков сердца, и оценка воздействия на нее глифлозинов..... 23

Khotamova Raykhon Sulaymonovna

Renal dysfunction in chronic heart failure secondary to rheumatic heart diseases and assessment of the effects of gliflozins..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 47

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

ҲОТАМОВА РАЙҲОН СУЛАЙМОНОВНА

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

14.00.05 – Ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Бухоро-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим Фан ва Инновация вазирлиги Олий аттестация комиссиясида B2024.3.PhD/Tib4863 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Тошева Ҳақима Бекмуродовна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Расмий оппонентлар:

Жарилкасинова Гаухар Жанизаковна
тиббиёт фанлари доктори, профессор.

Жабборов Озимбай Отаханович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

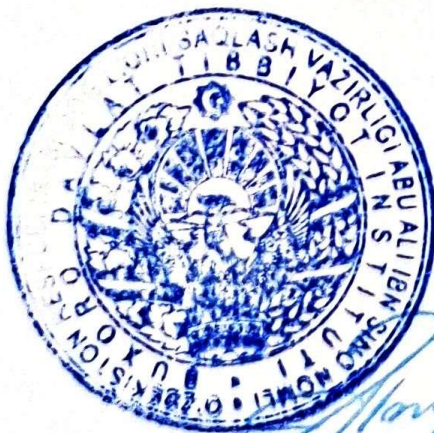
Етакчи ташкилот:

Кубан давлат тиббиёт университети

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «28» сентябрь соат 12:50 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23-уй. Тел/факс: (+99865) 223-00-50, э-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин 140 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси 23-уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50).

Диссертация автореферати 2025 йил «И» сентябрь да тарқатилди.
(2025 йил «В» сентябрь даги _____ рақамли реестр баённомаси)



[Handwritten signature]

Д.Т. Ходжиева

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

[Handwritten signature]

Н.Ш. Ахмедова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

[Handwritten signature]

Г.А. Ихтиярова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

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

Жаҳонда СЮЕ аксарият ҳолларда кучайиб боровчи буйракдаги ўзгаришларнинг ривожланиши ўлимнинг асосий сабаби ҳисобланади. Бу икки жараённинг биргаликда ривожланишида кардиоренал синдром ибораси ишлатилади. Кардиоренал синдром ривожланишида гемодинамик ўзгаришлар, нейрогуморал фаоллашув, эндотелиал дисфункция, атеросклероз, яллиғланиш, оксидланиш стресси ва турли бошқа механизмлар муҳим рол ўйнайди (Резник Е.В., Никитин И.Г., 2019). Қатор тадқиқотларда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва артериал гипертензия (АГ) билан бир қаторда ревматик юрак нуқсонлари ҳам СЮЕ ривожланишида муҳим аҳамиятга эга эканлиги қайд этилган. Турли манбаларда ушбу гуруҳ беморларда СЮЕ учраши 4% дан 14 % гача эканлиги кўрсатилган. Хусусан, Шотландияда СЮЕ муаммолари билан шуғулланадиган таниқли олим J. McMurraу ва ҳаммуаллифлар (2011) томонидан ўтказилган кузатувда 8% беморларда СЮЕ ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланганлиги аниқланган.

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

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

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

Ушбу тадқиқот иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Эпидемиологик ва популяцион текширишларда буйрак фаолиятининг эрта, ҳатто, субклиник бузилишлари ҳам СЮЕ мавжуд беморлар аҳолини кескин ёмонлашувига олиб келиши тасдиқланган. Қатор муаллифларнинг маълумотларига кўра СЮЕда буйрак дисфункцияси креатинин, унинг клиренси, ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги (хКФТ), цистатин С, микроальбинурия каби мезонларни қўллаган ҳолда 32-60 % ҳолатларда аниқланади (Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., 2019). СЮЕ буйрак дисфункциясини қўшилиши шифохонага ётиш ва қайта ётишлар ҳамда ўлимлар сонини кескин оширади. Охирги йилларда буйрак функционал ҳолати ва юрак қон-томир касалликлар хавфини баҳолаш учун креатининга альтернатив маркер сифатида цистатин-С дан фойдаланиш тўғрисида қатор кузатувлар мавжуд (Andrew A. et.al., 2019). Сўнгги йилларда буйрак каналчаларидаги ўзгаришларни эрта баҳолашда унинг молекулаларини зарарланишини кўрсатувчи таркибида муцин ва иммуноглобулин доменлари бўлган Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) трансмембронал оқсилни аниқлашдан фойдаланиш тавсия этилган. С.Г.

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

Jungbauer va хаммуаллифлар (2011) соғлом кишиларга нисбатан СЮЕ аниқланган беморларда КИМ-1ни сезиларли даражада юқори эканлигини кўрсатишган. Шунингдек, уни чап қоринча қон отиш фракцияси пасайиб бориши билан параллел равишда ошиши, барча сабаблар оқибатида кузатиладиган ўлим ва СЮЕ кучайиши оқибатида қайта шифохоналарга ётишнинг предиктори эканлиги аниқланган (Jungbauer S.G., et.al., 2011). Бинобарин, шундай экан СЮЕ да кузатиладиган буйраклар дисфункциясини, хусусан, унинг каналчаларидаги ўзгаришларини эрта аниқлашда ушбу протеиндан фойдаланиш мақсадга мувофиқ. Қатор тадқиқотларда ЮИК ва АГ билан бир қаторда ревматик юрак нуқсонлари ҳам СЮЕ ривожланишида муҳим аҳамиятга эга эканлиги қайд этилган. Юқорида қайд этганимиздек турли манбаларда ушбу гуруҳ беморларда СЮЕ учраши 4% дан 14 % гача эканлиги кўрсатилган. Хусусан, Шотландияда СЮЕ муаммолари билан шуғулланадиган таниқли олим J.McMurray va хаммуаллифлар (2011) томонидан ўтказилган кузатувда 8% беморларда СЮЕ ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланганлиги аниқланган. Сўнгги 5 йилликда СЮЕ даволашда глюкоза-натрий симпортер 2- тип селектив ингибиторининг юқори самарадорлиги тўғрисида қатор тадқиқот натижалари эълон қилинган. Унга кўра препарат юрак-томир касалликлари хавфини, шифохонага ётишлар сони ва ўлим кўрсаткичларини камайтирган (Sonesson S., et.al., 2016). Скандинавия давлатларида ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра дапаглифлосин билан ўтказилган муолажалар СЮЕ оқибатида шифохонага ётишлар сонини 40%, комбинирланган сўнгги нуқталарни 30% ва барча сабаблардан ўлимни 20% га пасайтирган. Глюкоза-натрий ко-транспорттори 2 тип селектив ингибиторлари гуруҳидаги дориларнинг нефропротектив таъсири буйрак каналчаларидаги (гипертрофия ва чегараланган яллиғланишни камайтириши) ва коптокчаларидаги (гиперфилтрацияни, коптокчалар гипертензиясини ва альбуминурияни пасайтириши) қатор ижобий таъсирлари билан боғлиқ (Škrtić M., 2015).

Ўзбекистонда сўнгги йилларда СЮЕ ни эрта ташхислашга ва даволашга бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, Аляви А.Л. (2020й.), Гадаев А.Г. (2023й.), Қурбонов Р.Д. (2021й.), Шек А.Б. (2022й.) ва Абдуллаев Т.А. (2020 й.) каби мутахассисларнинг ишлари шулар жумласидандир. Ушбу тадқиқотлар СЮЕ да коморбид ҳолатлар, шу жумладан буйраклардаги ўзгаришларни эрта ташхислаш ва замонавий даволаш усулларини ўрганишга бағишланган.

Лекин аксарият кузатувлар ЮИК ва АГ негизда ривожланган СЮЕ да ёки жараён II тип қандли диабет билан кечаётган беморларда амалга оширилган. Шу билан бир қаторда ревматизм оқибатида ривожланган юрак нуқсонлари ва унинг негизда юзага келган СЮЕ да буйракларда кузатиладиган ўзгаришларда ушбу гуруҳ дориларнинг буйрак гемодинамикаси, функционал ҳолати ва каналчалардаги ўзгаришларга таъсири ўрганилмаган.

Диссертация мавзусини диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг №01.1500214-сонли «Ички

касалликларни ташхислаш, олдини олиш ва даволашни такомиллаштиришнинг янги усуллари ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган (2021-2025 йй).

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

Тадқиқот вазифалари:

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

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

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

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

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

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021-2023 йилларда Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази кардиология ва ревматология бўлимларида даволанган ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган СЮЕ нинг буйраклар дисфункцияси аниқланган 60 нафар, ЮИЖ негизда ривожланган СЮЕ мавжуд 40 нафар беморлар комплекс текширилди ва таркибида глюкоза-натрий симпортер 2 тип селектив ингибитори эмпаглифлозин бўлган стандарт даво муолажалари олиб борилди. Назорат гуруҳи сифатида 20 нафар соғлом шахслар кузатувга олинган.

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

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

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

гемодинамикаси ўзгаришлари солиштирма ўрганилган ва уларда резистентлик индекси юқорилиги исботланган;

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

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

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

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

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

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

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

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

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда таркибида глюкоза-натрий симпортер 2 тип селектив ингибитори эмпаглифлозин бўлган стандарт давони буюриш натижасида нохуш асоратларни олдини олиш, шифохоналарга қайта ётиш ва содир бўлиши

мумкин бўлган ўлим ҳолатларини камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

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

биринчи илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда гемодинамик ўзгаришларни эрта аниқлаш имкони пайдо бўлиб, ўлим хавфини камайтириш, шифохонада ётиш даврини қисқартириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга замин яратилган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* ушбу кўрсаткичлар асосида беморларни қўшимча текширувлардан озод этиш, мураккаб ва қимматбаҳо диагностика ўрнига резистентлик индекси асосида баҳолаш имкони яратилган. Бир бемор учун тахминан 410 000 сўмгача маблағ тежалган. *Хулоса:* ревматик юрак нуқсонлари билан кечувчи сурункали юрак етишмовчилигида гемодинамик ўзгаришларнинг илк белгилари ушбу касалликнинг оғирлик даражасини аниқлашда аҳамиятли кўрсаткич бўлиб, ташхис ва даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилган. Илмий ва иқтисодий самарадорлик натижасида беморларга кўрсатиладиган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги оширилди ва харажатлари сезиларли даражада қисқартирилишига эришилган

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

учинчи илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: эмпаглифлозин қўлланилиши орқали касалликни барқарорлаштириш, шифохонада даволаниш муддатини қисқартириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга эришилган. Ушбу ўзгаришлар мутахассисларга ривожланиб бораётган ревматик юрак нуқсонлари асосида ривожланган СЮЕ ларда буйраклар дисфункциясини яллиғланиш цитокинлари патогенезини яхшироқ тушунишга, эрта ташхис қўйишга ва самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш имконини берган.

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

тўртинчи илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: эмпаглифлозин орқали яллиғланиш цитокинлари, цистатин-С ва КИМ-1 ни самарали камайтириш — фақат лабораториядаги керакли натижалар эмас, балки амалий ижтимоий таъсирга эга бўлган стратегик илмий янгиликдир. Унинг натижасида беморнинг жисмоний ҳолати, руҳий барқарорлиги ва жамиятдаги ижтимоий фаоллиги қайта тиклангани, қон биомаркерлари орқали юрак ва буйрак ўртасида гипатофизиологик боғлиқликни англаш имконияти пайдо бўлган. Бу эса эрта таҳлил қилиш, мураккаб ҳолатларни тез аниқлаш чора тадбирлари ва даволашни индивидуаллаштириш имконини яратган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* бу илмий янгиликнинг иқтисодий аҳамияти — фақат шифохонада ётоқ ёки дори нархи билан чегараланмаган. Унинг самараси шундаки: бемор соғлиғини сақлайди, давлат бюджети маблағларини тежалган, тезкор ва мақсадли тиббий қарорлар қабул қилиш имконини яратган, тез-тез касалланиш билан боғлиқ ижтимоий харажатларни бартараф этилишига эришилган. Ҳар бир бемор ҳисобига 495 000 сўм иқтисодий самарадорликка эришилган. **Хулоса:** юрак ва буйрак ўртасидаги узвий патогенетик боғлиқликни тасдиқловчи лаборатор-асбобий кўрсаткичлар ўртасидаги статистик ва клиник алоқалар илк бор аниқланган. Бу эса фақат даво самарасини эмас, балки касалликнинг келгусидаги оқибатларини ҳам башорат қилиш имконини яратилишига эришилган.

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

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Олий аттестация

комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда, юқори импакт факторли журналларда 6 та мақола 2 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда ҳамда 5 та тезис, улардан 2 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми: Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар руйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 101 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ҳамда предметлари республика фан ва технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мос келиши тавсифланган, диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар шарҳи ҳамда тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари, уларнинг ишончлилиги, назарий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини жорий қилиниши, эълон қилинганлиги, ишнинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар таҳлили**» деб номланган биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг таҳлили баён қилинган. Ушбу бобда СЮЕ нинг ҳозирги ҳолати ва эпидемиологияси батафсил ёритилган. СЮЕ мавжуд беморларда буйраклар дисфункциясининг юзага келишида, унинг гемодинамик ўзгаришлари ва уларнинг аҳамияти, цистатин-С, КИМ-1, α -ўсма некрози омили ҳамда интерлейкин-6 нинг роли қатор илмий изланишлар натижасида олинган хулосалар асосида исботланган. Шу билан бир қаторда СЮЕ мавжуд беморларда буйраклар дисфункциясини эрта ташхислаш ва замонавий даволаш тамойиллари ёритилган, ушбу йўналишда тўлиқ ечимга эга бўлмаган, изчил изланишни талаб этувчи муаммолар мажмуаси аниқланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзуни ўрганиш муҳимлиги асосланган.

Диссертациянинг «**Материаллар ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида объект, предметлар ва тадқиқот ҳамда қўлланилган статистик усуллар келтирилган. Қўйилган мақсад ва вазифалардан келиб чиққан ҳолда тадқиқот 2021 ва 2023 йилларда Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида даволанган, юрак ревматик нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда олиб борилган. Улар орасидан кузатувга қон зардобидаги креатинин кўрсаткичлари сўнгги 3 ой давомида меъёридан юқори бўлган ва унинг ёрдамида ҳисобланган $1,73\text{м}^2$ тана сатҳига ҳҚФТ бир дақиқада 60-90 оралиғида бўлган беморлар олинган. Илмий ишда қўйилган вазифаларнинг ечимини амалга ошириш мақсадида тадқиқод иши қуйидагича бажарилган. Юқоридагиларга амал қилган ҳолда тадқиқодга шифохона шароитида даволанган ва ундан сўнг кузатувга олинган 100 нафар СЮЕ мавжуд беморлар ўз розиликлари билан жалб қилинганлар. Биринчи гуруҳни 60 нафар ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган ва иккинчи гуруҳни 40 нафар ЮИК ва АГ оқибатида юзага келган СЮЕ мавжуд

беморлар ташкил этганлар. Назорат гуруҳи сифатида 20 нафар соғлом шахслар кузатувга олинган. Биринчи гуруҳнинг ўртача ёши $46,1 \pm 1,3$ га тенг бўлиб, эркаклар 22 (36,6%) ва аёллар 38 (63,4 %) ни ташкил этган. Иккинчи гуруҳнинг ўртача ёши $56,1 \pm 1,5$ га тенг, эркаклар 25 (62,5%) ва аёллар 15 (37,5%) нафардан иборат бўлган. Назорат гуруҳининг ўртача ёши $41,4 \pm 1,2$ га тенг бўлиб, уларнинг 10 (50%) эркаклар ва 10 (50%) аёллар бўлган.

