

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАСУЛОВА ХУРШИДАХОН АБДУБОРИЕВНА

**ИШЕМИК ИНСУЛЬТДА АНГИО-ЦЕРЕБРО-РЕНАЛ
ДИСФУНКЦИЯ: ПРОГНОЗЛАШ, ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ**

14.00.13. – Неврология, 14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the Doctoral (DSc) Dissertation Abstract

Расулова Хуршидахон Абдубориевна

Ишемик инсультда ангио-церебро-ренал дисфункция:

прогнозлаш, таъхислаш, даволаш..... 3

Расулова Хуршидахон Абдубориевна

Ангио-церебро-ренальная дисфункция при ишемическом инсульте:

прогнозирование, диагностика, лечение..... 29

Rasulova Khurshidakhon Abduboriyevna

Angio-cerebro-renal dysfunction in ischemic stroke:

prognostication, diagnosis, treatment..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 59

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

РАСУЛОВА ХУРШИДАХОН АБДУБОРИЕВНА

**ИШЕМИК ИНСУЛЬТДА АНГИО-ЦЕРЕБРО-РЕНАЛ
ДИСФУНКЦИЯ: ПРОГНОЗЛАШ, ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ**

14.00.13. – Неврология, 14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib82 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tipme.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар: **Маджидова Якутхон Набиевна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Даминов Ботир Турғунпулатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Мирджураев Эльбек Миршавкатович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сабиров Максуд Атабаевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот: **Гётеборг университети қошидаги Салгрэнска Академияси
Нейрофанлар ва физиология институти (Швеция)**

Диссертация ҳимояси Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашининг «___» _____ 2018 й. соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Докторлик (DSc) диссертацияси билан Тошкент врачлар малакасини ошириш Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100007, Тошкент, Мирзо-Улугбек тумани, Паркент кўчаси, 51 уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44).

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Х.А. Акилов
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н.Н. Убайдуллаева
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби, т.ф.н., доцент

Б.Г. Гафуров
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Юрак-қон томир (ЮҚТК) ва цереброваскуляр касалликлар (ЦВК) инсон ногиронлиги ва ўлимнинг асосий сабаби бўлганлиги боис, уларнинг ривожланиши, профилактикаси ва дифференциал давоси хусусиятларига қизиқиш доимо бўлиб келган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) экспертлари баҳоларига кўра¹, 2015 йилда ЮҚТК туфайли 17,7 млн. одам нобуд бўлган. Бу дунёдаги барча ўлим сонининг 31 фоизини ташкил қилади. Улардан инсулт йилига тахминан 6,7 млн. инсон ҳаётини олиб кетган бўлиб, иккинчи ўринни эгалламоқда. Ўзбекистонда ҳар йили 40-60 мингдан зиёд инсулт қайд этилиб, улардан тахминан 44,6 фоизи ўлим, 42,2 фоизи ногиронлик билан яқунланади, фақат 13,2 фоиз беморлар ишга қайтади. Инсултлар орасида ишемик инсулт (ИИ) 75-90 фоизни ташкил қилади.

Жаҳонда эрта ташхислаш, прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш, даволаш чораларини такомиллаштириш, асоратлар ва ўлим сонини камайтириш орқали ЦВК частотасини пасайтириш ҳозирги кунда долзарб муаммодир. Инсултни прогнозлаш ва оптимал терапевтик тактикасини танлашга изчил ўтиш билан бирга уни ташхислашда замонавий инфорацион дастурлар ва алгоритмларни яратиш бўйича тадқиқотлар долзарб ҳисобланади. Охириги йилларда инсултдаги коморбид ҳолатларни, хусусан буйраклар патологиясини ҳисобга олган ҳолда унинг ривожланиши, кечиши ҳамда даволаш ва реабилитациясига оид тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Ҳозирги кунда мамлакатимизда «катта ёшдаги авлод ва кексаларга давлат сиёсати даражасида керакли эътибор қаратилмоқда. Уларнинг саломатлиги муаммоси республикамиз соғлиқни сақлаш тизимининг энг муҳим тиббий-ижтимоий ва устувор йўналиши бўлиб қолмоқда»². Аҳоли ҳаётининг даражаси ва сифатини ошириш, замонавий даволаш технологиялари ва услубларини кенг жорий этиш, шунингдек, тиббий хизмат сифатини яхшилаш бўйича тизимли ишлар изчил олиб борилиб, бу борада сезиларли натижалар қўлга киритилди. Инсултни сифатли ташхислаш ва даволаш амалиётини ўз вақтида қўллаш натижасида касалликнинг оқибатлари сони камайди ва прогноз яхшиланди. Инсулт муаммолари бўйича олиб борилаётган тадқиқотлар ва амалий ишлар махсус ва ташкилий режа бўйича катта тажриба тўплаш имконини бериб, бу шубҳасиз батафсил таҳлил ва такомиллаштиришни талаб қилади. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, ЦВК ва унинг оғир асоратлари сонини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 12 июндаги ПҚ-3052-сон «Соғлиқни сақлаш органлари фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 17 июлдаги ПҚ-3137-сон «Аҳолини дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлаш тизимини

¹ World Health Statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. – World Health Organization (WHO) Reports, Geneva, Switzerland. – 2016. – 121 p. www.who.int

² 2015 йил 18 февралдаги ПҚ-2302-сон «Кексаларни эъзозлаш йили» Давлат дастури тўғрисида.

такомиллаштириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2018 йил 22 январдаги ПФ-5308-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегиясини «Фаол тадбиркорлик, инновацион ғоялар ва технологияларни қўллаб-қувватлаш йили»да амалга оширишга оид давлат дастури тўғрисида», 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сон «Шошинч тиббий ёрдам тизимини жадал такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарор ва Фармонлари ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Инсултларни даволашда ва олдини олишда замонавий ёндашувларни ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Бутунжаҳон (World Stroke Organisation, WSO) ва Европа (European Stroke Organisation, ESO) инсултга қарши курашиш ташкилотлари, American Heart Association / American Stroke Association (AHA/ASA, АҚШ), National Heart Institute (Фрамингхам, Массачусетс, АҚШ), National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS, АҚШ), University of Iowa, Stroke Center, Los Angeles UCLA Medical Stroke Center (АҚШ), University of Oxford (Буюк Британия), Universitätmedizin Berlin Charite (Германия), University of Gothenburg, Sahlgrenska University Hospital (Швеция), Paris-Diderot University, Bichat-Claude Bernard Hospital (Франция), Osaka National Cerebral and Cardiovascular Center (Япония), Россия тиббиёт фанлари академиясининг неврология илмий маркази, Миллий инсулт маркази, Н. И. Пирогов номидаги Россия миллий илмий-текшириш тиббиёт университети, акад. И. П. Павлов номидаги Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси) ҳамда Республика шошинч тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ва Тошкент педиатрия тиббиёт институти (Ўзбекистон) томонидан олиб борилмоқда.

Олиб борилган тадқиқотлар натижасига кўра, турли хил даромадга эга мамлакатларда инсулт тарқалганлиги (WSO ва ESO), ИИнинг хавф омиллари (ХО), бирламчи ва иккиламчи профилактика чораларини ишлаб чиқиш (AHA/ASA) бўйича қатор илмий ва амалий натижалар олинган, ИИ генези ва кечишида юрак патологиясининг муҳим роли аниқланган (National Heart In-

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <http://www.world-stroke.org>, <http://www.eso-stroke.org>, <http://www.nationalheartinstitute.com>, <http://www.ninds.nih.gov>, <http://www.heart.org>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, <http://www.ncvc.go.jp>, <http://www.stroke.ucla.edu>, <http://www.uihc.org/stroke-clinic>, <http://www.neurophys.gu.se/forskning/publikationer>, <http://www.charite.de>, <http://www.medecine.univ-paris-diderot.fr>, <http://www.neurology.ru>, <http://www.rsmu.ru>, <http://www.1spbmgmu.ru>, <http://www.med.uz/emergency/center/>, <http://www.tma.uz>, <http://www.tipme.uz>, <http://www.tashpmi.uz> ва бошқа манбалари асосида амалга оширилган.

stitute), инсулт даврлари ва турларига боғлиқ ҳолда беморларни назорат қилиш бўйича чора ва тавсиялар, неврологик танқисликнинг оғирлиги, функционал тикланиш даражаларини баҳолашга имкон яратадиган инсулт шкаллари ва бошқалар ишлаб чиқилган (NINDS, PAMH), ИИда асоратлар ривожланиши ва ўлимга олиб келувчи хавф омиллари (ХО) сифатида буйраклар патологиясининг роли аниқланган (UCLA Medical Stroke Center, Osaka National Cerebral and Cardiovascular Center, University of Gothenburg), церебрал ишемиянинг ривожланишида азот оксиди (NO)нинг цитотоксик таъсири, глутамат-кальций каскади, иммун-яллиғланиш, генетик ҳамда апоптоз ва ангиогенез омилларининг таъсир механизмлари ўрганилган (Iowa, Oxford, Paris-Diderot Universities, Universitätmedizin Berlin Charite, Н. И. Пирогов номидаги РМИТУ, акад. И. П. Павлов номидаги Санкт-Петербург ДТУ).

ИИда ангио-церебро-ренал дисфункцияни илмий асослаш билан прогностлаш ва ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш тиббиётнинг устувор йўналиши ҳисобланиб, бош мия инсулти ривожланишининг эрта босқичларида патогенетик терапия ва унинг асоратларини олдини олиш ҳамда беморлар ҳаёти сифатини ошириш учун энг самарали асос бўлиб хизмат қилади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда клиницистлар эътиборини кўпроқ кардио- ва цереброренал ўзаро муносабатлари тортмоқда. Р. А. McCullough (2011), А. В. Смирнов ва А. Л. Арьев ва бошқа ҳаммуалифлар (2011) томонидан тарғиб этилган «сурункали буйрак касаллиги» (СБК), «кардио-ренал синдром», «кардио-ренал континуум», «цереброкардиоренал континуум» концепциялари ривожланмоқда. Ўзбекистонда СБК ва кардио-ренал ўзаро муносабатларига оид тадқиқотлар Б. Т. Даминов, М. А. Сабиров, Д. А. Эгамбердиева, М. М. Каримов, Ш. С. Абдуллаев, У. К. Камилова, З. Д. Расулова сингари олимлар томонидан олиб борилган.

Ҳозирги кунга қадар American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation томонидан СБК оғирлик даражаси билан боғлиқ бўлган юрак-қон томир асоратлари ва ўлим хавфи ривожланишини баҳоловчи бир неча йирик назорат қилинувчи тадқиқотлар ўтказилган. Ушбу тадқиқотлар натижалари СБКнинг эрта босқичида ҳатто энгил буйраклар дисфункцияси бор беморларда юрак ишемик касаллиги (ЮИК), миокард инфаркти ва бошқа юрак-қон томир асоратларининг ривожланиши хавфи ошиши ва ушбу беморларнинг ҳаёт сифати ва прогнози сезиларли даражада ёмонлашиши мумкинлигини ишончли равишда исботлайди.

Популяцион тадқиқотлар (NHANES, Rotterdam Study, REGARDS, SCORED ва б.) орқали коптокчалар филтрацияси тезлиги (КФТ)нинг ўртача пасайиши (60 мл/мин гача) ва микроальбуминурия (МАУ) (суткасига 10 мг дан кўпроқ) юқори умумий ва юрак-қон томир ўлим хавфи билан боғлиқлиги исботланган (Bos M. et al., 2007; Bang H. et al., 2009; Van der Velde M. et al., 2011; Muntner P. et al., 2015). СБК бор беморларда эса ишемик ва геморрагик инсулт (Fabbian F. et al., 2014; Toyoda K., 2015; Shrestha P. et al., 2017;

Cherng Y. G. et al., 2018), транзитор ишемик ҳужумлар (Hayden D. et al., 2017) ривожланиши эҳтимоли юқори бўлиб, буйраклар функцияси бузилишининг оғирлиги билан тўғридан-тўғри боғлиқ бўлган (Ovbiagele B. et al., 2011). Бунда юрак-қон томир ХО учун ўрнатилган ўзгартиришлардан сўнг ҳам ИИ ва буйраклар функцияси бузилишлари ўртасидаги ўзаро муносабатлар кучини йўқотмайди (Vander Velde M. et al., 2011). Бундан ташқари, ренал етишмовчилик қон томирлар атеросклерозининг намоён қилиш даражаси билан тўғридан-тўғри боғлиқ бўлиб (Смирнов А. В. ва б., 2008), тромбозис бажарилгандан сўнг (Nayak-Rao S. et al., 2017; Gadalean F. et al., 2017; Carr S. et al., 2017) ёки гемодиализ ва буйрак трансплантациясидан кейин (Renjen P. N. et al., 2018) неврологик асоратларга олиб келиши мумкин. Бир қатор тадқиқотларда insult терапиясининг муҳим вазифасига ХОни коррекция қилиш ва асосий сабабни даволаш, хусусан, ренопротектив таъсирга ҳам эга бўлган антигипертензив терапияни ўтказиш киради (Kobayashi M. et al., 2009; Постникова Е. С., 2009; Кожевникова Е. Е., 2009).

Жаҳон миқёсида ИИнинг патогенези, уни ташхислаш ва даволаш муаммоси тадқиқ этилаётганига қарамай, бугунги кунда янада чуқур ўрганишни тақозо этадиган кўплаб ҳал қилинмаган масалалар ва муаммолар мавжуд. Адабиётда, айниқса, гериатрик беморлар тўғрисида гапирганда, бош мия, юрак ва буйракларнинг бирлашган патологиялари тарқалганлиги тўғрисида маълумотлар етарли эмас, ангио-церебро-ренал дисфункция концепцияси мавжуд эмас. Инсултнинг ривожланиши ва кечишида буйраклар роли охиригача аниқланмаган, ўткир церебрал ишемияда (ЎЦИ) ангиогенез ва эндотелиал дисфункция (ЭД) жараёнлари буйраклардаги морфоструктур-функционал ўзгаришлар билан боғлиқ ҳолда ўрганилмаган. Ўзбекистонда церебро-ренал континуумга бағишланган тадқиқотлар олиб борилмаганлиги сабаб, бундай беморларга фанлараро ёндашув зарурлигини талаб қилади ва мазкур тадқиқотни ўтказишга асос бўлади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти АДСС 15.26.8 «Ишемик insultда ангио-церебро-ренал дисфункцияни прогнозлаш ва ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш билан даволашни такомиллаштириш» (2015-2017 йй.) Давлат амалий илмий-техник дастури доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ишемик insultда ангио-церебро-ренал дисфункцияни клиник-неврологик, нефрологик ва экспериментал тадқиқ қилиш билан ташхислаш ва прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш ҳамда терапевтик тактикани оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ИИ бор беморларда унинг турларига боғлиқ ҳолда insultнинг оғирлик даражасини баҳолаш ҳамда ренал дисфункция (РД) учраши частотаси ва клиник манифестацияларини ўрганиш билан бирга клиник-неврологик, нейрофизиологик, нефрологик ва лаборатор-инструментал текширувларни ўтказиш;

ИИда церебро-ренал дисфункцияни ривожланиш хавфи даражасини аниқлаш мақсадида ХО, анамнез, фон ва ҳамроҳ касалликларни инобатга олиб, ИИ бор беморларнинг касаллик тарихини ретроспектив тадқиқ қилиш;

ИИда буйраклар функцияси ёмонлашишининг сабаблари ва белгиларини батафсил ўрганиш билан уларни шаклланиши механизмини аниқлаш;

ИИнинг ҳар хил турларида беморларнинг қон зардободаги ангиогенез ва ЭД омиллари (азот оксиди маҳсулотлари, ацетилхолинэстераза, VEGF, ЭТ-1 миқдорлари)ни динамикада ўрганиш ва қиёсий корреляцион таҳлилинини ўтказиш;

экспериментал фокал ЎЦИ моделида турли хил йўналишдаги метаболик ва цитопротекторлар билан даволашдан олдин ва кейин ангиогенез, ЭД омиллари ҳамда бош мия, буйраклар морфофункционал ҳолатини аниқлаш;

даволаш динамикасида ИИ бор беморларнинг қон зардободаги креатинин, мочевина миқдорлари, КФТ, оқсил ва альбумин экскрецияси асосида буйраклар функционал ҳолатини мониторинг қилиш;

клиник, экспериментал ва иммуногистокимёвий тадқиқотлардан олинган натижалар систематизацияси асосида ИИда ангио-церебро-ренал дисфункцияни ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва прогнозлаш мезонларини ҳамда даволаш схемаларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти: ИИнинг ўта ўткир, ўткир, эрта ва кеч тикланиш ҳамда асоратлар даврида келган 302 нафар беморлар, дисциркулятор энцефалопатия (ДЭ)ли 50 та беморлар ҳамда экспериментал ишемик инсульт (ЭИИ) чақиртирилган 84 та оқ наслсиз каламушлар.

Тадқиқотнинг предмети: клиник-анамнестик ва лаборатор-инструментал маълумотлар, инсультни баҳолаш шкалалари, ИИ турлари; беморларнинг периферик қони ва пешоби; каламушларнинг бош мияси ва буйраклари биоптатлари, периферик қони ва пешоби.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, функционал, биокимёвий, иммунофермент, морфологик ва математик-статистик усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор жинс, ёш, қон томирлар бассейни, касалликнинг оғирлик даражаси ва ренал дисфункция (РД) мавжудлигига боғлиқ ҳолда ИИ патогенетик турларининг клиник-диагностик мезонлари ишлаб чиқилган;

илк бор ИИ патогенетик турлари, томирлар бассейни ва даврларига боғлиқ ҳолда ренал бузилишларнинг учраши ва структураси аниқланган;

илк бор ИИ турлари, оғирлик даражаси ва гемодинамик кўрсаткичларга боғлиқ ҳолда нисбий (RR) ва атрибутив хавф (AtR), имкониятлар муносабати (OR) ва этиологик улушни (EF) ҳисоблаш орқали РДнинг хавф омиллари ва клиник-лаборатор манифестациялари аниқланган;

илк бор ИИ турлари ва даврига боғлиқ ҳолда ангио-церебро-ренал дисфункциянинг ишончли маркерлари асосланган, КФТ кўрсаткичлари ва категориялари (СБК босқичлари) очиб берилган;

илк бор ИИнинг даврларига мувофиқ буйраклар функциясининг эрта (ўткир) ва кеч (сурункали) ёмонлашишига ажратиш орқали РДнинг

классификацияси ишлаб чиқилиб, уларнинг белгилари ва сабаблари аниқланган;

илк бор ИИ бор беморларда патогенетик турлари, оғирлик даражаси, жинси ва ёши ҳамда РД мавжудлигига боғлиқ ҳолда томирлар эндотелийсининг нитроксид- ва эндотелин ишлаб чиқарувчи функциялари, холинэргик тизим маркерлари ва томирлар ўсишининг эндотелиал омили мисолида ЭД ва ангиогенез жараёнининг патогенетик роли исботланган;

илк бор ИИда ангио-церебро-ренал континуумнинг ўзаро боғлиқлиги ва ривожланиш механизми кўрсатилган, ангио-церебро-ренал дисфункциянинг ташхислаш ва прогнозлаш мезонлари ишлаб чиқилган;

илк бор ЭИИ динамикасида ва фармакотерапия фонида каламушларнинг бош мияси ва буйракларида патоморфоструктур ўзгаришлар билан боғлиқ ҳолда неоангиогенез ва ЭД яққол белгилари аниқланган;

илк бор ЭИИ моделида сукцинасол, тивортин ва холин альфосцерати препаратлари билан ИИда цито- ва нейропротекциянинг ангио-церебро-ренал дисфункцияга таъсир механизмининг схемаси асосланган ва беморларда уларнинг самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ИИда юқори сезувчанлик, спецификлик ва прогностик аҳамиятга эга ангио-церебро-ренал дисфункциянинг маркерлари идентификация қилинди; улар субклиник босқичда ташхислаш ва прогнозлаш мезонлар сифатида хизмат қилиб, патогенетик давони ўз вақтида бошлашга ва касалликнинг келгуси оқибатини аниқлашга имкон яратади;

ИИда буйраклар функцияси бузилишларини ўз вақтида аниқлаб, даволаш ва олдини олиш учун тегишли чораларни кўришга имкон яратадиган РДнинг ишчи классификацияси ишлаб чиқилди ва таклиф этилди; эрта ва кеч РДнинг сабаблари ва белгилари кўрсатилди;

ишлаб чиқилган ташхислаш мезонларни тиббий амалиётда ва даволаш жараёнида ишлатиш учун қулайлик яратиш мақсадида ИИнинг ҳар хил турларини ва уларнинг кейинги дифференциал даволаш тактикасини яхшилашга имкон яратадиган ИИнинг патогенетик турларини дифференциал ташхислаш усули (шкала ва алгоритм), бош мия инсульти оқибатини прогнозлаш усули ишлаб чиқилди;

ушбу патологиянинг давосига ўз вақтида коррекция киритиш, касалликнинг зўрайишини камайтириш, беморларнинг эрта ўлим сони ва ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида ИИда ангио-церебро-ренал дисфункциянинг оғирлик даражасини аниқлаш ва прогнозлаш учун компьютер дастур ишлаб чиқилди;

РД фонида ИИ бор беморларнинг анамнези, клиник симптомлари ва қон зардобида томирларни кенгайтирувчи, торайтирувчи ва проангиоген омилларнинг умумий миқдори маълумотларига асосланиб, математик моделлаштириш усули ёрдамида такрорий insult хавфини прогнозлашга имкон яратадиган прогностик матрицалар ва хавф диапазонлари ишлаб чиқилди;

ИИнинг умумий қабул қилинган анъанавий терапиясига киргизишга имкон берадиган цито- ва нейропротекциянинг ангио-церебро-ренал конти-

нуумнинг патогенетик қисмларига таъсир механизми кўрсатилди ва илмий асосланди; ангио-церебро-ренал дисфункцияни ҳисобга олган ҳолда ИИнинг самарали ва патогенетик асосланган даволаш схемалари таклиф этилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги методологик ёндашув ва объектив клиник-экспериментал, функционал, биокимёвий, иммунологик, морфологик ва статистик усуллар билан тасдиқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Диссертациянинг илмий аҳамияти шундан иборатки, ундаги кўрсатилган маълумотлар ИИда ангио-церебро-ренал континуум тўғрисидаги фундаментал билимлар ривожига муҳим ҳисса қўшади, ИИда ангио-церебро-ренал дисфункциянинг сабаблари, патогенези, структураси ва клиник-морфологик хусусиятлари тўғрисидаги теоретик тасавурларни кенгайтириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ИИ ва унинг асоратларини самарали даволаш ва олдини олиш мақсадида ИИда ангио-церебро-ренал дисфункцияни ташхислаш ва прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш ва давосини такомиллаштиришга имкон яратади. Диссертациянинг хулосалари инсульт ва унинг асоратларини эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга янги ёндашувларни ишлаб чиқиш имкониятини яратган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ИИда ангио-церебро-ренал дисфункцияни прогнозлаш, ташхислаш, даволаш бўйича олиб борилган илмий изланишлар асосида:

«Ишемик инсультнинг патогенетик турларини дифференциал ташхислаш усули» учун Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№ IAP 04956, 22.09.2014 й.). Натижада ИИнинг турларини ташхислаш ва уларни дифференциал даволаш тактикасини яхшилашга имкон яратган;

«Мия инсультининг оқибатини прогнозлаш усули» номли ихтирога патент олиндиб (№ IAP 05589, 25.04.2018 й.), инсультнинг кечиши ва оқибатларини прогнозлаш, эрта ўлим сонини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилган;

«Ишемик инсультнинг патогенетик турларини дифференциал ташхислаш усулини оптималлаштириш», «Ишемик инсультда ангио-церебро-ренал дисфункцияни ташхислаш ва прогнозлаш» услубий тавсияномалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 октябрдаги 8н-д/32-сон маълумотномаси). Тадқиқотнинг жорий этилиши натижасида инсульт ўтказган беморларда эрта ўлим, ногиронлик ва вақтинчалик ишга лаёқатсизлик даражалари қисқартирилган, ташхислаш нархи ва ходимларнинг иш вақтига кетадиган харажатлар камайган.

