

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**МУСТАФАЕВА МАЛИКА РУСТАМОВНА**

**КОНТРАСТ ИНДУЦИРЛАНГАН НЕФРОПАТИЯ ЎТКАЗГАН  
БЕМОРЛАРДА СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ  
РИВОЖЛАНИШИНИ БАШОРАТЛАШНИНГ КЛИНИК-  
ЛАБОРАТОР ЖИХАТЛАРИ**

**Монография**

**Бухоро-2026**

**Мустафаева Малика Рустамовна**

Контраст индуцирланган нефропатия ўтказган беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини башоратлашнинг клиник-лаборатор жихатлари [матн], монография/ Мустафаева Малика Рустамовна / Бухоро–2026.–120 б.

**Муаллиф:**

**Мустафаева Малика Рустамовна**- тиббиёт фанлари номзоди (PhD), Бухоро давлат тиббиёт институти, факултет ва госпитал терапия кафедраси ассистенти

**Такризчилар:**

1. **Абдуллаев Равшанбек Бабажонович** - Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ички касалликлар, реабилитология ва халқ таъбири кафедраси профессори, тиббиёт фанлари доктори.
2. **Ахмедова Нилуфар Шариповна** - Бухоро давлат тиббиёт институти гематология ва клиник лаборатория, нефрология ва гемодиализ кафедраси мудири профессор. тиббиёт фанлари доктори.

*Ушбу монографияда контраст индуцирланган нефропатия ўтказган беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини башоратловчи эрта ва кечги предикторларини ўрганиш ва таъхислаш алгоритми келтирилган. Шунингдек, ушбу монографияда бошқа муаллифларнинг контраст индуцирланган нефропатиядан кейин сурункали буйрак касаллиги ривожланиши муаммоларига бағишланган илмий ишларининг батафсил шарҳлари ва таъхили баён қилинган. Монографиядан тиббиёт институтлари талабалари, клиник ординаторлар, магистрлар, терапевт ва интервенцион кардиологлар учун муҳим қўлланма сифатида амалиётда фойдаланиш мумкин.*

**Мустафаева Малика Рустамовна**

Мустафаева Малика Рустамовна Клинико-лабораторные аспекты прогнозирования развития хронической болезни почек у больных с контраст-индуцированной нефропатией. [текст]: монография/ Мустафаева Малика Рустамовна/ Бухара–2026.-120 с.

**Автор:**

**Мустафаева Малика Рустамовна**- кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии Бухарского государственного медицинского института.

**Рецензенты:**

1. **Абдуллаев Равшанбек Бабаджонович** - профессор кафедры внутренних болезней, реабилитологии и народной медицины Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии, доктор медицинских наук.
2. **Ахмедова Нилуфар Шариповна**-зав.кафедры гематологии и клинической лаборатории,нефрологии и гемодиализа Бухарского государственного медицинского института,проф. доктор медицинских наук.

*В данной монографии представлен алгоритм изучения и диагностики ранних и поздних предикторов, прогнозирующих развитие хронической болезни почек у пациентов, перенесших контраст индуцированную нефропатию.Также в данной монографии представлен подробный обзор и анализ научных работ других авторов, посвященных проблемам развития хронической болезни почек после контраст индуцированной нефропатии. Монография может быть использована на практике как важное пособие для студентов медицинских институтов, клинических ординаторов, магистров, терапевтов и интервенционных кардиологов.*

**Mustafaeva Malika Rustamovna**

Clinical and laboratory aspects of predicting the development of chronic kidney in patients with nephropathy [text]: monograph/ Mustafaeva Malika Rustamovna / Bukhara–2026.-120 p.

**Author:**

**Mustafaeva Malika Rustamovna**- Candidate of Medical Sciences , assistant of the Department of Faculty and Hospital Therapy of Bukhara State Medical Institute

**Reviewers:**

1. **Abdullaev Ravshanbek Babadzhonovich** - Professor of the Department of Internal Diseases, Rehabilitation and Traditional Medicine of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Doctor of Medical Sciences.
2. **Akhmedova Nilufar Sharipovna** - Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor of Department of Hematology and clinical laboratory, hemodialysis and nephrology at the Bukhara State Medical Institute.

*This monograph presents an algorithm for studying and diagnosing early and late predictors of the development of chronic kidney disease in patients who have undergone contrast-induced nephropathy. This monograph also provides a detailed review and analysis of scientific works by other authors dedicated to the problems of developing chronic kidney disease after contrast-induced nephropathy. The monograph can be used in practice as an important guide for students of medical institutes, clinical residents, masters, therapists and intervention cardiologists.*



## ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

КИН	Контраст индуцирланган нефропатия
ПКИ	Перкутан коронар интервенция
МАУ	Микроальбуминурия
ЖССТ	Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
СБК	Сурункали буйрак касаллиги
БКФТ	Буйрак коптокча филтрация тезлиги
Cr	Креатинин
ЎБШ	Ўткир буйрак шикастланиши
КТ	Компютер томография
Sys C	Цистатин С
МАУ	Микроальбуминурия
КИМ	Буйрак шикастланиш молекуласи
TGF- $\alpha$	Ўзгарувчан ўсиш омили
TGF- $\beta$	Ўзгарувчан ўсиш омили

## Кириш

Замонавий клиник амалиётда рентгенологик ва ангиографик текширувлар ҳамда интервенцион процедураларда йодли контраст моддалардан кенг фойдаланиш натижасида контраст индуцирланган нефропатия (КИН) нефрологик ва кардиологик амалиётда энг долзарб асоратлардан бирига айланди. Айниқса, кардиология, онкология, неврология ва нефрология соҳаларидаги беморларда контраст моддаларни қайта-қайта қўллаш буйрак функциясига сезиларли таъсир кўрсатади. Илмий маълумотларга кўра, КИНнинг ривожланиш частотаси турли гуруҳларда 2,5% дан 25% гача етиб, юрак-қон томир патологияси, қандли диабет, гипертензия ва сурункали буйрак касаллиги (СБК) мавжуд беморларда бу кўрсаткич 30–40% гача ўсиши мумкин (McCullough, 2021; KDIGO, 2023). КИН, аслида, контраст модданинг нефротоксик таъсири натижасида юзага келадиган ўткир буйрак шикастланиши (ЎБЕ) нинг махсус шакли бўлиб, унинг асосида буйрак қон айланишининг қисқариши, оксидланиш стрессининг ортиши, эндотелиал дисфункция ва тубуляр эпителийнинг ишемик шикастланиши ётади. Айни пайтда, бу жараёнлар кўп ҳолларда тўлиқ тикланмасдан, буйрак паренхимасида турли морфофункционал ўзгаришлар билан яқунланади. Натижада, кўплаб беморларда 6–12 ой ичида сурункали буйрак касаллиги ривожланиши кузатилади (Weisbord & Palevsky, 2019).

Жаҳон миқёсидаги маълумотларга кўра, контраст моддалар қўлланилган умумий беморлар ичида КИН учраши 0,6 % дан 2,3 % гачани ташкил этади (Mizuno et al., 2020). Шу билан бирга, юқори хавф гуруҳларида — яъни, сурункали буйрак касаллиги (СБК), қандли диабет, гипертензия ёки юрак етишмовчилиги бўлган беморларда — КИН ривожланиш частотаси 20 – 30 % гача, айрим тадқиқотларда ҳатто 55 % гача етиши мумкинлиги қайд этилган (Frontiers in Medicine, 2022; McCullough, 2021). Мета-таҳлил маълумотларига кўра, коронар ангиография ёки перкутан коронар интервенция (ПКИ) ўтказилган беморларда КИН ривожланиши тахминан

12,8 % (95 % CI 11,7–13,9) даражада аниқланган (Su et al., 2021). Шу билан бирга, клиник амалиётда биомаркерларнинг прогностик аҳамияти хануз тўлиқ ўрганилмаган. Хусусан, контраст индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланиш хавфини баҳолашда комплекс клиник-лаборатор моделларни ишлаб чиқиш ва уларни маҳаллий популяцияда синовдан ўтказиш долзарб илмий вазифа ҳисобланади. Бу йўналишдаги тадқиқотлар нафақат нефрологик асоратларни эрта аниқлаш, балки кардиологик ва интервенцион процедуралар хавфини камайтиришга ҳам хизмат қилади.

Ўзбекистонда КИН ва СБК муаммоси кейинги йилларда долзарб аҳамият касб этмоқда. Мамлакатимиздаги клиник марказларда ангиографик ва КТ текширувлар сони ортиши билан бирга нефротоксик асоратлар ҳам кўпаймоқда. Шу шароитда, маҳаллий клиник база ва лаборатор имкониятлар асосида СБК ривожланишини башоратлаш усуллари ишлаб чиқиш профилактик тиббиётнинг устувор йўналишидир.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони<sup>1</sup>, 2021 йил 25 майдаги ПҚ- 5124–сон, «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш чора-тадбирлар тўғрисидаги”ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон “Бирламчи тиббий–санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида”ги Қарорлари мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги йилларда тиббиёт амалиётида юқори аниқликдаги инструментал ва радиологик усулларнинг

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони

жорий этилиши натижасида контраст моддалардан фойдаланиш кескин ортди. Шу билан бирга, бу жараённинг табиий оқибати сифатида контраст индуцирланган нефропатия (КИН) ҳолатлари кўпаймоқда. КИН — контраст модда юборилгандан кейин 48–72 соат ичида сийдик креатининининг  $\geq 0,5$  мг/дл ёки  $\geq 25$  % га ошиши билан ифодаланувчи ўткир буйрак шикастланишининг клиник шакли ҳисобланади (Barrett & Parfrey, 2016).

Дунё миқёсида КИН учраши сони турли манбаларда турлича кўрсатилган бўлиб, у кўп жихатдан беморнинг фон касалликларига ва контраст модданинг турига боғлиқ. Масалан, умумий аҳолида контраст модда қўлланилганда КИН частотаси 0,6 % – 2,3 % орасида экани қайд этилган (Nyman et al., 2018; Weisbord & Palevsky, 2019).

Бироқ кардиология амалиётида, айниқса ПКИ ўтказилган беморларда бу кўрсаткич анча юқори. Мета-таҳлил маълумотларига кўра, ПКИ билан боғлиқ ҳолларда КИН учраши ўртача 12,8 % (95 % CI 11,7–13,9) ни ташкил этади (Su et al., 2021). Бошқа тадқиқотларда эса КИН частотаси юқори хавфли беморларда — яъни диабет, сурункали буйрак касаллиги, ёши катта ва гипотензия фонидида — 20–30 % гача, айрим ҳолларда эса 55 % гача етиши мумкинлиги хабар қилинган (Maioli et al., 2019; Frontiers in Medicine, 2022).

Қолаверса, КИН ҳозирги кунда госпитализация билан боғлиқ ўткир буйрак шикастланишларининг учинчи энг кенг тарқалган сабаби ҳисобланади (BMC Nephrology, 2024). Бу асорат нафақат ўткир ҳолат сифатида, балки кейинчалик сурункали буйрак касаллиги (СБК) ривожланиши учун асосий патогенетик омиллардан бири сифатида қаралмоқда (McCullough, 2021).

Ҳозирги кунда нефрологиядаги долзарб муаммолардан бири — контраст индуцирланган нефропатиядан кейин буйрак функцияси тикланишининг тўлиқ бўлмаслиги ва кейинги босқичда СБК ривожланишини эрта башоратлаш муаммосидир. Анъанавий кўрсаткичлар (сийдик креатинини ва eGFR) кўпинча кеч ўзгаришларни акс эттиради, шунинг учун янги биомаркерлар — цистатин С, NGAL, KIM-1, hepcidin, ferritin, TGF- $\alpha$ ,

ЕРО ва микроальбуминурия — ни клиник амалиётга жорий этиш зарурати пайдо бўлди (Kashani et al., 2022; KDIGO, 2023).

Бу маркерлар буйрак паренхимасидаги латент ўзгаришларни анъанавий усулларга нисбатан эртароқ аниқлаш имконини беради ва СБКнинг индивидуал ривожланиш хавфини ҳисоблашда юқори прогностик аҳамиятга эга (Levey et al., 2023). Шу билан бирга, контраст индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланиш хавфини баҳолашда клиник-лаборатор кўрсаткичларни бирлаштирувчи комплекс прогноз моделларини ишлаб чиқиш ҳали тўлиқ илмий асосланмаган.

Ўзбекистонда ҳам КИН билан боғлиқ нефротоксик асоратлар сони ортиб бормоқда. Жумладан ЮИК бўлган ва эндоваскуляр рентгеноконтраст муолажалардан ўтказилган беморларда КИН ривожланишининг прогностик омиллари (масалан, диабет, креатинин, гемоглобин, чап қоринча функцияси ва ҳоказо) ва профилактика чора-тадбирлари (N-ацетилцистеин, статинлар) ўрганилган (Ш.К. Муминов, 2017; Тухтаев Д.А., 2024). Шунингдек мамлакатимизда интервенцион кардиология ва КТ-ангиография кенг қўлланилаётгани муносабати билан, бу асоратнинг клиник аҳамияти ва оқибатларини илмий асосда баҳолаш ва маҳаллий лаборатор базага мос прогноз моделларини яратиш профилактик тиббиёт учун долзарб вазифадир.

# I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ. КОНТРАСТ ИНДУЦИРЛАНГАН НЕФРОПАТИЯ: ТАРҚАЛИШИ, ТАШХИСОТ ВА ДАВОЛАШ МУАММОЛАРИ

## §1.1. Контраст индуцирланган нефропатия (КИН) тушунчаси ва патогенези

Контраст индуцирланган нефропатия (КИН) — интравеноз ёки интраартериал йодли контраст воситаси қўлланилиши ортидан, бошқа очик сабабларсиз, буйрак функциясининг 48–72 соат ичида ёки баъзи ҳолларда 7 кунгача вақт оралиғида ёмонлашишига хос бир ҳолатдир. У клиник жиҳатдан Сийдик креатининининг  $\geq 0,5$  мг/дл ( $\approx 44$   $\mu\text{мол/л}$ ) га кўтарилиши ёки бошланғич даражадан  $\geq 25$  % ортиши билан таърифланади [47;61-б.].

КИН патогенези кўп босқичли ва ўзаро боғлиқ механизмлар мажмуасидан ташкил топган бўлиб, унинг марказида ишемия, тубуло-интерстициал токсик шикастланиш, оксидловчи стресс ва вазорегулятор дисфункция ётади. Йодли контраст моддалар қон вискозлигини ошириб, медуллага тушадиган қон оқими сусайишига ва шу билан гипоксия ҳамда ишемия ривожланишига сабаб бўлади. Бунинг оқибатида нефрон тубулларида митохондриял дисфункция, энергия танқислиги ва апоптоз ёки некроз жараёнлари юзага келади [93;188-200-б.].

Контраст моддаларнинг биохимик хосилалари реактив кислород турлари (РКТ) генерациясини кучайтиради, антиоксидант тизимни сусайтиради ва оксидловчи стрессни фаоллаштиради. Бу шикастланишнинг янада тезлашишига олиб келади. Шу билан бирга, эндотелиал NO синтези камайиб, эндотелин-1 каби вазоконстрикторлар даражаси ортиб, буйрак артериолалари торайиши ва гломеруляр перфузия пасайиши кузатилади [82;961-972-б. ].

КИНнинг патогенезидаги муҳим босқичлардан бири — тубуло-интерстициал тўқиманинг тўғридан-тўғри токсик шикастланиши. Контраст моддалари проксимал тубул хужайраларида осмотик юкни оширади, лизосомал ферментлар фаолиятини бузади, натрий-калий насосининг

дисфункциясига олиб келади ва шу орқали нефрон структурасини издан чиқаради[93;188-200-б.].

Умуман олганда, КИН — бу бирламчи токсик таъсир ва ишемик-гипоксик шикастланишлар уйғун жараёни бўлиб, буйрак функциясининг тез ёмонлашишига, баъзи ҳолларда эса тубуло-интерстициал фиброз орқали сурункали буйрак касаллиги ривожланишига замин яратади.

КИНнинг долзарблиги унинг баланд учраш частотаси ва клиник оқибатлари билан изоҳланади. Юрак ангиографияси ёки перкутан коронар интервенция (ПКИ) ўтказилган беморларда унинг ривожланиш даражаси 12–30 % атрофида, қандли диабет ва СБК бор беморларда эса 40 % гача етади [93;188-200-б.] КИН ўтказган беморларда ўлим даражаси 5–8 баробар юқори бўлиши, 1 йил ичида СБК ёки терминал буйрак етишмовчилиги ривожланиш хавфи сезиларли ошиши кўплаб тадқиқотларда тасдиқланган[56;466-475-б.].

КИН патогенези кўп омилли, мураккаб ва бир-бирига боғлиқ жараёнлар занжиридан ташкил топган. Энг кўп қабул қилинган моделда қуйидаги тўрт асосий механизм ажратиб кўрсатилади:

*1. Нефрон перфузиясининг камайиши ва ишемия*

Йодли контраст моддалари юборилишидан сўнг буйрак қон айланиши, айниқса медулла соҳасида, 20–60 % гача камаяди [43;215-222-б.]. Медулла аллақачон физиологик гипоксия шароитида ишлайдиган ҳудуд бўлганлиги учун, унда қўшимча ишемия тезда тубуло-интерстициал шикастланишга олиб келади.

Бу жараён қуйидаги сабаблар билан боғлиқ:

- ✓ контраст модданинг осмотик кучи
- ✓ қон қуюқлиги ортиши
- ✓ эндотелиал NO синтезининг пасайиши
- ✓ эндотелин ва вазоконстрикторларнинг ошиши

Контраст модда юборилганидан кейин гломеруляр фильтрация босими тушиши ва бунинг оқибатида РТА (renal tubular acidosis)га ўхшаш тубуляр

ишемия ривожланиши экспериментал тадқиқотларда кўп бор исботланган[56;466–475-б.].

## *2. Тубулаларнинг тўғридан-тўғри токсик шикастланиши*

Контраст моддалари проксимал тубул хужайраларида тўпланишга мойил бўлиб, уларнинг цитоплазматик органелларини, айниқса митохондрияларни, шикастлайди [73;140-б.]. Митохондриялар функцияси бузилганда:

- ✓ АТФ синтези пасаяди
- ✓  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос фаолияти издан чиқади
- ✓ хужайра ички осмотик босими ошади
- ✓ апоптоз ва некроз каскади фаоллашади

Бундай шикастланиш нефроннинг филтрацион ва концентрация функцияларини кескин пасайтиради.

## *3. Оксидловчи стресс ва ROS генерацияси*

Контраст воситалари реактив кислород турлари (РКТ) ҳосил бўлишини кучайтиради. РКТнинг кўпайиши антиоксидант механизмларини исҳол қилиб, липид пероксидланиши, ДНК шикастланиши ва протеин модификацияларига олиб келади [82;961-972-б. ].

Илмий манбалар РКТнинг қуйидаги патогенетик роли борлигини таъкидлайди [82;961-972-б. ].

эндотелиал NO синтезини ингибиция қилиши

гломеруляр капиллярларнинг тонусини бузиши

тубуляр хужайраларнинг апоптозига сабаб бўлиши

## *4. Вазорегулятор дисбаланс*

Контраст модда юборилганидан кейин юзага келадиган вазоконстрикция қуйидаги сабаблар билан боғлиқ:

эндотелин-1 ортиши;

аденозин эффекти;

ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (RAAS) фаоллашиши;

симпатик нерв тизими стимуляцияси.

Бу омиллар биргаликда гломеруляр перфузияни пасайтиради ва ишемияни чуқурлаштиради [32;100-104-б.].

КИН натижасида буйракда бир қанча структуравий ўзгаришлар ривожланади. Илмий маълумотларга кўра, контраст модда юборилганидан кейин нефронда қуйидаги морфологик ўзгаришлар кузатилади:

- проксимал тубул эпителийининг вакуолизацияси
- микроворсинкаларнинг йўқолиши
- митохондриялар кристалларнинг йўқолиши
- интерстициал фибробластлар фаоллашиши
- TGF- $\beta$  орқали фиброз бошланиши

Бу жараёнлар нефронни тўлиқ тикланмасдан, СБК ривожланишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатади [73;140-б.].

## **§1.2 Контраст моддаларнинг нефротоксик таъсир механизмлари**

Контраст-индуцирланган нефропатия (КИН) ёки кенгроқ тушунчада контраст билан боғлиқ ўткир буйрак шикастланиши (КА-ЎБШ) — йодли контраст модда қўлланилганидан сўнг 48–72 соат ичида буйрак функцияси ёмонлашуви билан тавсифланадиган ҳолат бўлиб, патогенези кўп омилли: гемодинамик (медулла ишемияси), тўғридан-тўғри тубуляр токсиклик, оксидловчи/нитрозатив стресс, вазорегулятор дисбаланс, осмотик ва вискозитет таъсири, иммун-яллиғланиш жавоби ва фиброз [48;368-б.51;543-551-б]. KDIGO ва ACR/ESUR ҳужжатлари “КИН” атамасидан “КА-ЎБШ”га силжишни рағбатлантиради, чунки контраст — беморнинг умумий ҳолати, гемодинамикаси ва ҳаммуаллиф омиллар тизимидаги қўшилувчи триггер сифатида баҳоланади [63;1–122-б.].

КИ-ЎБШ патогенези номаълум ва бир нечта механизмлар аниқланган, жумладан, контраст моддалар томонидан қўзғатиладиган тўғридан-тўғри таъсирлар, билвосита таъсирлар ва КИ-ЎБШ ривожланишида иштирок

этадиган реактив кислород турларининг (РКТ) ишлаб чиқарилиши [31;743–53-б.). Тўғридан-тўғри таъсирларда ёдланган контраст моддалар буйрак найчали эпителиал хужайралари ва эндотелиал хужайраларни ўз ичига олган нефронларнинг цитотоксиклигини бевосита қўзғатиши мумкин, бу эса митохондриял дисфункция, апоптоз, пироптоз, некроз ва интерстициал яллиғланишга олиб келади. Билвосита таъсирларда ёдланган контраст моддалар буйрак гемодинамикасини ўзгартириши мумкин, бу эса буйрак қон томирларининг торайишига ва интрамедуллар ишемия ва гипоксияга олиб келади. Бошқа томондан, йод сақлаган контраст моддалар РКТнинг ортиқча ишлаб чиқарилишини келтириб чиқариши ёки антиоксидант ферментларнинг фаоллигини пасайтириши, оксидловчи стресс ва яллиғланиш реакциясининг кучайишига олиб келиши ва шу билан буйрак фаолиятини бузиши мумкин [6;400-б.]. Бундан ташқари, буйрак медулла гипоксияси реактив кислород турларининг (РКТ) шаклланишини оширади, бу эса митохондриял оксидловчи стресс ва митохондриял дисфункцияга олиб келиши мумкин [72;218-231-б.].

Контраст моддаларнинг физик-кимёвий хусусиятлари: осмолярлик, вискозитет ва ионли/ноионли турларга фарқланади. Контраст моддаларнинг нефротоксик потенциали осмолярлик ва қон реологияси билан яқин боғлиқ. Юқори осмоляр контрастлар (НОСМ) плазма осмолярлигини кескин ошириб, интерстициал совуқ-ҳазм (solute drag) ва медуллада шиш-гипоперфузияни кучайтиради; паст осмоляр (ЛОСМ) ва изоосмоляр (ИОСМ) агентлар бу рискни қисман камайтиради, аммо вискозитет юқори бўлганда тубулаларда реологик тўсиқ сақланиб қолади[78;193-199-б.].Ионли агентлар мембрана-каналлар билан кўпроқ ўзаро таъсир қилиши мумкин; ноионли моддаларда эса молекуляр гидрофоблик ва мембранага чўкиш натижасида проксимал тубул хужайрасига тўғридан-тўғри токсик босим юзага келиши ҳақида маълумотлар бор[72;140-б.]. Клиникада доза (йод grammi), юбориш йўли (интраартериал > интравеноз), ва такрорий экспозиция интерваллари КА-ЎБШ хавфини модификация қилади [84;320-327-б.].

Хулоса қилиш мумкинки физик-кимёвий профил нефротоксикликда асосий замин бўлиб локал вискозитет/осмолярлик таъсири медулла перфузиясини пасайтиради ва кейинги молекуляр каскадларга шароит яратади.

Буйрак тўқимаси физиологик гипоксия шароитида ишлайди; контраст кўлланилганда вазорегулятор дисбаланс (эндотелин-1↑, NO↓), капилляр констрикция ва қон вискозитети ортиши туфайли перфузия 30–60% гача пасайиши мумкин [57;577-586-б.]. Шу зайдда буйрак каналчаларида митохондрий дисфункция, АТФ танқислиги,  $Ca^{2+}$  кириши, цитохром-С чиқиши орқали апоптоз/некроз каскади ишга тушади. Клиник жиҳатдан бу БКФ тушиши, сийдикда тубулар маркерлар ошиши ва суюқликка сезгир гломеруляр фильтрация билан намоён бўлади [51;193-199-б.].

Яна бир токсик механизм бу *тўғридан-тўғри тубулар токсиклик* бўлиб, йодли моддалар проксимал тубул ҳужайраларида тўпланиб, митохондрий мембрана потенциалини пасайтиради, эндоплазматик тор ва лизосомаларни шикастлайди;  $Na^+/K^+$ -АТФаза дисфункцияси осмотик зўриқишни кучайтиради [37;299-309-б.]. Патоморфологияда микроворсинка йўқолиши, вакуолизация, митохондрий шишиш ва локал некроз очоқлари тасвирланган [7;188-200-б.]. Бу токсиклик доза-қийматга боғлиқ ва нефропротектор чоралар (изотоник инфузия) билан модулланади [39;1791-1793-б.].

Навбатдаги механизм эса *оксидловчи/нитрозатив стресс: ROS/RNS каскадлари* бўлиб, бунда контраст моддалар ROS (супероксид, гидроксил радикал) ва RNS (пероксинитрит) генерациясини оширади; антиоксидант ферментлар (SOD, каталаза, GPx) қуввати нисбий камаяди. Натижа: липид пероксидланиши, ДНК фрагментацияси, протеин модификацияси, эндотелиал дисфункция ва фиброз [47;61-б.82;1393-1399-б.]. Клиник тадқиқотларда N-ацетилцистеин ва аскорбин кислота синергияси профилактикада баҳоланган, аммо мета-анализлар натижаси зиддиятли; асосий таянч — изотоник суюқлик инфузияси бўлиб қолмоқда [38;48-52-б.].

*Вазорегулятор дисбаланс: эндотелин–NO, аденозин ва RAAS*

Контраст таъсирида эндотелин-1 ошиб ва NO пасаяди — афферент/эфферент артериолалар тортилиб, медуллада “low-flow” ҳолат чуқурлашади; аденозин A1-рецепторлар орқали констрикцияни кучайтиради; RAAS ва симпатик тизим фаоллашуви перфузияни янада пасайтиради [73;140-б.]. Бу механизмлар клиникада интраартериал экспозицияда айниқса долзарб; ACR/ESUR протоколлари volume-expansion ва хавф стратификацияни талаб қилади [43;215-228-б.].

*Осмотик зўриқиш ва реологик муаммо.* НОСМ агентлар интерстициал-осмотик босимни оширади; ЛОСМ/ЛОСМ агентларда ҳам вискозитет юқори бўлса, каналда shear-stress тушиши ва чукма-йўқолиш (sludge) эффеки кузатилади; бу тубулалардаги фильтрат оқимини секинлаштириб, токсин экспозиция вақтини узайтиради [78;59-63-б.]. Шу сабаб, ACR 2024 минимал йод grammi ва қайта экспозициялар орасида вақт интервалини узайтиришни тавсия қилади.

Контраст моддаларнинг токсик таъсирида иммун яллиғланиш реакцияси ва фиброз муҳим аҳамиятга эга. КА-ЎБШда тубуло-интерстициал яллиғланиш (IL-6, TNF- $\alpha$ ) ва фиброз сигнал йўллари фаоллашади; TGF- $\beta$ 1 фибробласт/миофибробласт дифференцияси ва коллаген депозициясини кучайтиради. KIM-1 — проксимал тубул шикастининг эрта маркери; NGAL ва L-FABP — ишемик-токсик зарарнинг сезгир кўрсаткичлари; улар Сийдик/қонда креатинин ошиб улгурмасдан аввал ўсиши мумкин [118;10-б.]. МДХда ҳам КА-ЎБШда NGAL/KIM-1 ролини тасдиқловчи ишлар ортмоқда; маҳаллий (Ўзбекистон) манбаларида КИНдан кейин МАУ эрта босқичда кам учраши, замонавий маркерлар сезгирлиги юқорилиги таъкидланади [15;3-13-б.].

Ушбу параграф қисқа хулосаси тарзида:

Контраст моддалар нефротоксиклиги бу — физик-кимёвий триггерлар (осмолярлик/реологик бузилиш, кутиш йўли ва доза) → гемодинамик-тубуляр шикаст (ишемия, мембрана-органелл токсиклик) → оксидловчи

стресс ва вазорегулятор дисбаланс → яллиғланиш-фиброз занжири.[35;216-222-б.].

### **§1.3. Контраст индуцирланган нефропатия ривожланишининг хавф омиллари**

Сўнгги йилларда “контраст индуцирланган нефропатия (КИН)” атамаси ўрнига “контраст билан боғлиқ ўткир буйрак шикастланши (КА-ЎБШ)” кўлланиши кўпайди, чунки контраст моддалар омиллар занжиридаги триггерлардан бири сифатида қаралади. Хавф омиллари мултифакторли бўлиб, у бемор билан, муолажа техникаси билан боғлиқ ва дори/биомаркерлар билан боғлиқ компонентлар [61;48-54-б.].

Бемор билан боғлиқ хавф омилларига контрастли муолажалар ўтказгунга қадар буйрак функцияси пасайган, яъни БКФТ пастлиги(СБК мавжуд). Энг муҳим омил — аввалдан мавжуд буйрак етишмовчилиги: СБК/БКФТ паст бўлса, КИН хавфи катта. ESUR 10.0 тавсияларида агар беморда БКФТ <45 мл/дак/1,73 м<sup>2</sup> (айниқса интраартериал “first-pass”да) ёки <30 мл/дак/1,73 м<sup>2</sup> (IV/“second-pass”) бўлса хавф юқори эканини қайд этади [49;112-118-б.]. ACR 2024 ҳам БКФТ <30 ва ундан паст бўлса ЎБШ ни “юқори хавф” деб белгилайди [27;7-18-б.].

Шунингдек беморга боғлиқ омилларга кекса ва қари ёш, полиморбидлик ва гиповолемиа каби ҳолатлар ҳам киради. Катта ёш, полиморбидлик (ҚД2, ГБ, ЮИК), гиповолемиа/суяқлик етишмовчилиги ва сепсис КИ-ЎБШ учун мустақил хавф омиллари сифатида қайд этилган [51;543-551-б.].

Қандли диабет (айниқса СБК билан бирга) кечиши эндотелиал дисфункция, реологик бузилишлар ва микроваскуляр ноқулайликлар орқали хавфни оширади[78;59-63-б.].

Бемордаги сурункали юрак етишмовчилиги, паст LVEF, IABP кўлланиши, гипотензия ва шок КИ-ЎБШ ни кучайтириши кўп марта кўрсатилган [58;6155-162-б.116;884-892-б.].

Шунингдек анемия, гипоальбуминемия, гиперурикемия ҳолатларида коннинг кислород ташиш салоҳияти пасайиши (Hb паст) ва онкотик босимнинг тушиши (альбумин паст) ишемияга мойилликни оширади; қатор мета-аналитик ишларда анемия, гиперурикемия, hs-CRP каби лаборатор кўрсаткичлар юқори хавф билан боғланган [76;210-б.].

Баъзи беморлар узок муддатли НЯҚДВ диуретиклар, нефротоксик антибиотиклар ва РАТ-блокаторлар КИН хавфни кучайтириши мумкин. Шунинг учун баъзан ACR/KDIGO тавсиясида беморларни индивидуал баҳолаш ва нефротоксик препаратлардан вақтинча воз кечиш тавсия қилинган [61;48-54-б.].

Контраст текширув муолажаси билан боғлиқ хавф омиллари

а) Интраартериал (ИА) йўл (коронар/периферик ангиография) интравеноз йўлга нисбатан хавфлироқ. Бунда контрастнинг буйракка бирламчи ўтиш жараёнидаги патологик таъсири юқори бўлади, гемодинамик таъсир кучли[49;112-118-б.].