Диссертациянинг учинчи боби «Ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар гемодинамикасини даволашдан олдин ва кейин баҳолаш ҳамда унинг юрак гемодинамикаси ва яллиғланиш цитокинлари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш» деб номланган. Мазкур бобда тадқиқотга жалб қилинган беморларда буйрак ичи гемодинамикаси кўрсаткичларини даводан олдин ва кейинги баҳолашда олинган натижалар баён қилинган. Ундан ташқари буйрак ичи гемодинамикасига таъсир қилувчи бошқа қатор омиллар ўрганилган. Беморларда буйрак гемодинамикасини баҳолаш учун унинг асосий, сегментар ва бўлақлараро артериясида гемодинамик ўзгаришлар асос қилиб олинди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

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

Допплерография кўрсаткичлари	Биринчи гуруҳ n=60	Иккинчи гуруҳ n=40	Назорат гуруҳи n=20
Асосий буйрак артерияси			
PSV (sm/s)	$68,4 \pm 3,4^{***}$	$75,6 \pm 4,2^{**}$	$97,8 \pm 5,7$
EDV (sm/s)	$17,6 \pm 1,1^{***}$	$21,92 \pm 2,5^*$	$34,3 \pm 3,8$
RI	$0,74 \pm 0,02^*$	$0,71 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,03$
Сегментар артерия			
PSV (sm/s)	$57,6 \pm 2,2^{***}$	$64,2 \pm 3,8^{***}$	$84,4 \pm 4,3$
EDV (sm/s)	$8,9 \pm 1,0^{***###}$	$15,4 \pm 1,3^{**}$	$21,9 \pm 1,8$
RI	$0,84 \pm 0,03^{**\#}$	$0,79 \pm 0,02^*$	$0,74 \pm 0,04$
Бўлақлараро артерия			
PSV (sm/s)	$49,5 \pm 1,1^{***###}$	$54,2 \pm 0,8^{***}$	$64,3 \pm 4,6$
EDV (sm/s)	$3,96 \pm 0,4^{**\#}$	$5,42 \pm 0,5^*$	$14,1 \pm 3,4$
RI	$0,92 \pm 0,04^{**}$	$0,90 \pm 0,03^*$	$0,80 \pm 0,04$

Изоҳ: PSV - систолик қон оқиш тезлиги, см/сек, EDV - диастолик қон оқиш тезлиги, RI - резистентлик индекси. * - назорат гуруҳига нисбатан фарқлар ишончлилиги: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, # - иккинчи гуруҳга нисбатан фарқлар ишончлилиги: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$.

Жадвалда келтирилганидек, иккала гуруҳда олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда асосий ва сегментар артериялардаги қон оқиш тезлиги кўрсаткичларида ишончли фарқ ($p > 0,05$) аниқланмаган.

Тадқиқотга жалб қилинган асосий гуруҳ беморларга таркибида глюкоза-натрий ко-транспортори 2 тип ингибитори эмпаглифлозин бўлган СЮЕ стандарт давоси олти ой давомида буюрилган. Ўтказилган даво

муолажаларидан сўнг буйрак гемодинамикаси кўрсаткичлари доплерография ёрдамида қайта баҳоланган. Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

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

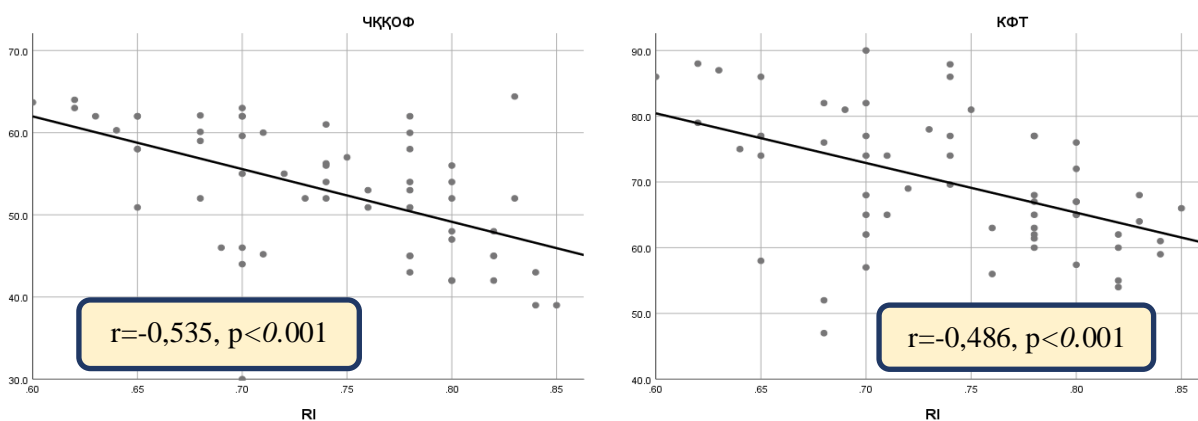
Допплерография кўрсаткичлари	Биринчи гуруҳ (ревматик нуқсонлар негизда СЮЕ ривожланган беморлар), n=60		Иккинчи гуруҳ (ЮИК ва ГК негизда СЮЕ ривожланган беморлар), n=40	
	Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин
Асосий буйрак артерияси				
PSV (sm/s)	68,4±3,4	78,5±3,2*	75,6±4,2	82,4±3,6
EDV (sm/s)	17,6±1,1	23,6±1,8**	21,92±2,5	26,4±1,6
RI	0,74±0,02	0,70±0,03	0,71±0,03	0,68±0,01
Сегментар артерия				
PSV (sm/s)	57,6±2,2	70,5±2,6***	64,2±3,8	76,4±3,1*
EDV (sm/s)	8,9±1,0	16,9±1,1***	15,4±1,3	19,1±1,2*
RI	0,84±0,03	0,76±0,02*	0,79±0,02	0,75±0,03
Бўлақлараро артерия				
PSV (sm/s)	49,5±1,1	56,3±0,9***	54,2±0,8	60,5±1,0***
EDV (sm/s)	3,96±0,4	9,8±0,3***	5,42±0,5	10,89±0,6***
RI	0,92±0,04	0,825±0,03*	0,90±0,03	0,82±0,02*

Изоҳ: PSV - систолик қон оқиш тезлиги, см/сек, EDV - диастолик қон оқиш тезлиги, RI-резистентлик индекси. * - даводан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар ишончилиги: * - p<0,05., ** - p<0,01., *** - p<0,001.

Жадвалда келтирилганидек, иккала гуруҳда ҳам даво муолажаларидан сўнг сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилган. Резистентлик индекси иккала гуруҳда ҳам бир хил 10% га яхшиланган бўлса ҳам ишончли фарқ (p>0,05) кузатилмаган.

Олинган ижобий натижалар натрий-глюкоза ко-транспорттери 2 тип ингибиторларининг нафақат юракнинг функционал ҳолати ва глюкоза алмашинувига балки бевосита буйрак коптокчларидаги шиш жараёнини камайтириб, ренин-ангиотензин тизимидаги ижобий ўзгаришлар келтириб чиқариши натижасида буйрак гемодинамикасига барқарорловчи таъсир кўрсатиши билан боғлиқ.

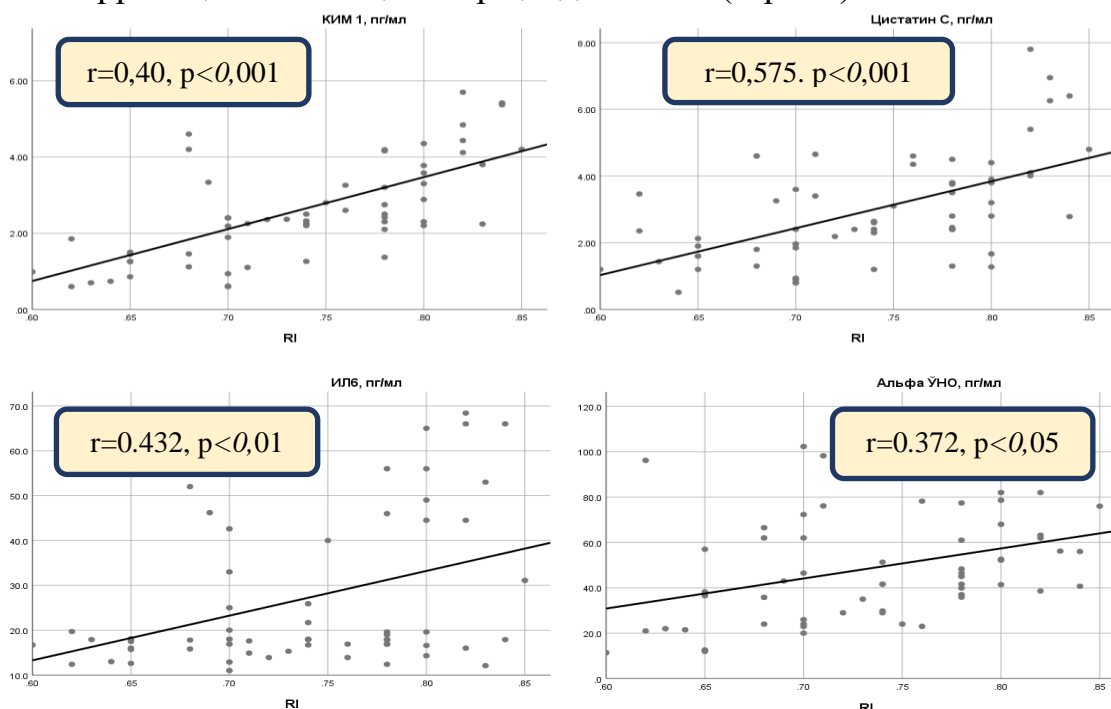
Тадқиқотнинг кейинги босқичида биз ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда буйраклар гемодинамикасининг коптокчалар функционал ҳолати ва яллиғланиш маркерлари билан корреляцион боғлиқлигини солиштирма ўрганилган. Ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйрак гемодинамикасининг асосий кўрсаткичларидан бири бўлган резистентлик индекси билан чап қоринча қон отиш фракцияси (r=-0,535, p<0,001) ва хКФТ ўртасида ўртача кучли манфий (r=-0,486, p<0,001) корреляцион боғлиқлик аниқланган (1-расм).



1-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари асосида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйрак томир резистентлик индекси (RI) нинг чап қоринча қон отиш фракцияси ва коптокчалар филтрацияси тезлиги билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги.

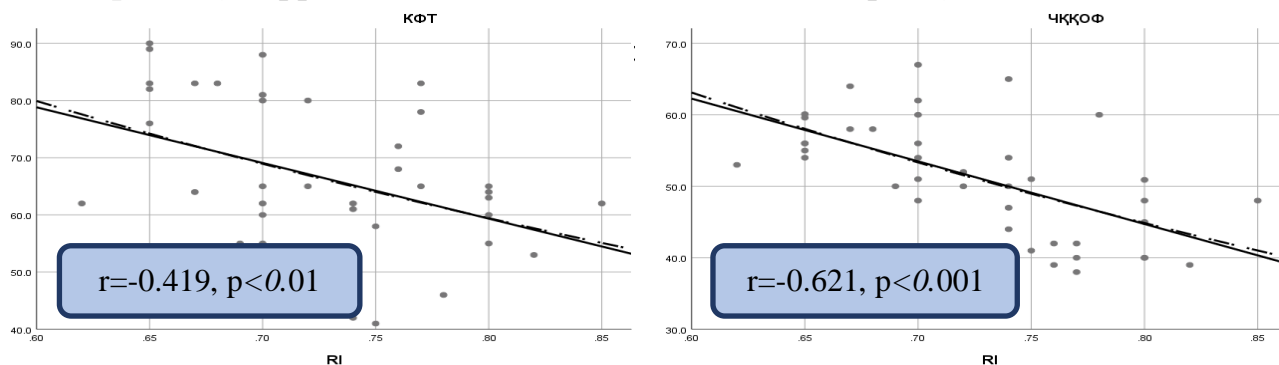
Расмда келтирилганидек, СЮЕ мавжуд беморларда чап қоринча қон отиш фракцияси пасайиши буйракда гипоксик жараёнларни кучайтириб томирлар резистентлиги ошишига сабаб бўлган. Оқибатда ушбу жараёнлар нефронлар фаолиятига таъсир кўрсатиб, уларнинг ўлимига сабаб бўлган. Бу эса қонда буйрак маркерларинг ошиши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

Резистентлик индекси ҳамда КИМ 1 ўртасида кучли ($r=0,640$, $p<0,001$), цистатин С билан ўртача кучли ($r=0,575$, $p<0,001$), яллиғланиш цитокинлари, хусусан, альфа ўНО ($r=0,372$, $p<0,05$) ва ИЛ 6 ($r=0,432$, $p<0,01$) билан кучсиз мусбат корреляцион боғлиқликлар қайд этилган (2-расм).



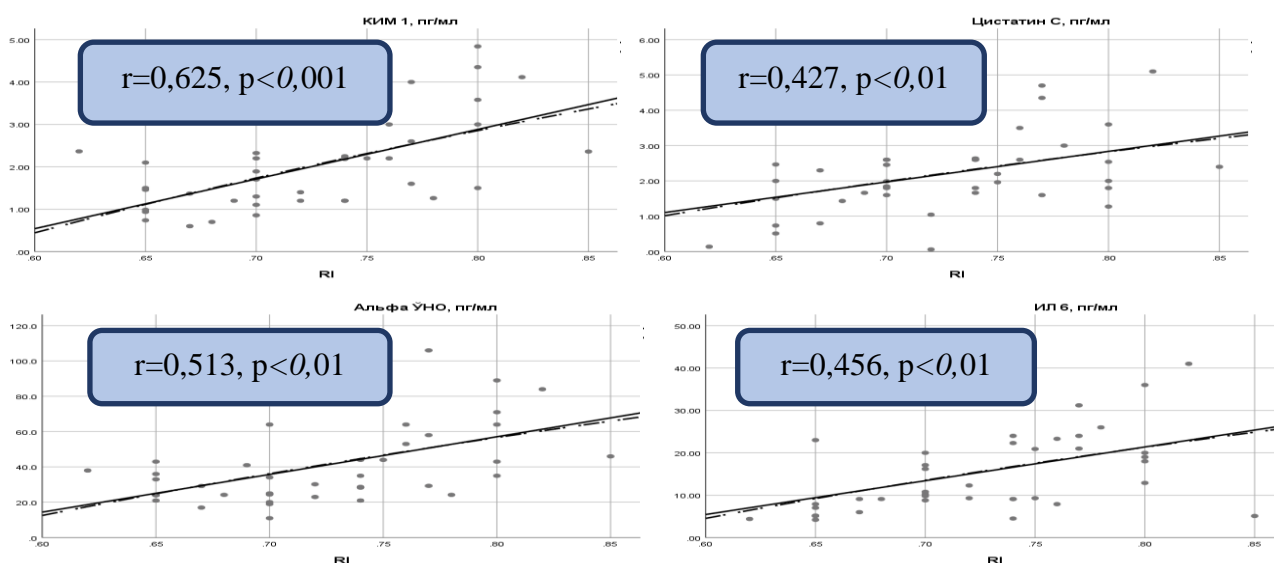
2-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари асосида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида резистентлик индекси (RI) нинг КИМ 1, цистатин С, яллиғланиш цитокинлари билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги.