ИИни ангио-церебро-ренал дисфункцияни ҳисобга олган ҳолда прогнозлаш, ташхислаш ва даволаш бўйича олинган натижалар Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази, Урганч туман тиббий уюшмаси, Бухоро вилояти Когон тиббий уюшмаси, Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг Андижон филиали, Тошкент шаҳри 2-сонли Республика клиник шифохонаси амалиётига ҳамда Тошкент педиатрия тиббиёт институти ва

Тошкент тиббиёт академиясининг ўқув жараёнига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 6 апрелдаги 8н-з/47-сон хулосаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, шу жумладан, 19 та халқаро ва 20 та республика илмий-амалий конференциялар, конгресслар, симпозиумлар, семинарлар, танловлар, кўргазмалар, ярмаркаларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 94 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 22 та мақола, жумладан, 16 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган, 2 та ихтирога патент ва 1 та ЭХМ дастурига гувоҳнома олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, 5 та бобдан иборат шахсий текшириш натижалари, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари таърифланган, объекти ва предмети аниқланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги, натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилиши, эълон қилинганлиги ва диссертациянинг тузилиши борасидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ишемик инсультнинг эпидемиологияси, хавф омиллари, гетерогенлиги, этиопатогенези тўғрисида замонавий тассавур, ангиогенез, церебро-кардио-ренал континуум, цитопротекция**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг сўнгги маълумотлари батафсил таҳлил этилган, улар асосида жиддий ёндашувни талаб қилувчи қатор масалалар аниқланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзу ўрганилишининг зарурияти асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Ишемик инсультда ангио-церебро-ренал дисфункцияни прогнозлаш, ташхислаш ва даволашда материал ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган беморлар, экспериментал ҳайвонлар ва тадқиқот усуллари оид маълумотлар келтирилган. Тадқиқотлар 2013–2017-йилларда «Ўзбекистон темир йўллари» Марказий клиник шифохонаси, ТТА 1-клиникаси, 5-чи ва 7-чи сонли шаҳар клиник шифохоналарда, ТТА ва ТошПТИ илмий-тадқиқот лабораторияларида олиб борилган.

Клиник тадқиқотлар. Жами 352 нафар бемор текширилди, улардан 302 таси каротид (КБ) (n=238; 78,8%) ёки вертебро-базиляр бассейндаги (ВББ) (n=64; 21,2%) ИИга чалинган беморлар – 32 дан 90 ёшгача (ўртача – 65,34±4,77 ёш) бўлган 178 та эркак ва 124 та аёл (1,44:1 нисбати). Назорат гуруҳини ўртача 58,57±3,08 ёшдаги 50 нафар 1-2 боскичдаги ДЭли бемор ташкил қилди.

Касалликнинг даврларига боғлиқ ҳолда 69,5% беморлар ИИнинг ўта ўткир ва ўткир даврида; 1,3% – эрта тикланиш ва 18,9% – кеч тикланиш даврида, қолган 10,3% беморлар ИИнинг турғун асоратлари даврида келган.

ИИнинг патогенетик турларига боғлиқ ҳолда 302 та ИИли бемор куйидаги гуруҳларга ажратилди: 1-гуруҳ – 122 та (40,4%) атеротромботик инсультли (АТИ) бемор; 2-гуруҳ – 118 та (39,1%) лакунар инсультли (ЛИ) бемор; 3-гуруҳ – 37 та (12,3%) кардиоэмболик инсультли (КЭИ) бемор; 4-гуруҳ – 11 та (3,6%) бошқа аниқланган ёки аралаш этиологияли ИИ бор беморлар (бошқа аниқланган этиологияли инсульт – БАИ); 5-гуруҳ – 14 та (4,6%) ноаниқ этиологияли ИИ (криптоген инсульт– КИ).

Ёш ва жинс билан боғлиқ таҳлил натижалари ИИ кўпроқ эркакларда (58,9%), айниқса, 40 дан 59 ёшгача ривожланишини кўрсатди. 70 ёшдан ошган эркаклар ва аёллар мутаносиблиги деярли бир хил эди. Турларига қараб, эркакларда кўпроқ АТИ (43,8%), БАИ (3,9%) ва КИ (5,6%), аёлларда эса – ЛИ (45,2%) ва КЭИ (12,9%) ривожланди.

Барча беморлар умумий қабул қилинган схема бўйича чуқур клиник-неврологик ва нефрологик текширувдан ўтказилди. Ҳушнинг бузилишлари мавжудлиги ва оғирлик даражаси Глазго шкаласи ёрдамида баҳоланди. ИИда неврологик танқислик ва оғирлик даражаси инсульт шкалалари: Скандинав (Scandinavian Stroke Study Group, 1985), Оргогозо (Orgogozo J. M., 1986) ва Оригинал (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 1991) шкала ёрдамида баҳоланди. ИИнинг турларини аниқлаш учун Н. В. Верещагин, З. А. Суслина (2005), TOAST мезонлари, РТФА ИИнинг турлари эҳтимолликларини аниқлаш ЭХМ дастури (2004) ҳамда биз томондан ишлаб чиқилган шкала ва алгоритмдан иборат бўлган ИИнинг патогенетик турларини дифференциал ташхислаш усулидан (ихтирога патент № IAP 04956 22.09.2014 й.) фойдаланилди.

Ушбу тадқиқот мақсад ва вазифаларидан келиб чиққан ҳолда, ўтказилган терапияга кўра, ИИ ли беморлар 4 та гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ (n=48) стандарт анъанавий терапия (АТ) таркибида антигипоксик, антиоксидант, мембранопротектор, дезинтоксикацион ва метаболик восита сифатида сукцинасол препарати («РЕКА-MED FARM», Ўзбекистон) 200,0 мл эритма шаклида (100 мг янтар кислотаси) вена ичига томчилаб 5-10 кун давомида ҳар куни юборилди; 2-гуруҳ (n=62) NO синтези камайганлиги билан боғлиқ ЭДни яхшилаш мақсадида NO донатори L-аргинин аспартати 100,0 мл 4,2%-эритмаси 1 г/5 мл (тивортин, ООО «Юрия-Фарм», Украина) вена ичига томчилаб 5-10 кун давомида ҳар куни юборилди; 3-гуруҳ (n=136) беморлари бош мия бузилган функцияларини, ҳушнинг бузилишлари ва инсульт оғирлик даражасини яхшилаш ва тиклаш мақсадида нейропротектив ва мембраностабилизатор восита сифатида АТ таркибида марказий

холинолитик холин альфосцерати (глиатилин, «Италфармако», Италия) препарати билан 1000 мг/4 мл эритма шаклида ва 400 мг ли капсулаларда 5-10 кун давомида ҳар куни ишлаб чиқилган схема (0221-сон информацион хат, 22.03.2010 й.) бўйича даволанди. Таққослаш гуруҳини юқоридаги препаратларсиз АТнинг ўзини олган 56 та ИИ бор беморлар ташкил қилди.

Лаборатор-инструментал тадқиқотлар. Ишемия ўчоғини верификация қилиш, уни локализациясини ва ҳажмини аниқлаш бош мия КТ/МРТ усуллари ёрдамида олиб борилди. Церебрал гемодинамика ва БМА ҳолати УТДГ ёрдамида ўрганилди. Кўрсатмаларга кўра, беморларда буйрақлар ультратовушли текшируви (УТТ), ЭКГ (шу жумладан, холтер мониторинги), ЭхоКС, АҚБ мониторинги, ЭхоЭС, ЭЭГ, офтальмоскопия, кўкрак қафаси органлари рентгеноскопияси, ички аъзолар УТТ, КТ/МРТ текширув усулларидадан фойдаланилди.

Барча беморларда буйрақлар функциясини ўрганиш учун келган пайтида эрталабки янги олинган пешобнинг биринчи порциясини умумий таҳлили ўтказилди. Пешобда оксилни аниқлаш учун сульфосалицил кислотаси билан синаш ва Брандберг-Роберт-Стольников унификациялаштирилган усулидан фойдаланилди. РДни скрининг-диагностикасида пешобда оксил, микроальбумин, креатинин, эритроцитлар, лейкоцитлар, глюкоза, солиштирама оғирлиги, нитритлар, уробилиноген, билирубин, кетонлар, рН, аскорбин кислотасини аниқлаш учун Comбина 13 тест полоскалари (HUMAN, Германия) ишлатилди (dipstick methodology). Альбумин/Креатинин (ACR) нисбати ҳисобланди. Қон зардобдаги креатинин ва мочевина миқдорлари Creatinine liquicolor ва Urea liquicolor (HUMAN, Германия) тижорат тўпламлари ёрдамида Mindray BA-88A (Хитой) биокимёвий анализаторда аниқланди. КФТ MDRD equation (2006), СКД-ЕРІ (2011) формулалари ёрдамида ҳисобланди, шунингдек, махсус калькуляторлар ва мобил телефонлар учун яратилган дастурлардан (QxMD Calculator) фойдаланилди. Каламушларда КФТ Шварц формуласи (2009) ёрдамида ҳисобланди. NKF-KDOQI (2011) ва СБК классификациясига (KDIGO, 2013) мувофиқ КФТ <60 мл/мин/1,73 м² тана юзасида бўлганда СБК ташхиси қўйилди.

ЭД ҳолатини кўрсатувчи қон зардобдаги нитратлар ва нитритлар (NO_2^- ва NO_3^-) метаболитларининг умумий миқдори Grees реактиви ёрдамида СФ-46 (Россия) спектрофотометрида аниқланди. Холинэргик тизим ҳолати В. С. Камышников (2002) спектрофотометрик усули ёрдамида аниқланган қондаги ацетилхолинэстераза (АХЭ) миқдори бўйича баҳоланди. Қон зардобдаги ЭТ-1 (1-21) ва VEGF А концентрацияларини аниқлаш учун Biomedica (Австрия) ва Affymetrix Bioscience (Австрия) тижорат тўпламлари ёрдамида қаттиқ фазали иммунофермент таҳлили ўтказилди.

Экспериментал-морфологик тадқиқотлар. Экспериментлар (15 та серия) 105 та оқ наслсиз балоғат ёшига етган каламушларда олиб борилди. 84 та каламушда этаминал наркоз остида (50 мг/кг қорин ичига юбориш) чап умумий уйку артерияси (УУА) лигатура билан бекитилди. Бош мия қон айланишининг тўлиқ тикланиши ва реперфузиясини таъминлаш мақсадида кейинчалик у олиб ташланди ва яра тикилиб, ЭИИ модели яратилди.

Тасодифий танлаш усули ёрдамида каламушнинг тана вазнини ҳисобга олган ҳолда ҳайвонлар 5 та гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – 21 та сохта операция қилинган каламушлар (назорат гуруҳи); 2-гуруҳ – 21 та ЭИИ ли каламуш + стерил физиологик эритма 10,0 мл/кг дозада (экспериментнинг якуний вақтига қадар умумий ўлим сони 9,52 фоизни ташкил қилди); 3-гуруҳ – 21 та ЭИИ ли каламуш + сукцинасол кунига 25,0 мл/кг (экспериментнинг якуний вақтига қадар умумий ўлим сони 4,76 фоизни ташкил қилди); 4-гуруҳ – 21 та ЭИИ ли каламуш + L-аргинин (тивортин) кунига 8 мг/кг (экспериментнинг якунига қадар умумий ўлим сони 0 фоизни ташкил қилди); 5-гуруҳ – 21 та ЭИИ ли каламуш + холина альфосцерат (глиатилин) кунига 100 мг/кг (экспериментнинг якунига қадар умумий ўлим сони 0 фоизни ташкил қилди).

ЭИИ модели яратилгандан 2-3 соатдан кейин барча ўрганилган препаратлар қорин ичига кунига бир маҳал 1-7 кун давомида юборилди. Клиник, биокимёвий ва морфологик усуллардан фойдаланилган ҳолда операциядан 1-2 соат ўтгандан кейин ва динамикада 1-, 3- ва 7-кунларда даволаш таъсирининг самарадорлиги баҳоланди. Ҳайвонларнинг неврологик статусини баҳолаш мақсадида Stroke-index Mc Graw (1977) шкаласидан фойдаланилди.

Морфологик тадқиқотлар учун декапитация қилинган ЭИИли ва назорат гуруҳидаги ҳайвонларда бош мия ва буйраклар бўлакчалари олинди. Гистологик препаратларни тайёрлашда тўқималарни 2,5%ли глутаральдегидли буферланган эритмада фиксация қилиш ва аралдит–эпон аралашмасида қотириш, кейинчалик 2 мкмдан кичикроқ бўлган ярим-ингичка кесикларни фуксин ва кўк метилен билан бўяшдан иборат бўлган модификация қилинган усулдан фойдаланилди (ихтиро патентига талабнома № IAP 20160484, 17.11.2016 й.). Қолган бош мия ва буйраклар бўлакчалари 10%ли формалин эритмасида қотирилиб, 4-7 мкм қалинликдаги парафин кесиклар тайёрланди, гематоксилин ва эозин билан бўялди. Тайёр микроскопик препаратлар DCM – 510 (USB 2.0) (Leitz, Германия) рақамли камера ўрнатилган «Микромед-2» (Россия) ёруғлик-оптик микроскопи ёрдамида кўриб чиқилди.

Статистик тадқиқотлар. Текширувлардан олинган маълумотларга Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида статистик ишлов берилди. Ўртача кўрсаткичларни таққослаганда олинган ўлчовнинг статистик аҳамияти Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Бунда хато эҳтимоллиги (P) тақсимлашнинг нормаллигини текшириш вақтида эксцесс мезони бўйича ҳисобланди ва бош дисперсияларнинг тенглиги Фишер (F) мезони бўйича тақсимланди. Фарқлар $P < 0,05$ бўлганда статистик жиҳатдан аҳамиятга молик деб ҳисобланди. Сифатли қийматлар учун статистик аҳамият Пирсон χ^2 мезони (хи-квадрат) ва z-мезон бўйича ҳисобланди (Гланц С., 1999; Петри А., Сэбин К., 2010). Тестларнинг прогностик аҳамиятини аниқлаш учун сезувчанлик, спецификлик, аниқлик, мусбат ва манфий натижаларнинг прогностик қиймати, ишончлилиқ муносабатлари аниқланди. Бундан ташқари, имкониятлар муносабати (OR), нисбий (RR) ва атрибутив хатар (AtR), этиологик улуш (EF) баҳоланди (Флетчер Р. ва б., 2004; Маматкулов Б. М., 2008).

Диссертациянинг «**Ишемик инсультга чалинган беморларда ангио-церебро-ренал дисфункциянинг клиник манифестациялари**» деб

номланган учинчи бобида 302 та беморларнинг ИИ патогенетик турларига боғлиқ ҳолда ретроспектив ва проспектив тадқиқотлар натижалари келтирилган бўлиб, уларда ангио-церебро-ренал бузилишларнинг учраш даражаси ва клиник характеристикаси ўрганилди. Олиб борилган тадқиқотлар беморларда ИИнинг клиник кўринишлари нафақат ўчоқни КБ ёки ВББда жойлашишига, балки касалликнинг патогенетик турлари ва даврларига ҳам боғлиқлигини кўрсатди. 78,8% беморда ИИнинг барча турларида, айниқса, АТИ (90,2%) ва КЭИда (86,5%) ўчоқ КБда (кўпроқ ўрта мия артерияси (ЎМА) ҳавзасида) жойлашганлиги аниқланди. Чап КБда кўпроқ БАИ (54,5%) ва АТИ (45,1%), ўнг КБда – АТИ (45,1%) ва КЭИ (43,2%) ривожланди. 21,2% беморларда ўчоқ ВББда, кўпроқ КИ (42,9%) ва БАИда (36,4%) аниқланди.

Глазго комалар шкаласи бўйича 64,9% беморнинг ҳуши аниқ, 27,1%да – карахт, 6,3%да сопороз бўлган ва 1,6%да ҳушнинг тўлиқ ўчиши (I даражали кома) кузатилган. ИИнинг асосий патогенетик турларига боғлиқ ҳолда ЛИ бор беморларнинг кўпчилиги (74,6%) аниқ ҳушда келган. Карахтлик кўпроқ АТИга (33,6%) хос бўлган. Ҳушнинг энг оғир бузилишлари кўпроқ КЭИда (18,9%) кузатилган.

Инсульт шкалалари бўйича баҳоланган неврологик танқисликнинг оғирлик даражаси ва намоён бўлишига боғлиқ ҳолда барча ИИли беморлар 3 та гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – 168 (55,6%) енгил ИИли бемор, умумий клиник балл (УКБ) Скандинав шкаласи бўйича $45,1 \pm 2,8$; Оргогозо – $78,9 \pm 7,3$; Оригинал – $43,4 \pm 2,1$ баллни ташкил қилди; 2-гуруҳ – 94 (31,2%) ўртача оғирликдаги ИИли бемор, уларнинг УКБ тегишлича $27,4 \pm 4,82$; $50,3 \pm 7,02$; $30,5 \pm 1,04$ баллни ташкил қилди; 3-гуруҳ – 40 (13,2%) оғир ИИли бемор (шкалалар бўйича УКБ тегишлича $13,5 \pm 1,07$; $28,6 \pm 3,68$; $15,2 \pm 1,48$ балларни ташкил қилди). Бунда АТИга чалинган беморларнинг ҳолати ўртача оғир, ЛИда – енгил, КЭИда – ўртача оғир, лекин баллар бўйича АТИга кўра оғирроқ деб баҳоланди. БАИнинг оғирлик даражаси енгил, КИда – ўртача оғир деб қайд этилди.

ИИли беморларнинг шикоятлари ҳар хил бўлган, лекин барча ҳолатларда умумий қабул этилган клиник схемага мос келган. ИИнинг барча турларида бош оғриғи (62,2-85,6%), бош айланиши (59,5-70,3%), умумий (70,3%) ва қўл-оёқлардаги ҳолсизлик (67,6%), сезги бузилишлари (54,1%), қўл-оёқлардаги ҳаракатнинг чекланиши (49,2%), хотира (48,3%), нутқ (28,7%), юриш бузилишлари (21,6%), қўнғил айнаш ва қусиш (12,3-25,4%), қулоқларда (28%) ва бошда шовқин (5,7%) каби шикоятлар кўп учраган. Шикоятларнинг 22,1% ҳамроҳ неврологик ва соматик патологиялар, психо-эмоционал ва надсегментар вегетатив бузилишлар билан боғлиқ бўлган.

Зарарланган қон томир бассейндан ташқари, неврологик симптоматика касалликнинг даврларига боғлиқ ҳолда ўзгарган. ИИнинг ўта ўткир ва ўткир даврларида асосий неврологик бузилишларга қуйидагилар кирган: умумий мия симптоматикаси (94,4%), БМН функциясининг бузилишлари (81,1%), псевдобульбар бузилишлар (15,6%), дизартрия (12,6%), ҳаракат бузилишлари (кўпинча гемипарез, тетрапарез) (81,8%), сезги бузилишлари (67,9%), атаксия

(81,8%), тос аъзолари бузилишлари (18,5%), афазия (36,4%), когнитив бузилишлар (94,4%), симптоматик эпилепсия (11,9%).

ИИнинг турларига боғлиқ ҳолда ўчоқли белгилар кўпроқ оғирроқ кечадиган КЭИда (ўта ўткир, эрта тикланиш даври ва турғун асоратлар даврида бош мия шиши ва юрак-қон томир тизими томонидан келиб чиққан асоратлар натижасида ўлим сони 18,9%ни ташкил қилди), АТИдаги катта ўчоқларда (ўта ўткир даврда бош мия шиши натижасида келиб чиққан ўлим сони 4,1%ни ташкил қилди) учради. ЛИда ўчоқли белгиларнинг тез қайтиб кетиши унинг енгилроқ кечишидан далолат беради. Шунга қарамасдан, ҳар бир гуруҳда ИИ турларининг енгил, ўрта оғир ва оғир кечиши аниқланиб, булар турли ҳамроҳ касалликлар, уларнинг давомийлиги ва оғирлиги, ўчоқнинг локализацияси ва ўлчамлари билан боғлиқдир.

ИИ турларини ташхислаш мураккаб эканлигини эътиборга олган ҳолда, ташхис сифати ва аниқлигини ошириш мақсадида ИИнинг патогенетик турларининг дифференциал ташхислаш усули (шкала ва алгоритм) ишлаб чиқилди. У АТИ ташхисини 122 та бемордан 80 тасида, ЛИни – 118 та бемордан 70 тасида ва КЭИни – 37 бемордан 20 тасида тўғри қўйишга имкон берди. Усулнинг сезувчанлиги ҳар бир тур учун деярли юқори: 88,9% – АТИ, 87,5% – ЛИ ва 90,9% – КЭИ учун, шу вақтнинг ўзида спецификлиги озгина пастроқ бўлиб (53,3-81,6%), аниқлиги эса юқоридаги турлар учун 81,1; 85,6 ва 75,7%ни ташкил қилди.

ИИли беморларнинг кўп қисми буйраклар патологиясига оид шикоятлар ва субъектив белгиларни қайд этмаслигига қарамасдан, ҳатто ИИ ривожланишидан олдин РДнинг яққол сурати мавжуд бўлса ҳам, клиник-лаборатор-инструментал маълумотларнинг пухта таҳлили асосида РД 64,9% ИИ ҳолатларида ташхисланди. Шундай қилиб, буйракларнинг функционал ҳолатига боғлиқ ҳолда барча ИИли беморлар ($n=302$) 2 та асосий гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ (РД+) – 196 нафар (64,9%) ИИ фонидаги РДли беморлар ва 2-гуруҳ (РД-) – 106 нафар (35,1%) РДсиз ИИли беморлар.

ИИ патогенетик турларига боғлиқ ҳолда РД кўпинча АТИ (41,3%) ва ЛИда (39,8%) ва 5,6% ҳолатда сабаби аниқланмаган КИда ($RR=1,98$; $AtP=0$; $OR=2,04$; $EF=49,6$) намоён бўлди. ИИ тури, даври ва РД мавжудлигига боғлиқмас равишда церебрал ўчоқни барча ҳолатларда КБда аниқланганлигига қарамасдан, РД- билан таққослаганда, РД+ да ишемик ўчоқ 1,76 баравар кўп ВББда кузатилди (25%; $RR=1,77$; $AtR=0,02$; $OR=2,02$; $EF=43,4$).

РД- гуруҳига нисбатан РДли беморлар гуруҳида бош оғриғига бўлган шикоятлар 1,54 баравар кўп, умумий ҳолсизликка – 1,17 баравар, кўнгил айнаши ва қусишга – 1,8 баравар, нафас сиқиши, юрак ва бел соҳасидаги оғриқларга – 3,18; 2,3 ва 1,45 баравар кўп учради. Шишлар (65,3%), айниқса, эрталаб юзда, пастки ковоқлар остида ҳамда сийдик ажратиш бузилишлари (77-54,7%): олигоурия (32,6-0,9%), полиурия (23,5-15,1%), никтурия, баъзан дизурия (9,7%гача) специфик ренал белгилар ҳисобланиб, РД- гуруҳига нисбатан 7,68 ва 1,41 баравар кўп кузатилди.