Hinson, Jeremiah S ва ҳаммуаллифлар томонидан олиб борилган ретроспектив когорт таҳлили ўртача йиллик 62 179 та ташриф буюриш ҳажмига эга бўлган йирик шаҳар академик шошилиш тиббий ёрдам бўлимида ўтказилган. Тадқиқотда 5 йиллик давр (2009 йилдан 2014 йилгача) давомида контраст кучайтириш билан, кучайтиришсиз ёки кучайтиришсиз КТ ўтказган беморларнинг 17 934 та шошилиш тиббий ёрдам бўлимига ташрифларини киритилган. Аралашув томир ичига контрастли ёки контрастсиз компьютер томография қилиш асосида ўрганилган. Асосий мақсад ўткир буйрак шикастланишининг частотаси эди. Иккиламчи мақсадлар янги бошланган сурункали буйрак касаллиги, диализ ва 6 ойлик буйрак трансплантациясини ўз ичига олган. Логистик регрессия моделлаштириш ва мойиллик балларини мослаштириш билан ва

киритмасдан гуруҳлар орасидаги эҳтимоллик нисбатлари контрастни юбориш ва бирламчи ва иккиламчи мақсадлар ўртасидаги мустақил боғлиқликни текшириш учун ишлатилган. Контраст ва вена ичига суюқликларни юборишни ўз ичига олган даволаш қарорлари текширилган. Натижалар шуни кўрсатдики, ўткир буйрак шикастланиши даражаси барча гуруҳларда бир хил эди. Контрастли воситани юбориш ўткир буйрак шикастланишининг кўпайиши билан боғлиқ эмас эди (контрастли нефропатия учун эҳтимоллик нисбати = 0,96, 95% ишонч оралиғи 0,85–1,08; ва ўткир буйрак шикастланиши тармоғи/буйрак касаллиги глобал натижаларни яхшилаш эҳтимоллик нисбати = 1,00, 95% ишонч оралиғи 0,87–1,16). Бу барча кичик гуруҳ таҳлиллари учун, бошланғич буйрак функциясидан ва таққослашлар тўғридан-тўғри ёки мойилликни мослаштиргандан кейин амалга оширилганлигидан қатъи назар, тўғри эди. Контрастли воситани юбориш 6 ой ичида сурункали буйрак касаллиги, диализ ёки буйрак трансплантацияси даражасининг ошиши билан боғлиқ эмас эди. Клинисенлар буйрак функцияси пасайган беморларга контрастли воситани буюриш эҳтимоли камроқ ва контрастли восита юборилган тақдирда вена ичига суюқликларни буюриш эҳтимоли кўпроқ эди.

Шунингдек контраст дозаси (йод grammi) ва қисқа интервалда такрорий муолажа ҳам хавф ортиши кўрсатилган. АСР 2024 йод граммини минималлаштириш ва қайта экспозициялар орасида интервал қолдиришни тавсия қилади [41;140-б.].

Контраст модда тури ҳам аҳамиятли бўлиб, НОСМ агентлари — КИ-ЎБШ хавфини кучайтиради; ЛОСМ/ЮСМ нисбатан хавфсиз, бироқ қон қуюшқоқлиги юқори бўлса тубулаларда реологик “тикланиш” секин бўлиб ишемия кучаяди [78;59-63-б.].

Ўзбекистон–кардиология амалиётидан бир қатор ушбу мавзуга оид манбааларни учратиш мумкин. Жумладан ИБС+ҚД2 контекстида КИНнинг патогенези ва профилактикаси муҳокама қилинган; қандли диабет, СБК ва контраст дозаси асосий хавф драйверлари экани таъкидланган [15;3-13-б.].

Россиялик олимлар томонидан олиб борилган тадқиқотларда кексалар, ЎКС, паст LVEFда КИН хавфи катта экани, шунингдек сийдик NGALнинг прогноз қиймати таъкидланади[5;177-184-б.].

#### **§1.4. КИНдан кейинги буйрак функцияси тикланиши ва СБК ривожланиши ҳақидаги илмий маълумотлар**

Анъанавий таърифга кўра, КИНда сийдик креатинини одатда 24–48 соатда кўтарилади, 3–5 кунда пикка етади, ва 7–10 (баъзан 14–21) кунда бошланғич даражага қайтиб боради — шунинг учун клиник амалиётда 48–72 соатда назорат ССг/БКФТ текширув тавсия этилади[75;2167-б.98;406-416-б.]. Бу “қисқа муддатли тикланиш” ҳар доим ҳам нефрон захираси сақланганини аниқламайди, яъни тубуло-интерстициал зарар латент қолиши ва кейинги ойлarda функционал пасайишга айланиши мумкин.

Бугунги кунда ўткир буйрак шикастланиши → ўткир буйрак касаллиги → сурункали буйрак касаллиги континуми мавжуд бўлиб, “ буйрак тўлиқ тикланиш” ҳар доим ҳам кузатилмайди

KDIGO янги ёндашуви ЎБШ дан кейинги 7–90 кун даврни ЎБК (acute kidney disease) деб белгилаб, ана шу муддатда тўлиқ ремиссия бўлмаган ҳолатларни юқори хавф деб қарашни таклиф қилади. ЎБШ дан кейин хатто енгил ва қисқа давом этган ҳолатлар ҳам кейинчалик СБК ривожланиши ёки мавжуд СБК прогрессияси хавфини оширади[65;812-848-б.]. Демак, “креатинин нормаллашди” дегани — “умуман барча хавф йўқолди” дегани эмас; ЎБК аниқланиш давомида мониторинг ва нефропротектор стратегиялар муҳим[65;812-848-б.72;140-б.].

Контраст модда келтириб чиқарадиган ўткир буйрак шикастланиши (КИ-ЎБШ) касалхонада ўткир буйрак шикастланишининг (ЎБШ) учинчи асосий сабабига айланди ва бемор соғлиғига жиддий таҳдид солмоқда. КИ-ЎБШ нинг аниқ патогенези номаълумлигича қолмоқда ва у тўғридан-тўғри цитотоксиклик, медулла гипоксияси ва ишемияси, шунингдек,

цитотоксиклик, ўтказувчанлик ва ёпишқоқлик каби турли хил физик-кимёвий хусусиятларга эга бўлган йодланган контраст моддалар томонидан келтириб чиқарилган оксидловчи стресс билан боғлиқ бўлиши мумкин. Сўнгги тадқиқотлар шуни кўрсатадики, микроРНКлар (миРНКлар) ёдланган контраст модда келтириб чиқарадиган апоптоз, пироптоз ва аутофагияда ҳам иштирок этади, бу эса КИ-ЎБШ патогенези билан боғлиқ бўлиши мумкин. Афсуски, КИ-ЎБШ учун самарали терапия ҳозирда жуда чекланган. Шунинг учун КИ-ЎБШ нинг самарали олдини олиш жуда муҳимдир ва гидратация, антагонист вазоконстрикция ва антиоксидант дорилар каби бир нечта профилактика усуллари ишлаб чиқилган.

Юрак ангиографияси/ПКИ контекстидаги катта кохорт ва мета-анализлар КИН (ёки КИ-ЎБШ)ни узоқ муддатли нохуш натижалар билан боғлайди: 5 йилда МАСЕ (ўлим, инфаркт, инсульт) хавфи юқорилаши, шу жумладан СБК ривожланиши/прогрессияси ва диализ эҳтиёжи ортиши [84;320-327-б.114;884-892-б.]. Ассоциация даражаси клиник вазиятга боғлиқ: ОКС/фавкулудда ПКИ сценарийларида кучлироқ, барқарор беморларда нисбатан пастроқ, аммо барибир сезиларли [75;2167-б.].

Тикланишдан кейин ҳам нефронда яллиғланиш-фиброз каскадлари сақланиб қолиши мумкин: ишемия-реперфузия ва контрастнинг тўғридан-тўғри токсик таъсири TGF- $\beta$  сигнал йўлини фаоллаштириб, коллаген депозицияси, миофибробласт активацияси ва интерстициал фиброзга олиб келади. KIM-1/NGAL/L-FABP каби эрта биомаркерлар нормал креатинин фонида ҳам узоқ муддатли рискни “ишора” қилиши мумкин — бу нефрон захирасининг камайганини билдирувчи суррогатлар сифатида қаралади [72;140-б.]. Шу сабаб, “креатинин қайтди — ҳаммаси яхши” деб хулоса қилиш хатарли [118;10-б.].

Барча контрастлар бир хил хавф туғдирмайди. Сўнгги йилларда айрим тадқиқотлар интравеноз КТ контрасти (айниқса, барқарор беморларда) учун ЎБШ хавфини шубҳа остига қўйди; аммо интраартериал экспозиция, ЎКС, юқори доза, СБК ва гемодинамик ноқулийлик шароитида хавф юқори

эканига далиллар мустаҳкам[57;577-586-б.97;148-б.72;140-б.]. Шунинг учун радиологик ва кардиологик жамоатлар “КИН”дан кўра “КИ-ЎБШ” атамасини афзал кўради ва специфик хавф баҳосини тавсия қилади [37;299-309-б.].

Контраст индуцирланган нефропатия (КИН), замонавий атама билан айтганда контраст билан боғлиқ ўткир буйрак шикастланиши анъанавий равишда ўткир ва қисқа муддатли ҳолат сифатида қаралган. Классик клиник динамикада сийдик креатинини 24–48 соатда кўтарилиб, 3–7 кун ичида аввалги ҳолатига қайтгани учун кўп йиллар давомида “тикланадиган касаллик” деб, баҳоланган [82;1393-1399-б.].

Бироқ 2015 йилдан кейинги катта кузатув тадқиқотлари шуни исботладики, КИН ўткир ўтиши мумкин, лекин унинг морфологик излари сақланиб қолади. Бунда тубуло-интерстициал зарар тўлиқ тикланмайди. Бу жараёнлар бир неча ойдан кейин СБКга айланиши мумкин. У янгича ёндашув KDIGO 2024 томонидан расман қўллаб-қувватланди [70;342-355-б.].

Гарчи кўп беморларда креатинин 7–10 кун ичида меъёрга тушсада, тубул эпителий ҳужайраларида апоптоз, интерстициалда фибробластларнинг фаоллашуви, микроциркуляцияда доимий вазоконстрикция ва TGF- $\beta$  орқали коллаген тўпланиши туфайли нефронлар сони қисқаради[68;2869-б.118;10-б.].

Бу морфологик ўзгаришлар кўпинча клиник лаборатор кўрсаткичларда кўринмайди, лекин 3–18 ой ичида БКФТ пасайиши, альбуминурия/тубулопатия қайталаниши, СБКнинг 1–2 босқичдан 3-босқичга ўтиши орқали намоён бўлиши мумкин.

КИН ва ундан кейинги СБК ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик бугунги кун тиббиётидаги муаммолардан бири ҳисобланади. Сўнгги 10 йилликда пайдо бўлган катта кохорт тадқиқотлар КИН (КИ-ЎБШ) узок муддатда буйрак функциясининг персистент пасайиши ва СБК ривожланиши билан тизимли равишда боғлиқ эканини кўрсатди. Перкутан коронар интервенция ва коронар ангиография контекстида КИ-ЎБШ аниқланган беморларда 6–60 ойлик кузатувда БКФТ нинг барқарор тушиши, СБК III–IV

босқичга ўтиш, ва MACE (Major Adverse Cardiac Events- юрак билан боғлиқ йирик нохуш клиник ҳолатлар) хавфининг ортиши бир неча тадқиқотларда тасдиқланган [7;61-67-б.66;444-453-б.].

Перкутан коронар интервенция фонида КИН ривожланишини Ng (2022) томонидан 7,781 беморда ўрганилган. Тадқиқот натижалари КИ-ЎБШ бўлган беморларда СБК ривожланиши ва 5 йиллик ўлим хавфи анча юқори эканлигини кўрсатган Mohebi (2022, JACC) илмий тадқиқотлари натижаларида хатто енгил КИ-ЎБШ ўтказган беморларда ҳам 90 кунда персистент БКФТ тушиши кузатилган ва 90 кунлик СБ, ҳамда а ўлим хавфини 2–3 баравар оширади [105;1-13-б.].

Li ва ҳаммуаллифлар (2024) ўтказган илмий изланиш натижалари контраст ташхисотли муолажаларгача БКФТ нормада бўлган беморларда ҳам КИ-ЎБШдан кейин 1–2 йилда БКФТ нинг физиологик меъеридан тез тушиши кузатилади. Демак, КИН “ўткир, ўтиб кетадиган” ҳолат эмас, балки СБК ривожланишига олиб келувчи ҳолат (...).

КИН дан кейин СБК ривожланиш механизмини ўрганишга қаратилган катор патогенетик механизмлар мавжуд:

*Тубуло-интерстициал фиброз* механизмида контраст таъсири ортидан юзага келган ишемия, оксидловчи стресс ва эндотелиал дисфункция TGF- $\beta$  орқали интерстициал фиброзни рағбатлантиради. Фиброз жараёни эса СБК нинг асосий морфологик асосидир [118;10-б.].

*Микроваскуляр шикастланиш механизмида эса* медуляр перфузиянинг доимий пасайиши (NO камайиши, эндотелин-1 ошиши) нефронларнинг функционал захирасини камайтиради ва СБК ривожланишини тезлаштиради [112;185-195-б.].

Шунингдек NGAL, KIM-1, L-FABP КИ-ЎБШ ҳолатидан кейин 30–90 кун давомида юқори сақланса, бу кейинги ҳолатларда СБК ривожланишини башоратловчи маркер сифатида қайд этилган [112;185-195-б. 118;10-б.].

Беморлардаги коморбид ҳолатлар ёки хавф фони (аввалдан БКФТ <45 мл/мин/1,73 м.кв паст, қандли диасит, катта ёш, сурункали юрак

етишмовчилиги, гипотензия, анамнезида интраартериал контраст, ПКИ, катта доза йодли контраст) КИНнинг оғир кечиши мавжуд беморлар гуруҳида 6–12 ойда СБК ривожланиши 2,5–5 баробар юқори [114;884-892-б.].

Бир қатор ўтказилган узоқ муддатли кузатув натижалари (2018–2024), яъни мета таҳлилларда КИ-ЎБШ дан кейин СБК ривожланиши 2,6 марта юқори (Yang 2018), ушбу беморларда СБК ва улим 2,3 марта кўпроқ қайд қилиниши (Weisbord 2020), такрорий контрастланиш СБК ривожланишини кучайтириши (Takura 2023) ва IV гуруҳга мансуб (юқори дозадаги йод сақловчи) контрастни кўп қабул қилган беморларда СБК учраши статистик аҳамиятли ўсганлиги (Коо (2023) қайд қилинган.

Маҳаллий тадқиқотларда Ш. Муминов ва Б. Нигмонов (2024) ларнинг илмий изланишларида ПКИ дан КИН бўлган беморларда 6 ойда БКФТ сезиларли тушган, қандли диабетли беморларда СБК прогрессияси тезлашиб, МАУ эрта маркер эмас, NGAL/KIM-1 юқори сезгирлиги таъкидланган.

Россияда ўтказилган шундай тадқиқотларда КИ-ЎБШ бўлган беморларда 12 ойда СБК III босқичга ўтиш кўрсаткичи анча юқорилиги кўрсатилган [5;177-184-б.].

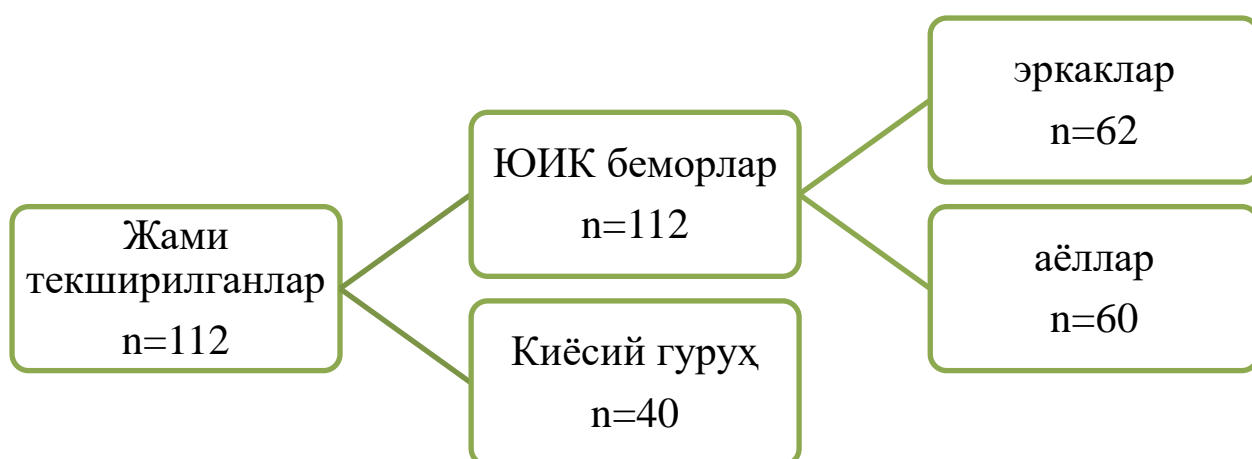
## **II БОБ. ТАДҚИҚОТ КЛИНИК МАТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАРИНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ**

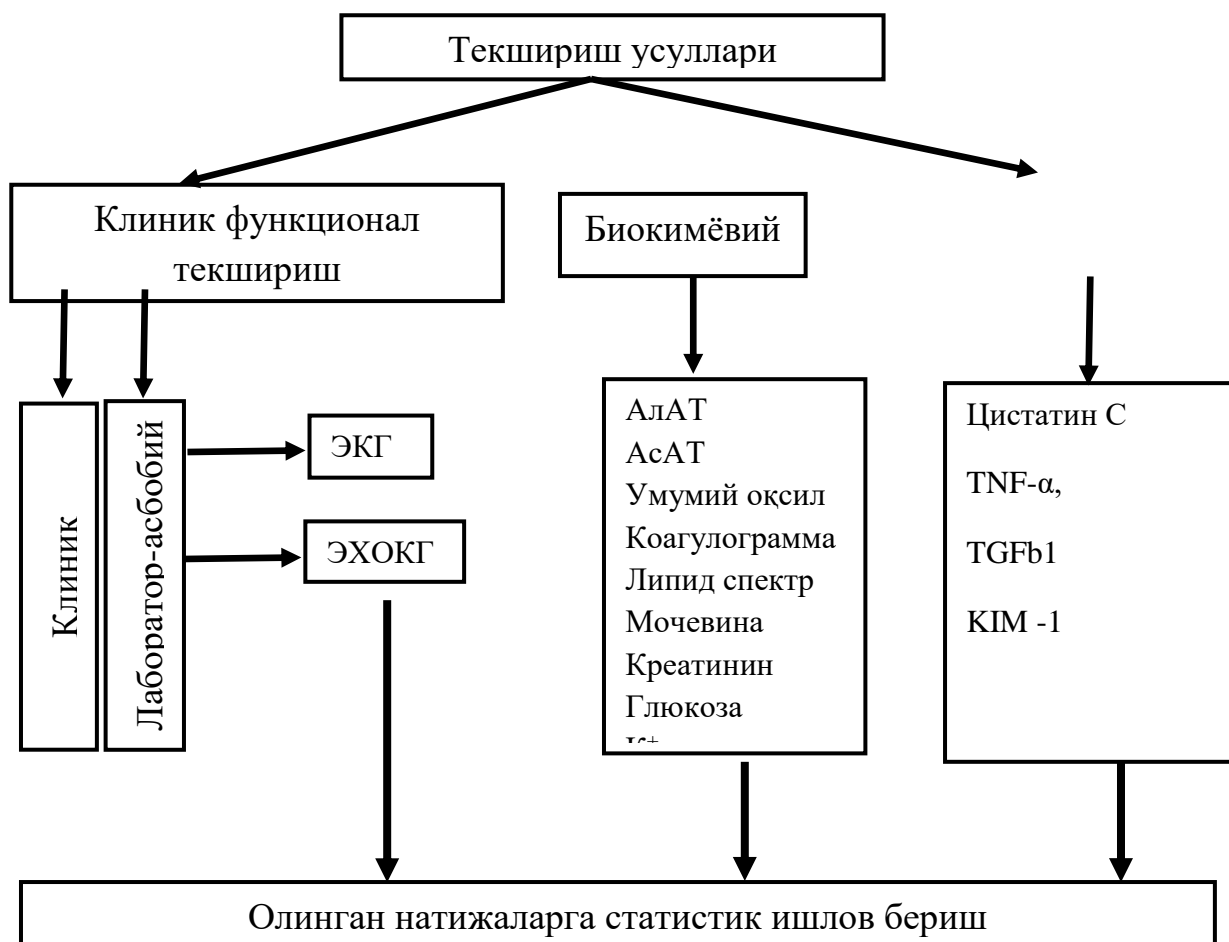
### **§2.1. Текшириш протоколи ва беморлар клиник тавсифи**

Диссертацияда КИН ва СБК учраш частотасининг ёш ва жинсга, хавф омилларига боғлиқлик хусусиятларини ўрганиш мақсадида Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида рентген эндоваскуляр хирургия бўлимида 2021-2024 йилларда стационар даволанган 112 нафар 18-74 ёшдаги беморлар ўрганилди. Касаллик тарихидаги барча клиник, клиник-

инструментал, гематологик, биокимёвий тадқиқотлар беморлардаги клиник белгилар, буйрак ва юрак фаолиятини баҳоловчи тестлар, периферик кон кўрсаткичлари, биокимёвий кўрсаткичлар ўрганилди, БКФТ асосида СБК даражалари аниқланди. Ушбу диссертация тадқиқотининг белгиланган мақсад ва вазифаларига асосан ЮИК. Турғун зўриқиш стенокардияси (коронар артериялардаги стеноз ёки окклюзия) аниқланган ва контрастли диагностика ёхуд даво муолажалари режалаштирилган 112 нафар бемор проспектив ўрганиш учун жалб қилинган. Тадқиқотга жалб қилинган гуруҳлар

Тадқиқот Бухоро давлат тиббиёт институти клиникаси лабораторияси билан ҳамкорликда олиб борилди.





## 2.1-расм. Тадқиқот дизайни

Тадқиқотни амалга ошириш ва ишончли натижалар олиш учун клиник тадқиқотларнинг ахлоқий жиҳатларини ҳисобга олган ҳолда иш режалаштирилди, маълум миқдорда илмий изланишлар бажарилди, тадқиқот объекти ва предмети танланди ва кузатувлар сони статистик таҳлил учун етарли бўлди. Шу муносабат билан, тадқиқот дизайни ушбу далилларни ҳисобга олган ҳолда танланди.

Ушбу диссертация ишининг бажарилиши қуйидаги босқичларни ўз ичига олган:

Биринчи босқич. Ушбу тадқиқот ишининг мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб, далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига риоя қилган

холда тадқиқот объекти ва кўлами танланди. Шу билан бирга, барча тадқиқотлар тасодифий бўлиши кераклигини ҳисобга олиниб, таққосланадиган гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ўрганилганда ҳам бу тамойилга амал қилинди. Ёш жиҳатдан гуруҳларни шакллантирганда ҳам тасодифий танлаш тамойилларига албатта риоя қилинган.

Маълумки, клиник синовни лойиҳалашнинг асосий қоидаларидан бири рандомизация (танланган объектлар ўртасида тажриба вариантларини тасодифий тарқатиш жараёни) ҳисобланади. Рандомизация-бу тизимсиз танлаш амалга ошириладиган усул (тасодифий намуна олиш). Тадқиқот объектларининг турли гуруҳларга тақсимланиши рандомизация йўли билан амалга оширилади [7;61-67-б.]. Рандомизациянинг вазифаси беморларнинг бундай танловини таъминлашдан иборат бўлиб, унда назорат гуруҳи асосий гуруҳдан фақат битта солиштирма хусусияти билан фарқ қилади.

Репрезентативлик - айрим беморлар намунасининг хусусиятларини аҳолининг умумий хусусиятларига мос келишидир. Ушбу концепция тадқиқот натижаларини танлаб олинган бутун умумий аҳолига маълум бир намунани жалб қилиш билан умумлаштириш имкониятини белгилайди [4;3-13-б.]. Шундай қилиб, биринчи босқичда беморларни танлаш ва ўрганиш гуруҳларини тузиш, далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига риоя қилиш бўйича ишлар олиб борилди.

Биринчи босқичда беморларни танлаш категорияси сифатида ЮҚТТ касалликлари сабали контрастли текширув (яъни йодли контраст моддалар қўлланадиган инструментал текширувлар) асосан диагностика ва интервенцион жалб қилинган беморлар танланди.

Иккинчи босқич. ЮИК сабабли **коронар ангиография (КАГ)** ва **перкустан коронар интервенция (ПКИ)** каби муолажаларга жалб қилинган беморларда КИН ва СБК учраш частотасининг ёш ва жинсга, хавф омилларига боғлиқлик хусусиятларини ўрганиш мақсадида Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида рентген эндоваскуляр хирургия бўлимида 2021-2024 йилларда стационар даволанган 112 нафар 18-74 ёшдаги

беморнинг ўрганилди. Касаллик тарихидаги барча клиник, клиник-инструментал, гематологик, биокимёвий тадқиқотлар беморлардаги клиник белгилар, буйрак ва юрак фаолиятини баҳоловчи тестлар, периферик кон кўрсаткичлари, биокимёвий кўрсаткичлар ўрганилди, БКФТ асосида СБК даражалари аниқланди.

Барча клиник, клиник-инструментал, гематологик, биокимёвий таҳлил материаллари диққат билан таҳлил қилинди, тизимлаштирилди ва статистик таҳлилга тайёрланди. Сўнгра вариацион статистика усуллари ёрдамида статистик ишлов берилди. Тадқиқотда тиббий-биологик изланиш усуллари қўлланилди. Бунда олинган натижалар ишончилиги инобатга олиниб, улар асосида исботланган хулосалар ва амалий тавсияномалар тайёрланди.

Тадқиқотга киритиш мезонлари:

- ЮИК (коронар артериялардаги стеноз ёки окклюзия) мавжуд беморлар
- Анамнезида (охирги 5 йилда) бошқа контрастли текширув муолажалари олмаган беморлар
- 18-75 ёш

Тадқиқотга жалб қилишдаги истисно ҳолатлар:

- 18 ёшдан кичик ва 75 ёшдан катта беморлар
- СЮЕ декомпенсация даврлари
- Қандли диабет декомпенсация даври
- Диализдаги беморлар
- Бошқа органлардаги касалликларнинг оғир клиник даражалари
- Ҳомиладорлик

Тадқиқотда иштирок этганларнинг барчасидан уларни тадқиқот гуруҳларига киритиш учун розилик олинди.

Текширилган тадқиқот ишидан ихтиёрий чиқиб кетиш ҳолатлари кузатилмаган. Тадқиқот жараён клиник ва лаборатор текширишларнинг режалаштирилган ишончли натижалари олингандан кейин тўхтатилди.

Ишнинг барча босқичларини бажариш чоғида тадқиқот ўтказишга

халақит берувчи давлатлар ва тадқиқотларнинг ишончилиги ва соғлигига таъсир этувчи омиллар қайд этилмаган. Юқорида айтиб ўтилганидек, барча тадқиқотлар ушбу диссертация ишини бажариш учун олдиндан тасдиқланган иш режасига мувофиқ ўтказилди.

Беморларнинг клиник ҳолатини текшириш ва баҳолаш ЖССТ мутахассисларининг амалий соғлиқни сақлаш бўйича тавсияларига мувофиқ амалга оширилди [WHO, Geneva, 2012].

Тадқиқотни амалга оширишда биз 1964-йилда Жаҳон тиббиёт Ассоциациясининг Хелсинки Декларацияси томонидан қабул қилинган (2008-йилда Сеулда жаҳон тиббиёт Ассоциациясининг 59-Бош Ассамблеясида сўнгги киритилган) инсонни тадқиқотга жалб қилиш бўйича талаб этилган барча ахлоқий тамойилларига амал қилишга ҳаракат қилди ва эришдик.

## **§2.2. Фойдаланилган клиник-лаборатор-инструментал текширув усуллари тавсифи**

*Умумий қон таҳлили* “Mindry BA-88” (Швейцария) гематологик анализаторида амалга оширилди. Гемоглобин миқдори, эритроцитлар, лейкоцитлар, тромбоцитлар ва гемокрит кўрсаткичлари аниқланди. Лейкоцитар формула қон суртмасини Романовский-Гимза усулида бўялиб “BAUSCH-LOMB” (Россия) микроскопида саналди. Эритроцитлар чўкиш тезлиги Панченко аппаратида 100 мм ли найчада қонни 5% ли натрий цитрат эритмаси билан аралаштирилган ҳолатда аниқланди.

*Қоннинг биокимёвий* текшируви учун эрталаб оч қоринга беморлар дори воситаларини қабул қилишидан олдин билак венасидан 9 мл қон олинди. Кейин у центрифуга аппаратида 15 дақиқа давомида зардоб ажралгунча айлантирилди. Текширувлар “Mindray BA-88” биокимёвий анализаторида амалга оширилди. Қуйидаги 2.1-жадвалда текширув усуллари ва ишлатилган реактивлар келтирилган.

### **2.1-жадвал**

#### **Биокимёвий текширувлар**

№	Текширувлар номлари	Текширув усули	Ишлатилган реактивлар
1	Протромбин индекси	коагулометрик	Барча таҳлиллар “Human” (Германия) фирмаси реактивларидан фойдаланилган ҳолда бажарилди.
2	Аланинаминотрансфераза	Кинетика	
3	Аспартатаминотрансфераза	Кинетика	
4	Билирубин	Диаза	
5	Глюкоза	Глюкозаоксидаза	
6	Гликозириланган гемоглобин	Хроматографик	
7	Креатинин	Фиксацияланган	
8	Мочевина	Колориметрик	
9	Умумий холестерин	Холестериноксидаза	
10	ЮЗЛП, ПЗЛП	Турбодиметрик	

**Бир кеча-кундузлик сийдикда микроальбуминурия/альбуминурия куйидагича аниқланди.** Текшириш биоматериал учун бир кеча-кундузлик йиғилган сийдик миқдорининг бир қисми олинди. Сийдик йиғишдан олдин жинсий аъзолар гигиеник тозаланиб, эрталабки биринчи порция тўкиб ташланди. Кейинги порциядан бошлаб, бир кеча-кундуз давомида йиғилди. Барча кейинги қисмлар битта идишда йиғилади ва музлатгичда  $+2 \dots +8 \text{ }^\circ$  ҳароратда сақланди. Бир кеча-кундузлик сийдик миқдори ўлчаниб, ундан 50 мл ажратиб олинди.

Аниқлаш техникаси фотометрик, бензетониум хлорид реактиви таъсирида оқсил денатурацияси чакирилиб, колориметрик усулда фотометрда 430 нм оптик зичликда аниқланди. Референс кўрсаткичлар 2.2. жадвалда келтирилган.

**2.2.- жадвал**

**Альбуминурия/ протеинурия миқдorigа қараб СБК таснифи  
(KDIGO 2020)**

Даража	Тавсиф	Кўрсаткич
A1	Меъёрий ёки ошган	10-29
A2	Юқори	30-299
A3	Жуда юқори	300-1999
A4	Нефротик	≥2000

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

Креатинин ва цистатин С кўрсаткичлари асосида СКD-EPI формуласи ёрдамида БКФТ аниқланди, ва унинг кўрсаткичлари асосида СБК клиник босқичлари баҳоланди.

СБК клиник босқичларини аниқлашда БКФТ даражасидан келиб чиқиб (KDIGO-2012 й) 5 даражада қуйидагича фарқланади (2.3-жадвал).

### 2.3-жадвал

#### Сурункали буйрак касаллигининг таснифи

КФТ	Изоҳлари	Бир дақиқада
-----	----------	--------------

категорияси		КФТ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
C1	Буйрак зарарланиши билан кечувчи меъёридаги ёки бироз ошган КФТ	≥ 90 (Т)
C2	КФТ озроқ камайган	60-89 (Т)
C3	C3a	КФТ ўрта даражада камайган
	C3б	45-59 (Т)
C4	КФ оғир даражада камайган	30-44 (Т)
C5	Сурункали буйрак етишмовчилигининг терминал босқичи	15-29 (Т)
		< 15 (Д) ёки (Т)

Изоҳ: (Д-диализ, Т-буйрак трансплантацияси)

**Сийдикда КИМ-1 миқдори қуйидагича аниқланди.** Эрталабки сийдикнинг ўрта порцияси стерил контейнерда асептик йиғилиши лозим. Намунани центрифугаланганидан сўнг қаттиқ микроқисмлари олиб ташланади. Намунани ўша заҳоти текшириш керак ёки аликвотланиб  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  да сақланиши керак. Текширув ўтказилишидан олдин намуналар хона хароратига келтирилиши керак (қайта музлатиш ва эритишдандан сақланиш керак).

Стандартни суюлтириш учун 1.0 мл буферга эритиб 10 дақиқа хона хароратида сақланади ва эҳтиётлик билан аралаштирилади. Сток-эритма концентрацияси 500 нг/мл. 0.5 мл дан стандарт суюлтирувчи сақлаган ва концентрацияси қанчалиги пастда кўрсатилган 7 та пробиркалар тайёрланади. Аралаштиргич учларни кейинги қўшишдан олдин яхшилаб аралаштирилиши лозим. Қуйидаги 7 пунктда стандарт суюлтириб тайёрланади: 500 нг/мл, 250 нг/мл, 125 нг/мл, 62.5 нг/мл, 31.2 нг/мл, 15.6 нг/мл, 7.8 нг/мл охирги эпиндорф пробиркадаги стандарт 0 нг/мл концентрацияда бўлиши керак.

**Таҳлил ўтказиш босқичлари:** 1. Зарур бўлган текширув учун ячейкалар, стандарт, бланк ва намуналар олинади. Стандартни суюлтириш

учун 7 та бланк учун 1 та ячейка олинади. Муқобил ячейкаларга мос равишда стандарт, бланк ва текширув намунаси 100 мкл дан солинади. 1 соат 37°К да инкубация қилинади.

