

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Тиб.17.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**АБДУЛЛАЕВ ШЕРЗОД САЙДУЛЛАЕВИЧ**

**ТУРЛИ ХИЛДАГИ НЕФРОПАТИЯЛАРДА КАРДИОРЕНАЛ  
МУНОСАБАТЛАРНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА ТАШХИСЛАШ ҲАМДА  
УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ ЙЎЛЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ - 2016**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской диссертации**  
**Contents of the abstract of doctoral dissertation**

Абдуллаев Шерзод Сайдуллаевич Турли хилдаги нефропатияларда кардиоренал муносабатларни прогнозлаш ва ташхислаш ҳамда уларни коррекция қилиш йўллари.....	3
Абдуллаев Шерзод Сайдуллаевич Прогнозирование и диагностика кардиоренальных взаимоотношений при различных формах нефропатии и пути их коррекции .....	29
Abdullaev Sherzod Saydullaevich Forecasting and diagnostics of cardiorenal relations in various forms of nephropathy and ways of their correction .....	55
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works .....	79

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2013.Тиб.17.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**АБДУЛЛАЕВ ШЕРЗОД САЙДУЛЛАЕВИЧ**

**ТУРЛИ ХИЛДАГИ НЕФРОПАТИЯЛАРДА КАРДИОРЕНАЛ  
МУНОСАБАТЛАРНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА ТАШХИСЛАШ ҲАМДА  
УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ ЙЎЛЛАРИ**

**14.00.05 – Ички касалликлар  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ - 2016**

**Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.06.2015/В2015.2.Тиб.669 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.  
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифаси [www.tma.uz](http://www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим тармоғида [www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz) манзилига жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:** **Даминов Ботир Тургунпулатович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Kim Soon Bae**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
(Корея Республикаси)  
**Margus Lember**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
(Эстония)  
**Ҳамраев Абдор Асрарович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** «Fundación Jiménez Díaz» илмий-тадқиқот институти  
(Испания)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.17.02 рақамли Илмий кенгашнинг «\_\_\_»\_\_\_\_\_2016 й. соат \_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Ўзбекистон, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mai.ru](mailto:tta2005@mai.ru)).

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида № \_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган, диссертация билан Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел.: (+99871) 150-78-25).

Диссертация автореферати 2016 йил «\_\_\_»\_\_\_\_\_да тарқатилди.

(2016 йил \_\_\_\_\_ даги № \_\_\_ рақамли реестр баённомаси

**А.Г.Гадаев**  
Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**М.Ш.Каримов**  
Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

**А.Л.Аляви**  
Фан доктори илмий даражасини берувчи  
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар  
раиси, т.ф.д., профессор

## КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳонда сўнги йилларда сурункали буйрак касалликлари (СБК) профилактикаси, ташхиси, ва даволаш сифатини оширишга алоҳида эътибор берилмоқда. Жаҳоннинг етакчи илмий марказлари маълумотларига кўра дунё бўйича катта ёшли аҳолида буйрак коптокчалари филтрацияси тезлигининг 60мл/дақиқадан паст ҳолати умумий популяциянинг 5 фоизини ташкил қилади. Кардиоренал ўзаро алоқалар қандли диабет (ҚД), артериал гипертензия, тарқок атеросклероз каби кенг тарқалган касалликларнинг умумий популяциясида юрак-томирлар тизими (ЮТТ) ва буйраклар жароҳатларининг юзага келиши ва ривожланишининг умумий механизмлари билан белгиланади<sup>1</sup>.

Мамлакатимизда мустақиллик йилларида соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш шароитида, жумладан буйрак касалликлари профилактикаси, ташхиси ва даволаш сифатини ошириш юзасидан кенг қамровли мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян натижаларга эришилди.

Жаҳон миқёсида диабетик ва нодиабетик этиологияли сурункали буйрак касалликларида кардиоренал алоқалар бузилишига олиб келувчи хавф омилларини аниқлаш ва уларни даволашнинг самарали йўллари ишлаб чиқишга катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада амалга оширилаётган тадбирлар таркибида, жумладан қуйидаги масалаларни илмий асослаш муҳим вазифалардан ҳисобланади: артериал гипертензия билан кечувчи турли этиологияли СБКда беморларнинг суткалик АБ профили кечишининг ўзига хос хусусиятларини таққослаш ва буйрак дисфункциясининг ривожланишида уларнинг аҳамиятини аниқлаш; турли этиологияли СБК билан оғриган беморларда клиник-анамнестик маълумотлар асосида юрак-томир асоратлари (ЮТА)нинг муҳим омили сифатида чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ)нинг ривожланиш хавф омили ва кардиоренал ўзаро алоқалар бузилишларининг хавф омилларини аниқлаш; турли этиологияли СБК билан оғриган беморларда эпросартан ва лерканидипиннинг АБнинг суткалик профили, юракнинг эхогеометрик кўрсаткичлари ҳамда буйракнинг функционал ҳолатига таъсирини қиёсий баҳолаш ҳамда чап қоринчанинг структур-функционал ҳолатини баҳолаш йўли билан юракнинг эхогеометрик, АБСМ кўрсаткичлари ва буйрак дисфункцияси даражаси орасидаги бўлиши мумкин бўлган корреляцион алоқаларни аниқлаш. Шунингдек, ЧҚГ ривожланишининг ноанъанавий хавф омиллари, жумладан диабетик ва нодиабетик этиологияли сурункали буйрак касалликлари натижасида юзага келадиган ЮТТ асоратларига олиб келувчи хавф омилларининг чуқур тадқиқи асосида тегишли хулосаларни асослаш муҳимдир. Шу жиҳатдан ҳам мазкур тадқиқот мавзуси долзарблиги билан изоҳланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652 сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаш-

---

<sup>1</sup>Folan L. A., Tuttle K. R. Diabetic nephropathy: Implications for renal and cardiovascular outcomes // Minerva Medical. 2012. P. 385-394.

тириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга оид бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.<sup>1</sup>

СБКнинг диализгача бўлган давридаги беморларда кардиоренал муносабатлар, шунингдек диабетик нефропатия билан оғриган беморларда кардиоренал муносабатларни эрта ташхислаш ва даволаш бўйича олиб борилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан University of Bologna (Италия), Université de Bordeaux Segalen (Франция), Kidney Institute, «University of Kansas» (АҚШ), Adelaide and Meath Hospital (Ирландия), Spire Leeds Hospital (Буюк Британия), Renal Medicine «Boston Medical Center» (АҚШ), Division of Nephrology, Henry-Dunant Hospital (Греция), «University Medical Center of Groningen» (Голландия), Республика нефрология илмий-амалий маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларни эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш юзасидан олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасидада қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: умумий популяциядаги беморларга нисбатан гемодиализ олувчи беморларда ЮТАнинг бир неча баробар юқорилиги аниқланган (University of Bologna, Италия); буйрак функцияларининг эрта субклиник бузилишлари ЮТА ва ўлим кўрсаткичлари, шунингдек, юрак-томир касалликлари билан оғриган беморларда қайта асоратларни ривожланишининг бевосита хавф омиллари эканлиги аниқланган (University of Kansas, АҚШ); СБК мавжуд беморларда юрак қон-томир асоратларига олиб келувчи хавф омилларини ўз вақтида бартараф этиш СБЕ ривожланишининг секинлашувига олиб келиши исбот-ланган (Adelaide and Meath Hospital, Ирландия).

Дунёда СБКни эрта аниқлаш ва даволаш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: турли этиологияли СБКни замонавий ташхислаш ва даволаш схемаларини ишлаб чиқиш; сурункали буйрак касалликларининг юрак қон-томир асоратларига олиб келиши мумкин бўлган омилларини (АБ, МАУ, КФТни пасайиши) бартараф этиш; бузилган кардиоренал муносабатларни ўз вақтида қайта тиклаш ва шу йўл билан СБК билан оғриган беморларнинг гемодиализгача

---

<sup>1</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи K-DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Am. J. Kidney. Dis. - 2004. - Vol. 43. - P. 1-90; De Zeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. Journal of Am Society Nephrol 2006; 17 (8): 2100 – 2105; Joshi V, Mooppil N, Lim J. Prevalence and risk factors of un-detected proteinuria in an elderly South-East Asian population. Nephrology 2006; 11: 347–354; Peterson J., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 123. P. 754–762. ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

бўлган вақтини узайтириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёнинг қатор мамлакатларида СБКни даволаш ва ташхислаш борасида олиб борилган тадқиқотлар ва эришилган ютуқларга қарамай, гипертензия ва диабет буйрак функциялари бузилиши ҳамда терминал буйрак етишмовчилиги (ТБЕ) ривожланишининг асосий предикторлари бўлиб қолмоқда. National High Blood Pressure Education Program ишчи гуруҳ маълумотлари бўйича АҚШда 1992 – 1997 йилларда диабет ва АГ туфайли ТБЕ билан оғриган беморлар сони 200% ва 150%га ошган, шу билан бир вақтда гипертензиянинг бошқа асоратлари – миокард инфаркти ва инсульт учрашининг тезлиги 25% га пасайган, бунда систолик ва диастолик АБ ва буйрак дисфункцияси частотаси орасида бевосита боғлиқлик аниқланган<sup>1</sup>.

СБКни эрта аниқлаш, тўғри ташхислаш, юзага келиши мумкин бўлган юрак қон-томир асоратларининг олдини олиш ва уларни даволаш усулларини такомиллаштириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш кўрсаткичларига салмоқли ҳисса қўшган олимлар сифатида Х.И.Янбаева, Р.А.Каценович, А.Л.Аляви, Б.Т.Даминов, Р.А.Карабаева, А.Г.Гадаев, А.К.Зуфаров ва бошқаларнинг илмий изланишларини кўрсатиш мумкин.

Кўп сонли тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар натижаларини умумлаштирган Perry ва унинг ҳаммуалифларининг маълумотлари бўйича систолик артериал босим (САБ) 165 дан 180 мм сим.уст.гача бўлган ҳолда ТБЕнинг ривожланиш хавфи 2,8 марта, САБ >180 мм сим.уст.дан юқори бўлган ҳолда эса 7,6 марта ошганлиги аниқланган<sup>2</sup>.

Юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, сурункали буйрак касалликларида юрак қон-томир тизимидаги асоратларни олдини олиш ва даволаш замонавий нефрологиянинг муҳим вазифаларидан бири ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасининг 01.070070 «Турли патологик ҳолатлар ривожланишида патогенетик механизмлар ўзгаришининг ўзига хослиги ва оптимал фармакотерапия схемаларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** диабетик ва нодиабетик этиологияли сурункали буйрак касалликларида кардиоренал алоқалар бузилишига олиб келувчи хавф омилларини аниқлаш ҳамда уларни самарали даволаш йўллари ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

турли этиологияли СБК билан оғриган беморларда клиник-анамнестик маълумотларни ўрганиш асосида ЮТАнинг муҳим омили сифатида ЧҚГнинг ривожланиш хавф омили ва кардиоренал ўзаро алоқалар бузилишларининг

<sup>1</sup> National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on hypertension and chronic renal failure // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 151. P. 1280-1287.

<sup>2</sup> Perry H., Miller P., Fornoff J. et al. Early predictors of 15-year end stage renal disease in hypertensive patients // Hypertension. - 2008. - Vol. 25. - P. 587-594.

хавф омилларини аниқлаш;

артериал гипертензия билан кечувчи турли этиологияли СБКда беморларнинг суткалик АБ профили кечишининг ўзига хос хусусиятларини таққослаш ва буйрак дисфункциясининг ривожланишида уларнинг аҳамиятини аниқлаш;

турли этиологияли СБК билан оғриган беморларда чап қоринчанинг структур-функционал ҳолатини баҳолаш йўли билан юракнинг эхогеометрик, АБСМ кўрсаткичлари ва буйрак дисфункцияси даражаси орасидаги бўлиши мумкин бўлган корреляцион алоқаларни аниқлаш;

турли этиологияли СБК билан оғриган беморларда эпросартан ва лерканидипиннинг АБнинг суткалик профили, юракнинг эхогеометрик кўрсаткичлари ҳамда буйракнинг функционал ҳолатига таъсирини қиёсий баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** турли генезли нефропатия билан асоратланган III босқичдаги сурункали буйрак касаллиги билан оғриган 217 бемордан иборат.

**Тадқиқотнинг предмети** турли генезли нефропатиялар, жумладан диабетик нефропатия, сурункали гломерулонефрит, сурункали пиелонефрит ва буйрак поликистози.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертацияда умумқабул қилинган клиник-функционал, биокимёвий, АБнинг суткалик мониторинги, эхокардиографик текширувлар ва олинган натижаларни статистик қайта ишлаш каби замонавий тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотининг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор турли этиологияли СБК билан оғриган беморларда ЧҚГ, унинг турли геометрик моделларини шаклланишига олиб келувчи асосий хавф омиллари ва кардиоренал алоқалар бузилишларининг сабаблари аниқланган;

илк бор диабетик ва нодиабетик этиологияли АГ билан III босқичдаги СБК билан оғриган беморларда АБнинг суткалик профили кечишининг ўзига хослиги ҳамда чап қоринчанинг структур-функционал ва буйракнинг функционал ҳолатидаги бузилишлар аниқланган;

СБК билан оғриган беморларда микроальбуминурия ва КФТни аниқлаш орқали нефропатия ривожланишининг патогенетик жиҳатдан протеинурик ва нопротеинурик зарарланиш йўллари исботланган;

турли этиологияли СБКни комплекс даволашда ангиотензин II рецептори блокатори бўлмиш эпросартаннинг кальций каналлари блокатори лерканидипинга нисбатан кўпроқ нефропротектив ва антиремоделлашув таъсирга эга эканлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** қуйидагилардан иборат:

III босқичдаги СБКлари билан оғриган беморларда диабетик ва нодиабетик нефропатиянинг шаклланиш фонида ЧҚГни ривожланишида анъанавий хавф омиллари билан бир қаторда буйрак омиллари ҳам муҳим роль ўйнаши аниқланган;

СБК билан оғриган беморлар скринингини ўтказиш ва динамик кузатишда альбуминурия миқдорини аниқлаш билан бир қаторда КФТ<sub>MDRD</sub>

ҳам аниқланиши зарурлиги асослаб берилган;

диабетик ва нодиабетик этиологияли СБКда АГни даволашда дори воситасини самарали танлаш учун АБнинг суткалик мониторингини юритиш ва АБ коррекцияси сифатини адекват назорат қилиш учун миокарднинг структур-функционал ҳолати ва ЧҚнинг эхогеометрик кўрсаткичларини аниқлаш тавсия этилган;

СБК билан оғриган АГли беморларни даволашда комплекс терапия таркибига ангиотензин II рецепторлари блокатори – эпросартанни суткасига 600 мг ва кальций каналлари блокатори – лерканидипинни суткасига 10 мг дозада киритиш тавсия этилган, бироқ лерканидипинга нисбатан эпросартан АБнинг суткалик профилига яхши таъсири билан кучлироқ нефропротектив ва антиремоделловчи самарага эга эканлиги аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги барча клиник-анамнестик, биокимёвий ва объектив маълумотлар, АБнинг суткалик мониторингини юритиш, эхокардиографик ва замонавий статистик тадқиқот усуллари асосида ишлов берилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияттурли этиологияли сурункали буйрак касалликларида чап қоринча гипертрофияси ва унинг турли геометрик моделларининг ривожланишига олиб келувчи хавф омилларини аниқлашга ёрдам бериши, буйрак касалликларида юрак қон-томир тизими жароҳатлари профилактикасини такомиллаштириш, кардиоренал алоқаларнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаштириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти диабетик ва нодиабетик этиологияли III босқичдаги сурункали буйрак касалликлари билан оғриган беморларда юракнинг суткалик АБ профили, эхогеометрик кўрсаткичлари ва буйрак функциялари бузилишларини таққослаш натижасида юрак қон-томир хавфи юқорироқ беморлар гуруҳини ажратишга, ангиотензин II рецепторлари блокаторлари ва кальций антагонистлари билан даволаш фонида АБСМ кўрсаткичларининг яхшиланишига ҳамда мазкур патологияда гемодинамик ва буйракдаги ўзгаришларни даволаш усуллари такомиллаштиришга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** СБК III даражаси билан оғриган турли этиологияли нефропатияли беморларда кардиоренал муносабатларни эрта ташхислаш (суткалик АБ мониторинги, эхокардиографик текширувлар, буйрак дисфункцияси кўрсаткичлари), юрак қон-томир асоратларини аниқлаш ва даволаш бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Тошкент тиббиёт академияси 3-клиникаси ва Республика нефрология маркази клиникасига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 24майдаги 8Д-з/68-сон маълумотномаси). Бунда СБК билан оғриган беморларда юрак қон-томир асоратларини башорат қилиш, эрта ташхислаш, даволаш имкони яратилди ҳамда беморларнинг шифохонада даволаниш кунини 20-30% га қисқартиришга, диализгача бўлган даврини узайтиришга ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга эришилди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 9 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан Ўзбекистон кардиологлари VI съезди доирасида ўтказилган ёш олимлар танлови (Тошкент, 2010), Эхокардиография ва томир ультратовуши бўйича V халқаро симпозиум билан биргаликда «Кардиология на перекрестке наук» II Халқаро Конгресси (Тюмень, 2011), Тошкент тиббиёт академиясининг ёш олимлар анжумани (Тошкент, 2011), «Chronic kidney disease: Epidemiology, prevention and management» халқаро нефрологлар анжумани (Истамбул, 2011), ТТА МИТЛ ходимлари йиғилиши (Тошкент, 2013), «Современная наука: тенденции развития» IX халқаро илмий-амалий анжуман (Краснодар, 2015), ТТА Тиббий педагогика факультетининг Факультет ва госпитал терапия кафедраси йиғилишида (14.06.2015), ТТА терапевтик кафедралараро мажлиси кенгашида (14.09.2015), ТТА Илмий кенгаши қошидаги илмий семинарда (23.12.2015) маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 7 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, муҳокама, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 194 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган ҳамда тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Кардиоренал синдром хавф омиллари таҳлиллари**» деб номланган биринчи бобида кардиоренал синдром ривожланишининг турли хавф омиллари, уларнинг олдини олиш ва даволаш ҳақидаги замонавий маълумотлар, диабетик нефропатиянинг сурункали буйрак касалликлари ривожланишидаги муҳим ўрни, юрак қон-томир тизмида рўй бериши мумкин бўлган ўзгаришлар, диабетик нефропатияда артериал босим суткалик профилининг ўзига хос хусусиятлари, гипотензив терапия, юракнинг эхогеометрик кўрсаткичлари таҳлил қилинган. Ўрганилаётган муаммо бўйича адабиётлар таҳлили асосида жиддий ёндашувни талаб қилувчи қатор масалалар аниқланган, тадқиқотнинг долзарблиги ва танланган мавзунинг ўрганилиши зарурати асослаб берилган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг клиник-лаборатор хусусиятлари**» деб номланган иккинчи бобида клиник-анамнестик материал, лаборатория ва бошқа текширув усулларининг умумий тавсифини ўз ичига олувчи тадқиқот материаллари ҳамда усуллари ҳақида маълумот берилган.

Текширувга турли генезли нефропатия билан асоратланган III босқичдаги сурункали буйрак касаллиги билан оғриган 217 бемор киритилган. СБК ташхиси ва босқичи АҚШ Миллий Буйрак Фонди тавсияларига мос равишда аниқланган (NKF K/DOQI, 2002). Беморлар 2 гуруҳга тақсимланган: 1- гуруҳни нодиабетик этиологияли (86 сурункали гломерулонефрит, 21 сурункали пиелонефрит ва 5 буйрак поликистози билан) СБК билан оғриган 112 бемор (51,6%), 2-гуруҳни ДНли СБК билан оғриган 105 бемор (48,4%) ташкил қилган. Текширувга киритилган барча беморларда артериал гипертензия қайд этилган. Беморларнинг ўртача ёши -  $46,6 \pm 5,3$  ни ташкил этган.

Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, эркак жинсли беморлар кўпчиликини ташкил қилади-121 (55,8%), аёллар - 96 (44,2%)ни ташкил қилади. Беморлар асосан катта ёшдаги кишилардир. Назорат сифатида асосий гуруҳ билан жинси ва ёши бўйича таққосланувчи 25 та амалдаги соғлом шахслар текширувдан ўтказилди.

Барча беморларда, қон ва сийдикнинг умумклиник ва биокимёвий таҳлилларидан ташқари, АБСМ ёрдамида АБнинг суткалик профили, шунингдек, юракнинг эхокардиографик кўрсаткичлари ўрганилди. Бирламчи текширув госпитализациядан 7 кун олдин барча гипотензив дори воситаларини қабул қилишни тўхтатиш фонида антигипертензив терапияни тайинлашгача амалга оширилди.

Беморларни кузатиш давомийлиги 6 ойни ташкил қилди. Бу вақтда 1-гурухдаги 58 (51,8%) беморда 600 мг/сут дозада эпросартан (Теветен, Abbott Laboratories, Швейцария), 2-гурухдаги 54 (48,2%) беморда – 10 мг/сут дозада лерканидипин (Леркамен, Berlin-Chemie Menarini Group, Германия), шунингдек 2-гурухдаги 54 беморда 600 мг/сут дозада эпросартан ва 51 беморда 10 мг/сут дозада лерканидипин билан гипотензив терапия ўтказилди.