Шунингдек, тадқиқотимиздаги иккинчи, яъни ЮИК ва ГК негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда олинган корреляцион таҳлил натижалари қуйида келтирилган. ЮИК ва ГК негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда бўйрак гемодинамикасининг асосий кўрсаткичларидан бири бўлган резистентлик индекси билан чап қоринча қон отиш фракцияси орасида кучли ($r=-0,621$, $p<0,001$) ва ҳКФТ ўртасида ўртача кучли манфий ($r=-0,419$, $p<0,01$) корреляцион боғлиқлик аниқланган (3-расм).



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

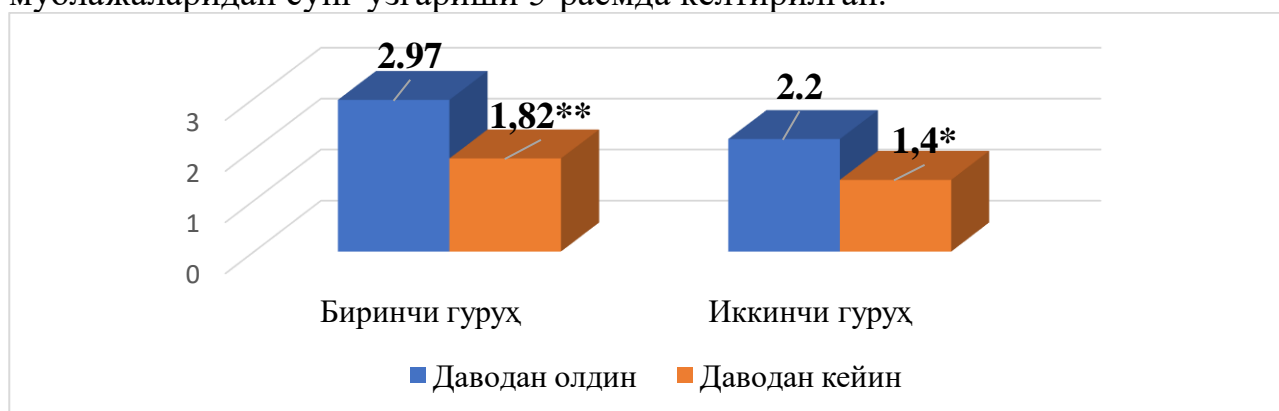
Ушбу гуруҳ беморларда систолик қон оқими тезлиги билан чап қоринча қон отиш фракцияси ва ҳКФТ билан корреляцион боғлиқлик аниқланмаган. КИМ 1 ($r=-0,423$, $p<0,01$) билан ўртача кучли ва цистатин С ($r=-0,362$, $p<0,01$), яллиғланиш цитокинларидан алфа ўНО ($r=-0,346$, $p<0,01$) ҳамда ИЛ 6 ($r=-0,379$, $p<0,01$) билан кучсиз манфий боғлиқлик қайд этилган. Диастолик қон оқими тезлиги ва чап қоринча қон отиш фракцияси ва ҳКФТ билан корреляцион боғлиқликлар кузатилмаган. Фақат КИМ 1 ($r=-0,498$, $p<0,001$) ўртача кучли манфий корреляцион боғлиқлик аниқланган (4-расм).



4-расм. Юрак ишемик касаллиги асосида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида резистентлик индекси (RI) нинг КИМ 1, цистатин С, яллиғланиш цитокинлари билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги.

Ўтказилган корреляцион таҳлил ревматик юрак нуқсонлари ва ЮИК негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда узоқ давом этган яллиғланиш жараёнлари буйрак гемодинамикасига ва унинг функционал ҳолатига салбий таъсир этишини тасдиқлайди.

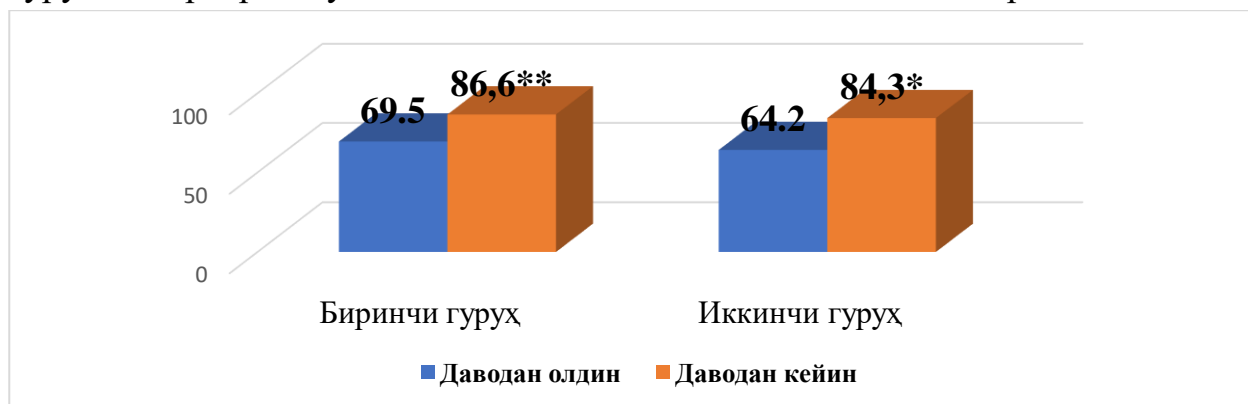
Диссертациянинг «Ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда буйрак функционал ҳолатига ва яллиғланиш жараёнларига комплекс даво муолажаларининг таъсири» деб номланган тўринчи бобида буйрак функциясини баҳолашда қўлланиладиган анъанавий биокимёвий текшириш усуллари, яъни цистатин-С, ҳисобланган КФТ, яллиғланиш маркерлари КИМ-1, алфа ўсма некрози омили, интерлейкин-6 кўрсаткичлари муолажалардан олдин ҳамда кейин таҳлил қилинган. кузатувдаги беморларда даволаш самарадорлигининг ҳКФТ га таъсирини баҳолашда қондаги цистатин С кўрсаткичларидан фойдаланилган. Беморларда қон зардобидаги цистатин С кўрсаткичларининг ўтказилган даво муолажаларидан сўнг ўзгариши 5-расмда келтирилган.



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

Изоҳ: * - даводан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар ишончилиги: * - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$., *** - $p < 0,001$.

Қуйидаги 6-расмда таркибида глюкоза-натрий ко-транспортори 2 тип ингибитори эмпаглифлозин бўлган СЮЕ стандарт давоси қабул қилган асосий гуруҳ беморларда муолажадан олти ойдан кейинги КФТ келтирилган.



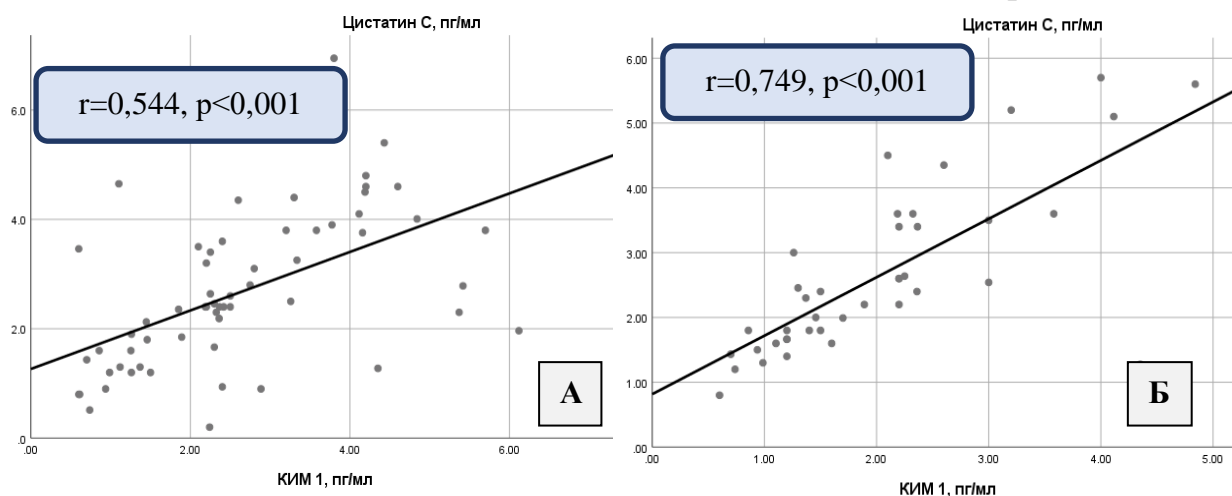
6-расм. Кузатувдаги беморларда ўтказилган даво муолажаларидан кейинги ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги кўрсаткичлари.

Изоҳ: * - даводан кейинги кўрсаткичларга нисбатан фарқлар ишончилиги: * - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$., *** - $p < 0,001$.

Расмда келтирилганидек, биринчи гуруҳда ҳКФТ даво муолажаларининг олти ойдан сўнг $86,6 \pm 6,9$ мл/дақиқа/ $1,73\text{м}^2$ га ишончли ($p < 0,01$) ошган. ЮИК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда $84,3 \pm 5,7$ мл/ дақиқа / $1,73\text{м}^2$ га ишончли ($p < 0,05$) яхшиланган. Назорат гуруҳи, яъни соғлом шахсларда олти ойлик кузатув давомида ҳКФТ деярли ўзгаришсиз қолган, кузатувдан олдин $96,4 \pm 10,8$ ва олти ойдан кейин $95,3 \pm 9,1$ мл/ дақиқа / $1,73\text{м}^2$ ни ташкил этган.

Даво муолажаларидан олдин қон зардобида КИМ1 кўрсаткичлари биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда $2,63 \pm 0,18$ ва $2,01 \pm 0,16$ пг/мл ни ташкил этган ва улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланган. Ушбу ўзгаришлар ревматизм билан касалланган беморларда яллиғланиш жараёнларининг узок вақт давом этишини тасдиқлайди. Даво муолажаларидан сўнг биринчи гуруҳда КИМ1 кўрсаткичлари $2,63 \pm 0,18$ дан $1,74 \pm 0,2$ пг/мл га 1,5 мартаба камайган ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) қайд этилган. Иккинчи гуруҳда эса $2,01 \pm 0,16$ дан $1,42 \pm 0,2$ пг/мл га, 1,3 пасайиб, ишончли фарқ ($p < 0,05$) аниқланган.

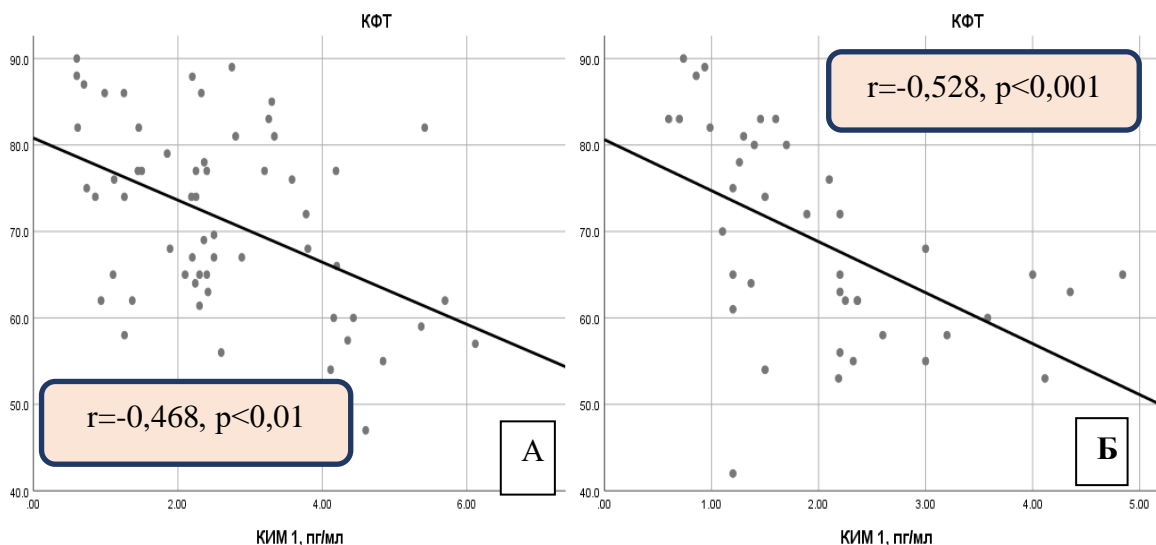
КИМ 1 ва унинг бошқа кўрсаткичлар орасидаги корреляцион боғлиқликлар асосан ЮИК негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда ўрганилган. Лекин ушбу боғлиқликлар ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда биз ўрганган адабиётларда қайд этилмаган. Шунинчун олиб биз уни учинчи бобда келтирганимиздек нафақат, буйрак ичи гемодинамикаси, балки бошқа қатор, хусусан, интерлейкин-6, алфа ўсма некрози омили, цистатин С, коптокчалар филтрацияси тезлиги, чап қоринча қон отиш фракцияси билан боғлиқлик даражасини ўрганган. 7-расмда иккала гуруҳ беморларида КИМ1 ва цистатин С ўртасидаги корреляцион боғлиқлик кўрсатилган. Маълумки, қондаги цистатин С кўрсаткичлари коптокчалар зарарланиши маркерларидан бири ҳисобланади ва унинг тезлигини аниқлашда креатининга нисбатан қатор устунликларга эга. Бу икки маркер орасидаги боғлиқликни ўрганиш буйракдаги патологик жараёнлар муштаракликда кечишини тасдиқлаш имкониятини яратган.



7-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари (А) ва юрак ишемик касаллиги (Б) замида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ 1 нинг цистатин С билан ўзаро боғлиқлиги.

Юқоридаги расмда келтирилганидек, ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ1 ва қондаги цистатин С ўртасида ўртача кучли мусбат ($r=0,544$, $p<0,001$) корреляцион боғлиқлик қайд этилган. Иккинчи гуруҳда эса кучли мусбат боғлиқлик ($r=0,749$, $p<0,001$) аниқланган.

Кўп сонли тадқиқотларда ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги цистатин С ёрдамида аниқланганда бемор ёши, жинси, тана вазни оғирлиги ва бошқа қатор кўрсаткичлар унинг ўзгаришига креатинининдан фарқли ўлароқ салбий таъсир кўрсатмаслиги ўз исботини топган. Шу сабабли биз тадқиқотга олинган беморларимизда ҳКФТ ни цистатин С ёрдамида аниқлаган ва унинг КИМ1 билан боғлиқлик даражаси 8- расмда келтирилган.