ИИнинг ХО таҳлилига кўра, РД мавжудлиги ёки йўқлигига боғлиқ ҳолда ИИда церебро-ренал дисфункциянинг ХОга қуйидагилар кирди: 70 дан ошиқ ёш (40,3%; RR=2,85; AtR=0,24; OR=4,10; EF=64,9), аёл жинси (51,5%; RR=2,37; AtR=0,33; OR=3,84; EF=57,9), узок давом этувчи оғир АГ (67,3%; RR=1,25; AtR=0,37; OR=1,77; EF=20,2), кенг тарқалган тизимли атеросклероз (34,7%; RR=1,36; AtR=0,06; OR=1,55; EF=26,6), қандли диабет (ҚД) (24%; RR=1,34; AtP=0; OR=1,44; EF=25,3) ва юрак патологияси (29,1%; RR=1,14; AtR=0; OR=1,20; EF=12,4).

РД фонида кечувчи ИИли беморларнинг анамнезида транзитор ишемик хужум (ТИХ) (32,1%; RR=1,89; AtR=0,10; OR=2,3; EF=47,2), гипертоник хуружлар, кичик инфарктлар ва васкуляр деменция белгилари (18,4%; RR=1,62; AtR=0; OR=1,8; EF=38,4) қайд этилган. РД+ гуруҳида ЛИ ва хафақон касаллигининг (ХК) кўп учраши туфайли, ушбу беморларга умумий мия белгилари (98,9%) ва лакунар синдромлар (12,7%) хос бўлган. ИИ турига, даврига ва РД мавжудлигига боғлиқ бўлмаган ҳолда кўпинча инсульт аста-секин, асосан тунги уйқу вақтида ёки ундан кейин ривожланган.

РД+ гуруҳи беморларининг невростатусида фарқ қиладиган белгиларга қуйидагилар кирди: тос аъзолари бузилишлари (25%; RR=3,79; AtR=0,13; OR=4,71; EF=73,6), атаксия (89,3%; RR=1,31; AtR=0,60; OR=3,94; EF=23,9), бульбар ёки псевдобульбар синдром (19,9%; RR=2,64; AtR=0,03; OR=3,0; EF=62,1) ва когнитив бузилишлар (95,9%; RR=1,05; AtR=0,62; OR=2,2; EF=4,6).

РД мавжудлигига боғлиқ ҳолда инсульт шкаллари балларига кўра, неврологик танқисликнинг оғирлик даражаси ва намоён бўлиши бўйича олинган ишончли фарқлар аниқланмади. РД йўқлигига нисбатан РД фонида кечувчи ИИли беморларнинг ҳолати инсульт шкаллари бўйича умуман статистик аҳамиятсиз оғирроқ эди. РД- гуруҳига нисбатан РД+ гуруҳида кўпроқ хушнинг бузилишлари (40,8%; RR=1,66; AtR=0,16; OR=2,12; EF=39,9), асосан карахтлик ва сопор – тегишли равишда 1,79 ва 1,51 бараварига кўпроқ учради. Шу билан бирга, кома билан кечувчи оғир инсультлар учраши орасида статистик аҳамиятли фарқ бўлмади.

ИИ дебютида АҚБ кўтарилиши 219 нафар (72,5%) беморда, кўпроқ РД+ гуруҳида кузатилди. САҚБ ва ДАҚБ ўртача кўрсаткичлари барча беморларда қуйидагича бўлди: ўнг САҚБ - $152,32 \pm 24,94$ мм симоб устунига, чап САҚБ - $148,18 \pm 26,60$ ва ўнг ДАҚБ - $90,53 \pm 10,65$ мм симоб устунига, чап ДАҚБ - $88,98 \pm 7,59$ мм симоб устунига тенг. САҚБ ва ДАҚБ максимал ошиши ЛИга чалинган беморларда кўпроқ кузатилди (240/140 мм симоб устунига), бу эса ушбу турда аввалдан кечувчи оғир ХК билан боғлиқдир. РД+ ва РД- гуруҳлардаги беморларда САҚД даражаси ва юрак қисқаришлар частотасининг кўрсаткичлари ўртасидаги статистик аҳамиятли фарқлар йўқлигига қарамай, РД мавжудлигида касалликнинг барча турлари ва даврларида ДАҚБ даражасини бирмунча ошиши, айниқса, куннинг эрталабки вақтида қайд этилди. Бу, ўз навбатида, юрак-қон томир асоратлари ривожланиши ХО ҳисобланиб, ИИнинг оқибатига таъсир этиши мумкин.

РД+ гуруҳида қон лаборатор кўрсаткичларида зардобдаги калий, натрий ва кальций миқдорининг пасайиши кузатилди. РД+ гуруҳига дислипидемия (61,7%; RR=1,49; AtR=0,35; OR=2,3; EF=32,8), яъни РДсиз гуруҳга нисбатан 1,5 баравар кўпроқ; уремия (24,5%) ва гиперкреатинемия (13,3%) хос эди. Анемия 2 баравар кўп ренал бузилишларсиз бўлган беморларда аниқланди (11,2%; RR=1,98; AtR=0; OR=2,11; EF=49,6). Гипергликемия 11,6% ҳолатда ҚДга чалинган беморларда, улардан кўпроқ РД+ гуруҳида (13,3%; RR=1,56; AtR=0; OR=1,65; EF=36,0) кузатилди. Қон ивиши тизимининг фаоллашиши, учраш даражаси бўйича РД- гуруҳидан фарқ қилмаган ҳолда 34,7% ИИли беморда кузатилди.

Пешоб кўрсаткичларида МАУ барча ИИли беморларда (48%) ва РД+ гуруҳида (68,9%), протеинурия – 20,2% ва 31,1%, яъни РДсиз гуруҳга нисбатан тегишлича 7,33 ва 31,1 баравар кўпроқ учради. РДсиз беморларда МАУ 9,4% ҳолатда учраб, транзитор характерга эга эди. Лейкоцитурия 44,4% ҳолатда РД+да кузатилди. Микрогематурия 46,9% РД бор ва 35% РДсиз ИИли беморларда аниқланди. Ундан аҳамиятсиз (кўриш майдонида 10-15) – 90 нафар (45,9%), ўртачаси (кўриш майдонида 30-50) – 1% РД+ беморларда кузатилди. 28,8% ИИли беморларда гиперуробилиногенурия деярли бир хил РД+ (29,6%) ва РД- (27,3%) гуруҳларида аниқланиб, бу гемолитик анемия ривожланишидан далолат беради. 11,6% ИИли беморларда кетонурия (кучсиз ижобий реакция) кузатилиб, бу липид алмашинуви бузилишидан далолат беради.

ИИли беморларда пешоб билан альбуминнинг экскрецияси аҳамиятли ошиши кузатилиб, бу ёш ўтиши билан боғлиқ ва ЭД маркери ҳисобланиши мумкин. Ўта юқори альбуминурия (макроальбуминурия ёки А3 жуда юқори даража) 20,2% ИИли беморларда учради, уларнинг барчаси РД+ гуруҳидан эди (31,1%). А2 юқори даража ёки микроальбуминурия (30-299 мг/г) 43,4% ИИли беморларда учради, улардан 61,7% беморлар РД+ гуруҳидан ва 9,4% беморлар РД- гуруҳидан эди, яъни ренал бузилишларсиз бўлган гуруҳга нисбатан 6,46 баравар кўпроқ. 36,4% ИИли беморларда оптимал ёки енгил ошиши (нормоальбуминурия) (<30 мг/г) аниқланиб, улардан 7,1% беморлар РД+ гуруҳидан ва 90,6% РД- гуруҳидан эди, яъни РД+ гуруҳига нисбатан 12,76 баравар кўпроқ. ИИли беморларда пешоб билан альбумин экскрециясининг аҳамиятли ошиши буйрақлар зарарланишини янада ёмонлаштирадиган АГ фонида кузатилди.

Кейинги босқичда барча ИИли беморларда ИИ турлари, жинсига боғлиқ ҳолда КФТ_{СКД-ЕР1} (мл/мин/1,73 м² тана юзасида) таҳлили ўтказилиб, беморлар КФТ категориялари ва СБК даражалари бўйича тақсимланди. Юқори ёки оптимал КФТ (С1; ≥90) умуман 55,9% (n=169), кўпроқ АТИга чалинган беморларда (63,9%) аниқланди. КФТ пасайиши 44,1% (n=133) беморларда, асосан ЛИ, КЭИ ва КИ (барчаси РД+ гуруҳидан) гуруҳларида кузатилди. Улардан 33,8%да (n=102) КФТ енгил пасайиши (С2; 60-89), деярли барча турларда бир хил даражада аниқланди. КФТ ўртача пасайиши (С3а; 45-59) 21 (6,9%) ИИли беморларда, кўпроқ БАИ (9,1%) ва КЭИда (8,1%) кузатилди. 4 нафар (1,3%) ИИли беморларда унинг аҳамиятли пасайиши (С3б; 30-44)

аниқланиб, улардан ярми КИга чалинган (14,3%) эди. КФТ кескин пасайиши (С4; 15-29) ва буйраклар етишмовчилиги (С5; <15) 6 нафар (2,0%) ИИли беморларда бир хил частота (1,0%) билан кўпроқ КИ (7,1%) ва ЛИда (1,7%) аниқланди. КФТ пасайиши кўпроқ ИИга чалинган, асосан ЛИ (78,2±22,23) ва КИ (58,3±16,66) билан бўлган аёлларда кузатилди (80,9±20,44). Эркакларда КФТ ўртача кўрсаткичлари норма чегараларида эди. РДни ташхислашда КФТ пасайиши асосий мезонлардан бири бўлганига қарамай, 32,1% РД+ гуруҳидаги беморларда КФТ оптимал кўрсаткичлари аниқланди. Бу эса ушбу категория беморларида РДни детекция қилиш учун КФТни ҳисоблашдан ташқари, буйраклар зарарланишининг бошқа маркерлари (альбуминурия, А/Кр ёки АСР нисбати, гиперкреатининемия, уремия), сийдик чўкмаси ўзгаришлари, электролит бузилишлар, структур ва морфологик ўзгаришлар ва бошқалар, шу жумладан, буйраклар УТТ маълумотларига эътиборни қаратишни талаб қилади.

РД манифестациялари ИИнинг турларида ҳар хил эди. Масалан, бошқа турларга қараганда, ЛИда РДнинг белгилари энг кўп бўлиб, улар КФТ энгил пасайиши, МАУ (50%), протеинурия (22%), лейкоцитурия (37,3%) ва гематурия (46,6%) шаклида эди. КЭИда кўпроқ КФТнинг янада сезиларли пасайиши (аммо С2-С3а чегараларида), уремия (24,3%) ва гиперкреатининемия (16,2%) кузатилди. БАИда МАУ (54,5%) ва гематурия (54,5%) аниқланди. РДнинг энг кам вариантлари АТИда қайд этилди. РДнинг энг кўп клиник вариантлари КИда КФТнинг янада сезиларли пасайиши, уремия (42,8%), гиперкреатининемия (28,6%), протеинурия (21,4%), гематурия (57,1%) шаклида аниқланди.

Демак, ИИда кузатиладиган РД – бу ИИнинг ҳар хил турларида фарқ қиладиган буйраклар функциясининг бузилиши синдроми деб изоҳланади. РДнинг манифестациялари кўпроқ ЛИда, камроқ – АТИда аниқланди. Лекин РДнинг белгилари ва вариантларининг максимал сони КИда, яъни аниқланмаган генезли ИИда учради. Кўриниб турибдики, ИИли беморларда РД ривожланишида ХК, юрак патологияси ва атеросклероздан ташқари, пухта диагностик кидирувни талаб этувчи бошқа ноаниқ сабаб асосий ролни ўйнайди. ИИнинг ноаниқ сабаби бир неча ХОнинг уйғунлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шунинг учун ҳам улардан қай бири доминант эканлигини аниқлаш имкони бўлмади.

ИИнинг даврларига боғлиқ ҳолда РД маркерлари кўпроқ ўта ўткир ва кеч тикланиш даврларда ҳамда турғун асоратлар даврида альбуминурия, протеинурия, КФТ энгил пасайиши ва буйраклар етишмовчилиги шаклида ташхисланди. РД+ гуруҳидаги 196 нафар бемордан 143 тасида (яъни, 73% РД+ гуруҳига ва 47,3% ИИли беморларнинг умумий сонига нисбатан) РД белгилари ИИ бошлангандан сўнг биринчи 20 кун давомида, беморларнинг бошқа қисмида (n=53; тегишлича 27% ва 17,5%) – кечроқ даврида, бунда максимал 1 йилдан сўнг – 28 нафар (14,3% ва 9,3%) ИИли беморларда, 3 йилдан сўнг – 17 нафар (8,7% ва 5,6%) беморларда аниқланди.

Буйраклар функцияси ёмонлашининг эрта белгиларини олигоурия, анурия, баъзан полиурия, дизурия, шишлар, АҚБ кўтарилиши, айниқса,

ДАҚБ, унга коррекция таъсирининг ёмонлиги, гиперкреатининемия, КФТ пасайиши, альбуминурия, протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия ташкил қилди. Ноадекват коррекцияда ўткир РД сурункали турга ўтиб, беморнинг бутун умри давомида кузатилиши мумкин. Эрта РД сабабларини қуйидагилар ташкил қилди: церебрал асоратлар (57,9%) (бош мия шиши, катта ҳажмдаги инфаркт, мия устунни инсульти, иккиламчи ишемия, марказий постинсулт оғриқ синдроми, хушнинг бузилишлари, кучли неврологик танқислик, геморрагик трансформация), юрак-қон томир асоратлари (34,8%) (сурункали юрак етишмовчилигининг ўткир декомпенсацияси, АҚБ кескин тушиб кетиши), экстраренал инфекциялар (24,8%) (пневмония), сийдик йўллари инфекцияси (19,9%), интоксикация (10,6%) (алкоголь, гипергликемия, гипертермия) ва ноаниқ сабаблар (6%).

Буйраклар функцияси ёмонлашишининг кеч белгилари латент кечувчи, лекин ИИ оқибатига ишончли таъсир этувчи ва прогнозни ёмонлашишига олиб келувчи полиурия, айниқса, ҚДа, дизурия, олигоурия каби белгилардан иборат эди. Кеч РД сабабларини қуйидагилар ташкил қилди: юрак-қон томир асоратлари (72,8%), ятрогения (25,8%) (полипрагмазия ва дориларнинг нораціонал ишлатилиши), урологик инфекциянинг зўрайиши (21,5%), экстраренал инфекциялар, интоксикациялар (8,3%) ва ноаниқ сабалар (4%). Демак, ИИли беморларда буйраклар функцияси ёмонлашишини эрта (ўткир) (ИИ бошлангандан сўнг биринчи 20 кун давомида) ва кеч (сурункали) турларга ажратиш мумкин.

Шундай қилиб, ИИда буйраклар функцияси ёмонлашишининг асосий сабаблари церебрал ва юрак-қон томир асоратлари ҳамда буйракларнинг дорилар билан зарарланиши бўлиб чиқди. Бунда ўткир РД сабабларига биринчи ўринда ИИнинг церебрал асоратлари кирган бўлса, кечроқ даврида экстрацеребрал бузилишлар РДнинг асосий сабаблари деб топилди.

ИИда РД маркерларини аниқлаш усуллари МАУ учун юқори (68,9%) ва КФТ $89 \leq 60$ учун ўртача (52%) сезувчанликни, лекин КФТ енгил ва кучли пасайиши (99,1%), уремия (99,1%), гиперкреатининемия (99,1%), протеинурия (98,2%), МАУ (90,6%) учун деярли юқори спецификликни кўрсатди. Усуллар аниқлиги МАУ (76,5%), КФТнинг аҳамиятсиз равишда пасайиши (68,6%) учун юқори, уремия (56,6%) ва протеинурия (55,1%) учун ўртача бўлиб чиқди.

Тадқиқотларнинг кейинги босқичи ИИнинг патогенетик турлари ва РД мавжудлигига боғлиқ ҳолда ИИли беморларда томирлар эндотелийсининг нитроксид- ва эндотелинни ишлаб чиқувчи функциялари, холинэргик тизим ва ангиогенез маркерлари мисолида ЭД ва ангиогенез жараёнининг патогенетик ролини ўрганишдан иборат бўлди. Проспектив тадқиқотни ИИнинг ўта ўткир ва ўткир даврида келган 78 нафар бемор ташкил қилди.

Тадқиқотлар ИИ ва унинг асосий турларида беморларнинг қон зардобиди ЭД ва ангиогенез маркерлари қийматларининг аҳамиятли фарқларини кўрсатди. НО даражаси ишончли 1,56 барабар пасайиб, қон томир деворининг дилатацион хусусиятларини оғир бузилишларидан далолат берди. Шу билан бир вақтда, вазоконстриктор ЭТ-1 қиймати

статистик аҳамиятли 4 бараварга ошди. Неоангиогенез омили VEGF А қон зардобадаги даражаси ишончли 1,4 бараварга кўпайди. АХЭ миқдори қонда 1,25 баравар пасайиб, ИИда холинэргик тизим танқислигидан далолат берди. Назорат гуруҳига нисбатан ИИнинг асосий турларига боғлиқ ҳолда NO ва АХЭ миқдорларининг АТИда ишончли тегишлича 34,7 и 18,1%га, ЛИда – 36,7 ва 20,4%га ва яққол КЭИда – 41,2 ва 23,3%га камайиши кузатилди.

ЭТ-1 даражасининг КЭИ (82,8%) ва АТИда (79,5%) сезиларли ошиши кузатилган бўлса-да, ЛИда унинг кам миқдорда (48,1%) кўпайиши аниқланди. VEGF экспрессияси ҳам ИИнинг турига боғлиқ эди: агар АТИда VEGF миқдори назорат гуруҳига нисбатан ишончли 43,1%га ошган бўлса, бирмунча камроқ ЛИда – 25,3%га, КЭИда эса сезиларли 69,7%га ошиши кузатилди.

ИИ оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда ЭД маркерларининг қийматлари бир томонлама эди: инсулт қанча оғир бўлса, шунча NO ва АХЭ даражалари паст ва ЭТ-1 даражаси юқори бўлди, айниқса, тизимли атеросклероз, ХК, юрак патологияси ва ҚД фониди. Ушбу маркерларнинг қийматлари ИИнинг барча даврлари ва турларида назорат гуруҳи қийматларигача етиб бормади. VEGF кўрсаткичлари бир-бирига қарама-қаршиликни кўрсатди: ИИнинг енгил, ўртача оғир ва оғир кечишида тегишлича 37,6; 47,3 ва 33,3%га ошди. ЭТ-1нинг юқори даражаси бизга унинг салбий таъсири ҳақида айтиб турса, дастлаб оғир аҳволдаги ИИли беморларда эса паст бўлган VEGF гиперэкспрессияси ҳимоя механизмидан далолат беради.

ИИли беморларда NO, АХЭ, ЭТ-1 ва VEGF миқдорлари жинс ва ёш гуруҳлари бўйича таҳлил қилинди. Ўтказилган таҳлилга кўра, ИИли беморларда ушбу кўрсаткичларнинг концентрациялари 40-59 ёшдаги беморлар ва назорат гуруҳига нисбатан 60 дан ошган ёшда ва эркакларда кўпроқ ўзгарувчан эди. ИИли беморларда РД мавжудлигига боғлиқ ҳолда ЭД ва ангиогенез маркерларининг таҳлили РД+ ва РД- гуруҳларда статистик муҳим фарқлар йўқлигини кўрсатди. Фақат РД+ гуруҳида статистик аҳамиятсиз ЭТ-1 қийматининг юқорироклиги ва VEGF қийматининг пастроқлиги аниқланди.

Корреляцион таҳлил АХЭ ва NO ўртасидаги тўғри мусбат кучли боғлиқликни ($r=0,732$ РД+да ва $r=0,747$ РД-да), РД-да ЭТ-1 ва VEGF ўртасидаги жуда кучли ($r=0,804$), РД+да ЭТ-1 ва VEGF ўртасида ўртача кучли тўғри мусбат ($r=0,415$) боғлиқликларни кўрсатди. ЭТ-1 ва NO ($r=-0,092$ РД+да ва $r=-0,235$ РД-да), ЭТ-1 ва АХЭ ($r=-0,396$ РД+да ва $r=-0,290$ РД-да), ўртасида манфий ҳамда РД+да VEGF ва АХЭ ўртасида ($r=-0,055$) кучсиз манфий, РД-да VEGF ва NO ($r=-0,336$) ҳамда VEGF ва АХЭ ($r=-0,534$) ўртасида ўртача манфий боғлиқликлар аниқланди.

ИИда ЭД ва ангиогенез маркерларини аниқлаш усуллари юқорида ўрганилган биокимёвий кўрсаткичлар учун юқори сезувчанлик (97,7%), ўртача аниқлик (55%), лекин паст спецификликни (2,8%) кўрсатди.

Диссертациянинг «**Ишемик инсултда ангио-церебро-ренал дисфункциянинг ривожланишининг механизмлари**» деб номланган тўртинчи бобда ИИли беморларда ўрганилган турлар ва РД мавжудлигига

боғлиқ ҳолда турли хил ҳамроҳ касалликлар ва асосий ХО учраш даражаси қиёсий нуқтаи назардан таҳлил қилинган.

РД бор ёки йўқлигидан қатъий назар, ИИнинг асосий этиологик омиллари ХК (68%), унинг атеросклероз билан комбинацияси (44%), ҚД (42%) ва юрак патологияси (23%) бўлиб чиқди. 10% ИИли беморда 4 тадан ортиқ этиологик ХО аниқланди. Бунда АТИ ривожланиши учун асосий этиологик ХО атеросклероз (85,2%), ЛИ учун – ХК (97,4%) ва КЭИ учун – юрак патологияси (94,6%) бўлди. Инсульт асосий ХОдан бири стресс (57,6%) бўлиб, у кўпроқ эркакларда учради. РД фонида кечувчи ИИда гиперлипидемия (атеросклероз) 75,5% (OR=1,33), 5 йилдан кўпроқ давом этаётган ҚД 15,8% (OR=2,30) ва юрак патологияси 29,1% (OR=1,20) беморларда, шу жумладан, инсультга олиб келган 5 йилдан кўпроқ вақт давом этаётган асосий касалликнинг 81,1% (OR=1,9) беморларда мавжудлиги аҳамиятли деб топилиб, қон томир деворида оғир структур ўзгаришларнинг кучайиши, тромблар ҳосил бўлиши ва РДни зўрайишида асосий ХОнинг ролини тасдиқлайди, асосий ХО ва ангио-церебро-ренал дисфункция ривожланишининг частотаси ўртасида ўзаро муносабатларни белгилайди. Асосий ва ҳамроҳ касалликларни даволаш учун препаратларни доимий ва узок вақт қабул қилиш ИИда РД ривожланиши учун яна бир ХО сифатида 80,6% беморларда (OR=1,9) аниқланди. Бу эса инсульт ривожланишидан олдин буйракларнинг дорилар билан зарарланишидан далолат бериши мумкин. Ушбу ХО кўпроқ аёлларда учраб, улар инсульт ривожланишидан олдин доимий коррекция қилиб юрганини кўрсатади.

Аниқланган муносабатлар асосида ИИда ангио-церебро-ренал континуум ривожланишининг механизми схемаси кўрсатилди. Унинг патогенезида ЭД биринчи бўғин сифатида намоён бўлди.