### 1-жадвал

#### Беморларнинг жинс ва ёш бўйича тақсимланиши

	ДНсиз СБК билан оғриган беморлар, n=112		ДНли СБК билан оғриган беморлар, n=105		Жами	
	Абс	%	абс	%	Абс	%
Эркаклар	65	58,1	56	53,3	121	55,8
Аёллар	47	41,9	49	46,7	96	44,2
30 ёшгача	2	1,8	1	1,0	3	1,4
31-40 ёш	30	26,8	4	3,8	34	15,7
41-50 ёш	53	47,3	69	65,7	122	56,2
51 ёшдан юқори	27	24,1	31	29,5	58	26,7

Барча беморларда 1-даражали камқонликнинг ривожланиши қайд этилди, бу амалдаги соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан ДНли ва ДНсиз СБК билан оғриган беморлар гуруҳларига мос равишда гемоглобин миқдорининг 1,32 ва 1,23 марта, эритроцитларнинг 1,25 ва 1,13 марта камайиши билан ифодаланди. ДНли беморларда бу кучлироқ намоён бўлди. Шу билан бир қаторда лейкоцитлар миқдорининг гуруҳларга мос равишда 1,43 ва 1,49 марта ва ЭЧТнинг 2,25 ва 2,39 марта кўтарилиши аниқланди.

Очқорин вақтидаги гипергликемия (глюкоза миқдорининг 2,22 марта ошиши) ДН билан оғриган беморлар учун хос. Шунга мос равишда гликирланган гемоглобин миқдори 2,18 марта аҳамиятли ошиб, бу 2-тип КДнинг декомпенсирланган босқичидан далолат беради. ДНсиз СБК билан оғриган беморларда умумий оксил миқдори пасайиш тенденциясига эга, ДНли беморлар гуруҳида эса мазкур ўзгаришлар меъёр қийматларига нисбатан 1,26 марта ишонарли камайди. Қон зардобидидаги альбумин миқдори кучлироқ ўзгарди (гуруҳлар бўйича 1,52 ва 1,38 марта), бу СБК билан беморларда кўпроқ ривожланган альбуминуриядан далолат беради. ДНли беморлар учун гиперхолестеринемия (гуруҳларга мос равишда холестерин миқдорининг 1,68 ва 1,36 раза ошиши) хос бўлиб, афтидан, бу гипопропротеинемиянинг ривожланиши туфайли унинг жигарга транспортини камайиши билан боғлиқ.

Буйракнинг экскретор функцияси ва гипертензиянинг ривожланишидаги ўзаро боғланган ўзгаришлар ҳақида КФТ, альбуминуриява артериал босим кўрсаткичлари динамикаси далолат беради. Масалан, мос равишда КФТ 1-ва

2-гуруҳларда 2,71 ва 2,34 марта камайди, альбумин экскрецияси 20,34 ва 18,22 марта ошди. Бундан ташқари, ДНли ва ДНсиз СБК билан оғриган беморлар гуруҳларига мос равишда қон зардобида мочевина миқдорининг 1,78 ва 1,55 марта, креатинининг 2,4 ва 2,17 марта ошиши ҳам буйракнинг экскретор функциясининг пасайишидан далолат беради. Гуруҳлар бўйича САБ 1,29 ва 1,23 марта, ДАБ – 1,19 ва 1,15 марта ошди. Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, буйрак экскретор функциясининг энг кўп ўзгаришлари ДНли беморлар учун хос.

Текширилган беморларда тана вазни индекси (ТВИ) таҳлили шуни кўрсатдики, ДНсиз СБКлари билан оғриган беморларда асосан 1-даражали семизлик (ТВИ 25,0 дан 29,9), ДНли беморларда эса 2-даражали семизлик (ТВИ 30,0 дан 34,9) қайд этилди.

*Текширув усуллари.* Бевосита текширув усуллари: Беморларни бевосита текширувлари сўраб-суриштириш, анамнез йиғиш ва анаъанавий схема бўйича объектив статусни текширишларни ўз ичига олди.

*Оилавий анамнез йиғиш.* Оилавий анамнез йиғишда қариндошлари орасида буйрак ва юрак-томир патологияси билан касаланиш (ўлим), гемодиализ, перитонеал диализ ёки буйрак трансплантацияси амалга оширилган қариндошларнинг мавжудлиги инобатга олинди.

*АБни суткалик мониторинг усули.* АБСМ РФ ССВ ва РКИМ тавсияларига мос равишда "Инкарт" фирмасининг "Кардиотехника 4000-АД" АБни ўлчаш учун портатив автоматик монитор(Кардиологик техника институти. Ст. Петербург) ёрдамида амалга оширилди. «Кардиотехника» аппарати АБ ва ЭКГ ни автоматик дастурланган монитори бўлиб, унда АБнинг ўлчаниши параллел равишда Н.С.Коротков ва осциллометрик усулда амалга оширилди.

*Эхокардиографик текширув.* Эхокардиографик текширув 2,5 ва 3,75 МГц частотали электрон секторли датчикка эга Toshiba SSH-60А ультратовуш аппарати ёрдамида амалга оширилди (Япония). Эхокардиография бир ўлчовли ва икки ўлчовли усулда Америка эхокардиография жамияти тавсиялари асосида бажарилди. Барча беморлар узун ўқ бўйича парастернал; қисқа ўқ ва чўққи бўйича парастернал - чап ёнга ётган ҳолатда текширувдан ўтказилди.

*Олинган маълумотларнинг статистик таҳлили.* Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV компьютерида статистик таҳлил қилинди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати ( $M$ ), ўртача квадратик силжиш ( $\sigma$ ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси ( $m$ ), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли ( $P$ )ни ва бош дисперсиялар тенглиги ( $F$  – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стьюдент ( $t$ ) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилик даражаси  $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Сифатий

қийматлар учун статистик аҳамият  $\chi^2$  мезон (хи-квадрат) ва z-мезон (Гланц С., 1999) ёрдамида ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Диабетик ва нодиабетик этиологияли СБК билан оғриган беморларда ЧҚГ ривожланишининг хавф омиллари**» деб номланган учинчи бобида кардиоренал бузилишларнинг хавф ва башорат омиллари баён этилган.

Юрак-томирлар тизими (ЮТТ) бузилишлари АБнинг кўтарилиши фонида юзага келиб, ҳажмий юкланишлар чап қоринча (ЧҚ)нинг ремоделлашуви ва ЧҚ геометриясининг ўзгаришига олиб келади. Гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, симпатик нерв тизимининг фаоллашуви, эркин-радикал оксидланиш (ЭРО) жараёнининг фаоллашуви, гипергомоцистеинемия, микроальбуминурия, креатинин, эндотелин, катехоламинлар ва эндотелия дисфункцияси (ЭД)нинг ЧҚГ ривожланишини тезлаштириши бўйича ишонarli далиллар мавжуд. ЧҚГнинг ривожланишида оғир авж олувчи касаллик - 2-тип қандли диабет муҳим ўрин эгаллайди. 2-тип қандли диабет юрак-томир касалликлари биланоғриган беморларни муддатдан илгари ногиронлиги ва ўлимининг асосий сабабчиси ҳисобланади.

2-тип ҚД билан оғриган беморларда ҚДсиз беморларга нисбатан ЮИК билан касалланиш 2-4 марта, ЎМИнинг ривожланиш хавфи 6-10, инсультни ривожланиш хавфи – 4-7 марта юқори. Қайд этилишича, 2-тип ҚД билан беморларда тахминан 60-70% ўлим оқибатлари коронар, 10-25%да эса – церебрал ва периферик атеросклероз билан боғлиқ. 2-тип ҚДда юқори ЮТК ва ўлим атеросклерознинг тез ривожланиши, гипергилкемия, АГ, висцерал семизлик ва дислипидемия каби бир неча хавф омиллари (ХО)нинг қўшилиши билан боғлиқ. Бундан ташқари, диабет кўришнинг ёмонлашуви ва йўқолиши, буйрак етишмовчилигининг терминал босқичларини ривожланиши, оёқ-қўлларни шикастсиз ампутациясининг сабабчиси ҳисобланади.

Шубҳасиз, ЧҚГ ривожланишининг ХО ёш, жинс бўйича индивидуал хусусиятларга эга. ЮТКлари эркак ва аёлларда турлича кечади. Ёш ошиб бориши билан аъзо ва тизимлар, жумладан ЮТТда структур ва функционал ўзгаришлар патологик ўзгаришларни ривожланиши учун шароит яратади. Юрак-томир тизими касалликларини ривожланиши ХО орасида эндоген касалликлар, ирсийлик ва экзоген – зарarli одатлар, атроф-муҳитни ифлосланиши, гиподинамия, ҳаддан зиёд овқатланиш ва бошқалар ажратилади.

Шу муносабат билан ХОни ҳисобга олган ҳолда ЧҚГ ривожланишининг хусусиятларини ўрганиш табақалаштирилган корригирловчи терапияни амалга ошириш имконини беради ва у мазкур йўналишда тадқиқотлар ўтказиш муаммосининг долзарблигини белгилайди.

Кейинги йилларда башорат омиллари ишлаб чиқилган бўлиб, улар орасида нисбий хавф (НХ), имкониятлар нисбати (ИН), башоратнинг ишончилиги (Р), ахборийлик индекси (АИ), кўпсонли детерминация коэффициенти, ташхисий коэффициент (ТК) ва ранг коэффициенти (РК) муҳим ҳисобланади. Башорат коэффицентини қўллаш учун дастлаб дискриминант таҳлил ўтказилди.

Дискриминант таҳлил диабетик ва нодиабетик этиологияли СБКлари билан таққосланувчи беморлар гуруҳларида кетма-кет амалга оширилди.

ХО аҳамиятини аниқлаш мақсадида балларда ифодаланган ранг (даражага оид) коэффиценти –  $RK = \sum DK + P + IN / 3$  қўлланилди. Кузатув натижаларининг кўрсатишича, РК диабетик этиологияли нефропатия билан оғриган беморларда ўртаАБ – 30,8 балл учун энг кучли ривожланган. НХ- 8,1 (95% ИИ), ИН - 9,9 (95% ИИ), башоратнинг ишончилиги (P) - 1,0дан катта, АИ - 77,2%, кўп сонли детерминация коэффиценти ( $R^2$ ) - 0,66 ва ТК - 14,2.

Шуни қайд этиб ўтиш лозимки, диабетик ва нодиабетик этиологияли нефропатия билан беморларда ЧҚГнинг шаклланиши буйракнинг дисфункцияси билан бирга кечиб, бу АБнинг кўтарилиши, микроальбуминурия, КФТнинг пасайиши ва Нб миқдорининг камайиши билан ифодаланади. Кардиоренал континуумнинг нисбий хавф, имкониятлар нисбати, башоратнинг ишончилиги, ахборийлик индекси ва ранг коэффиценти кўрсаткичларини баҳолаш уларни ҳам диабетик, ҳам нодиабетик этиологияли нефропатияни ривожланиши фонида ЧҚГнинг ривожланиши омилини самарали ва эрта башоратлашнинг кўшимча предиктори сифатида қўлланилиши мумкин.

Диссертациянинг «**Диабетик ва нодиабетик этиологияли нефропатияларда кардиоренал алоқалар**» деб номланган тўртинчи бобида диабетик ва нодиабетик этиологияли нефропатия билан оғриган беморларда юрак қон-томир тизими ва буйраклар функционал ҳолатининг ўзаро алоқалари баён қилинган.

*Нефропатия билан беморларда буйракнинг функционал ҳолати.* Диабетик нефропатия билан оғриган беморларда касалликнинг кечиши ва кардиоренал ўзаро алоқаларнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш учун нодиабетик этиологияли нефропатия (ДНсиз СБК) билан оғриган 112 ва диабетик нефропатия (ДНли СБК) билан оғриган 105 бемор текширувдан ўтказилди. Назорат гуруҳини 25 амалдаги соғлом кишилар ташкил этди. Барча гуруҳлар жинси ва ёши бўйича репрезентатив. Текширилган 3 гуруҳда ҳам эркаклар кўпчиликини ташкил қилди: 59, 56 ва 52% - эркаклар ҳамда 41, 44 ва 48% - аёллар. Назорат гуруҳида текширилган шахсларнинг ўртача ёши -  $39,8 \pm 4,48$ , ДНсиз СБК билан беморлар гуруҳида –  $45,4 \pm 5,53$ , ДНли СБК билан беморлар гуруҳида -  $52,6 \pm 5,88$ . Такдим этилаётган маълумотлардан кўриниб турибтики, ДН ривожланиши каттароқ ёшдаги кишилар учун хосдир. ДНли СБК беморлар гуруҳида ҚД муддати 12 дан 18 йилгача ўзгариб, ўртача  $15,3 \pm 3,46$  йилни ташкил қилди. ДНсиз СБК билан беморлар гуруҳида АГнинг давомийлиги 5 – 11 йилгача ўзгариб, ўртача  $10,3 \pm 1,37$  йилни, ДНли СБК беморларида эса бир оз кўпроқ  $12,2 \pm 1,41$  йил, 8-15 йил орасини ташкил қилди.

ДНсиз СБК билан оғриган барча беморларда семизлик қайд этилди, ТВИ катта чегараларда  $27,5 \text{ кг/м}^2$  дан  $33,4 \text{ кг/м}^2$  гача ўзгариб, ўртача  $29,1 \pm 1,17 \text{ кг/м}^2$  гатенг бўлди. Мазкур гуруҳ беморларининг 41 (82,0%) да семизликнинг 1-даражаси, 9 (18,0%) тасида семизликнинг 2-даражаси

аниқланди. Шу билан бирга, ДНли СБК билан оғриган беморлар гуруҳида ТВИ  $29,4 \text{ кг/м}^2 - 36,5 \text{ кг/м}^2$  чегараларида ўзгариб, ўртача  $32,4 \pm 1,36 \text{ кг/м}^2$ ни ташкил қилди, бунда 1 беморда (2,0%) 1-даражадаги, 47 (92,2%) беморда - 2-даражали ва 3 (5,9%) беморда - 3-даражали семизлик кузатилди.

Лейкоцитлар кўрсаткичлари асосан меъёр кўрсаткичларининг юқори чегарасида бўлиб, амалдаги соғлом кишилар гуруҳи кўрсаткичларидан 1,3-1,5 ( $P < 0,001$ ) марта юқори бўлди. Бироқ, шуни қайд этиш лозимки, ЭЧТ кўрсаткичи амалдаги соғлом кишилар кўрсаткичларига нисбатан ДНли ва ДНсиз гуруҳларга мос равишда 2,39 ( $P < 0,001$ ) ва 2,25 ( $P < 0,001$ ) марта сезиларли кўтарилди. Бунда кўрсаткичнинг юқори даражаси ДНсиз СБК билан беморлар учун кўпроқ хосдир. Олинган натижалар текширилган беморлар организмида яллиғланиш жараёни борлигидан далолат беради.

Беморлар қон зардобидаги биокиёвий кўрсаткичларнинг ўзгариши турли этиология СБК билан оғриган беморлар организмида модда алмашинуви жараёнларининг бузилишини тасдиғи ҳисобланади. Масалан, глюкоза ва гликирланган гемоглобин миқдори меъёр кўрсаткичларига нисбатан диабетик этиологияли нефропатия билан оғриган беморларда мос равишда 2,22 ( $P < 0,05$ ) ва 2,18 марта статистик ишонарли ошган ( $P < 0,05$ ). Нефропатия билан барча, айниқса, диабетик этиологияли беморларда умумий оксил ва альбуминлар миқдори қуйидагича пасайди: ДНсиз СБК билан беморлар гуруҳида 1,14 ва 1,31 марта, диабетик этиологияли нефропатия билан оғриган беморларда эса 1,26 ва 1,48 марта. Умумий холестерин миқдори гуруҳларга мос равишда 1,35 ва 1,67 марта кўтарилди.

Ҳар иккала текширилган гуруҳларда буйракнинг функционал ҳолати сезиларли бузилди. Бу кўпроқ диабетик этиологияли нефропатия билан оғриган беморларда намоён бўлди. Масалан, қон зардобида мочевина миқдори 1,73 ( $P < 0,001$ ) ва 1,94 ( $P < 0,001$ ) марта, креатинин 2,24 ( $P < 0,001$ ) ва 2,4 ( $P < 0,001$ ) кўтарилди, бу ҳолат текширилган беморларда ривожланаётган азотемиядан далолат беради. Бунда коптокча фильтрациясининг тезлиги ДНсиз беморлар гуруҳида 2,34 ( $P < 0,001$ ) марта пасайди, ДНли гуруҳда эса мазкур кўрсаткич кучлироқ ривожланган ва 2,59 ( $P < 0,001$ ) мартани ташкил қилди. Сийдик билан альбумин ажралиши ДНсиз беморларда  $312,5 \pm 21,87 \text{ мг/г}$  (15,78 марта,  $P < 0,001$ ) гача ошди, ДН билан оғриган беморларда эса  $382,3 \pm 25,65 \text{ мг/г}$  гача кўтарилиб, меъёр қийматларидан 19,31 марта юқори бўлди ( $P < 0,001$ ). Ушбу кўрсаткич ДНсиз беморлар қийматидан 1,22 марта ошди.

Ўтказилган таҳлилнинг кўрсатишича, нормоальбуминурия ( $\text{ACR} < 30 \text{ мг/г}$ ) ДНсиз СБК билан оғриган 8 (16,0%) беморда, ДНли СБК билан – у 6 (12,0%) беморда қайд этилиб, бу олдинги гуруҳга нисбатан 1,33 марта кам. Микроальбуминурия ( $\text{ACR} = 30-299 \text{ мг/г}$ ) ҳам шунингдек, нодиабетик этиологияли нефропатия билан беморларда кўпроқ учради. У мос равишда диабетик ва нодиабетик этиологияли 19 та (38,0%) ва 15 (30,0%) беморларда кузатилиб, бу кўрсаткич диабетик этиологияли беморларга нисбатан нодиабетик этиологияли беморларда 1,27 марта камроқ аниқланди. Умумлаштириб шуни айтиш жоизки, норма- ва микроальбуминурия

нодиабетик этиологияли СБК билан оғриган 27 (54,0%) беморда, яъни диабет этиологияли беморларга нисбатан 1,29 марта кўпроқ аниқланди. Макроальбуминурия ( $ACR \geq 300$  мг/г) ДНсиз - 52 (46%) ва ДНли 61 (58%) беморда аниқланиб, ДНсиз гуруҳга нисбатан 1,26 марта кўпроқ учради. Демак, буйрак функцияларининг бузилиши диабетик этиологияли нефропатия билан оғриган беморларда кучлироқ намоён бўлади.

*Нефропатия билан беморларда артериал босимнинг циркад ритми.* АГ билан нефропатия учун САБ, ДАБ ва ўртаАБнинг деярли бир хил даражалари, шунингдек уларнинг кун ва тун вақтидаги ўзгаришлари (ДНли СБК билан оғриган беморларда САБ ва ДАБнинг тунги вақтдаги кўрсаткичларининг ўзгаришлари бундан мустасно) хос. Сутка давомида АБнинг бундай монотон кўтарилиши, эҳтимол, эссенциал гипертония (миоград инфаркти, мия қон айланишининг ўткир бузилиши ва хо казолар симптоматик АГ нисбатан гипертония касаллигида таққослаб бўлмайдиган даражада кўп учрайди) учун хос турли асоратлардан “химоялаш” омилларидан биридир, лекин буйракдаги склероз ва юракнинг гипертоник ремоделлашуви жараёнларининг авж олиши нуктаи-назаридан нокулай гемодинамик омил ҳисобланади.

СБЕда нефропатиянинг прогрессирлашувига нафақат абсолют ҳисобдаги АБ қиймати, балки унинг кун давомида кўтарилиши давомийлиги (вақт индекси) ҳам таъсир кўрсатади. Мазкур кўрсаткичнинг муҳимлиги юрак-томирлар асоратларининг учраши тез-тезлигига бевосита таъсирга эга. Ҳақиқатдан, мазкур кўрсаткич АБни ўлчаш фойизини акс эттиради, бунда меъёр қийматларидан ошган АБ рақамлари қайд этилади. Текширувларда ҳам систолик, ҳам диастолик АБ учун меъёрнинг охириги қиймати сифатида 25% қабул қилинган. Эссенциал гипертензияли беморларда мазкур кўрсаткич одатда 50% дан юқори. Нефропатия билан оғриган беморларда биз соғлом кишиларга нисбатан юк индексининг 10 марта (ёки ундан кўп) ошишини кузатдик.