2. Барча ячейкалардан суюқлик тўкилади лекин ювилмайди.

3. Детектрловчи реагент А эритмасидан ҳар бир ячейкага 100 мклдан солинади, қопқоғи ёпилиб 1 соат 37°С да инкубация қилинади.

4. Эритмани аспирация қилиб ҳар бир лунка 100 мл 1х ювиш учун эритма билан ювилади ва 1-2 минутга қолдирилади. Қолган суюқликни пробиркаларни абсорбловчи қоғоз устига қойиб тўлиқ қуритилади. 3 марта ювилади.

5. Охирги ювишдан кейин ювиш учун буферни аспирация ёки декантирлаш орқали тўлиқ олиниб, пластинкани гигроскопик қоғоз устига ўгириб қойинг.

6. Детектрловчи реагент Б ни ҳар бир ячейкага 100 мкл дан солинади, ячейкалар герметикли планшет билан ёпилади ва 37 °С да 30 минут инкубация қилинади.

7. Ювиш/аспирация жараёни 5 марта такрорланади.

8. Субстрат эритмасидан 90 мкл дан ҳар бир ячейкага солиб чиқилади. Янги герметикли пластинка билан ёпилади. 37 °С да 15-25 минут (30 минутдан кўп эмас). Ёруғликдан химоя қилинади. Субстрат эритмаси кўшилгач эритма кўк рангга киради.

9. Ҳар бир ячейкага 50 мкл дан стоп-эритма солинади. Бунда ячейкадаги эритма ранги сариқ рангга бўялади. Ячейкадаги эритма эҳтиётлик билан аралаштирилади. Ячейкадаги эритма ранги монотон бўлгунча аралаштирилади.

10. Микропланшет тубидан ҳар қандай суюқлик томчиси ва бармоқ излари артилади ва ячейкаларда ҳаво пуфаклари йўқлигига эътибор қаратиш лозим. Шундан сўнг 450 нм микропланшер ридер билан зудлик билан текширув амалга оширилади.

Референс кўрсаткич: 113-269 пг/мл (кўрсаткич иш бажарилган лабораторияда аниқланди)

**Қонда TGF  $\alpha$  кўрсаткичларини аниқлашда** DiMediTec Diagnostic (Германия) фирмаси реактиви ёрдамида ИФА усулидан фойдаланилди. Биоматериал сифатида беморнинг веноз қон зардоби олинди. Таҳлил жараёни куйидаги босқичларда амалга оширилди:

- Таҳлил учун зарур бўлган ячейкалар, эритмалар, бланка ва намуналар аниқ миқдори тайёрланади. 7 ячейка стандарт, 1 та ячейка бланка тайёрлаш учун олинади. Муқобил ячейкаларга 100 мкл дан суюлтириш учун стандарт, бланка ва текшириладиган намуна солинади. Микропланшет ёпилади. 37°C да 2 соат инкубация қилинди.

- Ҳар бир ячейкага детектрловчи реагент А дан 100 мкл дан солинади. Микропланшет ёпилади. 37°C да 1 соат инкубация қилинди.

- Ячейкалардаги суюқлик аспирация қилинади ва 350 мкл дан ювиш учун тайёр буфер ҳар бир ячейкага ювиш учун идишдан кўп каналли пипетка ёрдамида солиниб 1-2 минут қолдирилди. Шундан сўнг ячейкалардаги суюқлик тўкилиб ва фильтр қоғоз ёрдамида қуритилди. Ушбу жараён 3 марта такрорланди. Охирги ювишдан сўнг ҳамма ячейкалардан суюқлик бутунлай аспирация қилинди.

- Ҳар бир ячейкага ишчи детектрловчи реагент Б дан 100 мкл дан солинди ва микропланшет ёпилди. 37°C да 30 минут инкубация қилинади.

- Аспирация/ювиш жараёнини 5 марта такрорланади ва ҳар бир ячейкага ТМБ субстрат эритмасидан 90 мкл дан ҳар бир ячейкага солиб чиқилди ва 37°C да 15-25 минут ёруғлик тушмайдиган жойда инкубация қилинди. Субстрат эритмаси солингандан сўнг суюқлик ранги ҳаворангга бўялиши керак.

- Ҳар бир ячейкага 50 мкл дан стоп-эритма солинди ва 450 нм да микропланшер ридер воситасида оптик зичлик аниқланди.

Референс кўрсаткичлар 2,7-7,8 пг/мл. Сезувчанлик: 0.03 пг/мл. (кўрсаткич иш бажарилган лабораторияда аниқланди)

**Қон зардобдаги TGF  $\beta$  1 миқдорий кўрсаткичи** human TGF  $\beta$  1 ELISA (Германия) реагентларидан фойдаланилган ҳолатда иммунофермент тахлили ёрдамида аниқланди.

TGF- $\beta$ 1 кўпинча **латент шаклда** айланади. Шунинг учун мақсадга қараб икки режимдан бири танланади:

- А. Фаол TGF- $\beta$ 1: ацид-активация қилмайди; плазма/серумда паст қийматлар (физиологик фаол фракция).
- В. Умумий (латент+фаол) TGF- $\beta$ 1: ацид-активация шарт (латент комплексни диссоциация қилади).

TGF- $\beta$ 1 концентрацияси қон плазмасида сэндвич-ELISA усулида аниқланди. Венепункциядан сўнг қон 20–30 дақ коагуляция қилинди, 1500–2000 g да 10–15 дақиқа центрифугаланди; гемолиз/липемиясиз зардоб  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  да алиқвотларда сақланди (қайта муз-эритиш  $\leq 1-2$ ). Умумий TGF- $\beta$ 1 учун намуналар ацид-активациядан ўтказилди (1N HCl, 10 дақиқа), кейин ишлаб чиқарувчи буфери билан нейтраллаштирилди (pH  $\sim 7.2-7.6$ ) ва дарҳол таҳлил қилинди; фақат “фаол TGF- $\beta$ 1” ўлчамида ацидлаш қўлланмади. Стандарт қисм 7–8 нуктада ( $\approx 15-2000$  пг/мл) тайёрланди; оптик зичлик 450 нм (референс 620–650 нм) да ўқилди; концентрациялар 4PL модел асосида ҳисобланди. Барча намуна/контроллар дубликатда ўлчанди; қабул мезонлари: intra-assay CV  $\leq 10\%$ , inter-assay CV  $\leq 15\%$ , back-fit bias  $\leq 15\%$  (LLOQ/ULOQ да  $\leq 20\%$ ). Натижалар пг/мл да тақдим этилди.

Референс кўрсаткичлар: 2,11- 9,7 нг/мл (кўрсаткич иш бажарилган лабораторияда аниқланди)

### **§2.3. Текшириш усуллари**

Текшириш усуллари Бухоро давлат тиббиёт институти клиникасида олиб борилди. Текшириш усуллари кликин-анамнестик, лаборатор-инструментал ҳамда тайёрланган сўровномаларни ўз ичига олди.

## §2.4 Материалнинг статистик ишлови

**Рақам кўрсаткичларини статистик таҳлили:** тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) пакетли компьютер дастури ишлатилди. Жадвалларда келтирилган барча кўрсаткичларнинг ўртача стандарт ва арифметик оғишлари ( $M \pm m$  формула асосида) ҳисобланилди. Котегориал ўзгарувчилар сон сифатида кўрсатилган (фоизларда) Фишер тести ёрдамида баҳоланди. Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ёрдамида корреляцион таҳлил ва унинг аҳамиятини эса ишончлилик жадваллари асосида аниқланди. Гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар ишончлилиги Стюдент мезонларини тоқ ва жуфт фарқларини қўллаш орқали аниқланди. Гуруҳларда сифат белгиларини ўчраш сонини фарқлаш Хи квадрат мезонлари орқали амалга оширилди. Олиб борлган даво муолажаларини самарадорлигини баҳолашда 95% ли ишонч интервали орқали имкониятлар нисбати ҳамда нисбий хавф аниқланди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончлилик жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди.

Тадқиқотда махсус биокимёвий кўрсаткичларини ўзаро боғлиқлик даражасини аниқлаш учун регрессион таҳлилдан фойдаланилди.

# III БОБ. КОНТРАСТЛИ АНГИОГРАФИК ТЕКШИРУВЛАРДАН КЕЙИН КОНТРАСТЛИ ИНДУЦИРЛАНГАН НЕФРОПАТИЯ РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК ва ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ

## §3.1. Тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг умумий клиник- популяцион хусусиятлари

Тадқиқот иши мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази рентген эндоваскуляр жарроҳлик бўлимида 2022-2024 йилларда стационар даволанган, ЮИК. Зўриқиш стенокардияси ташхиси билан диагностик ва даво мақсадида контрастли ангиография ўтказилган 112 нафар бемор жалб қилинган.

Беморларда жинс ва ёш аспекти таҳлил қилинганда, эркаклар  $55,4 \pm 2,8\%$  ( $n=62$ ), аёллар  $54,6 \pm 2,9\%$  ( $n=60$ ) ни, ўртача ёш  $61,5 \pm 0,83$  ни ташкил этди.

Назорат гуруҳи сифатида 40 нафар кўнгилли соғлом шахслар жалб қилинди. Уларнинг 19 нафари (47,5%) эркаклар ва 21 нафари (52,5%) ни аёллар ташкил этиб, ўртача ёш  $57,8 \pm 0,9$  йил.

Шунингдек ЮИК мавжуд беморларда контрастли текширувларнинг нефропатия ривожланишига таъсирини баҳолаш мақсадида контрастли текширувларга жалб қилинмаган, ЮИК, зўриқиш стенокардияси, ФС III мавжуд 40 нафар бемор қиёсий гуруҳ сифатида тадқиқотга жалб қилинди. Уларнинг 19 нафари (47,5%) эркаклар ва 21 нафари (52,5%) ни аёллар ташкил этиб, ўртача ёш  $58,8 \pm 0,8$  йил.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг 80 нафарида коронар қон томирлардаги стенозни аниқлаш мақсадида диагностик контрастли муолажа, яъни контрастли ангиография (КА), 32 нафарида эса ПКИ (перкутацион коронар интервенция (стент қўйиш)) муолажаси бажарилган.

Рентген контраст модда сифатида Юнигексол қўлланилган. Таркибида [йогексол](#) (iohexol) препаратини сақловчи, рангсиз суюқлик. Препарат таркибида 240, 300, 350 мг йод сақлайдиган ампулалар шаклида ишлаб чиқарилади. Барча текширувларда контраст модда артерия ичига юборилган.

Асосий ва қиёсий гуруҳларда буйрак фаолияти даврий равишда таҳлил қилинди.

Қуйидаги 3.1-жадвалда тадқиқотга жалб қилинган қиёсий гуруҳ беморларнинг умумий хусусиятлари келтирилган.

### 3.1-жадвал

#### Тадқиқотга жалб қилинган қиёсий гуруҳ беморларининг жинс аспекти бўйича умумий хусусиятлари (%)

Кўрсаткичлар	Умумий	эркак	Аёл
Сони, n	40	19	21
Ўртача ёш, йил	58,8±0,78	57,4±1,1	60,2±0,9
ТВИ	27,6±0,33	28,2±0,74	28,3±0,69
Касаллик давомийлиги, йил	7,4±1,3	7,3±1,3	7,5±1,2
Қандли диабет, %	29,2±3,1	30,1±1,6	28,3±1,5
Артериал гипертензия, %	74,3±1,8	71,4±1,1	77,2±0,9
Камқонлик, %	27,5±2,2	20,5±1,9	34,1±1,4
СЮЕ	57,1±1,4	54,7±1,2	59,5±1,1

Жадвалда келтирилган маълумотлар шуни кўрсатадики, қиёсий гуруҳ беморларида ўртача ёш 58,8±0,78 йилни ташкил этиб, бу асосий гуруҳ беморлари билан солиштириб қўрилганда, 2,7 йилга ёшроқ бўлиб, орадаги фарқ ишончсиз ( $p>0,05$ ). Шунингдек коморбид касалликлар учраш даражаси таҳлилида қандли диабет 29,2±3,1% ни, артериал гипертензия 74,3±1,8%, камқонлик 27,5±2,2% ва СЮЕ 57,1±1,4% ни ташкил этди.

Қуйидаги 3.2-жадвалда эса тадқиқотга жалб қилинган асосий гуруҳ беморларнинг умумий хусусиятлари келтирилган.

### 3.2-жадвал

**Тадқиқотга жалб қилинган асосий гуруҳ беморларининг жинс  
аспекти бўйича умумий хусусиятлари (%)**

<b>Кўрсаткичлар</b>	<b>Умумий</b>	<b>эркак</b>	<b>Аёл</b>
<b>Сони, n</b>	<b>112</b>	<b>62</b>	<b>60</b>
<b>Ўртача ёш, йил</b>	61,5±0,83	<b>60,4±0,87</b>	<b>62,7±0,89</b>
<b>ТВИ</b>	28,1±0,47	29,2±0,44	27,3±0,49
<b>Касаллик давомийлиги, йил</b>	7,7±1,6	6,4±1,7	8,9±1,4
<b>Контрастли муолажа</b>			
<i>Биринчи марта, %</i>	71,3±2,1	68,8±2,2	73,8±1,9
<i>Такрорий, %</i>	28,7±3,2	27,8±3,0	29,6±3,3
<b>Қандли диабет, %</b>	34,7±4,4	31,3±4,7	38,1±4,7
<b>Артериал гипертензия, %</b>	71,1±2,1	73,7±2,0	68,5±2,4
<b>Камқонлик, %</b>	39,7±2,2	36,1±2,7	43,3±1,8
<b>СЮЕ</b>	54,5±4,7	55±2,5	46,7±2,4

Жадвалда контрастли текширув ўтказилган асосий гуруҳдаги 112 нафар бемор таҳлил қилинган бўлиб, беморларнинг умумий ўртача ёши 61,5±0,83 йилни ташкил этиб, жинс бўйича таққосланганда, аёл беморлар ёши (62,7±0,89 йил) эркакларга нисбатан (60,4±0,87 йил) бироз юқори, бу ИБС ва контрастли муолажаларга эҳтиёж кўпроқ катта ёшдаги аёлларда учраётганини кўрсатади.

Тана вазни индекси (ТВИ) бутун гуруҳ бўйича ўртача 28,1±0,47 кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этиб, беморларда ўртача даражада семизликка мойиллик мавжуд. Эркакларда ТВИ 29,2±0,44 бўлиб, аёлларга қараганда (27,3±0,49) юқорироқ, бу эса эркакларда ортиқча вазн ва метаболик омиллар таъсири кучлироқ эканидан далолат беради. Касаллик давомийлиги умумий гуруҳда 7,7±1,6

йилга тенг бўлиб, аёлларда ( $8,9 \pm 1,4$  йил) эркакларга нисбатан ( $6,4 \pm 1,7$  йил) узоқроқ давом этиши, аёлларда ИБСнинг нисбатан кечроқ ташхисланиши ёки узоқ муддатли сурункалик кечиши эҳтимолини кўрсатади.

Контрастли муолажа биринчи марта ўтказилган беморлар улуши жами гуруҳда  $71,3 \pm 2,1$  % ни ташкил этган. Жинс бўйича қараганда, биринчи марта контраст қўлланиши аёлларда  $73,8 \pm 1,9$  %, эркакларда эса  $68,8 \pm 2,2$  % бўлиб, бирламчи контрастли муолажаларга жалб қилинган аёллар салмоғи нисбатан кўпроқ. Такрорий контрастли муолажалар улуши умумий гуруҳда  $28,7 \pm 3,2$  % бўлиб, эркакларда  $27,8 \pm 3,0$  %, аёлларда  $29,6 \pm 3,3$  % ни ташкил этади; яъни такрорий ангиография/ПКИга эҳтиёж жинслар орасида деярли бир хил даражада.

Коморбид патологиялар учраш даражаси таҳлил қилинганда қандли диабет умумий беморларнинг  $34,7 \pm 4,4$  % да аниқланган. Эркакларда диабет улуши  $31,3 \pm 4,7$  % бўлса, аёлларда  $38,1 \pm 4$  % бўлиб, ўрганилган аёл беморларда метабolik бузилишлар, жумладан диабетнинг юқорироқ учрашини кўрсатади. Артериал гипертензия бутун гуруҳда жуда юқори —  $71,1 \pm 2,1$  % ни ташкил этди. Эркакларда АГ учраш частотаси  $73,7 \pm 2,0$  %, аёлларда эса  $68,5 \pm 2,4$  % бўлиб, эркакларда гипертензия бир оз кўпроқ қайд этилган.

Камқонликнинг умумий тарқалиши  $39,7 \pm 2,2$  % ни ташкил қилиб, деярли ҳар учинчи-тўртинчи беморда анемия мавжуд. Жинслар кесимида, анемия аёлларда анча кўпроқ —  $43,3 \pm 1,8$  %, эркакларда эса  $36,1 \pm 2,7$  % бўлиб, бу аёлларда гемопоэзга таъсир этувчи қўшимча омиллар (анамнезида гиперполименория) борлигини англатади.

Умуман олганда, жадвал маълумотлари шундан далолат берадики, контрастли текширув ўтказилган ЮИК мавжуд беморларида артериал гипертензия ва қандли диабет каби коморбид ҳолатлар жуда юқори учрайди, камқонлик деярли ҳар учинчи беморда қайд этилган. Бу жинсий хусусиятлар контраст индуцирланган нефропатия хавфини баҳолашда дифференциал ёндашув зарурлигини кўрсатади.

Тадқиқот мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб, қиёсий гуруҳда тадқиқотга жалб қилинган дастлабки даврда, 3-,6- ва 12-ойларда буйрак филтрацион фаолияти баҳоланган бўлса, асосий гуруҳ беморларида контрастли муолажалар ўтказишдан олдин, ундан кейинги дастлабки 3 сутка, 3- , 6- ва 12- ойларда буйрак фаолиятини баҳоловчи лаборатор маркерлар текширилди ва ушбу давр давомийлигида буйрак функцияси ўзгариши тенденциясини баҳоланди.

Бунинг учун барча беморлардан қон зардобда креатинин ва цистатин С миқдори аниқланиб, улар кўрсаткичи асосида БКФТ СКD-EPI формуласи ёрдамида ҳисоблаб чиқилди. Шунингдек беморларда суткалик сийдикда микроальбуминурия (МАУ) ўрганилди.

3.3-жадвалда қиёсий гуруҳдаги беморларда буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида ўтказилган лаборатор текширувлар натижаларининг дастлабки ва даврий аниқланган кўрсаткичлар солиштирма таҳлили келтирилган.

Жадвалдаги маълумотлар шуни кўрсатадики, ЮИК, зўриқиш стенокардияси мавжуд, лекин контрастли муолажалар ўтказилмаган беморларда бир йил давомида буйракнинг филтрация фаолияти назорат қилинганда БКФТ нинг пасайиб бориш тенденцияси кузатилди. Креатинин ва цистатин С кўрсаткичлари орсидеги фарқлар таҳлили шуни кўрсатдики, креатинин кўрсаткичи бўйича дастлабки ва 12 ойдаги фарқ 1,03 марта камйган бўлса, бу кўрсаткич цистатин С асосида 1,07 ни ташкил этди. Микроальбуминуриянинг дастлабки ва 12 ой муддатдаги ошганлик фарқи эса 1,25 ни ташкил этди. Бу шуни англатадики ЮИК, Зўриқиш стенокардияси мавжуд беморларда буйрак фаолияти бузилишини назорат қилиш ва ташхислашда МАУ ни аниқлаш кўпроқ аҳамиятли бўлиб, БКФТ аниқлашда цистатин С нинг ишончлилиги юқори.

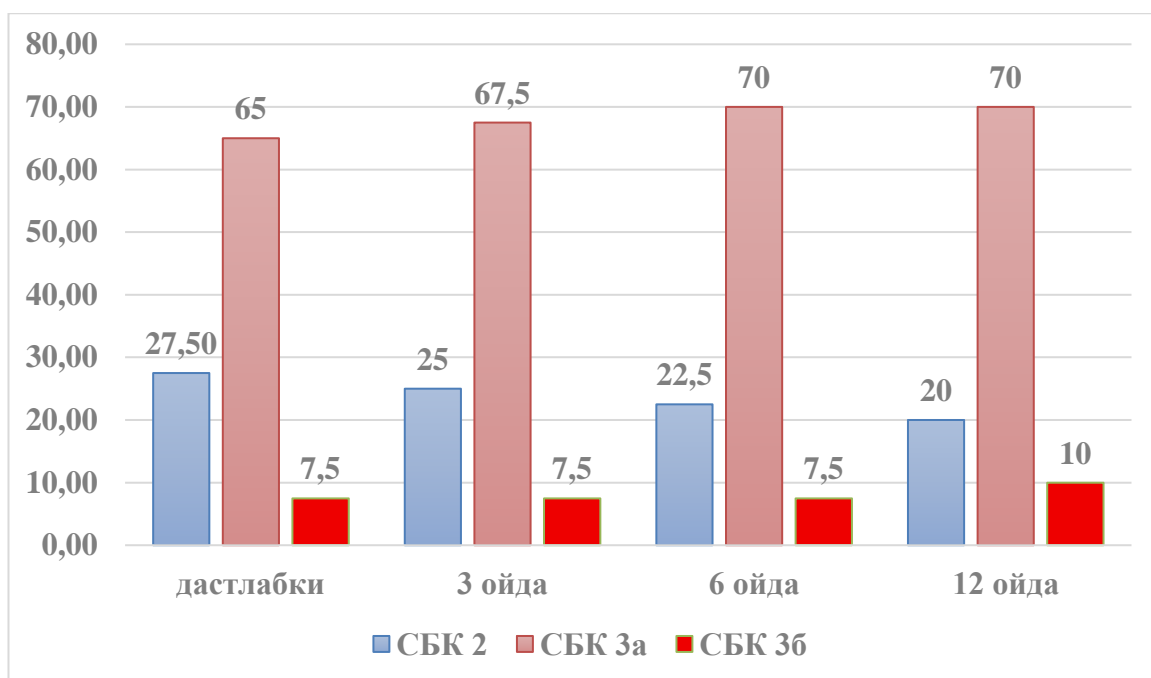
**3.3-жадвал**

**Қиёсий гуруҳ беморларда буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида  
даврий баҳоланган маркерларнинг солиштира таҳлили (M±m)**

<b>Кўрсаткичлар</b>	<b>Дастлабки кўрик n=40</b>	<b>3 ой n=40</b>	<b>6 ой n=40</b>	<b>12 ой n=40</b>
<b>Креатинин, мкмол\л</b>	108,2	110,6*	111,6*	113,8*
<b>БКФТ (Cr), мл/мин/1,73 м.кв</b>	68,6	67,1**	66,4*	65,1*
<b>Цистатин С</b>	1,2	1,21*	1,23*	1,26*
<b>БКФТ (Sys C), мл/мин/1,73 м.кв</b>	61,5	60,8**	59,5*	57,7*
<b>БКФТ (Cr-Sys C), мл/мин/1,73 м.кв</b>	66,5	65,4*	64,3*	62,4*
<b>МАУ,мг/ сут</b>	94,2±1,1	101±0,9*	100,3±1,1**	116,4±0,8**

**Изоҳ:** \*- p<0,05; \*\*- p<0,01;

Дастлабки ва даврий текширишлар давомида қиёсий гуруҳ беморларида СБК клиник босқичлари учраш даражаси аниқланда ва солиштира таҳлили ўтказилди (3.1-расм)



**3.1-расм. Қиёсий гуруҳ беморларида СБК клиник босқичлари учраш даражасининг даврий мониторинги (%)**

Диаграмма маълумотлари шуни кўрсатадики, қиёсий гуруҳ беморларида дастлабки текширув пайтида СБК 3а клиник босқичи устуналик вилиб, даврий мониторингда ҳам ушбу босқичнинг устуналигини кўриш мумкин, мос ҳолда дастлабки кўрикда 65%, 3 ойда 67,5% ва 6 ва 12 ойларда 70% гача аниқланди.

СБК нинг 3б босқичи дастлабки 3 даврда 7,5% да сақланган бўлсада 12 ойда 10% ҳолатда аниқланди. СБК 2 босқичи эса даврий равишда камайиб борганлиги кузатилди ( $p < 0,05$ ).

Қуйидаги 3.4-жадвалда контрастли муолажалар ўтказишдан олдин буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида ўтказилган лаборатор текширувлар натижаларининг умумий ва жинс аспектидаги солиштирма таҳлили келтирилган.

Жадвалда текширилган 112 нафар бемор ва 40 нафар назорат гуруҳи ўртасида биокимёвий кўрсаткичлар, шунингдек жинсий фарқлар бўйича ўтказилган таҳлилда беморлар гуруҳида СБК ташхисотида анъанавий

маркер ҳисобланган креатинин назоратдагиларга нисбатан деярли 2 баробар юқори.

### 3.4-жадвал

#### Тадқиқотга жалб қилинган асосий гуруҳ беморларнинг жинс аспекти бўйича умумий хусусиятлари (%)

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=40	Умумий n=112	Эркак n=62	Аёл n=60
Креатинин, мкмол\л	58,2 [41,8; 64,5]	107,1 [87,6;123,4]	112,5±3,3 [87,6;123,4]	103,4±3,9 [84,76;117,4]
БКФТ (Cr), мл/мин/1,73 м.кв	107,4 [103,4;121,2]	51,3 [50,2;63,7]	53,1 [51,4;62,8]	64,1 [59,4;76,3]
Цистатин С	0,84 [0,57; 0,91]	1,21 [0,97; 1,29]	1,13 [0,94; 1,28]	1,29 [0,93; 1,33]
БКФТ (Sys C), мл/мин/1,73 м.кв	101,8 [96,3; 112,4]	56,3 [52,4;66,7]	53,0 [51,2;65,1]	64,9 [55,3;78,7]
БКФТ (Cr-Sys C), мл/мин/1,73 м.кв	91,3 [90,1; 102,6]	55,3 [52,7;64,1]	51,3 [50,7;56,4]	66,1 [56,9;69,2]
Глюкоза, ммоль/л	4,7 [3,3;5,7]	5,2 [3,8;6,4]	5,14 [4,1;6,6]	5,3 [4,3;6,5]
ЗПЛП, ммоль/л	3,8 [2,9;4,1]	4,3 [3,9;6,9]	4,4 [3,7;5,9]	4,43 [3,9;6,9]
МАУ, мг/ сут	4,7 [0,3;5,7]	87,4±3,6 [0,3;5,7]	84,7±2,8 [0,3;5,7]	90,1±3,1 [0,3;5,7]

Эркакларда кўрсаткич биров юқори — физиологик мушак массаси юқорилиги билан боғлиқ деб баҳоланди. Аёлларда пастроқ кўрсаткич кузатилса-да, барибир назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ошганлигини кузатдик.

Креатинин ва цистатин С кўрсаткичлари бир-бирини тўлдирувчи маркёрлар бўлиб, улар асосида ҳисобланган БКФТнинг барча формуллари беморларда гломеруляр фильтрациянинг сезиларли даражада пасайганини кўрсатади. Цистатин С СКД ни эртароқ ва аниқроқ аниқлаши туфайли, комбинацияланган БКФТ (Cr + Cys-C) беморларнинг ҳақиқий нефрологик ҳолатини энг ишончли акс эттиради.

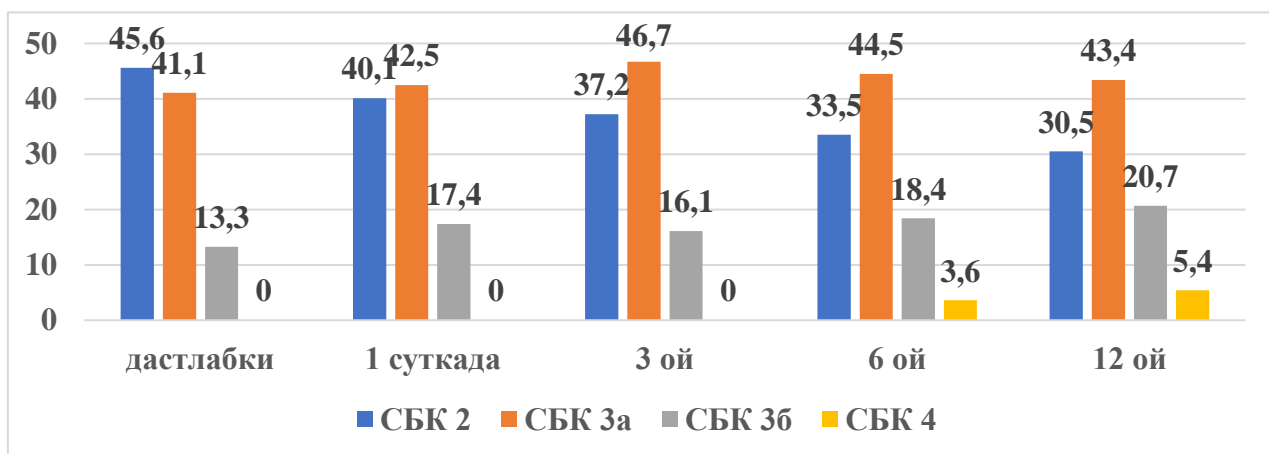
Беморларда контрастли муолажагача БКФТ креатинин, цистатин С ва комбинацияланган усулда аниқланди. Гарчи буйракнинг фильтрация фаолияти анъанавий равишда креатинин асосида аниқлансада, биз тадқиқотимизда бугунги кунда креатинин камчиликларини такрорламайдиган, бир мунча юқори сезгирлик ва спецификликка эга бўлган маркёр цистатин С дан ҳам фойдаландик. Дунё миқёсида олиб борилаётган тадқиқотларда ва KDIGO нинг охириги тавсияномаларида (2021) БКФТ энг аниқ кўрсаткичларини аниқлашда “олтин стандарт” мақомини олаётган комбинирланганган усулдан фойдаландик. Бундан мақсад КИН ривожланишини эрта аниқлаш ва башоратлашда БКФТ аниқлаш усули самарадорлигини баҳолашдан иборат эди.

Юқоридаги жадвал маълумотлари шуни кўрсатадики, креатинин асосида (СКД-ЕРІ формуласи ёрдамида), БКФТ (Cr) назорат гуруҳида ўртача 107,4 мл/мин/1,73 м.кв ташкил этган бўлса, беморлар гуруҳида ўртача 51,3 мл/мин/1,73 м.кв ни кўрсатди. Жинс аспектидаги солиштирма таҳлилда эса аёллар да БКФТ эркакларга нисбатан 1,21 марта юқорилигини кўриш мумкин (мос ҳолда эркакларда 53,1 мл/мин/1,73 м.кв ва аёлларда 64,1 мл/мин/1,73 м.кв. Жинс аспектидаги фарқни эркаклардаги мушаклар массаси билан боғлиқ деб тахмин килдик ва ишончликроқ маълумот олиш мақсадида цистатин С ёрдамида аниқладик. Бунда назорат гуруҳида БКФТ ўртача 101,8

мл/мин/1,73 м.кв, креатинин асосидаги кўрсаткичдан 1,05 марта паст бўлиб, беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткич 56,3 мл/мин/1,73 м.кв ни ташкил этди ва креатинин асосидаги кўрсаткичдан 0,9 марта юқорилиги аниқланди. Бу ҳолат қондаги креатинин фақат буйрак эмас, балким бошқа омиллар билан ҳам боғлиқлигини англатади. Цистатин С асосида аниқланган кўрсаткичлар жинс аспектидаги солиштирма таҳлилда эса аёллар да БКФТ эркакларга нисбатан 1,22 марта юқорилигини кўриш мумкин (мос ҳолда эркакларда 53,0 мл/мин/1,73 м.кв ва аёлларда 64,9 мл/мин/1,73 м.кв. фарқ нисбати креатинин билан деярли фарқ қилмайди ( $p>0,05$ )).

Комбинацияланган усулда кўрсаткичлар солиштирма таҳлилида БКФТ (Cr-Sys C) назорат гуруҳида ўртача 91,3 мл/мин/1,73 м.кв, беморларда 51,3 мл/мин/1,73 м.кв бўлиб, жинс аспектида аёлларда буйрак филтрация фаолияти бир мунча эркакларга нисбатан юқорироқ (1,29 мартага), мос ҳолда эркакларжа 51,3 мл/мин/1,73 м.кв ва аёлларда 66,1 мл/мин/1,73 м.кв ни кўрсатди.

Юқоридаги кўрсаткичлар асосида ҳар учала усулда беморлар орасида СБК клиник босқичлари учраш даражалари баҳоланди (3.2-расм).



**3.2-расм. Тадқиқотга жалб қилинган асосий гуруҳ беморларида контрастли муолажага қадар сурункали буйрак касаллиги клиник босқичлари учраш даражасини креатинин ва цистатин С билан аниқлаш натижалари, %**

Диаграммадаги маълумотлар шуни кўрсатадики назорат гуруҳида (ўртача ёши 60,2 ёшни ташкил қилган шартли соғлом шахслар) да БКФТ 120 мл/мин/1,73 м.кв дан юқори бўлганлар улуши ўртача 61,7% ни ташкил этди (мос ҳолда креатинин асосида 53,2%; цистатин С асосида 68,2% ва комбинирланган усулда 63,7%). СБК 1 босқичи мавжуд бўлганлар улуши ўртача 32,3% ни ташкил этди (мос ҳолда креатинин асосида 37,3%; цистатин С асосида 28,1% ва комбинирланган усулда 31,6%). СБК 2 босқичи ўртача 8,33% (мос ҳолда креатинин асосида 9,5%; цистатин С асосида 3,7% ва комбинирланган усулда 5,9%).