ИИда ангио-церебро-ренал дисфункция ривожланиши хатарининг даражасини баҳолаш учун қуйидаги ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилди: 1) ёши (70 дан ошиқ); 2) жинси (аёл); 3) асосий ХО (АГ, атеросклероз, ҚД); 4) қўшимча ХО (анамнезда ТИХ, юқори хатарли юрак патологияси, кичик инсультлар, гипертоник хуружлар, тамаки чекиш); 5) гемодинамик кўрсаткичлар (САҚБ ва ДАҚБ кўрсаткичлари); 6) шкалалар (Гусев-Скворцова, Глазго ва б.) бўйича инсульт оғирлик даражаси; 7) буйраклар бузилишлари омиллари, улардан 3 ойдан кўпроқ давом этган буйракнинг ишемик зарарланиши; буйраклар зарарланиши билан ёки усиз 3 ойдан кўпроқ қайд этилган КФТ<60 мл/мин/1,73м² тана юзасида, буйраклар зарарланишининг қондаги лаборатор маркерлари (зардобдаги креатинин, мочевина, калий); сийдикда – эритроцитурия, лейкоцитурия, МАУ, протеинурия; орган морфологиясининг ўзгариши (УТТ маълумотларига кўра). Буларнинг барчаси ИИда доимий ва узок муддатли назорат қилиш ва даволашни талаб этувчи турғун ва қайта тикланмайдиган РДни шакллантиради.

ИИда ангио-церебро-ренал дисфункцияни оғирлик даражасини аниқлаш ва прогнозлаш ҳамда тиббий амалиётда қўллашда қулайлик яратиш мақсадида «ИИда ангио-церебро-ренал дисфункцияни оғирлик даражасини

аниқлаш ва прогнозлаш дастури» (ЭХМ дастурига гувоҳнома № DGU 03786, 13.06.2016 й.) ишлаб чиқилиб, унга ангио-церебро-ренал дисфункция ривожланишининг паст, ўрта ва юқори хатари билан оғирлик даражасини аниқлаш учун барча юқорида кўрсатилган ташхислаш мезонлари киритилган. Ишлаб чиқилган бош мия инсультининг оқибатини прогнозлаш усули (ихтирога патент № IAP 05589, 25.04.2018 й.) ёрдамида сийдиқда оқсилнинг муайян қийматлари ва неврологик танқисликнинг оғирлик даражасини ҳисобга олган ҳолда ҳаёт учун ижобий ёки салбий прогнозни, ёки эрта ва кеч асоратлар ривожланиши хатарини аниқлаш мумкин.

Байес эҳтимоллик усулига асосланган Е. Н. Шиганнинг интенсив кўрсаткичларини нормаллаштириш (ИКН) усулидан фойдаланган ҳолда такрорий ИИни прогнозлаш модели яратилди. Уни РД билан кечувчи ИИли беморларнинг ўрганилган анамнези, клиник симптоматикаси ва қон зардобадаги томирларни кенгайтирувчи ва қисқартирувчи омилларнинг умумий миқдорлари бўйича аниқланган прогностик матрицалар ташкил қилди. Мумкин бўлган хатар диапазони ҳамда қуйидаги 3 та интервалга ажратилган суб-диапазонлар аниқланди: кучсиз эҳтимоллик – ижобий прогноз, ўртача эҳтимоллик – диққатлик, юқори эҳтимоллик – салбий прогноз. Шундай қилиб, якуний прогностик коэффициентларнинг остона қийматлари ва ИИ ривожланиши хатар гуруҳлари аниқланди (ихтирога патент олиш учун талабнома № IAP 20170503, 24.11.2017 й.). Клиник-неврологик ва нефрологик текширувлар асосида ИИ билан касалланган беморларда ангио-церебро-ренал дисфункцияни ташхислаш усулига оид ихтиро яратилди (талабнома № IAP 20180109, 15.03.2018 й.).

«Ишемик инсультда ангио-церебро-ренал дисфункция ривожланишини экспериментал асослаш ва фармакотерапия самарадорлигини баҳолаш» деб номланган бешинчи бобда ИИда ангио-церебро-ренал континуумни ва нейропротектив фармакотерапияни қўллашнинг мақсадга мувофиқлигини асослаш учун ўтказилган экспериментал-морфологик тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Олиб борилган тадқиқотларга кўра, даволанмаган гуруҳда неврологик бузилишлар тажрибанинг 7-кунига қадар кучайиб борди (Mc Graw шкаласи бўйича ўртача 10,6 балл). Даволаш фонида невростатус динамикаси деярли барча ЭИИ чақирилган каламушларда, айниқса холин альфосцерати ва тивортин билан даволаш фонида ижобий бўлди.

ЭИИни моделлаштиришнинг 7-кунда каламушлар қон зардобада ЭТ-1 даражаси кескин ошиб, назорат гуруҳи ҳайвонлари кўрсаткичларидан 3 баравар ишончли юқорироқ бўлди. VEGF А миқдори ҳам назорат гуруҳига нисбатан 2,87 баравар ишончли ошди. Олинган натижалар экспериментал ҳайвонларда неоангиогенез фаоллашиши билан ИИда ЭД ривожланишини кўрсатади. Сукцинасол, тивортин ва холин альфосцерати билан ўтказилган фармакотерапия 7 кун давомида ЭТ-1 миқдорини даволанмаган ҳайвонлар гуруҳига нисбатан бирмунча пасайишига олиб келди. Аммо унинг қиймати назорат гуруҳига нисбатан препаратларга тегишли равишда 2,51; 2 ва 2,47 баравар ишончли юқори бўлди. Шу вақтнинг ўзида VEGF А миқдори даво-

ланмаган ҳайвонлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада тегишлича 1,65; 2,26 ва 1,93 баравар пасайиб, назорат қийматига нисбатан препаратларга тегишли равишда 1,74; 1,27 ва 1,48 баравар юқори бўлди.

Таҷрибавий ҳайвонларда РДни ўрганиш қон зардобдаги мочевина, креатинин даражалари ва Шварц формуласи бўйича ҳисобланган КФТ қийматлари бузилиш даражалари умуман ишончли эмасди. Дастлаб назоратга нисбатан мочевина даражасининг 1,54 баравар ва КФТни 1,11 баравар аҳамиятсиз пасайишига тенденция намоён бўлди. Каламушларнинг сийдик таҳлиллари протеинурия (3,3 баравар ошиши), МАУ (1,86 баравар), креатининурия (2,03 баравар) ривожланишини кўрсатди. Шу билан бирга, ЭИИ чақирилган каламушларда суткалик диурезнинг пасайиши, лейкоцитурия ва гематурия кузатилди. Фармакотерапия, айниқса тивортин ва холин альфосцератни қўллаганда ушбу ўзгаришларнинг кучайишини камайтирди.

Ўтказилган морфологик тадқиқотлар бош миядаги ўзгаришлар ЭИИнинг умумий қабул қилинган морфологик суратига мос келган равишда асосан алоҳида нейронлар ва томирларда намоён бўлди. Каламушларнинг бош миясида ЭИИ 1-кундан бошлаб нерв ҳужайраларида полиморф ўзгаришлар, мия тўқимаси шиши ва васкуляр-дисциркулятор ўзгаришлар кузатилди. Периваскуляр зонада ёрқин шиш зонасининг пайдо бўлиши билан эндотелий ва базал мембранани шиши ва юмшаши ҳисобига бўлган томир деворларини қалинлашиши, томирлар торайиши, томирларда нотекис тўлақонлик, микроциркулятор томирларда қон ҳаракатининг сусайиб қолиши шаклида ЭД белгилари намоён бўлди. ЎЦИга жавобан кейинги даврларда инфаркт ўчоғи соҳасида яллиғланиш-регенератив реакциялар рўй бериб, нерв ва глиал ҳужайраларда деструктив-некротик ўзгаришлар кучайиб борди. Ушбу патоморфологик ўзгаришлар 7-кунга қадар тўлиқ шаклланди. Цито- ва нейропротекторлар билан бўлган фармакотерапия нафақат репаратив регенерация, мия пластиклиги индукцияси, нейрогенез ва коллатерал спраутингни кўзғатди, балки ҳар куни юборилгандан сўнг тўқимада ўсиш омилининг юқори даражасини ва неоангиогенез фаол жараёнини 7 кун давомида таъминлаб, 3-чи кунданок неоангиогенез жараёнини кучайтирди. Бу эса ҳам биокимёвий, ҳам морфологик томондан яққол намоён бўлди. Бу борада тивортин ва холин альфосцерати энг самаралиси бўлди.

ЭИИда буйраклардаги ўзгаришлар нефросклерозга ўхшарди. Типик ўзгаришлар кўпроқ томирлар, тубулоинтерстициал аппаратда кузатилди. ЭИИ 1-кунданок гломерулуснинг зарарланиши, гипертрофияси, мезангиал ҳужайраларнинг диффуз пролиферацияси, проксимал ва дистал каналчаларда инфилтратлар, капсуланинг провизор бўшлиғига инфилтратнинг тушиб қолиши билан Шумлянский-Боумен капсуласида думалоқ ҳужайрали инфилтрация, гломерулус, каналчаларнинг базал мембраналарининг ейилиши аниқланди. Буйраклар зарарланишида васкуляр-гемодинамик омиллардан ташқари, буларнинг барчаси иммунологик механизмларнинг жалб этилишини исботлайди. Шу даврларда «танга устунлари» тури каби эритроцитларнинг агрегацияси билан гломеруляр капиллярларнинг вазодилатацияси аниқланди. Бу эса томирлар тизимида, хусусан,

микроциркулятор томирларда қоннинг реологияси бузилишидан далолат беради. ЭИИ 7-кунига қадар гломерулуснинг тўлиқ ғойиб бўлиши ва уни фибринга алмашиши кузатилиб, 70% ҳайвонларда буйрақларнинг қон билан таъминланишининг бузилиши, ишемияси ва кейинги буйрақлар каналчалари эпителийсининг некрози ва уремия ривожланиши билан кечган буйрақлар ўткир шокоген зарарланиши (шок буйрак) сурати пайдо бўлди. Антигипоксик, ишемияга қарши, нейропротектив таъсирга эга препаратлар билан ўтказилган фармакотерапия буйрақларнинг фақат васкуляр-гемодинамик кўрсаткичларига аҳамиятсиз таъсир кўрсатиб, иммун-яллиғланиш жараёнларни бартараф этмади. Улардан тивортин ва холин альфосцератининг таъсири энг самаралиси бўлди.

Шундай қилиб, тажрибалар ЭИИ чақирилган каламушларда яққол ангио-церебро-ренал ўзаро боғлиқликлар мавжудлигини ҳамда бош мия ва буйрақлар тўқималарида гемодинамик бузилишлар ва ЭД туфайли пайдо бўлган морфоструктур бузилишларнинг ўхшашлигини тасдиқлади. ЭИИ ва гипоксия қисқа муддатда неоангиогенезни стимуляция қилиб, буйрақлар учун зарарли ҳисобланади. Гломеруляр гиперфилтрация, уремия, гиперкреатининемия, МАУ, протеинурия, фокал-сегментар гломерулосклероз, буйрақлар интерстицийсининг склерози ИИда РД ривожланишининг клиник-морфологик маркерлари сифатида хизмат қилиши мумкин. Бу эса тажрибалар билан исботланди. Олинган натижалар ўрганилган препаратларнинг ИИда ангио-церебро-ренал дисфункцияга таъсир механизми ҳақида гипотезани шакллантиришга ва тажрибада ўткир ИИни даволаш усулини (ихтирога патент олиш учун талабнома № IAP 20160352, 04.09.2016 й.) ишлаб чиқишга имкон яратди.

«Ишемик инсультда ангио-церебро-ренал дисфункцияни фармакологик коррекция қилиш имкониятлари» деб номланган олтинчи бобида ИИга чалинган беморларда олиб борилган даволашни ангио-церебро-ренал дисфункциянинг ўрганилган кўрсаткичларига таъсирининг натижалари тақдим этилган. ИИли беморларда базисли ва махсус терапиядан ташкил этган фармакотерапияни ИИ даври, тури, оғирлиги ва ҳамроҳ касалликларнинг мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда олиб борилган.

Объектив неврологик симптоматикани ўрганиш шуни кўрсатдики, сукцинасолга нисбатан АТга холин альфосцератни ёки тивортинни қўшиб қўллаш ҳаракат, сезги, нутқ, координация, менингеал (энса мушаклари ригидлигини камайиши), кўриш ва мнестик бузилишларни камайишида энг самаралиси бўлди. АТ билан таққослаганда барча препаратларнинг максимал самарадорлиги инсульт шкалалари бўйича оғир (КЭИ) ёки дастлаб энгил ҳолатларда (ЛИ) қайд этилди. 100% беморларда препаратларни кўтара олиш узоқ муддат қабул қилганда ҳам яхши бўлди. Баъзи бир ҳолларда холин альфосцератни қўллаганда ўткир даврда 25% беморларда кўнгил айнаши, 1%да қусиш, 10%да АҚБ кўтарилиши, 2%да бош оғриғи қайд этилди. Тивортинни қўллаганда 32,2% ҳолларда антигипертензив терапия фониди САҚБ ва ДАҚБ кескин пасайиб кетиши кузатилди. Сукцинасолни қўллагандан сўнг 30% ҳолларда кўнгил айнаши, метеоризм, диспепсия ва

оғиз қуриши пайдо бўлди; 15% беморларда оғизда металл таъм, бутун танада иссиқлик ҳисси, томоқда тикилиш ҳисси ҳамда «иссиқлик» ва «ҳаво етмаслик» ҳислари рўй берди. Бу таъсирлар дозага боғлиқ бўлиб, кўпинча препаратни венанинг ичига тез юборганда содир бўлиб, мустақил равишда дозани камайтирганда ёки симптоматик терапияни қўллаганда ўтиб кетарди.

Даволаш жараёнида ўрганилган фармакологик препаратлар буйраклар функционал кўрсаткичлари ва ЭД регресси динамикасига ижобий таъсир қилди. ИИда ангио-церебро-ренал дисфункцияни тиклаш борасида ишемияга қарши, антигипоксик, нейропротектив, репаратив ва проангиоген таъсирлари туфайли холин альфосцерати ва тивортин энг самаралиси бўлиб, тажриба ва клиникада ўз исботини топди. Ангио-церебро-ренал дисфункциянинг ривожланишининг юқори хатарини ҳисобга олган ҳолда ИИга чалинган беморларни динамикада ренал бузилишларга скрининг қилиш зарурдир. Ушбу беморларни даволаш ва назорат қилиш дастурига эса нефролог консультациясини киритиш тавсия этилади.

ХУЛОСА

1. ИИли беморларни клиник-неврологик ва нефрологик текширувлари буйраклар патологик жараёнга 64,9% ҳолларда, айниқса, ўчоқни ВББда жойлашганлигида (OR=2,02) жалб этилишини кўрсатди. РДнинг юқори чўққиси ўта ўткир ва ўткир ҳамда кеч тикланиш ва турғун асоратлар даврларида кузатилди. Инсульт шкаллари бўйича РД фонида ИИ оғирроқ кечиб, тос бузилишлари (OR=4,71), атаксия (OR=3,94), бульбар ёки псевдобульбар синдром (OR=3,0), когнитив бузилишлар (OR=2,2) устуворлик қилди. РДнинг прогностик аҳамиятли маркерлари МАУ ва КФТ пасайишидир. РД ривожланишининг нисбий хатари КИ (OR=2,04), АТИ (OR=1,12) ва ЛИда (OR=1,09) юқори бўлса, клиник белгилари КИ ва ЛИда максимал кучли, АТИда эса энг камдир.

2. ИИда 70 дан ошиқ ёш (OR=4,10), аёл жинси (OR=3,84), ҚД (OR=1,44-2,30), анамнезда ТИХ (OR=2,3), ИИга олиб келган касалликнинг 5 йилдан кўпроқ давом этиши (OR=1,9), гипертоник хуружлар, кичик инсультлар, васкуляр деменция эпизодлари (OR=1,8), оғир ХК (OR=1,77), яққол тизимли атеросклероз (OR=1,55) ва юрак патологияси (OR=1,20) ангио-церебро-ренал дисфункция ривожланишининг асосий ХО ҳисобланди.

3. ИИда буйраклар функцияси ёмонлашининг асосий сабабларини церебрал ва юрак-қон томир асоратлар ҳамда буйракларнинг дорилар билан зарарланиши ташкил қилди. Агар ўткир РД сабаблари церебрал асоратлар бўлса, буйраклар функцияси ёмонлашининг кеч даврида асосий сабаблари экстрацеребрал бузилишлар ҳисобланди. Буйраклар функциясининг эрта ёмонлашиш белгиларини сийдик ажратиш бузилишлари, шишлар, коррекцияга ёмон сезувчанликка эга АҚБ ошиши (айниқса, ДАҚБ), гиперкреатинемия, КФТ пасайиши, альбуминурия, протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия ташкил қилди. Эрта белгилар инсултнинг 1-куниданоқ пайдо бўлиб, кейинги 20 кун давомида намоён бўлди. Буйраклар функциясининг

кеч ёмонлашишига ИИ оқибатига ишончли таъсир этувчи ва бемор ҳаёти учун салбий прогнозга эга латент кечувчи буйраклар касалликлари кирди.

4. ИИда эндотелий дисфункцияси холинэргик тизим етишмовчилиги фонида NO даражасининг пасайиши, ЭТ-1 ва VEGF даражаларининг кескин ошиши билан намоён бўлди. ЭД, холинэргик танқислик ва неоангиогенез жараёни АТИ ва КЭИга чалинган беморларда кучлироқдир. ИИда ангио-церебро-ренал дисфункция маркерлари ўртасида жуда кучсиз ўзаро муносабатлар қуйидагилар билан аниқланди: мусбат – VEGF даражасининг Скандинав шкала бўйича баллари ($r=0,307$) ва КФТ ($r=0,320$); манфий – АХЭ даражаси ва лейкоцитурия ($r=-0,279$); эритроцитурия ва NO ($r=-0,241$), АХЭ ($r=-0,308$), VEGF даражалари ($r=-0,429$) ва мусбат ЭТ-1 ($r=0,283$). Бу эса буйраклар гломерулусининг зарарланишида ЭДнинг муҳим ролидан далолат берди.

5. Фокал ЎЦИ модели ЭТ-1 ва VEGF гиперэкспрессияси билан намоён бўлди. Узоқ муддатли бош мия ишемияси ва гемодинамик бузилишлар нерв тўқимасида миянинг пўстлоқ ва пўстлоқ ости структураларини жалб этувчи қайтарилмас ўчоқли ўзгаришларга олиб келди ҳамда буйракларга салбий таъсир кўрсатиб, охирида нефросклерозга олиб келди. ЭИИ чалинган каламушларда бош мия ва буйраклар морфологик тадқиқотлари гемодинамик бузилишлар ва ЭД туфайли пайдо бўлган ангио-церебро-ренал ўзаро боғлиқликларини исботлади. ЭИИда буйраклар зарарланишини иккиламчилигини ва бевоситалигини ҳисобга олса, ИИда ангио-церебро-ренал дисфункция марказий регуляция, васкуляр-гемодинамик бузилишлар ва тизимли яллиғланиш жавоби билан ифодаланди.

6. ЭИИда сукцинасол, айникса, тивортин ва холин альфосцерати билан ўтказилган фармакотерапия ЭД зўрайишини камайтирди ва неоангиогенез каскадини ишлатиб юборди, кейинчалик эса бош миёда антигипоксик, ишемияга қарши, нейропротектив ва репаратив таъсир кўрсатди. Буйракларда улар фақат васкуляр-гемодинамик кўрсаткичларга аҳамиятсиз таъсир кўрсатди.

7. ИИли беморларда анъанавий терапияга ўрганилган дориларни қўшиб қўллаш маълум даражада ангио-церебро-ренал дисфункцияни коррекция қилди. Бу уларни клиник амалиётда қўллашга патогенетик нуқтаи назардан асос бўлиб хизмат қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.31.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ИНСТИТУТЕ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

РАСУЛОВА ХУРШИДАХОН АБДУБОРИЕВНА

**АНГИО-ЦЕРЕБРО-РЕНАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ
ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ,
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

14.00.13. – Неврология, 14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА (DSc) МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора (DSc) медицинских наук зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.DSc/Tib82.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-сайте Научного совета (www.timpe.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научные консультанты: **Маджидова Якутхон Набиевна**
доктор медицинских наук, профессор

Даминов Ботир Тургунпулатович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Мирджураев Эльбек Миршавкатович**
доктор медицинских наук, профессор

Джурабекова Азиза Тахировна
доктор медицинских наук, профессор

Сабилов Максуд Атабаевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Институт нейронаук и физиологии Салгреной Академии при Гётеборгском университете (Швеция)**

Защита диссертации состоится «___»_____2018 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.31.01 при Ташкентском институте усовершенствования врачей (Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел/факс: (+99897) 268-17-44, email: info@timpe.uz).

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского института усовершенствования врачей (зарегистрирована за № ___) (Адрес: 100007, г.Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел/факс: (+99897) 268-17-44).

Автореферат диссертации разослан «___»_____2018 года.
(реестр протокола рассылки №___от «___»_____2018 года).

Х.А. Акилов
Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

Н.Н. Убайдуллаева
Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, к.м.н., доцент

Б.Г. Гафуров
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению ученых степеней,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются ведущей причиной инвалидности и смертности человека, что объясняет стойкий интерес к особенностям их развития, профилактики и дифференцированного лечения. По оценкам экспертов ВОЗ¹, в 2015 году от ССЗ умерло 17,7 млн. человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из них, инсульт занимает второе место, унося около 6,7 млн. жизней в год. В Узбекистане ежегодно регистрируется более 40-60 тыс. инсультов, из которых около 44,6% заканчивается летальным исходом, 42,2% инвалидизацией, а к труду возвращаются лишь 13,2%. Среди инсультов ишемический инсульт (ИИ) составляет 75-90%.

Во всем мире актуальной задачей является снижение частоты ЦВЗ путем разработки критериев ранней диагностики, прогнозирования, совершенствования лечебных мероприятий, снижения частоты осложнений и летальности. Актуальными являются исследования по созданию современных информативных программ и алгоритмов диагностики инсульта с последовательным переходом к его прогнозированию и выбору оптимальной терапевтической тактики. В последние годы особое внимание уделяется исследованиям, посвященным развитию, течению, а также лечению и реабилитации инсульта с учетом коморбидных состояний, в частности патологии почек.

На сегодняшний день в нашей стране «людям старшего поколения и пожилого возраста уделяется должное внимание на государственном уровне. Проблема их здоровья является важнейшим медико-социальным и приоритетным направлением здравоохранения республики»². Последовательные системные работы по повышению уровня и качества жизни народа, широкому внедрению современных технологий и методов лечения, а также повышению качества медицинских услуг привели к достижению значительных результатов. При своевременном применении качественных диагностических и лечебных мероприятий при инсульте удалось снизить число осложнений и улучшить прогноз заболевания. Осуществляемая научно-исследовательская и практическая деятельность по проблемам инсульта позволила накопить немалый опыт как специального, так и организационного плана, который, безусловно, нуждается в детальном анализе и совершенствовании. Следовательно, укрепление здоровья населения, уменьшение числа ЦВЗ и его серьезных осложнений заслуживает особого внимания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-3052 от 12 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности органов

¹ World Health Statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. – World Health Organization (WHO) Reports, Geneva, Switzerland. – 2016. – 121 p. www.who.int

² №УП-2302 от 18 февраля 2015 года «О Государственной программе «Год внимания и заботы о старшем поколении».

здравоохранения», №ПП-3137 от 17 июля 2017 года «О дополнительных мерах по совершенствованию системы обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», №УП-5308 от 22 января 2018 года «О государственной программе по реализации стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах в «Год поддержки активного предпринимательства, инновационных идей и технологий», №ПП-3494 от 25 января 2018 года «О мерах по ускоренному совершенствованию системы скорой медицинской помощи», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, направленные на разработку современных подходов лечения и профилактики инсультов, осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе Всемирной (World Stroke Organisation, WSO) и Европейской (European Stroke Organisation, ESO) организациями по борьбе с инсультом, American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA, США), National Heart Institute (Фрамингхам, Массачусетс, США), National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS, США), University of Iowa Stroke Center, Los Angeles UCLA Medical Stroke Center (США), University of Oxford (Великобритания), Universitätmedizin Berlin Charite (Германия), University of Gothenburg, Sahlgrenska University Hospital (Швеция), Paris-Diderot University, Bichat-Claude Bernard Hospital (Франция), Osaka National Cerebral and Cardiovascular Center (Япония), в Научном центре неврологии Российской академии медицинских наук, Национальном центре инсульта, Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова (Российская Федерация), а также Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи, Ташкентской медицинской академии, Ташкентском институте усовершенствования врачей и Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Узбекистан).