Вақт индекси сифатида тақдим этилган сутка, шунингдек суткадаги кун ва тун давомида меъёр кўрсаткичларидан юқори бўлган САБ, ДАБ, ўртаАБни ўлчаш фоизи шуни кўрсатдики, АГ билан оғриган нефропатияли беморлар учун АБСМ кўрсаткичини турғун кўтарилиши хос. Мазкур кўрсаткич барча гуруҳларда назорат гуруҳининг аналогик кўрсаткичларига нисбатан анча юқори бўлди ( $P < 0.001$ ). Бунинг устига, сут.САБ ва кунСАБ ВИ ДНсиз СБК билан беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 12,24 ( $P < 0,001$ ) ва 9,18 ( $P < 0,001$ ) марта юқори бўлса, тунСАБ юқори даражада (16,94 марта,  $P < 0,001$ ) ошди. Суткалик ва кундузги ДАБ индекси 10,19 ( $P < 0,001$ ) ва 9,14 ( $P < 0,001$ ) марта статистик аҳамиятли кўтарилди, тунги вақтда эса мазкур кўрсаткич меъёр қийматларидан янада кўпроқ ошди (12,7 марта,  $P < 0,001$ ). Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, артериал юкнинг давомийлиги тунги вақтда кундузги кўрсаткичлардан сезиларли юқоридир (ВИ, САБ ва ДАБ қийматларига мос равишда 1,84 ( $P < 0,001$ ) ва 1,39 марта кўп ( $P < 0,001$ )). Бир вақтнинг ўзида ДНли СБК билан беморлар гуруҳида юк вақти индекси юқорироқ даражада кўтарилди. Масалан, суткалик ва кундузги САБ ВИ 12

( $P < 0,001$ ) ва 9,68 марта ошди ( $P < 0,001$ ), тунда эса мазкур кўтарилиш 18 ( $P < 0,001$ ) мартани ташкил этди ҳамда у ДНсиз беморлар гуруҳи кўрсаткичларидан юқоридир. Диабетик нефропатияли беморларда суткалик ва кундузги ДАБ ВИ мос равишда 10,8 ( $P < 0,001$ ) ва 9,6 ( $P < 0,001$ ) марта статистик аҳамиятли ошди, тунги вақтда эса мазкур ошиш 13,25 ( $P < 0,001$ ) мартани ташкил этди. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, тунги вақтда артериал юкнинг давомийлиги кундузги кўрсаткичлардан анча юқори (САБ ва ДАБ ВИ қийматларига нисбатан 1,86 ( $P < 0,001$ ) ва 1,38 ( $P < 0,05$ ) марта юқори).

Шундай қилиб, АГли, айниқса, ҚД қўшилган СБК билан оғриган беморлар кун давомида монотон «артериал босимни»ни ҳис қиладиги, бу ҳаётий муҳим аъзолар, жумладан, буйракка нохуш таъсир этувчи гемодинамик омиллардан бири бўлиб, шубҳасиз, СБЕда нефропатиянинг прогрессивлашувини таъминлайди.

*Нефропатияли беморларда юрак эхогеометрияси кўрсаткичлари.* Ўтказилган тадқиқотлар натижасида шу нарса аниқландики, ДНсиз СБК билан оғриган беморларда ОДР ва, айниқса ОСР кўрсаткичлари 1,12 ( $P < 0,05$ ) ва 1,24 ( $P < 0,05$ ) марта статистик аҳамиятли ошди, ОДХ ва ОСХ қийматлари 1,25 ( $P < 0,05$ ) ва 1,27 ( $P < 0,05$ ) марта ошиб, бу ҳолат чап қоринча дилатациясининг мавжудлигидан далолат беради.

Бундан фарқли ўлароқ, ДН фонидаги СБК билан беморларда мазкур кўрсаткичлар кучлироқ ривожланган бўлиб, мос равишда ОДР ва ОСРнинг меъёр кўрсаткичларидан 1,21 ( $P < 0,01$ ) ва 1,35 ( $P < 0,01$ ) марта, ОДХ ва ОСХ кўрсаткичлари эса 1,28 ( $P < 0,01$ ) ва 1,37 ( $P < 0,01$ ) марта юқори. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ДНли беморларда чап қоринча дилатацияси кучлироқ ривожланган. Чап қоринча орқа девори ва қоринчалараро тўсиқ қалинлигининг амалдаги соғлом кишиларга нисбатан нодиабетик нефропатияли беморларда 1,34 ( $P < 0,05$ ) ва 1,35 ( $P < 0,05$ ) марта, диабетик нефропатияли беморларда 1,46 ( $P < 0,01$ ) ва 1,49 ( $P < 0,01$ ) марта ошиши бунинг исботидир. Иккала гуруҳда ҳам ХФ ва ЗХ кўрсаткичларининг ўзгаришлари меъёр қийматларидан сезиларли фарқ қилмади.

Ўтказилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, СБК билан беморларда асосан, ЧҚ гипертрофиясининг концентрик типи аниқланди. Нодиабет этиологияли СБК билан 112 бемордан 76 (67,9%) тасида - концентрик, 25 (22,3%) тасида – эксцентрик ва 11 (9,8%) тасида – концентрик ремоделлашув аниқланди. Шу вақтнинг ўзида диабет этиологияли СБК билан беморларда ЧҚГнинг концентрик турининг учраши 76% гача ошиб, 80 беморда аниқланди, бу эса ДНсиз СБК билан беморларга нисбатан 1,12 марта кўп. ЧҚГ эксцентрик турининг учраши 16% гача камайиб, 17 беморда аниқланди, бу ДНсиз бемиорларга нисбатан 1,37 марта кам. Концентрик ремоделлашув ДНли СБК билан 8 (8%) беморда қайд этилди. ЧҚГнинг мазкур турининг учраб туриши иккала гуруҳ беморларида деярли бир хил.

СБК билан беморларда унинг этиологиясига боғлиқ бўлмаган ҳолда кўпинча ЧҚГнинг концентрик тури аниқланади, аммо уларнинг учраб туриши диабетик нефропатияли беморларда бирмунча (1,12 марта) юқори.

ЧҚГнинг эксцентрик тури диабетсиз этиологияли СБК билан беморлар учун кўпроқ хос, чунки бу тур диабетик нефропатияли беморларга нисбатан 1,34 марта кўпроқ учрайди. Бунда буйрак етишмовчилигининг ривожланиши қоринчалараро тўсиқнинг максимал гипертрофияси билан боғланади. Шу сабабли муаллифлар шундай хулосага келадики, артериал босимга боғлиқ бўлмаган холда ЧҚ миокарди вазнининг ошиши 2-тип ҚД ва ДН билан нормотензив беморларда юрак-томир касалликлари ва ўлимни ошишига олиб келиши мумкин. ЧҚГнинг шаклланиши сабаблари орасида гемодинамик омиллар (АБнинг кўтарилиши, юкнинг ошиши) билан бир қаторда қуйидаги бошқа омиллар ҳам кўриб чиқилади: гиперинсулинемия, ирсий омиллар, симпатик нерв тизими ва РААСнинг фаоллашуви. РААС ҳам меъёр, ҳам патологияда кардиоренал ўзаро алоқаларни таъминлайди ва унинг ўзгариши миокард, томирлар девори ва буйрак тўқимаси ремоделлашувининг ривожланишини таъминлайди.

Диссетрациянинг «СБК билан оғриган беморларда АБнинг тунги пасайиш даражаси (ТПД) га мос равишда гемодинамик кўрсаткичлар» деб номланган бешинчи бобида турли этиологияли сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда АБнинг даражасига мос равишда гемодинамик кўрсаткичлар келтирилган.

ДНсиз СБК билан оғриган беморларда non-dipper ва night-peaker гуруҳлари орасида АБнинг суткалик мониторинг кўрсаткичлари таққосланганда кундузги параметрларда муҳим фарқлар аниқланмади. Масалан, гуруҳларга мос равишда ўртСАБ кунига 1,17 ( $P<0,001$ ) ва 1,23 ( $P<0,001$ ), САБ вариабеллиги 1,3 ва 1,4 марта кўтарилди. ЎртДАБ кунига 1,13 ( $P<0,01$ ) ва 1,19 ( $P<0,001$ ) марта ошди, мазкур кўрсаткичнинг вариабеллиги эса кўтарилиш тенденциясига эга бўлди, холос. ЎртАБ кунига 1,17 ( $P<0,01$ ) ва 1,23 ( $P<0,001$ ) марта статистик аҳамиятли ошди, кундузги ўртача АБнинг вариабеллиги атиги кўтарилиш тенденциясига эга бўлди. Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, ДНсиз СБК билан non-dipper ва night-peaker гуруҳларидаги фарқлар статистик аҳамиятсиз характерга эга бўлди. Night-peaker гуруҳи беморларида non-dipper гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан кундузги САБ ва ДАБ кўрсаткичларининг кўтарилиш тенденцияси қайд этилди.

ДНсиз беморлар non-dipper ва night-peaker гуруҳларидаги фарқлар тунги вақтда кузатилди. Масалан, агар non-dipper билан беморларда САБнинг ўртача қийматлари тунги вақтда 1,24 ( $P<0,001$ ) марта статистик аҳамиятли ошган бўлса, night-peaker гуруҳида мазкур ошиш 1,39 ( $P<0,001$ ) мартани ташкил этди ва non-dipper гуруҳи беморларидан 1,12 марта юқори бўлди.

Тунги САБ ўзгаришлари гуруҳлар бўйича 1,43 ва 1,48 марта ошди. Тунги ДАБнинг ўртача қийматлари non-dipper ва night-peaker гуруҳларида 1,21 ( $P<0,001$ ) ва 1,36 ( $P<0,001$ ) марта статистик аҳамиятли кўтарилди, бунда тунги ДАБнинг ошиши ҳисобига фарқлар night-peaker билан беморларда 1,12 мартани ташкил қилди. ДНсиз СБК билан оғриган беморларда АБнинг тунги ўртача қийматлари non-dipper ва night-peaker гуруҳларига мос равишда меъёр кўрсаткичларидан 1,22 ( $P<0,001$ ) ва 1,35 ( $P<0,001$ ) марта юқори, бунда

энг кўп ошиш night-peaker билан беморлар гуруҳи учун хос. Тунги ДАБ ва АБнинг вариабеллиги катта чегаралар орасида кўпайиш томонига ўзгарди, аммо мазкур ўзгаришлар статистик аҳамиятсиз.

Худди шундай, САБМ ўзгаришлари динамикаси non-dipper и night-peaker ДН билан СБК билан оғриган беморларда ҳам қайд этилган бўлиб, уларнинг ошиш даражаси кучлироқдир. Масалан, гуруҳлар бўйича мос равишда ўртача САБ кунига 1,23 ( $P<0,001$ ) ва 1,27 ( $P<0,001$ ) марта, САБнинг ўзгарувчанлиги 1,36 ва 1,5 марта ошган. Ўртача ДАБ кунига 1,2 ( $P<0,01$ ) ва 1,27 ( $P<0,001$ ) марта ошди, кундузги ўртача АБнинг вариабеллиги кўтарилиш тенденциясига эга бўлди, холос. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ДН билан non-dipper ва night-peaker гуруҳ беморлар гуруҳларидаги фарқлар статистик аҳамиятсиз, аммо нодиабетик этиологияли беморларга нисбатан кучлироқ намоён бўлди. Night-peaker беморлар гуруҳида non-dipper гуруҳга нисбатан кундузги САБ ва ДАБ кўрсаткичларининг кучли ошиш тенденцияси қайд этилди.

ДНсиз СБК билан оғриган non-dipper ва night-peaker гуруҳ беморларида босим вақт индексининг (ВИ) таҳлил шуни кўрсатдики (2-жадвал), кундуз, тун ва умуман сутка давомида САБ ВИ non-dipper ва night-peaker кўрсаткичлари деярли бир хил. Барча гуруҳларда мазкур кўрсаткич назорат гуруҳининг аналогик кўрсаткичидан сезиларли юқори бўлди ( $P<0,001$ ).

## 2-жадвал

### АБни ТПДга мос равишда нодиабет этиологияли СБК билан оғриган беморлар ва соғлом кишиларда билан вақт индекслари

Кўрсаткичлар	назорат, n=25	non-dipper, n=78	night-peaker, n=34
сутСАБ ВИ, %	7,2±1,30	87,3±4,65***	90,6±5,21***
кСАБ ВИ, %	9,5±1,56	86,8±4,23***	89,4±4,97***
т САБВИ, %	5,3±1,11	88,4±5,32***	92,1±5,76***
сут ДАБ ВИ, %	8,7±1,94	87,5±4,92***	91,2±5,48***
к ДАБ ВИ, %	9,62±2,13	87,1±4,83***	90,2±5,59***
т ДАБ ВИ, %	7,1±2,05	89,2±4,66***	94,3±5,39***

Изоҳ: \* - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\*\*\*) -  $P<0,001$ )

Бунинг устига, агар non-dipper беморларида суткалик, кундузги ва айниқса, тунги САБ ВИ меъёр кўрсаткичларидан статистик аҳамиятли 12,12 ( $P<0,001$ ); 9,14 ( $P<0,001$ ) ва 16,68 ( $P<0,001$ ) марта юқори бўлган бўлса, night-peaker гуруҳида мазкур ошиш 12,58 ( $P<0,001$ ); 9,41 ( $P<0,001$ ) ва 17,38 ( $P<0,001$ ) мартани ташкил этиб, non-dipper гуруҳ кўрсаткичларидан бирмунча юқори бўлди.

Non-dipper гуруҳи беморларида суткалик, кундузги ва тунги ДАБ ВИ таҳлили уларнинг мос равишда ишонарли 10,1 ( $P<0,001$ ); 9,0 ( $P<0,001$ ) ва

12,5 ( $P<0,001$ ) марта ошишини кўрсатди, night-peaker гуруҳида мазкур ошиш мос равишда 10,5 ( $P<0,001$ ); 9,4 ( $P<0,001$ ) ва 13,3 ( $P<0,001$ )ни ташкил қилди.

*АБ ТПДга мос равишда диабет ва нодиабет этиологияли СБК билан оғриган беморларда юрак эхогеометриясининг ўзига хос хусусиятлари.* Юракнинг суткалик АБ мониторинги ва эхогеометрияси кўрсаткичлари орасидаги кўплаб корреляцион ўзаро алоқаларни аниқланиши шундай ҳулосага олиб келдики, эҳтимол, АБнинг суткалик профили тури ЧҚГ ва ЧҚДДнинг маълум турини шаклланишини таъминлайди. Мазкур тахминни исботлаш учун биз ДНсиз СБК билан беморларда тунги АБ тезлигининг пасайишига мос равишда юрак эхогеометрияси кўрсаткичларини яна бир бор кўриб чиқдик. Ўтказилган тадқиқотлар натижасида non-dipper гуруҳи беморларида ОДР кўрсаткичлари ошиш тенденциясига эга бўлди, night-peaker гуруҳ беморларида эса қийматлар мезон кўрсаткичларига нисбатан статистик аҳамиятли 1,6 марта юқори бўлди ( $P<0,05$ ). ОСР кўрсаткичлари non-dipper ва night-peaker гуруҳларига мос равишда 1,19 ( $P<0,05$ ) ва 1,27 ( $P<0,05$ ) марта ошди. ОДХ қийматлари гуруҳларга мос равишда кучлироқ - 1,18 ( $P<0,001$ ) ва 1,26 ( $P<0,001$ ) кўтарилди, бу айниқса, night-peaker гуруҳи беморларида чап қоринча дилатациясининг мавжудлигидан далолат беради. Шу вақтнинг ўзига ОСХ кўрсаткичлари атиги night-peaker гуруҳи беморларида 1,31 марта ишонарли кўтарилди ( $P<0,05$ ).

ДНли СБК билан оғриган беморларда юракнинг эхогеометрик кўрсаткичлари ўзгаришлари кучлироқ характерга эга бўлди.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида аниқланишича, non-dipper гуруҳи беморларида ОДР кўрсаткичлари 1,19 ( $P<0,05$ ) марта статистик аҳамиятли кўтарилди, night-peaker гуруҳи беморларида эса ушбу ошиш олдинги гуруҳ қийматларидан бирмунча юқори бўлиб, 1,24 ( $P<0,001$ ) мартани ташкил қилди. Non-dipper ва night-peaker гуруҳларига мос равишда ОСР қийматлари 1,32 ( $P<0,001$ ) ва 1,4 ( $P<0,001$ ) марта ошди. ОДХ қийматлари гуруҳларга мос равишда кучлироқ - 1,24 ( $P<0,001$ ) ва 1,34 ( $P<0,001$ ) марта кўтарилди, бу ҳолат чап қоринча дилатациясининг мавжудлигидан далолат беради. Бир вақтнинг ўзига ОСХ қийматлари фақат night-peaker беморларида 1,46 ( $P<0,05$ ) марта ишонарли кўтарилди. УО қийматлари non-dipper беморларида ошиш тенденциясига эга бўлди, night-peaker беморларида эса 1,25 ( $P<0,05$ ) марта статистик аҳамиятли фарқ қилди, ХФ эса иккала гуруҳда ҳам пасайиш тенденциясига эга бўлди. ЧҚОДҚ ва ҚТҚ қийматлари non-dipper гуруҳи беморларида 1,41 ( $P<0,01$ ) ва 1,45 ( $P<0,05$ ) марта, night-peaker беморларида 1,5 ( $P<0,001$ ) ва 1,54 ( $P<0,01$ ) марта статистик аҳамиятли ошди. Энг кўп ўзгаришлар ЧҚММ ва ЧҚММИ кўрсаткичлари хос бўлиб, уларнинг қийматлари меъёр кўрсаткичларига нисбатан non-dipper гуруҳи беморларида 2,23 ( $P<0,001$ ) ва 2,31 ( $P<0,001$ ) марта, night-peaker беморларида 2,32 ( $P<0,001$ ) ва 2,54 ( $P<0,001$ ) марта юқори бўлди. Бунда ДНҚ қийматлари non-dipper ва night-peaker гуруҳларига мос равишда меъёр кўрсаткичларидан 1,48 ( $P<0,05$ ) ва 1,57 ( $P<0,05$ ) марта ошди.

Диссертациянинг «**Диабетик ва нодиабетик этиологияли СБК биланоғриган беморларда эпросартан ва лерканидипиннинг кардиоренал кўрсаткичларга таъсири**» деб номланган олтинчи бобида эпросартан ва лерканидипиннинг диабет ва нодиабет этиологияли СБК билан оғриган беморлар кардиоренал кўрсаткичларига таъсири баён этилган.

Гемодинамик омиллар туфайли буйрак функциясининг прогрессив пасайишини асосий механизмларидан бири РААСнинг фаоллашувидир. Бугунги кунда РААС-каскадни қисман блокадаловчи фақат 2 гуруҳ препаратлари маълум. Булар: АПФ ингибиторлари ва АР блокаторлари. ИАПФ кучлироқ нефропротекторлик таъсирга эга, бу коптокча фильтрацияси пасайишини секинлашуви билан ифодаланади. Шунинг учун ҳам улар нефропатияларни даволашда танлов дори воситаси ҳисобланади. АТ II рецепторлари антаго-нистлари гипотензив дори воситаларининг янги синфидир. Улар АТ II рецепторларини селектив блоклаб, РААС фаоллигини тўлиқ йўқотади ва ИАПФ учун хос бўлган салбий таъсир (йўтал, ангионевротик шиш ва ҳ.к.) ларни кам чақиради. Бироқ, турли этиологияли СБК билан беморларда мазкур дори воситаларининг гемодинамик таъсирига бағишланган ишлар деярли йўқ.

Тадқиқотимизда 1-гуруҳдаги 58 (51,8%) бемор 600 мг/сут дозада эпросартан (Теветен, Abbott Laboratories, Швейцария), 54 (48,2%) бемор – 10 мг/сут дозада лерканидипин (Леркамен, Berlin-Chemie Menarini Group, Германия) билан гипотензив терапия қабул қилди, худди шундай, 2-гуруҳдаги 54 бемор 600 мг/сут дозада эпросартан, 51 бемор 10 мг/сут дозада лерканидипин билан даволанди.

Базис терапия фониди 6 ой давомида гипотензив дори воситалари қабул қилган нодиабет этиологияли СБК билан беморларни текширув натижалари шуни кўрсатдики, леканидипин қўлланилганда гемоглобин миқдори ошиш тенденциясига эга бўлди, эпросартан қабул қилган беморларда эса мазкур ўзгаришлар статистик аҳамиятли бўлиб, дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,18 марта юқоридир. Дори воситалари глюкоза ва гликирланган гемоглобин миқдорига таъсир қилмади. Лерканидипиндан фарқли ўлароқ, эпросартан умумий оқсил ва альбуминлар миқдорини 1,07 ва 1,13 марта ошишига олиб келди. Мазкур препарат умуй холестерин миқдорини бирмунча пасайтирди ва ТВИни сезиларли 1,12 марта камайтирди. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, лерканидипиндан фарқли ўлароқ, эпросартан нодиабет этиологияли СБК билан беморларда бузилган клиник-биокимёвий кўрсаткичларни аниқроқ коррекциялади.

Бунда буйракнинг функционал ҳолатини белгиловчи кўрсаткичларда ижобий силжишлар қайд этилди. Масалан, агар лерканидипин қабул қилган беморлар гуруҳида мочевина миқдори дастлабки кўрсаткичлар чегарасида сақланган бўлса, эпросартан билан даволанган гуруҳда ишонарли пасайди. Кучлироқ ўзгаришлар креатинин миқдорининг ўзгаришида кузатилди: лерканидипин ва эпросартан билан даволанган беморлар гуруҳларида мос равишда 1,15 ва 1,27 марта камайди. Бунда эпросартан таъсири лерканидипинга нисбатан 10,4% юқоридир.