Ушбу гуруҳда СБК 1 ва 2 босқичлари аниқланиши ёшга боғлиқ физиологик ўзгаришлар ва бошқа омиллар билан боғлиқ деб баҳоланди.

Беморлар гуруҳидаги маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, БКФТ 120 мл/мин/1,73 м.кв дан юқори бўлганлар улуши ўртача 61,7% ни ташкил этди (мос ҳолда креатинин асосида 53,2%; цистатин С асосида 68,2% ва комбинирланган усулда 63,7%). СБК 1 босқичи мавжуд бўлганлар улуши ўртача 32,3% ни ташкил этди (мос ҳолда креатинин асосида 37,3%; цистатин С асосида 28,1% ва комбинирланган усулда 31,6%). СБК 2 босқичи ўртача 8,33% (мос ҳолда креатинин асосида 9,5%; цистатин С асосида 3,7% ва комбинирланган усулда 5,9%).

Ушбу гуруҳда СБК 1 ва 2 босқичлари аниқланиши ёшга боғлиқ физиологик ўзгаришлар ва бошқа омиллар билан боғлиқ деб баҳоланди.

Беморлар гуруҳидаги маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, БКФТ 120 мл/мин/1,73 м.кв дан юқори бўлганлар улуши ўртача 6,2% ни ташкил этди (мос ҳолда креатинин асосида 5,3%; цистатин С асосида 6,8% ва комбинирланган усулда 6,5%). СБК 1 босқичи мавжуд бўлганлар улуши ўртача 35,7% ни ташкил этди (мос ҳолда креатинин асосида 38,3%; цистатин С асосида 34,1% ва комбинирланган усулда 34,7%). СБК 2 босқичи ўртача 42,7% (мос ҳолда креатинин асосида 39,1%; цистатин С асосида 43,4% ва комбинирланган усулда 45,6%). СБК 3а босқичи ўртача 14,2% (мос ҳолда

креатинин асосида 14,6%; цистатин С асосида 14,8% ва комбинирланган усулда 13,3%). СБК 3б босқичи эса ўртача 1,5% (мос ҳолда креатинин асосида 2,7%; цистатин С асосида 0,9% ва комбинирланган усулда 0,9%).

Хулоса қилиш мумкинки, ЮИК билан касалланган ва контрастли муолажаларга муҳтож бўлган беморларда буйрак фаолияти бузилиши ўртача 93,2% ни ташкил этади. Аксарият беморларда СБК нинг эрта клиник босқичлари аниқланди. БКФТ аниқлаш усулларида эса цистатин С ва комбинирланган усулда аниқлашнинг ишончлилик даражаси бир мунча юқорилиги сезилди ( $p < 0,05$ ).

Яъни креатинин ёрдамида БКФТ паст кўрсаткичлари кам баҳоланди ва СБК эрта клиник босқичлари ўтказиб юборилди. Бунда СБК 1ни беморларда кўпроқ (39,3%) сақлаб қолган, Сус ва Cr/Сус эса уни анча паст (36,6 ва 34%) кўрсатган. Бу креатининнинг “кеч реакция” бериш хусусиятини яна бир бор исботлайди. Цистатин С ва Cr/Сус формуласи СБК ни аниқлашда эртароқ ва ишончлироқ усул эканлигини кўрсатди. Беморларда СБК 2 босқичи Сус ва Cr/Сус усуллари билан 50% га яқин. Бу нефрон шикастланишининг эрта босқичларини аниқлашда ушбу усулларнинг устунлик томонини кўрсатади.

СКД 3а босқичида усуллар бўйича кўрсаткичлар ўзаро яқинлашди, яъни Cr – 16,9%, Sys С – 15,2% ва комбинациялашган Cr/Sys – 14,3%. Бу босқичда нефрон йўқотилиши анча кучайгани учун барча маркерлар сезгирлиги ошганлиги гувоҳи булдик.

Назорат гуруҳида фильтрация деярли барқарор, беморларда эса креатинин фильтрацияни бироз “яхшилаб” кўрсатса-да, цистатин С ва комбинацияланган формулалар нефрон функциясининг ҳақиқий ҳолатини аниқ кўрсатди. СБК 1–2 босқичлари учун цистатин С ва Cr/Сус формула энг сезгир ва ишончли усулдир. СБК 3А–3В босқичларида барча усуллар ўзаро мослашади.

Қўлланилган усулларнинг ишончлигини баҳолаш мақсадида СБК клиник босқичлари ва маркерлар орасидаги корреляцион боғлиқлик баҳоланди.

Бунинг учун дастлаб ҳар бир СБК босқичи бўйича учала усулнинг динамик тенденциялари ўзаро қанчалик мос экани аниқланди (3.5-жадвал)

### 3.5-жадвал

#### Асосий гуруҳ беморларида СБК босқичларини аниқлашда лаборатор маркёрлар кўрсаткичидаги фарқлар тенденцияси (%)

СБК босқичи	Креатинин (%)	Цистатин С (%)	Комбинацияланган усул Cr+Sys C(%)
СБК 2	52,3	40,3	45,6
СБК 3а	40,6	42,1	41,1
СБК 3б	7,1	17,4	13,3

Жадвалда БКФТ (СКФ) кўрсаткичларининг турли аниқлаш усуллари бўйича (креатинин, цистатин С ва комбинацияланган Cr+Cys формуласи) назорат гуруҳи ва беморлар гуруҳидаги тақсимоти келтирилган бўлиб, фильтрация функциясининг клиник босқичлар бўйича фарқланиши ҳамда ҳар бир усулнинг нефрологик аниқлаш қобилияти чуқур солиштирилган.

Назорат гуруҳида аниқланган СБК 1 ва 2 босқичлари ёшга оид физиологик ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиб, патологик фильтрация бузилиши ҳисобланмайди. Цистатин С усули креатининга нисбатан сезгир бўлиб, комбинация формуласи энг барқарор ва ишончли баҳолашни таъминлади.

Беморлар гуруҳида БКФТнинг 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СБК 2) диапазонида жуда юқори улуш (42,7%) кузатилгани нефрон функциясининг клиник жиҳатдан аҳамиятли ва эрта пасайиш босқичини акс эттиради.

СБК 3а–3б босқичларида усуллар ўртасидаги фарқлар минимал бўлиб, фильтрациянинг катта даражада пасайиши барча маркерлар билан деярли бир хил аниқланади.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида СБК клиник босқичлари ва маркерлар орасида корреляцион боғлиқлик баҳоланди (3.6-жадвал).

**СБК клиник босқичлари ва лаборатор маркерлар орасидаги  
корреляцион боғлиқлик матрицаси**

СБК босқичлари	r	ys	Cr +Cys
СБК клиник босқичи билан корреляция (r)	.67	.81	0.8 9

Таҳлиллар СБК клиник босқичларининг оғирлашиши ( $\geq 120 \rightarrow 36$ ) биомаркерлар бўйича аниқланган СБК тақсимоти билан кучли мусбат корреляцияга эга эканини кўрсатди. Креатинин билан корреляция коэффициенти  $r = 0.67$  бўлиб, фильтрация функциясининг клиник даражаси ошиб боргани сайин креатинин асосидаги СБК босқичлари ҳам пропорционал равишда ўзгариб борди. Цистатин С усули билан эса  $r = 0.81$  даражада юқори корреляция кузатилди, бу маркернинг СБК оғирлашишини эртароқ ва сезгирроқ қайд этиш хусусиятини тасдиқлайди. Энг юқори корреляция ( $r = 0.89$ ) комбинацияланган Cr+Cys формуласида аниқланди, бу формуланинг клиник СБК босқичлари билан деярли идеал мослигини кўрсатади.

СБК ташхисини қўйишда кенга қўлланилган ва клиник тавсияларда келтирилган яна бир лаборатор маркер бу сийдикда альбумин миқдорини аниқлаш бўлиб, альбуминурия кўрсаткичига қараб, СБК 3 босқичи баҳоланади (A1, A2, A3, ташхисот интерпритацияси II бобда келтирилган).

3.7-жадвалда асосий гуруҳ беморлари ва назорат гуруҳидаги альбуминурия (МАУ) даражаларининг тақсимоти қайд этилган бўлиб, альбуминнинг суткалик чиқарилиши асосида унинг нормоальбуминурия, микроальбуминурия ва макроальбуминурия босқичлари бўйича клиник аҳамияти чуқур таҳлил қилинган.

Назорат гуруҳида альбуминурия кўрсаткичи меъёр даражада ( $\leq 30$  мг/сут) сақланиши кузатилган бўлиб, БКФТ  $120$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> дан паст бўлган ҳолатларда ҳам бу гуруҳда гломеруляр филтрация тўсиғининг яхлитлиги ва эндотелий функциясининг сақланганини кўрсатади.

### 3.7-жадвал

#### Тадқиқотга жалб қилинганларда СБК лари турли босқичларида альбуминурия даражаси солиштирма таҳлили, мг/сутка

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=40	Умумий n=112	Эркак n=62	Аёл n=60
$\geq 120$	11,7 $\pm$ 3,6	-	-	-
СБК 1	39,4 $\pm$ 2,5	-	-	-
СБК 2	41,7 $\pm$ 2,3	98,7 $\pm$ 3,4	102,4 $\pm$ 2,1	94,4 $\pm$ 2,9
СБК 3а	-	118,6 $\pm$ 2,3	116,1 $\pm$ 1,9	120,7 $\pm$ 1,8
СБК 3б	-	148,1 $\pm$ 1,7	147,3 $\pm$ 1,5	148,5 $\pm$ 1,1

Макроальбуминурия А2 даражаси ( $\geq 300$  мг/сут) назорат гуруҳида кузатилмаган бўлиб, бу назорат гуруҳда клиник нефропатия йўқлигининг муҳим кўрсаткичи ҳисобланади.

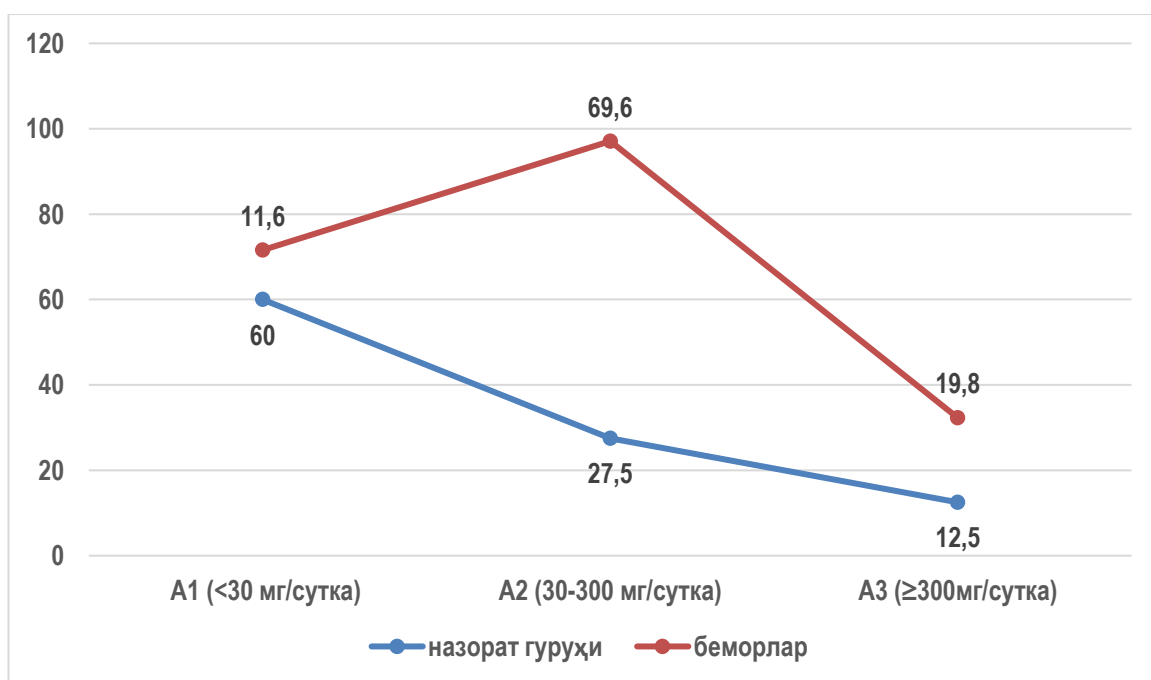
Беморлар гуруҳида альбуминурия даражаларининг кескин ошгани ва даражалар бўйича нотенг тақсимот нефронлар шикастланишининг устувор механизмларини кўрсатади.

Беморлар гуруҳида СБК клиник босқичига мос ҳолда альбуминурия даражасининг ошиши яққолроқ намоён бўлиб, бу гломеруляр тўсиқнинг барқарор зарарланганини билдиради.

Таҳлил натижаларига кўра, назорат гуруҳида альбуминуриянинг меъёрий кўрсаткичлари устунлик қилган бўлса, беморлар гуруҳида микроальбуминуриянинг юқори улуши ( $30$ – $300$  мг/сут) ва айрим ҳолларда макроальбуминурия ( $\geq 300$  мг/сут)нинг учраши нефронларнинг клиник ва субклиник даражадаги шикастланишини кўрсатади. Микроальбуминуриянинг

устун бўлиши эндотелий дисфункцияси, гломеруляр тўсиқнинг бўшашиши ва ренин-ангиотензин тизимининг ўсган фаоллиги билан боғлиқ бўлиб, нефропатиянинг эрта маркери сифатида катта диагностик аҳамиятга эга. Макроальбуминурия эса гломеруляр структураларнинг морфологик бузилиши ва СБК зўрайиб боришига хос клиник кўрсаткич ҳисобланади. Ушбу маълумотлар альбуминурия даражаларининг нефропатия диагностикаси ва прогнозини баҳолашдаги муҳим ролини тасдиқлайди.

Тадқиқотга жалб қилинган беморларда ва назорат гуруҳида KDIGO (2013) альбуминурия даражалари тарқалиши таҳлили ўтказилди (3.3-расм).



**3.3-расм. Тадқиқотга жалб қилинган назорат гуруҳи ва беморларда сурункали буйрак касаллиги клиник босқичлари учраш даражаси, %**

Диаграммада назорат гуруҳи ва беморлар гуруҳидаги альбуминурия (МАУ) даражалари А1, А2 ва А3 тоифалари бўйича тақсимооти кўрсатилган. Ушбу кўрсаткичлар буйрак гломеруляр тўсиғининг структуравий ва функционал шикастланиш даражасини бевосита акс эттиради.

Нормоальбуминурия (А1) нинг назорат гуруҳида юқори (60%) учраши табиий ҳолат бўлиб, гломеруляр фильтрация тўсиғи яхлитлигининг сақланганини англатади. Беморлар гуруҳида А1 даража фақат 11,6% ни ташкил қилганлиги, Микроальбуминурия (А2) даражанинг 69,6%дан

юқорилиги уларда гломеруляр капиллярлар ўтказувчанлигининг кескин ошгани, подоцитар структураларнинг шикастлангани ва эндотелий дисфункцияси мавжудлигини билдиради. Макроальбуминурия яъни А3 даража ( $\geq 300$  мг/сутка) нинг назорат гуруҳи: 12,5% ва беморлар гуруҳи: 19,8% ни ташкил этганлиги аниқланиб, бу ўз навбатида буйрак фаолияти бузилиши оғир даражалари мавжудлигини кўрсатади.

Альбуминурия даражаларининг қиёсий таҳлили назорат ва беморлар гуруҳлари ўртасида кескин фарқ мавжудлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида нормоальбуминурия А1 даражаси устун бўлган бўлса (60%), беморлар гуруҳида А2 даража (микроальбуминурия) 69,6% билан етакчи ҳолатни эгаллади. Бу нефропатиянинг субклиникдан клиник босқичга ўтганини ва гломеруляр тўсиқ функциясининг жиддий бузилганини тасдиқлайди. Макроальбуминурия (А3) беморларда назоратга нисбатан сезиларли кўпроқ учраган (мос ҳолда 19,8% ва 12,5%). Микроальбуминурия ва макроальбуминуриянинг юқори улуши нефропатиянинг фаол патологик жараён сифатида кечаётганини ва қон томир асоратлари хавфининг ошганини кўрсатади.

Ушбу бўлимдан шундай хулоса қилиш мумкинки, ЮИК мавжуд, контрастли муолажалар (даво ёхуд ташхис мақсадида) олиш тавсия этилган беморларнинг 6,5% дагина буйрак фильтрация фаолияти сақланган. Уларнинг 90% дан ортиғида турли даражадаги СБК мавжуд. Гарчи СБК нинг эрта босқичлари улуши кўпроқ бўлсада, нормоальбуминурия 11% беморда аниқланди. Бу солиштира таҳлил ушбу беморларда буйрак каналчаларида структуравий бузилишлар мавжудлиги ва уларда КИН ривожланиш эҳтимоллиги юқорилигини кўрсатади.

### **§3.2. Контраст индуцирланган нефропатияни аниқлашда лаборатор кўрсаткичларнинг информативлиги**

Тадқиқот ишининг мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб, контрастли муолажалардан кейин даврий равишда буйрак фаолиятини баҳоловчи маркерларни аниқлаб, солиштирма таҳлил ўтказдик. Бунда креатинин, цистатин С, улар асосида аниқланган БКФТ ва альбуминурия даражалари контрастли муолажалардан кейин дастлабки 3 кун кейинчалик 3-, 6- ва 12 ойларда такрорий текширилди ва натижаларнинг солиштирма таҳлил ўтказилди (3.8-жадвал).

### 3.8-жадвал

**Асосий гуруҳ беморларида буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида даврий баҳоланган маркерларнинг солиштирма таҳлили, ( $M \pm m$ )**

Кўрсаткич Лар	Текши- рувгача n=112	Контрастли муолажадан кейинги 2 суткада n=112	3 ой n=112	6 ой n=112	12 ой n=112
Креатинин, мкмол/л	107,1	123,2*	117,7*	118,4	122,9*
БКФТ (Cr), мл/мин/1,73 м.кв	51,3	58*	73,4**	61,6*	60,9*
Цистатин С, мг/л	1,21	1,46**	1,31*	1,34**	1,39*
БКФТ (Sys C), мл/мин/1,73 м.кв	56,3	47,1*	62,8**	54,3*	50,2*
БКФТ (Cr-Sys C), мл/мин/1,73 м.кв	55,3	52,8*	59,1*	56,1*	52,7*
МАУ, мг/ сут	87,4±3,6	214,6±0,8***	189,3±1,2**	174,8±1,5**	176,7±1,5**

*Изоҳ:* \*-  $p < 0,05$ ; \*\*-  $p < 0,01$ ; \*\*\*-  $p < 0,001$ ;

Ушбу жадвалда асосий гуруҳ беморларида буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида даврий равишда аниқланган лаборатор маркерлар кўрсаткичлари

солиштирма таҳлил қилинган бўлиб, улар орасида буйрак коптокча фильтрация тезлиги (БКФТ)нинг динамик ўзгариши алоҳида аҳамият касб этади. Жадвал маълумотларига кўра, кузатув даври давомида БКФТ кўрсаткичларида изчил пасайиш тенденцияси кузатилган. Бошланғич босқичда БКФТ нисбатан сақланган ёки мўътадил пасайган даражада бўлган бўлса, кейинги даврий баҳолашларда унинг қийматлари босқичма-босқич камайиб борган. Бу ҳолат буйракда нефрон функционал захирасининг аста-секин камайишини ва гломеруляр фильтрация жараёнининг барқарор равишда бузилиб бораётганини кўрсатади.

Натижаларнинг солиштирма таҳлили шуни кўрсатдики, маркерлар даврий равишда ўзгариб борди. Жумладан креатинин ва цистатин С даврий баҳолашда барқарор ошиш тенденциясига эга бўлиб, цистатин С ўзгариш амплитудаси креатининга нисбатан юқорироқ эканлиги кузатилди.

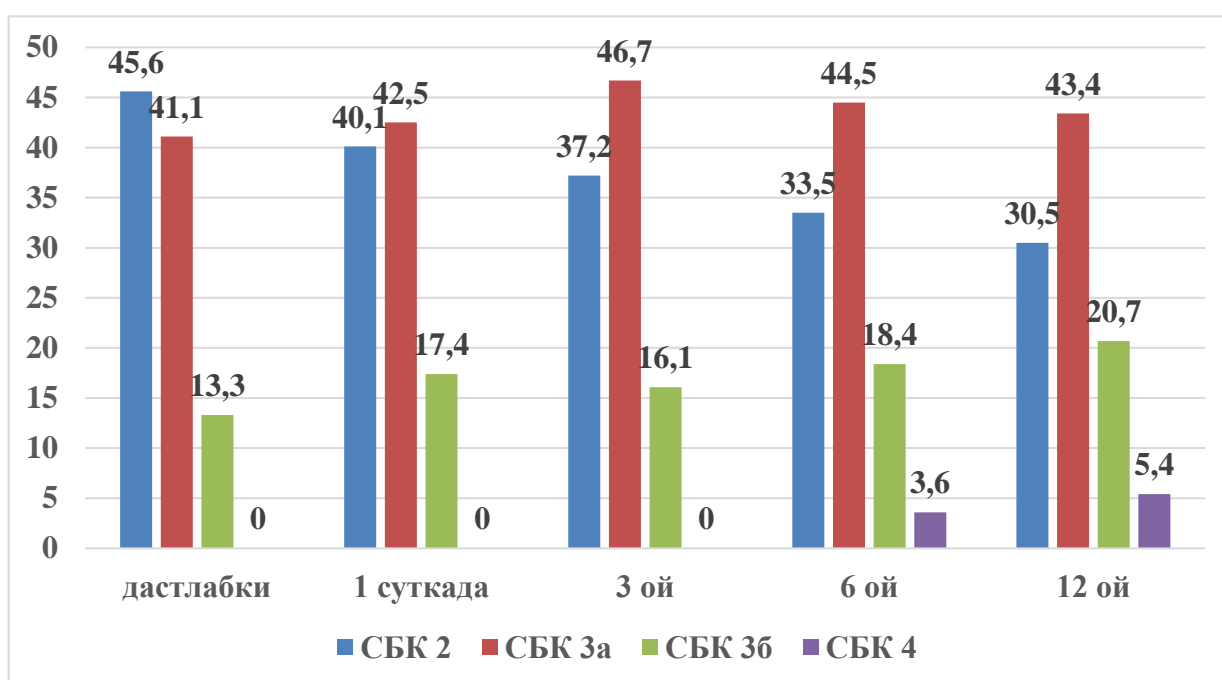
Цистатин С — гломеруляр фильтрациянинг энг сезгир ва эрта аниқловчи маркерларидан бири бўлиб, даврий динамикада цистатин С даги барқарор ошиш нефропатиянинг фаол ривожланаётганини англатади.

БКФТнинг даврий равишда пасайиши креатинин ва цистатин С кўрсаткичларининг ошиши билан уйғун равишда кечган бўлиб, бу ҳолат гломеруляр фильтрация тезлигининг пасайиши лаборатор маркерлар динамикаси билан патогенетик жиҳатдан узвий боғлиқ эканини тасдиқлайди. Айниқса, кузатувнинг кейинги босқичларида БКФТ пасайишининг тезлашиши нефронларнинг қайтмас функционал йўқотилиши бошланаётганидан далолат беради.

Шу билан бирга, БКФТнинг даврий ўзгариши маркерлар орасида интеграл функционал кўрсаткич сифатида намоён бўлиб, у нафақат гломеруляр фильтрация даражасини, балки буйрак тўқимасида кечаётган умумий патологик жараёнларни ҳам акс эттиради. БКФТдаги изчил пасайиш альбуминурия даражаларининг ошиши билан бир вақтда кузатилиши гломеруляр тўсиқ шикастланиши ва тубуло-интерстициал фиброз жараёнларининг фаоллашганини кўрсатади.

Даврий солиштирма таҳлил шуни кўрсатдики, БКФТ ўзгариши креатининга нисбатан нисбатан кечроқ, цистатин Сга нисбатан эса камроқ сезгир бўлса-да, у касаллик ривожланишининг умумий траекториясини аниқ ва барқарор тарзда ифодалайди. Шу сабабли БКФТ динамикаси беморларда сурункали буйрак касаллиги прогрессиясини баҳолашда асосий функционал мезон сифатида муҳим аҳамиятга эга.

Асосий гуруҳ беморларида даврий равишда СБК клиник босқичларининг учраш даражаси таҳлили ўтказилди (3.4-расм).

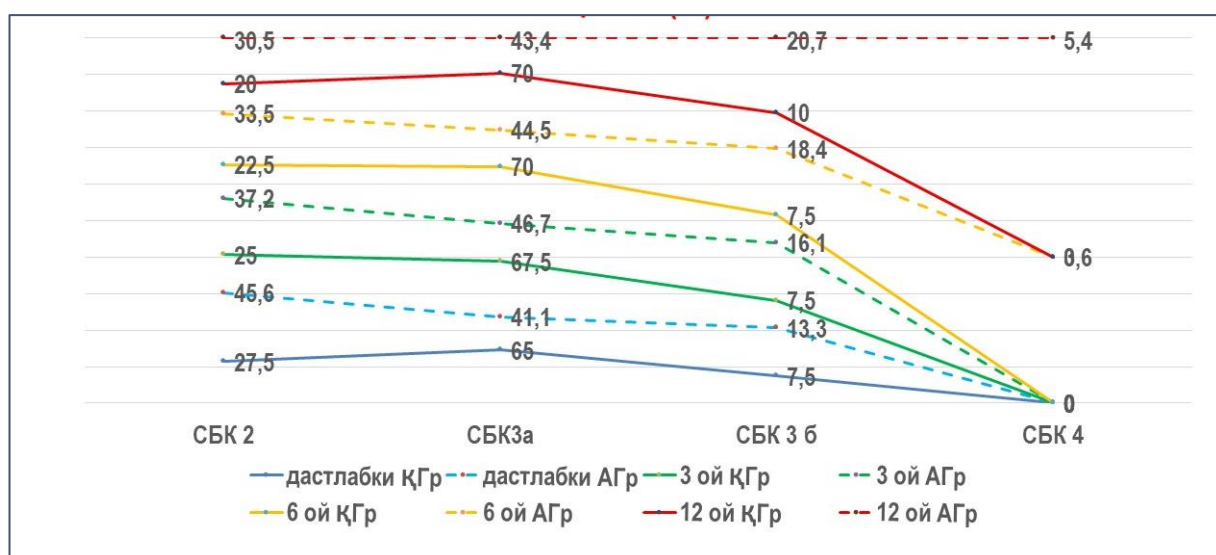


**3.4-расм. Асосий гуруҳ беморларида СБК клиник босқичларининг даврий равишда ўзгариш мониторинги**

Асосий гуруҳ беморларида СБК клиник босқичларининг даврий мониторинги натижалари буйрак коптокча фильтрация тезлигининг барқарор ва изчил равишда пасайиб боришини кўрсатди. 12 ой давомида СБК 2 босқичи улушининг 45,6% дан 30,5% гача камайиши фонида СБК 3b босқичининг 13,3% дан 20,7% гача ошиши ва 6 ойдан бошлаб СБК 4 босқичининг пайдо бўлиши (3,6% → 5,4%) нефропатиянинг прогрессив кечишини тасдиқлайди. СБК 3a босқичи кузатув давомида асосий доминант

босқич сифатида сақланиб қолиб, касалликнинг ўрта даражадаги, аммо клиник жиҳатдан аҳамиятли фазасини акс эттирди. Олинган маълумотлар асосий гуруҳда буйрак функцияси пасайишининг босқичма-босқич ривожланишини ва узок муддатли мониторингнинг клиник аҳамиятини яққол намоён қилади.

Тадқиқот натижасида қиёсий ва асосий гуруҳ беморларида СБК клиник босқичларининг БКФТ ва албуминурия даражалари асосида учраш даражаси даврий мониторинги солиштирма таҳлили ўтказилди. Бу таҳлил контрастли муолажаларнинг нефропатия ривожланишидаги патогенетик аҳамиятини баҳолашда муҳим рол уйнайди (3.5- ва 3.6- расм).

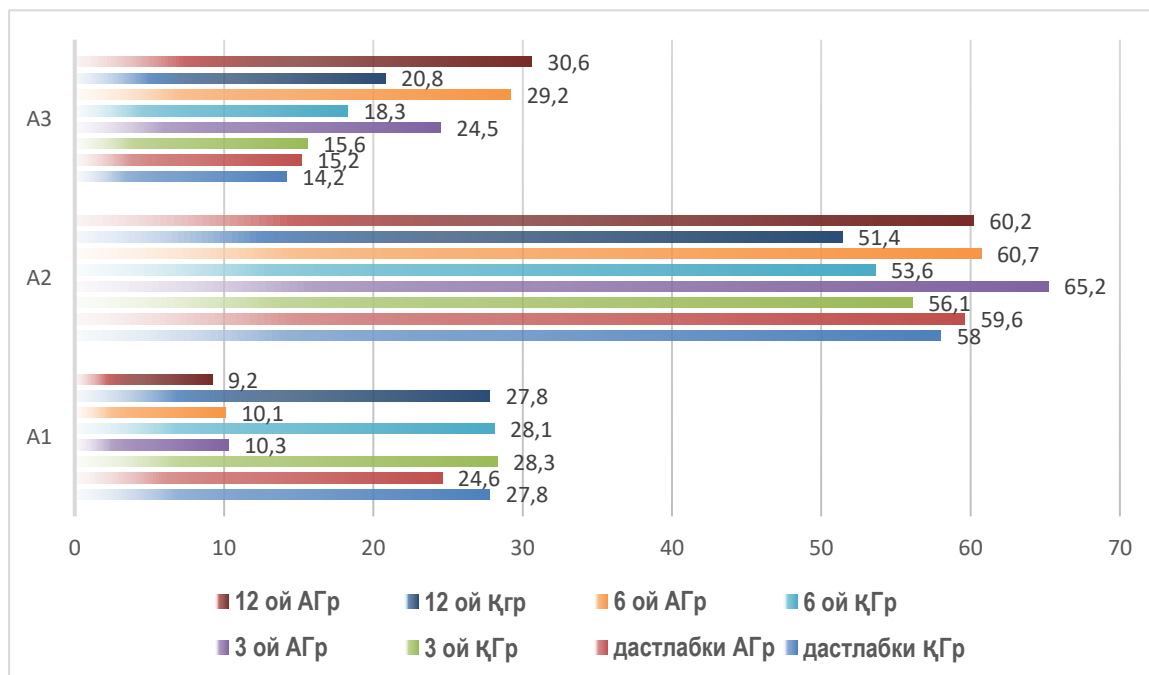


**3.5-расм. Қиёсий (ҚГр) ва асосий (АГр) гуруҳ беморларида СБК клиник босқичларининг даврий равишда ўзгариш мониторинги солиштирма таҳлили (%)**

Диаграммадиги маълумотлар ҚГр ва АГр гуруҳларида СБК босқичларининг даврий ўзгариши турлича ўзгаришга эга эканини кўрсатди. ҚГрда 12 ой давомида СБК 3а босқичи доминант бўлиб қолган (65,0% дан 70,0% гача), СБК 3бнинг ўсиши минимал (7,5% дан 10,0% гача), СБК 4 эса қайд этилмаган. Бу ҚГрда касаллик прогрессияси нисбатан секин кечиши ва барқарорлик тенденцияси устунлигини билдиради.

АГрда эса СБК 2 улушининг изчил пасайиши (45,6% дан 30,5% гача) фондида СБК 3б босқичининг барқарор ўсиши (13,3% дан 20,7% гача) ва 6 ойдан бошлаб СБК 4 босқичининг пайдо бўлиши (3,6% → 5,4%) кузатилди. Ушбу динамика АГр беморларида нефропатия прогрессиясининг тезроқ кечиши ва оғир босқичларга ўтиш хавфининг юқорилигини кўрсатади.

Худди шундай таҳлил АУ кўрсаткичлари асосида ўтказилди (3.6- расм)



**3.6-расм. Қиёсий (ҚГр) ва асосий (Агр) гуруҳ беморларида альбуминурия даражаларининг даврий равишда ўзгариш мониторинги солиштирма таҳлили**

Диаграммадаги маълумотлардан шуни англаш мумкинки, дастлабки текширувда А1 даража қиёсий гуруҳ беморларининг 27,8%, асосий гуруҳ беморларининг эса 24,6% ида қайд этилган. Кузатув давомида қиёсий гуруҳ да ушбу кўрсаткич деярли ўзгармасдан сақланиб қолган: 3 ойда 28,3%, 6 ойда 28,1%, 12 ойда 27,8%.

Асосий гуруҳда эса А1 даражанинг кескин камайиши кузатилган: 3 ойда 10,3%, 6 ойда 10,1%, 12 ойда эса 9,2%. Шу тариқа, 12 ой давомида асосий гуруҳда нормаальбуминурия улуши 24,6% дан 9,2% гача, яъни 15,4

фоиз пунктга камайган. Бу ҳолат асосий гуруҳ беморларида гломеруляр тўсиқ функциясининг изчил бузилиб бораётганини кўрсатади.