Получен ряд научных и практических результатов по распространенности инсульта в странах мира с различным уровнем дохода (WSO и ESO), факторам риска с разработкой мер первичной и вторичной профилактики ИИ

³Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации осуществлялся на основе: <http://www.world-stroke.org>, <http://www.eso-stroke.org>, <http://www.nationalheartinstitute.com>, <http://www.ninds.nih.gov>, <http://www.heart.org>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, <http://www.ncvc.go.jp>, <http://www.stroke.ucla.edu>, <http://www.uihc.org/stroke-clinic>, <http://www.neurophys.gu.se/forskning/publikationer>, <http://www.charite.de>, <http://www.medicine.univ-paris-diderot.fr>, <http://www.neurology.ru>, <http://www.rsmu.ru>, <http://www.lspbmgmu.ru>, <http://www.med.uz/emergency/center/>, <http://www.tma.uz>, <http://www.tipme.uz>, <http://www.tashpmi.uz> и других источников.

(AHA/ASA), определена важнейшая роль сердечной патологии в генезе и течении ИИ (National Heart Institute), разработаны меры и рекомендации по ведению больных в зависимости от периодов и подтипов инсульта, шкалы инсульта, позволяющие оценивать степень тяжести неврологического дефицита, уровень функционального восстановления и другие (NINDS, PAMH), установлена роль патологии почек как фактора риска развития осложнений и смертности при ИИ (UCLA Medical Stroke Center, Osaka National Cerebral and Cardiovascular Center, University of Gothenburg), расшифрованы механизмы цитотоксического действия NO, глутамат-кальциевого каскада, иммунно-воспалительных, генетических факторов, а также факторов апоптоза и ангиогенеза в развитии церебральной ишемии (Iowa, Oxford, Paris-Diderot Universities, Universitätmedizin Berlin Charite, РНИМУ имени Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И. П. Павлова).

Научное обоснование ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ с разработкой критериев прогнозирования и диагностики является приоритетным направлением в медицине и служит наиболее эффективной основой для патогенетической терапии мозгового инсульта на ранних стадиях его развития и профилактики осложнений, а также повышения качества жизни больных.

Степень изученности проблемы. В последние годы все большее внимание клиницистов привлекают кардио- и цереброренальные взаимодействия. Получает развитие концепция «хроническая болезнь почек» (ХБП), «кардио-ренальный синдром», «кардио-ренальный континуум», «цереброкардиоренальный континуум», выдвинутые Р. А. McCullough (2011), А. В. Смирновым, А. Л. Арьевым с соавт. (2011). В Узбекистане исследования ХБП и кардио-ренальных взаимоотношений проведены такими учеными, как Б. Т. Даминов, М. А. Сабиров, Д. А. Эгамбердиева, М. М. Каримов, Ш. С. Абдуллаев, У. К. Камилова, З. Д. Расулова и другие.

К настоящему времени со стороны American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation выполнен ряд крупных контролируемых исследований, в которых оценивалась связь степени тяжести ХБП с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Результаты данных работ убедительно доказывают, что даже легкая дисфункция почек у больных с ранними стадиями ХБП способна увеличивать риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений, заметно ухудшая качество и прогноз жизни таких пациентов.

Популяционными исследованиями (NHANES, Rotterdam Study, REGARDS, SCORED и др.) доказано, что умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (до 60 мл/мин) и микроальбуминурия (МАУ) (более 10 мг/сут) ассоциированы с высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности (Bos M. et al., 2007; Bang H. et al., 2009;

Vander Velde M. et al., 2011; Muntner P. et al., 2015), а сами пациенты с ХБП являются группой высокого риска ишемического и геморрагического инсульта (Fabbian F. et al., 2014; Toyoda K., 2015; Shrestha P. et al., 2017; Cheng Y. G. et al., 2018), транзиторных ишемических атак (Hayden D. et al., 2017), вероятность развития которых прямо связана с тяжестью нарушения функции почек (Ovbiagele B. et al., 2011). Причем сила взаимосвязи между ИИ и нарушением почечной функции после поправки на факторы цереброкардиоваскулярного риска практически не ослабевает (Vander Velde M. et al., 2011). Более того, ренальная недостаточность непосредственно связана со степенью выраженности атеросклероза сосудов (Смирнов А. В. с соавт., 2008) и может приводить к неврологическим осложнениям как после проведения тромболитика (Nayak-Rao S. et al., 2017; Gadalean F. et al., 2017; Carr S. et al., 2017), так после гемодиализа и трансплантации почки (Renjen P. N. et al., 2018). В ряде исследований важной задачей терапии инсульта является коррекция факторов риска (ФР) и лечение основной причины, в частности, проведение антигипертензивной терапии, в которой должен также обеспечиваться ренопротективный эффект (Kobayashi M. et al., 2009; Постникова Е. С., 2009; Кожевникова Е. Е., 2009).

Несмотря на глубокие исследования проблемы патогенеза, диагностики и лечения ИИ, проводимые во всем мире, на сегодняшний день имеется много нерешенных вопросов и проблем, требующих дальнейшего изучения. В литературе недостаточно сведений о распространенности сочетанной патологии головного мозга, сердца и почек, особенно когда речь идет о гериатрических пациентах, отсутствует концепция ангио-церебро-ренальной дисфункции. Неясной остается роль почек в развитии и течении инсульта, не изучены процессы ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции (ЭД) во взаимосвязи с морфоструктурно-функциональными изменениями в почках при острой церебральной ишемии (ОЦИ). В Узбекистане исследования, посвященные изучению церебро-ренального континуума, отсутствуют, что диктует необходимость междисциплинарного подхода к таким пациентам и является основанием для проведения настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках ГПНТП АДСС 15.26.8 «Разработка критериев прогнозирования и диагностики ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте и совершенствование лечения (2015-2017 гг.)».

Целью исследования явилось клинико-неврологическое, нефрологическое и экспериментальное исследование с разработкой критериев прогнозирования и диагностики ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте и оптимизацией терапевтической тактики.

Для достижения цели определены следующие **задачи исследования:**

провести клинико-неврологическое, нейрофизиологическое, нефрологическое и лабораторно-инструментальное обследование больных с ИИ в зависимости от его подтипов с оценкой степени тяжести и изучением частоты

встречаемости и клинических манифестаций ренальной дисфункции (РД);

провести ретроспективный анализ историй болезни больных с ИИ с изучением ФР, анамнеза, фоновых и сопутствующих заболеваний для определения степени риска развития церебро-ренальной дисфункции при ИИ;

определить механизм формирования ухудшения функции почек при ИИ с детальным изучением причин и признаков их нарушений;

изучить факторы ангиогенеза и ЭД (содержание продуктов NO, ацетилхолинэстеразы, VEGF, ЭТ-1) в сыворотке крови больных с проведением сравнительного корреляционного анализа между их содержанием при различных подтипах ИИ в динамике;

на экспериментальной модели фокальной ОЦИ определить факторы ангиогенеза и ЭД, а также морфофункциональное состояние головного мозга и почек до и после лечения метаболитами и цитопротекторами различной направленности;

провести мониторинг функционального состояния почек у больных с ИИ на основании уровня сывороточного креатинина, мочевины, СКФ, экскреции белка и альбумина в динамике лечения;

на основании систематизации полученных результатов клинических, экспериментальных и иммуногистохимических исследований разработать диагностические и прогностические критерии, а также схемы лечения ИИ с учетом ангио-церебро-ренальной дисфункции.

Объект исследования: 302 больных с ИИ в острейшем, остром, раннем и позднем восстановительном периодах, а также с последствиями ИИ; 50 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ); 84 белые беспородные крысы с экспериментальным ишемическим инсультом (ЭИИ).

Предмет исследования: клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные, оценочные шкалы инсульта, подтипы ИИ; периферическая кровь и моча больных; биоптаты головного мозга и почек, периферическая кровь и моча крыс.

Методы исследования. В процессе исследования применялись общеклинические, функциональные, биохимические, иммуноферментные, морфологические и математико-статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработаны клиничко-диагностические критерии патогенетических подтипов ИИ в зависимости от пола, возраста, сосудистого бассейна, степени тяжести заболевания и наличия РД;

впервые выявлены частота и структура ренальных нарушений при ИИ в зависимости от патогенетических подтипов, сосудистого бассейна и периодов заболевания;

впервые обнаружены факторы риска и клиничко-лабораторные манифестации РД при ИИ в зависимости от его подтипов, степени тяжести и гемодинамических показателей путем вычисления относительного (ОР) и атрибутивного рисков (АтР), отношения шансов (ОР) и этиологической доли (ЕФ);

впервые обоснованы достоверные маркеры ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ, раскрыты значения и категории СКФ (стадии ХБП) у

больных с ИИ в зависимости от подтипов и периодов заболевания;

впервые предложена классификация РД при ИИ с делением на раннее (острое) и позднее (хроническое) ухудшение функции почек в соответствии с периодами ИИ, обнаружены их признаки и причины;

впервые доказана патогенетическая роль ЭД и процесса неоангиогенеза на примере нитроксид- и эндотелинпродуцирующей функций сосудистого эндотелия, маркеров холинэргической системы и эндотелиального фактора роста сосудов у больных с ИИ в зависимости от патогенетических подтипов, степени тяжести, пола и возраста, а также наличия РД;

впервые расшифрован механизм взаимосвязи и развития ангио-церебро-ренального континуума, разработаны критерии диагностики и прогнозирования ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ;

впервые обнаружены отчетливые признаки неоангиогенеза и ЭД во взаимосвязи с патоморфоструктурными изменениями в головном мозге и почках крыс в динамике ЭИИ и на фоне фармакотерапии;

впервые обоснована схема механизма действия цито- и нейропротекции препаратами сукцинасол, тивортин и холина альфосцерат на ангио-церебро-ренальную дисфункцию на модели ЭИИ и доказана их эффективность у больных с ИИ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

идентифицированы маркеры ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ, обладающие высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической значимостью; они могут быть использованы в качестве диагностических и прогностических критериев развития ангио-церебро-ренальной дисфункции на субклинической стадии, что позволяет своевременно начать патогенетическое лечение и определить дальнейший исход болезни;

разработана и предложена рабочая классификация нарушения функции почек при ИИ, показаны причины и признаки ранней и поздней РД, позволяющие своевременно их выявить и принять соответствующие меры лечения и профилактики;

для удобства использования разработанных диагностических критериев в медицинской практике, а также в процессе лечения, разработаны и внедрены способ (шкала и алгоритм) дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ИИ, позволяющий улучшить диагностику различных подтипов ИИ и дальнейшую тактику их дифференцированного лечения, способ прогнозирования исхода мозгового инсульта;

разработана компьютерная программа для определения степени тяжести и прогнозирования ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ, позволяющая определить степень ее риска развития и тяжести в целях своевременного внесения коррекции в лечение данной патологии, снижения прогрессирования заболевания, уменьшения ранней летальности и улучшения качества жизни больных;

с помощью математического моделирования разработан способ прогнозирования повторного инсульта, включающий прогностические матрицы и диапазон риска по данным анамнеза, клинической симптоматики

и общего содержания сосудорасширяющих, сосудосуживающих и проангиогенных факторов в сыворотке крови больных ИИ на фоне РД, позволяющий прогнозировать риск развития повторного инсульта;

показан и научно обоснован механизм действия цито- и нейропротекции на патогенетические звенья ангио-церебро-ренального континуума, что позволяет включить ее в общепринятую традиционную терапию ИИ; предложены эффективные и патогенетически обоснованные схемы лечения ИИ с учетом ангио-церебро-ренальной дисфункции.

Достоверность результатов исследования подтверждается методологическим подходом и результатами объективных клинико-экспериментальных, функциональных, биохимических, иммунологических, морфологических и статистических методов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость диссертации заключается в том, что данные, представленные в ней, являются существенным вкладом в развитии фундаментальных знаний об ангио-церебро-ренальном континууме при ИИ, расширяют теоретические представления о причинах, патогенезе, структуре и клинико-морфологических особенностях ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке диагностических и прогностических критериев ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ с оптимизацией терапии для эффективного лечения и профилактики ИИ, а также его осложнений. Выводы диссертации способствовали разработке новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике инсульта и его осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основе проведенных научных исследований по прогнозированию, диагностике, лечению ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ:

получен патент Агентства интеллектуальной собственности на изобретение «Способ дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта» (№ IAP 04956 от 22.09.2014 г.). В результате он позволил диагностировать подтипы ИИ и улучшить тактику их дифференцированного лечения;

получен патент на изобретение «Способ прогнозирования исхода мозгового инсульта» (№ IAP 05589 от 25.04.2018 г.), который способствовал прогнозированию течения и последствий инсульта, снижению ранней смертности и улучшению качества жизни больных;

утверждены методические рекомендации «Оптимизация метода дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта», «Диагностика и прогнозирование ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте» (Заключение Министерства Здравоохранения РУз №8н-д/32 от 10 октября 2017 года). Результаты внедрения исследования позволили сократить уровень ранней смертности, инвалидизации и сроков временной нетрудоспособности больных, перенесших инсульт, снизить стоимость диагностики и затраты рабочего времени персонала.

Полученные результаты по прогнозированию, диагностике и лечению ИИ с учетом ангио-церебро-ренальной дисфункции внедрены в практическую деятельность Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра, Ургенчского районного медицинского объединения, Каганского медицинского объединения Бухарской области, Андижанского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Республиканской клинической больницы №2 г. Ташкента, а также в образовательный процесс Ташкентского педиатрического медицинского института и Ташкентской медицинской академии (Заключение Министерства Здравоохранения РУз №8Н-з/47 от 6 апреля 2018 года).

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 19 международных и 20 республиканских научно-практических конференциях, конгрессах, симпозиумах, семинарах, конкурсах, выставках, ярмарках.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 94 научных работ, из них: 22 журнальные статьи, в том числе 16 – в республиканских и 6 – в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, 2 патента на изобретения и 1 ЭВМ программа.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложений. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современное представление об эпидемиологии, факторах риска, гетерогенности, этиопатогенезе ишемического инсульта, ангиогенез, церебро-кардио-ренальный континуум, цитопротекция»** подробно проанализированы современные данные зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации, на основании которых определен круг вопросов, требующих детального изучения, обоснована актуальность работы и необходимость разработки данной темы.

Во второй главе **«Материал и методы исследования по прогнозированию, диагностике и лечению ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте»** диссертации приведены дизайн исследования, сведения об обследованных больных, экспериментальных

животных и описание методов исследования. Работы проведены в Центральной клинической больнице ГАЖК «Ўзбекистон темир йўллари», 1-клинике ТМА, городских клинических больницах №5 и №7, научно-исследовательских лабораториях ТМА и ТашПМИ в 2013-2017 гг.

Клинические исследования. Всего обследовано 352 пациента, из которых 302 больных с ИИ в каротидном (КБ) (n=238; 78,8%) или вертебро-базиллярном бассейне (ВББ) (n=64; 21,2%) – 178 мужчин и 124 женщины (соотношение 1,44:1) в возрасте от 32 до 90 лет (в среднем – 65,34±4,77 лет). В контрольную группу вошли 50 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) 1-2 стадии в среднем возрасте 58,57±3,08 лет.

В зависимости от периода заболевания, 69,5% больных поступили в острейшем и остром периоде; 1,3% – в раннем восстановительном периоде, а 18,9% – в позднем; 10,3% больных – в периоде стойких последствий ИИ.

В зависимости от патогенетических подтипов ИИ, 302 больных с ИИ были разделены на следующие группы: 1 группа – 122 (40,4%) больных с атеротромботическим (АТИ); 2 группа – 118 (39,1%) больных с лакунарным инсультом (ЛИ); 3 группа – 37 (12,3%) больных с кардиоэмболическим (КЭИ); 4 группа – 11 (3,6%) больных с ИИ другой уточненной или смешанной этиологии (другой уточненный подтип – ДУП); 5 группа – 14 (4,6%) больных с ИИ неуточненной этиологии (криптогенный инсульт – КИ).

Результаты возрастного-полового анализа показали, что ИИ чаще развивался у мужчин (58,9%), особенно в возрасте от 40 до 59 лет. В возрасте старше 70 лет соотношение мужчин и женщин практически было одинаковым. В зависимости от подтипов, у мужчин чаще развивался АТИ (43,8%), ДУП (3,9%) и КИ (5,6%), а у женщин – ЛИ (45,2%) и КЭИ (12,9%).

Все пациенты подвергались детальному клинико-неврологическому и нефрологическому анализу по общепринятой схеме. Наличие и степень выраженности нарушения сознания оценивалась по шкале ком Глазго. Выраженность неврологического дефицита и степень тяжести ИИ оценивались по шкалам инсульта: Скандинавской (Scandinavian Stroke Study Group, 1985), Оргогозо (Orgogozo J. M., 1986) и Оригинальной (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 1991). Для определения подтипа ИИ использовались критерии Н. В. Верещагина, З. А. Суслиной (2005), TOAST, компьютерная программа РАМН для определения вероятностей подтипов ИИ (2004), а также разработанный нами способ дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ИИ (патент на изобретение № IAP 04956 от 22.09.2014 г.).

В соответствии с целью и задачами настоящей работы, в зависимости от получаемой терапии больные ИИ были распределены на 4 группы: 1 группа (n=48) получала в составе стандартной традиционной терапии (ТТ) препарат сукцинасол (фирма «РЕКА-MED FARM», Узбекистан) в качестве антигипоксического, антиоксидантного, мембранопротекторного, дезинтоксикационного и метаболического средства в виде раствора 200,0 мл (100 мг янтарной кислоты) внутривенно капельно в течение 5-10 дней ежедневно; 2 группа (n=62) получала донатор NO 4,2% раствор L-аргинина аспарат 1 г/5 мл (ти-

вортин, фирмы ООО «Юрия-Фарм», Украина) в дозе 100,0 мл внутривенно капельно в течение 5-10 дней ежедневно с целью улучшения ЭД, обусловленной сниженной выработкой NO; 3 группа (n=136) получала нейропротектор с холинолитическим действием холина альфосцерат (глиатилин фирмы «Италфармако», Италия) в форме раствора по 1000 мг/4 мл и в капсулах по 400 мг в течение 5-10 дней ежедневно согласно разработанной схеме (информационное письмо №0221 от 22.03.2010 г.). Группу сравнения составили 56 больных ИИ, получавшие ТТ без вышеуказанных препаратов.

Лабораторно-инструментальные исследования. Верификация очага ишемии, определение его локализации и размеров осуществлялась при помощи КТ/МРТ головного мозга. Исследование церебральной гемодинамики и состояния МАГ проводилось методом УЗДГ. По показаниям, пациентам было проведено УЗИ почек, ЭКГ (в том числе – холтеровское мониторирование), ЭхоКС, мониторирование АД, ЭхоЭС, ЭЭГ, офтальмоскопия, рентгеноскопия органов грудной клетки, УЗИ, КТ/МРТ внутренних органов.

Для изучения функции почек у всех больных при поступлении проводили общий анализ свежесобранной первой порции утренней мочи. Определение белка в моче проводилось с помощью пробы с сульфосалициловой кислотой и унифицированного метода Брандберга-Роберта-Стольников. Для скрининг-диагностики РД нами использовались тест-полоски Combina 13 (HUMAN, Германия) для определения в моче белка, микроальбумина, креатинина, эритроцитов, лейкоцитов, глюкозы, удельного веса, нитритов, уробилиногена, билирубина, кетонов, рН, аскорбиновой кислоты (dipstick methodology). Вычислялось соотношение Альбумин/Креатинин (ACR). Определение креатинина и мочевины в сыворотке крови осуществляли с помощью коммерческих наборов Creatinine liquicolor и Urea liquicolor (HUMAN, Германия) на биохимическом анализаторе Mindray BA-88A (Китай). СКФ подсчитывалась с использованием формул MDRD equation (2006), СКД-ЕРІ (2011), также пользовались специальными калькуляторами и приложениями для мобильных телефонов (QxMD Calculator). У крыс СКФ подсчитывалась с использованием формулы Шварца (2009). ХБП диагностировалась при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² поверхности тела согласно модифицированным определениям руководства NKF-KDOQI (2011) и классификации ХБП (KDIGO, 2013).

О состоянии ЭД судили по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO₂⁻ и NO₃⁻) в сыворотке крови с использованием реактива Grees на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Состояние холинэргической системы оценивалось по уровню ацетилхолинэстеразы (АХЭ) крови по методу В.С.Камышникова (2002) спектрофотометрически. Концентрации ЭТ-1 (1-21) и VEGF А в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов Biomedica (Австрия) и Affymetrix Bioscience (Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Экспериментально-морфологические исследования. Эксперименты (15 серий) были поставлены на 105 белых беспородных половозрелых крысах. У 84 крыс под этаминаловым наркозом (50 мг/кг внутрибрюшинного введения) воспроизводили модель ЭИИ путем наложения лигатуры на левую общую сонную артерию (ОСА) с последующей реперфузией и полным восстановлением мозгового кровотока путем устранения лигатуры и ушивания раны. Методом случайной выборки с учетом массы тела крысы были разделены на 5 групп: 1 группа – 21 ложнооперированная крыса (контрольная группа); 2 группа – 21 крыса с ЭИИ + стерильный физиологический раствор в дозе 10,0 мл/кг (общая летальность к конечному сроку эксперимента составила 9,52%); 3 группа – 21 крыса с ЭИИ + сукцинасол по 25,0 мл/кг в сутки (общая летальность к концу эксперимента составила 4,76%); 4 группа – 21 крыса с ЭИИ + L-аргинин (тивортин) по 8 мг/кг в сутки (общая летальность к концу эксперимента составила 0%); 5 группа – 21 крыса с ЭИИ + холина альфосцерат (глиатилин) по 100 мг/кг в сутки (общая летальность к концу эксперимента составила 0%).

Все исследуемые препараты вводились через 2-3 часа после воспроизведения модели ЭИИ внутрибрюшинно один раз в сутки в течение 1-7 дней. Эффективность лечебного воздействия оценивалась через 1-2 часа после оперативного вмешательства и в динамике на 1-е, 3-и и 7-е сутки как клинически, так биохимически и морфологически. Для оценки неврологического статуса животных использовали шкалу Stroke-index Mc Graw (1977).

Для морфологических исследований у декапитированных животных с ЭИИ и контрольной группы брали кусочки головного мозга и почек. Гистологические препараты проводили по модифицированной методике, включающей фиксацию в 2,5% забуференный раствор глутаральдегида и уплотнение тканей в аралдит–эпоновую смесь с дальнейшим получением полутонких срезов менее 2 мкм, их окраской фуксином и метиленовым синим (заявка на патент на изобретение № IAP 20160484 от 17.11.2016 г.). Оставшиеся кусочки головного мозга и почек помещали в 10% формалин для получения парафиновых срезов толщиной 4-7 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином. Готовые микроскопические препараты смотрели под светооптическим микроскопом «Микромед-2» (Россия) со встроенной цифровой камерой DCM – 510 (USB 2.0) (Leitz, Германия).

Статистические исследования. Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерия (хи-квадрат) Пирсона и z-критерия (Гланц С., 1999; Петри А., Сэбин К., 2010). Для определения прогностической значимости тестов определены

чувствительность, специфичность, точность, прогностическая ценность и отношения правдоподобия для положительного и отрицательного результата. Также проводили расчет отношения шансов (ОШ, OR), относительного (OR, RR) и атрибутивного риска (AtR, АТР) развития заболевания, этиологической доли (EF) (Флетчер Р. с соавт., 2004; Маматкулов Б. М., 2008).