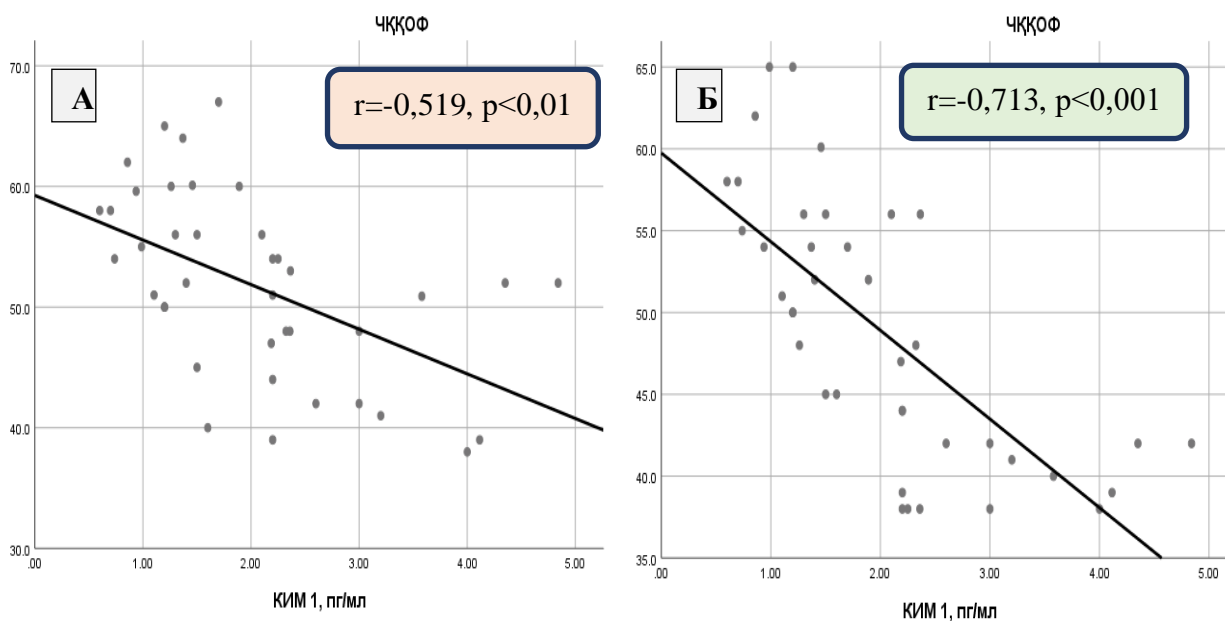


8-расм. Юракнинг ревматик нуқсонлари (А) ва юрак ишемик касаллиги (Б) заминида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ 1 билан ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлигининг ўзаро боғлиқлиги.

Кейинги босқичда КИМ1 билан яллиғланиш цитокинлари интерлейкин 6 ва алфа ўсма некрози омили ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар баҳоланган. Ревматик юрак нуқсонлари ва ЮИК негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ 1 билан алфа ўсма некрози омилининг ўзаро боғлиқлиги келтирилган. Бунда ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ1 ва алфа ўНО орасида ўртача кучли ($r=0,624$, $p<0,001$), ЮИК негизда ривожланган беморларда ($r=0,533$, $p<0,01$) ўртасида ҳам ўртача кучли мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланган.

Ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда КИМ1 билан интерлейкин-6 орасида кучли мусбат ($r=0,634$, $p<0,001$), ЮИК негизда ривожланган беморларда ($r=0,460$, $p<0,05$) ўртасида ҳам мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланган. Аниқланган кўрсаткичлар яллиғланиш жараёнининг яққол маркерларидан бири ҳисобланган интерлейкин-6 нинг ревматик нуқсонлар негизда ривожланган СЮЕ да мавжуд патологик жараён буйрак проксимал каналчаларида фаол кечаётганини тасдиқловчи белгилардан бири ҳисобланади.

Шунингдек, кузатувдаги беморларда чап қоринча қон отиш фракцияси билан КИМ 1 ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ўрганилган. Унинг натижалари юрак функционал ҳолати ва буйрак проксимал каналчалари орасидаги ўзаро таъсирни баҳолаш имкониятини яратади. Аниқланган кўрсаткичлар 9-расмда келтирилган.



9-

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

Бу иккинчи гуруҳ беморларда қон оқими кўрсаткичларидаги ўзгаришлар биринчи гуруҳга нисбатан кучлироқ кечишини ва оқибатда буйрак каналчаларидаги ўзгаришлар КИМ 1 кўринишида яққол намоён бўлишини тасдиқлайди. Олинган натижалар ревматик нуқсонлар негизида ривожланган СЮЕ да буйраklar дисфункцияси, хусусан каналчалардаги ўзгаришлар ривожланишида гипоксик жараёнлар ҳам етакчи ўрин тутишини аммо улар ЮИК негизида ривожланган беморларда етакчи аҳамиятга эгаллигини тасдиқлайди.

ХУЛОСАЛАР

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

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

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

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

4. Кузатувдаги биринчи ва иккинчи гуруҳ беморларда КИМ-1 билан цистатин С ўртасида мос равишда $r = 0,544$ ($p < 0,001$) ҳамда $r = 0,749$ ($p < 0,001$), алфа ЎНО билан $r = 0,624$ ($p < 0,001$) ва $r = 0,533$ ($p < 0,01$), интерлейкин-6 билан $r = 0,634$ ($p < 0,001$) ва $r = 0,460$, $p < 0,05$) мусбат, КИМ-1 ва ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги $r = -0,468$ ($p < 0,01$) ва $r = -0,528$ ($p < 0,001$) ҳамда чап қоринча қон отиш фракцияси ўртасида $r = -0,519$ ($p < 0,01$) ва $r = -0,713$ ($p < 0,001$) манфий корреляцион боғлиқлик кузатилган. Олинган натижалар биринчи гуруҳда каналчаларда яллиғланиш жараёнлари, иккинчи гуруҳда эса гипоксик ўзгаришлар етакчи ўрин тутишини тасдиқлайди;

5. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ мавжуд беморларда таркибида глюкоза-натрий симпортер 2 тип селектив ингибитори эмпаглифлозин бўлган стандарт даводан сўнг олинган ижобий натижалар препаратнинг нафақат юракнинг функционал ҳолатига балки бевосита яллиғланиш жараёнлари ҳамда буйрак гемодинамикасига ижобий таъсири

билан намоён бўлади. Буни интерлейкин-6 ва алфа ўсма некроз омиленинг муолажалардан кейин ишончли ($p < 0,001$) камайиши кўрсатган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

ХОТАМОВА РАЙХОН СУЛАЙМОНОВНА

**ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ОСНОВЕ
РЕВМАТИЧЕСКИХ ПОРОКОВ СЕРДЦА, И ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ
НА НЕЕ ГЛИФЛОЗИНОВ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

Бухара - 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей Аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2022.3.PhD/Tib1171.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и на информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель

Тошева Хакима Бекмуродовна
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты

Жарылкасынова Гаухар Жанизаковна
доктор медицинских наук, профессор

Жабборов Озимбай Отаханович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация

**Кубанский государственный
медицинский университет**

Защита диссертации состоится «28» Октябрь 2025 г. в «12³⁰» часов на заседании разового Научного совета на основании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 по присуждению ученых степеней при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, город Бухара, улица Гиждуван, дом 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50, e-mail: buhmi@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №_____) (Адрес: 200118, город Бухара, улица Гиждуван, дом 23, 1. Тел / факс: (+99865) 223-00-50, 223-17-53).

Автореферат диссертации разослан «21» Октябрь 2025 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «13» Октябрь 2025 года).



[Handwritten signature]

Д.Т.Ходжиева
Председатель Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Н.Ш.Ахмедова
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Г.А.Ихтиярова
Председатель Научного семинара при
Научном совете по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук,
профессор

[Handwritten signature]

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являясь наиболее распространенным клиническим синдромом среди населения, в качестве последней стадии ряда сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний других органов, является одной из основных причин смертности и инвалидизации. Встречаемость ХСН колеблется от 1 до 2% (5-10 человек на 1000 населения) в Европейских странах, при этом 10% и более случаев наблюдаются среди населения старше 70 лет. На сегодняшний день более 23 миллионов человек страдают от этого тяжелого осложнения. По данным некоторых исследователей, распространенность ХСН в США в 2020 году составила 2,4-2,6%, в Китае - 1,3-3,5%, в Европе - 1,3-4,0% среди общей популяции, из них в Германии - 4,0%, в Швеции - 2,2%¹.

В мире при ХСН развитие нарастающих изменений в почках, является основной причиной смертности. При совместном развитии этих двух процессов используется выражение кардиоренальный синдром. Изменения гемодинамики, нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, воспаление, окислительный стресс и различные другие механизмы играют важную роль в развитии кардиоренального синдрома (Резник Е.В., Никитин И.Г., 2019). В ряде исследований было отмечено, наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ), также ревматические пороки сердца оказывают значительное влияние на развитие ХСН. В различных источниках указано, что у больных данной группы встречаемость ХСН было от 4% до 14%. В частности, в наблюдении известного ученого, занимающегося проблемами ХСН в Шотландии, J.McMurray и соавторов (2011), выявлено что, у 8% больных ХСН развился на почве ревматических пороков сердца.

Согласно данным Министерства здравоохранения нашей республики, заболеваемость хронической ревматической болезнью сердца на 100 000 жителей страны составила 288,0 в 2017 году, 291,3 в 2018 году и 279,2 в 2019 году. Однако в Бухарской области данное заболевание, было равно 185,2, 224,4 и 303,5 на 100 000 жителей в 2017, 2018 и 2019 годах, соответственно. Эти цифры дают основание предполагать, что пороки, связанные с хронической ревматической болезнью сердца и возникающая в их основе хроническая сердечная недостаточность, а также развивающаяся сопутствующая дисфункция почек, также часто распространены в нашем регионе. Изменения в почках, наблюдаемые при ХСН, более детально изучены в случаях ее развития на основе ИБС и АГ, и исследования в этом направлении продолжают. В доступной литературе представлено недостаточно данных об изменениях в почках, при которых наблюдается ХСН, которые, в свою очередь, развиваются на почве ревматизма и различных вызванных им пороков сердца.

В нашей стране реализуются масштабные мероприятия по оказанию качественной специализированной помощи населению и внедрению

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

высокотехнологичных методов в практическую медицину. Решаются такие задачи, как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинского обслуживания в нашей республике, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажных служб, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»². В последние годы проводится широкомасштабная работа среди населения по оказанию качественной медицинской помощи больным ХСН и кардиоренальным синдромом. Исходя из этого, необходимо проведение более обширных исследований по ранней диагностике изменений почек у больных ХСН и подбору соответствующих мер лечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В эпидемиологических и популяционных исследованиях подтверждено, что ранние, даже субклинические, нарушения функции почек приводят к резкому ухудшению состояния больных, с наличием ХСН. По данным ряда авторов, нарушение функции почек при ХСН диагностируется в 32-60% случаев с использованием таких критериев, как креатинин, его клиренс, рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), цистатин С, микроальбинурия (Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., 2019). При присоединении к ХСН почечной дисфункции, резко увеличивает число госпитализаций, повторных госпитализаций и смертей. В последние годы имеются ряд наблюдений по использованию цистатина-С в качестве альтернативного маркера креатинину для оценки функционального состояния почек и риска сердечно-сосудистых заболеваний (Andrew A. et.al., 2019). В последние годы при ранней диагностике изменений в почечных канальцах рекомендовано использовать определение трансмембранного белка Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), имеющего в своем составе домены муцина и иммуноглобулина, который показывает повреждение его молекул. Исследования C.G. Jungbauer и соавторы (2011) показали значительно более высокий уровень KIM-1 у больных выявленных ХСН по сравнению со здоровыми людьми. Также выявлено, что его увеличение

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан

параллельно снижению фракции выброса левого желудочка, является предиктором смертности наблюдаемой от всех причин и повторных госпитализаций в результате повышения ХСН (Jungbauer C.G., et.al., 2011). Следовательно, рекомендуется использовать этот протийен для раннего выявления дисфункции почек, в частности, изменений в канальцах наблюдаемой при ХСН. В ряде исследований было отмечено, наряду с ИБС и АГ, ревматические пороки сердца также имеют важное значение при развитии ХСН. Как отмечалось выше, в различных источниках указано, что встречаемость ХСН у больных данной группы составляет от 4% до 14%. В частности, в наблюдениях известного ученого, занимающимся проблемами ХСН в Шотландии, J.McMurray и соавторов (2011) выявлено, что у 8% больных ХСН развился на почве ревматических пороков сердца. За последние 5 лет были опубликованы результаты ряда исследований, посвященных высокой эффективности селективного ингибитора глюкозо-натриевого симпортера 2-го типа при лечении ХСН. Согласно им, препарат снижал риск сердечно-сосудистых заболеваний, количество госпитализаций и показатели смертности (Sonesson C., et.al., 2016). По результатам исследования, проведенного в скандинавских странах, лечение дапаглифлозином снизило количество госпитализаций в результате ХСН на 40%, комбинированных конечных точек на 30% и смертей от всех причин на 20%. Нефропротекторные эффекты препаратов из группы селективных ингибиторов глюкозо-натриевого ко-транспортера 2-го типа связаны с рядом положительных эффектов в почечных канальцах (уменьшение гипертрофии и ограничение воспаления) и в клубочках (снижение гиперфилтрации, гипертензии клубочков и альбуминурии) (Škrtić M., 2015).

За последние годы в Узбекистане был проведен ряд научных исследований, посвященных ранней диагностике и лечению ХСН, работы таких специалистов как Аляви А.Л. (2020 г.), Гадаев А.Г. (2023 г.), Курбонов Р.Д. (2021 г.) и Шек А.Б. (2022 г.), Абдуллаев Т.А. (2020 г.) являются из этого числа. Эти исследования посвящены изучению ранней диагностики и современных методов лечения коморбидных состояний при ХСН, включая изменений в почках.

Но большинство наблюдений было проведено у больных с ИБС развившегося в почве ИБС и АГ или протекающем в сочетании с сахарным диабетом II типа. Наряду с этим при пороках сердца, развившихся в результате ревматизма, и при изменениях, наблюдаемых в почках при ХСН которые развились в его почве, влияние препаратов данных групп на почечную гемодинамику, функциональное состояние и изменения в канальцах не изучалось.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института №01.1500214 «Разработка новых методов совершенствования диагностики, профилактики, и лечения внутренних болезней» (2021-2025 гг.)».

Цель исследования: изучить дисфункцию почек при хронической сердечной недостаточности, развившейся на почве ревматических пороков сердца, и влияние эмпаглифлозина - селективных ингибиторов глюкозо-натриевого ко-транспортера 2-го типа на основе комплексного лечения хронической.

Задачи исследования:

оценка показателей почечной гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца;

изучить корреляционную взаимосвязь между почечной гемодинамикой и основными маркерами сердечной и почечной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца;

оценка степени повреждения почечных канальцев с помощью КИМ-1 у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца;

изучить корреляционную связь между цитокинами, скоростью клубочковой фильтрации, фракцией выброса крови из левого желудочка и показателями КИМ - 1 у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматических пороков сердца;

изучение влияния стандартной терапии, содержащей эмпаглифлозин - селективный ингибитор глюкозо-натриевого симпортера 2 типа, на почечную гемодинамику, цитокины, показатели цистатина-С и КИМ при ХСН, развившихся на фоне ревматических пороков сердца.