Микроальбуминурия даражаси лерканидипин ва эпросартан билан даволанган гуруҳларда мос равишда 1,28 ва 1,46 марта пасайди. Бунда эпросартан таъсири лерканидипинга нисбатан 14,1% юқоридир. Агар лерканидипин узок муддат қабул қилинганда коптокча фильтрацияси тезлиги фақат ошиш тенденциясига эга бўлса, эпросартан қабул қилган беморларда мазкур кўрсаткичнинг дастлабки қийматларга нисбатан 1,18 марта ишонарли ошиши кузатилди. Макроальбуминурия белгилари билан оғриган беморлар улушининг камайиши фонида нормоальбуминурия ва микроальбуминурия билан беморлар сонининг ошиши тенденцияси бунинг исботидир. Энг сезиларли натижалар узок муддат эпросартан қабул қилган беморларда қайд этилди. Нормоальбуминурия ва микроальбуминурия билан оғриган беморлар сони 1,5 ва 1,22 марта ортиб, 58 бемордан 14 ва 26 тасида қайд этилди, макроальбуминурия эса дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,5 марта камайиб, 18 та беморда кузатилди.

Юқорида қайд этилганидек, диабет этиологияли СБК биланоғриган беморларда клиник-лаборатор белгилар дастлаб кучлироқ ўзгаришлар билан тавсифланди. Лерканидипин ва эпросартан гипотензив дори воситалари билан АГнинг узок муддатли (6 ой давомида) фармакотерапияси бирмунча ижобий таъсир кўрсатди.

Масалан, лерканидипин қўлланилганда гемоглобин миқдорининг кўтарилиш тенденцияси қайд этилди, эпросартан қабул қилган беморларда эса мазкур ўзгаришлар статистик аҳамиятли бўлиб, дастлабки кўрсаткичлардан 1,17 марта кўп. Дори воситалари глюкоза ва гликирланган гемоглобин даражасига таъсир қилмади. Лерканидипиндан фарқли ўлароқ, эпросартан умумий оқсил ва альбуминлар миқдорини ишонарли 1,15 ва 1,14 марта оширди. Мазкур препарат умумий холестерин миқдорини бирмунча пасайтирди ва ТВИнинг сезиларли 1,13 марта камайишини таъминлади. Бунда буйракнинг функционал кўрсаткичларида ижобий силжишлар қайд этилди. Масалан, агар лерканидипин қабул қилган беморлар гуруҳида мочевина миқдори дастлабки қийматлар чегарасида сақланган бўлса, эпросартан билан даволанган беморлар гуруҳида ишонарли 1,18 марта камайди. Креатинин миқдори лерканидипин ва эпросартан билан даволанган беморлар гуруҳларига мос равишда ишонарли 1,11 ва 1,18 марта пасайди.

Демак, қўлланилган иккала гипотензив дори воситаси ҳам буйракнинг функционал кўрсаткичларини бирмунча яхшилади, бу айникса, узок муддат эпросартан қабул қилган беморлар гуруҳида кучлироқ намоён бўлди.

Макроальбуминурия белгилари билан беморлар улушининг камайиши фонида нормоальбуминурия ва микроальбуминурия билан беморлар сонининг ошиши тенденцияси бунинг исботидир. Келтирилган маълумотлардан кўришиб турганидек, энг сезиларли натижалар узок муддат эпросартан қабул қилган беморларда қайд этилди. Нормоальбуминурия ва микроальбуминурия билан нодиабет этиологияли СБК билан беморлар сони 1,5 ва 1,22 марта ортиб, 58 бемордан 14 ва 26 тасида қайд этилди. Макроальбуминурия эса дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,5 марта камайиб, 18 беморда кузатилди. Узок муддат лерканидипин қабул

қилган ДНли беморлар гуруҳида мазкур кўрсаткичлар 1,33 ва 1,29 марта ошди ва 51 бемордан 8 ва 18 тасида аниқланди, макроальбуминурия эса 25 беморда қайд этилиб, дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,2 марта пасайди.

### 3-жадвал

#### Альбуминуриянинг тарқалганлиги

Кўрсаткичлар	Лерканидипин				Эпросартан			
	Даволашдан олдин		Даволашдан сўнг (6 ой)		Даволашдан один		Даволашдан сўнг (6 ой)	
Нодиабет этиологияли СБК билан оғриган беморлар								
Нормоальбуминурия (ACR<30мг/г)	9	16,7%	11	20,4%	9	15,5%	14	24,1%
Микроальбуминурия (ACR – 30-299мг/г)	21	38,9%	24	44,4%	22	37,9%	26	44,8%
Макроальбуминурия (ACR≥300мг/г)	24	44,4%	19	35,2%	27	46,6%	18	31,0%
Диабет этиологияли СБК билан оғриган беморлар								
Нормоальбуминурия (ACR<30мг/г)	6	11,8%	8	15,7%	7	12,9%	11	20,4%
Микроальбуминурия (ACR–30-299мг/г)	15	29,4%	18	35,3%	17	31,5%	24	44,4%
Макроальбуминурия (ACR≥300мг/г)	30	58,8%	25	49,0%	30	55,6%	19	35,2%

Турли даво усулларининг СБК билан оғриган беморлар артериал босимининг циркад ритмига таъсири. Лерканидипин ва эпросартан қабул қилган беморлар гуруҳларида ўртача САБ 1,23 марта пасайди ( $P<0,01$ ). Бунда кун давомида САБнинг ўзгарувчанлиги дастлабки ўзгаришларга нисбатан мос равишда 1,77 ( $P<0,05$ ) ва 1,76 марта пасайди ( $P<0,05$ ). Ўрганилаётган гуруҳларда САБнинг пасайиши ва ўзгаришида аҳамиятли фарқлар кузатилмади.

Худди шундай динамика кундалик ДАБнинг ўртача қийматларида ҳам аниқланиб, лерканидипин ва эпросартан билан даволанган беморлар гуруҳларида ушбу кўрсаткичлар дастлабкисига нисбатан мос равишда 1,23 ва 1,25 марта, ДАБнинг кундузги ўзгарувчанлиги эса 1,49 ва 1,49 марта камайди. Бу ҳар иккала гуруҳда ҳам дори воситаларига мос равишда ўртача АБнинг 1,21 марта, ўрАБ ўзгарувчанлигининг 1,61 ва 1,7 марта пасайишига олиб келди.

ДНсиз СБК билан оғриган беморларда эпросартаннинг узок қўлланилиши суткалик САБ ВИ, кундузги САБ ВИ ва тунги САБ ВИНинг дастлабки юқори қийматларининг мос равишда 4,98; 5,03 ва 4,85 марта аҳамиятли пасайишига олиб келди. Лерканидипин билан даволанган беморлар гуруҳига нисбатан суткалик ва алоҳида кундузги ҳамда тунги

меъёр кўрсаткичларидан юқори бўлган САБнинг ўлчов фоизи 1,45; 1,46 ва 1,57 марта статистик аҳамиятли паст бўлди. Суткалик ДАБ ВИ, кундузги ДАБ ВИ ва тунги ДАБ ВИ қийматлари ҳам мос равишда 5,27; 5,41 ва 5 марта статистик аҳамиятли пасайди. Лерканидипин билан даволанган беморлар гуруҳига нисбатан суткалик ва алоҳида кундузги ҳамда тунги меъёр кўрсаткичларидан юқори бўлган ДАБнинг ўлчов фоизи 1,45; 1,46 ва 1,38 марта статистик аҳамиятли паст бўлди. Қайд этиб ўтиш жоизки, бундай ижобий силжишларга қарамай, сутканинг барча вақтлари (кундуз, тун)да артериал юкнинг давомийлиги лерканидипин қабул қилган беморларда амалдаги соғлом кишиларга нисбатан 2,5-5 марта, эпросартан қабул қилган беморлар гуруҳида 1,5-3,3 марта юқори бўлди.

Нодиабетик этиологияли СБК билан оғриган беморлар дастлаб сутка давомида ҳаётини муҳим аъзоларга нохуш таъсир қилувчи гемодинамик омиллардан бири ҳисобланмиш монотон «босимли юк» ни ҳис қилди. Қўлланилган гипотензив дори воситалари мазкур юкни сезиларли пасайтирди. Эпросартанни узоқ қўллаш натижасида юқори ижобий самарага эришилди. Тахмин қилиш мумкинки, бундай ижобий ўзгаришлар марказий ва периферик гемодинамиканинг яхшиланиши ва кардиоренал белгиларнинг камайишини таъминлади.

Гипотензив препаратлар билан 6 ой давомида даволанган ДНли СБК билан оғриган беморларда САБМ таҳлили шуни кўрсатдики, лерканидипин ва эпросартан артериал босимни нафақат пасайтириш, балки уни барқарорлаштириш таъсирига эга. Масалан, ўртача САБ лерканидипин ва эпросартан қабул қилган беморларда АБ 1,24 ( $P<0,001$ ) ва 1,25 марта ишонарли камайди ( $P<0,001$ ). Бунда САБнинг кун давомида ўзгариши дастлабки қийматларга нисбатан 1,74 ( $P<0,05$ ) ва 1,84 ( $P<0,05$ ) марта камайди ва суткалик САБ силжишларининг кучлироқ камайиши эпросартан қабул қилган беморлар гуруҳида кузатилди.

Худди шундай динамика кундузги ДАБнинг ўртача қийматларида ҳам аниқланди, унинг кўрсаткичлари лерканидипин ва эпросартан билан даволанган беморлар гуруҳларига мос равишда дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,21 ва 1,22 марта, кундузги ДАБ вариабеллиги эса 1,47 ва 1,48 марта аҳамиятли камайди. Бу препаратларга мос равишда иккала гуруҳда ҳам кундузги ўртача АБнинг 1,21 ва 1,22 марта, кундузги ўртача АБ вариабеллигини 1,61 ва 1,62 марта камайишини таъминлади.

Диабет нефропатияли беморларда лерканидипин ва эпросартан таъсири остида тунги САБнинг ўртача қийматлари 1,27 ( $P<0,001$ ) ва 1,28 ( $P<0,001$ ) марта камайди. Тунги САБнинг бирмунча барқарорлашуви унинг вариабеллигини иккала гуруҳда ҳам дастлабки қийматларга нисбатан 1,61 ( $P<0,05$ ) марта пасайишига олиб келди. Ўртача тунги ДАБ, шунингдек, гуруҳларга мос равишда 1,94 ( $P<0,05$ ) ва 1,89 ( $P<0,05$ ) марта камайди. ДНли беморларда ўртача тунги АБни даволаш жараёнида иккала гуруҳда ҳам 1,3 ( $P<0,001$ ) марта, вариабеллиги препаратларга мос равишда дастлабки қийматларга нисбатан 1,68 ( $P<0,05$ ) ва 1,71 ( $P<0,05$ ) марта пасайди.

ДНли СБК билан оғриган беморлар олдиндан сутка давомида доимий

“Босимли юк”ни ҳис қиладилар, бу ҳаётий муҳим аъзоларга нохуш таъсир қилувчи гемодинамик омиллардан бири ҳисобланади. Қўлланилган гипотензив дори воситалари мазкур босимни сезиларли камайтирди. Бироқ уларнинг самараси бошқа этиологияли нефропатия билан оғриган беморларга нисбатан бирмунча паст бўлди. Энг кучли ижобий самарага узоқ вақт эпросартан қўлланилганда эришилди. Тахминимизча, бундай ижобий силжишлар диабет нефропатияли беморларда кардиоренал белгиларнинг камайишини таъминлайди.

*Турли даволаш усулларининг юракнинг эхогеометрияси кўрсаткичларига таъсири.* Нодиабетик этиологияли нефропатияларда эпросартан билан даволаш ўрганилаётган кўрсаткичларга кучлироқ таъсир кўрсатди. Масалан, ОДР ва айникса, ОСР кўрсаткичлари 1,13 ( $P<0,05$ ) ва 1,18 марта ( $P<0,05$ ), ОДХ ва ОСХ қийматлари – 1,16 ( $P<0,05$ ) ва 1,33 марта статистик аҳамиятли пасайди ( $P<0,05$ ), бу чап қоринча дилатацияси ҳолатларини камайганлигидан далолат беради. Бироқ, мазкур кўрсаткичлар тўлиқ меъёрлашмади, чунки уларнинг амалдаги соғлом шахслардаги мазкур кўрсаткичларга нисбатан ошиш тенденцияси сақланди.

Маълумотлардан кўришиб турибдики, нодиабетик нефропатия билан оғриган беморларда эпросартан қўлланилганда чап қоринча дилатацияси сезиларли камайдди. Чап қоринча орқа девори ва қоринчалараро тўсиқнинг дастлабки қийматларга нисбатан 1,12 марта ( $P<0,05$ ) кўтарилиши бунинг исботидир. Бундай ижобий силжишларга қарамай, мазкур гуруҳ беморларида чап қоринча орқа девори қалинлиги (ЧҚОДҚ) ва қоринчалараро тўсиқ қалинлиги (КТҚ) меъёр кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1,2 ва 1,21 марта юқори бўлди. Амалдаги соғлом кишилар кўрсаткичларига яқинлашган ҳолда зарб ҳажми (ЗХ) кўрсаткичларининг пасайиши ва ҳайдаш фракцияси (ХФ)нинг ошиши тенденцияси қайд этилди.

Узоқ вақт давомида гипотензив препаратлар билан даволаш жараёнида ДНсиз СБК билан оғриган беморларда чап қоринчанинг эхогеометрик кўрсаткичлари анча яхшиланди. Кучлироқ ўзгаришлар эпросартан қўлланилганда қайд этилди. Аммо, кўрсаткичларнинг буткул меъёрлашуви аниқланмади, бу эса даволанган беморларда чап қоринча гипертрофиясининг сақланиб қолишидан далолат беради.

Диабетик нефропатияли беморларни эпросартан билан даволаш ўрганилаётган кўрсаткичларга кучлироқ таъсир кўрсатди. Масалан, ОДР ва айникса, ОСР кўрсаткичлари статистик аҳамиятсиз 1,1 ва 1,13 марта, ОДХ ва ОСХ кўрсаткичлари 1,16 ва 1,25 марта камайдди, бу чап қоринча дилатацияси ҳолатларининг камайганлигидан далолат беради. Бироқ, мазкур кўрсаткичлар тўлиқ меъёрлашмади, чунки уларнинг амалдаги соғлом шахслардаги мазкур кўрсаткичларга нисбатан ошиш тенденцияси сақланди. ДНсиз СБК билан оғриган беморлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ўрганилаётган дори воситалари самараси бирмунча паст бўлди. Эпросартан қўлланилганда диабетик нефропатияли беморларда чап қоринча дилатацияси сезиларли даражада камайдди. Чап қоринча орқа девори ва қоринчалараро тўсиқнинг дастлабки қийматларга нисбатан 1,1 марта кўтарилиши буни исботлади. Бу

ижобий силжишга қарамай, мазкур гуруҳ беморларида ЧҚОДҚ и ҚТҚ меъёр кўрсаткичларидан мос равишда 1,34 ва 1,37 марта юқори бўлди. Амалдаги соғлом кишилар кўрсаткичларига яқинлашган ҳолда ЗХ кўрсаткичларининг пасайиши ва ХФнинг ошиши тенденцияси қайд этилди.

ДНли СБК билан оғриган беморларда чап қоринчанинг эхогеометрик кўрсаткичлари гипотензив дори воситалари билан узоқ вақт даволаш жараёнида бирмунча яхшиланди. Бироқ, шуни қайд этиш лозимки, ДНли СБК билан оғриган беморларда гипотензив дори воситаларининг самараси диабетик нефропатиясиз беморларга нисбатан бирмунча паст бўлди. Кучлироқ ўзгаришлар эпросартан қўлланилганда аниқланди. Лекин, кўрсаткичларнинг тўлиқ меъёрлашуви қайд этилмади, бу даво ўтказилган беморларда чап қоринча гипертрофиясининг сақланиб қолишидан далолат берди.

### ХУЛОСА

1. III босқичдаги СБКлари билан оғриган беморларда ҳам диабет, ҳам нодиабет этиологияли нефропатиянинг шаклланиши фонида ЧҚГнинг ривожланиши анъанавий (АГ, гиперлипидемия, ортикча вазн, ёш, чекиш, ЮТК бўйича оғирлашган анамнез) ва буйрак (микроальбуминурия, КФТнинг пасайиши, гиперкреатининемия, камқонлик) хавф омилларининг биргаликда кўшилган таъсири билан боғлиқ.

2. Диабет этиологияли СБК билан оғриган беморларда ранг коэффициенти таҳлилининг кўрсатишича, ЧҚГ ривожланишининг муҳим хавф омиллари орасида анъанавий омиллар, хусусан, АГ билан бир қаторда микроальбуминурия даражаси, КФТнинг пасайиши, шунингдек, қондаги глюкоза ва гемоглобин концентрацияси муҳим аҳамиятга эга.

3. ДН мавжуд бўлган III босқичдаги СБК билан оғриган беморларда микроальбуминурия билан бир қаторда альбуминнинг сийдик билан меъёрий экскрецияси ҳам кузатилади. Альбуминуриянинг ошиши билан АГ кечишининг non-dipper тури устунлик қилувчи, башорат жиҳатдан энг нохуш кечадиган турларининг статистик ишончли ошиши қайд этилади, лекин диабетик нефропатияли беморларда мазкур бузилишлар кучлироқ ривожланган.

4. Ҳам диабет, ҳам нодиабет этиологияли III босқичдаги СБКли аксарият беморларда non-dippers турининг устунлиги билан АБ циркад ритмининг бузилиши кузатилади, бироқ таққослов гуруҳларидаги бошқа қиёсий кўрсаткичларга нисбатан диабетик нефропатияли беморларда ДНсиз беморларга нисбатан вақт индекси юқори ва у ДНли беморлар учун нохуш прогностик аҳамиятига эга бўлиши мумкин.

5. Чап қоринча гипертрофияси ДНнинг мавжудлиги ёки йўқлигидан қатъий назар барча беморларда кузатилади, лекин ДНли беморларда ЧҚГни ифодаловчи кўрсаткичлар анча юқори. ЧҚГнинг концентрик тури ДНли беморларда кўпроқ (1,12 марта) аниқланади. Чап қоринча гипертрофиясининг эксцентрик тури нодиабетик этиологияли беморлар учун кўпроқ хос, чунки у диабетик этиологияли беморларга нисбатан 1,34 марта кўпроқ учрайди. Ҳам диабетик, ҳам нодиабетик этиологияли СБК билан оғриган

беморларда АБнинг тунда етарлича пасаймаслиги ЧҚММИнинг ишончли юқори кўрсаткичлари билан боғланади, бу кўрсаткич ДНли ва ДНсиз гуруҳларда мос равишда меъёр қийматларидан 2,22 ва 2,31 ( $P < 0,001$ ) марта юқоридир.

6. Турли генезли нефропатия билан оғриган беморларда юракнинг эхогеометрик кўрсаткичлари альбуминуриянинг ривожланганлик даражасига боғлиқ. Масалан, нодиабетик нефропатияли беморларда ЧҚММИ кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 2,19; 2,3 ва 2,41 марта ошган бўлса, ДНли беморларда у норма-, микро- ва макроальбуминурияли гуруҳларда мос равишда 2,25; 2,38 ва 2,56 марта юқоридир ( $p < 0,001$ ).

7. Таклиф этилган даволаш схемаси қўлланилганда барча текширилган гуруҳларда буйракнинг функционал ҳолатининг яхшиланиши қайд этилади, лекин эпросартан қабул қилган беморлар гуруҳида лерканидипин қабул қилган беморлар гуруҳига нисбатан нефропротектив таъсир кучлироқ ривожланган. Эпросартан ҳам диабет, ҳам нодиабет этиологияли СБК билан оғриган беморларда лерканидипин қабул қилган гуруҳга нисбатан микроальбуминурия даражасининг анча пасайиши ва КФТнинг ошишини таъминлайди.

8. Турли этиологияли СБК билан оғриган беморларда, асосан, концентрик турдаги ЧҚГнинг шаклланишига олиб келувчи юрак эхогеометриясининг ўзгаришлари аниқланади. Диабетик ва нодиабетик генезли СБК мавжуд беморларни гипотензив дори воситалари билан даволашда барча кўрсаткичларда, жумладан, эпросартаннинг ЧҚММИга лерканидипинга нисбатан кўпроқ ифодаланган ижобий таъсири аниқланди ( $p < 0,05$ ).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Тib.17.02 ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**АБДУЛЛАЕВ ШЕРЗОД САЙДУЛЛАЕВИЧ**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКАКАРДИОРЕНАЛЬНЫХ  
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ НЕФРОПАТИИ  
И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ**

**14.00.05 – Внутренние болезни  
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**ТАШКЕНТ - 2016**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована за № 30.06.2015/Б 2015.2.Tib669 в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице [www.tma.uz](http://www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)

**Научный консультант:** **Даминов Ботир Тургунпулатович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Kim Soon Bae**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Республика Корея)  
**Margus Lember**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Эстония)  
**Ҳамраев Аброр Асрарович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** Научно-исследовательский институт  
«Fundación Jiménez Díaz» (Испания)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_ часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.17.02 при Ташкентской медицинской академии по адресу: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби - 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mai.ru](mailto:tta2005@mai.ru).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии, за №, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби - 2. Тел.: (+99871) 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года  
(протокол рассылки \_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2016г.).