В третьей главе **«Клинические манифестации ангио-церебро-ренальной дисфункции у больных с ишемическим инсультом»** диссертации представлены результаты ретроспективного и проспективного исследования 302 больных ИИ в зависимости от патогенетических подтипов, у которых изучены частота встречаемости и клиническая характеристика ангио-церебро-ренальных нарушений. Проведенные исследования показали, что клинические проявления ИИ у больных зависели не только от локализации очага в КБ или ВББ, но также от патогенетических подтипов и периодов заболевания. У 78,8% больных при всех подтипах ИИ очаг локализовался в КБ (чаще в бассейне СМА), особенно при АТИ (90,2%) и КЭИ (86,5%). В левом КБ чаще развивался ДУП (54,5%) и АТИ (45,1%), в правом КБ – АТИ (45,1%) и КЭИ (43,2%). У 21,2% пациентов очаг локализовался в ВББ, особенно при КИ (42,9%) и ДУП (36,4%).

По шкале ком Глазго ясное сознание отмечалось у 64,9% больных, оглушение – у 27,1%, сопорозное состояние – у 6,3% и полное исключение сознания (кома I степени) – у 1,6% больных. В зависимости от основных патогенетических подтипов ИИ, преобладающее число пациентов ЛИ поступило в ясном сознании (74,6%). Оглушение было больше характерно для АТИ (33,6%). Наиболее тяжелые нарушения сознания наблюдались чаще при КЭИ (18,9%).

В зависимости от степени тяжести и выраженности неврологического дефицита по шкалам инсульта, все больные с ИИ были разделены на 3 группы: 1 группа – 168 (55,6%) больных с легким ИИ, суммарный клинический балл (СКБ) составил по Скандинавской шкале $45,1 \pm 2,8$; Оргогозо – $78,9 \pm 7,3$; Оригинальной – $43,4 \pm 2,1$ баллов; 2 группа – 94 (31,2%) больных со средней степенью тяжести ИИ, СКБ которых составил $27,4 \pm 4,82$; $50,3 \pm 7,02$; $30,5 \pm 1,04$ баллов соответственно; 3 группа – 40 (13,2%) больных с тяжелым ИИ (СКБ по шкалам составил $13,5 \pm 1,07$; $28,6 \pm 3,68$; $15,2 \pm 1,48$ баллов соответственно). При этом, тяжесть состояния больных АТИ расценивалась в целом как среднетяжелая, ЛИ – легкая, КЭИ – среднетяжелая, но по баллам более тяжелая, чем при АТИ. Степень тяжести ДУП расценивалась как легкая, КИ – среднетяжелая.

Жалобы у больных с ИИ были многообразны, но во всех случаях укладывались в общепринятую клиническую схему. При всех подтипах ИИ доминировали головная боль (62,2-85,6%), головокружение (59,5-70,3%), слабость общая (70,3%) и в конечностях (67,6%), чувствительные нарушения (54,1%), ограничение движений в конечностях (49,2%), нарушения памяти (48,3%), речи (28,7%), походки (21,6%), тошнота и рвота (12,3-25,4%), шум в ушах (28%) и голове (5,7%). 22,1% жалоб были связаны с сопутствующей

неврологической и соматической патологией, психоэмоциональными и надсегментарными вегетативными расстройствами.

Неврологическая симптоматика варьировала не только в зависимости от пораженного сосудистого бассейна, но и от периодов заболевания. Основными неврологическими нарушениями при ИИ в остром и острейшем периодах являлись общемозговая симптоматика (94,4%), нарушения функции ЧМН (81,1%), псевдобульбарные нарушения (15,6%), дизартрия (12,6%), двигательные нарушения (чаще гемипарез, тетрапарез) (81,8%), чувствительные нарушения (67,9%), атаксия (81,8%), тазовые расстройства (18,5%), афазия (36,4%), когнитивные нарушения (94,4%), симптоматическая эпилепсия (11,9%).

В зависимости от подтипов ИИ, очаговые симптомы превалировали при КЭИ (летальность составила 18,9% в острейшем, раннем восстановительном и периоде остаточных явлений вследствие отека головного мозга и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы), что свидетельствует о его более тяжелом течении; больших очагах при АТИ (летальность составила 4,1% в острейшем периоде вследствие отека головного мозга) и были менее выражены при ЛИ, ограничиваясь часто изолированными симптомами с быстрым регрессом, что свидетельствует о более легком его течении. Несмотря на это, в каждой группе выявлено легкое, среднетяжелое и тяжелое течение ИИ, связанное с различными сопутствующими заболеваниями, их длительностью и тяжестью, локализацией и размерами очага.

Принимая во внимание сложность диагностики подтипов ИИ, для повышения его качества и точности нами был разработан способ (шкала и алгоритм) дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ИИ, который позволил верно поставить диагноз АТИ у 80 из 122 больных, ЛИ – у 70 из 118 пациентов и КЭИ – у 20 из 37 больных с ИИ. Чувствительность способа довольно высокая для каждого подтипа: 88,9% – для АТИ, 87,5% – для ЛИ и 90,9% – для КЭИ, в то время как специфичность оказалась несколько низкой (53,3-81,6%), а точность составила 81,1; 85,6 и 75,7% для вышеперечисленных подтипов.

Несмотря на то, что большая часть обследованных пациентов с ИИ не имела жалоб и субъективных симптомов почечной патологии, даже при наличии развернутой картины РД до момента развития ИИ, на основании тщательного анализа клинико-лабораторно-инструментальных данных РД при ИИ диагностирована в 64,9% случаях. Так, в зависимости от функционального состояния почек все больные с ИИ (n=302) были разделены на 2 основные группы: 1 группа (РД+) – 196 (64,9%) больных ИИ с наличием РД и 2 группа (РД-) – 106 (35,1%) пациентов ИИ без сопутствующей РД.

В зависимости от патогенетических подтипов ИИ, РД наиболее часто встречалась при АТИ (41,3%) и ЛИ (39,8%), а в 5,6% случаев при КИ, причина которого не была установлена (RR=1,98; AtP=0; OR=2,04; EF=49,6). Хотя церебральное поражение во всех случаях, независимо от подтипа, периода ИИ и наличия РД, находилось в КБ, при РД+ ишемический очаг в

1,76 раза чаще, чем при РД-, локализовался в ВББ (25%; RR=1,77; АtP=0,02; OR=2,02; EF=43,4).

В группе пациентов с наличием РД жалобы на головную боль предъявляли в 1,54 раза чаще, на общую слабость – в 1,17 раза, тошноту и рвоту – в 1,8 раза, на одышку, боли в области сердца и поясницы – в 3,18; 2,3 и 1,45 раза чаще, чем в группе без РД. Наиболее специфичными почечными симптомами явились отеки (65,3%), особенно на лице, под нижними веками, по утрам, а также нарушения мочеиспускания (77-54,7%): олигоурия (32,6-0,9%), полиурия (23,5-15,1%), никтурия, иногда дизурия (до 9,7%), которые отмечались в 7,68 и 1,41 раза чаще, чем в группе без РД.

Анализ ФР ИИ в зависимости от наличия или отсутствия РД показал, что возраст старше 70 лет (40,3%; RR=2,85; АtP=0,24; OR=4,10; EF=64,9), женский пол (51,5%; RR=2,37; АtP=0,33; OR=3,84; EF=57,9), длительная тяжелая АГ (67,3%; RR=1,25; АtP=0,37; OR=1,77; EF=20,2), выраженный системный атеросклероз (34,7%; RR=1,36; АtP=0,06; OR=1,55; EF=26,6), СД (24%; RR=1,34; АtP=0; OR=1,44; EF=25,3) и патология сердца (29,1%; RR=1,14; АtP=0; OR=1,20; EF=12,4) являлись ФР церебро-ренальной дисфункции при ИИ.

В анамнезе больных ИИ на фоне РД были ТИА (32,1%; RR=1,89; АtP=0,10; OR=2,3; EF=47,2), гипертонические кризы, малые инфаркты и признаки сосудистой деменции (18,4%; RR=1,62; АtP=0; OR=1,8; EF=38,4). Вследствие частой встречаемости ЛИ и ГБ в группе РД+, для этих больных были характерны общемозговые симптомы (98,9%) и лакунарные синдромы (12,7%). Во многих случаях, независимо от подтипа, периода ИИ и наличия РД, инсульт развивался медленно, чаще во время или после ночного сна.

Отличительным в невростатусе больных в группе РД+ оказалось преобладание тазовых расстройств (25%; RR=3,79; АtP=0,13; OR=4,71; EF=73,6), атаксии (89,3%; RR=1,31; АtP=0,60; OR=3,94; EF=23,9), бульбарного или псевдобульбарного синдрома (19,9%; RR=2,64; АtP=0,03; OR=3,0; EF=62,1), а также когнитивных нарушений (95,9%; RR=1,05; АtP=0,62; OR=2,2; EF=4,6). Другие очаговые неврологические симптомы, составившие ядро клинической картины ИИ, такие как двигательные, чувствительные нарушения, расстройства функции ЧМН и афазии, встречались в обеих группах РД+ и РД- почти с одинаковой частотой.

Степень тяжести и выраженности неврологического дефицита по шкалам инсульта у больных с ИИ в зависимости от наличия РД показало отсутствие достоверных отличий по баллам. Состояние больных ИИ на фоне РД по шкалам инсульта в целом было статистически незначимо тяжелее, чем в отсутствие РД. Соответственно, в группе РД+ чаще отмечались нарушения сознания (40,8%; RR=1,66; АtP=0,16; OR=2,12; EF=39,9), в основном оглушение и сопор – 1,79 и 1,51 раза больше, чем в группе РД-. При этом, частота тяжелых инсультов с комой не имела статистически значимой разницы.

Подъем АД в дебюте ИИ наблюдался у 219 (72,5%) больных, чаще в группе РД+. Средние значения САД и ДАД у всех больных составили: САД справа - 152,32±24,94 мм рт.ст., САД слева - 148,18±26,60 мм рт.ст.и ДАД

справа - $90,53 \pm 10,65$ мм рт. ст., ДАД слева - $88,98 \pm 7,59$ мм рт. ст. Максимальное повышение САД и ДАД отмечалось у больных с ЛИ (240/140 мм рт. ст.), что связано с предшествующей тяжелой ГБ при этом подтипе. Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий в уровне САД и значениях ЧСС у пациентов с РД+ и РД-, при наличии РД отмечался некоторый подъем уровня ДАД практически во всех подтипах и периодах заболевания, особенно в утреннее время суток, что, в свою очередь, является ФР развития сердечно-сосудистых осложнений и может влиять на исход ИИ.

В лабораторных показателях крови в группе РД+ отмечалось снижение уровня калия, натрия и кальция в сыворотке крови. Группа РД+ характеризовалась дислипидемией (61,7%; RR=1,49; АtP=0,35; OR=2,3; EF=32,8), что в 1,5 раза чаще, чем в группе без РД; уремией (24,5%) и гиперкреатинемией (13,3%). Анемия выявлена в 2 раза чаще у больных без ренальных нарушений (11,2%; RR=1,98; АtP=0; OR=2,11; EF=49,6). Гипергликемия наблюдалась у 11,6% пациентов с СД, из них чаще в группе РД+ (13,3%; RR=1,56; АtP=0; OR=1,65; EF=36,0). Активация свертывающей системы наблюдалась у более 34,7% больных ИИ, не отличаясь по частоте от группы РД-.

В показателях мочи преобладали МАУ как в целом у больных ИИ (48%), так в группе РД+ (68,9%), протеинурия – 20,2% и 31,1%, что в 7,33 и 31,1 раза чаще, чем в группе без РД, соответственно. У больных без РД МАУ встречалась в 9,4% случаев и носила транзиторный характер. Лейкоцитурия встречалась в 44,4% случаев при РД+. Микрогематурия наблюдалась у 46,9% и 35% больных ИИ с и без наличия РД, незначительная (до 10-15 в поле зрения) – у 90 (45,9%) больных, умеренная (30-50 в поле зрения) – у 1% пациентов с РД+. У 28,8% больных ИИ наблюдалась гиперуробилиногенурия, почти одинаково при РД+ (29,6%) и РД- (27,3%), свидетельствующая о развивающейся гемолитической анемии. У 11,6% больных ИИ наблюдалась кетонурия (слабо положительная реакция), свидетельствующая о нарушении липидного обмена.

У пациентов с ИИ установлено существенное увеличение экскреции альбумина с мочой, которое происходит с возрастом и может являться маркером ЭД. Значительно повышенная альбуминурия (макроальбуминурия или А3 очень высокая степень) встречалась у 20,2% пациентов ИИ, все они были из группы РД+ (31,1%). А2 или высокая степень или микроальбуминурия (30-299 мг/г) встречалась у 43,4% больных ИИ, из них у 61,7% больных из группы РД+ и 9,4% пациентов из группы РД-, т.е. в 6,46 раза чаще, чем в группе без ренальных нарушений. Оптимальная или незначительное повышение (нормоальбуминурия) (<30 мг/г) отмечалась у 36,4% больных ИИ, из которых 7,1% пациентов – из группы РД+ и 90,6% – из группы РД-, т.е. в 12,76 раза чаще, чем с РД+. Существенное повышение экскреции альбумина с мочой у пациентов ИИ происходило на фоне АГ, которая могла усугублять поражение почек.

Далее у всех пациентов ИИ анализировали значения СКФ_{СКД-ЕРІ} (мл/мин/1,73 м²) в зависимости от подтипов ИИ, пола и распределяли по категориям СКФ и стадиям ХБП. Высокая или оптимальная СКФ (С1; ≥ 90)

отмечалась в целом у 55,9% (n=169) больных, чаще с АТИ (63,9%). Снижение СКФ отмечалось у 44,1% (n=133) больных, в основном с ЛИ, КЭИ и КИ (все из группы РД+). Из них 33,8% (n=102) имели незначительное снижение СКФ (С2; 60-89), практически одинаково при всех подтипах. Умеренное снижение СКФ (С3а; 45-59) выявлено у 21 (6,9%) больных ИИ, больше при ДУП (9,1%) и КЭИ (8,1%), в то время как 4 (1,3%) больных ИИ имели существенное ее снижение (С3б; 30-44), половина из них были с КИ (14,3%). Резкое снижение СКФ (С4; 15-29) и почечная недостаточность (С5; <15) выявлены у 6 (2,0%) больных ИИ с одинаковой частотой (1,0%), при этом чаще при КИ (7,1%) и ЛИ (1,7%), соответственно. Снижение СКФ чаще отмечалось у женщин с ИИ (80,9±20,44), в основном с ЛИ (78,2±22,23) и КИ (58,3±16,66). У мужчин средние значения СКФ были в пределах нормы. Несмотря на то, что одним из основных критериев диагностики РД является снижение СКФ, у 32,1% больных в группе РД+ выявлены оптимальные значения СКФ, что позволяет сделать заключение, что для детекции РД у данной категории больных помимо расчета СКФ следует обращать внимание и на другие маркеры почечного поражения (альбуминурия, отношение А/Кр или АСР, гиперкреатинемия, уремия), изменения осадка мочи, электролитные нарушения, структурные и морфологические изменения и др., а также на данные УЗИ почек.

Манифестации РД при различных подтипах ИИ были разные. Так, по сравнению с другими подтипами, ЛИ характеризовался наибольшим числом проявлений РД в виде незначительного снижения СКФ, МАУ (50%), протеинурии (22%), лейкоцитурии (37,3%) и гематурии (46,6%). При КЭИ чаще отмечались более значимое снижение СКФ (но в пределах С2-С3а), уремия (24,3%) и гиперкреатинемия (16,2%). При ДУП выявлены МАУ (54,5%) и гематурия (54,5%). Меньше всего вариантов РД установлено при АТИ. Наибольшее число клинических вариантов РД обнаружено при КИ: более значимое снижение СКФ, уремия (42,8%), гиперкреатинемия (28,6%), протеинурия (21,4%), гематурия (57,1%).

Следовательно, РД при ИИ – это гетерогенный синдром ухудшения функции почек, клинические манифестации которого варьируют при различных гетерогенных подтипах ИИ. Больше всего манифестаций РД обнаружено при ЛИ, меньше всего при АТИ. Однако, самое максимальное число признаков и вариантов РД встречалось при КИ, т.е. ИИ неустановленного генеза. Видимо, основную роль в развитии РД у больных ИИ играет ГБ и другая неизвестная причина, помимо сердечной патологии и атеросклероза, требующая тщательного диагностического поиска. Возможно, неизвестная причина ИИ обусловлена сочетанием нескольких ФР, в связи с чем нам не удалось обнаружить из них доминирующий фактор.

В зависимости от периодов ИИ, маркеры РД чаще всего диагностировались в острейшем и позднем восстановительном периодах, а также в периоде стойких остаточных явлений в виде альбуминурии, протеинурии, незначительного снижения СКФ и почечной недостаточности. Из 196 больных из группы РД+ у 143 пациентов (что составило 73% в группе

РД+ и 47,3% по отношению к общему числу больных ИИ) признаки РД появились в первые 20 дней от начала ИИ, в то время как у оставшейся части больных (n=53; 27% и 17,5%, соответственно) – в более позднем периоде, при этом максимально через 1 год – у 28 (14,3% и 9,3%) больных ИИ, через 3 года – у 17 (8,7% и 5,6%) пациентов.

Ранние признаки ухудшения функции почек включали олигоурию, анурию, иногда полиурию, дизурию, отеки, подъем АД, особенно ДАД, плохо поддающийся коррекции, гиперкреатининемию, снижение СКФ, альбуминурию, протеинурию, эритроцитурию, лейкоцитурию. При неадекватной коррекции острая РД переходила в хроническую форму и могла продолжаться в течение всей жизни больного. Причинами ранней РД были церебральные осложнения (57,9%) (отек головного мозга, обширный инфаркт, стволовой инсульт, вторичная ишемия, центральный постинсультный болевой синдром, нарушения сознания, выраженный неврологический дефицит, геморрагическая трансформация), сердечно-сосудистые осложнения (34,8%) (острая декомпенсация ХСН, резкое снижение САД), внепочечные инфекции (24,8%) (пневмония), мочевиная инфекция (19,9%), интоксикация (10,6%) (алкогольная, гипергликемия, гипертермия) и неизвестная причина (6%).

Признаки позднего ухудшения функции почек включали полиурию, особенно при СД, дизурию, олигоурию, латентно протекающие, однако, достоверно влияющие на исход ИИ и ухудшающие прогноз. Причины поздней РД включали сердечно-сосудистые нарушения (72,8%), ятрогению (25,8%) (полипрагмазия и нерациональное использование препаратов), обострение мочевиной инфекции (21,5%), внепочечные инфекции, интоксикации (8,3%) и неизвестную причину (4%). Следовательно, у больных ИИ можно выделить раннее (острое) (в течение первых 20 дней от начала ИИ) и позднее (хроническое) ухудшение функции почек.

Итак, церебральные и сердечно-сосудистые осложнения, а также лекарственное поражение почек явились основными причинами ухудшения функции почек при ИИ. При этом, если причинами острой РД на первый план выходили церебральные осложнения ИИ, то в более позднем периоде основными причинами РД явились экстрацеребральные нарушения.

Методы определения маркеров РД при ИИ показали высокую чувствительность для МАУ (68,9%) и среднюю для СКФ $89 \leq 60$ (52%), однако довольно высокую специфичность для незначительного и значительного снижения СКФ (99,1%), уремии (99,1%), гиперкреатининемии (99,1%), протеинурии (98,2%), МАУ (90,6%). Точность методов оказалась высокой для МАУ (76,5%), незначительного снижения СКФ (68,6%), средней – для уремии (56,6%) и протеинурии (55,1%).

Следующим этапом исследований явилось изучение патогенетической роли ЭД и процесса неоангиогенеза на примере нитроксид- и эндотелинпродуцирующей функций сосудистого эндотелия, маркеров холинэргической системы и ангиогенеза у больных с ИИ в зависимости от

патогенетических подтипов и наличия РД. В проспективное исследование вошли 78 больных, поступивших в острейшем и остром периоде ИИ.

Исследования показали существенные различия в значениях маркеров ЭД и ангиогенеза в сыворотке крови больных с ИИ и при его основных подтипах в остром периоде. Уровень NO достоверно снижался в 1,56 раза, свидетельствуя о выраженном нарушении дилатационных свойств сосудистой стенки. В то же время, значение вазоконстриктора ЭТ-1 статистически значимо возрастало в 4 раза. Уровень фактора неангиогенеза VEGF A в сыворотке крови статистически значимо возрастал в 1,4 раза. Содержание АХЭ в крови снижалось в 1,25 раза, свидетельствуя о дефиците холинэргической системы при ИИ. При этом, в зависимости от основных подтипов ИИ, выявлено достоверное снижение уровня NO и АХЭ при АТИ соответственно на 34,7 и 18,1%, при ЛИ – на 36,7 и 20,4% и наиболее выражено при КЭИ – на 41,2 и 23,3% относительно контроля. Было установлено значительное повышение уровня ЭТ-1 при КЭИ (на 82,8%) и при АТИ (на 79,5%), тогда как при ЛИ отмечалось менее выраженное его повышение (на 48,1%). Экспрессия VEGF также зависела от подтипа ИИ: если при АТИ мы наблюдали достоверное увеличение уровня VEGF на 43,1%, несколько меньше при ЛИ – на 25,3%, то наиболее выраженное повышение было отмечено при КЭИ – на 69,7% относительно контроля.

В зависимости от степени тяжести ИИ значения маркеров ЭД имели однонаправленный характер: чем тяжелее инсульт, тем ниже уровень NO и АХЭ и выше уровень ЭТ-1, особенно на фоне системного атеросклероза, ГБ, сердечной патологии и СД. Значения этих маркеров не доходили до контрольных значений во все периоды наблюдения и при всех подтипах ИИ. Несколько разноречивыми оказались показатели VEGF: повышение на 37,6; 47,3 и 33,3%, соответственно при легком, среднетяжелом и тяжелом течении ИИ. Видимо, если повышенный уровень ЭТ-1 говорил нам об его отрицательном эффекте, то гиперэкспрессия VEGF являлась защитным механизмом, который был исходно снижен при тяжелом состоянии больных с ИИ.

Нами было проанализировано содержание NO, АХЭ, ЭТ-1 и VEGF у больных с ИИ по половым и возрастным группам. Проведенный анализ показал, что в исследуемой выборке пациентов с ИИ концентрации этих показателей были более вариабельны в возрасте от 60 лет и старше, по сравнению с группой больных в возрасте 40-59 лет и контролем, а также у мужчин.

Анализ маркеров ЭД и ангиогенеза у больных ИИ в зависимости от наличия РД продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы в группах РД+ и РД-. Лишь оставалось статистически незначимо повышенным значение ЭТ-1 и пониженным значение VEGF в группе РД+.

Корреляционный анализ показал прямую положительную сильную связь между АХЭ и NO ($r=0,732$ при РД+ и $r=0,747$ при РД-), очень сильную связь между ЭТ-1 и VEGF при РД- ($r=0,804$) и умеренную положительную связь между ЭТ-1 и VEGF при РД+ ($r=0,415$). Выявлены отрицательные слабые связи между ЭТ-1 и NO ($r=-0,092$ при РД+ и $r=-0,235$ при РД-), ЭТ-1 и АХЭ ($r=-0,396$ при РД+ и $r=-0,290$ при РД-), а также слабая отрицательная связь

между VEGF и АХЭ при РД+ ($r=-0,055$) и средние отрицательные связи между VEGF и NO ($r=-0,336$) и VEGF и АХЭ ($r=-0,534$) при РД-.