Объектом исследования явились 60 больных выявленных ХСН с дисфункцией почек развитых на фоне ревматических пороков сердца, 40 больных с ХСН развитых на фоне ИБС, у которых проводилось стандартное лечение препаратом эмпаглифлозин, селективным ингибитором глюкозо-натриевого симпортера 2-го типа. В качестве контрольной группы было проведено наблюдение за 20 здоровыми людьми проходивших лечение в кардиологическом и ревматологическом отделениях Бухарского областного многопрофильного медицинского центра в течении 2021-2023 годов.

Предметом исследования явились сыворотка венозной крови больных, биохимические анализы и общепринятые лабораторные клинические обследования.

Методы исследования. В диссертационной работе использовались клинические, биохимические (цистатин - С, КИМ - 1, интерлейкин-6 и фактор некроза- α), а также инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ, доплерография почечных сосудов) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

сравнительно изучены изменения внутрпочечной гемодинамики, и доказано, что они имеют более высокий индекс резистентности у больных с хронической сердечной недостаточностью, развивающейся на фоне ревматических пороков сердца;

впервые доказано значение биомаркера КИМ-1 в определении степени тубулярного повреждения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца.;

доказано, что при ХСН, развившемся на фоне ревматических пороков сердца, стандартное лечение, содержащее эмпаглифлозин - селективный ингибитор глюкозо-натриевого симпортера 2 типа, оказывает положительное влияние на показатели почечной гемодинамики, в частности на индекс резистентности;

у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ревматических пороков сердца, было доказано, что стандартная терапия с применением селективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа — эмпаглифлозина достоверно снижает уровни интерлейкина-6 и α -фактора некроза опухоли, цистатина-С и КИМ-1, а также оказывает положительное влияние на показатели почечной гемодинамики.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что у больных с наличием ХСН развившемся на фоне ревматических пороков сердца и ишемической болезнью сердца, показатели внутривисочечной гемодинамики различаются друг от друга;

доказано, что у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца, тесно связаны с функциональным состоянием почечных клубочков и степенью повреждения канальцев, также от содержания в них провоспалительных цитокинов.

Достоверность результатов исследования обосновано применением в исследовании современных подходов и методов, обоснованностью теоретических данных и полученных результатов, методологической правильностью проведенных исследований, обработкой данных с использованием статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, сравнении результатов исследования с международными данными, одобрением анализов, выводов и полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования: научная значимость результатов исследования заключается в том, что показано, что у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца, большое значение имеет цистатин-С, КИМ-1, изменения в почечных канальцах, фактор некроза опухоли – α и интерлейкин-6, персистенция воспалительных процессов, оценка внутривисочечной гемодинамики, индекс резистентности.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что больным с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца, в результате назначения стандартного лечения селективного ингибитора глюкозо-натриевого переносчика 2-го типа эмпаглифлозина, позволяет избежать неприятных осложнений, снижает повторных госпитализаций в стационары и уменьшить возможную смертность.

Внедрение результатов исследований. Согласно письму №04/3226 от 1 апреля 2025 года Бухарского государственного медицинского института, достигнуты следующие научные новшества и эффективность:

социальная эффективность первого научного новшества: благодаря возможности раннего выявления гемодинамических изменений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, стало возможным снизить риск летального исхода, сократить сроки госпитализации и улучшить качество жизни больных. *Экономическая эффективность научного новшества:* на основании полученных показателей появилась возможность исключить проведение дополнительных обследований, а также заменить сложные и дорогостоящие диагностические методы оценкой по индексу резистентности. Это позволило сэкономить около 410 000 сумов на одного пациента. *Заключение:* ранние признаки гемодинамических изменений при хронической сердечной недостаточности, развивающейся на фоне ревматических пороков сердца, являются важным диагностическим показателем степени тяжести заболевания и способствуют повышению эффективности диагностики и лечения. В результате научной и экономической эффективности удалось повысить качество оказываемой медицинской помощи и существенно сократить расходы.

социальная эффективность второго научного новшества: предложенный диагностический метод позволяет специалистам выявлять повреждения канальцев на ранних стадиях и контролировать воспалительные процессы, что способствует улучшению образа жизни пациентов и снижению риска летального исхода. *Экономическая эффективность научного новшества:* вместо применения дорогостоящих и инвазивных методов для выявления патологий канальцев и клубочков стало возможным использовать маркеры, такие как КИМ-1 и цистатин-С, что обеспечило экономию в среднем 460 000 сумов на одного пациента. *Заключение:* Внедрение метода диагностики, основанного не только на стандартных показателях креатинина и СКФ, но и на молекулярных маркерах, открыло новый этап в диагностике и патогенетическом понимании хронической сердечной недостаточности. Данные диагностические критерии позволили определить, какая именно функция почек нарушена у больных с ХСН, развившейся на фоне ревматических пороков сердца, провести дифференциальную диагностику с ХСН ишемического генеза и выработать соответствующие эффективные принципы лечения. В результате научной и экономической эффективности повысилось качество медицинской помощи, а расходы значительно сократились.

Социальная эффективность третьего научного новшества: применение эмпаглифлозина позволило стабилизировать течение заболевания, сократить длительность пребывания в стационаре и улучшить качество жизни пациентов. Эти изменения помогли специалистам глубже понять патогенез воспалительных цитокинов и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности, развивающейся на фоне ревматических пороков сердца, что создало предпосылки для ранней диагностики и разработки эффективных методов лечения. *Экономическая эффективность научного новшества:* оценка почечной гемодинамики и воспалительных факторов у больных ХСН ревматического генеза позволила организовать целенаправленное лечение почечной дисфункции. Включение эмпаглифлозина

в стандартную терапию является не просто клинически эффективным решением, но и стратегическим подходом, обеспечивающим рациональное распределение ресурсов в системе здравоохранения. Такая модель лечения укрепила не только здоровье пациентов, но и экономическую устойчивость системы, обеспечив экономию около 520 000 сумов на одного пациента. *Вывод:* доказано значение ингибиторов натрий-глюкозного симпортера в кардиоренальном континууме, что подтвердило их эффективность не только при диабетической, но и при ревматической хронической сердечной недостаточности. В результате достигнута экономия до 520 000 сумов на одного пациента.

социальная эффективность четвертого научного новшества: снижение уровня воспалительных цитокинов, цистатина-С и KIM-1 под действием эмпаглифлозина представляет собой не просто достижение необходимых лабораторных результатов, но и стратегическую научную новизну с реальным социальным эффектом. Полученные результаты способствовали восстановлению физического состояния, психоэмоциональной стабильности и социальной активности пациентов. Благодаря анализу биомаркеров крови появилась возможность лучше понять патофизиологическую взаимосвязь между сердцем и почками, что позволило осуществлять ранний анализ, оперативно выявлять осложнённые состояния и индивидуализировать подход к лечению. *Экономическая эффективность научного новшества:* экономическая значимость данного научного результата выходит далеко за рамки сокращения сроков госпитализации или стоимости лекарственной терапии. Его практическая эффективность заключается в сохранении здоровья пациентов, экономии государственных бюджетных средств, обеспечении более быстрых и целенаправленных медицинских решений, а также в снижении социальных расходов, связанных с частыми обострениями заболеваний. В пересчёте на одного пациента экономический эффект составил 495 000 сумов. *Заключение:* впервые выявлены статистические и клинические взаимосвязи между лабораторно-инструментальными показателями, подтверждающими патогенетическую связь между сердцем и почками. Это позволило не только повысить эффективность терапии, но и прогнозировать возможные последствия заболевания в будущем. *Внедрение научного новшества в практику:* полученные результаты внедрены в практическую деятельность Бухарского городского медицинского объединения согласно приказу № 2111-2-42-ТБ/2024 от 14 ноября 2024 года, а также Навоийского областного многопрофильного медицинского центра — приказ № 65 от 29 ноября 2024 года. На основании протокола заседания Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 18/06 от 22 мая 2025 года получено заключение о внедрении результатов научно-исследовательской работы в медицинскую практику.

Апробация результатов исследования. результаты данного исследования обсуждены на 3 международных и 2 Республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 16 научных работ, из них 4 статьи опубликованы в

Республиканских и 1 зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РУз для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций. 6 статей в научных журналах с высоким импакт-фактором, из них 2 в республиканских и 4 в зарубежных изданиях, а также 5 тезисов, из них 2 опубликованы в республиканских и 3 в зарубежных сборниках.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 101 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность диссертационной работы, описываются цели и задачи, объект и предмет исследования, соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, приведены обзор зарубежной научной литературы по теме диссертации и научная новизна исследования, практические результаты, их достоверность, теоретическая и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, опубликованность, сведения о структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **«Анализ литературы»**, изложен анализ зарубежной и отечественной литературы. В данной главе подробно описывается текущее состояние и эпидемиология ХСН. На основе выводов, полученных по результатам ряда научных исследований доказано значение гемодинамических изменений в возникновении нарушений функции почек у больных ХСН, и роль цистатина-С, KIM-1, фактора некроза опухоли – α и интерлейкина-6. Наряду с этим освещены принципы ранней диагностики и современного лечения дисфункции почек у больных ХСН, определены комплекс проблем, не имеющих полного решения в этом направлении, требующих последовательных исследований, обоснована актуальность работы и важность изучения выбранной темы.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Материалы и методы исследования»**, приведены объект, и предмет исследования, а также использованные статистические методы. Исходя из поставленных целей и задач, проведено исследование среди больных с ХСН развившемся на фоне ревматических пороков сердца, находившихся на лечении в Бухарском областном многопрофильном медицинском центре в 2022 и 2023 годах.

Из их числа были отобраны больные, у которых показатели креатинина в сыворотке крови в течение последних 3-х месяцев были выше нормы, и рСКФ которые были рассчитаны с использованием этого показателя на объем тела $1,73 \text{ м}^2$, был в диапазоне 60-90 в минуту. Для реализации решения задач, поставленных в научной работе, исследовательская работа была выполнена следующим образом. Следуя вышеизложенному, в исследование были включены 100 больных с ХСН с их согласием, проходивших лечение в условиях стационара, и состоящих в последующем наблюдении. Первую группу составили 60 пациентов с хронической сердечной недостаточностью

(ХСН), развившейся на фоне ревматических пороков сердца: 30 больных с II функциональным классом (ФК) и 30 больных с III ФК по классификации NYHA. Вторую группу составили 40 пациентов с ХСН, возникшей вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ): 20 больных с II ФК и 20 больных с III ФК по классификации NYHA. В качестве контрольной группы были взяты под наблюдение 20 здоровых лиц. Средний возраст первой группы был равен $46,1 \pm 1,3$ годам, при этом мужчины составили 22 (36,6%), а женщины 38 (63,4%). Средний возраст второй группы был равен $56,1 \pm 1,5$ лет, из них мужчин было 25 (62,5%), и женщин 15 (37,5%). Средний возраст контрольной группы был равен $41,4 \pm 1,2$ года, из них мужчин было 10 (50 %) и 10 (50 %) женщин.

Третья глава диссертации, озаглавлена «Оценка почечной гемодинамики до и после лечения при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне ревматических пороков сердца, и изучение ее взаимосвязи с сердечной гемодинамикой и провоспалительными цитокинами». В данной главе изложены результаты, полученные при оценке показателей внутривисцеральной гемодинамики до и после лечения у больных, включенных в исследование. Кроме того, были изучены ряд других факторов, влияющих на внутривисцеральную гемодинамику. Для оценки гемодинамики почек больных, за основу были взяты гемодинамические изменения в основной, сегментарной и интерстициальной артериях. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показания почечной гемодинамики при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне ревматических пороков сердца и ишемической болезни сердца до лечения

Показатели доплерографии	Первая группа n=60	Вторая группа n=40	Контрольная группа n=20
Основная почечная артерия			
PSV (см/с)	$68,4 \pm 3,4^{***}$	$75,6 \pm 4,2^{**}$	$97,8 \pm 5,7$
EDV (см/с)	$17,6 \pm 1,1^{***}$	$21,92 \pm 2,5^*$	$34,3 \pm 3,8$
RI	$0,74 \pm 0,02^*$	$0,71 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,03$
Сегментарная артерия			
PSV (см/с)	$57,6 \pm 2,2^{***}$	$64,2 \pm 3,8^{***}$	$84,4 \pm 4,3$
EDV (см/с)	$8,9 \pm 1,0^{***###}$	$15,4 \pm 1,3^{**}$	$21,9 \pm 1,8$
RI	$0,84 \pm 0,03^{***#}$	$0,79 \pm 0,02^*$	$0,74 \pm 0,04$
Междолевая артерия			
PSV (см/с)	$49,5 \pm 1,1^{***###}$	$54,2 \pm 0,8^{***}$	$64,3 \pm 4,6$
EDV (см/с)	$3,96 \pm 0,4^{**#}$	$5,42 \pm 0,5^*$	$14,1 \pm 3,4$
RI	$0,92 \pm 0,04^{**}$	$0,90 \pm 0,03^*$	$0,80 \pm 0,04$

Примечание: PSV – скорость систолического кровотока, см/сек, EDV – скорость диастолического кровотока, RI-индекс резистентности. * - достоверность различий относительно контрольной группы: * - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$., *** - $p < 0,001$., # - достоверность различий относительно второй группы: # - $p < 0,05$., ## - $p < 0,01$., ### - $p < 0,001$.

Как приведено в таблице, при сравнительном изучении результатов, полученных в обеих группах, не было обнаружено достоверной разницы

($P > 0,05$) в показателях скорости кровотока в магистральных и сегментарных артериях.

Основной группе больных ХСН, привлеченных в исследование, было назначено стандартное лечение препаратом эмпаглифлозин, который включал ингибитор глюкозо-натриевого ко-транспортера 2-го типа, в течение шести месяцев. После проведенных лечебных процедур показатели почечной гемодинамики были повторно оценены с помощью доплерографии. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели почечной гемодинамики после лечения при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне ревматических пороков сердца и ишемической болезни сердца

Показатели доплерографии	Первая группа (больные с ХСН развившейся на фоне ревматик пороков сердца), n=60		Вторая группа (больные с ХСН развившейся на фоне ИБС и ГБ), n=40	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Главная почечная артерия				
PSV (см/с)	68,4±3,4	78,5±3,2*	75,6±4,2	82,4±3,6
EDV (см/с)	17,6±1,1	23,6±1,8**	21,92±2,5	26,4±1,6
RI	0,74±0,02	0,70±0,03	0,71±0,03	0,68±0,01
Сегментарная артерия				
PSV (см/с)	57,6±2,2	70,5±2,6***	64,2±3,8	76,4±3,1*
EDV (см/с)	8,9±1,0	16,9±1,1***	15,4±1,3	19,1±1,2*
RI	0,84±0,03	0,76±0,02*	0,79±0,02	0,75±0,03
Междолевая артерия				
PSV (см/с)	49,5±1,1	56,3±0,9***	54,2±0,8	60,5±1,0***
EDV (см/с)	3,96±0,4	9,8±0,3***	5,42±0,5	10,89±0,6***
RI	0,92±0,04	0,825±0,03*	0,90±0,03	0,82±0,02*

Примечание: PSV – скорость систолического кровотока, см/сек, EDV – скорость диастолического кровотока, RI-индекс резистентности. * - достоверность различий относительно показателей после лечения: * - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$., *** - $p < 0,001$.