А2 даража дастлабки текширувда А2 даража қиёсий гуруҳ да 58,0%, асосий гуруҳда 59,6% беморларда аниқланган. қиёсий гуруҳ да ушбу кўрсаткич вақт ўтиши билан аста-секин камайиб борган: 3 ойда 56,1%, 6 ойда 53,6%, 12 ойда 51,4%. Бу динамика қиёсий гуруҳ да микроальбуминуриянинг барқарор, лекин оғирлашишга мойил бўлмаган характерини кўрсатади.

Асосий гуруҳда эса А2 даража устунлик қилган ва юқори даражада сақланиб қолган: 3 ойда 65,2%, 6 ойда 60,7%, 12 ойда 60,2%. Бу ҳолат ушбу гуруҳ беморларида микроальбуминурия нефропатиянинг доминант ва узок давом этувчи клиник фазаси эканини кўрсатади.

А3 даража дастлабки текширувда қиёсий гуруҳ да 14,2%, асосий гуруҳда 15,2% ни ташкил этган. қиёсий гуруҳ да макроальбуминурия улуши вақт ўтиши билан бироз ошган: 3 ойда 15,6%, 6 ойда 18,3%, 12 ойда 20,8%. Ушбу ўсиш нисбатан секин бўлиб, қиёсий гуруҳ да нефропатия прогрессиясининг чекланганлигини акс эттиради.

Асосий гуруҳда эса А3 даражанинг изчил ва жадал ўсиши кузатилган: 3 ойда 24,5%, 6 ойда 29,2%, 12 ойда эса 30,6%. Натижада, 12 ойда асосий гуруҳ беморларида макроальбуминурия улуши қиёсий гуруҳ га нисбатан 1,47 марта юқори (30,6% га қарши 20,8%) бўлган. Бу ҳолат асосий гуруҳда гломеруляр структураларнинг морфологик шикастланиши ва нефропатиянинг прогрессив кечишини кўрсатади.

Қиёсий ва асосий гуруҳ беморларида альбуминурия даражаларининг даврий мониторинги натижалари гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ мавжудлигини кўрсатди. Қиёсий гуруҳда А1 даража барқарор сақланиб, А2 ва А3 даражаларининг ўсиши нисбатан секин кечган бўлса, асосий гуруҳда нормаальбуминуриянинг кескин камайиши (24,6% дан 9,2% гача) фониде микроальбуминуриянинг юқори улуши (60% атрофида) ва макроальбуминуриянинг изчил ошиши (15,2% дан 30,6% гача) кузатилди. Ушбу динамика асосий гуруҳ беморларида гломеруляр тўсиқ

шикастланишининг барқарор ривожланиши, нефропатия прогрессиеси ва узок муддатли кардиоренал хавфнинг юқорилигини тасдиқлайди. Альбуминурия даражалари, айниқса А2 ва А3, асосий гуруҳда буйрак касаллигининг прогностик жиҳатдан энг аҳамиятли маркерлари сифатида намоён бўлди.

### **§3.3. Контраст индуцирланган нефропатияни аниқлашда юқори специфик лаборатор маркерларнинг прогностик ва диагностик аҳамияти**

Контраст индуцирланган нефропатия (КИН) замонавий диагностика ва интервенцион амалиётларда қўлланилаётган рентгенконтраст моддалардан кейин ривожланадиган буйрак шикастланишининг энг долзарб клиник шаклларида бири ҳисобланади. Анъанавий лаборатор кўрсаткичлар — қондаги креатинин даражаси ва унинг асосида ҳисобланган буйрак коптокча фильтрация тезлиги (БКФТ) КИНни ташхислашда кенг қўлланилса-да, уларнинг асосий камчилиги — кеч реакциядир. Креатинин кўрсаткичи нефрон функциясининг 40–50% йўқотилганидан кейингина ишончли ўзгаради, бу эса КИНнинг эрта босқичларини аниқлаш имкониятини чеклайди.

Юқоридаги муаммолардан келиб чиқиб сўнгги йилларда КИН патогенезида иштирок этувчи молекуляр ва хужайравий маркерларга қизиқиш ортиб бормоқда. Айниқса, тубуло-интерстициал шикастланиш, эндотелий дисфункциеси ва фиброз жараёнларини акс эттирувчи маркерлар эрта диагностика ва прогнозни баҳолашда муҳим аҳамият касб этмоқда. Улар орасида TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ва KIM-1 алоҳида ўрин тутди.

TGF- $\alpha$  (тўқима ўсиш омили рецептори билан боғлиқ бўлган биологик фаол цитокин бўлиб, у буйрак каналчалари эпителий хужайраларининг регенерацияси ва стрессга жавоб реакцияларида иштирок этади. Контраст моддалар таъсирида буйрак каналчаларида гипоксия, оксидатив стресс ва митохондриялар дисфункция ривожланади, бу эса TGF- $\alpha$  экспрессиясининг ошишига олиб келади. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, контрастли текширувдан кейинги илк 24–48 соат ичида TGF- $\alpha$  даражасининг ошиши тубуляр шикастланишнинг эрта белгиси ҳисобланади. Унинг лабораторияда аниқлашнинг афзаллиги шундаки, TGF- $\alpha$  ўзгариши креатинин ўсишидан олдин пайдо бўлади ва субклиник КИНни аниқлаш имконини беради.

Шунингдек, TGF- $\alpha$  даражаси ошиши КИНнинг кейинчалик сурункали буйрак касаллигига ўтиш хавфи билан боғлиқ экани кўрсатилган. Демак, ушбу маркер нафақат ташхисий, балки прогностик аҳамиятга ҳам эга.

TGF- $\beta$ 1 (Transforming Growth Factor- $\beta$ 1; тўқима ўсиш омили  $\beta$ 1 ) — буйрак тўқимасида фиброз жараёни ва унинг прогрессияни кўрсатувчи маркер бўлиб, у тубуло-интерстициал фиброз, мезангиал хужайралар пролиферацияси ва экстрацеллюляр матрикс тўпланишини фаоллаштиради. Контраст индуцирланган нефропатияда TGF- $\beta$ 1 экспрессияси тубуляр шикастланишдан кейинги патологик ремоделланиш, яъни бириктирувчи тўқима ўсиш жараёнларини акс эттиради.

Клиник кузатувлар шуни кўрсатадики, контрастли муолажадан кейин TGF- $\beta$ 1 даражасининг барқарор юқори сақланиб қолиши КИНнинг оғир кечиши, БКФТнинг узок муддатли пасайиши ва сурункали буйрак касаллиги ривожланиши билан боғлиқ. Шундан келиб чиқиб, TGF- $\beta$ 1 КИНнинг прогрессияси ва узок муддатли оқибатларини баҳолашда муҳим лаборатор маркер сифатида қаралади.

Буйрак шикастланишини эрта аниқлаш ва фиброз даражасини баҳолаш TGF- $\alpha$ , TGF $\beta$ 1 кўрсаткичлари аниқланди.

Бунда асосий гуруҳ беморларининг 67 нафарида контрастли муолажадан кейин 1 суткада КИМ 1 нинг сийдикдаги миқдори аниқланди.

TGF- $\alpha$  ва TGF- $\beta$ 1 контрастли муолажадан кейин 1 сутка ва 3 ойда аниқланди.

Қуйидаги 3.9 -жадвалда КИМ-1, TGF- $\alpha$  ва TGF- $\beta$ 1 кўрсаткичларининг даврий мониторинги солиштирма таҳлили келтирилган.

### 3.8-жадвал

**Асосий гуруҳ беморларида буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида даврий баҳоланган маркерларнинг солиштирма таҳлили, (M $\pm$ m)**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=40	Контрастли муолажадан кейинги 1 суткада n=67	3 ойда n=67
TGF- $\alpha$ , пг/мл	4,3 $\pm$ 1,4	13,5 $\pm$ 0,7**^^	7,1 $\pm$ 0,9*
TGF $\beta$ 1, нг/мл	5,6 $\pm$ 2,2	9,4 $\pm$ 1,7*	14,3 $\pm$ 1,1***^
КИМ-1(сийдикда), пг/мл	131,1 $\pm$ 4,8	441,3 $\pm$ 2,1***^^	217,8 $\pm$ 2,9**

*Изоҳ:* \* назорат гуруҳига нисбатан, бунда \*-  $p < 0,05$ ; \*\*-  $p < 0,01$ ; \*\*\*-  $p < 0,001$ ;

^ даврийлик орасидаги бунда ^-  $p < 0,05$ ; ^^-  $p < 0,01$ .

Жадвал маълумотларидан кузатиш мумкинки, контрастли муолажа ўтказилган беморларда (n=67) TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ҳамда КИМ-1 биомаркерларининг 1 сутка ва 3 ойдан кейинги динамикасида сезиларли даражада ўзгаришлар мавжуд. Олинган натижалар контраст индуцирланган нефропатия (КИН) патогенезида тубуляр шикастланиш, яллиғланиш ва фиброз жараёнларининг босқичма-босқич фаоллашувини яққол акс эттиради.

TGF- $\alpha$  даврий динамикаси таҳлил қилинганда назорат гуруҳида TGF- $\alpha$  даражаси  $4,3 \pm 1,4$  пг/мл ни ташкил этган. Контрастли муолажадан кейин 1 суткада ушбу кўрсаткич  $13,5 \pm 0,7$  пг/мл гача ошган бўлиб, назоратга нисбатан 3,1 марта юқори экани аниқланган ( $p < 0,01$ ). Асосий гуруҳда 3 ойлик муддатда TGF- $\alpha$  даражаси маълум даражада пасайиб,  $7,1 \pm 0,9$  пг/мл ни ташкил этган, бироқ у барибир назорат кўрсаткичларидан 1,6 марта юқори сақланиб қолган ( $p < 0,05$ ).

Ушбу ўзгариш TGF- $\alpha$  контраст таъсирига жавоб сифатида тубуляр эпителий хужайраларининг эрта стресс-реакция маркери эканини ва унинг асосан эрта шикастланиш босқичида юқори информативликка эга эканини кўрсатади.

TGF- $\beta 1$  кўрсаткичлари таҳлили назорат гуруҳида TGF- $\beta 1$  даражаси  $5,6 \pm 2,2$  нг/мл ни ташкил этган. Контрастли муолажа ўтказилган беморлар гуруҳида 1 суткада ушбу кўрсаткич  $9,4 \pm 1,7$  нг/мл гача ошган ( $p < 0,05$ ), яъни 1,7 марта кўпайган. Аммо 3 ойдан кейин TGF- $\beta 1$  даражасида янада сезиларли ўсиш кузатилиб, у  $14,3 \pm 1,1$  нг/мл ни ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 2,6 марта юқори экани аниқланган ( $p < 0,01$ ).

Бу ҳолат TGF- $\beta 1$  нинг контраст таъсиридан кейин кечиккан, лекин барқарор фиброген жавоб маркери сифатида намоён бўлишини кўрсатади. Унинг 3 ойда энг юқори даражага етиши КИНдан кейин тубуло-интерстициал фиброз жараёнлари фаоллашиб бораётганини тасдиқлайди.

KIM-1 биомаркерининг сийдикдаги кўрсаткичи назорат гуруҳида  $131,1 \pm 4,8$  пг/мл ни ташкил этган. Контрастли муолажа ўтказилган беморларда 1 суткада ушбу кўрсаткич кескин ошиб,  $441,3 \pm 2,1$  пг/мл гача етган бўлиб, назоратга нисбатан 3,4 марта юқори экани қайд этилган ( $p < 0,001$ ). 3 ойлик кузатувда KIM-1 даражаси пасайган бўлса-да,  $217,8 \pm 2,9$  пг/мл даражада сақланиб қолган, яъни у назорат гуруҳидан 1,7 марта юқори бўлган ( $p < 0,01$ ).

KIM-1 динамикаси унинг контраст индучирланган тубуляр шикастланишининг энг эрта ва энг сезгир маркери эканини яққол исботлайди.

1 суткадаги максимал ўсиш морфологик шикастланиш функционал бузилишдан олдин ривожланаётганини кўрсатади.

Олинган натижаларни солиштирма таҳлил қилиш натижалари шуни кўрсатадики, танланган биомаркерлар контраст таъсирига турли вақт оралиғида жавоб беради, жумладан KIM-1 — энг эрта реакция берувчи маркер бўлиб, 1 суткада максимал ўсишни кўрсатди (3,4 марта). TGF- $\alpha$  эса эрта тубуляр стресс ва регенератив жавобни акс эттириб, 1 суткада юқори, 3 ойда эса қисман пасайганлиги кузатилди.

TGF- $\beta$ 1 — кечиккан, аммо барқарор ўсиш билан кечиб, 3 ойда энг юқори қийматга етган ва фиброз ҳамда узок муддатли прогрессия хавфини кўрсатган.

Хулоса қилиш мумкинки, контрастли муолажадан кейин биомаркерларнинг даврий динамикаси таҳлили KIM-1 нинг тубуляр шикастланишни энг эрта ва юқори сезгирлик билан акс эттирувчи маркер эканини, TGF- $\alpha$  нинг эпителиал стресс ва регенератив жавобни ифодалашини, TGF- $\beta$ 1 эса контраст индуцирланган нефропатиянинг кечиккан фиброз босқичи ва узок муддатли прогрессия хавфини баҳолашда муҳим маркер эканини кўрсатди. Ушбу биомаркерларнинг комплекс баҳоланиши контраст индуцирланган нефропатияни эрта ташхислаш, оғирлик даражасини аниқлаш ва сурункали буйрак касаллигига ўтиш хавфини прогноз қилишда юқори информативликка эга.

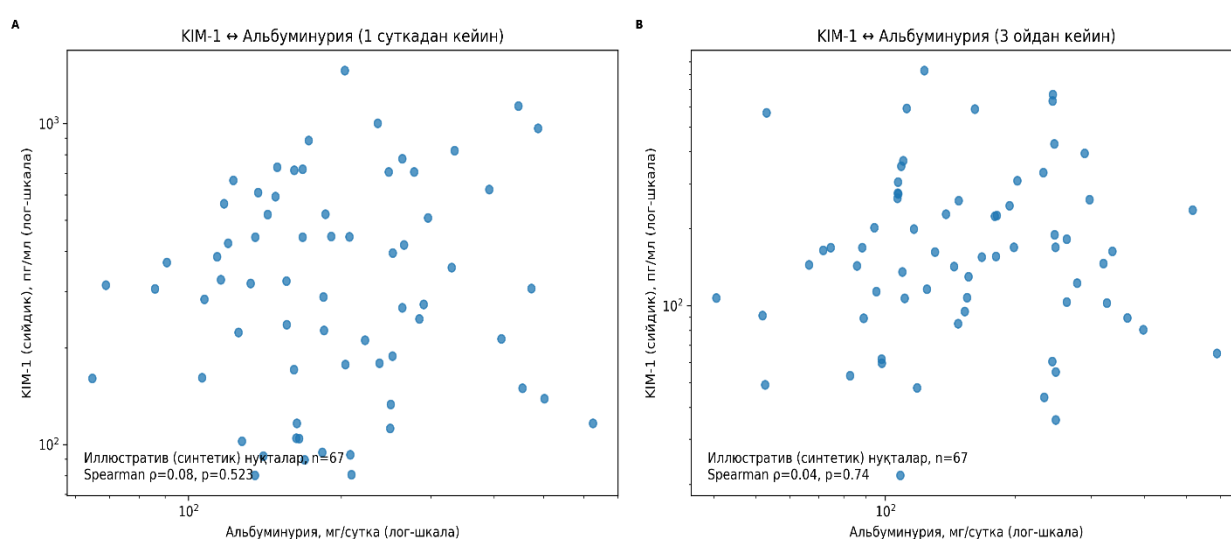
Ушбу биомаркерларнинг сезгирлик ва ишончлилигини аниқлаш мақсадида уларнинг альбуминурия билан корреляциясини таҳлил қилдик.

Контраст индуцирланган нефропатияни эрта ташхислашда KIM-1, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ва альбуминурия кўрсаткичларининг диагностик ва прогностик аҳамияти баҳоланди.

Прогностик моделнинг калибровкаси calibration plot ёрдамида баҳоланди. Прогноз қилинган хавф қийматлари асосида беморлар квантиллارга ажратилиб, ҳар бир гуруҳда прогноз қилинган ва реал кузатилган натижалар солиштирилди. Таҳлил натижалари модел

прогнозарининг реал клиник натижаларга яқин жойлашганини кўрсатди. Нуқталарнинг  $45^\circ$  идеал чизиққа яқин жойлашуви моделнинг хавфни адекват баҳолаш қобилиятини тасдиқлади.

3.7- расмда контрастли муолажадан кейин 1 сутка ва 3 ойда альбуминурия (мг/сутка) ҳамда буйрак шикастланишини акс эттирувчи замонавий биомаркери — КИМ-1 ўртасидаги боғлиқлик кенг биологик тарқалишни ҳисобга олиш мақсадида абсцисса ва ордината ўқлари логарифмик шкалада берилган

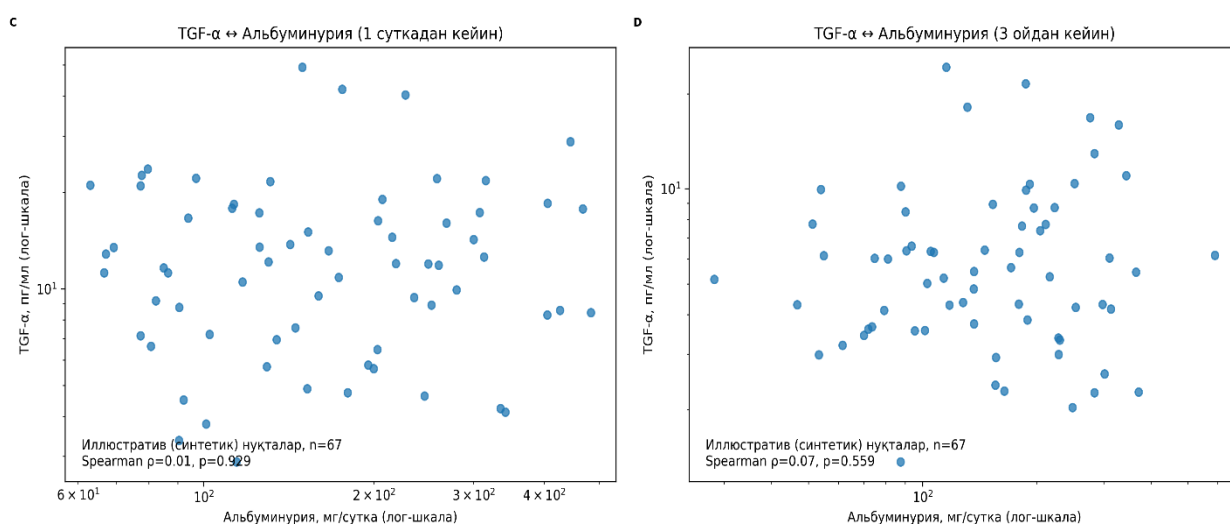


**3.7- расм. Альбуминурия (мг/сутка) ҳамда буйрак шикастланишини акс эттирувчи замонавий биомаркер КИМ-1 кўрсаткичларининг прогностик аҳамияти таҳлил қилинган логарифмик шкала (А - контрастли муолажадан кейинги 1 суткадаги таҳлил натижалари, В- контрастли муолажадан 3 ой кейинги таҳлил натижалари )**

Расмдаги маълумотлар КИМ-1 (сийдикда) ва альбуминурия ўртасидаги боғлиқлик, 1 суткада. Контраст таъсиридан кейин альбуминурия ўрта даражада бўлишига қарамай, КИМ-1 кўрсаткичининг сезиларли ошиши тубуляр эпителий шикастланишининг гломеруляр альбумин чиқишидан олдин ривожланишини кўрсатади. КИМ-1 ва альбуминурия ўртасидаги боғлиқликнинг 3 ойдаги натижалар таҳлили КИМ-1 даражаси қисман пасайган бўлса-да, у альбуминурияга нисбатан юқори сақланиб қолади, бу

тубуляр шикастланишнинг тўлиқ тикланмаганини ва KIM-1 нинг прогностик аҳамиятини акс эттиради.

3.8- расмда контрастли муолажадан кейин 1 сутка ва 3 ойда альбуминурия (мг/сутка) ҳамда буйрак шикастланишини акс эттирувчи биомаркери TGF- $\alpha$  ўртасидаги боғлиқлик кенг биологик тарқалишни ҳисобга олиш мақсадида абсцисса ва ордината ўқлари логарифмик шкалада берилган

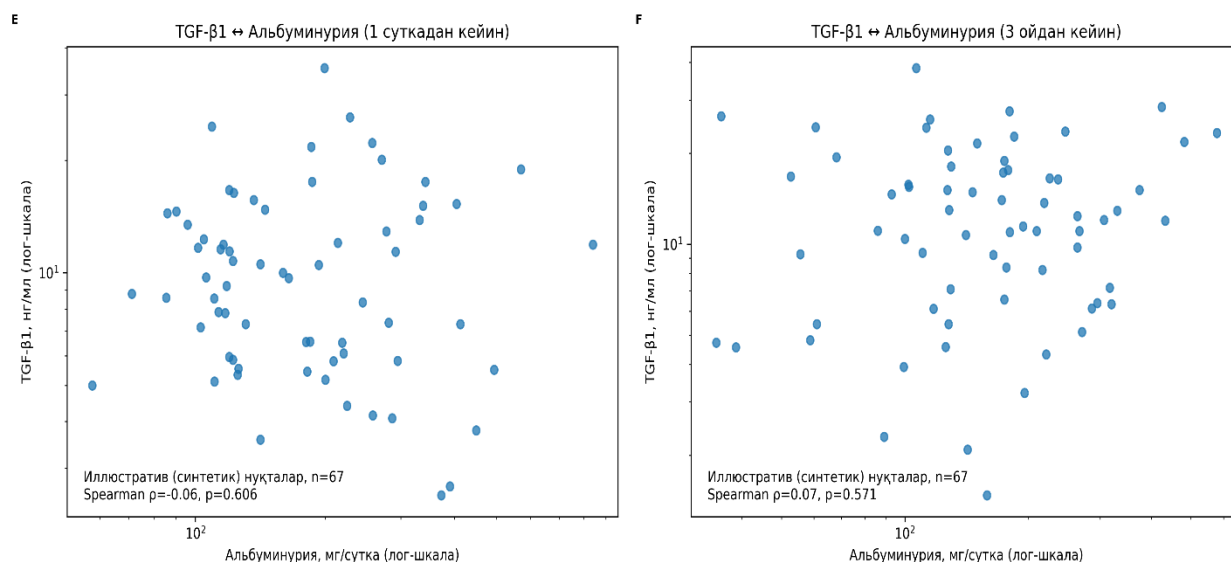


**3.8- расм. Альбуминурия (мг/сутка) ҳамда буйрак шикастланишини акс эттирувчи замонавий биомаркер TGF- $\alpha$  кўрсаткичларининг прогностик аҳамияти таҳлил қилинган логарифмик шкала (А - контрастли муолажадан кейинги 1 суткадаги таҳлил натижалари, В- контрастли муолажадан 3 ой кейинги таҳлил натижалари).**

TGF- $\alpha$  ва альбуминурия ўртасидаги боғлиқликнинг контрастли муолажадан кейинги 1 суткадаги натижалар таҳлилида TGF- $\alpha$  кўрсаткичининг альбуминурия паст ва ўрта диапазонида ҳам ошиши кузатилиб, бу эпителиал стресс ва регенератив жавобнинг эрта фаоллашганини кўрсатади. Бу ҳолат TGF- $\alpha$  нинг эрта диагностик маркер сифатидаги аҳамиятини юқорилигини яна бир бор исботлайди. Контрастли муолажадан кейинги 3 ойдаги натижалар таҳлилида TGF- $\alpha$  даражасининг

пасайиши ва альбуминурия билан боғлиқликнинг заифлашиши унинг асосан ўткир (эрта) фазага хос маркер эканини англатади.

Контрастли муолажадан кейин 1 сутка ва 3 ойда TGF- $\beta$ 1 ва альбуминурия (мг/сутка) ўртасидаги боғлиқлик 3.8- расмда келтирилган.



Расмдаги маълумотлар шуни кўрсатадики, 1 суткада TGF- $\beta$ 1 билан альбуминурия ўртасида аниқ кучли боғлиқлик кузатилмайди, бу фиброз ва тубуло-интерстициал ремоделлашув жараёнлари ҳали тўлиқ фаоллашмаганини англатади. 3 ойдаги натижалар таҳлили эса TGF- $\beta$ 1 ва альбуминурия ўртасидаги боғлиқлик кечки босқичида TGF- $\beta$ 1 кўрсаткичининг альбуминурия юқори қийматлари билан яқин боғлиқлиги фиброз жараёнларининг фаоллашганини ва сурункали буйрак касаллиги прогрессияси хавфини акс эттиради.

Юқоридаги статистик таҳлиллардан хулоса қилиш мумкинки KIM-1 ва TGF- $\alpha$  каби тубуляр маркерлар альбуминурияга нисбатан эртароқ ўзгариб, контраст индуцирланган нефропатияни эрта ташхислашда устунликка эга эканини кўрсатади. TGF- $\beta$ 1 эса кечиккан босқичларда альбуминурия билан кучли боғлиқлик намоён қилиб, фиброз ва касаллик прогрессиясини башорат қилишда юқори прогностик аҳамиятга эга маркер сифатида намоён бўлади.

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) — эрта тубуляр шикастланишнинг юқори сезгир маркери сифатида буйрак каналчалари эпителий

хужайраларида шикастланишдан кейин экспрессия қилинадиган трансмембран гликопротеин бўлиб, ҳозирги кунда энг сезгир ва специфик тубуляр шикастланиш маркерларидан бири ҳисобланади. Контраст индуцирланган нефропатияда КИМ-1 даражаси сийдикда ва қонда контраст қўлланилгандан кейин илк соатлардаёқ ошиши мумкин.

Контраст индуцирланган нефропатияни аниқлашда анъанавий лаборатор кўрсаткичлар (креатинин, БКФТ) кеч реакция бериши билан чекланган бўлса, замонавий биомаркерлар — КИМ-1, TGF- $\alpha$  ва TGF- $\beta$ 1 буйрак шикастланишининг молекуляр ва хужайравий босқичларини эрта аниқлаш имконини беради. КИМ-1 тубуляр шикастланишнинг энг эрта ва сезгир маркери сифатида КИНни субклиник босқичдаёқ ташхислашга хизмат қилади. TGF- $\alpha$  эпителиал стресс ва регенерация жараёнларини, TGF- $\beta$ 1 эса фиброз ва касаллик прогрессиясини акс эттиради. Ушбу маркерларнинг комплекс баҳоланиши КИН диагностикасининг аниқлигини оширади ва сурункали буйрак касаллиги ривожланишини олдиндан башорат қилишда муҳим клиник аҳамиятга эга.

## **IV БОБ. КОНТРАСТ ИНДУЦИРЛАНГАН НЕФРОПАТИЯДАН КЕЙИН СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ РИВОЖЛАНИШИ ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ ЎРГАНИШ ВА ЭРТА ТАШХИСОТНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

### **§4.1. Контраст индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланишининг клиник хусусиятлари ва хавф омиллари**

Контраст индуцирланган нефропатия ўткир буйрак шикастланишининг муҳим сабабларидан бири бўлиб, унинг клиник аҳамияти фақат ўткир давр билан чекланиб қолмайди. KDIGO ва бир қатор халқаро тадқиқотларда кўрсатилганидек, КИНдан кейин буйрак функциясининг тўлиқ тикланмаслиги сурункали буйрак касаллиги ривожланишига, юрак-қон томир асоратлари ва ўлим хавфининг ошишига олиб келади (KDIGO, 2012; McCullough et al., 2016; Chawla et al., 2014). Шу сабабли КИНдан кейин СБК ривожланишига олиб келувчи клиник хавф омилларини аниқлаш муҳим амалий аҳамиятга эга.

Биз тадқиқот ишимизда контрастли муолажалар ўтказилган беморларни танлашда айнан ўткир буйрак шикастланиши кузатилмаган беморларни жалб қилганмиз ва уларда ЎБЕ клиник белгилари қайд қилинмаган.

Илмий изланишлар давомида биз ушбу беморларда лаборатор таҳлиллар асосида буйрак шикастланишининг субклиник кечиши мавжудлигини аниқладик.

Бунда контрастли текширувга қадар барча беморларда буйрак филтрацион фаолиятини баҳолайдиган тестлар ўтказилди, яъни креатинин ва цистатин С миқдор аниқланиб, унинг асосида СБК клиник босқичлари баҳоланди. Шунингдек тубуляр тизимни баҳолаш мақсадида альбуминурия даражаси ўрганилди.

Контрастли текширувлардан сўнг дастлабки 1 суткада, 3-, 6- ва 12-ойларда юқоридаги таҳлиллар такрор назорат қилинди.

Олинган натижлар асосида СБК босқичларининг мониторинги таҳлил қилинди (4.1- жадвал).

**Асосий гуруҳдаги беморларда контрастли муолажадан кейин СБК  
клиник босқичларининг динамикаси**

<b>СБК босқичи</b>	<b>Дастлабки, %</b>	<b>3 ой, % (Δ п.п.)</b>	<b>6 ой, % (Δ п.п.)</b>	<b>12 ой, % (Δ п.п.)</b>
<b>СБК 2</b>	45,6	37,2 (-8,4)	33,5 (-3,7; -12,1*)	30,5 (-3,0; -15,1*)
<b>СБК 3а</b>	41,1	46,7 (+5,6)	44,5 (-2,2; +3,4*)	43,4 (-1,1; +2,3*)
<b>СБК 3б</b>	13,3	16,1 (+2,8)	18,4 (+2,3; +5,1*)	20,7 (+2,3; +7,4*)
<b>СБК 4</b>	0	0 (0)	3,6 (+3,6)	5,4 (+1,8; +5,4*)

Жадвалдаги маълумотлар шуни кўрсатадики, контрастли муолажадан кейин 12 ойлик кузатувда СБК босқичлари қайта тақсимланди: СБК 2 улуши 15,1 % камайган (45,6% → 30,5%), СБК 3б улуши 7,4 % га ошган (13,3% → 20,7%), ва СБК 4 6 ойдан бошлаб пайдо бўлиб, 12 ойда 5,4% гача етган. Ушбу даврий ўзгаришлар контрастдан кейин СБК зўрайиб бориши мавжудлигини, айниқса 3б–4 босқичларига силжиш клиник аҳамиятли эканини тасдиқлайди.

СБК 2 даражадаги клиник босқичи дастлабки контрастли муолажагача бўлган текширувларда 45,6% ни ташкил қилиб, 3 ойдан кейин 37,2% да учради, яъни, 8,4% га камайган, 6 чи ойдаги таҳлилларда бу кўрсаткич 33,5% ни ташкил этиб, 3 ойга нисбатан -3,7 %, дастлабки ҳолатдан 12,1 % га кам аниқланди. 12 ойда СБК 2 босқичи 30,5% беморда аниқланиб, 6 ойга нисбатан -3,0 % га, 3 ойга нисбатан 6,7%, дастлабкидан -15,1% камайган

Умумлаштирилганда СБК 2 улуши изчил камайган ва беморларнинг бир қисми юқорироқ босқичларга силжиган.

СБК 3а клинк босқичи дастлабки текширувда 41,1% беморларда кузатилган бўлиб, контрастли муолажадан сўнг 3 ойда +5,6% га ошган (мос ҳолда 46,7%). 6 ойдаги таҳлиллар натижалари СБК ушбу босқичи 44,5% га ошиб, даврий фарқлар 3 ойга нисбатан -2,2 % кам, лекин дастлабкидан +3,4 % ошганлиги аниқланди. 12 ойда эса СБК 3а босқичи 43,4% беморларда аниқланди ва даврий ўзгаришлар 6 ойга нисбатан -1,1 % пасайган, 3 ойга нисбатан 1,1% га, дастлабкидан +2,3 % га ошган.