Между маркерами ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ выявлены очень слабые связи: положительные – между уровнем VEGF и баллами по Скандинавской шкале ($r=0,307$), СКФ ($r=0,320$), отрицательные – между АХЭ и лейкоцитурией ($r=-0,279$), эритроцитурией и NO ($r=-0,241$), АХЭ ($r=-0,308$), VEGF ($r=-0,429$) и положительные с ЭТ-1 ($r=0,283$), что свидетельствует о важной роли ЭД в повреждении почечных клубочков.

Методы определения маркеров ЭД и ангиогенеза при ИИ показали высокую чувствительность (97,7%), среднюю точность (55%), но низкую специфичность (2,8%) для выше исследованных биохимических показателей.

В четвертой главе «**Механизмы развития ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте**» диссертации проанализированы частота встречаемости различных сопутствующих заболеваний и основных ФР у больных ИИ в зависимости от исследуемых подтипов и наличия РД в сравнительном аспекте.

Основными этиологическими факторами ИИ явились ГБ (68%), ее сочетание с атеросклерозом (44%), СД (42%) и патология сердца (23%). 10% больных ИИ имели более 4-х этиологических ФР. При этом, основным этиологическим ФР для развития АТИ явился атеросклероз (85,2%), для ЛИ – ГБ (97,4%) и для КЭИ – патология сердца (94,6%). Среди ФР развития инсульта одним из главных явился стресс (57,6%), чаще у мужчин. При ИИ на фоне РД значимыми оказались гиперлипидемия (атеросклероз) у 75,5% (OR=1,33), наличие СД более 5 лет у 15,8% (OR=2,30) и патология сердца у 29,1% больных (OR=1,20), а также длительность основного заболевания, приведшего к инсульту, более 5 лет у 81,1% (OR=1,9), что подтверждает роль основного ФР в нарастании тяжелых структурных изменений сосудистой стенки, тромбообразования и РД, устанавливает связь между длительностью основного ФР и частотой развития ангио-церебро-ренальной дисфункции. Постоянный и длительный прием препаратов для лечения основного и сопутствующих заболеваний также явился ФР развития РД при ИИ у 80,6% больных (OR=1,9), что, возможно, свидетельствует о лекарственном поражении почек до развития инсульта. Эти ФР чаще встречались у женщин, что указывает на их постоянную коррекцию до развития инсульта.

На основании полученных взаимосвязей нами представлена схема механизма развития ангио-церебро-ренального континуума при ИИ, в патогенезе которого ЭД выступает в качестве первого звена.

Для оценки степени риска развития ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ разработаны диагностические критерии: 1) возраст (старше 70 лет); 2) пол (женский); 3) основные ФР (АГ, атеросклероз, СД); 4) дополнительные ФР (ТИА в анамнезе, патология сердца высокого риска, малые инсульты, гипертонические кризы, курение); 5) гемодинамические показатели (величины САД и ДАД); 6) степень тяжести инсульта по шкалам (Гусева-Скворцовой, Глазго и др.); 7) факторы почечных нарушений, из которых ишемическое повреждение почки более 3-х месяцев; СКФ менее 60

мл/мин/1,73 м² более 3-х месяцев, с наличием повреждения почки или без него; лабораторные маркеры повреждения почки: со стороны крови (уровень креатинина, мочевины, калия в сыворотке крови); в моче – эритроцитурия, лейкоцитурия, МАУ, протеинурия; изменения морфологии органа (по данным УЗИ) – формируют более стойкую и необратимую РД при ИИ, требующей постоянного длительного мониторинга и лечения.

Для определения степени тяжести и прогнозирования ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ и удобства использования в медицинской практике разработана «Программа для определения степени тяжести и прогнозирования ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ» (свидетельство на ЭВМ программу № DGU 03786 от 13.06.2016 г.), в которой указаны все вышеуказанные диагностические критерии с определением низкого, среднего и высокого риска развития ангио-церебро-ренальной дисфункции и степени ее тяжести. Был разработан способ прогнозирования исхода мозгового инсульта (патент на изобретение № IAP 05589 от 25.04.2018 г.), с помощью которого можно определить благоприятный или неблагоприятный для жизни прогноз, или риск развития ранних и поздних осложнений, учитывая определенные значения белка в моче и степень тяжести неврологического дефицита.

Используя метод нормирования интенсивных показателей (НИП) Е. Н. Шигана, основанный на вероятностном методе Байеса, была разработана модель прогнозирования повторного ИИ, включающая прогностические матрицы по изученным данным анамнеза, клинической симптоматики и общего содержания сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов в сыворотке крови больных ИИ с РД. Был выделен возможный диапазон риска, а также поддиапазоны, разделенные на 3 интервала: слабая вероятность – благоприятный прогноз, средняя вероятность – внимание, высокая вероятность – неблагоприятный прогноз. Так, определились пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и группы риска возникновения ИИ (заявка на патент на изобретение № IAP 20170503 от 24.11.2017 г.). На основании клинико-неврологического и нефрологического обследования создано изобретение по способу диагностики ангио-церебро-ренальной дисфункции у больных с ИИ (заявка № IAP 20180109 от 15.03.2018 г.).

В пятой главе **«Экспериментальное обоснование развития ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте и оценка эффективности фармакотерапии»** приведены результаты экспериментально-морфологических исследований, проведенных с целью обоснования ангио-церебро-ренального континуума при ИИ и целесообразности проведения нейропротективной фармакотерапии.

Проведенные исследования показали, что неврологические нарушения без лечения были более выраженными к 7-м суткам эксперимента (в среднем 10,6 баллов по шкале Mc Graw). На фоне лечения динамика невротатуса была положительной практически у всех животных, особенно на фоне лечения холина альфосцератом и тивортином.

На 7-й день моделирования ЭИИ у крыс в сыворотке крови резко возрастал уровень ЭТ-1, достоверно превышая показатели контрольных животных в 3 раза. Содержание VEGF A также достоверно возрастало, превышая значения контрольных крыс в 2,87 раза. Полученные результаты свидетельствуют о развитии ЭД при ИИ с активацией неоангиогенеза у экспериментальных животных. Фармакотерапия сукцинасомом, тивортином и холина альфосцератом в течение 7 дней приводила к некоторому снижению уровня ЭТ-1 относительно значений нелеченной группы животных, однако его значения все еще достоверно превышали показатели контрольной группы крыс в 2,51; 2 и 2,47 раза, соответственно. В то же время, содержание VEGF A более выражено снижалось относительно показателей нелеченной группы крыс в 1,65; 2,26 и 1,93 раза, хотя все еще превышало контрольные значения в 1,74; 1,27 и 1,48 раза, соответственно препаратам.

Исследование РД у экспериментальных животных показало, что степени отклонения уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови и значений СКФ по формуле Шварца в целом были незначительные. Первоначально прослеживалась лишь тенденция к повышению уровня мочевины в 1,54 раза и незначительному снижению СКФ в 1,11 раз относительно контроля. Анализы мочи крыс указывали на развитие протеинурии (повышение в 3,3 раза), МАУ (в 1,86 раза), креатининурии (в 2,03 раза). Также наблюдались снижение суточного диуреза, лейкоцитурия и гематурия у крыс с ЭИИ. Фармакотерапия уменьшала выраженность этих изменений, особенно при применении тивортина и холина альфосцерата.

Проведенные морфологические исследования показали, что изменения в головном мозге затрагивали в основном отдельные нейроны и сосуды, укладываясь в общепринятую морфологическую картину ЭИИ. В головном мозге крыс с 1-х суток ЭИИ наблюдались полиморфные изменения нервных клеток, отек мозговой ткани и сосудисто-дисциркуляторные изменения. Наблюдались признаки ЭД в виде утолщения стенок сосудов за счет отека и разрыхления эндотелия и базальной мембраны с образованием светлой отечной зоны в периваскулярной зоне, сужения сосудов, неравномерного сосудистого полнокровия с застоем крови в сосудах микроциркуляторного русла. В последующие сроки ОЦИ нарастали деструктивно-некротические изменения, как в нервных, так и в глиальных клетках с развитием в области очага инфаркта ответных воспалительно-регенераторных реакций. Эти патоморфологические изменения полностью формировались к 7-м суткам. Фармакотерапия цито- и нейропротекторами не только способствовала репаративной регенерации, индукции мозговой пластичности, нейрогенеза и коллатерального спраутинга, но и стимулировала процесс неоангиогенеза через 3 суток, обеспечивая высокий уровень ростового фактора в ткани и активный процесс неоангиогенеза до 7 суток после ежедневного введения, что проявлялось как биохимически, так морфологически. Наиболее эффективными в этом плане оказались тивортин и холина альфосцерат.

Морфологические изменения почек при ЭИИ указывали на картину нефросклероза. Наиболее типичны изменения в сосудах, тубуло-

интерстициальном аппарате. С 1-х суток ЭИИ выявлялись повреждение гломерулула, гипертрофия клубочков, диффузная пролиферация мезангиальных клеток, инфильтраты в проксимальных и дистальных канальцах, круглоклеточная инфильтрация в капсуле Шумлянско-Боумана, разъедание базальных мембран канальцев, клубочка с попаданием инфильтрата в провизорное пространство капсулы. Все это убедительно доказывает участие иммунологических механизмов в повреждении почек, помимо сосудисто-гемодинамических факторов. В эти же сроки отмечалась вазодилатация капилляров клубочка с агрегацией эритроцитов по типу «монетных столбиков», что свидетельствует о нарушении реологии крови в сосудистой системе, в частности в микроциркуляторном русле. К 7-м суткам ЭИИ отмечалось полное исчезновение гломерулула и замещение его фибрином, у 70% животных наблюдалась картина острого шокогенного поражения почек (шоковая почка), сопровождающаяся нарушением кровоснабжения, ишемией почек с последующим некрозом эпителия почечных канальцев и развитием уремии. Проведенная фармакотерапия препаратами с антигипоксическим, противоишемическим, нейропротективным действием оказывала лишь незначительное влияние на сосудисто-гемодинамические показатели почек, не влияя на иммуно-воспалительные процессы. Из них наиболее эффективными оказались тивортин и холина альфосцерат.

Таким образом, эксперименты подтверждают наличие четких ангио-церебро-ренальных взаимосвязей и схожесть морфоструктурных нарушений в ткани головного мозга и почек при ЭИИ у крыс, обусловленных гемодинамическими нарушениями и ЭД. ЭИИ и гипоксия краткосрочно стимулируют неоангиогенез, но пагубно влияют на почки. Клубочковая гиперфилтрация, уремия, гиперкреатининемия, МАУ, протеинурия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, склероз интерстиция почек могут служить клинико-морфологическими маркерами развития РД при ИИ, что доказано экспериментально. Полученные результаты позволили сформулировать гипотезу о механизме действия изученных препаратов на ангио-церебро-ренальную дисфункцию при ИИ и разработать способ лечения острого ИИ в эксперименте (заявка на патент на изобретение № IAP 20160352 от 04.09.2016 г.).

В шестой главе **«Возможности фармакологической коррекции ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте»** представлены результаты влияния проведенного лечения на изученные показатели ангио-церебро-ренальной дисфункции у больных с ИИ. Фармакотерапию больных с ИИ, включавшую базисную и специфическую терапию, проводили с учетом периода, подтипа, тяжести ИИ и наличия сопутствующих заболеваний.

Изучение объективной неврологической симптоматики показало, что по сравнению с сукцинасомом, включение холина альфосцерата или тивортина в ТТ было наиболее эффективным в уменьшении двигательных, чувствительных, речевых, координаторных, менингеальных (снижение

ригидности затылочных мышц), зрительных и мнестических нарушений. Максимальная эффективность всех препаратов по шкалам инсульта была зарегистрирована при тяжелых (КЭИ) или изначально легких состояниях (ЛИ) в сравнении с ТТ. Переносимость всех препаратов была хорошей у 100% больных даже при длительном применении. В отдельных случаях, при применении холина альфосцерата в остром периоде у 25% отмечались тошнота, 1% – рвота, 10% – подъем АД, 2% – головная боль. При применении тивортина в 32,2% случаев отмечалось резкое снижение САД и ДАД, у тех, кто получал антигипертензивную терапию. При применении сукцинасола в 30% случаев возникала тошнота, метеоризм, диспепсия и сухость во рту; у 15% появлялся металлический привкус во рту, ощущения жара во всем теле, першение в горле и возникновение чувства «жара» и «нехватки воздуха». Эти эффекты были дозозависимыми и возникали чаще при быстром внутривенном вливании препарата, проходили самостоятельно, при снижении дозы или применении симптоматической терапии.

В процессе лечения исследованными препаратами показана положительная динамика регресса функциональных показателей почек и ЭД. В плане восстановления ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ наиболее эффективными оказались холина альфосцерат и тивортин за счет противоишемического, антигипоксического, нейропротективного, репаративного и проангиогенного действий, что доказано как экспериментально, так клинически. Учитывая высокий риск развития ангио-церебро-ренальной дисфункции, больных с ИИ обязательно следует скринировать на ренальные нарушения в динамике, а в программу лечения и ведения таких пациентов рекомендуется включить консультацию нефролога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клинико-неврологическое и нефрологическое обследование больных с ИИ в 64,9% случаев выявило вовлечение почек в патологический процесс, особенно при локализации очага в ВББ (OR=2,02). Наибольший пик РД отмечался в острейшем и остром, а также позднем восстановительном и периоде стойких остаточных явлений, при этом ИИ характеризовался более тяжелым течением по шкалам инсульта с преобладанием тазовых расстройств (OR=4,71), атаксии (OR=3,94), бульбарного или псевдобульбарного синдрома (OR=3,0), когнитивных нарушений (OR=2,2). Прогностически значимыми маркерами РД при ИИ явились МАУ и снижение СКФ. Относительный риск развития РД высокий при КИ (OR=2,04), АТИ (OR=1,12) и ЛИ (OR=1,09), а клинические манифестации максимально выражены при КИ и ЛИ, меньше всего при АТИ.

2. Основными факторами риска развития ангио-церебро-ренальной дисфункции при ИИ явились возраст старше 70 лет (OR=4,10), женский пол (OR=3,84), СД (OR=1,44-2,30), наличие в анамнезе ТИА (OR=2,3), 5-летняя и более длительность заболевания, приведшего к ИИ (OR=1,9), эпизоды гипертонических кризов, малых инсультов, сосудистой деменции (OR=1,8),

тяжелая ГБ (OR=1,77), выраженный системный атеросклероз (OR=1,55) и патология сердца (OR=1,20).

3. Основными причинами ухудшения функции почек при ИИ явились церебральные и сердечно-сосудистые осложнения, а также лекарственное поражение почек. При этом, причинами острой РД на первый план выходили церебральные осложнения ИИ, а в более позднем периоде основными причинами ухудшения функции почек явились экстрацеребральные нарушения. Признаками раннего нарушения функции почек при ИИ явились нарушение мочевыделения, отеки, плохо поддающийся коррекции подъем АД (особенно ДАД), гиперкреатининемия, снижение СКФ, альбуминурия, протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия. Ранние признаки появлялись с 1-го дня инсульта и манифестировали в течение последующих 20 дней. Признаками позднего ухудшения функции почек явились латентно протекающие заболевания почек, достоверно влияющие на исход ИИ и ухудшающие прогноз для жизни больного.

4. Дисфункция эндотелия при ИИ проявлялась снижением уровня NO, резким увеличением ЭТ-1 и VEGF на фоне дефицита холинэргической системы. ЭД, холинэргический дефицит и процесс неоангиогенеза наиболее выражены у пациентов с АТИ и КЭИ. Установлены слабые положительные связи между уровнем VEGF и баллами по Скандинавской шкале ($r=0,307$), СКФ ($r=0,320$), слабые отрицательные связи между эритроцитурией с NO ($r=-0,241$), АХЭ ($r=-0,308$), VEGF ($r=-0,429$) и положительные с ЭТ-1 ($r=0,283$), что свидетельствует о важной роли ЭД в повреждении почечных клубочков.

5. Модель фокальной ОЦИ проявлялась гиперэкспрессией ЭТ-1 и VEGF. Продолжительная ишемия мозга и гемодинамические нарушения приводили к необратимым очаговым изменениям в нервной ткани, затрагивающим как кору головного мозга, так и подкорковые структуры, а также пагубно влияли на почки, приводя в конечном итоге к нефросклерозу. Морфологические исследования головного мозга и почек при ЭИИ у крыс доказали существование ангио-церебро-ренальных взаимосвязей, обусловленных гемодинамическими нарушениями и дисфункцией эндотелия. Учитывая вторичность и опосредованность повреждения почек при ЭИИ, ангио-церебро-ренальная дисфункция при ЭИИ может быть обусловлена нарушением центральной регуляции их функции, сосудисто-гемодинамическими нарушениями и системным воспалительным ответом.

6. Фармакотерапия ЭИИ сукциназолом, в особенности тивортином и холина альфосцератом, уменьшала выраженность ЭД и запускала каскад неоангиогенеза с последующим антигипоксическим, противоишемическим, нейропротективным и репаративным действием в головном мозге. В почках они оказывали незначительное влияние лишь на сосудисто-гемодинамические показатели.

7. У больных с ИИ включение исследованных препаратов в традиционную терапию в определенной степени корригировало ангио-церебро-ренальную дисфункцию, что патогенетически обосновывает их применение в клинической практике.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

RASULOVA KHURSHIDAKHON ABDUBORIYEVNA

**ANGIO-CEREBRO-RENAL DYSFUNCTION IN ISCHEMIC STROKE:
PROGNOSTICATION, DIAGNOSIS, TREATMENT**

14.00.13. – Neurology, 14.00.05 – Internal diseases

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

TASHKENT – 2018

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No B2017.1.DSc/Tib82.

The doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the websites of the Scientific Council (www.timpe.uz) and «ZiyoNet» information and education portal (www.ziyo.net).

Scientific consultants: **Madjidova Yakutkhon Nabievna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Daminov Botir Turgunpulatovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Mirdjuraev Elbek Mirshavkatovich**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Djurabekova Aziza Takhirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Sabirov Maksud Atabayevich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Institute of Neurosciences and Physiology, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg (Sweden).**

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

The doctoral (DSc) dissertation can be reviewed at the Information Resource Centre of the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education (is registered under No. ____ (Address: 51, Parkent street, Tashkent, 100007, Uzbekistan. Tel./Fax: (+99871) 268-17-44).

The abstract of the dissertation is distributed on « ____ » _____ 2018.
(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2018).

H.A. Akilov
Chairman of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.N. Ubaydullaeva
Scientific Secretary of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, PhD, Associate Professor

B.G. Gafurov
Chairman of the Scientific Seminar at the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The purpose of research is clinical-neurological, nephrological and experimental study with development of criteria for prediction and diagnosis of angio-cerebral-renal dysfunction in ischemic stroke (IS) and optimization of therapeutic tactics.

The tasks of research work:

to conduct clinical-neurological, neurophysiological, nephrological and laboratory-instrumental examinations with severity assessment with study of frequency and clinical manifestations of renal dysfunction (RD) in patients with IS, depending on its subtypes;

to conduct retrospective analysis of history cases of IS patients with study of risk factors, background and associated diseases in order to determine the risk of development of cerebro-renal dysfunction in IS;

to analyze the mechanism of formation of renal dysfunction in IS with detailed study of the causes and signs of renal dysfunction;

to study angiogenesis and endothelial dysfunction (ED) factors (the levels of NO products, acetylcholinesterase, VEGF, ET-1) in blood serum of patients with comparative correlation analysis between their levels in different IS subtypes in dynamics;

to study angiogenesis and ED factors, morphofunctional state of kidneys and brain before and after treatment with different metabolics and cytoprotectors on experimental model of acute focal cerebral ischemia;

to monitor renal functional status in IS patients based on serum creatinine, urea levels, glomerular filtration rate (GFR), protein and albumin excretion in dynamics of treatment;

on the basis of systematization of obtained results of clinical, experimental and immunohistochemical studies to develop diagnostic and prognostic criteria, as well as schemes for the treatment of IS, taking into account angio-cerebral-renal dysfunction.

The object of research: 302 patients with IS in acutest, acute, early and late recovery periods, as well as at the period of residual consequences, 50 patients with discirculatory encephalopathy (DE); 84 white mongrel rats with experimental ischemic stroke (EIS).

The scientific novelty of research is that the following important results with independent significance have been obtained for the first time:

there were developed clinical-diagnostic criteria for pathogenetic subtypes of IS, depending on gender, age, vascular pool, severity degree and presence of RD;

there were revealed the frequency and structure of renal impairments in IS, depending on pathogenetic subtypes, vascular pool and disease periods;

there were determined risk factors and clinical-laboratory manifestations of RD in IS, depending on its subtypes, severity and hemodynamic parameters by calculating the relative (RR) and attributable risks (AtP), odds ratio (OR) and etiological fraction (EF);

there were proved significant markers of angio-cerebro-renal dysfunction in IS, established GFR values and categories (CKD stages) in IS patients, depending on disease subtypes and periods;

there was offered classification of RD in IS, which divides RD into early (acute) and late (chronic) impairment of renal function in accordance with IS periods, were found their signs and causes;

in example of nitroxide and endothelin-producing functions of vascular endothelium, cholinergic system marker and VEGF there was proved the pathogenetic role of ED and neoangiogenesis process in IS patients, depending on pathogenetic subtypes, severity, age, gender, and presence of RD;

there was deciphered the mechanism of interrelation and development of angio-cerebro-renal continuum in IS, were developed criteria for diagnosis and prediction;

there were revealed clear signs of neoangiogenesis and ED in connection with pathomorphostructural changes in brain and kidneys of rats with EIS in dynamics and on the background of pharmacotherapy;

there was justified the scheme of mechanism of action of cyto- and neuro-protection with succinasol, tivortin and choline alfoscerate on angio-cerebro-renal dysfunction in EIS model and was proved their efficacy in patients with IS.

Implementation of the research results. Based on the thesis results on prognostication, diagnosis, treatment of angio-cerebro-renal dysfunction in IS:

Invention Patent of the Agency of Intellectual Property of the RUz «Method of differential diagnosis for pathogenic subtypes of IS» (No.IAP 04956, 22.09.2014) was obtained. As a result, it allowed diagnosing IS subtypes and improving the tactics of their differentiated therapy;

Invention Patent «Method of prognostication of stroke outcome» (No.IAP 05589, 25.04.2018) was obtained. As a result, it contributed to prognostication of the course and outcomes of stroke, reduction of early mortality and improvement of the quality of patients' life;

Methodical recommendations «Optimization of method of differential diagnosis for pathogenic subtypes of IS» and «Diagnosis and prognostication of angio-cerebro-renal dysfunction in IS» were approved (Conclusion of Ministry of Public Health of RUz No.8n-d/32 from 10.10.2017).

The results on prognostication, diagnosis, and treatment of IS, considering angio-cerebro-renal dysfunction, were implemented into the practice of Khorezm regional multiprofiled medical center, Urgench medical unit, Kagan medical unit of Bukhara region, Andijan branch of Republican Scientific Center of Emergency Medical Care, Republican clinical hospital No.2 of Tashkent city, as well as into the educational process of Tashkent Pediatric Medical Institute and Tashkent Medical Academy (Conclusion of Ministry of Public Health of RUz No.8n-z/47 from 06.04.2018).

The structure and scope of dissertation. The dissertation is in Russian language and consists of introduction, 5 chapters of own studies, conclusions, practical recommendations, references, supplements, 48 tables and 61 figures. The volume of thesis is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Расулова Х. А. Способ дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта. Патент на изобретение № IAP 04956, дата приоритета 27.06.2011 г., дата получения 22.09.2014 г. – Изобретения. Офиц. Бюллетень АИС РУз. – 31.10.2014. – №10 (162). – С. 40.

2. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Я. Н. Способ прогнозирования исхода мозгового инсульта. Патент на изобретение № IAP 05589, дата приоритета 16.05.2014 г., дата получения 25.04.2018 г. – Изобретения. Офиц. Бюллетень АИС РУз. – 31.05.2018. – №5 (46).