Как приведено в таблице, после курса лечения в обеих группах наблюдались значительные положительные изменения. Несмотря на то, что индекс резистентности улучшился одинаково на 10% в обеих группах, достоверной разницы не наблюдалось ($p > 0,05$).

Полученные положительные результаты обусловлены тем, что ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа оказывают стабилизирующее действие на почечную гемодинамику, не только на функциональное состояние сердца и обмен глюкозы, но и непосредственно уменьшают процесс отека в почечных клубочках, вызывая положительные изменения в ренин-ангиотензиновой системе.

На следующем этапе нашего исследования мы сравнительно изучили корреляционную взаимосвязь гемодинамики почек больных ХСН развившемся на фоне ревматических пороков сердца и ишемической болезни сердца с функциональным состоянием клубочков и с маркерами воспаления. Была выявлена умеренно сильная отрицательная корреляционная связь между

фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,486$, $p<0,001$) и рСКФ ($r=-0,535$, $p<0,001$) с индексом резистентности, одним из основных показателей почечной гемодинамики, у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца (рисунок 1).

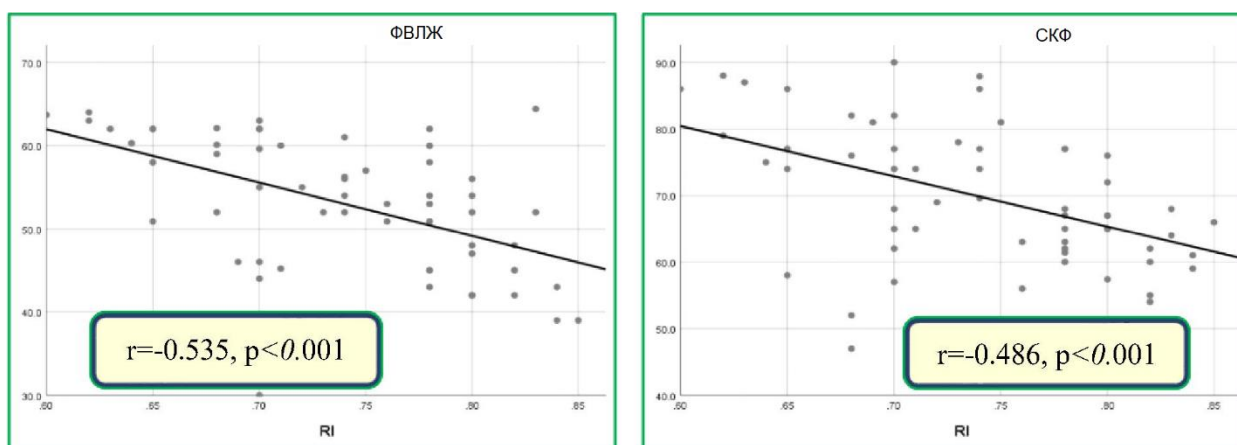


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь индекса резистентности (RI) почечных сосудов с фракцией выброса левого желудочка и скоростью клубочковой фильтрации при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне ревматических пороков сердца.

Как приведено на рисунке, снижение фракции выброса крови левого желудочка у больных с ХСН вызывает повышение сосудистой резистентности за счет усиления гипоксических процессов в почках. В результате, эти процессы влияют на деятельность нефронов и приводят к их гибели. Это проявляется повышением уровня почечных маркеров в крови и в виде снижения рСКФ.

Между индексом резистентности, и воспалительными цитокинами, в частности, с КИМ 1 были отмечены сильные ($r=0,640$, $p<0,001$), с цистатином-С умеренно сильные ($r=0,575$, $p<0,001$), с ФНО - альфа ($r=0,372$, $p<0,05$) и ИЛ 6 ($r=0,432$, $p<0,01$) слабые корреляционные связи (рисунок 2).

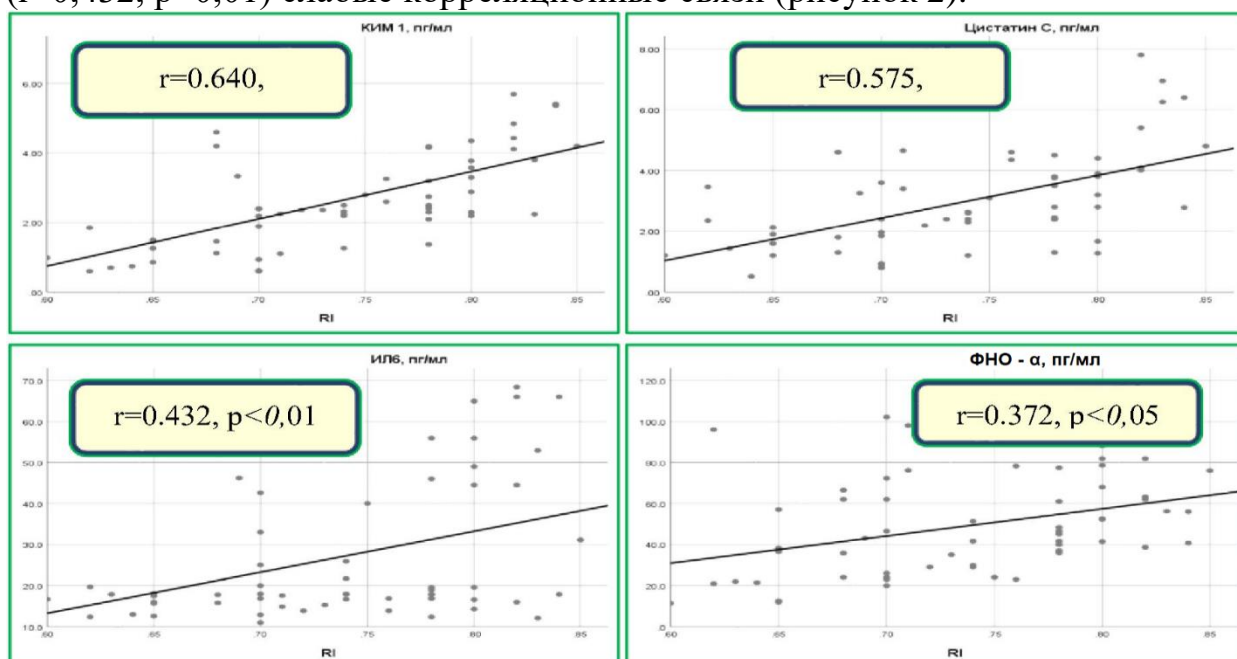


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь индекса резистентности (RI) с провоспалительными цитокинами при хронической сердечной недостаточности, развившейся на почве ревматических пороков сердца

Также ниже приведены результаты корреляционного анализа, полученные у больных второй группы в нашем исследовании, а именно у больных с наличием ХСН, развившейся на фоне ИБС и ГБ. Была обнаружена сильная корреляционная связь ($r=-0,621$, $p<0,001$) между фракцией выброса крови левого желудочка и индексом резистентности, являющейся одним из основных показателей почечной гемодинамики, и умеренно сильная отрицательная корреляционная связь ($r=-0,419$, $p<0,01$) с рКФТ у больных с наличием ХСН, развившимся на фоне ИБС и ГБ (рисунок 3).

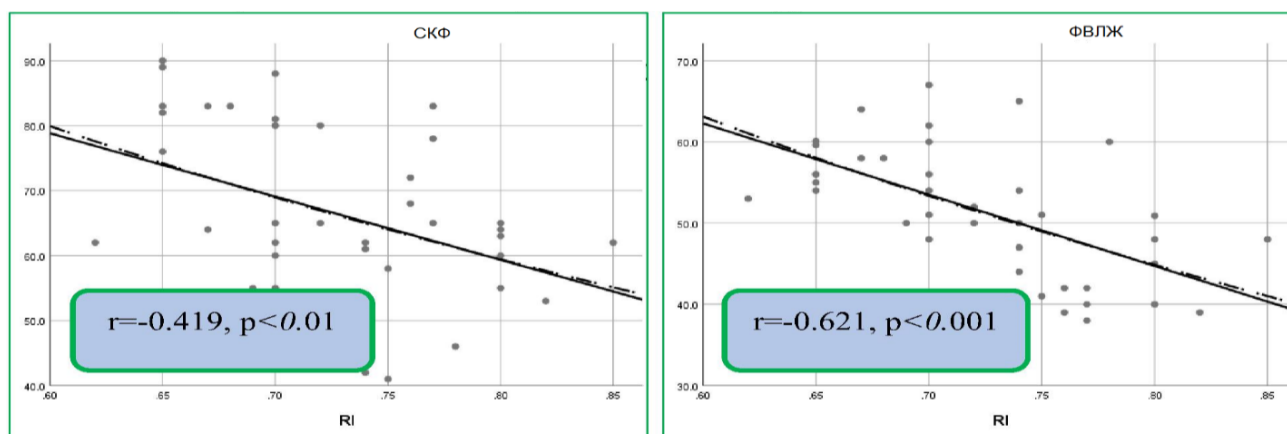


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь индекса резистентности (RI) при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне ишемической болезни сердца, с фракцией выброса крови левого желудочка и рассчитанной скоростью фильтрации крови.

В этой группе больных не было обнаружено корреляции систолической скорости кровотока с фракцией выброса крови из левого желудочка и рСКФ. Из воспалительных цитокинов была отмечена умеренно сильная взаимосвязь с КИМ 1 ($r=-0,423$, $p<0,01$) и слабая отрицательная корреляция с цистатином С ($r=-0,362$, $p<0,01$), ФНО альфа ($r=-0,346$, $p<0,01$), а также с ИЛ 6 ($r=-0,379$, $p<0,01$). Не было обнаружено корреляционных связей между диастолической скоростью кровотока и фракцией выброса крови из левого желудочка и рСКФ. Из воспалительных цитокинов только с КИМ 1 ($r=-0,498$, $p<0,001$) выявлена умеренно сильная отрицательная корреляционная связь (рисунок 4).

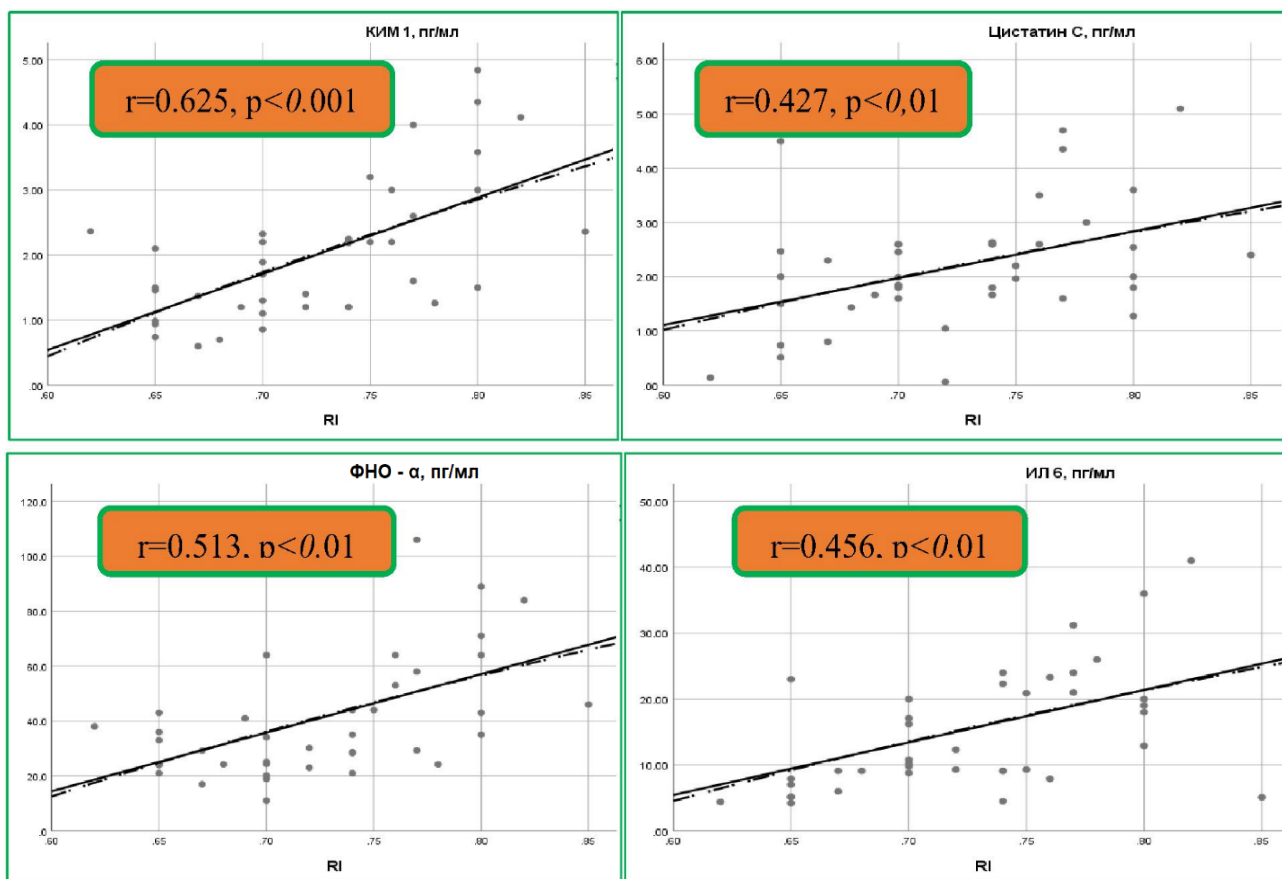


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь индекса резистентности (RI) с провоспалительными цитокинами при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне ишемической болезни сердца.

Проведенный корреляционный анализ подтверждает, что длительные воспалительные процессы у больных с ХСН развившейся на фоне ревматических пороков сердца и ИБС негативно влияют на гемодинамику почек и их функциональное состояние.

В четвёртой главе диссертации, озаглавленной «Влияние комплексных лечебных процедур на функциональное состояние почек и воспалительные процессы у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца», проанализированы показатели традиционных биохимических методов исследования, используемые при оценке функции почек, то есть цистатина-С, рассчитанной СКФ, маркеров воспаления КИМ-1, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6 до и после процедур. При оценке влияния эффективности лечения на рСКФ у наблюдаемых больных использованы показатели цистатина С в крови. Изменение показателей цистатина С в сыворотке крови у больных после лечебных процедур показано на рисунке 5.