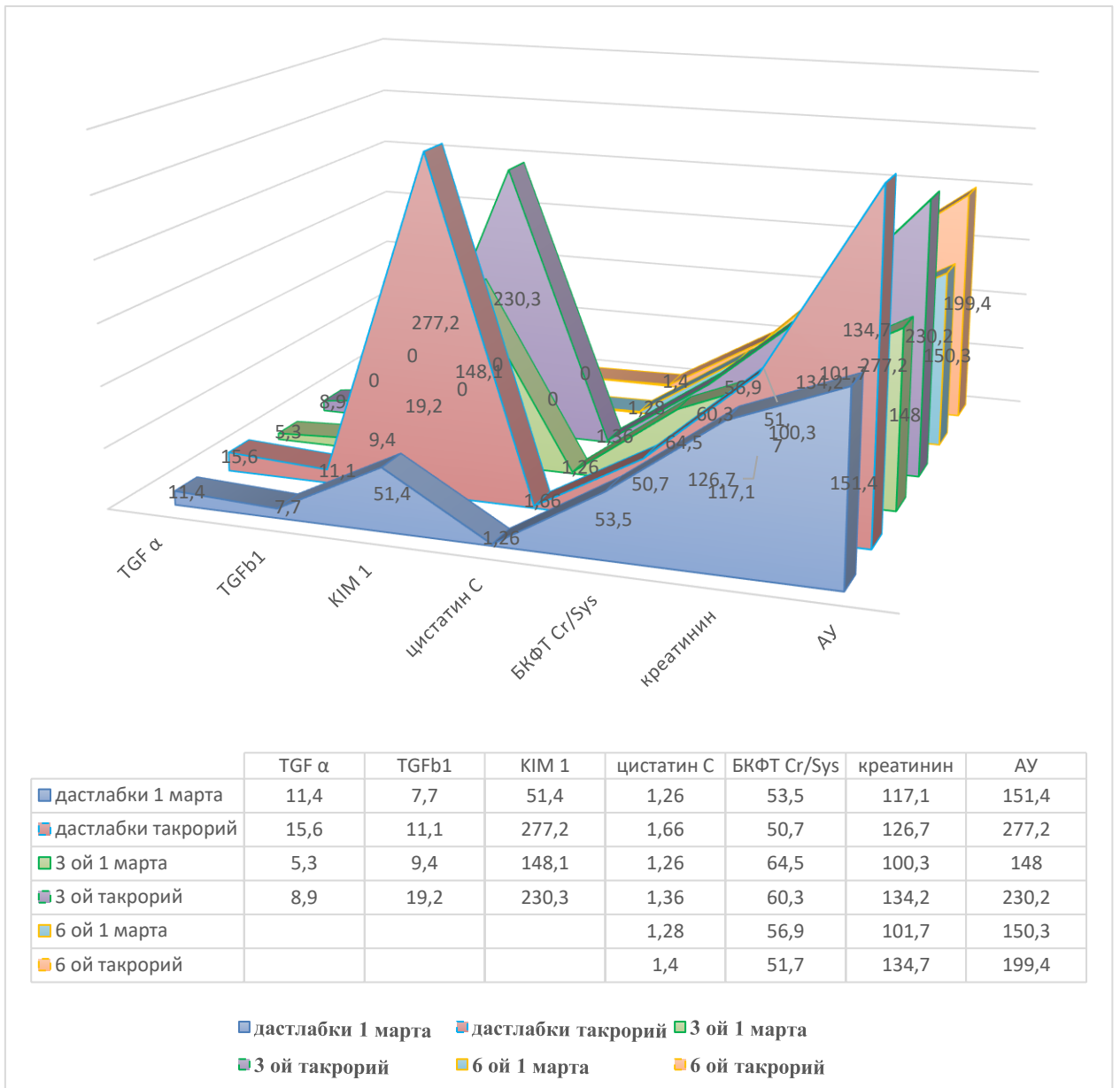
Умумий таҳлил хулосаси бўйича 3 - ойда СБК 3а СБК 2 дан ўтиш ҳисобига энг кўп аниқланиб, кейин қисман 3б/4га ўтиш сабаб бироз пасайган.

СБК 3б даврий ўзгаришлар таҳлили унинг улушининг барқарор ўсиши, яъни контрастдан кейин СБК зўрайиб боришини кўрсатди. Бунда даврий фарқлар 3 ойда +2,8 %, 6 ойда 3 ойга нисбатан +2,3 %, дастлабкидан +5,1 % ошганлигини кўрсатди. 12 ойда СБК 3б учраш даражаси 20,7% ни ташкил этиб 6 ойга нисбатан +2,3 % ва дастлабкидан +7,4 % кўпайганлиги гувоҳи бўлди. Кузатувнинг 6 ойдан бошлаб, СБК прогрессияланиб 3,6% беморда аниқланди ва 12 ойда 1,8% га ошиб, мос ҳолда 5,4% ни ташкил этди.

Шундай хулоса қилиш мумкинки 6 ойдан бошлаб СБК 4 босқичининг пайдо бўлиши ва 12 ойда ўсиши — беморларнинг бир қисмида СБК оғир клиник босқичлари шаклланганлигини кўрсатади. шаклланаётганини кўрсатади.

Ушбу статистик маълумотлар контрастли муолажаларнинг ЎБШ асосратисиз ҳам СБК ривожланишига олиб келувчи хавф омили эканлигини кўрсатади.

Куйидаги диаграммада контрастли модда такрорийлигига боғлиқ ҳолда буйрак фаолияти ўзгариши мониторинги келтирилган.



**4.1-расм. Контрастли муолажадан кейин буйрак шикастланишини баҳолашда қўлланилган асосий лаборатор биомаркерлар мониторинги солиштирма таҳлили**

Ушбу расмда контрастли диагностик муолажадан кейин буйрак шикастланишини баҳолашда қўлланилган асосий лаборатор биомаркерлар — креатинин, цистатин С, креатинин/цистатин С асосида ҳисобланган БКФТ, тубулоинтерстициал шикастланиш маркери КИМ-1, фиброгенез ва яллиғланиш билан боғлиқ TGF- $\alpha$  ва TGF- $\beta$ 1, шунингдек интеграл шикастланиш индикатори сифатида АУ кўрсаткичлари — муолажанинг

дастлабки ва такрорий босқичларида, шунингдек 3 ва 6 ойлик кузатув даврларида солиштирма таҳлил қилинди.

Креатинин ва цистатин С ўзгариш мониторинги таҳлил натижаларига кўра, контрастли муолажанинг такрорий ўтказилиши фонидида қонда креатинин даражаси изчил равишда юқори бўлиши кузатилди. Жумладан, дастлабки текширувда креатинин 117,1 мкмоль/л бўлган бўлса, такрорий муолажадан кейин ушбу кўрсаткич 126,7 мкмоль/л гача ошган. 3 ой ва 6 ой давомида ҳам такрорий муолажадан кейин креатинин даражасининг юқори сақланиб қолиши (мос равишда 134,2 ва 134,7 мкмоль/л) кузатилиб, бу ҳолат контрастга боғлиқ буйрак шикастланишининг кумулятив хусусиятига ишора қилади.

Цистатин С кўрсаткичлари ҳам ушбу тенденцияни тасдиқлади. Дастлабки муолажадан кейин цистатин С 1,26 мг/л бўлган бўлса, такрорий муолажадан кейин 1,66 мг/л гача ошган. Кейинги кузатув даврларида (3 ва 6 ой) такрорий муолажалардан кейин цистатин С даражасининг барқарор юқори сақланиши (1,36–1,40 мг/л) субклиник нефрон йўқотилиши жараёни давом этаётганини кўрсатади.

БКФТ кўрсаткичлари муолажа такрорийлигининг салбий таъсирини янада яққол намоён қилди. Дастлабки муолажадан кейин БКФТ 53,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлган бўлса, такрорий муолажадан кейин 50,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> гача пасайган. Шу каби ҳолат 3 ва 6 ойда ҳам кузатилиб, такрорий муолажалардан кейин БКФТ кўрсаткичларининг нисбатан паст даражада сақланиши нефропатиянинг прогрессиясини кўрсатади. Бу ҳолат контрастли текширувларни қисқа вақт оралиғида такрорлаш нефрон захираларининг тикланишига имкон бермаслигини илмий жиҳатдан асослайди.

КИМ-1 маркери ўзгаришининг аҳамиятли томони шундаки, дастлабки муолажадан кейин КИМ-1 51,4 нг/мл бўлган бўлса, такрорий муолажадан кейин 277,2 нг/мл гача кўтарилган. 3 ойлик кузатувда ҳам ушбу кўрсаткич такрорий муолажалардан кейин юқори сақланиб қолган (230,3 нг/мл). Бу

ҳолат такрорий контрастли муолажалар олаётган беморларда каналчалар эпителийсида чуқур ва давомли шикастланиш ривожланаётганини кўрсатади.

Шу билан бирга, TGF- $\alpha$  ва TGF- $\beta$ 1 кўрсаткичларининг такрорий муолажалардан кейин ошиши буйрак тўқимасида фиброгенез ва ремоделлаш жараёнлари фаоллашаётганини тасдиқлайди. Айниқса, TGF- $\beta$ 1 даражасининг такрорий контрастли муолажалар олаётган беморларда 19,2 пг/мл гача ошиши бу беморларда нефропатиянинг қайтмас морфологик босқичларга ўтиш хавфини оширишидан далолат беради.

АУ кўрсаткичи муолажа такрорийлигининг умумий нефротоксик таъсирини интеграл баҳолаш имконини берди. Такрорий муолажалардан кейин АУ кўрсаткичларининг барча даврларда юқори бўлиши (277,2 мг/сутка; 230,2 мг/сутка; 199,4 мг/сутка) контраст таъсирининг кумулятив, яъни йиғилиб қолиш характерини ва нефропатия ривожланиш хавфининг ортиб боришини тасдиқлайди.

Хулоса қилиб айтганда, жадвалда келтирилган биомаркерлар таҳлили контрастли текширувларни такрорий ўтказиш контрастга боғлиқ нефропатия ривожланишида мустақил ва аҳамиятли хавф омили эканини кўрсатди. Такрорий муолажалар фонида гломеруляр фильтрациянинг пасайиши, тубулоинтерстициал шикастланиш ва фиброгенез маркерларининг ошиши нефропатиянинг субклиник босқичдан клиник аҳамиятли босқичга ўтишига замин яратади. Шу тариқа, олинган натижалар контрастли текширувларнинг такрорий ўтказилиши контрастга боғлиқ нефропатия ривожланишида мустақил ва аҳамиятли хавф омили эканини исботлади. Муолажа такрорийлиги нефрон тикланишини чеклаб, тубулоинтерстициал шикастланишни чуқурлаштиради, яллиғланиш ва фиброгенез жараёнларини фаоллаштиради ҳамда натижада сурункали буйрак касаллигига ўтиш хавфини оширади.

Ушбу натижалар контрастли текширувларни режалаштиришда муолажалар орасида етарли интервал сақлаш, юқори хавф гуруҳидаги

беморларда эса алтернатив диагностик усулларни қўллаш зарурлигини илмий жиҳатдан асослаб беради.

Навбатдаги хавф омиллари сифатида беморлардаги энг кўп учраган коморбид ҳолатларнинг КИН ривожланишидаги роли ўрганилди.

#### 4.2-жадвал

### Асосий гуруҳ беморларида контрастли нефропатия ривожланишида коморбид ҳолатлар аҳамиятини аниқлашда лаборатор маркерлар мониторинги солиштирма таҳлили

	Қандли диабет n=14		Артериал гипертензия n=16		Анемия n=18		СЮЕ n=19	
	дастлабки 1 сутка	3 ой	дастлабки 1 сутка	3 ой	дастлабки 1 сутка	3 ой	дастлабки 1 сутка	3 ой
<b>TGF α,</b> нг/мл	11,9	7,6	12,1	6,5	8,9	5,7	10,8	7,4
<b>TGFβ1</b> нг/мл	6,7	15,3	5,8	11,5	6,1	8,4	10,1	13,7
<b>КІМ 1,</b> нг/мл	476,2	235,7	473,2	203,3	401,7	219,4	411,4	210,6
<b>цистатин С, мг/л</b>	1,54	1,4	1,49	1,37	1,31	1,23	1,51	1,44

Юқоридаги жадвалда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан оғриган беморларда қўшимча коморбид ҳолатлар — қандли диабет (КД), артериал гипертензия (АГ), анемия ва сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) мавжудлиги фонида контрастли муолажадан кейин биомаркерларнинг (TGF-α, TGF-β1, КІМ-1 ва цистатин С) дастлабки (1 сутка) ва 3 ойлик динамикаси солиштирма таҳлил натижалари келтирилган.

Барча гуруҳларда TGF- $\alpha$  кўрсаткичи контрастли муолажадан кейин дастлабки 1 суткада юқори бўлиб, 3 ойга келиб пасайиш тенденциясини кўрсатган (мос ҳолда ЮИК+КД гуруҳида 11,9  $\rightarrow$  7,6 пг/мл; ЮИК+АГ да 12,1  $\rightarrow$  6,5 пг/мл; ЮИК+Анемия: 8,9  $\rightarrow$  5,7 пг/мл ва ЮИК+СЮЕ мавжуд беморларда 10,8  $\rightarrow$  7,4 пг/мл). Энг юқори дастлабки TGF- $\alpha$  қийматлари ЮИК+АГ ва ЮИК+КД гуруҳларида қайд этилган бўлиб, бу гемодинамик юклама ва метаболик стресс фонида тубуляр эпителийнинг эрта шикастланишини кўрсатади. 3 ойда барча гуруҳларда пасайиш кузатилгани TGF- $\alpha$  асосан эрта фаза маркери эканини тасдиқлайди.

TGF- $\beta$ 1 учун мутлақо тескари тенденция кузатилди. Ушбу кўрсаткич барча гуруҳларда 3 ойда кескин ошиш қайд этилди. Энг юқори 3 ойлик TGF- $\beta$ 1 кўрсаткичлари ЮИК+КД (мос ҳолда 6,7  $\rightarrow$  15,3 нг/мл) ва ЮИК+СЮЕ (мос ҳолда 10,1  $\rightarrow$  13,7 нг/мл) гуруҳларида аниқланди. Бу гуруҳларда фиброз ва тубуло-интерстициал ремоделлашув жараёнлари фаол кечаётганини ва СБКга ўтиш хавфи юқорилигини кўрсатади.

KIM-1 барча коморбид гуруҳларда контрастдан кейин 1 суткада жуда юқори бўлиб, 3 ойда пасайган, аммо назорат даражасига қайтмаганлигини кузатиш мумкин. Кўрсаткичлар мос ҳолда ЮИК+КД гуруҳида 476,2  $\rightarrow$  235,7 пг/мл, ЮИК+АГ гуруҳида 473,2  $\rightarrow$  203,3 пг/мл, ЮИК+Анемия гуруҳида 401,7  $\rightarrow$  219,4 пг/мл ва ЮИК+СЮЕ мавжуд беморлар гуруҳида 411,4  $\rightarrow$  210,6 пг/мл га ошганлиги кузатилди.

Энг юқори дастлабки KIM-1 қийматлари ЮИК+КД ва ЮИК+АГ гуруҳларида кузатилди, бу ушбу коморбид ҳолатларда тубуляр шикастланишнинг оғирроқ кечишини кўрсатади. 3 ойда KIM-1 пасайишига қарамай, унинг юқори сақланиб қолиши қолдиқ тубуляр зарар мавжудлигини англатади.

Цистатин С нинг энг юқори кўрсаткичлари ЮИК+КД (мос ҳолда 1,54  $\rightarrow$  1,40 мг/л) ва ЮИК+СЮЕ (мос ҳолда 1,51  $\rightarrow$  1,44 мг/л) гуруҳларида қайд этилган бўлиб, бу гуруҳларда БКФТ пасайишининг барқарор сақланаётганини кўрсатади.

Коморбид ҳолатлар фонида контраст индуцирланган нефропатияда биомаркерлар даврий ўзгариши турлича кечиши аниқланди. TGF- $\alpha$  барча гуруҳларда эрта босқичда юқори бўлиб, 3 ойга келиб пасайиши унинг ўткир тубуляр стресс маркери эканини тасдиқлади. KIM-1 контрастдан кейин энг юқори ва барқарор ўзгаришларни кўрсатиб, тубуляр шикастланишнинг энг сезгир маркери сифатида намоён бўлди. TGF- $\beta$ 1 эса 3 ойда кескин ошиши билан, айниқса ЮИК+КД ва ЮИК+СЮЕ гуруҳларида, фиброз ва СБК прогрессиясининг муҳим прогностик кўрсаткичи сифатида ажралиб турди. Цистатин С даврий ўзгариши эса функционал тикланишнинг тўлиқ эмаслигини кўрсатиб, ушбу коморбид гуруҳларда КИНдан кейин СБК ривожланиш хавфи юқорилигини тасдиқлайди.

Шунингдек КИН дан кейин СБК ривожланишини кучайтирувчи хавф омиллари сифатида муолажагача бемордаги буйракнинг филтрацион ҳолати (БКФТ даражаси), бемор ёши муҳим аҳамиятга эга.

#### **§4.2. Контраст индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва индивидуал профилактикасини такомиллаштириш**

Сўнгги йилларда диагностик ва даволовчи интервенцион усулларнинг, жумладан контрастли ангиография, компьютер томография ва эндоваскуляр муолажаларнинг кенг қўлланилиши контраст-индуцирланган нефропатия (КИН) учраш частотасининг ортишига олиб келмоқда. КИН кўп ҳолларда ўткир буйрак шикастланиши (ЎБШ) сифатида баҳоланиб, клиник амалиётда унинг оқибатлари қисқа муддатли деб қаралади. Бироқ замонавий илмий тадқиқотлар КИН фақат ўткинчи функционал бузилиш эмас, балки сурункали буйрак касаллиги (СБК) ривожланишига олиб келувчи муҳим патогенетик босқич эканлигини кўрсатмоқда.

Ҳозирги кунда КИНдан кейин СБК ривожланишининг ҳақиқий кўлами етарлича баҳоланмаган. Клиник амалиётда эътибор асосан контрастдан

кейинги 48–72 соат давомида креатинин кўрсаткичларига қаратилади, ҳолбуки креатинин кечиккан ва сезгирлиги паст маркер ҳисобланади. Шу сабабли контраст таъсири натижасида юзага келадиган субклиник буйрак шикастланишлари ўз вақтида аниқланмай қолади ва кейинчалик СБКнинг прогрессиясига замин яратади.

Алоҳида таъкидлаш лозимки, КИНдан кейин СБК ривожланишига мойил беморлар гуруҳи кенг: қариялар, қандли диабетли, юрак ишемик касаллиги ва сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморлар, анемия ва альбуминурия кузатиладиган шахслар, шунингдек бир неча марта контрастли муолажалар ўтказилган беморлар. Ушбу коморбид ҳолатлар мавжуд бўлган шароитда ҳатто енгил даражадаги контраст-индуцирланган шикастланиш ҳам буйрак функциясининг тикланмас пасайишига олиб келиши мумкин.

КИНдан кейин СБК ривожланиши нафақат нефрологик, балки кенг ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга муаммодир. СБКнинг эрта босқичларини аниқламаслик келгусида диализга эҳтиёж, юрак-қон томир асоратлари, меҳнат қобилиятининг йўқолиши ва соғлиқни сақлаш тизими харажатларининг ошишига олиб келади. Шу нуқтаи назардан, КИНдан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва индивидуал профилактика қилиш замонавий тиббиётнинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Шу билан бирга, мавжуд клиник протоколлар асосан КИНнинг олдини олишга қаратилган бўлиб, контрастдан кейинги узоқ муддатли кузатув, эрта прогноз ва индивидуал нефропротектив стратегиялар етарли даражада ишлаб чиқилмаган. Бу эса КИН → СБК ўтиш занжирини тизимли ўрганиш ва такомиллаштирилган ёндашувларни жорий этиш заруратини белгилайди.

Ушбу жараёнда қуйидаги чора тадбирларни амалга ошириш муаммонинг ечими ҳисобланади:

*КИН ни эрта аниқлашни такомиллаштириш.* Бунда креатининга боғлиқ чекланган ёндашувдан воз кечиб, цистатин С, субклиник тубуляр шикастланишни аниқловчи замонавий биомаркерларни қўллаш. Шунингдек контрастли муолажадан кейин фақат 48–72 соат эмас, балки даврий динамик

баҳолашни жорий этиш. КИНдан кейин буйрак функцияси тўлик тикланмаган беморларни СБК хавф гуруҳи сифатида ажратиш.

*Контрастли муолажаларга жалб қилинган беморлар учун индивидуал хавф стратификациясини жорий этиш.* Бунда муолажагача БКФТ баҳолаш, альбуминурия, цистатин С миқдорини аниқлаш. Бемордаги хавф омилларини аниқлаш ва ҳисобга олиш, коморбидликни инобатга олган контраст дозасига асосланган индивидуал риск баҳолаш шкалаларини ишлаб чиқиш. Нефротоксик дори воситаларини контрастли муолажадан олдин ва кейин қайта кўриб чиқиш. Юқори хавфли беморларда нефролог билан ҳамкорликда профилактик нефропротектив чораларни белгилаш.

*Узоқ муддатли нефрологик кузатув тизимини шакллантириш.* Бунда КИН ўтказган беморлар учун 3, 6 ва 12 ойлик кузатув алгоритмларини жорий этиш. СБКнинг эрта босқичларида даволаш ва прогрессияни секинлаштиришга қаратилган чораларни амалга ошириш. КИНдан кейин СБК ривожланишини прогноз қилувчи моделлар ишлаб чиқиш.

Биз ҳам тадқиқот ишимизда КИН дан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва индивидуал хавф стратификациясини жорий этиш мақсадида хавф омилларининг прогностик харитасини туздик (4.3-жадвал).

Бунда статистик таҳлил SPSS/R (ёки Stata) дастурида амалга оширилди. Ўрганишдаги асосий якуний нуқта— контрастли муолажадан 3 ой ўтгандан кейин СБК ривожланиши ёки унинг оғир даражага ўтиши ҳисобланди. СБК ташхисоти сифатида БКФТнинг базал қийматга нисбатан  $\geq 15\%$  барқарор пасайиши ва/ёки БКФТ  $< 60$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup> даражада сақланиб қолиши, шунингдек АУ  $\geq 30$  мг/г кўрсаткичининг 2 марта тасдиқланиши қабул қилинади.

Дастлаб, беморларнинг клиник ва лаборатор кўрсаткичлари тавсифий статистика усуллари билан баҳоланади: нормал тақсимланган ўзгарувчилар ўртача  $\pm$  стандарт оғиш ( $M \pm SD$ ), нормал тақсимланмаганлари медиана (IQR) кўринишида келтирилади. Категорияли кўрсаткичлар абсолют сон ва фоизларда ифодаланади. Гуруҳлар орасида таққослашда нормал

таксимланган ўзгарувчилар учун Student t-тести, нормал таксимланмаганлари учун Mann–Whitney U тести қўлланади; категорияли ўзгарувчиларда  $\chi^2$  ёки Fisher exact тести ишлатилади.

#### 4.3-жадвал

### КИН дан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва индивидуал хавф стратификациясини жорий этиш мақсадида хавф омилларининг прогностик харитаси

Хавф омиллари	Категория/шарт	$\beta$ (SE)	OR	95% CI	p
Базавий БКФТ кр/цис С	60–89	0.62 (0.22)	1.86	1.21–2.86	0.005
	45–59	1.15 (0.28)	3.16	1.82–5.47	0.001
	30–44	1.68 (0.33)	5.37	2.82–10.23	0.001
	<30	2.10 (0.45)	8.17	3.38–19.74	0.001
Albuminuria	AU $\geq$ 30 мг/г (ха/йўқ)	0.92 (0.24)	2.50	1.56–4.01	0.001
Базавий цистатин С	нормадан юқори (ха/йўқ)	0.58 (0.23)	1.79	1.14–2.82	0.012
Цистатин С даврий ўзгариш кўрсаткичи	+10% $\uparrow$ (24 соат) (ха/йўқ)	1.03 (0.26)	2.80	1.68–4.65	<0.001
Қандли диабет	ха/йўқ	0.54 (0.21)	1.71	1.13–2.58	0.010
Сурункали юрак етишмовчилиги	NYHA II–IV	0.63 (0.25)	1.88	1.15–3.08	0.012
Артериал гипертензия	Касаллик давомийлиги 5 йилдан ортиқ	0.74 (0.29)	2.10	1.18–3.73	0.011
Анемия	Гемоглобин паст (ха/йўқ)	0.31 (0.20)	1.36	0.92–2.01	0.120
Ёш	$\geq$ 70 ёш	0.29 (0.19)	1.34	0.92–1.95	0.130
Контраст миқдори / БКФТ (базавий)	>3 $\times$ eGFR (ха/йўқ)	0.88 (0.27)	2.41	1.42–4.09	0.001
Такрорий контраст муолажа	72 соат ичида (3 ой)	0.60 (0.28)	1.82	1.05–3.16	0.032

Юқоридаги жадвалда контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин 3 ой ичида СБК ривожланиши билан боғлиқ хавф омилларининг кўп омилли логистик регрессия таҳлили натижалари келтирилган. Таҳлил натижаларига кўра, базавий буйрак функцияси кўрсаткичлари, айниқса базавий БКФТ (креатинин/цистатин С асосида ҳисобланган) СБК ривожланишининг энг кучли мустақил предиктори ҳисобланади.

Базавий БКФТ 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлган беморларда СБК ривожланиш хавфи нормал БКФТга ( $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) нисбатан 1,86 марта юқори эканлиги аниқланди (OR=1,86; 95% CI: 1,21–2,86; p=0,005). БКФТ пасайиши чуқурлашган сари хавф изчил равишда ортиб борди: БКФТ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлганларда хавф 3,16 марта, 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> да 5,37 марта, 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дан паст бўлган беморларда эса 8,17 марта ошган (барча ҳолатларда p<0,01). Ушбу маълумотлар базавий буйрак функцияси СБК ривожланишида якор-предиктор эканлигини тасдиқлайди.

Альбуминурия (АУ  $\geq 30$  мг/л) ҳам СБК ривожланишининг аҳамиятли мустақил омилларидан бири бўлиб, мазкур ҳолатда хавф 2,5 мартага ошган (OR=2,50; 95% CI: 1,56–4,01; p=0,001). Бу натижа альбуминуриянинг гломеруляр структурали шикастланиш ва буйрак резерв имкониятларининг камайиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади.

Цистатин С билан боғлиқ кўрсаткичлар таҳлили шуни кўрсатдики, базавий цистатин С даражасининг юқори бўлиши СБК ривожланиш хавфини 1,79 марта оширади (OR=1,79; p=0,012). Айниқса, контрастли муолажадан кейин 24 соат ичида цистатин С даражасининг  $\geq 10\%$  га ошиши СБК ривожланишининг энг кучли эрта функционал маркерларидан бири бўлиб чиқди (OR=2,80; 95% CI: 1,68–4,65; p<0,001). Бу ҳолат креатининга нисбатан цистатин С субклиник буйрак шикастланишини эртароқ акс эттиришини тасдиқлайди.

Коморбид ҳолатлар таҳлилида қандли диабет (OR=1,71; p=0,010) ва сурункали юрак етишмовчилиги (NYHA II–IV) (OR=1,88; p=0,012) СБК ривожланиши билан ишончли боғлиқ эканлиги аниқланди. Шунингдек,

гипертония билан кечган ҳолатларда хавф 2,10 мартага ошган (OR=2,10; p=0,011), бу контраст таъсири фонида ренал перфузия бузилиши аҳамиятини кўрсатади. Анемия ва ёш  $\geq 70$  ёш кўрсаткичлари мазкур модельда статистик аҳамиятга эга бўлмаса-да (p>0,05), уларнинг OR қийматлари 1 дан юқори бўлиши клиник нуқтаи назардан потенциал хавф омиллари сифатида қаралиши мумкинлигини кўрсатади.

Контраст дозасининг базавий БКФТга нисбати  $>3 \times \text{БКФТ}_{\text{базавий}}$  бўлиши СБК ривожланиш хавфини 2,41 марта оширган (OR=2,41; 95% CI: 1,42–4,09; p=0,001). Шунингдек такрорий контрастли муолажалар ўтказилиши ҳам мустақил хавф омиллари сифатида аниқланди (OR=1,82; p=0,032). Бу натижалар контраст юкламасининг кумулятив таъсири буйрак тўқимасига узок муддатли салбий таъсир кўрсатишини тасдиқлайди.

Умуман олганда, жадвал натижалари контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланишида базавий буйрак функцияси, альбуминурия ва цистатин С динамикаси асосий рол ўйнашини, коморбид ҳолатлар ва контраст юкламаси эса мазкур хавфни янада кучайтиришини кўрсатади. Олинган маълумотлар СБКни эрта аниқлаш ва индивидуал профилактика стратегияларини ишлаб чиқиш учун илмий асос бўлиб хизмат қилади.

Юқоридаги маълумотлардан келиб чиқиб КИН дан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва зўрайишини башоратлашни такомиллаштириш учун хавф интерпретация жадвали ишлаб чиқилди (4.4-жадвал) .

Бу жадвалда контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин сурункали буйрак касаллиги (СБК) ривожланишини башорат қилиш учун ишлаб чиқилган CI-CKD Risk Score таркиби келтирилган. Баллар кўп омилли логистик регрессия таҳлилида олинган  $\beta$ -коэффициентлар асосида ҳисобланиб,  $\beta/0,30$  нисбатига мувофиқ яқин бутун сонга яхлитланди. Базавий буйрак функцияси (БКФТ), альбуминурия ва цистатин С динамикаси асосий салмоқли предикторлар сифатида баҳоланди. Жадвал клиник амалиётда ҳар

бир бемор учун индивидуал риск баллини ҳисоблаш ва СБК ривожланиш хавфини стратификация қилиш имконини беради.

#### 4.4-жадвал

### КИН дан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва индивидуал хавф стратификациясини жорий этиш мақсадида хавф омилларининг прогностик харитаси

Хавф омили	Категория/шарт	В	Ҳисоб ( $\beta/0,30$ )	алл
<b>БКФТ</b> <sub>базавий</sub> (кр/цис С)	$\geq 90$		—	
	60–89	0,62	2,07	
	45–59	1,15	3,83	
	30–44	1,68	5,60	
	<30	2,10	7,00	
<b>Альбуминурия</b>	АУ $\geq 30$ мг/г (ха/йўқ)	0,92	3,07	
<b>Базавий цистатин С</b>	Нормадан юқори (ха/йўқ)	0,5	1,93	
<b>Цистатин С динамикаси</b>	24 соатда $\geq 10\% \uparrow$ (ха/йўқ)	1,0	3,43	
<b>Қандли диабет</b>	ха/йўқ	0,5	1,80	
<b>СЮЕ</b>	НУНА II–IV	0,6	2,10	
<b>Артериал гипертензия</b>	Касаллик давомийлиги 5 йилдан кўп	0,7	2,47	
<b>Анемия</b>	Нв паст (ха/йўқ)	0,3	1,03	
<b>Ёш</b>	$\geq 70$ ёш	0,2	0,97	
<b>Контраст</b>	$> 3 \times$ БКФТ <sub>базавий</sub> (ха/йўқ)	0,8	2,93	

<b>миқдори/БКФТ</b>		8		
<b>Такрорий контраст муолажа</b>	(ҳа/йўқ)	0,6 0	2,00	

Изоҳ:  $\beta_{ref} = 0.30$  (энг кичик клиник аҳамиятли коэффициентга яқин;  $Hb=0.31, \dot{e}u=0.29$ ). Балл = Round( $\beta / 0.30$ )

Юқоридаги жадвал асосида контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланиш хавфини баҳолаш учун ишлаб чиқилган беморларни хавф гуруҳларига ажратиш бўйича мезонлари натижалари келтирилган. Хавф гуруҳлари интеграл риск балллари йиғиндисига қараб паст, ўрта, юқори ва жуда юқори тоифаларга ажратилди (4.5 жадвал).

#### 4.5-жадвал

### Контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланиш хавфини интерпретация қилиш жадвали

Хавф гуруҳи ва баллар	Интеграл хавф тавсифи	Асосий клиник-лаборатор белгилари	СБК ривожланиш эҳтимоли
<b>Паст хавф 0–6 балл</b>	Бир ёки кам сонли хавф омиллари	БКФТ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; АУ йўқ ёки А1 цистатин С динамикаси барқарор; контраст дозаси $\leq 3 \times$ БКФТ	Паст (<10%)
<b>Ўрта хавф 7–12 балл</b>	Бир нечта аҳамиятли, аммо назорат қилинадиган омиллар	БКФТ 45–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; АУ $\geq 30$ мг/г базавий цистатин С юқори; диабет ёки ЮЕ мавжуд	Ўрта (10–25%)
<b>Юқори хавф 13–18 балл</b>	Кучли мустақил предикторлар комбинацияси	БКФТ 30–44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; АУ мавжуд; цистатин С $\geq 10\%$ ошган; контраст/БКФТ $> 3$	Юқори (25–50%)
<b>Жуда юқори хавф 19 <math>\leq</math> балл</b>	Бир нечта юқори кучли аҳамиятли омиллар бир	БКФТ $< 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; АУ мавжуд А2, А3 даражада цистатин С даврий ошиб бориши;	Жуда юқори (>50%)

	вақтда	такрорий контраст; иккидан ортиқ коморбидлик мавжудлиги	
--	--------	---	--

Паст хавф гуруҳига кирувчи беморларда (0–6 балл) базавий буйрак функцияси нисбатан сақланган бўлиб, альбуминурия ва цистатин С динамикасида салбий ўзгаришлар кузатилмайди. Бу гуруҳда СБК ривожланиш эҳтимоли паст (<10%) эканлиги билан тавсифланади.

Ўрта хавф гуруҳида (7–12 балл) БКФТнинг ўртача даражада пасайиши, альбуминурия ёки цистатин С базавий даражасининг юқори бўлиши ҳамда диабет ёки сурункали юрак етишмовчилиги каби коморбид ҳолатлар мавжудлиги кузатилади. Ушбу гуруҳда СБК ривожланиш эҳтимоли ўртача (10–25%) бўлиб, кенгайтирилган мониторинг талаб этилади.