3. Расулова Х. А. Программа для определения степени тяжести и прогнозирования ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте. Свидетельство на продукт ЭВМ № DGU 03786 от 13.06.2016 г. – Офиц. Бюллетень АИС РУз. – 29.07.2016. – №7 (183). – С. 135.

4. Расулова Х. А. Холинэргическая нейромедиация при патогенетических подтипах ишемического инсульта // Неврология. – Т., 2010. – № 3. – С. 22-23 (14.00.00; 4).

5. Расулова Х. А. Особенности холинэргической нейромедиации при ишемических инсультах в зависимости от их патогенетической гетерогенности // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 3 (41). – С. 55-59.

6. Маджидова Ё. Н., Сагатов Д. Р., Расулова Х. А., Иноятова Ф. Х. Нарушение сфингомиелинового цикла в тканях головного мозга при экспериментальной ишемии головного мозга // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 2 (40). – С. 42-46.

7. Расулова Х. А. Некоторые молекулярные механизмы развития ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. – 2013. – Том 19, №3 (75). – С. 22-29.

8. Расулова Х. А. Нарушение обмена оксида азота при ишемическом инсульте в зависимости от его патогенетических подтипов // Медицинский альманах. – Москва, 2013. – №1 (25). – С. 111-114.

9. Rasulova H. A. Risk factors in different stroke subtypes (Tashkent hospital based study) // Вестник ТМА. – Т., 2013. – №3. – С. 120-128 (14.00.00; 13).

10. Даминов Б. Т., Расулова Х. А. Использование сети Интернет для поиска научных медицинских журналов // Медицинский журнал Узбекистана. – Т., 2014. – №2. – С. 165-170 (14.00.00; 5).

11. Расулова Х. А. Патогенетические механизмы дисфункции эндотелия и холинэргической системы при ишемическом инсульте // Журнал теоретической и клинической медицины. – Т., 2014. – №4. – С. 26-31 (14.00.00; 4).

12. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Ё. Н. Церебро-кардио-ренальный континуум при ишемическом инсульте // Медицинский журнал Узбекистана. – Т., 2014. – №4. – С. 72-75 (14.00.00; 5).

13. Азизова Р. Б., Расулова Х. А. Клинико-нейрофизиологические особенности постинсультной эпилепсии // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Т., 2014. – №3. – С.60-64 (14.00.00; 17).

14. Rasulova Kh. A. Preliminary findings of Tashkent hospital based study of risk factors for different ischemic stroke subtypes // European Medical, Health and Pharmaceutical Journal. – Prague, 2014. – Vol. 7 (2). – P. 26-33 (14.00.00; 2).

15. Расулова Х. А., Даминов Б. Т. Современный и перспективный путь к неврологии и нефрологии формата “П4” в аспекте церебро-ренальных взаимоотношений // Терапевтический вестник Узбекистана. – Т., 2015. – №1. – С. 42-47 (14.00.00; 7).

16. Rasulova H. A., Usmanov S. A., Khanova M. N., Abulova M. M., Janikulova M. A., Rahmonov B. J., Hudoyberdiev J. A. Ilgari o'tkazilgan antigipertenziv davoning insult rivojlanishi, uning turi, kechishi va yakuni bilan bog'liqligi // Вестник ТМА. – Т., 2015. – №1. – С. 130-131 (14.00.00; 13).

17. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Ё. Н., Иноятова Ф. Х. Применение отечественного полифункционального инфузионного раствора сукцинасол в клинической практике // Неврология. – Т., 2015. – №3 (63). – С. 42-44 (14.00.00; 4).

18. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Я. Н. Является ли протеинурия независимым предиктором неблагоприятного исхода после тромболитической терапии при ишемическом инсульте? // Вестник ТМА. – Т., 2015. – №4. – С. 7-10 (14.00.00; 13).

19. Расулова Х. А. Норма ва патологияда ангиогенез. Томирлар ўсишининг эндотелиал омилининг роли // Педиатрия. – Т., 2016. – №1. – С. 143-146 (14.00.00; 16).

20. Расулова Х. А. Дисбаланс между маркерами вазодилатирующей и вазоконстрикторной функций эндотелия при ишемическом инсульте // Вестник ТМА. – Т., 2016. – №3. – С. 102-105 (14.00.00; 13).

21. Расулова Х. А. Ангиогенез в норме и патологии. Роль эндотелиального фактора роста сосудов // Неврология. – Т., 2016. – №3. – С. 47-49 (14.00.00; 4).

22. Расулова Х. А., Муротов О. У., Чиниева М. И., Икрамова С. Х. Изучение структурно-функциональных механизмов развития морфогистологических изменений на различных моделях экспериментальной ишемии головного мозга // Узбекский биологический журнал. – Т., 2016. – №3. – С. 16-22 (14.00.00; 5).

23. Rasulova Kh. A., Daminov B. T., Chiniyeva M. I. Morphological changes in kidneys after experimental acute brain ischemia in rats // European Science Review. – Austria, 2016. – №7-8. – P. 150-154 (14.00.00; 19) (GIF – 0,211).

24. Расулова Х. А., Эгамбердиева Д. А., Абдувалиев А. А. Взаимосвязь почечной и эндотелиальной дисфункции при экспериментальном

ишемическом инсульте и возможности фармакологической коррекции // Вестник ТМА. – Т., 2016. – С. 90-91 (14.00.00; 13).

25. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Ё. Н. Влияние фармакотерапии на функцию почек и эндотелия сосудов при экспериментальном ишемическом инсульте // Неврология. – Т., 2017. – №4 (72). – С. 6-9 (14.00.00; 4).

II Бўлим (II часть; II part)

26. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Я. Н., Ходжаева Д. Т., Расулова Х. А., Чиниева М. И. Способ лечения острого ишемического инсульта в эксперименте. Заявка на патент на изобретение №IAP 20160352 от 04.09.2016 г.- Изобретения. Офиц. Бюллетень АИС РУз. – №12 (200). – С. 15.

27. Чиниева М. И., Расулова Х. А., Нугманова У. Т. Способ приготовления микроскопических препаратов. Заявка на патент на изобретение № IAP 20160484 от 17.11.2016 г. – Изобретения. Офиц. Бюллетень АИС РУз. – 29.12.2017. - №12 (200). – С. 15-16.

28. Расулова Х. А., Даминов Б. Т. Способ прогнозирования повторного ишемического инсульта. – Заявка на патент на изобретение № IAP 20170503 от 24.11.2017 г. – Изобретения. Офиц. Бюллетень АИС РУз. – 28.02.2018. - №2 (202). – С. 12-13.

29. Расулова Х. А., Даминов Б. Т. Способ диагностики ангио-церебро-ренальной дисфункции у больных с ишемическим инсультом. – Заявка на патент на изобретение № IAP 20180109 от 15.03.2018 г.

30. Маджидова Ё. Н., Расулова Х. А. Ишемический инсульт (инфаркт мозга): клиника, диагностика, лечение: Руководство. – Ташкент: ТМА, ООО «Abu Matbuot-Konsalt», 2011. – 232 с.

31. Расулова Х. А., Усманова Д. Д. Оптимизация метода дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта: Метод. рекомендации. – Т., ТашПМИ: «Наврўз», 2015. – 36 с.

32. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Я. Н., Иноятова Ф. Х. Диагностика и прогнозирование ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте: Метод. рекомендации. – Т., ТашПМИ, 2016. – 54 с.

33. Sagatov D. R., Rasulova H. A., Madjidova Y. N. Morphological insight into new opportunities using Bcl-2 and P53 in studies of neurotrophicity, neuroprotection and neuroplasticity in brain ischemia // International Journal of Applied and Fundamental Research. – Germany, 2010. – № 4. – P. 31-38.

34. Маджидова Ё. Н., Расулова Х. А., Зиявитдинов Ж. Ф. Особенности аминокислотного состава цереброспинальной жидкости и сыворотки крови у больных с острым ишемическим инсультом // Атмосфера. Нервные болезни. – Москва, 2010. – № 4. – С. 23-26.

35. Расулова Х. А. Особенности клинического течения патогенетических подтипов ишемического инсульта на фоне нарушения обмена оксида азота // Всероссийский журнал научных публикаций. – Москва, 2011. – С. 78-81.

36. Sagatov D., Rasulova K., Madjidova Y. Risk factors and prognosis of ischemic stroke in young patients in Uzbekistan // *Medical and Health Science Journal*. – Prague, Czech Republic, 2011. – Vol. 5. – P. 16-22.

37. Rasulova H. A., Sagatov D. R., Madjidova Y. N. Biochemical markers of brain damage in acute ischemic stroke // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. – Germany, 2011. – № 1. – P. 24-26.

38. Rasulova Kh. A., Daminov B. T., Madjidova Y. N. Proteinuria as an independent predictor of unfavorable outcome after intravenous thrombolysis in ischaemic stroke // *National Journal of Neurology (Milli Nevrologiya Jurnalı)*. – Baku, Azerbaijan, 2014. – №2 (6). – P. 10-15.

39. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Я. Н., Иноятова Ф. Х., Дададжанов Ш. Н., Ким И. Г. Применение отечественного полифункционального инфузионного раствора сукцинасол в клинической практике // *National Journal of Neurology (Milli Nevrologiya Jurnalı)*. – Baku, Azerbaijan, 2015. – №2 (8). – P. 37-41.

40. Расулова Х. А. Влияние холина альфосцерат на маркеры эндотелиальной дисфункции и холинэргической трансмиссии при различных подтипах ишемического инсульта // *Вестник КазНМУ*. – Алматы, Казахстан, 2015. – №2. – С. 446-449.

41. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Чиниева М. И. Морфологический статус почек при ишемическом инсульте в эксперименте // *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. – Москва, 2016. – №30. – С. 55-62.

42. Rasulova X. A., Daminov B. T., Usta-Azizova D. A. Nevrologiya va nefrologiya sohasiga yo'naltirilgan grant loyihasida talabalar ishtiroki orqali ularning bilim va klinik fikrlash darajasini oshirish // «Замонавий технологияларни ўқув жараёнида қўлланилиши» Республика ўқув-услугий конференцияси. – Ташкент, 2016. – С. 125-127.

43. Расулова Х. А. Сурункали толиқишнинг давоси борми? // *Сихат-саломатлик*. – Ташкент, 2016. – №5. – С. 16-17.

44. Расулова Х. А., Ханова М. Н. Повышение эффективности знаний студентов по дисциплине «Неврология» путем использования методов проблемного обучения // «Замонавий технологияларни ўқув жараёнида қўлланилиши» Республика ўқув-услугий конференцияси. – Ташкент, 2016. – С. 236-238.

45. Расулова Х. А. Морфологический статус почек при ишемическом инсульте в эксперименте // *Сибирское медицинское обозрение (Красноярск, Россия)*. – 2017. – №1. – С. 54-59.

46. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Ё. Н. Влияние фармакотерапии на функцию почек и эндотелия сосудов при экспериментальном ишемическом инсульте // *National Journal of Neurology (Milli Nevrologiya Jurnalı)*. – Baku, Azerbaijan, 2017. – Спец. выпуск. – С. 67-73.

47. Расулова Х. А. Инсульт ва буйраклар фаолияти // *Сихат-саломатлик*. – Ташкент, 2017. – №5. – С. 6-7.

48. Rasulova Kh. A. Biochemical markers of brain damage in acute ischemic stroke // *International Journal of Stroke*. – Vol. 5, Suppl. 2. – Proceed. of World Stroke Congress, 13-16 October, 2010, Seoul (Korea). – PO10236.

49. Расулова Х. А. Особенности холинергической нейромедиации при ишемических инсультах в зависимости от их патогенетической гетерогенности // *Неврология*. – Ташкент. – 2010. – № 4: Матер. V съезда неврологов Узбекистана (10 декабря). – С. 114-115.

50. Расулова Х. А., Маджидова Ё. Н. Клиническая эффективность холинэргического препарата глиатилин при острых ишемических инсультах в зависимости от их патогенетических подтипов // *Неврология*. – Ташкент. – 2010. – № 4: Матер. V съезда неврологов Узбекистана (10 декабря). – С. 115-116.

51. Rasulova Kh. A. Neuroprotection in acute ischemic stroke depending on its pathogenetic subtypes // *XXth World Congress of Neurology (WCN)*. – Marrakesh (Morocco), November 12-17, 2011. – P. 179. (Poster 127).

52. Rasulova Kh. A. Free amino acids concentrations in intracerebral haemorrhage vs. brain ischemia // *XXth World Congress of Neurology (WCN)*. – Marrakesh (Morocco), November 12-17, 2011. – P. 183. (Poster 164).

53. Rasulova Kh. A. Some molecular mechanisms of development of ischemic stroke // *Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds*. – Tashkent-Bukhara, November 21-23, 2013. – P. 67.

54. Rasulova Kh. A. Importance of Abu Ali Ibn Sina's works for development of neurology and psychology // *Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds*. – Tashkent-Bukhara, November 21-23, 2013. – P. 146.

55. Расулова Х. А. Ишемический инсульт у молодых: факторы риска и прогнозирование // «Педиатриянинг долзарб муаммолари» Республ. науч.-практич. конф. – Ташкент, 4 декабря, 2013. – С. 163-164.

56. Rasulova Kh. A. Correlation between endothelial dysfunction and cholinesterase activity in different ischemic stroke subtypes // «Ёш олимлар кунлари. Тиббиётнинг долзарб масалалари» III илмий-амалий анжуман материаллари. – Ташкент, 16 апреля, 2014. – С.128-129.

57. Rasulova Kh. A. Preliminary findings of Tashkent hospital based study of risk factors for different ischemic stroke subtypes // «Ёш олимлар кунлари. Тиббиётнинг долзарб масалалари» III илмий-амалий анжуман материаллари. – Ташкент, 16 апреля, 2014. – С.129-130.

58. Rasulova Kh. A., Rasulova M. A., Shashkina L. M. Clinical features of recovery stage of stroke in children // «Ёш олимлар кунлари. Тиббиётнинг долзарб масалалари» III илмий-амалий анжуман материаллари. – Ташкент, 16 апреля, 2014. – С. 130-131.

59. Rasulova Kh. A., Daminov B. T. Cerebro-renal dysfunction after cardioembolic ischemic stroke // *Неврология*. – №2 (58). – Материалы V съезда неврологов Узбекистана, 22-23 мая, 2014. – С. 71.

60. Расулова Х. А., Азизова Р. Б. Эпилептические манифестации отдаленных последствий инсультов // *Неврология*. – №2 (58). – Материалы V съезда неврологов Узбекистана, 22-23 мая, 2014. – С. 84-85.

61. Rasulova Kh. A., Rakhimbaeva G. S., Azizova R. B. Epilepsy impairs long-term functional outcome after different stroke subtypes // Joint Congress of European Neurology. – Istanbul (Turkey), 31 May-3 June, 2014. – Posters EP2243 and PP2053.

62. Rasulova K. Tashkent hospital based study of risk factors for different ischemic stroke subtypes // International Journal of Stroke. – 9th World Stroke Congress. – Istanbul (Turkey), 22-25 October, 2014. – P. 282.

63. Rasulova K. Correlation between endothelial dysfunction and cholinesterase activity in different ischemic stroke subtypes // International Journal of Stroke. – 9th World Stroke Congress. – Istanbul (Turkey), 22-25 October, 2014. – P. 186.

64. Rasulova K., Madjidova Y., Daminov B. Cerebro-renal dysfunction in ischemic stroke patients with cardiogenic embolism // International Journal of Stroke. – 9th World Stroke Congress. – Istanbul (Turkey), 22-25 October, 2014. – P. 201.

65. Rasulova Kh. A. Risk factors of different ischemic stroke subtypes // Узбекистон терапия ахборотномаси. – 2014. – №4. – С. 33.

66. Rasulova Kh. A. Relationship between nitric oxide and cholinesterase activity in different ischemic stroke subtypes // Узбекистон терапия ахборотномаси. – 2014. – №4. – С. 33-34.

67. Rasulova Kh. A., Daminov B. T., Madjidova Y. N. Cerebro-renal dysfunction in ischemic stroke patients with cardiogenic embolism // Узбекистон терапия ахборотномаси. – 2014. – №4. – С. 32-33.

68. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Я. Н., Иноятова Ф. Х. Ангио-церебро-ренальная дисфункция при ишемическом инсульте и эффективность L-аргинина // Узбекистон терапия ахборотномаси. – 2014. – №4. – С. 222-223.

69. Расулова Х. А., Усманов С. А., Ханова М. Н., Абулова М. М., Джаникулова М. А., Худойбердиев Ж. А., Хамраев А. Ш., Рахмонов Б. Ж. Эффективность препарата L-аргинина для коррекции эндотелиальной дисфункции и почечно-мозговых нарушений при ишемическом инсульте // «Актуальные проблемы ХПС» Материалы конф. молодых ученых, посв. памяти акад. Юнусова С.Ю. – Ташкент, 12 марта, 2015. – С. 200.

70. Расулова Х. А., Усманов С. А., Ханова М. Н., Абулова М. М., Джаникулова М. А., Худойбердиев Ж. А., Хамраев А. Ш., Рахмонов Б. Ж. Анализ белка в моче для прогнозирования исхода мозгового инсульта // «Актуальные проблемы ХПС» Материалы конф. молодых ученых, посв. памяти акад. Юнусова С.Ю. – Ташкент, 12 марта, 2015. – С. 201.

71. Расулова Х. А., Абулова М. М. Дифференциальная диагностика патогенетических подтипов ишемического инсульта // «Кексаларни эъзозлаш йилига» бағишланган талабалар илмий жамиятининг 43-илмий-амалий анжумани. – Ташкент, 16 апреля, 2015. – С. 23-24.

72. Расулова Х. А., Джаникулова М. А. Клинические особенности постинсультной эпилепсии // «Кексаларни эъзозлаш йилига» бағишланган

талабалар илмий жамиятининг 43-илмий-амалий анжумани. – Ташкент, 16 апреля, 2015. – С. 84-85.

73. Расулова Х. А., Рахмонов Б. Ж. Оптимизация терапии острого ишемического инсульта // «Кексаларни эъзозлаш йилига» бағишланган талабалар илмий жамиятининг 43-илмий-амалий анжумани. – Ташкент, 16 апреля, 2015. – С. 185-186.

74. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Я. Н. Способ прогнозирования исхода мозгового инсульта // Материалы науч.-практич. конф. с конкурсом молодых ученых «Инфекции, иммунитет и фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». – Ташкент, 1 мая, 2015. – С. 72-73.

75. Расулова Х. А. Способ дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта // Материалы науч.-практич. конф. с конкурсом молодых ученых «Инфекции, иммунитет и фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». – Ташкент, 1 мая, 2015. – С. 73-74.

76. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Я. Н. Анализ протеинурии как метод прогнозирования исхода мозгового инсульта // Неврология. Материалы науч.-практич. конф. «Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у взрослых и у детей в современных условиях». – Ташкент, 26 мая, 2015. – № 2 (62). – С. 63.

77. Rasulova Kh. A. The study of vascular endothelial growth factor in ischemic stroke // Неврология. Материалы науч.-практич. конф. «Диагностика и лечение заболеваний нервной системы у взрослых и у детей в современных условиях». – Ташкент, 26 мая, 2015. – № 2 (62). – С. 72.

78. Rasulova Kh. A. Correlation between nitric oxide and cholinesterase levels in blood serum of patients with ischemic stroke // European Journal of Neurology. – 1st Congress of the European Academy of Neurology. – Berlin (Germany), June 20-23, 2015. – Vol.22 (suppl.1). – P3103. – P. 324.

79. Rasulova K., Inoyatova F., Madjidova Y., Daminov B. Vascular endothelial growth factor as marker of angiogenesis in ischemic stroke // European Journal of Neurology. – 1st Congress of the European Academy of Neurology. – Berlin (Germany), June 20-23, 2015. – Vol. 22 (suppl. 1). – F3095. – P. 728.

80. Rasulova K., Daminov B., Madjidova Y. Analysis of proteinuria as a method of prognostication of stroke outcome // European Journal of Neurology. – 1st Congress of the European Academy of Neurology. – Berlin (Germany), June 20-23, 2015. – Vol. 22 (suppl. 1). – F3096. – P. 728.

81. Rasulova K., Daminov B., Madjidova Y. Cerebro-cardio-renal dysfunction in ischemic stroke patients // European Journal of Neurology. – 1st Congress of the European Academy of Neurology. – Berlin (Germany), June 20-23, 2015. – Vol. 22 (suppl. 1). – F3097. – P. 729.

82. Rasulova Kh. A., Madjidova Y. N., Daminov B. T., Inoyatova F. Kh. Angiogenic mediator vascular endothelial growth factor in ischemic stroke // 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – Antalya (Turkey), October 1-4, 2015. – PP. 37. – P. 107.

83. Расулова Х. А. Морфологический статус почек при ишемическом инсульте в эксперименте // Республиканская научно-практическая конференция «Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари». – Ташкент, 14 апреля, 2016. – С. 40-41.

84. Расулова Х. А., Даминов Б. Т., Маджидова Я. Н. Способ прогнозирования исхода мозгового инсульта // Каталог IX Республиканской ярмарки инновационных идей, технологий и проектов. – Ташкент, 11-13 мая, 2016. – С. 166-167.

85. Даминов Б. Т., Расулова Х. А. Нарушение почечной и эндотелиальной функций при экспериментальном ишемическом инсульте // Матер. конф. анестезиологов и реаниматологов Узбекистана «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии». – Бухара, 28-29 апреля, 2016. – С. 118-119.

86. Расулова Х. А., Даминов Б. Т. Эндотелиальная дисфункция при экспериментальном ишемическом инсульте и оценка влияния фармакотерапии // Матер. конф. анестезиологов и реаниматологов Узбекистана «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии». – Бухара, 28-29 апреля, 2016. – С. 154-155.

87. Расулова Х. А. Диагностика и прогнозирование ангио-церебро-ренальной дисфункции при ишемическом инсульте // Матер. Республ. науч.-практич. конф. «Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари»– Ташкент, 18 апреля, 2017. – С. 121-122.

88. Расулова Х. А., Расулова З. А. Сравнительный анализ психологического статуса ухаживающих за больными с эпилепсией и инсультом // «Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари» Республ. науч.-практич. конф. – Ташкент, 18 апреля, 2017. – С. 122-124.

89. Rasulova Kh. A. Mechanisms of neoangiogenesis in the brain of rats with experimental ischemic stroke // XII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – Tashkent, September 7-8, 2017. – P. 70.

90. Rasulova Kh. Diagnosis and prognosis of angio-cerebro-renal dysfunction in ischemic stroke // 47th European Brain & Behavior Society Meeting Abstracts Book. – Bilbao (Spain), September 8-11, 2017. – P. 116.

91. Rasulova K. Morphological studies of angiogenesis and cerebro-renal changes in experimental ischemic stroke // Journal of the Neurological Sciences. – 15 October, 2017. – Vol. 381, Suppl. – P. 984.

92. Rasulova K. Diagnosis and prognostication of angio-cerebro-renal dysfunction in ischemic stroke // Journal of the Neurological Sciences. – 15 October, 2017. – Vol. 381, Suppl. – P. 984.

93. Rasulova K. Risk factors for angio-cerebro-renal dysfunction in ischemic stroke // Journal of the Neurological Sciences. – 15 October, 2017. – Vol. 381, Suppl. – P. 984-985.

94. Rasulova K., Daminov B., Madjidova Y. Clinical manifestations of renal dysfunction in ischemic stroke depending on its pathogenic heterogeneity // Journal of the Neurological Sciences. – 15 October, 2017. – Vol. 381, Suppl. – P. 985.

Автореферат «Тил ва адабиёт таълими» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди (16.05.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 17.05.2018 йил.
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 4,2. Адади: 100. Буюртма: № 174.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.