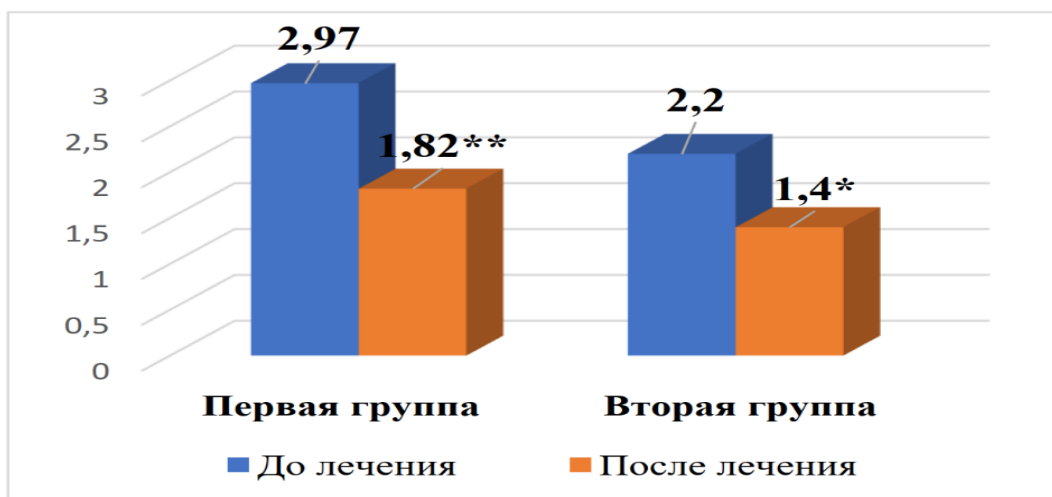


Рис 5. Показатели цистатина С до и после лечебных процедур, проведенных у больных, находящихся под наблюдением.

Примечание: *-достоверность различий по сравнению с показателями после лечения: - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$., *** - $p < 0,001$.

Ниже на рисунке 6 приведена СКФ через шесть месяцев после лечения в основной группе больных, в составе стандартного лечения получавших препарат эмпаглифлозин, содержащий ингибитор глюкозо-натриевого ко-транспортера 2-го типа.

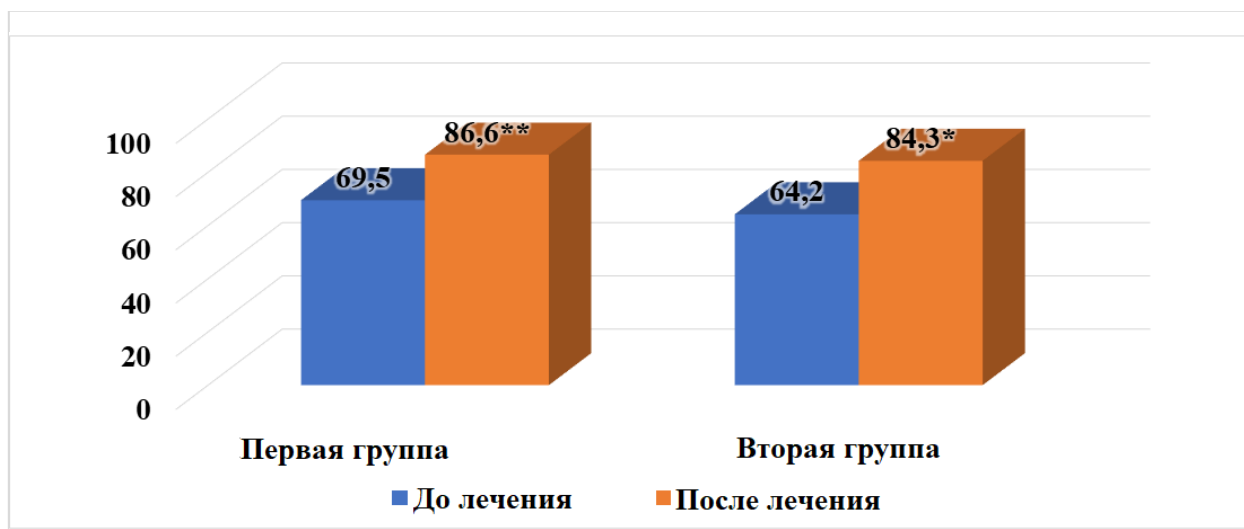


Рис. 6. Показатели рассчитанной скорости клубочковой фильтрации наблюдаемых больных после проведенных лечебных процедур.

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с показателями после лечения: * - $p < 0,05$., ** - $p < 0,01$., *** - $p < 0,001$.

Как показано на рисунке, в первой группе показатель рСКФ достоверно повысился до $86,6 \pm 6,9$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ после шести месяцев лечения ($p < 0,01$). У больных с прогрессирующей ХСН на фоне ИБС было достигнуто достоверное улучшение ($p < 0,05$) до $84,3 \pm 5,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. В течение шестимесячного наблюдения в контрольной группе, т.е. у здоровых лиц, рСКФ остался практически неизменным, при этом до наблюдения он составил $96,4 \pm 10,8$ и $95,3 \pm 9,1$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ через шесть месяцев.

Показатели КИМ1 в сыворотке крови до лечения составили $2,63 \pm 0,18$ и $2,01 \pm 0,16$ пг/мл в первой и второй группах соответственно, и при проведении

сравнительного исследования была обнаружена достоверная разница ($p < 0,05$). Эти изменения подтверждают длительность воспалительных процессов у больных ревматизмом. После лечебных процедур показатели КИМ1 в первой группе снизились в 1,5 раза с $2,63 \pm 0,18$ до $1,74 \pm 0,2$ пг/мл, причем была отмечена высокая достоверная разница ($p < 0,001$). Во второй группе, однако, была обнаружена достоверная разница ($p < 0,05$) с $2,01 \pm 0,16$ до $1,42 \pm 0,2$ пг/мл, снизившаяся на 1,3.

Корреляционные связи между КИМ1 и другими показателями были изучены в основном у больных с ХСН, которые развились на фоне ИБС. Но эти взаимосвязи у больных с ХСН, которые развились на фоне ревматических пороков сердца не были зафиксированы в литературе, которую мы изучали. Имея это в виду, мы изучали не только внутривисцеральную гемодинамику, но и другие показатели, в частности, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, фракцию выброса левого желудочка, как мы приводили это в третьей главе. На рисунке 7 показана корреляционная взаимосвязь между КИМ1 и цистатином С у больных обеих групп. Известно, что показатели цистатина С в крови считаются одним из маркеров повреждения клубочков и при определении его скорости имеют ряд преимуществ перед креатинином. Изучение взаимосвязи между этими двумя маркерами дает возможность подтвердить, что патологические процессы в почках являются общими.

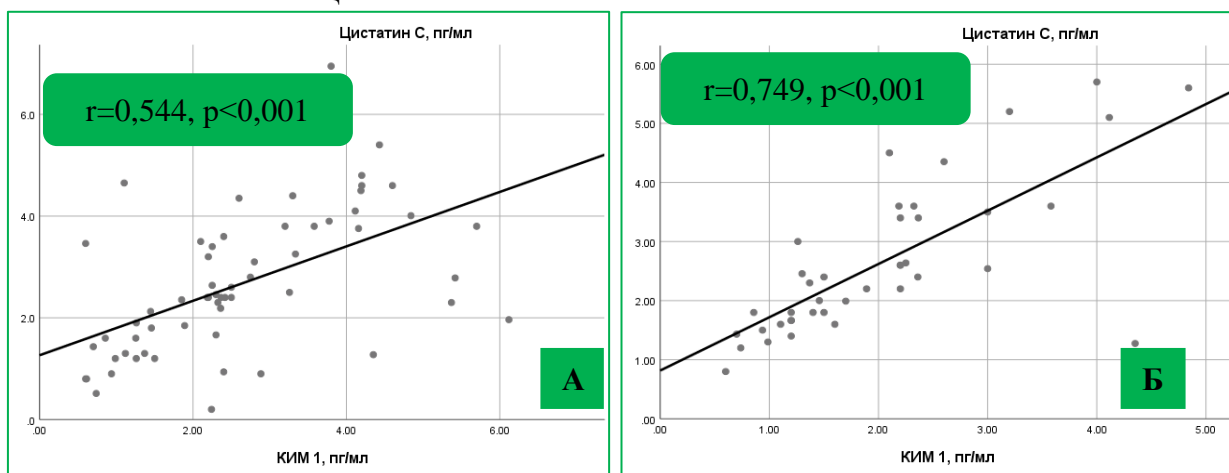


Рис.

7. У больных с хронической сердечной недостаточностью, развивающейся на фоне ревматических пороков сердца (А) и ишемической болезни сердца (Б), взаимосвязь КИМ1 с цистатином С.

Как показано на рисунке выше, умеренно сильная положительная корреляционная связь ($r=0,544$, $p < 0,001$) между КИМ1 и цистатином С в крови была отмечена у больных с ХСН, развившимся на фоне ревматических пороков сердца. Во второй группе была выявлена сильная положительная корреляция ($r=0,749$, $p < 0,001$).

В многочисленных исследованиях доказано, что при определении скорости клубочковой фильтрации с помощью цистатина С возраст, пол, масса тела и ряд других показателей не оказывают отрицательного влияния на ее изменение, в отличие от креатинина. По этой причине мы выявили рСКФ у больных,

изученных с использованием цистатина С, и степень его взаимосвязи с КИМ1 показана на рисунке 8.

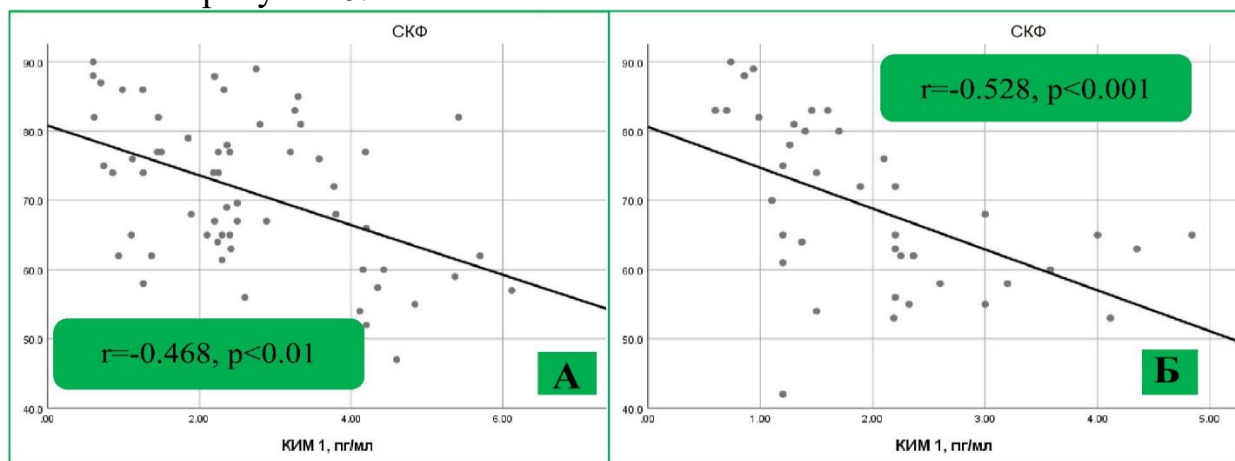


Рис.8. Взаимосвязь рассчитанной скорости клубочковой фильтрации, с КИМ 1, у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ревматических пороков сердца (А) и ишемической болезни сердца (Б).

На следующем этапе были оценены корреляционные связи между КИМ1 и провоспалительными цитокинами интерлейкином 6 и фактором некроза опухоли альфа. Корреляция КИМ1 с фактором некроза опухоли альфа у больных с хронической сердечной недостаточностью развившихся на фоне ревматических пороков сердца, и ИБС. Умеренно сильная положительная корреляционная связь была также обнаружена между КИМ1 и ФНО альфа у больных с ХСН, у которые развились на фоне ревматических пороков сердца ($r=0,624$, $p<0,001$), и у больных, у которых развились на основе ИБС ($r=0,533$, $p<0,01$).

Сильная положительная корреляционная связь между КИМ1 и интерлейкином-6 ($r=0,634$, $p<0,001$) также была обнаружена у больных с ХСН, развившимся на основе ревматических пороков сердца, и у больных, развившихся на основе ИБС ($r=0,460$, $p<0,05$) положительная корреляционная взаимосвязь. Выявленные показатели считаются одним из признаков подтверждающих активность существующего патологического процесса в проксимальных почечных канальцах при ХСН развившемся в основе ревматических пороков, показателем которого является интерлейкин-6, который считается одним из выраженных маркеров воспалительного процесса.

Также у наблюдаемых больных была изучена корреляционная взаимосвязь между фракцией выброса левого желудочка и КИМ 1. Ее результаты позволяют оценить функциональное состояние сердца и взаимодействие между проксимальными почечными канальцами. Выявленные показатели приведены на рисунке 9.

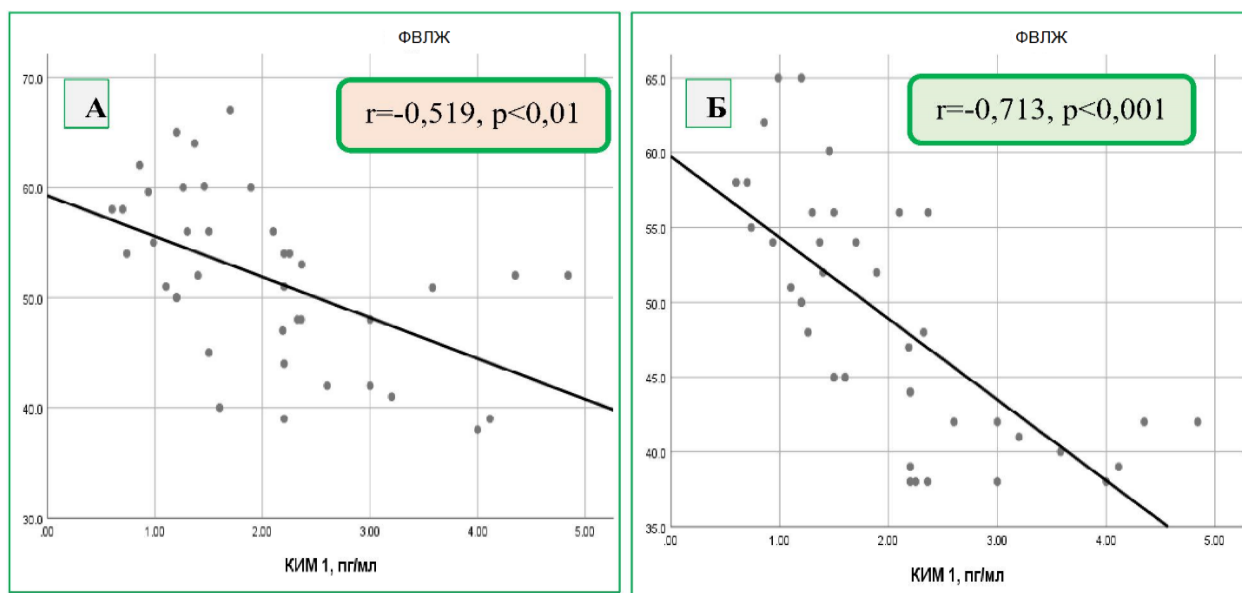


Рис. 9. Взаимосвязи между фракцией выброса крови левого желудочка и КИМ1 больных с наличием хронической сердечной недостаточности, развивающейся на фоне ревматических пороков сердца (А) и ишемической болезни сердца (Б).