Юқори хавф гуруҳида (13–18 балл) СБК ривожланишининг кучли мустақил предикторлари бир вақтда мавжуд бўлади. Базавий БКФТнинг 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> гача пасайиши, альбуминуриянинг мавжудлиги, цистатин С динамикасининг ижобий бўлиши ва контраст юкламасининг ошиши мазкур гуруҳ учун хос ҳисобланади. Бу ҳолатда СБК ривожланиш эҳтимоли юқори (25–50%) бўлиб, индивидуал профилактик чораларни талаб қилади.

Жуда юқори хавф гуруҳида ( $\geq 19$  балл) эса бир нечта юқори салмоқли хавф омиллари бир вақтда кузатилади. БКФТнинг 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дан паст бўлиши, альбуминуриянинг А2–А3 даражалари, цистатин С кўрсаткичларининг барқарор ошиб бориши, такрорий контрастли муолажалар ҳамда икки ёки ундан ортиқ коморбид ҳолатларнинг мавжудлиги СБК ривожланиш эҳтимолини жуда юқори (>50%) даражага олиб чиқади.

Умуман олганда, мазкур хавф интерпретация жадвали контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланиш хавфини клиник амалиётда тизимли ва индивидуал баҳолаш имконини беради ҳамда беморларни кузатув ва профилактика стратегияларини дифференциациялаш учун илмий асос бўлиб хизмат қилади.

Контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланиш хавфини баҳолаш бўйича олинган натижалар замонавий нефрологияда шаклланган КИН → - CI-CKD континуум концепциясини қўллаб-қувватлайди. Охирги йиллардаги халқаро тадқиқотлар контраст таъсири натижасида юзага келадиган ўткир буйрак шикастланишлари фақат қисқа муддатли функционал бузилиш эмас, балки узоқ муддатли структурали ва функционал ўзгаришлар орқали СБК прогрессиясига олиб келиши мумкинлигини кўрсатмоқда.

Ушбу тадқиқотда базавий буйрак функцияси (БКФТ) СБК ривожланишининг энг кучли мустақил предиктори сифатида намоён бўлди. Адабиётларда ҳам БКФТ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> бўлган беморларда контраст таъсирига буйрак тўқимасининг резистентлиги кескин камайиши, нефрон резервининг чекланиши ва репаратив механизмларнинг етарли даражада ишламаслиги таъкидланади. Бизнинг натижаларда БКФТ пасайиши чуқурлашган сари хавфнинг изчил ошиши мазкур патогенетик механизмларни тасдиқлайди.

Альбуминуриянинг (ACR  $\geq$ 30 мг/г) СБК ривожланиши билан ишончли боғлиқлиги гломеруляр тўсиқнинг олдиндан шикастланганлигини кўрсатади. Халқаро тадқиқотлар альбуминурияни нафақат буйрак шикастланишининг маркери, балки контраст таъсирига нисбатан юқори сезгирлик кўрсатувчи ҳолат сифатида баҳолайди. Ушбу тадқиқотда альбуминурия мавжуд беморларда СБК ривожланиш хавфининг 2–3 баробарга ошиши уни структурали шикастланишни акс эттирувчи муҳим прогностик омил сифатида баҳолаш имконини беради.

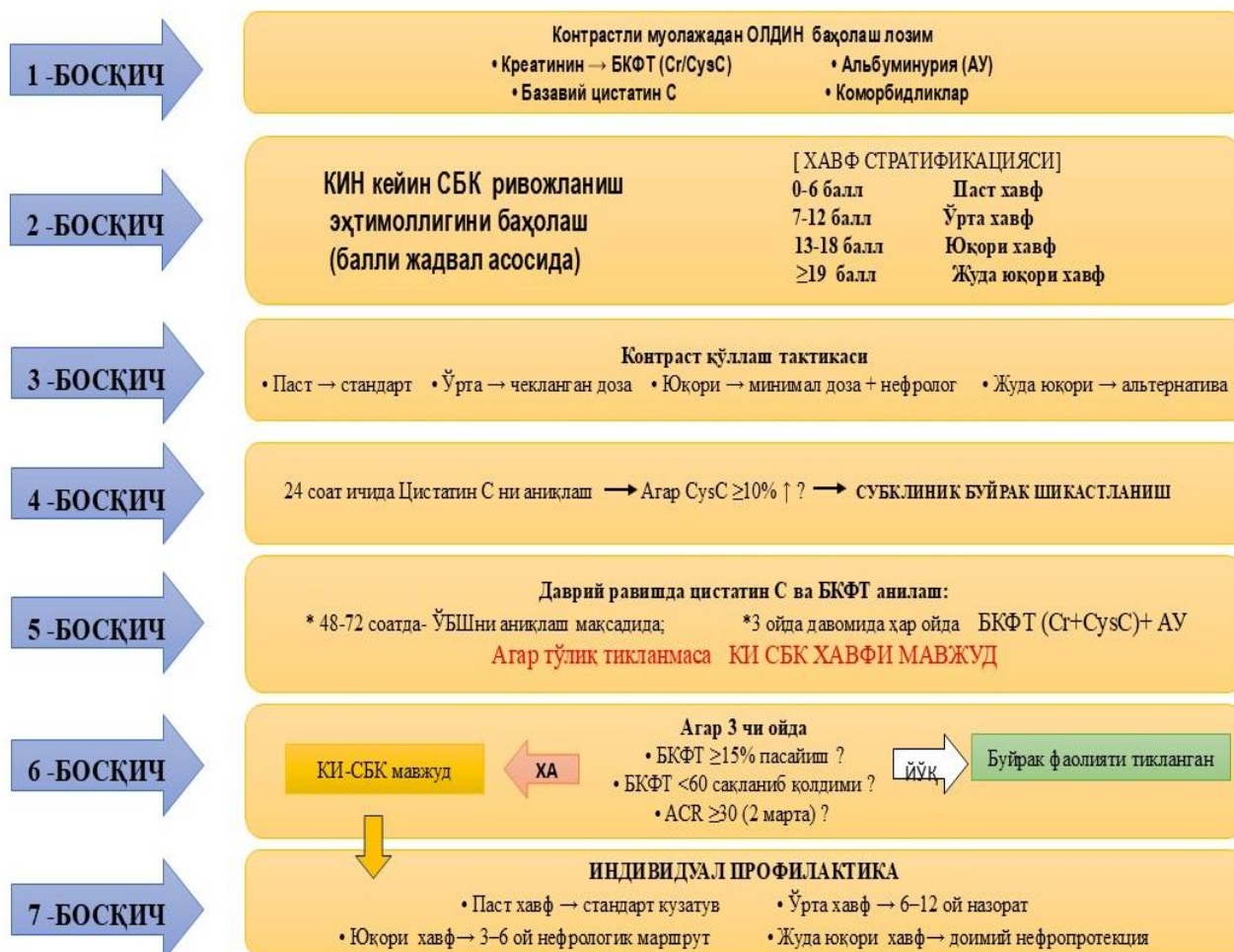
Айниқса диққатга сазовор жиҳат — цистатин С динамикасининг аҳамиятидир. Адабиётларда цистатин С креатининга нисбатан эртароқ ўзгариши ва субклиник буйрак шикастланишини аниқлашда юқори сезгирликка эгаллиги қайд этилган. Бизнинг натижаларда контрастдан кейин 24 соат ичида цистатин С даражасининг  $\geq$ 10% га ошиши СБК

ривожланишининг кучли эрта функционал маркери сифатида намоён бўлди. Бу ҳолат клиник амалиётда фақат креатининга асосланган мониторинг етарли эмаслигини кўрсатади.

Коморбид ҳолатлар — қандли диабет, сурункали юрак етишмовчилиги, гемодинамик беқарорлик — адабиётларда ҳам контраст-индуцирланган буйрак шикастланишининг кучайтирувчи омиллари сифатида таърифланади. Ушбу тадқиқотда ҳам мазкур ҳолатлар мавжуд беморларда СБК ривожланиш хавфининг ишончли ошиши аниқланди, бу эса контраст таъсири фониди системали гемодинамик ва метаболик бузилишларнинг аҳамиятини кўрсатади. Хавф интерпретация жадвалида таклиф этилган баллли стратификация беморларни клиник жиҳатдан аниқ хавф гуруҳларига ажратиш, кузатув тактикаси ва профилактик чораларни индивидуаллаштириш имконини беради.

Контрастли муолажалар режалаштирилган беморларда СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва олдини олиш чора тадбирларини такомиллаштириш мақсадида контраст индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланишини башоратлаш ва эрта ташхислаш алгоритми тузилди (4.2 расм).

Ушбу алгоритм контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин сурункали буйрак касаллиги ривожланишини башоратлаш ва эрта ташхислашга қаратилган бўлиб, риск стратификация, эрта функционал маркерлар (цистатин С) ва динамик кузатувга асосланади. Алгоритм СІ-АКІ мавжуд бўлмаган ҳолатларда ҳам СІ-СКД хавфини аниқлаш ва индивидуал профилактика стратегияларини белгилаш имконини беради.



#### 4.2- расм. контраст индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланишини башоратлаш ва эрта ташхислаш алгоритми

Сўнги йилларда тиббиёт амалиётида юқори аниқликдаги инструментал ва радиологик усулларнинг жорий этилиши натижасида

контраст моддалардан фойдаланиш кескин ортди. Шу билан бирга, бу жараённинг табиий оқибати сифатида контраст индуцирланган нефропатия (КИН) ҳолатлари кўпаймоқда. КИН — контраст модда юборилгандан кейин 48–72 соат ичида сийдик креатининининг  $\geq 0,5$  мг/дл ёки  $\geq 25$  % га ошиши билан ифодаланувчи ўткир буйрак шикастланишининг клиник шакли ҳисобланади (Barrett & Parfrey, 2016). Дунё миқёсида КИН учраши сони турли манбаларда турлича кўрсатилган бўлиб, у кўп жихатдан беморнинг фон касалликларига ва контраст модданинг турига боғлиқ. Масалан, умумий аҳолида контраст модда қўлланилганда КИН частотаси 0,6 % – 2,3 % орасида экани қайд этилган (Nyman et al., 2018; Weisbord & Palevsky, 2019).

Ҳозирги кунда нефрологиядаги долзарб муаммолардан бири — контраст индуцирланган нефропатиядан кейин буйрак функцияси тикланишининг тўлиқ бўлмаслиги ва кейинги босқичда СБК ривожланишини эрта башоратлаш муаммосидир. Анъанавий кўрсаткичлар (сийдик креатинини ва eGFR) кўпинча кеч ўзгаришларни акс эттиради, шунинг учун янги биомаркерлар — цистатин С, NGAL, KIM-1, hepcidin, ferritin, TGF- $\alpha$ , EPO ва микроальбуминурия — ни клиник амалиётга жорий этиш зарурати пайдо бўлди (Kashani et al., 2022; KDIGO, 2023).

Бу маркерлар буйрак паренхимасидаги латент ўзгаришларни анъанавий усулларга нисбатан эртароқ аниқлаш имконини беради ва СБКнинг индивидуал ривожланиш хавфини ҳисоблашда юқори прогностик аҳамиятга эга (Levey et al., 2023). Шу билан бирга, контраст индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланиш хавфини баҳолашда клиник-лаборатор кўрсаткичларни бирлаштирувчи комплекс прогноз моделларини ишлаб чиқиш ҳали тўлиқ илмий асосланмаган.

Ўзбекистонда ҳам КИН билан боғлиқ нефротоксик асоратлар сони ортиб бормоқда. Жумладан ЮИК бўлган ва эндоваскуляр рентгеноконтраст муолажалардан ўтказилган беморларда КИН ривожланишининг прогностик омиллари (масалан, диабет, креатинин, гемоглобин, чап қоринча функцияси ва ҳоказо) ва профилактика чора-тадбирлари (N-ацетилцистеин, статинлар)

ўрганилган (Ш.К. Муминов, 2017). Шунингдек мамлакатимизда интервенцион кардиология ва КТ-ангиография кенг қўлланилаётгани муносабати билан, бу асоратнинг клиник аҳамияти ва оқибатларини илмий асосда баҳолаш ва маҳаллий лаборатор базага мос прогноз моделларини яратиш профилактик тиббиёт учун долзарб вазифадир.

Юқоридаги муаммолардан келиб чикиб, биз ҳам ўз олдимизга контрастли ангиографик муолажалар ўтказилган беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини клиник ва лаборатор кўрсаткичлар асосида башоратлаш моделини ишлаб чиқиш ни мақсад қилиб қўйдик ва 2022-2024 йилларда Тадқиқот иши мақсад ва вазифаларидан келиб чикиб, Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази рентген эндоваскуляр жарроҳлик бўлимида 2022-2024 йилларда стационар даволанган, ЮИК. Зўриқиш стенокардияси ташхиси билан диагностик ва даво мақсадида контрастли ангиография ўтказилган 112 нафар бемор жалб қилинган.

Беморларда жинс ва ёш аспекти таҳлил қилинганда, эркаклар  $55,4 \pm 2,8\%$  ( $n=62$ ), аёллар  $54,6 \pm 2,9\%$  ( $n=60$ ) ни , ўртача ёш  $61,5 \pm 0,83$  ни ташкил этди.

Назорат гуруҳи сифатида 40 нафар кўнгилли соғлом шахслар жалб қилинди. Уларнинг 19 нафари ( $47,5\%$ ) эркаклар ва 21 нафари ( $52,5\%$ ) ни аёллар ташкил этиб, ўртача ёш  $57,8 \pm 0,9$  йил.

Шунингдек ЮИК мавжуд беморларда контрастли текширувларнинг нефропатия ривожланишига таъсирини баҳолаш мақсадида контрастли текширувларга жалб қилинмаган, ЮИК, зуриқиш стенокардияси, ФС III мавжуд 40 нафар бемор қиёсий гуруҳ сифатида тадқиқотга жалб қилинди. Уларнинг 19 нафари ( $47,5\%$ ) эркаклар ва 21 нафари ( $52,5\%$ ) ни аёллар ташкил этиб, ўртача ёш  $58,8 \pm 0,8$  йил.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг 80 нафарида коронар қон томирлардаги стенозни аниқлаш мақсадида диагностик контрастли муолажа, яъни контрастли ангиография (КА), 32 нафарида эса ПКИ (перкутацион коронар интервенция (стент қўйиш)) муолажаси бажарилган.

Рентген контраст модда сифатида Юнигексол қўлланилган. Таркибида [йогексол](#) (iohexol) препаратини сақловчи, рангсиз сууюқлик. Препарат таркибида 240, 300, 350 мг йод сақлайдиган ампулалар шаклида ишлаб чиқарилади. Барча текширувларда контраст модда артерия ичига юборилган.

Диссертация ишида клиник текширишлар, қон клиник ва биокимёвий таҳлили (СРО, мочевино, креатинин, гликогемоглобин), сийдик таҳлили, ИФА (цистатин С, TGF- $\alpha$ , TGF $\beta$ 1 КИМ 1 ), статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқот ишида дастлаб қиёсий ва асосий гуруҳ беморларининг клиник хусусиятлари баҳоланди. Қиёсий гуруҳ беморларида ўртача ёш  $58,8 \pm 0,78$  йилни ташкил этиб, бу асосий гуруҳ беморлари билан солиштириб кўрилганда, 2,7 йилга ёшроқ бўлиб, орадаги фарқ ишончсиз ( $p > 0,05$ ). Шунингдек коморбид касалликлар учраш даражаси таҳлилида қандли диабет  $29,2 \pm 3,1\%$  ни, артериал гипертензия  $74,3 \pm 1,8\%$ , камқонлик  $27,5 \pm 2,2\%$  ва СЮЕ  $57,1 \pm 1,4\%$  ни ташкил этди.

асосий гуруҳдаги 112 нафар бемор таҳлил қилинган бўлиб, беморларнинг умумий ўртача ёши  $61,5 \pm 0,83$  йилни ташкил этиб, жинс бўйича таққосланганда, аёл беморлар ёши ( $62,7 \pm 0,89$  йил) эркакларга нисбатан ( $60,4 \pm 0,87$  йил) биров юқори, бу ИБС ва контрастли муолажаларга эҳтиёж кўпроқ катта ёшдаги аёлларда учраётганини кўрсатади.

Тана вазни индекси (ТВИ) бутун гуруҳ бўйича ўртача  $28,1 \pm 0,47$  кг/м<sup>2</sup> ни ташкил этиб, беморларда ўртача даражада семизликка мойиллик мавжуд. Эркакларда ТВИ  $29,2 \pm 0,44$  бўлиб, аёлларга қараганда ( $27,3 \pm 0,49$ ) юқорироқ, бу эса эркакларда ортиқча вазн ва метаболик омиллар таъсири кучлироқ эканидан далолат беради. Касаллик давомийлиги умумий гуруҳда  $7,7 \pm 1,6$  йилга тенг бўлиб, аёлларда ( $8,9 \pm 1,4$  йил) эркакларга нисбатан ( $6,4 \pm 1,7$  йил) узоқроқ давом этиши, аёлларда ИБСнинг нисбатан кечроқ ташхисланиши ёки узоқ муддатли сурункалик кечиши эҳтимолини кўрсатади.

Тадқиқот мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб, қиёсий гуруҳда тадқиқотга жалб қилинган дастлабки даврда, 3-, 6- ва 12-ойларда буйрак

филтрацион фаолияти баҳоланган бўлса, асосий гуруҳ беморларида контрастли муолажалар ўтказишдан олдин, ундан кейинги дастлабки 3 сутка, 3- , 6- ва 12- ойларда буйрак фаолиятини баҳоловчи лаборатор маркерлар текширилди ва ушбу давр давомийлигида буйрак функцияси ўзгариши тенденциясини баҳоланди.

Бунинг учун барча беморлардан кон зардобиди креатинин ва цистатин С миқдори аниқланиб, улар кўрсаткичи асосида БКФТ СКД-ЕПІ формуласи ёрдамида ҳисоблаб чиқилди. Шунингдек беморларда суткалик сийдикда микроальбуминурия (МАУ) ўрганилди.

ЮИК мавжуд, контрастли муолажалар (даво ёхуд ташхис мақсадида) олиш тавсия этилган беморларнинг 6,5% дагина буйрак филтрация фаолияти сақланган. Уларнинг 90% дан ортиғида турли даражадаги СБК мавжуд. Гарчи СБК нинг эрта босқичлари улуши кўпроқ бўлсада, нормаальбуминурия 11% беморда аниқланди. Бу солиштирма таҳлил ушбу беморларда буйрак каналчаларида структуравий бузилишлар мавжудлиги ва уларда КИН ривожланиш эҳтимоллиги юқорилигини кўрсатади.

асосий гуруҳ беморларида буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида даврий равишда аниқланган лаборатор маркерлар кўрсаткичлари солиштирма таҳлил қилинган бўлиб, улар орасида буйрак коптокча филтрация тезлиги (БКФТ)нинг динамик ўзгариши алоҳида аҳамият касб этади. Жадвал маълумотларига кўра, кузатув даври давомида БКФТ кўрсаткичларида изчил пасайиш тенденцияси кузатилган. Бошланғич босқичда БКФТ нисбатан сақланган ёки мўътадил пасайган даражада бўлган бўлса, кейинги даврий баҳолашларда унинг қийматлари босқичма-босқич камайиб борган. Бу ҳолат буйракда нефрон функционал захирасининг аста-секин камайишини ва гломеруляр филтрация жараёнининг барқарор равишда бузилиб бораётганини кўрсатади.

Натижаларнинг солиштирма таҳлили шуни кўрсатдики, маркерлар даврий равишда ўзгариб борди. Жумладан креатинин ва цистатин С даврий

баҳолашда барқарор ошиш тенденциясига эга бўлиб, цистатин С ўзгариш амплитудаси креатининга нисбатан юқорироқ эканлиги кузатилди.

Контраст индуцирланган нефропатия (КИН) замонавий диагностика ва интервенцион амалиётларда қўлланилаётган рентгенконтраст моддалардан кейин ривожланадиган буйрак шикастланишининг энг долзарб клиник шаклларида бири ҳисобланади. Анъанавий лаборатор кўрсаткичлар — қондаги креатинин даражаси ва унинг асосида ҳисобланган буйрак коптокча фильтрация тезлиги (БКФТ) КИНни ташхислашда кенг қўлланилса-да, уларнинг асосий камчилиги — кеч реакциядир. Креатинин кўрсаткичи нефрон функциясининг 40–50% йўқотилганидан кейингина ишончли ўзгаради, бу эса КИНнинг эрта босқичларини аниқлаш имкониятини чеклайди.

Юқоридаги муаммолардан келиб чиқиб сўнгги йилларда КИН патогенезида иштирок этувчи молекуляр ва хужайравий маркерларга қизиқиш ортиб бормоқда. Айниқса, тубуло-интерстициал шикастланиш, эндотелий дисфункцияси ва фиброз жараёнларини акс эттирувчи маркерлар эрта диагностика ва прогнозни баҳолашда муҳим аҳамият касб этмоқда. Улар орасида TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ва KIM-1 алоҳида ўрин тутди.

Хулоса қилиш мумкинки, контрастли муолажадан кейин биомаркерларнинг даврий динамикаси таҳлили KIM-1 нинг тубуляр шикастланишни энг эрта ва юқори сезгирлик билан акс эттирувчи маркер эканини, TGF- $\alpha$  нинг эпителиал стресс ва регенератив жавобни ифодалашини, TGF- $\beta$ 1 эса контраст индуцирланган нефропатиянинг кечиккан фиброз босқичи ва узоқ муддатли прогрессия хавфини баҳолашда муҳим маркер эканини кўрсатди. Ушбу биомаркерларнинг комплекс баҳоланиши контраст индуцирланган нефропатияни эрта ташхислаш, оғирлик даражасини аниқлаш ва сурункали буйрак касаллигига ўтиш хавфини прогноз қилишда юқори информативликка эга.

Ушбу биомаркерларнинг сезгирлик ва ишончилигини аниқлаш мақсадида уларнинг альбуминурия билан корреляциясини таҳлил қилдик.

Контраст индуцирланган нефропатияни эрта ташхислашда KIM-1, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ва альбуминурия кўрсаткичларининг диагностик ва прогностик аҳамияти баҳоланди.

Прогностик моделнинг калибровкаси calibration plot ёрдамида баҳоланди. Прогноз қилинган хавф қийматлари асосида беморлар квантиллارга ажратилиб, ҳар бир гуруҳда прогноз қилинган ва реал кузатилган натижалар солиштирилди. Таҳлил натижалари модел прогнозларининг реал клиник натижаларга яқин жойлашганини кўрсатди. Нуқталарнинг 45° идеал чизиққа яқин жойлашуви моделнинг хавфни адекват баҳолаш қобилиятини тасдиқлади.

Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан оғриган беморларда кўшимча коморбид ҳолатлар — қандли диабет (КД), артериал гипертония (АГ), анемия ва сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) мавжудлиги фонида контрастли муолажадан кейин биомаркерларнинг (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, KIM-1 ва цистатин С) дастлабки (1 сутка) ва 3 ойлик динамикаси солиштира таҳлил натижалари келтирилган.

Барча гуруҳларда TGF- $\alpha$  кўрсаткичи контрастли муолажадан кейин дастлабки 1 суткада юқори бўлиб, 3 ойга келиб пасайиш тенденциясини кўрсатган (мос ҳолда ЮИК+КД гуруҳида 11,9  $\rightarrow$  7,6 пг/мл; ЮИК+АГ да 12,1  $\rightarrow$  6,5 пг/мл; ЮИК+Анемия: 8,9  $\rightarrow$  5,7 пг/мл ва ЮИК+СЮЕ мавжуд беморларда 10,8  $\rightarrow$  7,4 пг/мл). Энг юқори дастлабки TGF- $\alpha$  қийматлари ЮИК+АГ ва ЮИК+КД гуруҳларида қайд этилган бўлиб, бу гемодинамик юклама ва метаболик стресс фонида тубуляр эпителийнинг эрта шикастланишини кўрсатади. 3 ойда барча гуруҳларда пасайиш кузатилгани TGF- $\alpha$  асосан эрта фаза маркери эканини тасдиқлайди.

TGF- $\beta$ 1 учун мутлақо тескари тенденция кузатилди. Ушбу кўрсаткич барча гуруҳларда 3 ойда кескин ошиш қайд этилди. Энг юқори 3 ойлик TGF- $\beta$ 1 кўрсаткичлари ЮИК+КД (мос ҳолда 6,7  $\rightarrow$  15,3 нг/мл) ва ЮИК+СЮЕ (мос ҳолда 10,1  $\rightarrow$  13,7 нг/мл) гуруҳларида аниқланди. Бу гуруҳларда фиброз

ва тубуло-интерстициал ремоделлашув жараёнлари фаол кечаётганини ва СБКга ўтиш хавфи юқорилигини кўрсатади.

КИМ-1 барча коморбид гуруҳларда контрастдан кейин 1 суткада жуда юқори бўлиб, 3 ойда пасайган, аммо назорат даражасига қайтмаганлигини кузатиш мумкин. Кўрсаткичлар мос ҳолда ЮИК+КД гуруҳида 476,2 → 235,7 пг/мл, ЮИК+АГ гуруҳида 473,2 → 203,3 пг/мл, ЮИК+Анемия гуруҳида 401,7 → 219,4 пг/мл ва ЮИК+СЮЕ мавжуд беморлар гуруҳида 411,4 → 210,6 пг/мл га ошганлиги кузатилди.

Энг юқори дастлабки КИМ-1 қийматлари ЮИК+КД ва ЮИК+АГ гуруҳларида кузатилди, бу ушбу коморбид ҳолатларда тубуляр шикастланишнинг оғирроқ кечишини кўрсатади. 3 ойда КИМ-1 пасайишига қарамай, унинг юқори сақланиб қолиши қолдиқ тубуляр зарар мавжудлигини англатади.

Цистатин С нинг энг юқори кўрсаткичлари ЮИК+КД (мос ҳолда 1,54 → 1,40 мг/л) ва ЮИК+СЮЕ (мос ҳолда 1,51 → 1,44 мг/л) гуруҳларида қайд этилган бўлиб, бу гуруҳларда БКФТ пасайишининг барқарор сақланаётганини кўрсатади.

Коморбид ҳолатлар фонида контраст индуцирланган нефропатияда биомаркерлар даврий ўзгариши турлича кечиши аниқланди. TGF- $\alpha$  барча гуруҳларда эрта босқичда юқори бўлиб, 3 ойга келиб пасайиши унинг ўткир тубуляр стресс маркери эканини тасдиқлади. КИМ-1 контрастдан кейин энг юқори ва барқарор ўзгаришларни кўрсатиб, тубуляр шикастланишнинг энг сезгир маркери сифатида намоён бўлди. TGF- $\beta$ 1 эса 3 ойда кескин ошиши билан, айниқса ЮИК+КД ва ЮИК+СЮЕ гуруҳларида, фиброз ва СБК прогрессиясининг муҳим прогностик кўрсаткичи сифатида ажралиб турди. Цистатин С даврий ўзгариши эса функционал тикланишнинг тўлиқ эмаслигини кўрсатиб, ушбу коморбид гуруҳларда КИНдан кейин СБК ривожланиш хавфи юқорилигини тасдиқлайди.

Шунингдек КИН дан кейин СБК ривожланишини кучайтирувчи хавф омиллари сифатида муолажагача бемордаги буйракнинг филтрацион ҳолати (БКФТ даражаси), бемор ёши муҳим аҳамиятга эга.

Контраст индуцирланган нефропатияни эрта ташхислашда KIM-1, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ва альбуминурия кўрсаткичларининг диагностик ва прогностик аҳамияти баҳоланди.

Прогностик моделнинг калибровкаси calibration plot ёрдамида баҳоланди. Прогноз қилинган хавф қийматлари асосида беморлар квантиллارга ажратилиб, ҳар бир гуруҳда прогноз қилинган ва реал кузатилган натижалар солиштирилди. Таҳлил натижалари модел прогнозларининг реал клиник натижаларга яқин жойлашганини кўрсатди. Нуқталарнинг 45° идеал чизиққа яқин жойлашуви моделнинг хавфни адекват баҳолаш қобилиятини тасдиқлади.

Контраст индуцирланган нефропатияни аниқлашда анъанавий лаборатор кўрсаткичлар (креатинин, БКФТ) кеч реакция бериши билан чекланган бўлса, замонавий биомаркерлар — KIM-1, TGF- $\alpha$  ва TGF- $\beta$ 1 буйрак шикастланишининг молекуляр ва хужайравий босқичларини эрта аниқлаш имконини беради. KIM-1 тубуляр шикастланишнинг энг эрта ва сезгир маркери сифатида КИНни субклиник босқичдаёқ ташхислашга хизмат қилади. TGF- $\alpha$  эпителиал стресс ва регенерация жараёнларини, TGF- $\beta$ 1 эса фиброз ва касаллик прогрессиясини акс эттиради. Ушбу маркерларнинг комплекс баҳоланиши КИН диагностикасининг аниқлигини оширади ва сурункали буйрак касаллиги ривожланишини олдиндан башорат қилишда муҳим клиник аҳамиятга эга.

Контраст индуцирланган нефропатия ўткир буйрак шикастланишининг муҳим сабабларидан бири бўлиб, унинг клиник аҳамияти фақат ўткир давр билан чекланиб қолмайди. KDIGO ва бир қатор халқаро тадқиқотларда кўрсатилганидек, КИНдан кейин буйрак функциясининг тўлиқ тикланмаслиги сурункали буйрак касаллиги ривожланишига, юрак-қон томир асоратлари ва ўлим хавфининг ошишига олиб келади (KDIGO, 2012;

McCullough et al., 2016; Chawla et al., 2014). Шу сабабли КИНдан кейин СБК ривожланишига олиб келувчи клиник хавф омилларини аниқлаш муҳим амалий аҳамиятга эга.

Биз тадқиқот ишимизда контрастли муолажалар ўтказилган беморларни танлашда айнан ўткир буйрак шикастланиши кузатилмаган беморларни жалб қилганмиз ва уларда ЎБЕ клиник белгилари қайд қилинмаган.

Илмий изланишлар давомида биз ушбу беморларда лаборатор таҳлиллар асосида буйрак шикастланишининг субклиник кечиши мавжудлигини аниқладик.

Бунда контрастли текширувга қадар барча беморларда буйрак филтрацион фаолиятини баҳолайдиган тестлар ўтказилди, яъни креатинин ва цистатин С миқдор аниқланиб, унинг асосида СБК клиник босқичлари баҳоланди. Шунингдек тубуляр тизимни баҳолаш мақсадида альбуминурия даражаси ўрганилди.

Контрастли текширувлардан сўнг дастлабки 1 суткада, 3-, 6- ва 12-ойларда юқоридаги таҳлиллар такрор назорат қилинди.

Шундай хулоса қилиш мумкинки 6 ойдан бошлаб СБК 4 босқичининг пайдо бўлиши ва 12 ойда ўсиши — беморларнинг бир қисмида СБК оғир клиник босқичлари шаклланганлигини кўрсатади. шаклланаётганини кўрсатади.

Ушбу статистик маълумотлар контрастли муолажаларнинг ЎБШ асосратисиз ҳам СБК ривожланишига олиб келувчи хавф омили эканлигини кўрсатади.

Ҳозирги кунда КИНдан кейин СБК ривожланишининг ҳақиқий кўлами етарлича баҳоланмаган. Клиник амалиётда эътибор асосан контрастдан кейинги 48–72 соат давомида креатинин кўрсаткичларига қаратилади, ҳолбуки креатинин кечиккан ва сезгирлиги паст маркер ҳисобланади. Шу сабабли контраст таъсири натижасида юзага келадиган субклиник буйрак шикастланишлари ўз вақтида аниқланмай қолади ва кейинчалик СБКнинг прогрессиясига замин яратади.

Алоҳида таъкидлаш лозимки, КИИндан кейин СБК ривожланишига мойил беморлар гуруҳи кенг: қариялар, қандли диабетли, юрак ишемик касаллиги ва сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморлар, анемия ва альбуминурия кузатиладиган шахслар, шунингдек бир неча марта контрастли муолажалар ўтказилган беморлар. Ушбу коморбид ҳолатлар мавжуд бўлган шароитда ҳатто енгил даражадаги контраст-индуцирланган шикастланиш ҳам буйрак функциясининг тикланмас пасайишига олиб келиши мумкин.

КИИндан кейин СБК ривожланиши нафақат нефрологик, балки кенг ижтимоий-иқтисодий аҳамиятга эга муаммодир. СБКнинг эрта босқичларини аниқламаслик келгусида диализга эҳтиёж, юрак-қон томир асоратлари, меҳнат қобилиятининг йўқолиши ва соғлиқни сақлаш тизими харажатларининг ошишига олиб келади. Шу нуқтаи назардан, КИИндан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва индивидуал профилактика қилиш замонавий тиббиётнинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Шу билан бирга, мавжуд клиник протоколлар асосан КИИнинг олдини олишга қаратилган бўлиб, контрастдан кейинги узоқ муддатли кузатув, эрта прогноз ва индивидуал нефропротектив стратегиялар етарли даражада ишлаб чиқилмаган. Бу эса КИИ → СБК ўтиш занжирини тизимли ўрганиш ва такомиллаштирилган ёндашувларни жорий этиш заруратини белгилайди.