**А.Г.Гадаев**

Председатель научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**М.Ш.Каримов**

Учёный секретарь научного совета по присуждению  
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

**А.Л.Аляви**

Председатель научного семинара при научном совете  
по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Особое внимание в последние годы во всем мире уделяется профилактике, диагностике и повышению качества лечения хронической болезни почек (ХБП). Согласно результатам ведущих научных лабораторий больные со скоростью клубочковой фильтрации менее 60мл/мин составляют 5 процентов от общей популяции взрослого населения в мире. Кардиоренальные взаимоотношения определяются общностью механизмов формирования и прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек при таких распространенных в общей популяции заболеваниях, как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, распространенный атеросклероз и т.д.<sup>1</sup>

За годы независимости в условиях радикального реформирования системы здравоохранения в нашей стране, в том числе профилактике, диагностике и повышении качества лечения почечных заболеваний были осуществлены целенаправленные широкомасштабные меры, достигнуты определенные результаты.

Большое внимание в мировом масштабе уделяется определению факторов риска нарушения кардиоренальных взаимоотношений и разработке эффективных способов их лечения при хронической болезни почек диабетической и недиабетической этиологии. В составе проводимых в этом направлении мероприятий, в том числе, важнейшими задачами считаются научные обоснования следующих вопросов: сопоставление особенностей течения суточного профиля АД при артериальной гипертензии у пациентов с ХБП различной этиологии и выявление их значимости в развитии дисфункции почек; определение факторов риска развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) как важного фактора сердечно-сосудистого осложнения (ССО), основанное на клинико-anamnestических данных и выявление факторов риска нарушения кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с ХБП различной этиологии; осуществление сравнительной оценки влияния эпросартана и лерканидипина на суточный профиль АД, эхогеометрические показатели сердца и функциональное состояние почек у пациентов с ХБП различной этиологии, а также определение возможных корреляционных связей между эхогеометрическими параметрами сердца, показателями СМАД и степенью дисфункции почек путём оценки структурно-функционального состояния левого желудочка. Вместе с тем важным является обоснование соответствующих выводов на основе глубокого изучения нетрадиционных факторов риска развития ГЛЖ, в том числе факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек диабетической и недиабетической этиологии. В этом отношении тема данного исследования считается актуальной.

---

<sup>1</sup>Folan L A., Tuttle K. R. Diabetic nephropathy: Implications for renal and cardiovascular outcomes // Minerva Medical. 2012. P. 385-394.

Данное диссертационное исследование в определенной мере служит осуществлению задач, предусмотренных Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.<sup>1</sup>

Научные исследования, направленные на изучение кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с ХБП до диализного периода и ранней диагностики и лечения нарушений кардиоренальных взаимоотношений, а также улучшение качества жизни больных осуществляются в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: University of Bologna (Италия), Université de Bordeaux Segalen (Франция), Kidney Institute, «University of Kansas» (США), Adelaide and Meath Hospital (Ирландия), Spire Leeds Hospital (Великобритания), Renal Medicine «Boston Medical Center» (США), Division of Nephrology, Henry-Dunant Hospital (Греция), «University Medical Center of Groningen» (Голландия), Республиканский научно-практический центр нефрологии (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по ранней диагностике и повышению эффективности лечения пациентов с хронической болезнью почек получены ряд научных результатов, в том числе: определено, что сердечно-сосудистая смертность у пациентов, находящихся на гемодиализе, в несколько раз выше, чем в общей популяции (University of Bologna, Италия), ранние субклинические нарушения функции почек являются независимыми ФР развития ССО и смертности, а также повторных осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (University of Kansas, США), своевременное устранение факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений замедляет прогрессирование хронической почечной недостаточности у пациентов с ХБП (Adelaide and Meath Hospital, Ирландия).

В мире по ранней диагностике и лечению хронической болезни почек, по ряду приоритетных направлений проводятся исследования в том числе: разработка новых современных схем по диагностике и лечению пациентов с ХБП; устранению факторов риска, приводящих к сердечно-сосудистым осложнениям у пациентов с ХБП (АД, МАУ, снижение СКФ); своевременному восстановлению нарушений кардиоренальных взаимо-

---

<sup>1</sup>Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации осуществлен на основе K-DOQI clinical practice guidelines on hyper-tension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Am. J. Kidney. Dis. - 2004. - Vol. 43. - P. 1-90; DeZeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. Journal of Am Society Nephrol 2006; 17 (8): 2100 – 2105; Joshi V, Mooppil N, Lim J. Prevalence and risk factors of undetected proteinuria in an elderly South-East Asian population. Nephrology 2006; 11: 347–354; Peterson J., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 123. P. 754–762. и других источников.

отношений и тем самым удлинению додиализного периода пациентов с ХБП.

**Степень изученности проблемы.** Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах мира, и успехи в диагностике и лечении ХБП, гипертензия и диабет являются основными предикторами нарушения функции почек и развития в дальнейшем терминальной почечной недостаточности (ТПН). По данным рабочей группы National High Blood Pressure Education Program США в период с 1992 года по 1997 г. число больных с ТПН, вследствие диабета и АГ, увеличилось на 200% и 150%, в то время как частота других осложнений гипертензии – инфаркта миокарда и инсульта - снизилась на 25%. Причем отмечена прямая зависимость между величиной систолического и диастолического АД и частотой дисфункции почек.<sup>1</sup>

Огромный вклад в развитие научных исследований по раннему выявлению, правильной диагностике и профилактике возможных сердечно-сосудистых осложнений, усовершенствованию лечебных мероприятий, а также улучшению качества жизни пациентов с ХБП внесли Х.И.Янбаева, Р.А.Каценович, А.Л.Аляви, Б.Т.Даминов, Р.А.Карабаева, А.Г.Гадаев, А.К.Зуфаров и др.

По данным Perry и соавторов, обобщивших результаты многочисленных исследований больных с АГ, при систолическом артериальном давлении (САД) от 165 до 180 мм рт. ст. риск развития ТПН повышался в 2,8 раза, а при САД>180 мм рт. ст. – в 7,6 раза.<sup>2</sup>

Все изложенное выше свидетельствует о том, что профилактика и лечение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП является актуальными задачами современной нефрологии.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках проектов научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №01.070070 «Разработка схем оптимальной фармакотерапии и особенности изменений патогенетических механизмов в развитии различных патологических состояний»

**Целью исследования** является определение факторов риска нарушения кардиоренальных взаимоотношений при хронической болезни почек диабетической и недиабетической этиологии и эффективных путей их лечения.

**Задачи исследования:**

определение факторов риска развития ГЛЖ как важного фактора ССО, основанное на клиничко-анамнестических данных, и выявление факторов риска нарушения кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с ХБП

---

<sup>1</sup>National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on hypertension and chronic renal failure // Arch. Intern. Med. 2001.Vol. 151. P. 1280-1287.

<sup>2</sup>Perry H., Miller P., Fornoff J. et al. Early predictors of 15-year end stage renal disease in hypertensive patients // Hypertension. - 2008. - Vol. 25. - P. 587-594.

различной этиологии;

сопоставление особенностей течения суточного профиля АД при артериальной гипертензии у пациентов с ХБП различной этиологии, и выявление их значения в развитии дисфункции почек;

определение возможных корреляционных связей между эхогеометрическими параметрами сердца, показателями СМАД и степенью дисфункции почек путём оценки структурно-функционального состояния левого желудочка у пациентов с ХБП различной этиологии;

осуществление сравнительной оценки влияния эпросартана и лерканидипина на суточный профиль АД, эхогеометрические показатели сердца и функциональное состояние почек у пациентов с ХБП различной этиологии.

**Объектом исследования** являются 217 пациентов с хронической болезнью почек III стадии в исходе нефропатии различного генеза.

**Предмет исследования** являются нефропатии различного генеза, в том числе диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и поликистоз почек.

**Методы исследования.** В процессе исследования применены такие современные исследовательские и аналитические методы, как клиническо-функциональные, биохимические, суточного мониторирования АД, эхокардиографическое исследование, а также статистическая обработка полученных данных.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определены основные факторы риска, приводящие к развитию гипертрофии левого желудочка, формированию различных ее геометрических моделей и причины нарушения кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической болезнью почек различной этиологии;

впервые выявлены особенности течения суточного профиля АД, структурно-функционального состояния левого желудочка, а также функциональное состояние почек у пациентов с ХБП III стадии с АГ диабетической и недиабетической этиологии;

доказано патогенетически протеинурические и непротеинурические пути поражения почек в развитии нефропатии в процессе определения микроальбуминурии и СКФ у пациентов с ХБП;

доказано более выраженное нефропротективное и антиремоделлирующее действие блокатора рецепторов ангиотензина II эпросартана, по сравнению с блокатором кальциевых каналов лерканидипина в комплексном лечении ХБП различной этиологии.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

у пациентов с ХБП III стадии наряду с традиционными факторами в развитие ГЛЖ на фоне формирования нефропатии, как диабетической, так и недиабетической этиологии, играют роль и почечные факторы;

обосновано, что при проведении скрининга и динамического наблюдения за пациентами с ХБП наряду с определением уровня

альбуминурии, необходимо определить и уровень СКФ<sub>MDRD</sub>;

для эффективного выбора препарата при терапии АГ при ХБП диабетической и недиабетической этиологии рекомендуется суточное мониторирование АД и определение структурно-функционального состояния миокарда для адекватного контроля качества коррекции АД и эхогеометрических параметров ЛЖ;

у пациентов с АГ при ХБП рекомендуется, в составе комбинированной терапии, назначать блокатор рецепторов ангиотензина II – эпросартан в дозе 600 мг/сутки и блокатор кальциевых каналов – лерканидипин 10мг/сутки, однако отмечено, что эпросартан, в сравнении с лерканидипином, оказывает более выраженный нефропротективный и антиремоделирующий эффект, благоприятно влияя на суточный профиль АД.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов исследования поясняется в том, что все данные клинико-anamnestических, биохимических и объективных исследований, суточного мониторирования АД, эхокардиографические исследования обработаны с использованием современных методов статистики.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования определяется в выявлении факторов риска, приводящих к развитию гипертрофии левого желудочка, формированию различных ее геометрических моделей при хронической болезни почек различной этиологии, и определении особенностей кардиоренальных взаимоотношений, позволяющем усовершенствовать профилактику и прогнозирование поражения сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек.

Практическая значимость исследования заключается в том, что результаты сопоставления выраженности нарушений суточного профиля АД, эхогеометрических параметров сердца и функций почек у пациентов хронической болезнью почек III стадии диабетической и недиабетической этиологии позволили выделить группу больных с более высоким сердечно-сосудистым риском, позволило понять особенности колебания параметров СМАД и функций почек на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II и антагонистами кальция, что поможет осуществить совершенствованию лечебных методов гемодинамических и почечных сдвигов при этой патологии.

**Внедрение результатов исследования.** Полученные результаты диссертационной работы по ранней диагностике кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с III стадией ХБП (суточное мониторирование АД, эхокардиографические исследования, показатели дисфункции почек), определению и лечению сердечно-сосудистых осложнений внедрены в практику здравоохранения, в том числе отделения нефрологии 3-клиники Ташкентской медицинской академии и Республиканского нефрологического центра (Справка министерства здравоохранения 8Д-з/68 от 24 мая 2016 года). В результате появилась возможность для прогнозирования и раннего выявления сердечно-сосудистых осложнений, а также сокращения времени

пребывания пациентов в стационаре на 20-30%, удлинения до диализного периода и улучшения качества жизни пациентов с ХБП.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования изложены в виде докладов и прошли апробацию на 9 научно-практических конференциях, в том числе на Конкурсе молодых учёных, проведенном в рамках VI съезда кардиологов Узбекистана (Ташкент, 2010), II Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук», организованном совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку (Тюмень, 2011), конференции молодых учёных Ташкентской медицинской академии (Ташкент, 2011), международной нефрологической конференции «Chronic kidney disease: Epidemiology, prevention and management» (Стамбул, 2011), заседании сотрудников ЦНИЛ ТМА (Ташкент, 2013), IX международной научно-практической конференции «Современная наука: тенденции развития» (Краснодар, 2015), заседании кафедры факультетской и госпитальной терапии медико-педагогического факультета ТМА (14.06.2015), в заседании терапевтической межкафедральной апробации ТМА (14.09.2015), заседании научного семинара при Научном совете ТМА (23.12.2015).

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 10 журнальных статей, в том числе 7 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы, приложений. Объем диссертации составляет 194 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цели и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития 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 диссертации **«Анализ факторов риска кардиоренального синдрома»** приводятся современные данные о различных факторах риска, профилактике и лечении кардиоренального синдрома, важной роли диабетической нефропатии в развитии хронической болезни почек, возможные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, особенности суточного профиля артериального давления и гипотензивной терапии при диабетической нефропатии, эхогеометрические параметры сердца при диабетической нефропатии. На основании данных литературы по изучаемой проблеме определен круг вопросов, требующих детального изучения, обоснована актуальность исследования и необходимость разработки выбранной темы.

Во второй главе диссертации **«Клинико-лабораторные особенности исследованных больных»** приводятся клинико-anamnestические материалы и методы исследования, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных и других методов анализа.

В исследование было вовлечено 217 пациентов с хронической болезнью почек III стадии в исходе нефропатий различного генеза. Диагноз и стадию ХБП устанавливали в соответствии с рекомендациями Национального Почечного фонда США (NKF K/DOQI, 2002). Больные были рандомизированы на две группы. Первую группу составили 112(51,6%) больных с ХБП недиабетической этиологии (86 пациентов с хроническим гломеруло-нефритом, 21 с хроническим пиелонефритом и 5 с поликистозом почек), вторую – 105(48,4%) больных ХБП с ДН. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечалась артериальная гипертензия. Средний возраст больных составил  $46,6 \pm 5,3$  года.

Из приведенных данных видно преобладание пациентов мужского пола – 121 (55,8%) против 96 (44,2%) женщин. В основном это пациенты старческого возраста. В качестве контроля обследовано 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основными группами обследованных больных.

У всех пациентов, помимо общеклинических и биохимических анализов крови и мочи, изучали суточный профиль АД при помощи суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и эхокардиографические параметры сердца. Первичное обследование проводилось до назначения антигипертензивной терапии на фоне отмены всех гипотензивных

препаратов до госпитализации, не менее 7 дней до первичного обследования.

**Таблица 1**

**Распределение больных по полу и возрасту**

	Больные ХБП без ДН, n=112		Больные ХБП с ДН, n=105		Всего	
	абс	%	Абс	%	Абс	%
Мужчины	65	58,1	56	53,3	121	55,8
Женщины	47	41,9	49	46,7	96	44,2
До 30 лет	2	1,8	1	1,0	3	1,4
От 31 до 40 лет	30	26,8	4	3,8	34	15,7
От 41 до 50 лет	53	47,3	69	65,7	122	56,2
Старше 51 года	27	24,1	31	29,5	58	26,7

Длительность наблюдения за пациентами составила 6 месяцев. За это время 58(51,8%) пациентов из первой группы получали гипотензивную терапию эпросартаном (Теветен, Abbott Laboratories, Швейцария) в дозе 600 мг/сут., 54(48,2%) – лерканидипин (Леркамен, Berlin-Chemie Menarini Group, Германия) по 10 мг/сут. Аналогично 54 пациента из второй группы принимали эпросартан в дозе 600 мг/сут, 51 – лерканидипин по 10 мг/сут.

У всех пациентов, в сравнении со значениями практически здоровых лиц, отмечается развитие анемии 1-й степени, что проявилось в снижении содержания гемоглобина в 1,32 и 1,23 раза, эритроцитов – в 1,25 и 1,13 раза, соответственно группам больных с ХБП с и без ДН. Эти показатели оказались более выраженными у больных с наличием ДН. Наряду с этим выявлено повышение содержания лейкоцитов (в 1,43 и 1,49 раза), и СОЭ (в 2,25 и 2,39 раза соответственно группам), причем в большей степени у больных без диабетической нефропатии.

Натощаковая гипергликемия (увеличение уровня глюкозы в 2,22 раза) характерна для больных с ДН. В соответствии с этим существенно возрастает уровень гликированного гемоглобина в 2,18 раза, что свидетельствует о декомпенсированной стадии СД 2-го типа. Содержание общего белка имеет тенденцию к снижению у больных ХБП без ДН, тогда как в группе больных с ДН эти изменения носят достоверный характер, снижаясь в 1,26 раза относительно нормативных величин. Содержание альбумина в сыворотке крови изменялось более выражено (в 1,52 и 1,38 раза, соответственно группам), что указывало на более выраженную альбуминурию у больных с ХБП. Для больных с ДН было характерно развитие гиперхолестеринемии (увеличение уровня холестерина в 1,68 и 1,36 раза, соответственно группам), что, видимо, было связано с уменьшением его транспорта в печень вследствие развития гипопропротеинемии.

О взаимосвязанных изменениях экскреторной функции почек и развитии гипертензии свидетельствует динамика показателей СКФ, альбуминурии и

артериального давления. Так, СКФ в 1-й и 2-й группах снижается в 2,71 и 2,34 раза, экскреция альбумина возрастает в 20,34 и 18,22 раза, соответственно. Кроме этого, о снижении экскреторной функции почек свидетельствовало и увеличение мочевины в сыворотке крови в 1,78 и 1,55 раза, креатинина – в 2,4 и 2,17 раза, соответственно группам больных с ХБП с и без наличия ДН. САД возрастает в 1,29 и 1,23 раза, ДАД – в 1,19 и 1,15 раза, соответственно группам. Как видно из приведенных данных, наибольшие изменения экскреторной функции почек были характерны для больных с ДН.

Анализ ИМТ показал, что у больных с ХБП без наличия ДН в основном отмечалась 1-я степень ожирения (ИМТ от 25,0 до 29,9), тогда как у больных с ДН – 2-я степень ожирения (ИМТ от 30,0 до 34,9).

*Методы исследования.* Методы непосредственного обследования: расспрос, сбор анамнеза и исследование объективного статуса по традиционной схеме.

*Сбор семейного анамнеза.* При сборе семейного анамнеза учитывали заболеваемость (смертность) почечной и сердечно-сосудистой патологией, наличие родственников на гемодиализе, перитонеальном диализе или с трансплантированными почками.

*Методика суточного мониторирования АД.* СМАД выполнялось с использованием портативного автоматического монитора для измерения АД "Кардиотехника 4000-АД" фирмы "Инкарт" (Институт кардиологической техники. Санкт-Петербург) в соответствии с рекомендациями МЗ РФ и РКНЦ. Аппарат "Кардиотехника" представляет собой автоматический программируемый монитор АД и ЭКГ, измерение АД в котором производится, одновременно, методом Н. С. Короткова и осциллометрическим методом.

*Эхокардиографическое исследование.* Эхокардиографическое исследование проводилось при помощи ультразвукового аппарата Toshiba SSH-60A (Япония), имеющего электронные секторные датчики с частотой 2,5 и 3,75 МГц. Эхокардиография производилась с использованием рекомендаций Американского общества эхокардиографии в одномерном и двумерном режимах. Все пациенты обследовались в одном из стандартных позиций - положении лежа на левом боку: парастернальной по длинной оси; парастернальной по короткой оси и верхушечной.

*Статистический анализ полученных результатов.* Полученные при обследовании данные подвергнуты статистической обработке на компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Были применены методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %). 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  $\chi^2$  критерия (хи-квадрат) и z-критерия (Гланц С., 1999).

В третьей главе диссертации **«Факторы риска развития ГЛЖ у пациентов с ХБП диабетической и недиабетической этиологии»** обоснованы факторы риска и прогнозирование кардиоренальных нарушений.

Нарушение сердечно-сосудистой системы (ССС) происходит на фоне повышения АД и перегрузки объемом ведут к ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) и изменению геометрии ЛЖ. Имеются убедительные доказательства того, что развитие ГЛЖ ускоряют гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, активацию симпатической сети вегетативной нервной системы, активацию процессов свободно-радикального окисления (СРО), гипергомоцистеинемию, микроальбуминурию, креатинин, эндотелин, катехоламины и дисфункцию эндотелия (ДЭ). Важное место в развитии ГЛЖ занимает сахарный диабет 2-го типа – тяжелое прогрессирующее заболевание. СД 2-го типа является главной причиной преждевременной инвалидизации и смерти больных ССЗ.

У пациентов с СД 2-го типа заболеваемость ИБС в 2-4 раза, риск развития ОИМ в 6-10 раз, инсульта в 4-7 раз выше, чем у лиц без СД. Отмечено, что примерно 60-70% смертельных исходов у больных СД 2-го типа вызвано коронарным, а 10-25% - церебральным и периферическим атеросклерозом. Вероятность неблагоприятного исхода у больных СД 2-го типа так же высока, как и у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом. Выявлено, что высокие показатели ССЗ и смертности при СД 2-го типа обусловлены сочетанием нескольких факторов риска (ФР): быстрого развития и прогрессирования атеросклероза, гипергликемии, АГ, висцеральным ожирением и дислипидемией. Кроме того, диабет является причиной ухудшения и потери зрения, развития терминальных стадий почечной недостаточности, нетравматических ампутаций нижних конечностей.

Несомненно, что факторами риска развития ГЛЖ являются и индивидуальные особенности - возраст, пол. Течение ССЗ у мужчин и женщин существенно различается. С возрастом происходят структурные и функциональные изменения органов и систем, в том числе ССС, что приводит к патологиям и делает их неизбежными. Среди факторов риска развития ССЗ выделяют эндогенные причины: болезни и наследственность, а также - экзогенные - вредные привычки, загрязнение окружающей среды, гиподинамия, избыточное питание и др.