Это подтверждает, что у больных второй группы изменения показателей кровотока выражены сильнее, чем в первой группе, и, как следствие, изменения в почечных протоках отчетливо проявляются в виде КИМ 1. Полученные результаты подтверждают, что гипоксические процессы также играют ведущее место в развитии дисфункции почек, в частности изменений в канальцах при ХСН, развившемся в основе ревматических пороков которые, но они имеют ведущее значение у больных, которые развились в основе ИБС.

ВЫВОДЫ

Были сделаны следующие выводы на основе результатов, полученных в ходе нашего научного исследования на тему «Дисфункция почек при хронической сердечной недостаточности, развившейся на основе ревматических пороков сердца, и оценка воздействия на нее глифлозинов».

1. Индекс резистентности (RI), который считается основным показателем почечной гемодинамики у больных, привлеченных в исследование, в первой группе в главной, сегментарной и междолевой почечных артериях было равно $0,74 \pm 0,02$, $0,84 \pm 0,03$, $0,92 \pm 0,04$ соответственно, во второй группе $0,71 \pm 0,03$, $0,79 \pm 0,02$, $0,90 \pm 0,03$, также в контрольной группе $0,65 \pm 0,03$, $0,74 \pm 0,04$, $0,80 \pm 0,04$. При сравнении с контрольной группой были отмечены достоверные различия ($p < 0,01$). Показатели в сегментарных и междолевых артериях были выше в первой группе по сравнению со второй ($p < 0,05$).

2. При хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне ревматических пороков сердца, выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между почечно-сосудистой RI фракцией выброса крови левого

желудочка ($r=-0,535$, $p<0,001$) и расчетной скоростью фильтрации клубочков ($r=-0,486$, $p<0,01$), положительная с КИМ 1 ($r=0,640$, $p<0,001$). Эти показатели во второй группе были равны $r=-0,621$, ($p<0,001$), $r=-0,419$, ($p<0,001$) и $r=0,625$, ($p<0,001$) соответственно.

3. Показатели КИМ-1, которые считаются достоверными маркерами повреждения проксимальных почечных канальцев, составили $2,63\pm 0,18$ и $2,01\pm 0,16$ пг/мл в первой и второй группах соответственно ($p<0,05$). Эти изменения подтверждают скрытое течение воспалительных процессов в течение длительного времени у больных ревматизмом. После лечебных процедур показатели улучшились до $1,74\pm 0,2$ пг/мл в первой группе, в 1,5 раза ($p<0,001$), и $1,42\pm 0,2$ пг/мл во второй группе, в 1,3 раза ($p<0,05$). Это подтверждает положительное влияние ингибиторов глюкозо-натриевого ко-транспортера 2-го типа на изменения в проксимальных почечных канальцах.

4. В первой и второй группах наблюдаемых больных наблюдалась положительная корреляция между КИМ-1 с цистатином-С $r=0,544$ ($p<0,001$) и $r=0,749$ ($p<0,001$) соответственно, ФНО альфа $r=0,624$ ($p<0,001$) и $r=0,533$ ($p<0,01$), с интерлейкин-6 $r=0,634$ ($p<0,001$) и $r=0,460$, ($p<0,05$), отрицательная корреляция между КИМ-1 и расчетной скорости фильтрации клубочков $r=-0,468$ ($p<0,01$) и $r=-0,528$ ($p<0,001$) и фракции выброса крови левого желудочка $r=-0,519$ ($p<0,01$) и $r=-0,713$ ($p<0,001$). Полученные результаты подтверждают, что в первой группе занимают ведущее место воспалительные процессы в канальцах, а во второй гипоксические изменения.

5. Положительные результаты, полученные после стандартного лечения селективным ингибитором глюкозо-натриевого переносчика 2-го типа эмпаглифлозином у больных с ХСН на почве ревматических пороков сердца, проявляются положительным влиянием препарата не только на функциональное состояние сердца, но и непосредственно на воспалительные процессы и почечную гемодинамику. На это указывают достоверное ($p<0,001$) снижение уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа после лечения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 FOR THE AWARDING
OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI IBN SINA**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI IBN
SINA**

KHOTAMOVA RAYKHON SULAYMONOVNA

**RENAL DYSFUNCTION IN CHRONIC HEART FAILURE DEVELOPED
BASED ON RHEUMATIC HEART DISEASES AND ASSESSMENT OF THE
IMPACT OF GLIFLOSINS ON IT**

14.00.05 – Internal diseases

ABSTRACT

Doctor of Philosophy (PhD) dissertations in medical sciences

Bukhara – 2025

The topic of the dissertation of the Doctor of Medical Sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2024.3.PhD/Tib4863

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is posted on the web page of the scientific council (www.bsmi.uz) and on the information and educational portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor

Tosheva Khakima Bekmurodovna
Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor

Official opponents

Jarilkasinova Gaukhar Janizakovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Jabborov Ozimbay Otakhanovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization

Kuban State Medical University

The defense of the dissertation will take place "28" October 2025 at 12³⁰ hours at a meeting of the scientific council DSc .04/30. 04.2022. Tib .93.02 at the Bukhara State Medical Institute . (Address: 200118 , Bukhara city, Gijduvan str 23. Tel./fax: (+99865)223-00-50; e-mail: buhme@mail.ru).

The doctoral dissertation can be found at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under №. 145). Address: 200118 , Bukhara city. Gijduvan str 23. Tel./fax: (+99865) 223-00-50.

The abstract of the dissertation was sent out "21" October 2025.
(Register of mailing protocol №. ___ dated "13" October 2025).



[Handwritten signature]

D.T.Khodzhieva

Chairman of the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor

N.Sh.Akhmedova

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Awarding of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor

G.A.Ikhtiyarova

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor

INTRODUCTION (PhD Dissertation Abstract)

Relevance and Significance of the Dissertation Topic. Chronic heart failure (CHF) is one of the most common clinical syndromes worldwide. As the final stage of a number of cardiovascular and systemic diseases, CHF remains one of the leading causes of mortality and disability. The prevalence of CHF ranges from 1 to 2% (5–10 individuals per 1,000 population) in European countries, with more than 10% of cases observed among individuals over the age of 70. Currently, more than 23 million people suffer from this serious complication. According to various studies, the prevalence of CHF in 2020 was reported to be 2.4–2.6% in the United States, 1.3–3.5% in China, and 1.3–4.0% in Europe, including 4.0% in Germany and 2.2% in Sweden.¹

In the context of CHF, the progressive deterioration of kidney function is one of the main causes of mortality worldwide. When these two processes develop simultaneously, the condition is referred to as cardiorenal syndrome. Hemodynamic changes, neurohormonal activation, endothelial dysfunction, atherosclerosis, inflammation, oxidative stress, and various other mechanisms play significant roles in the development of cardiorenal syndrome (Резник Е.В., Никитин И.Г., 2019).

Several studies have noted that, in addition to ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (AH), rheumatic heart defects also exert a significant influence on the progression of CHF. Various sources indicate that the prevalence of CHF in this patient group ranges from 4% to 14%. Notably, in the observations of renowned researcher J. McMurray and colleagues (2011), who specializes in CHF research in Scotland, it was found that 8% of CHF cases developed as a result of rheumatic heart defects.

In our country, large-scale measures are being implemented to provide high-quality specialized care to the population and to introduce high-tech methods into practical medicine. Key objectives include “...improving the effectiveness, quality, and accessibility of medical services in our republic, as well as introducing high-tech methods for early diagnosis and treatment of diseases, establishing patronage services, supporting healthy lifestyles, and preventing diseases...”². In recent years, extensive work has been carried out among the population to provide quality medical care to patients with chronic heart failure (CHF) and cardiorenal syndrome. Based on this, it is necessary to conduct more comprehensive studies on the early diagnosis of kidney changes in patients with CHF and to determine appropriate treatment strategies.

This dissertation research to some extent contributes to the implementation of the objectives outlined in Presidential Decree No. UP-60 dated January 28, 2022, “On the Development Strategy of New Uzbekistan for 2022–2026,” the Presidential

Decree of the Republic of Uzbekistan dated November 12, 2020, as well as Resolutions No. PP-5124 dated May 25, 2021, “On Additional Measures for the Comprehensive Development of the Healthcare Sector,” and No. PP-4891 dated November 12, 2020, “On Additional Measures to Ensure Public Health Through Further Increasing the Efficiency of Medical Prevention Efforts,” as well as other regulatory legal documents adopted in this field.

The purpose of the study: to study renal dysfunction in chronic heart failure, developed due to rheumatic heart disease, and the effect of empagliflozin - selective inhibitors of glucose-sodium co-transporter type 2 based on complex treatment of chronic heart failure.

Research objectives:

assessment of renal hemodynamics in patients with chronic heart failure that developed against the background of rheumatic heart defects;

to study the correlation between renal hemodynamics and the main markers of cardiac and renal dysfunction in patients with chronic heart failure that developed against the background of rheumatic heart disease;

assessment of the degree of damage to the renal tubules using KIM-1 in patients with chronic heart failure that developed against the background of rheumatic heart defects;

to study the correlation between cytokines, glomerular filtration rate, left ventricular ejection fraction and KIM-1 indicators in patients with chronic heart failure due to rheumatic heart defects;

studying the effect of standard therapy containing empagliflozin, a selective inhibitor of glucose-sodium symporter type 2, on renal hemodynamics, cytokines, cystatin-C and KIM levels in CHF developed against the background of rheumatic heart disease.

The scientific novelty of the study is as follows:

comparative studies have demonstrated alterations in intrarenal hemodynamics, and it has been proven that patients with chronic heart failure (CHF) developing on the background of rheumatic heart disease exhibit a higher resistance index;

for the first time, the significance of the biomarker KIM-1 in determining the degree of tubular injury in patients with CHF associated with rheumatic heart disease has been established;

it has been demonstrated that in CHF resulting from rheumatic heart disease, standard therapy containing empagliflozin — a selective sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor — exerts a positive effect on renal hemodynamic parameters, in particular on the resistance index;

in patients with CHF secondary to rheumatic heart disease, it has been confirmed that standard therapy with the use of the selective SGLT2 inhibitor empagliflozin significantly reduces the levels of interleukin-6, tumor necrosis factor- α , cystatin-C, and KIM-1, as well as has a beneficial effect on renal hemodynamic parameters.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Гадаева Н.А., Тошева Х.Б., Хотамова Р.С., Ревматик нуқсонлар натижасида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида КИМ-1 ва унинг буйрак дисфункцияси маркерлари билан боғлиқлик даражаси // Тиббиётда янги кун. 1 (75) 2025. 20.12.2024. бет 224-232. (14.00.00; №22)

2. Хотамова Р.С., Тошева Х.Б., Сурункали юрак етишмовчилигида буйрак дисфункциясини баҳолаш ва КИМ-1 нинг аҳамияти // Тиббиётда янги кун. 1 (75) 2025. 3.01.2025. бет 144-152. (14.00.00; №22)

3. Тошева Х.Б., Хотамова Р.С., Гадаева Н.А., Ревматик нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар гемодинамикаси // Tibbiyotda yangi kun. 1 (75) 2025. 10.01.2025. 96-106 p. (14.00.00; №22)

4. Tosheva Kh.B., Khotamova R.S., Gadaeva N.A., Evaluation of Renal Hemodynamics and the Effect of Empagliflozin on It in Chronic Heart Failure of Various Etiologies // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 27.01.2025. 219-227 p. (14.00.00; №2)

5. Тошева, Х. Б., Хотамова, Р. С. (2025). Ревматик ва ишемик СЮЕда буйраклар дисфункцияси: КИМ-1 маркерининг ўрни ва даволаш имкониятлари. // Илмий ва innovatsion terapiya. №2 (Июнь) 2025. 05.05.2025. 4-16 p. (14.00.00; №22)

II бўлим (II часть; II part)

6. Хотамова Р.С. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ва унга эмпаглифлозин (диампа)нинг таъсирини баҳолаш // Journal of Healthcare and Life-Science Research. - №12. – с.107 – 112

7. Хотамова Р.С. Оценка почечной дисфункции и влияние глифлозинов на хроническую сердечную недостаточность, развившуюся на почве ревматических пороков сердца // Eurasian journal of academic research eurasian journal of academic research. – 2022 №13. – p.1536-1543

8. Khotamova R. S. Renal dysfunction assessment and impact gliflosin on chronic heart insufficiency developing on the soil rheumatic heart disease // Analytical Journal of Education and Development. – 2023 №5. – p.536-542

9. Хотамова Р.С. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ва унга глифлозинларнинг таъсирини баҳолаш // International Conference of Artificial Intelligiance on Science and Education (New York, USA). (Oct 4, 2023) – 2023. бет 155-156.

10. Хотамова Р.С. Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ва унга

эмпаглифлозин (диампа)нинг таъсирини баҳолаш // Ta'lim va innovatsion tadqiqotlar ilmiy va ilmiy texnik onlayn konferensiya. (New York , USA). (Oct 4, 2023) – 2023. бет 155-156.

11. Хотамова Р.С. Оценка нарушения функции почек при хронической сердечной недостаточности и влияние на нее глифлозинов // Miasto Przyszłości Kielce - 2024. - с.828 - 832

12. Хотамова Р.С. Дисфункцию почек при хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне ревматических пороков сердца и оценка влияния на нее глифлозинов // Amaliy va tibbiyot fanlari. – 2024 №3. – с.486-488

13. Хотамова Р.С. Оценка нарушения функции почек и влияние глифлозинов на хроническую сердечную недостаточность, развившуюся на почве ревматических пороков сердца // Research journal of trauma and disability studies. – 2024 №6. - с.164-168

14. Тошева Х.Б., Хотамова Р.С. Ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункциясини баҳолаш // Xalq tabobati va zamonaviy tibbiyot, yangi yondashuvlar va dolzarb tadqiqotlar ilmiy amaliy onlayn konferensiya. <http://conf.sciencebox.uz/> 2025. бет 3-4

15. Тошева Х.Б., Хотамова Р.С. Оценка Нарушения функции почек при хронической сердечной недостаточности, вызванной ревматическим заболеванием сердца // International Congress on Biological, Physical And Chemical Studies. 2025. с. 18-19

16. Tosheva Kh.B., Khotamova R.S. Evaluation of Renal Dysfunction in Chronic Heart Failure Caused by Rheumatic Heart Disease // International Congress on Biological, Physical And Chemical Studies. 2025. p. 20-21

17. Хотамова Р.С. Ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ва unga глифлозинларнинг таъсирини баҳолаш // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi guvohnoma. - 06.06.2024 № DGU 40116

18. Хотамова Р.С., Тошева Х.Б. Ревматик юрак нуқсонлари негизда ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида ренал дисфункция маркерлари ва буйраклар гемодинамик алгоритми: Услубий тавсиянома. – Бухоро, 2024. – 36 бет

Avtoreferat “Rahmonov Hakimjon Qahramon o‘g‘li” YaTT tahrirdan o‘tkazildi
hamda o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlarning mosligi tekshirildi.



Bosishga ruxsat etildi: 06.10.2025 yil. Bichimi 60x84 1/16,
«Times New Roman» garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 3,2. Adadi: 50 nusxa. Buyurtma №50.
Guvohnoma №1331551. 02.02.2021.

“Rahmonov Hakimjon Qahramon o‘g‘li” YaTTda chop etildi.
Buxoro viloyati, Buxoro shahri, Navoiy shox ko`chasi 15-uy