Ушбу жараёнда қуйидаги чора тадбирларни амалга ошириш муаммонинг ечими ҳисобланади:

*КИИ ни эрта аниқлашни такомиллаштириш.* Бунда креатининга боғлиқ чекланган ёндашувдан воз кечиб, цистатин С, субклиник тубуляр шикастланишни аниқловчи замонавий биомаркерларни қўллаш. Шунингдек контрастли муолажадан кейин фақат 48–72 соат эмас, балки даврий динамик баҳолашни жорий этиш. КИИндан кейин буйрак функцияси тўлиқ тикланмаган беморларни СБК хавф гуруҳи сифатида ажратиш.

*Контрастли муолажаларга жалб қилинган беморлар учун индивидуал хавф стратификациясини жорий этиш.* Бунда муолажагача БКФТ баҳолаш, , альбуминурия, цистатин С миқдорини аниқлаш. Бемордаги хавф

омилларини аниқлаш ва ҳисобга олиш, коморбидликни инобатга олган контраст дозасига асосланган индивидуал риск баҳолаш шкалаларини ишлаб чиқиш. Нефротоксик дори воситаларини контрастли муолажадан олдин ва кейин қайта кўриб чиқиш. Юқори хавфли беморларда нефролог билан ҳамкорликда профилактик нефропротектив чораларни белгилаш.

*Узоқ муддатли нефрологик кузатув тизимини шакллантириш.* Бунда КИН ўтказган беморлар учун 3, 6 ва 12 ойлик кузатув алгоритмларини жорий этиш. СБКнинг эрта босқичларида даволаш ва прогрессияни секинлаштиришга қаратилган чораларни амалга ошириш. КИНдан кейин СБК ривожланишини прогноз қилувчи моделлар ишлаб чиқиш.

Биз ҳам тадқиқот ишимизда КИН дан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва индивидуал хавф стратификациясини жорий этиш мақсадида хавф омилларининг прогностик харитасини тузилди.

КИН дан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш ва зўрайишини башоратлашни такомиллаштириш учун хавф интерпретация жадвали ишлаб чиқилди. Ушбу жадвал асосида контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланиш хавфини баҳолаш учун ишлаб чиқилган беморларни хавф гуруҳларига ажратиш бўйича мезонлари натижалари келтирилган. Хавф гуруҳлари интеграл риск балллари йиғиндисига қараб паст, ўрта, юқори ва жуда юқори тоифаларга ажратилди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Контрастли ангиографик муолажалардан кейин контраст индуцирланган (КИН) ўткир буйрак шикастланишини ўтказмаган беморларда буйрак функциясининг қисқа (48–72 соат) ва узоқ муддатли (3 ойдан 12 ойгача) динамикаси таҳлил қилинганда, уларда КИН субклиник кечиши, БКФТнинг тикланиши секин кечиши ва 5,1% беморларда буйрак фаолияти тўлиқ тикланмаслиги аниқланди. Ушбу натижалар КИНнинг СБК ривожланишида ўткинчи ҳолат эмас, балки узоқ муддатли салбий таъсирга эга эканлигини кўрсатди.

2. Контрастли ангиографик муолажалардан кейин СБК ривожланишига таъсир этувчи асосий хавф омиллари сифатида базавий буйрак функциясининг пасайиши, ёш омиллари, контраст дозасининг БКФТга нисбатан юқори бўлиши, қандли диабет, артериал гипертензия, сурункали юрак етишмовчилиги каби коморбид ҳолатлар баҳоланиб, уларнинг ҳар бири СБК ривожланиш хавфини мустақил равишда оширишини ва уларнинг хавф коэффициентлари клиник жиҳатдан аҳамиятли эканлигини кўрсатди.

3. Субклиник кечаётган контраст индуцирланган нефропатиялардан кейинги яллиғланиш ва фиброз жараёнларини ақс эттирувчи биомаркерлар — TGF- $\alpha$ , TGF $\beta$ 1 ва KIM-1 кўрсаткичлари БКФТ, микроальбуминурия билан ишончли корреляцион боғлиқликка эга эканлиги аниқланди. Айниқса, мазкур биомаркерларнинг юқори даражалари БКФТ пасайиши ва микроальбуминуриянинг сақланиб қолиши билан боғлиқ бўлиб, уларнинг СБК ривожланишида патогенетик аҳамиятини тасдиқлади.

4. Олинган клиник ва лаборатор маълумотлар асосида контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланишини башоратловчи интеграл хавф шкаласи ишлаб чиқилди. Ушбу шкала базавий буйрак функцияси, альбуминурия, цистатин С динамикаси, коморбид ҳолатлар ва контраст юкламасини ҳисобга олган ҳолда беморларни паст, ўрта, юқори ва жуда юқори хавф гуруҳларига аниқ балллар асосида ажратиш имконини берди.

5. Тадқиқот натижаларига асосланиб, субклиник кечаётган КИИндан кейин СБК ривожланишини эрта аниқлаш, башоратлаш ва олдини олишга қаратилган босқичма-босқич клиник алгоритм ишлаб чиқилди. Мазкур алгоритм риск стратификация, эрта функционал ва фиброз маркерлари мониторинги, ҳамда узоқ муддатли кузатувни ўз ичига олган бўлиб, уни клиник амалиётга жорий этиш СБКни эрта босқичларда аниқлаш ва индивидуал профилактика чораларини амалга ошириш имкониятларини кенгайтиради.

## **Амалий тавсиялар**

1. Контрастли муолажалар режалаштирилаётган барча беморларда БКФТ (креатинин + цистатин С) ва альбуминурияни мажбурий равишда баҳолаш орқали СБК ривожланиш хавфини олдиндан аниқлаш тавсия этилади. Контраст миқдорини базавий БКФТга нисбатан индивидуал ҳисоблаш, шунингдек қисқа вақт ичида такрорий контрастли муолажалардан имкони борича воз кечиш ёки уларни минимал дозада ўтказиш лозим.
2. Юқори хавф гуруҳига мансуб беморларда контрастли муолажадан кейин фақат 48–72 соат эмас, балки 3 ва 6 ойлик кузатувни ўз ичига олган кенгайтирилган мониторинг алгоритмини жорий этиш мақсадга мувофиқ.
3. Қандли диабет, сурункали юрак етишмовчилиги, артериал гипертензия кузатиладиган беморларда контрастли муолажалар нефролог иштирокида режалаштирилиши ва профилактик нефропротектив чоралар индивидуал равишда белгиланиши керак.

4. Олинган натижалар асосида контраст-индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланишини прогноз қилувчи клиник-лаборатор хавф шкалаларини амалиётга жорий этиш СБКни эрта аниқлаш ва унинг прогрессиясини олдини олиш имкониятларини кенгайтиради.

## Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Ватулин Н. Т., Зинкович М. И. Частота нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом после использования рентгеноконтрастных препаратов // Медицинский вестник Юга России. -2015.- 3.-С.32-36
2. Вершинина Елена Олеговна, Репин А. Н. Контраст-индуцированное острое повреждение почек при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях // Клиническая медицина. - 2017. -№12.-С.1086-1093
3. Гаскина Анна Арутюни, Майсков Виктор Викторович, Мерай Имад Ахматович, Виллевальде Светлана Вадимовна, Кобалава Жанна Давидовна Распространенность, предикторы развития и исходы контраст-индуцированного острого повреждения почек у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожным коронарным вмешательством // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение.- 2015. -4 (7).-С.43-51
4. Даминова Л.Т , Шовкат К.Муминов , Бакходир Б.Нигмонов. Влияние перкутанного коронарного вмешательства на функцию почек у пациентов с ишемической болезнью сердца, Кардиология Узбекистана. -2024.-С.3-13.
5. Каретникова В.Н., Калаева В.В., Евсеева М.В.Контраст-индуцированная нефропатия у больных инфарктом миокарда, подвергнутых рентгеноконтрастным вмешательствам: диагностическая роль сывороточного NGAL // Сердце, том 16, № 3.- 2017.- С. 177-184.
6. Кусирисин П., Чаттипакорн С.К., Чаттипакорн Н. Контраст-индуцированная нефропатия и окислительный стресс: механистические аспекты для улучшения интервенционных подходов // Journal of translational medicine. -2020. -18(1). -С. 400.

7. Л.Р. Юнусова, Б.А. Халманов, О.Т. Алланазаров, З.Б. Рузметова. Контраст-индуцированные нефропатии у пациентов перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. -2023.-16(2).- 61-67.
8. Лаврищева Ю.В., Конради А.О., Яковенко А.А., Захаров М.В. Методические аспекты профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек при ангиографических исследованиях и вмешательствах с использованием рентгеноконтрастных препаратов // Трансляционная медицина. -2020.-7(4). -С.83-90.
9. Мансуров М., Мухамедова Н., Эргашев А. Importance of tubular biomarkers for early diagnosis of diabetic kidney disease. // Innovations in Science and Technologies.
10. Миронова О. Ю. Соотношение объема контрастного вещества и креатинина как прогностический фактор развития контраст-индуцированного острого повреждения // Сборник тезисов XVII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия». -2021.- С.46.
11. Миронова О.Ю. Гиперурикемия как фактор риска контраст-индуцированного острого повреждения почек/ Миронова О.Ю., Лакотка П.Г., Фомин В.В. // Consilium Medicum. 2021; 23 (1): 25–27.
12. Миронова О.Ю. Перипроцедурный инфаркт миокарда и вероятность развития контраст-индуцированного острого повреждения почек в клинической практике. Клиническое наблюдение/ Дмитриева О.А., Миронова О.Ю., Сивакова О.А., Денисова А.Р., Солнцева Т.Д., Фомин В.В. // Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 482–486.
13. Миронова О.Ю., Деев А.Д., Лакотка П.Г., Фомин В.В. Анемия как фактор риска развития контраст-ассоциированного острого повреждения почек // Терапевтический архив. - 2020. - Т. 92. - №12. - С. 48-52.
14. Миронова Ольга Юрьевна, Фомин Виктор Викторович Контраст-ассоциированное острое повреждение почек у пациентов с артериальной

- гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца // Системные гипертензии. -2020.- №3.-С.48-51
15. Муминов Ш.К., Нигмонов Б.Б. Патогенетические механизмы контрастной нефропатии у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 го типа: инновационные методы и перспективы. Кардиология Узбекистана. -2024.- 1(1).-Р. 3 13.
16. Муминов Ш.К., Нигмонов Б.Б. Патогенетические механизмы контрастной нефропатии у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа: инновационные методы и перспективы// Cardiojournal.uz.-2017
17. Н. Т. Ватутин, М. И. Зинкович, Е. Д. Якубенко Роль свободно-радикального окисления в развитии контраст- индуцированных нарушений фильтрационной функции почек // Архивъ внутренней медицины. -2017.- 1 (33). -С.41-45
18. Пристром А. М., Пырочкин А. В., Черноглаз П. Ф., Борисенко Т. Д., Гаврош Т. С., Дечко С. В., Лушникова И. Е. Розувастатин (Мертенил®) в профилактике контраст-индуцированной нефропатии при проведении планового чрескожного коронарного вмешательства // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. -2016.- 4.- С.24-36
19. Раптанова Владислава Андреевна, Сперанская Александра Анатольевна, Прошин Сергей Николаевич Контраст-индуцированные нефропатии (фармакология рентгеноконтрастных средств) // Педиатрия. -2016. -1. -С.93-105.
20. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. «Постконтрастное острое повреждение почек: определение, распространённость и факторы риска». -2023.-15(4).-Р.67 73.
21. Сагынбаева Г.А., Ибрагимова Т.М., Звенцова В.К., Калиев Р.Р. Контраст индуцированное острое повреждение почек. Факторы риска.

- Литературный обзор//Евразийский журнал здравоохранения.-2024.-4(4).-Р. 123-127.
22. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: Нефрология, практическая медицина, инновационные технологии в медицине. //Редактор. – 2014. - №1. – С. 125-130.
23. Урста, А.А. Контраст-индуцированная нефропатия у больных с острым коронарным синдромом / А.А. Урста, Е.И. Харьков, М.М. Петрова [и др.] //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. -2016. – №3. - С.108-112.
24. Урста, А.А. Контраст-индуцированное острое почечное повреждение у полиморбидных пациентов с острым инфарктом миокарда / Урста А.А., Харьков Е.И., Петрова М.М. // Кардиологический вестник. -2021. - Т.16. С.88.
25. Урста, А.А. Фактор полиморбидности в развитии контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших коронароангиографию и чрескожное коронарное вмешательство /А.А. Урста, А.Р. Котиков, О.В. Урста [и др.] // Сибирский медицинский журнал(Томск). -2020. - Т.35. №1. - С.93-99.
26. Фомин В.В. Хроническая болезнь почек / В.В. Фомин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 599-600.
27. Фролов Д.В., Петров В.И., Кулдашева А.А. Контраст-индуцированная нефропатия: распространённость, диагностика, профилактика и лечение//Волгоградский медицинский журнал.-2022.-19(2).-С.7-18.
28. Хильчук, А.А. Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств / А.А.Хильчук, С.А. Абугов, С.В. Власенко, С.Г. Щербак, А.М. Сарана, М.В. Агарков, Е.Г. Кармазанашвили // Нефрология и диализ. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 301-311.

29. Хильчук, А.А. Ранняя диагностика контраст-индуцированного острого почечного повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST / А.А. Хильчук, С.А. Абугов, С.Г. Щербак, Д.В. Гладышев, С.В. Апалько, Д.Н. Лазакович // Эндovasкулярная хирургия. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 159–174.
30. Чеснокова С.А., Вялкова А.А. Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, №3. – С. 62-69.
31. Шарнвебер Т., Алхилали Л., Факхран С. Острое повреждение почек, вызванное контрастным веществом: патофизиология, проявления, профилактика и лечение// - 2017.-25(4).С.743–53.
32. Щербак А.В., Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Балкаров И.М., Лебедева М.В., Стахова Т.Ю. Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек // Терапевтический архив. – 2017. - №6. – С. 100-104.
33. Юнусова Л.Р., Халманов Б.А., Алланазаров О.Т., Рузметова З.Б. Контраст-индуцированные нефропатии у пациентов, перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С.61-67.
34. ACR (American College of Radiology. Post-Contrast Kidney Injury and Contrast-Induced Nephropathy in Adults)// 2024.
35. ACR, 2024; ESUR 10. ACR Manual on Contrast Media (version 2023. European Society of Urogenital Radiology 2018.
36. Acute Kidney Injury After CT in Emergency Patients with Chronic Kidney Disease: A Propensity Score matched Analysis// Western Journal of Emergency Medicine. -2021
37. Azzalini, L., Kalra, S. Contrast Induced Acute Kidney Injury — Definitions, Epidemiology and Implications// Interventional Cardiology Clinics. 2020- Vol. 9, -N.3.-P. 299 309.
38. Barbieri L, Verdoia M, Suryapranata H. Impact of vascular access on the development of contrast induced nephropathy in patients undergoing

- coronary angiography and/or percutaneous coronary intervention// International Journal of Cardiology.- 2019.-275.-P. 48-52.
- 39.Barrett, B. J., & Parfrey, P. S. Preventing nephropathy induced by contrast medium// New England Journal of Medicine. -2016.- 354(17).-P. 1791–1793.
40. BMC Nephrology. Epidemiology of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review//.-2024.-P
41. BMC Nephrology.Contrast-induced acute kidney injury: a review of definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment. BMC Nephrology.- 25 .-2024.-P.140
- 42.Brar SS, Hiremath S, Dangas G. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis//Clinical Journal of the American Society of Nephrology. -2019;- 4 (10).-P.1584-1592.
- 43.Chalikias G, Drosos I, Tziakas DN. Contrast-induced acute kidney injury: an update// Cardiovascular Drugs Therapy.- 2016.- 30 (2)P.215-228.
44. Chandiramani, R, Cao, D, Nicolas, J, and Mehran, R. Contrast-induced acute kidney injury// Cardiovascular Intervention Therapy.-2020.-P. 35
45. Chang C F, Lin C C. Current concepts of contrast induced nephropathy: A brief review//Chinese Medical Association.- 2023.-76.-P.673 681
- 46.Chertow, G. M. Long-term renal outcomes after contrast nephropathy// BMC Nephrology.-2021.-22(1).-P.103.
47. Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, Zheng Y, Li C, He J. TGF- $\beta$  signaling in health, disease, and therapeutics// Signal Transduction and Targeted Therapy. -2024.- 22;9(1).-P.61.
- 48.Deng, Zhu R., Zheng R., Liu P., Wang Y. Association of N acetylcysteine use with contrast induced nephropathy: an umbrella review of meta analyses of randomized clinical trials//Frontiers.- 2024.-P. 368
- 49.ESUR(European Society of Urogenital Radiology) Guidelines on contrast agents 2018.P.- 112-118

50. Eun Sil Koh & Sungjin Chung. Recent Update on Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Transition. - 2024.
51. Everson J. Contrast-associated acute kidney injury: Current state of the evidence and future directions// *Kidney360*.-2020.- 1(6).- P 543–551.
52. Everson M., Sukcharoen K., Milner Q. Contrast associated acute kidney injury// *BJA Education*.-2020.- 20(12).-P.417 423.
53. *Frontiers in Medicine*. The Incidence of Contrast Induced Nephropathy and the Need of Dialysis in Patients Receiving Angiography: A Systematic Review and Meta Analysis//.-2022.- Volume 9.
54. Golshahi, J, Nasri, H, and Gharipour, M. Contrast-induced nephropathy; a literature review// *Nephrology*. -2017.- 3.-P.51–6
55. Haq MF, Yip CS, Arora P. The conundrum of contrast-induced acute kidney injury// *Journal of Thoracic Disease*. -2020.-2(4).-P.1721-1727.
56. Heyman, S. N., Pathophysiology of contrast-induced nephropathy: oxidative stress and ischemia// *Kidney International Reports*.-2020 .-5(4).- P.466–475.
57. Hinson, Michael R. Ehmman, Derek M. Fine, Elliot K. Fishman, Matthew F. Toerper, Richard E. Rothman & Eili Y. Klein. Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration// *Annals of Emergency Medicine*.- 2017.-69(5).-P.577 586.
58. Isaac Chung., Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease and on Dialysis: A Meta Analysis and Review // *Cardiorenal Medicine*.-2022.-Vol. 12, Issue 4.- P. 155 172.
59. Jelic D, Mehmedbegovic Z, Milasinovic D, et al. Comparison of contrast induced nephropathy definitions and in-hospital mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction// *European Heart Journal*. -2020.-41.-P.2516.
60. Kashani, K., Novel biomarkers for early prediction of contrast-induced nephropathy// *Clinical Journal of the ASN*.-2022.-17(4).-P .562–575.

61. KDIGO 2023 Kidney Disease :Improving Global Outcomes// February 22.- 2023.-P.48-54
62. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury// Kidney International Supplements.- 2018.- 2 (1).-P. 1-126.
63. KDIGO Clinical Practice Guideline for AKI//Kidney International Supplements.- 2023.-13(1).-P. 1–122.
64. KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease// Kidney International.-2024.-105.-P.117–314.
65. Kog M.M, Aslan N, Kao AP,. Evaluation of X-ray tomography contrast agents: a review of production, protocols, and biological applications//Microscopy Reserch and Technology.- 2019.- 82(6).-P. 812-848.
66. Krestan C. Contrast media - Guidelines for practical use// Radiology. - 2019.- 59(5).-P.444-453.
67. Kristina Kohl, Eva Herzog, Gerhard Dickneite, Sabine Pestel Evaluation of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury in a rat nephropathy model//Boron and Buelpap. 2020.-P. 1-16
68. Lee, P. H., Huang, S. M., Tsai, Y. C., Wang, Y. T., & Chew, F. Y. Biomarkers in Contrast Induced Nephropathy: Advances in Early Detection, Risk Assessment, and Prevention Strategies// International Journal of Molecular Sciences.-2025.- 26 (7).-P. 2869.
69. Levey, A. S., Evaluation of kidney function for clinical prediction models//Nature Reviews Nephrology.-2023.-19(2).-P. 103–118.
70. Levin, Samuel N. Heyman. SGLT2 Inhibitors and the Risk of Contrast Associated Nephropathy Following Angiographic Intervention: Contradictory Concepts and Clinical Outcomes// International Journal of Molecular Science. - 2024

71. Li Qiuling., The causal relationship between COVID 19 and estimated glomerular filtration rate: a bidirectional Mendelian randomization study// BMC Nephrology.-2024.-Vol 25.-Article 21.
72. Li Y, Wang J. Contrast-induced acute kidney injury: a review of definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment// BMC Nephrology.-2024.-25.-P.140.
73. Li, Yanyan, Junda Wang. Contrast-induced acute kidney injury: a review of definition, pathogenesis, risk factors, prevention and treatment// BMC nephrology.2024 April 22.- 25.-P. 140.
74. Lukwaro A., Lu Y., Chen J. Trimetazidine as an adjunct to standard hydration reduces the incidence of contrast induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography or percutaneous cardiac intervention: a systematic review and meta analysis// BMC Nephrology.- 2024.- 25.-P.471.
75. Mandurino Mirizzi, A., Munafò, A., & Crimi, G. Contrast Associated Acute Kidney Injury. Journal of Clinical Medicine.-2022.-11(8).-P.2167.
76. Mahapatro A., Nobakht S., Mukesh S., Daryagasht A.A., Korsapati A.R., Jain S.M., Moghadam S.S., Moosavi R., Javid M., Hassanipour S., Prabhu S.V., Keivanlou M. H., Amini Salehi E., Nayak S.S., Evaluating biomarkers for contrast induced nephropathy following coronary interventions: an umbrella review on meta analyses// European Journal of Medical Research. -2024.-29.-P.210.
77. Maioli M. Contrast-induced acute kidney injury in high-risk patients// Clinical Journal of the American Society of Nephrology.-2019.-14(9).-P. 1384–1394.
78. McCullough , Azzalini. Risk of contrast-induced nephropathy in patients undergoing complex percutaneous coronary intervention//. Volume 290. 2019.-Pages. 59-63
79. McCullough P, Ng CS, Ryan M, Baker ER, Mehta R. ,Frontiers in Medicine Major Adverse Renal and Cardiovascular Events following Intra-

- Arterial Contrast Media Administration in Hospitalized Patients with Comorbid Conditions//*Cardiorenal Medicine*.-2021.-11(4).-P.193-199.
80. McCullough, P. A. Epidemiology of contrast-induced acute kidney injury// *Journal of the American College of Cardiology*.*Cardiovascular Intervention*.-2021.- 14(11).-P. 1225–1237.
81. McDonald J.S., McDonald R.J., Lieske J.C., Carter R.E., Katzberg R.W., Williamson E.E., Kallmes D.E. Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure//*Mayo Clin Proc*. -2015.- 90(8).-P.1046 1053.
82. Mehran, R., Aymong, E. D., Nikolsky, E., Lasic, Z., Iakovou, I., Fahy, M., Mintz, G. S., Lansky, A. J., Moses, J. W., Stone, G. W., Leon, M. B., & Dangas, G. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation// *Journal of the American College of Cardiology*.-2017.- 44(7).-P. 1393 1399.
83. Merten G.J, Burgess W.P, Gray L.V. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial//*The Journal of American Medical Association*. -2018.- 291 (19).-P.2328-2334.
84. Mizuno, T., Incidence of contrast-induced nephropathy in routine CT practice// *American Journal of Roentgenology*.-2020.- 214(2).-P. 320–327.
85. Nair T., Ray S., George J., Pande A. Efficacy of Trimetazidine in the Prevention of Contrast Induced Nephropathy in Patients Undergoing Contrast Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta Analysis (PRISMA)// *Journal of Clinical Medicine*.-2024.- 13(7).-P.2151.
86. Nyman, U., Contrast medium induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines//*European Radiology*.-2018.- 28(7).-P.2856–2865.
87. Ong M Y., Koh J.J H., Kothan S., Lai C. The Incidence and Associated Risk Factors of Contrast Induced Nephropathy after Contrast Enhanced

- Computed Tomography in the Emergency Setting: A Systematic Review//  
Life. -2022.- 12(6).-P.826.
88. Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Huber M. Acute and chronic kidney disease and cardiovascular mortality after major surgery// *Annals of the Surgery*. -2020.- 264 (6).-P. 987-996.
89. Pacheco A.A., Sabattini A.C. Impact of contrast agents on renal function: A systematic review// *Interamerican Journal of Health Sciences*. -2024.-P.116-120
90. Pistolesi, V, Regolisti, G, Morabito, S, Gandolfini, I, Corrado, S, Piotti, G. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review// *Journal of Nephrology*.-2018.-P. 31
91. Prince MR, Zhang H, Morris M. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers// *Radiology*.- 2022.- 248 (3).-P. 807-816.
92. Saparov EB, Saparova AS, Mugazov MM. Contrast-Induced Kidney Injury Prediction in STEMI Patients Post-Coronary Intervention// *Journal of clinical medicine in Kazakhstan*.- 2025.-22(3).-P.79-83
93. Seeliger J., Pohlmann A., Cantow K., Hülhagen T., Grosenick D., dos Santos Periquito J., Boehmert L., Gladytz T., Waiczies S., Flemming B., Niendorf T. Experimental MRI Monitoring of Renal Blood Volume Fraction Variations En Route to Renal Magnetic Resonance Oximetry// *Tomography*.-2017.-3(4).-P. 188-200.
94. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Steinvil A, Keren G, Roth A, Arbel Y. Long-term prognosis of CI-AKI in STEMI patients undergoing primary PCI. *The American Journal of Cardiology*. 2015; 115: P.164–169.
95. Stylianos A. Pyxaras, Gianfranco Sinagra, Fabio Mangiacapra, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment// *American Journal of Cardiology*.- 2018.- 111(5).-P. 684-68.
96. Su, X, Xie, X, Liu, L, Lv, J, Song, F, Perkovic, V. Comparative effectiveness of 12 treatment strategies for preventing contrast-induced

- acute kidney injury: a systematic review and Bayesian network Meta-analysis// American Journal of Kidney Disease. -2017.- 69.-P.69–77.
- 97.Su, X., Global meta-analysis of contrast-induced AKI after PCI// BMC Nephrology.-2021.- 22(1).-P. 148.
- 98.Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and metaanalysis// Annals of International Medicine.- 2016.- 164 (6).-P. 406-416.
- 99.Sun Z, Fu Q, Cao L. Intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized, controlled trials//Public Library of Science. 2018.- 8 (1).-P.16-21
100. Takura T. Economic and clinical evaluation of prevention strategies for contrast-associated acute kidney injury in patients undergoing contrast-enhanced imaging//Journal of Medical Economics or Clinical and Experimental Nephrology .-2023.-P.17-24
101. Takura T., Nitta K., Tsuchiya K., Kawanishi H. Long term effects of contrast media exposure on renal failure progression: a retrospective cohort study//BMC Nephrology.2024.
102. Van der Molen A J , Reimer P, Dekkers I A,. Post-contrast acute kidney injury// Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. European Radiology.-2018.- 28(7).-P. 2856-2869.
103. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers I A. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines// European Radiology. -2018.- 28 (7).-P. 2845-2855.

104. Wang Zhong, Wang Qiuhan, Gong Xuezhong. Unveiling the Mysteries of Contrast Induced Acute Kidney Injury: New Horizons in Pathogenesis and Prevention// *Toxics*.-2024.-12(8).-P.620.
105. Weisbord & Palevsky. Kidney Cell Cycle Arrest and Cardiac Biomarkers and Acute Kidney Injury Following Angiography: The Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography (PRESERVE) Study//*Kidney Medicine*.-2023.- Volume 5, Issue 3.-P. 1-13
106. Weisbord , Palevsky. Prevention of Contrast-Associated Acute Kidney Injury//*New England Journal of Medicine*. -2019.-380(22).-P.2146–2155.
107. WHO. Technical Report on Safe Use of Contrast Media in Diagnostic Radiology. Geneva: World Health Organization; 2018..
108. Wichmann,Shu Min Tao, Julian L, U. Joseph Schoepf, Stephen R. Fuller, Guang Ming Lu, Long Jiang Zhang.Contrast induced nephropathy in CT: incidence, risk factors and strategies for prevention// *European Radiology*.-2015.- Volume 26 (9).
109. Wu M Y, Lo W C, Wu Y C, Lin T C, Lin C H, Wu M S & Tu Y K. The Incidence of Contrast Induced Nephropathy and the Need of Dialysis in Patients Receiving Angiography: A Systematic Review and Meta Analysis.-*Frontiers in Medicine*.-2022.-9.-P.119-138.
110. Wu M Y., Lo W C., Wu Y C., Lin T C., Lin C H., Wu M S., Tu Y K. The Incidence of Contrast Induced Nephropathy and the Need of Dialysis in Patients Receiving Angiography: A Systematic Review and Meta Analysis// *Frontiers in Medicine*.-2022.-P 9.
111. Wu M-Y, Lo W-C, Wu Y-C, et The incidence of contrast-induced nephropathy and the need of dialysis in patients receiving angiography: A systematic review and meta-analysis// *Frontiers in Medicine*. -2022.-P.9.
112. Xing Li, Qiong Liu. A Systematic Review of Contrast Induced Acute Kidney Injury//*Open Journal of Nephrology*.-2024.- 14.-P.185 195.

113. Yang Jai Sing, Peng Yan Ru, Tsai Shih Chang. The molecular mechanism of contrast induced nephropathy and its link to in vitro studies on iodinated contrast media.// *BioMedicine*.-2018.-8(1).P.1 11.
114. Yang L., Xing G., Wang L., Acute kidney injury in China: A nationwide survey of contrast-induced nephropathy and outcomes// *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.- 2018.-13(6).-P. 884–892.
115. Yang Y., George K.C., Luo R. Contrast induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta analysis//*BMC Nephrology*.-2018.-19.-P.374.
116. Yuan C.M., Nee R., Ceckowski K.A., Knight K.R., Abbott K.C. Diabetic nephropathy as the cause of end stage kidney disease reported on the medical evidence form CMS2728 at a single centre// *Clinical Kidney Journal*. -2017.- 10(2).P.257 262.
117. Zagler A, Azadpour M, Mercado C. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a metaanalysis of 13 randomized trials// *American Heart Journal*.- 2023.- 151(1).-P. 140-145.
118. Zdziechowska 2020 Bai Y, Li Y, Tang Z, Hu L, Jiang X, Chen J, Huang S, Wu K, Xu W, Chen C. Urinary proteome analysis of acute kidney injury in post-cardiac surgery patients using enrichment materials with high-resolution mass spectrometry// *Frontiers of Bioengineering and Biotechnology*. -2022 Sep 13.-P.10
119. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy// *Life Science*.- 2020.-P.259
120. Zuo T, Jiang L, Mao S. Hyperuricemia and contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis// *International Journal of Cardiology*.- 2016.- P.224- 286-294.

## Мундарижа

КИРИШ .....	5
I БОБ.Контраст индуцирланган нефропатия:таркалиши,ташхисот ва даволаш муаммолари (адабиётлар шарҳи).....	15
§1.1. Контраст индуцирланган нефропатия (КИН) тушунчаси ва патогенези ... ..	15
§1.2. Контраст моддаларнинг нефротоксик таъсир механизмлари.....	18
§1.3. Контраст индуцирланган нефропатия ривожланишининг хавф омиллари.....	22
§1.4. КИНдан кейинги буйрак функцияси тикланиши ва СБК ривожланиши ҳақидаги илмий маълумотлар.....	25
§ 1.5. КИНдан кейинги буйрак функциясини баҳолашнинг замонавий маркерлари.....	29
II БОБ. . ТАДҚИҚОТ ИШИ УСУЛЛАРИ, МАТЕРИАЛЛАРИ ВА ДИЗАЙНИ .....	
§2.1 Тадқиқот дизайни ва материаллари .....	34
§2.2. Тадқиқот усуллари.....	37
§2.3. Лаборатор ташхислаш усуллари .....	42
§2.4. Материалнинг статистик ишлови.....	48
III БОБ. КОНТРАСТЛИ АНГИОГРАФИК ТЕКШИРУВЛАРДАН КЕЙИН КОНТРАСТЛИ ИНДУЦИРЛАНГАН НЕФРОПАТИЯ РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ ....	
§3.1. Тадқиқотда иштирок этган беморларнинг умумий клиник-популяцион хусусиятлари.....	49
§3.2. Контраст индуцирланагн нефропатияни аниқлашда лаборатор кўрсаткичларнинг информативлиги.....	65

§3.3. Контраст индуцирланган нефропатияни аниклашда юкори специфик лаборатор маркерларнинг прогностик ва диагностик ахамияти.....	72
IV БОБ. КОНТРАСТ ИНДУЦИРЛАНГАН НЕФРОПАТИЯДАН КЕЙИН СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ РИВОЖЛАНИШИ ХАВФ ОМИЛЛАРИНИ ЎРГАНИШ ВА ЭРТА ТАШХИСОТНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ	
§4.1. Контраст индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланишининг клиник хусусиятлари ва хавф омиллари.....	76
§4.2. Контраст индуцирланган нефропатиядан кейин СБК ривожланишини эрта аниклаш ва индивидуал профилактикасини такомиллаштириш .....	89
ХОТИМА.....	101
ХУЛОСАЛАР.....	112
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР .....	114
АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ .....	116