В связи с этим определение особенностей развития ГЛЖ с учетом факторов риска позволит более дифференцированно проводить корректирующую терапию, что определяет актуальность исследований в этом направлении.

В последние годы разработаны прогностические критерии, важнейшими из которых являются относительный риск (ОР), отношение шансов (ОШ), априорная вероятность (достоверность прогноза) (Р), индекс информативности (ИН), коэффициент множественной детерминации, диагностический коэффициент (ДК) и ранговый коэффициент (РК). Перед тем, как применить прогностические коэффициенты, был проведен дискриминантный анализ.

Дискриминантный анализ для сравниваемых групп больных с ХБП диабетической и недиабетической этиологии был осуществлен последовательно.

С целью выявления значимости факторов риска был использован ранговый коэффициент –  $RK = \sum ДК + Р + ИН / 3$ , выраженный в баллах. Как показали результаты наблюдений, РК были наиболее выражены у больных с нефропатией диабетической этиологии для показателя АД<sub>ср</sub> – 30,8 баллов. ОР - 8,1 (95% ДИ), ОШ - 9,9 (95% ДИ), априорная вероятность (Р) - более 1,0, ИН - 77,2%, коэффициент множественной детерминации ( $R^2$ ) - 0,66 и ДК - 14,2.

Следует отметить, что формирование ГЛЖ у пациентов с нефропатиями диабетической и недиабетической этиологии ассоциировано с дисфункцией почек, характерным проявлением которой являются повышение АД, микроальбуминурия, снижение СКФ и снижения уровня Нв. Оценка относительного риска, отношений шансов, диагностического коэффициента, априорной вероятности, информативности и рангового коэффициента этих показателей кардиоренального континуума показала потенциальную возможность их использования в качестве дополнительных предикторных факторов при эффективном и раннем прогнозе вероятного риска развития ГЛЖ на фоне формирования нефропатий как диабетической, так и недиабетической этиологии.

В четвертой главе «**Кардиоренальные взаимоотношения у больных с нефропатией диабетической и недиабетической этиологии**» характеризуются взаимоотношения сердечно-сосудистой системы и функционального состояния почек у больных с нефропатией диабетической и недиабетической этиологии.

*Функциональное состояние почек у больных с нефропатией.* Для выяснения особенностей течения и кардиоренальных взаимоотношений у больных с диабетической нефропатией были обследованы 112 пациентов с нефропатией недиабетической этиологии (ХБП без ДН) и 105 - с нефропатией диабетической этиологии (ХБП с ДН). Контрольную группу составили 25 практически здоровых респондентов. Все группы были репрезентативны по полу и возрасту. В обследуемых 3 группах несколько преобладали мужчины: 59, 56 и 52% составили лица мужского пола и 41; 44 и 48% - лица женского пола. Средний возраст обследованных лиц контрольной группы составил  $39,8 \pm 4,48$  лет, в группе больных с ХБП без ДН –  $45,4 \pm 5,53$  лет, а в группе больных с ХБП с ДН –  $52,6 \pm 5,88$  лет. Как видно из представленного материала, развитие ДН было характерно для лиц более старческого

возраста. Продолжительность заболевания СД в группе больных ХБП с ДН составила в среднем  $15,3 \pm 3,46$  лет, колеблясь в пределах 12 - 18 лет. Продолжительность заболевания АГ в группах больных с ХБП без ДН в среднем составила  $10,3 \pm 1,37$  лет, колеблясь в пределах 5 - 11 лет, у больных с ХБП с ДН –  $12,2 \pm 1,41$  лет, в пределах 8 - 15 лет.

У всех обследованных больных ХБП без диабетической нефропатии имело место ожирение, так как ИМТ колебался в широких пределах: от  $27,5 \text{ кг/м}^2$  до  $33,4 \text{ кг/м}^2$ , составляя в среднем  $29,1 \pm 1,17 \text{ кг/м}^2$ . Из них у 41 (82,0%) больного данной группы имелась 1-я степень ожирения, у 9 (18,0%) – 2-я. В то же время в группе больных ХБП с ДН ИМТ ожирение в среднем составило  $32,4 \pm 1,36 \text{ кг/м}^2$ , колеблясь в пределах  $29,4 \text{ кг/м}^2$  -  $36,5 \text{ кг/м}^2$ . При этом у 1-го (2,0%) больного было отмечено ожирение 1-й степени, у 47 (92,2%) - 2-й степени и у 3 (5,9%) - 3-й степени.

Значения лейкоцитов, в основном, были в пределах верхних значений нормы, превышая показатели группы практически здоровых лиц в 1,3-1,5 раза ( $P < 0,001$ ). Однако следует сказать, что показатель СОЭ существенно возрастал, превышая значения группы практически здоровых лиц в 2,39 ( $P < 0,001$ ) и 2,25 ( $P < 0,001$ ) раза, соответственно группам с и без ДН. При этом более выраженное повышение было характерно для пациентов ХБП без ДН. Полученные результаты свидетельствуют о наличии воспалительных процессов в организме обследованных больных.

Подтверждением нарушения обменных процессов в организме больных ХБП различной этиологии являются изменения биохимических параметров сыворотки их крови. Так, содержание глюкозы и гликированного гемоглобина статистически значимо возрастает у больных с диабетической этиологией нефропатии, относительно нормативных величин, в 2,22 ( $P < 0,05$ ) и 2,18 ( $P < 0,05$ ) раза. У всех больных с нефропатией, особенно с диабетической этиологией, снижается уровень общего белка и альбуминов: в 1,14 и 1,31 раза в группе больных с ХБП без ДН, в 1,26 и 1,48 раза – у пациентов с нефропатией диабетической этиологии. Уровень общего холестерина возрастает в 1,35 и 1,67 раза, соответственно группам.

Функциональное состояние почек в обеих обследованных группах пациентов значительно страдало. Более выражено это проявлялось у больных с нефропатией диабетической этиологии. Так, уровень мочевины в сыворотке крови обследованных больных статистически значимо возрастал в 1,73 ( $P < 0,001$ ) и 1,94 ( $P < 0,001$ ) раза, креатинина – в 2,24 ( $P < 0,001$ ) и 2,4 ( $P < 0,001$ ) раза, указывая на развивающуюся азотемию. При этом скорость клубочковой фильтрации снизилась в 2,34 ( $P < 0,001$ ) раза в группе больных без диабетической нефропатии, тогда как в группе пациентов с диабетической нефропатией проявлялась более выражено и составила 2,59 ( $P < 0,001$ ) раза. Выведение альбумина с мочой возросло до  $312,5 \pm 21,87 \text{ мг/г}$  (в 15,78 раза,  $P < 0,001$ ) в группе пациентов без диабетической нефропатии, тогда как у больных с диабетической нефропатией оно возросло до  $382,3 \pm 25,65 \text{ мг/г}$ , превышая нормативные величины в 19,31 ( $P < 0,001$ ) раза. Данный

показатель превышал значения больных без диабетической нефропатии в 1,22 раза.

Проведенный анализ показал, что нормоальбуминурия ( $ACR < 30$  мг/г) выявлена у 8 (16,0%) обследованных больных с ХБП без ДН, тогда как в группе обследованных больных с диабетической нефропатией – у 6 (12,0%), что в 1,33 раза реже, чем в предыдущей группе. Микроальбуминурия ( $ACR = 30-299$  мг/г) также отмечалась чаще у больных нефропатией недиабетической этиологии. Она отмечена у 19 (38,0%) и у 15 (30,0%) пациентов без и с диабетической нефропатией, соответственно, причем она в 1,27 раза реже выявлялась у больных с диабетической нефропатией, чем без диабетической этиологии. Суммируя все это, можно сказать, что нормо- и микроальбуминурия отмечались у 27 (54,0%) больных ХБП недиабетической этиологии, что в 1,29 раза чаще, чем с диабетической этиологией. Макроальбуминурия ( $ACR \geq 300$  мг/г) выявлена у 52 (46%) больных без диабетической и у 61 (58%) – с диабетической этиологией нефропатии, что в 1,26 раза чаще, чем у больных без диабетической нефропатии. Следовательно, нарушения функции почек проявляются более выражено у больных с нефропатией диабетической этиологии.

*Циркадный ритм артериального давления у больных с нефропатией.* Для нефропатий с АГ были характерны практически одинаковые уровни САД, ДАД и сРАД, а также их вариабельности в дневное и ночное время (за исключением показателей вариабельности САД и ДАД в ночное время у больных ХБП ДН). Такое монотонное повышение АД за сутки, вероятно, является одним из моментов “протекции” от различных осложнений, характерных для эссенциальной гипертензии (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и т.д. встречается при ГБ несравнимо чаще в сравнении с симптоматической АГ), но является неблагоприятным гемодинамическим моментом в смысле прогрессирования процессов склерозирования в почках и гипертонического ремоделирования сердца.

На прогрессирование нефропатий в ХПН оказывает влияние не только величина АД в абсолютном исчислении, но и продолжительность его повышения в течение суток (индекс времени). Важность этого показателя имеет непосредственное отношение к частоте сердечно-сосудистых осложнений. Фактически данный показатель отражает процент измерений АД, во время которого зарегистрированы показатели АД, превышающие нормальные значения. За предельно нормальную величину в исследованиях принимают до 25% как для систолического, так и диастолического АД. У пациентов с эссенциальной гипертензией данный показатель обычно превышает 50%. У больных нефропатией наблюдается 10-кратное (и более), в сравнении с нормой, превышение индексов нагрузки.

Процент измерений САД, ДАД, среднее АД, превышающие нормальные показатели за сутки, а также отдельно для каждого времени суток (день, ночь), представленный в виде индекса времени (ИВ), показал, что для больных нефропатией с АГ характерно стойкое повышение этого параметра СМАД. Данный показатель во всех группах значительно превышал

аналогичный показатель контрольной группы ( $P < 0.001$ ). Причем, если ИВ САД сутки и САДд у больных с ХБП без ДН превышали значения контроля в 12,24 ( $P < 0,001$ ) и 9,18 ( $P < 0,001$ ) раза, то САДн возрастал в большей степени (в 16,94 раза,  $P < 0,001$ ). ИВ ДАД суточное и дневное статистически значимо возрастали в 10,19 ( $P < 0,001$ ) и 9,14 ( $P < 0,001$ ) раза, тогда как в ночное время данный показатель еще больше превышал нормативные величины (в 12,7 раза,  $P < 0,001$ ). Как видно из приведенных данных, длительность артериальной нагрузки в ночное время существенно превышает дневные показатели (превышение в 1,84 ( $P < 0,001$ ) и 1,39 ( $P < 0,001$ ) раза, соответственно значениям ИВ САД и ДАД). В то же время в группе больных с ХБП ДН индекс времени нагрузки возрастал в еще большей степени. Так, ИВ САД суточного и дневного возрастал в 12 ( $P < 0,001$ ) и 9,68 ( $P < 0,001$ ) раза, а в ночное время это превышение составило 18 ( $P < 0,001$ ) раза, что выше значений группы больных без диабетической нефропатии. Суточное и дневное ИВ ДАД у больных с диабетической нефропатией статистически значимо возрастали в 10,8 ( $P < 0,001$ ) и 9,6 ( $P < 0,001$ ) раза, соответственно, тогда как в ночное время это превышение составило 13,25 ( $P < 0,001$ ) раза. Как видно из приведенных данных, длительность артериальной нагрузки в ночное время существенно превышает дневные показатели (превышение в 1,86 ( $P < 0,001$ ) и 1,38 ( $P < 0,05$ ) раза, соответственно значениям ИВ САД и ДАД).

Таким образом, больные ХБП с АГ, особенно в сочетании с СД, за сутки испытывают монотонную “нагрузку давлением”, что является одним из гемодинамических факторов, неблагоприятно воздействующих на жизненно важные органы, в том числе и почки, что, безусловно, способствует прогрессированию нефропатий в ХПН.

*Показатели эхогеометрии сердца у больных с нефропатией.* В результате проведенных исследований было выяснено, что показатели КДР и, особенно, КСР у больных ХБП без ДН статистически значимо возрастают в 1,12 ( $P < 0,05$ ) и 1,24 ( $P < 0,05$ ) раза, значения КДО и КСО возрастают в 1,25 ( $P < 0,05$ ) и 1,27 ( $P < 0,05$ ) раза, свидетельствуя о наличии дилатации левого желудочка.

В отличие от них у больных с ХБП на фоне ДН эти показатели возрастали более выражено, превышая нормативные значения КДР и КСР в 1,21 ( $P < 0,01$ ) и 1,35 ( $P < 0,01$ ) раза, а показатели КДо и КСО – в 1,28 ( $P < 0,01$ ) и 1,37 ( $P < 0,01$ ) раза, соответственно. Как видно из приведенных данных дилатация левого желудочка у больных с диабетической нефропатией более выражена, чем при другой этиологии. Подтверждением этому является увеличение толщины задней стенки желудочка и межжелудочковой перегородки в 1,34 ( $P < 0,05$ ) и 1,35 ( $P < 0,05$ ) раза у больных с недиабетической, в 1,46 ( $P < 0,01$ ) и 1,49 ( $P < 0,01$ ) раза – с диабетической нефропатией, относительно значений практически здоровых лиц. Изменения показателей ФВ и УО в обеих группах существенно не отличались от нормативных величин.

Проведенные исследования показали, что у больных с ХБП в основном

выявлен концентрический тип гипертрофии ЛЖ. Больных с нормальной геометрией сердца не выявлено. Из 112 больных ХБП недиабетической этиологии у 76 (67,9%) выявлен концентрический, у 25 (22,3%) – эксцентрический и у 11 (9,8%) – концентрическое ремоделирование. В то же время у больных ХБП с диабетической этиологией частота концентрического типа ГЛЖ возросла до 76%, выявляясь у 80 больных, что в 1,12 раза чаще, чем у пациентов ХБП без ДН. Частота эксцентрического типа ГЛЖ снизилась до 16%, выявляясь у 17 больных, что в 1,37 раза реже, чем у пациентов без диабетической нефропатии. Концентрическое ремоделирование выявлено у 8 (8%) больных ХБП с ДН. Частота встречаемости данного типа ГЛЖ приблизительно одинакова в обеих группах обследованных больных.

У пациентов с ХБП независимо от этиологии чаще выявляется концентрический тип ГЛЖ, однако частота их несколько выше (1,12 раза) у пациентов с диабетической нефропатией. Эксцентрический тип ГЛЖ более характерен для больных ХБП недиабетической этиологии, так как выявляется в 1,34 раза чаще, чем при диабетической. При этом развитие почечной недостаточности у больных СД ассоциируется с максимальной гипертрофией МЖП. В связи с этим авторы делают заключение, что независимое от артериального давления увеличение массы миокарда ЛЖ может способствовать увеличению кардиальной заболеваемости и летальности у нормотензивных больных СД 2-го типа и ДН. Среди причин формирования ГЛЖ, наряду с гемодинамическими факторами (повышение АД, увеличение преднагрузки), рассматривается и ряд других: гиперинсулинемия, генетические факторы, активация симпатической нервной системы и РААС. Последняя обеспечивает кардиоренальные взаимодействия, как в норме, так и при патологии, изменение ее определяет прогрессирование ремоделирования миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани.

В пятой главе диссертации **«Гемодинамические показатели у пациентов с ХБП в зависимости от степени ночного снижения (СНС) АД»** приводятся гемодинамические показатели в зависимости от СНС АД у больных с ХБП.

При сравнении показателей суточного мониторирования АД между группами non-dipper и night-peaker больных ХБП без ДН существенные различия в дневных параметрах не обнаружены. Так, среднее САД день возросло в 1,17 ( $P<0,001$ ) и 1,23 ( $P<0,001$ ) раза, а вариабельность САД – в 1,3 и 1,4 раза, соответственно по группам. Среднее ДАД день возросло в 1,13 ( $P<0,01$ ) и 1,19 ( $P<0,001$ ) раза, а вариабельность данного показателя имела лишь тенденцию к увеличению. Среднее АД день статистически значимо возросло в 1,17 ( $P<0,01$ ) и 1,23 ( $P<0,001$ ) раза, а вариабельность среднего дневного АД имела лишь тенденцию к увеличению. Как видно из приведенных данных, различия в группах non-dipper и night-peaker больных ХБП без ДН носили статистически незначимый характер. Отмечена тенденция к увеличению показателей дневного САД и ДАД в группе больных с night-peaker, по сравнению с показателями группы non-dipper.

Различия между группами non-dipper и night-peaker больных ХБП без ДН характерны для ночного времени. Так, если средние значения САД в ночное время у больных с non-dipper статистически значимо возросли в 1,24 ( $P<0,001$ ) раза, то в группе с night-peaker это повышение составило в 1,39 ( $P<0,001$ ) раза, что в 1,12 раза выше, чем у больных с non-dipper.

Вариабельность ночного САД возросла в 1,43 и 1,48 раза, соответственно по группам. Средние значения ночного ДАД статистически значимо возросли в 1,21 ( $P<0,001$ ) и 1,36 ( $P<0,001$ ) раза в группах с non-dipper и night-peaker. При этом различия в сторону увеличения ночного ДАД у больных с night-peaker составили 1,12 раза. Средние значения ночного АД больных ХБП без ДН статистически значимо превышали нормативные значения в 1,22 ( $P<0,001$ ) и 1,35 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker, причем в большей степени это увеличение было характерно для больных с night-peaker. Вариабельность ночного ДАД и АД<sub>ср</sub> колебались в широких пределах в сторону увеличения, однако эти изменения носили статистически незначимый характер.

Такая же динамика изменений СМАД отмечена и у пациентов с ХБП с ДН non-dipper и night-peaker, однако степень их повышения была более выраженной. Так, среднее САД в день возрастало в 1,23 ( $P<0,001$ ) и 1,27 ( $P<0,001$ ) раза, вариабельность САД – в 1,36 и 1,5 раза, соответственно группам. Среднее ДАД день возросло в 1,2 ( $P<0,01$ ) и 1,27 ( $P<0,001$ ) раза, а вариабельность данного показателя лишь имела тенденцию к увеличению. Среднее АД день статистически значимо возросло в 1,25 ( $P<0,01$ ) и 1,29 ( $P<0,001$ ) раза, а вариабельность среднего дневного АД лишь имела тенденцию к увеличению. Как видно из приведенных данных, различия в группах non-dipper и night-peaker больных ХБП с ДН носили статистически незначимый характер, однако проявлялись более выражено, чем у больных недиабетической этиологии. Отмечена более выраженная тенденция к увеличению показателей дневного САД и ДАД в группе больных с night-peaker по сравнению с показателями группы non-dipper.

Анализ временных индексов нагрузки давлением у больных ХБП без ДН в группах non-dipper и night-peaker показал, что днем, ночью и в целом за сутки ИВ САД практически одинаковые у больных non-dipper и night-peaker (табл. 2). Данный показатель значительно превышал аналогичный показатель контрольной группы ( $P<0,001$ ) во всех группах.

Если ИВ САД сутки, день и, особенно, ночь, в группе больных non-dipper статистически значимо превышал нормативные в 12,12 ( $P<0,001$ ); 9,14 ( $P<0,001$ ) и 16,68 ( $P<0,001$ ) раза, то в группе больных night-peaker это превышение составило 12,58 ( $P<0,001$ ); 9,41 ( $P<0,001$ ) и 17,38 ( $P<0,001$ ) раза, что несколько выше показателей первой группы.

Анализ ИВ ДАД сутки, день и ночь у больных non-dipper показал их достоверное повышение в 10,1 ( $P<0,001$ ); 9,0 ( $P<0,001$ ) и 12,5 ( $P<0,001$ ) раза, в группе больных night-peaker это повышение составило 10,5 ( $P<0,001$ ); 9,4 ( $P<0,001$ ) и 13,3 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно.

Таблица 2

**Индексы времени давлением у здоровых и больных ХБП  
недиабетической этиологии в зависимости от СНС АД**

Параметры	Контроль, n=25	non-dipper, n=78	night-peaker, n=34
ИВ САД сут, %	7,2±1,30	87,3±4,65***	90,6±5,21***
ИВ САД д, %	9,5±1,56	86,8±4,23***	89,4±4,97***
ИВ САД н, %	5,3±1,11	88,4±5,32***	92,1±5,76***
ИВ ДАД сут, %	8,7±1,94	87,5±4,92***	91,2±5,48***
ИВ ДАД д, %	9,62±2,13	87,1±4,83***	90,2±5,59***
ИВ ДАД н, %	7,1±2,05	89,2±4,66***	94,3±5,39***

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\*\*) - P<0,001)

*Особенности эхогеометрии сердца у больных ХБП недиабетической и диабетической этиологии в зависимости от СНС АД.* Выявление многочисленных корреляционных взаимодействий между показателями СМАД и эхогеометрией сердца позволяет сделать вывод о том, что, вероятно, тип суточного профиля АД может способствовать формированию определенного типа ГЛЖ и ДДЛЖ. Для подтверждения данного предположения были пересмотрены показатели эхогеометрии сердца в зависимости от скорости снижения ночного АД у больных с ХБП без ДН. В результате проведенных исследований было выяснено, что показатели КДР имели лишь тенденцию к увеличению у больных с non-dipper, тогда как у пациентов группы night-peaker эти значения статистически значимо превышали контрольные параметры в 1,16 раза (P<0,05). Значения КСР возрастали в 1,19 (P<0,05) и 1,27 (P<0,05) раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker. Значения КДО возрастали более выражено – в 1,18 (P<0,001) и 1,26 (P<0,001) раза соответственно группам, свидетельствуя о наличии дилатации левого желудочка, особенно у больных с night-peaker. В то же время значения КСО достоверно возрастали в 1,31 раза лишь у больных с night-peaker (P<0,05).

Изменения эхогеометрических показателей сердца у больных ХБП с ДН носили более выраженный характер.

В результате проведенных исследований было выяснено, что показатели КДР у больных с non-dipper статистически значимо возрастал в 1,19 (P<0,05) раза, тогда как у пациентов группы night-peaker это повышение составило 1,24 (P<0,001), что несколько выше значений предыдущей группы. Значения КСР возрастали в 1,32 (P<0,001) и 1,4 (P<0,001) раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker. Значения КДО возрастали более выражено – в 1,24 (P<0,001) и 1,34 (P<0,001) раза соответственно группам, свидетельствуя о наличии дилатации левого желудочка, особенно у больных с night-peaker. В то же время значения КСО достоверно возрастали в 1,46 (P<0,05) раза лишь у

больных с night-peaker. Значения УО имели тенденцию к увеличению у пациентов с non-dipper, тогда как у пациентов с night-peaker эти значения статистически значимо отличались в 1,25 ( $P<0,05$ ) раза, а ФВ в обеих группах имела лишь тенденцию к снижению. Значения ТЗСЛЖ и МЖП статистически значимо возрастали в 1,41 ( $P<0,01$ ) и 1,45 ( $P<0,05$ ) у пациентов с non-dipper; в 1,5 ( $P<0,001$ ) и 1,54 ( $P<0,01$ ) раза – у пациентов с night-peaker. Наибольшие изменения были характерны для показателей ММЛЖ и ИММЛЖ, значения которых превысили нормативные значения в 2,23 ( $P<0,001$ ) и 2,31 ( $P<0,001$ ) раза у больных с non-dipper, в 2,32 ( $P<0,001$ ) и 2,54 ( $P<0,001$ ) раза у пациентов с night-peaker. При этом значения ОТС превышали показатели нормы в 1,48 ( $P<0,05$ ) и 1,57 ( $P<0,05$ ) раза, соответственно группам non-dipper и night-peaker.

В шестой главе диссертации «**Влияние эпросартана и лерканидипина на кардиоренальные показатели у больных ХБП диабетической и недиабетической этиологии**» приводится влияние эпросартана и лерканидипина на кардиоренальные показатели у больных ХБП диабетической и недиабетической этиологии.

Одним из ключевых механизмов в прогрессивном снижении функции почек посредством гемодинамических факторов является активация РААС. На сегодняшний день известны только 2 группы препаратов, частично блокирующих РААС – каскад. Это ИАПФ и БРА. Наиболее выраженным нефропротекторным эффектом обладают ИАПФ, что проявляется в замедлении падения клубочковой фильтрации. Поэтому они являются препаратами выбора при гипотензивной терапии нефропатий. Антагонисты АТ II рецепторов относительно новый класс гипотензивных препаратов. Они, селективно блокируя АТ II рецепторы, более полно подавляют РААС и вызывают значительно меньше побочных эффектов, характерных для ИАПФ (кашель, ангионевротический отек и т.д.). Однако работы, посвященные изучению гемодинамических эффектов этих препаратов в лечении больных с ХБП различной этиологии, практически отсутствуют.

В данном исследовании 58 (51,8%) больных из 1 группы получали гипотензивную терапию эпросартаном (Теветен, Abbott Laboratories, Швейцария) в дозе 600 мг/сут., 54 (48,2%) больных – лерканидипин (Леркамен, Berlin-Chemie Menarini Group, Германия) по 10 мг/сут., аналогично 54 больных из 2 группы принимали эпросартан в дозе 600 мг/сут., 51 больных – лерканидипин по 10 мг/сут.

Проведенные исследования у больных с ХБП недиабетической этиологии, получавших в течение 6 месяцев гипотензивные препараты на фоне проводимой базисной терапии, показали лишь тенденцию к увеличению уровня гемоглобина при использовании лерканидипин, тогда как у больных, получавших эпросартан, эти изменения носили статистически значимый характер и превысили исходные показатели в 1,18 раза. Препараты не влияли на уровень глюкозы и гликированного гемоглобина. В отличие от лерканидипина, применение эпросартана значимо повышало уровень общего белка и альбуминов в 1,07 и 1,13 раза. Данный препарат несколько снижал

уровень общего холестерина и значимо уменьшал ИМТ в 1,12 раза. Как видно из приведенных данных, в отличие от лерканидипина, эпросартан более четко корригировал нарушенные клинико-биохимические показатели больных ХБП недиабетической этиологии.

Наряду с этим были отмечены положительные сдвиги в показателях функционального состояния почек. Так, если уровень мочевины в группе больных, получавших лерканидипин, сохранялся в пределах исходных значений, то в группе больных, принимавших эпросартан, достоверно снижался. Более выраженные изменения нами были отмечены в уровне креатинина: снижение в 1,15 и 1,27 раза, соответственно в группах больных, получавших лерканидипин и эпросартан. При этом эффект эпросартана был на 10,4% выше, чем лерканидипина.

Уровень микроальбуминурии значимо снижался в 1,28 и 1,46 раза, соответственно в группах больных, принимавших лерканидипин и эпросартан. Эффект эпросартана был на 14,1% выше, чем лерканидипина. Если скорость клубочковой фильтрации при длительном применении лерканидипина имела лишь тенденцию к увеличению, то при применении эпросартана, в сравнении с исходными параметрами, отмечено достоверное повышение ее в 1,18 раза. Подтверждением этому является тенденция к увеличению числа больных с нормоальбуминурией и микроальбуминурией на фоне уменьшения пациентов с признаками макроальбуминурии. Наиболее ощутимые результаты были выявлены у больных, продолжительное время получавших эпросартан. Число больных с нормоальбуминурией и микроальбуминурией, в сравнении с исходными значениями, возросло, в 1,5 и 1,22 раза, выявляясь у 14 и 26 пациентов из 58, а макроальбуминурия снизилась в 1,5 раза, выявляясь у 18 пациентов.

Как было отмечено ранее, у больных ХБП диабетической этиологии клинико-лабораторные проявления исходно характеризовались более выраженными изменениями. Длительная фармакотерапия (в течение 6 месяцев) артериальной гипертензии такими гипотензивными препаратами, как лерканидипин и эпросартан, имела некоторое положительное влияние.

Так, при использовании лерканидипина отмечена тенденция к повышению уровня гемоглобина, тогда как у больных, получавших эпросартан, эти изменения носили статистически значимый характер и превысили исходные показатели в 1,17 раза. Препараты не влияли на уровень глюкозы и гликированного гемоглобина. В отличие от лерканидипина, применение эпросартана достоверно повышало уровень общего белка и альбуминов в 1,15 и 1,14 раза. Эпросартан несколько снижал уровень общего холестерина и значимо уменьшал ИМТ в 1,13 раза.

При этом были отмечены положительные сдвиги в показателях функционального состояния почек. Так, если уровень мочевины в группе больных, получавших лерканидипин, сохранялся в пределах исходных значений, то в группе больных, леченных эпросартаном, достоверно снижался в 1,18 раза. Уровень креатинина достоверно снизился в 1,11 и 1,18

раза, соответственно в группах больных леченных лерканидипином и эпросартаном.

**Таблица 3**

**Распространенность альбуминурии**

Показатели	Лерканидипин				Эпросартан			
	До лечения		После лечения (6 мес)		До лечения		После лечения (6 мес)	
<b>Больные с ХБП недиабетической этиологии</b>								
Нормоальбуминурия (ACR<30мг/г)	9	16,7%	11	20,4%	9	15,5%	14	24,1%
Микроальбуминурия (ACR – 30-299мг/г)	21	38,9%	24	44,4%	22	37,9%	26	44,8%
Макроальбуминурия (ACR≥300мг/г)	24	44,4%	19	35,2%	27	46,6%	18	31,0%
<b>Больные с ХБП диабетической этиологии</b>								
Нормоальбуминурия (ACR<30мг/г)	6	11,8%	8	15,7%	7	12,9%	11	20,4%
Микроальбуминурия (ACR–30-299мг/г)	15	29,4%	18	35,3%	17	31,5%	24	44,4%
Макроальбуминурия (ACR≥300мг/г)	30	58,8%	25	49,0%	30	55,6%	19	35,2%

Следовательно, оба использованных нами гипотензивных препарата несколько улучшали функциональные параметры почек. В большей степени это проявлялось в группе больных, длительно получавших эпросартан. Подтверждением этому является тенденция к увеличению числа больных с нормоальбуминурией и микроальбуминурией на фоне уменьшения пациентов с признаками макроальбуминурии. Как видно из приведенных данных, наиболее ощутимые результаты были выявлены у больных, получавших длительно эпросартан. Число больных с ХБП недиабетической этиологии с нормоальбуминурией и микроальбуминурией, возросло, в сравнении с исходными значениями, в 1,5 и 1,22 раза, выявляясь у 14 и 26 пациентов из 58, а макроальбуминурия снизилась в 1,5 раза, выявляясь у 18 пациентов. В группе больных с диабетической нефропатией, длительно получавших лерканидипин, возросло в 1,33 и 1,29 раза, выявляясь у 8 и 18 пациентов из 51, а макроальбуминурия снизилась в 1,2 раза, выявляясь у 25 пациентов, относительно исходных значений.

*Влияние различных видов терапии на циркадный ритм артериального давления у больных с ХБП.* Среднее САД в день в группах больных, получавших лерканидипин и эпросартан, значительно снизилось в 1,23 раза (P<0,01). При этом вариабельность САД в течение дня снизилась в 1,77 (P<0,05) и 1,76 (P<0,05) раза, относительно исходных колебаний.

Существенных различий в снижении и вариабельности САД в исследуемых группах нет.

Такая же динамика была выявлена и в средних значениях ДАД день, значения которого достоверно снизились относительно исходных величин в 1,23 и 1,25 раза, а вариабельность ДАД день – в 1,49 и 1,49 раза, соответственно в группах больных, леченных лерканидипином и эпросартаном. Это привело к снижению срАД день в обеих группах в 1,21 раза, вариабельности срАД день в 1,61 и 1,7 раза, соответственно препаратам.

Длительное применение эпросартана у больных ХБП без ДН статистически значимо снижало исходно высокие значения ИВ САД сутки, ИВ САД день и ИВ САД ночь в 4,98; 5,03 и 4,85 раза, соответственно. Процент измерений САД, превышающий нормальные показатели за сутки, а также отдельно для каждого времени суток (день, ночь), был в 1,45; 1,46 и 1,57 раза ниже, чем в группе больных, леченных лерканидипином. Значения ИВ ДАД сутки, ИВ ДАД день и ИВ ДАД ночь также статистически значимо снизились в 5,27; 5,41 и 5 раза, соответственно. Процент измерений ДАД, превышающий нормальные показатели за сутки, а также отдельно для каждого времени суток (день, ночь), был статистически значимо ниже значений группы больных, леченных лерканидипином в 1,45; 1,46 и 1,38 раза, соответственно. Несмотря на такие положительные сдвиги, длительность артериальной нагрузки во все время суток достоверно превышала значения практически здоровых лиц в 2,5-5 раза в группе больных, принимавших лерканидипин, в 1,5-3,3 раза – в группе больных, получавших эпросартан.

Больные ХБП недиабетической этиологии исходно за сутки испытывали монотонную “нагрузку давлением”, что являлось одним из гемодинамических факторов, неблагоприятно воздействующих на жизненно важные органы. Применяемые гипотензивные препараты существенно снижали эту нагрузку, хотя достоверно отличались от нормативных величин. Наиболее выраженный положительный эффект был отмечен при длительном применении эпросартана. Можно предположить, что такие положительные сдвиги улучшали центральную и периферическую гемодинамику и уменьшали кардиоренальные проявления.

Анализ СМАД у больных ХБП с ДН, леченных в течение 6 месяцев такими гипотензивными препаратами, как лерканидипин и эпросартан показал эффективность не только в снижении, но и стабилизации артериального давления. Так, среднее САД день в группах больных, получавших лерканидипин и эпросартан, достоверно снизилось в 1,24 ( $P<0,001$ ) и 1,25 раза ( $P<0,001$ ). При этом вариабельность САД в течение дня уменьшилась в 1,74 ( $P<0,05$ ) и 1,84 ( $P<0,05$ ) раза, относительно исходных колебаний. При этом более выраженное уменьшение колебаний суточного САД наблюдались в группе больных, получавших эпросартан.

Такая же динамика была выявлена и в средних значениях ДАД день, показатели которого значимо снизились, относительно исходных величин, в 1,21 и 1,22 раза, а вариабельность ДАД день – в 1,47 и 1,48 раза, соответственно в группах больных, леченных лерканидипином и эпросартаном. Это

привело к снижению срАД день в обеих группах в 1,21 и 1,22 раза, вариабельности срАД день в 1,61 и 1,62 раза, соответственно препаратам.

Средние значения ночного САД под воздействием лерканидипина и эпросартана у больных с диабетической нефропатией снизились в 1,27 ( $P<0,001$ ) и 1,28 ( $P<0,001$ ) раза. Некоторая стабилизация ночного САД привела к снижению его вариабельности в 1,61 ( $P<0,05$ ) в обеих группах относительно исходных значений. Среднее ночное ДАД снизилось в 1,3 ( $P<0,001$ ) и 1,34 ( $P<0,001$ ) раза, соответственно в группах. При этом ночные колебания ДАД также снизились в 1,94 ( $P<0,05$ ) и 1,89 ( $P<0,05$ ) раза. Среднее ночное АД у больных с ДН в процессе лечения снизилось в обеих группах в 1,3 ( $P<0,001$ ) раза, а вариабельность – в 1,68 ( $P<0,05$ ) и 1,71 ( $P<0,05$ ) раза, соответственно препаратам относительно исходных значений.

Больные ХБП с ДН исходно за сутки испытывали постоянную “нагрузку давлением”, что являлось одним из гемодинамических факторов, неблагоприятно воздействующих на жизненно важные органы. Применяемые гипотензивные препараты существенно снижали эту нагрузку, хотя достоверно отличались от нормативных величин. Однако их эффект был несколько ниже, чем у больных с нефропатией другой этиологии. Наиболее выраженный положительный эффект нами был отмечен при длительном применении эпросартана. Можно предположить, что такие положительные сдвиги будут способствовать уменьшению кардиоренальных проявлений у больных с диабетической нефропатией.

*Влияние различных видов терапии на показатели эхогеометрии сердца.* Фармакотерапия нефропатий недиабетической этиологии эпросартаном оказывала более выраженный эффект на изучаемые показатели. Так, КДР и, особенно, КСР статистически значимо снизились в 1,13 ( $P<0,05$ ) и 1,18 ( $P<0,05$ ) раза, значения КДО и КСО – в 1,16 ( $P<0,05$ ) и 1,33 ( $P<0,05$ ) раза, свидетельствуя об уменьшении явлений дилатации левого желудочка. Однако эти значения полностью не нормализовались, так как сохранялась тенденция к увеличению относительно значений практически здоровых лиц.

Как видно из приведенных данных, дилатация левого желудочка у больных с недиабетической нефропатией более выражено уменьшается при применении эпросартана. Подтверждением этому является увеличение толщины задней стенки желудочка и межжелудочковой перегородки в 1,12 ( $P<0,05$ ) раза, относительно исходных значений. Несмотря на такие положительные сдвиги, ТЗСЛЖ и МЖП у данной группы больных превышала нормативные значения в 1,2 и 1,21 раза, соответственно. Изменения показателей УО имели тенденцию к снижению, ФВ – тенденцию к увеличению, приближаясь к значениям практически здоровых лиц.

Эхогеометрические показатели левого желудочка у больных ХБП без ДН в процессе длительного лечения гипотензивными препаратами несколько улучшились. Более выраженные изменения были отмечены при применении эпросартана. Однако полной нормализации их не выявлено, что свидетельствует о сохранении гипертрофии левого желудочка у пролеченных больных.

Фармакотерапия эпросартаном больных с диабетической нефропатией оказывала более выраженный эффект на изучаемые показатели. Так, КДР и, особенно, КСР статистически незначимо снизились в 1,1 и 1,13 раза, значения КДО и КСО – в 1,16 и 1,25 раза, свидетельствуя об уменьшении явлений дилатации левого желудочка. Однако эти значения полностью не нормализовались, так как сохранялась тенденция к увеличению относительно значений практически здоровых лиц. По сравнению с показателями группы больных ХБП без ДН эффект изучаемых препаратов был несколько ниже. Как видно из приведенных данных, дилатация левого желудочка у больных с диабетической нефропатией более выражена и снижается при применении эпросартана. Подтверждением этому является увеличение толщины задней стенки желудочка и межжелудочковой перегородки в 1,1 раза, относительно исходных значений. Несмотря на такие положительные сдвиги, ТЗСЛЖ и МЖП у данной группы больных превышали нормативные значения в 1,34 и 1,37 раза, соответственно. Изменения показателей УО имели тенденцию к снижению, ФВ –к увеличению, приближаясь к значениям практически здоровых лиц.

Фармакотерапия нефропатий диабетической этиологии лерканидипином не оказывала заметного влияния на эхогеометрические показатели левого желудочка. Все изучаемые показатели имели лишь тенденцию к нормализации и значимо отличались от нормативных величин.

Эхогеометрические показатели левого желудочка у больных ХБП с ДН в процессе длительного лечения гипотензивными препаратами несколько улучшились. Однако следует сказать, что эффект использованных гипотензивных препаратов у больных ХБП с ДН был несколько ниже, чем у больных без ДН. Более выраженные изменения были отмечены при применении эпросартана. Однако их полной нормализации не выявлено, что свидетельствует о сохранении гипертрофии левого желудочка у пролеченных больных.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. У пациентов с ХБП III стадии развитие ГЛЖ на фоне формирования нефропатии как диабетической, так и недиабетической этиологии связано с сочетанным воздействием традиционных (АГ, гиперлипидемия, избыточный вес, возраст, курение, отягощенная наследственность по ССЗ) и почечных (микроальбуминурия, снижение СКФ, гиперкреатинемия, анемия) факторов риска.

2. Анализ рангового коэффициента у пациентов ХБП диабетической этиологии показал, что среди важных факторов риска развития ГЛЖ, наряду с традиционными факторами, в частности АГ, играют важную роль степень микроальбуминурии, снижение СКФ, а также концентрация глюкозы и гемоглобина.

3. У пациентов с ХБП III стадии с наличием ДН, наряду с микроальбуминурией, наблюдается и нормальная экскреции альбумина с мочой. По мере увеличения альбуминурии наблюдается статистически

достоверное учащение частоты наиболее прогностически неблагоприятных типов течения АГ с преобладанием типа non-dippers, однако у больных с диабетической нефропатией эти нарушения оказываются более выраженными.

4. У большинства обследованных больных с ХБП III стадии как диабетической, так и недиабетической этиологии наблюдалось нарушение циркадного ритма АД с преобладанием типа non-dippers. Однако при прочих сопоставимых показателях между сравниваемыми группами у больных с диабетической нефропатией индексы времени оказались выше, чем у больных без ДН, что может иметь неблагоприятное прогностическое значение у пациентов с ДН.

5. Гипертрофия левого желудочка наблюдалась у всех обследованных больных независимо от наличия или отсутствия ДН, однако в группе больных с ДН, показатели, характеризующие ГЛЖ, оказались более выраженными. Концентрический тип ГЛЖ чаще выявляется (1,12 раза) у пациентов с ДН. Эксцентрический тип ГЛЖ более характерен для больных ХБП недиабетической этиологии, так как выявляется в 1,34 раза чаще, чем при диабетической. Недостаточное ночное снижение АД у пациентов с ХБП как диабетической, так и недиабетической этиологии ассоциировалось с достоверно более высоким ИММЛЖ, значения которого превысили нормативные значения в 2,22 и 2,31 ( $P < 0,001$ ) раза, соответственно в группах без и с ДН.

6. Эхогеометрические показатели сердца больных с нефропатией различного генеза зависели от выраженности альбуминурии. Так, если у больных с недиабетической нефропатией ИММЛЖ прогрессивно возрастал по отношению к контрольной группе на 2,19; 2,3 и 2,41 раза, то у пациентов с ДН он возрастал на 2,25; 2,38 и 2,56 раза, соответственно в группах больных с нормо-, микро- и макроальбуминурией ( $p < 0,001$ ).

7. При применении предложенных схем терапии во всех группах обследованных больных отмечено улучшение функционального состояния почек, однако нефропротективный эффект оказался более выраженным в группах больных, принимавших эпросартан, в сравнении с группами, получавшими лерканидипин при сопоставимом гипотензивном эффекте эквивалентных доз этих препаратов. Эпросартан способствовал значительному снижению степени микроальбуминурии у пациентов ХБП как диабетической, так и недиабетической этиологии и повышению СКФ, более выраженному, чем в группе с применением лерканидипина.

8. У пациентов ХБП различной этиологии отмечаются изменения эхогеометрии сердца, приводящие к формированию в основном концентрического типа ГЛЖ. Фармакотерапия гипотензивными препаратами больных диабетической и недиабетической природы способствовала положительной динамике всех показателей с более выраженным эффектом эпросартана по сравнению с лерканидипином на ИММЛЖ ( $p < 0,05$ ).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE  
Of DOCTOR of SCIENCES 16.07.2013.Tib.17.02AT THE  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**ABDULLAEV SHERZOD SAYDULLAEVICH**

**FORECASTING AND DIAGNOSTICS OF CARDIORENAL RELATIONS  
AT VARIOUS FORMS OF NEPHROPATHY AND WAYS OF THEIR  
CORRECTION**

**14.00.05 – Internal diseases  
(medical sciences)**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**TASHKENT – 2016**

**The subject of doctoral dissertation registered at Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan №30.06.2015/B2015.2.Tib669.**

Doctoral dissertation is carried out at the Tashkent medical academy

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on the web page at the address [www.tma.uz](http://www.tma.uz) and Information educational portal «ZiyoNet» at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)

**Scientific consultant:** **Daminov Botir Turgunpulatovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:** **Kim Soon Bae**  
Doctor of medical sciences, professor  
(Republic of Korea)  
**Margus Lember**  
Doctor of medical sciences, professor  
(Estoniya)  
**Hamraev Abror Asrarovich**  
Doctor of medical sciences, professor

**The leading organization:** Research-investigation institute  
«**Fundación Jiménez Díaz**» (Spain)

Defence of the dissertation will take place " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2016, at \_\_\_\_ hours at the meeting of the Tashkent medical academy 16.07.2013.Tib.17.02. Address: 100109, Tashkent, Olmazor district, Farobiy street, 2. Tel./Fax (+99871) 150-78-25, e-mail: [ta2005@mai.ru](mailto:ta2005@mai.ru)

Doctoral dissertation is registered at the Information Resource Center at the Tashkent medical academy, № \_\_, which can be available in IPM (100109, Tashkent, Olmazor district, Farobiy street, 2. Tel./Fax (+99871) 150-78-25)

The abstract of the dissertation distributed " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2016 y.

(mailing report \_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2016).

**A.G.Gadaev**

Chairman of the scientific council on award of scientific degree of doctor of science, MD, Professor

**M.Sh.Karimov**

Scientific secretary of the scientific council for the award of scientific degree of doctor of science, MD, professor.

**A.L.Alyavi**

Chairman of the scientific seminar under scientific council for the award of the scientific degree of doctor of science, MD, Professor

## INTRODUCTION (Annotation of doctoral dissertation)

**The urgency and relevance of the theme of dissertation.** All over the world lately the special attention is given to prevention, diagnostics and improvement of treatment quality of chronic kidney diseases (CKD). According to results of leading scientific laboratories, patients with a speed of glomerular filtration rate less than 60ml/min make 5 percent of the general population in the world. Cardiorenal interrelations are defined by common mechanisms of formation and progressing of defeat of cardiovascular system (CVS) and kidneys at such extended in the general population diseases, as a diabetes (DM), an arterial hypertension, a widespread atherosclerosis and etc.<sup>1</sup>

In days of independence of our country in conditions deepening of reforming of system of public health services, particularly, large-scale target measures on preventive maintenance, diagnostics and improvement of quality of treatment of renal diseases are spent and certain results have been reached.

All over the world the great attention is given to definition of risk factors of infringement of cardiorenal mutual relations and working out of effective ways of their treatment at chronic kidney diseases of a diabetic and non diabetic etiology. As a part of spent actions on this directions, particularly a scientific substantiation of following questions are very important: to compare features of a current of a daily profile the BP at an arterial hypertension at patients with CKD a various etiology, and to reveal their value in development of kidney dysfunctions; on the basis of studying clinical-anamnesis data to define risk factors of development left ventricular hypertrophy (LVH) as an important factor of cardio-vascular complications (CVC) and cardiorenal relation violations at patients with CKD due to various etiology; to spend a comparative estimation of influence of eprosartan and lerkanidipine on a daily profile the BP, echogeometrical indicators of heart and a functional condition of kidneys in patients with CKD a various etiology and to reveal possible correlation communications between echogeometrical heart parametres, indicators of 24-hour BP monitoring and degree of dysfunction of kidneys by an estimation of a structurally functional condition of left ventricle at patients with CKD a various etiology. At the same time, the substantiation of corresponding conclusions on the basis of deep studying of nonconventional risk factors of LVH development, including risk factors of development of CVC are important at chronic kidney diseases of a diabetic and non diabetic etiology. In this respect the theme of the given research is considered actual.

The given dissertational research serves in certain degree to the decision of the problems provided by the resolution of the President of Republic of Uzbekistan №PR-1652 dated November, 28<sup>th</sup>, 2011 «About measures on the further deepening of reforming of system of public health services» and also in other normative-legal documents related to this sphere.

---

<sup>1</sup>Folan L A., Tuttle K. R. Diabetic nephropathy: Implications for renal and cardiovascular outcomes // Minerva Medical. 2012. P. 385-394.

**Relevance of the research to the priority areas of science and developing technologies of the republic.** The present research has been performed in accordance with the priority direction of science and technology development of the Republic VI. «The Medicine and pharmacology»

**Review of foreign scientific researches on the dissertation topic.<sup>1</sup>**

The scientific researches directed on studying cardiorenal mutual relations at patients with CKD before dialysis period and early diagnostics and treatment of infringements of cardiorenal mutual relations, and also improvement of quality of life of patients are carried out in leading centres of science and higher educational institutions of the world, including, University of Bologna (Italy), Université de Bordeaux Segalen (France), Kidney Institute, «University of Kansas» (USA), Adelaide and Meath Hospital (Ireland), Spire Leeds Hospital (Great Britain), Renal Medicine «Boston Medical Center» (USA), Division of Nephrology, Henry-Dunant Hospital (Greece), «University Medical Center of Groningen» (Holland), the Republican scientific-practical centre of nephrology (Uzbekistan).

As a result of the researches on early diagnostics and increase of efficiency of treatment of patients with chronic kidney diseases are received a number of scientific results, particularly: it is defined that, cardiovascular death rate at the patients who are on a hemodialysis, several times more, than in the general population (University of Bologna, Italy), early subclinical infringements of function of kidneys are independent RF of developments CVC and death, and also repeated complications at patients with cardiovascular diseases (University of Kansas, the USA), is proved that timely elimination of risk factors of development of cardiovascular complications slows down progressing of chronic renal failure in patients with CKD (Adelaide and Meath Hospital, Ireland).

A number of studies around the world on early diagnostics and treatment of CKD, particularly, on following priority directions are being carried out, including: working out of new modern schemes on diagnostics and treatment of patients with CKD; elimination of risk factors leading CV complications at patients with CKD (the BP, MAU, decrease of GFR); timely restoration of infringements of cardiorenal mutual relations and by that to extend the before dialysis period of patients with CKD.

**The degree of the problem study.** Despite the numerous studies carried out worldwide and successes in treatment of hypertension and diabetes are the cores predictors infringements of kidney function and development further end-stage renal diseases (ESRD). In the USA, according to working group National High Blood Pressure Education Program, during the period since 1992 on 1997 the number of patients with ESRD owing to a diabetes and AH has increased by 200%

---

<sup>1</sup>Review of foreign scientific researches on the dissertation topic was carried out on basis of K-DOQI clinical practice guidelines on hyper-tension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Am. J. Kidney. Dis. - 2004. - Vol. 43. - P. 1-90; De Zeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. Journal of Am Society Nephrol 2006; 17 (8): 2100 – 2105; Joshi V, Mooppil N, Lim J. Prevalence and risk factors of un-detected proteinuria in an elderly South-East Asian population. Nephrology 2006; 11: 347–354; Peterson J., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 123. P. 754–762. and other sources.

and 150% while frequency of other complications of a hypertension - a myocardial infarction and stroke heart attack has decreased on 25 %, and direct dependence between size systolic and diastolic the BP and frequency of dysfunction of kidneys is noted.<sup>1</sup>

In development of scientific researches on early revealing, correct diagnostics and preventive maintenance possible in cardiovascular complications, and also perfection of medical actions and improvement of life quality of patients with CKD have brought the huge contribution X.I.Yanbaeva, R.A.Katsenovich, A.L.Alyavi, B.T.Daminov, R.A.Karabaeva, A.G.Gadaev, A.K.Zufarov etc.

According to Perry and his coauthors, generalized results of inspection of numerous patients with AH, at systolic blood pressure (SBP) from 165 to 180 mm hg the risk of development ESRD raised in 2,8 times, and at the SBP> 180 mm hg - in 7,6 times.<sup>2</sup>

All stated above testifies that preventive maintenance and treatment of cardiovascular complications at patients with CKD is actual problems of modern nephrology.

**Relations of the dissertation topic with the scientific-research works of the scientific research institute, which is the dissertation related with.** Dissertational research has been done in accordance with the limits of the plan of research works of the Tashkent medical academy № 01.070070«Working out of schemes of optimum pharmacotherapy and feature of changes of pathogenetic mechanisms in development of various pathological conditions»

**The aim of the research** is to reveal risk factors leading to violation of cardiorenal relations at chronic kidney diseases of both a diabetic and non diabetic etiology, and a working out the effective ways of their treatment.

**The tasks of the research:**

on the basis of studying the clinical-anamnesis data to define risk factors of development LVH as an important factor of CVC and cardiorenal relation violations at patients with CKD due to various etiology;

to compare features of a current daily profile the ABP at an arterial hypertension in patients with CKD a various etiology, and to reveal their value in development of kidney dysfunctions;

to reveal possible correlation communications between echogeometrical heart parametres, indicators of 24-hour BP monitoring and degree of dysfunction of kidneys by an estimation of a structurally functional condition of left ventricle at patients with CKD a various etiology;

to spend a comparative estimation of influence of eprosartan and lerkanidipine on a daily profile the BP, echogeometrical indicators of heart and a functional condition of kidneys in patients with CKD a various etiology;

**The object of the research** were 217 patients with III stage chronic kidney diseases due to nephropathy of various etiology.

---

<sup>1</sup>National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on hypertension and chronic renal failure // Arch. Intern. Med. 2001.Vol. 151. P. 1280-1287.

<sup>2</sup>Perry H., Miller P., Fornoff J. et al. Early predictors of 15-year end stage renal disease in hypertensive patients // Hypertension. - 2008. - Vol. 25. - P. 587-594.

**The subject of research** nephropathy of various etiology, particularly, diabetic nephropathy, chronic glomerulonephritis, a chronic pyelonephritis and polycystic kidney diseases.

**Methods of research.** In the course of research the standard clinical methods, a method of daily monitoring of the BP, echocardiographic research and current statistical methods are applied.

**The scientific novelty of the research** consists of the following:

for the first time established the major risk factors leading to development of a LVH and formation of its various geometrical models and reasons of infringement formation of cardiorenal relations in patients with CKD of a various etiology;

for the first time defined the features of a current of a daily profile the BP, a structurally functional condition of left ventricle, and also a functional condition of kidneys in patients with III stage CKD with an AH both of a diabetic and non diabetic etiology;

proved the pathogenetic different proteinuric and nonproteinuric ways of kidney damages in the development of nephropathy by the definition of microalbuminuria and GFR in patients with CKD;

proved more expressed nephroprotective and antiremodeling action of angiotenzine II receptor blocker eprosartan, in comparison with calcium channels blocker lercanidipine in complex treatment of CKD various etiology.

**Practical results of research** consists of the following:

inpatients with III stage CKD development of LVH due to nephropathy both diabetic, and not diabetic etiology along with traditional factors, play a role renal factors too;

proved, that carrying out of screening and dynamic management over patients with CKD it is necessary to define level  $GFR_{MDRD}$ , along with definition of albuminuria level;

therapy of AH in CKD for an effective choice of preparation it is recommended to a both diabetic and non-diabetic etiology using daily monitoring of BP and definition of a structurally functional condition of a myocardium for adequate quality of correction of BP and echogeometric parameters of LV;

in patients with AH in CKD it is recommended to appoint as a part of the combined therapy angiotensin II receptor blockers - eprosartan in a dose of 600 mg/day and calcium channel blockers - lercanidipine 10mg/day, however eprosartan renders more expressed nephroprotective and antiremodeling effect, in comparison with lercanidipine, favorably influencing a daily profile of the BP.

**The reliability of the results of research.** The reliability of the results of research is confirmed by application of the basis of clinical anamnesis, biochemical and the objective data, daily monitoring of the BP, echocardiographic research and modern statistical methods.

**The scientific and practical significance of the research results.** The scientific importance of dissertational work consists in revealing of the risk factors, leading to LVH development, to formation of its various geometrical models at chronic kidney diseases of a various etiology and definition of cardiorenal features

of the mutual relations, allowing to improve preventive maintenance and defining of cardiovascular system defeats at diseases of kidneys.

The practical importance of work consists that results of comparison of expressiveness of infringements of a daily profile the BP, echogometrical parameters of heart and functions of kidneys at patients have allowed to allocate with chronic illness of kidneys of III stage of a diabetic and not diabetic etiology group of patients with higher cardiovascular risk, research has allowed to understand features of fluctuation of parameters BP and functions of kidneys against therapy with of angiotensin II receptors blockers and antagonists of calcium channels that serves to spend improve of treatment methods of hemodynamic and renal shifts at this pathology.

**Implementation of the research results.** Results of dissertational work, which included the early diagnostics (daily 24-hour BP monitoring, echocardiography, renal dysfunction data), defining and treatment of cardiorenal relations in patients with III stage chronic kidney diseases of various etiology were realized in health care practice, including, nephrology department at the 3-clinic of the Tashkent medical academy and Republic centre of nephrology. (Certificate of Ministry of health 8Д-3/68 from may 24, 2016). Thus, it became possible to predict complications, early diagnostics and treatment of patients with CKD, reduce the days of stay in hospital up to 20-30%, prolong the pre-dialysis period and improve the life quality of patients.

**Approbation of research results.** The results of the research were discussed in the following 9 scientific practical conferences such as: at competition of young scientists within the limits of VI congress of cardiologists of Uzbekistan (Tashkent, 2010), on II International congress «Cardiology at a crossroads of sciences» together with V International symposium on an echocardiography and vascular ultrasound (Tyumen, 2011), at Conference of young scientists of the Tashkent medical academy (Tashkent, 2011), at the International nephrological conference «Chronic kidney disease: Epidemiology, prevention and management» (Istanbul, 2011), at session of employees of the central scientific-research laboratory (CSRL) of Tashkent medical academy (Tashkent, 2013), at IX international scientific practical conference «the Modern science: development tendencies» (Krasnodar, 2015), On approbation on chair Faculty and hospital therapy medical pedagogical faculty of TMA (6.14.2015), on therapeutic interdepartments approbation of TMA (9.14.2015), at session of a scientific seminar at Scientific council of TMA (12.23.2015).

**Publication of the research results:** On the theme of dissertation were published 28 scientific works. Among them 10 journal articles, including 7 in the republican and 3 in the foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the basic scientific results of doctoral dissertations.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of the introduction, six chapters, discussion, conclusion and a list of references. The volume of dissertation makes up 194 pages.

## THE MAIN CONTENTS OF THE DISSERTATION

**In the introduction** of the dissertation the topicality and a relevance of the conducted research, the purpose and objectives is proved, the object and a subject are characterised, conformity of research to priority directions of development of a science and technologies of republic is shown, scientific novelty and practical results of research are stated, the scientific and practical importance of the received results, introduction in practice of results of research, data on the published works and dissertation structure is provided.

In the first chapter of the dissertation «**Analysis of risk factors of cardiorenal syndrome**» is the modern data about various risk factors, preventive maintenance and treatment of cardiorenal a syndrome, important role of diabetic nephropathy in development of chronic kidney diseases, possible complications is analysed from cardiovascular system, feature of a daily profile of arterial pressure and hypotensive therapy at diabetic nephropathy, echogeometrical heart parametres at diabetic nephropathy. On the basis of the literature data on a studied problem the circle of the questions demanding detailed studying is defined, the urgency of research and necessity of the chosen theme is proved.

In the second chapter of the dissertation «**Clinical-laboratory features of the investigated patients**» provides materials and methods, including the general characteristics of clinical data, laboratory and other research methods. The study included 217 patients with chronic kidney disease stage III nephropathy in the outcome of various genesis. The diagnosis and the stage of CKD are established in accordance with the recommendations of the National Kidney Fund USA (NKF K/DOQI, 2002). Patients were randomized into two groups: one group consisted of 112 (51.6%) patients with nondiabetic CKD etiology (86 with chronic glomerulonephritis, 21 patients with chronic pyelonephritis and 5 patients with polycystic kidney disease), group 2 - 105 (48.4% ) patients CKD with DN. In all patients included in the study, noted hypertension. The average age of the patients was  $46,6 \pm 5,3$  year.

The data shows the predominance of male patients - 121 (55.8%) against 96 (44.2%) women. They were mostly elderly and adult age. As a control, we examined 25 healthy individuals matched by sex and age with major groups surveyed patients.

In all patients, in addition to general clinical and biochemical analyzes of blood and urine, studied circadian blood pressure using ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and echocardiographic parameters of the heart. Primary research was conducted prior to the appointment of antihypertensive therapy on the background of the abolition of all antihypertensive drugs before admission, no later than 7 days before the initial evaluation.

**Table 1****The distribution of patients according to age and sex**

	Patient with CKD without DN, n=112		Patient with CKD with DN, n=105		Total	
	Abs	%	abs	%	abs	%
Men	65	58,1	56	53,3	121	55,8
Women	47	41,9	49	46,7	96	44,2
To 30 years old	2	1,8	1	1,0	3	1,4
31-40 years old	30	26,8	4	3,8	34	15,7
41-50 years old	53	47,3	69	65,7	122	56,2
Older 51years old	27	24,1	31	29,5	58	26,7

Long-term follow up of patients was 6 months. During this time, 58 (51.8%) patients in group 1 received antihypertensive treatment with eprosartan (Teveten, Abbott Laboratories, Switzerland) at a dose of 600 mg/day., 54 (48.2%) in patients - lercanidipine (Lerkamen, Berlin-Chemie Menarini Group, Germany) on 10 mg/day., in the same way, 54 patients from group 2 received Eprosartan 600 mg/day, 51 patients - lercanidipine on 10 mg/day.

All patients have anemia 1<sup>st</sup> degree, which is shown with decrease of hemoglobin of 1.32 and 1.23 times, erythrocyte - 1.25 and 1.13 times, respectively, with the groups of patients with CKD and without DN relative values practically in healthy persons. This is more shown in patients with manifest presence of DN. Along with this detected the increase of leukocytes (1.43 and 1.49 times), and the ESR (2.25 and 2.39 times, respectively, groups), and to a greater degree in patients without the presence of diabetic nephropathy.

Fasting hyperglycemia (increasing the glucose levels in 2.22 times) is characterized for patients with DN. Accordingly to that, significantly increases the level of glycated hemoglobin in 2.18 times, which confirms of the decompensated stage of diabetes type 2. The content of total protein has the tendency to be low in CKD patients without DN, whereas in the group of patients with DN, these changes bear the true character, decreasing to 1.26 times relatively to standard values. The content of albumin in serum of blood changed more expressed (1.52 and 1.38 times, according to respectively groups), indicating a more expressed albumin in patients with CKD. For patients with DN was characterized by the development of hypercholesterolemia (increased levels of cholesterol in the 1.68 and 1.36 times, according to respectively the groups), which, apparently, was associated with a decrease in its transport to the liver due to the development of hypoproteinemia.

About interrelated in excretory renal function changes and development of hypertension confirms the dynamics of GFR indicators, albumin and blood pressure. Thus, the GFR in the 1st and 2nd groups, decreases to 2.71 and 2.34 times, albumin excretion increases at 20.34 and 18.22 times, respectively. In

addition, of reduce of the excretory renal function evidenced and increase in serum of blood of urea 1.78 and 1.55 times, creatinine - 2.4 and 2.17 times, respectively, groups of CKD patients with and without the presence of DN. SBP increases to 1.29 times and 1.23, DBP - 1.19 and 1.15 times, respectively, to groups. As can be seen by abovemade data, the greatest changes in renal excretory function were typical for patients with DN, which coincides with high blood pressure.

Analysis of BMI in examined patients showed that patients with CKD without the presence of DN mainly detected 1<sup>st</sup> grade obesity (a BMI of 25.0 to 29.9), whereas in patients with DN - 2nd degree of obesity (BMI of 30.0 to 34.9).

*Methods of research.* Method of direct examination. The direct examination of patients included questioning, anamnesis gathering and research of objective status under the traditional scheme.

*Gathering of family anamnesis.* On familyanamnesis gathering taken into consideration the disease (death) of renal and cardiovascular pathology, the presence of relatives for hemodialysis, peritoneal dialysis or transplanted kidney.

*Methods of daily ambulatory blood pressure monitoring.* ABPM was performed by portable automatic monitor for measuring of blood pressure "Kardiotekhnika 4000 AD" company "Inkart" (Institute of Heart techniques .St. Petersburg) in accordance with the recommendations of the Health Ministry of Russian Federation and Republican Scientific Center of Cardiology. The device "Kardiotekhnika" is an automatic programmable monitor blood pressure and ECG, blood pressure measurement which is carried out in parallel by N.S. Korotkoff and oscillometric method.

*Echocardiography examination.* Echocardiography was performed using an ultrasound machine Toshiba SSH-60A (Japan) having electronic sensors sector at 2.5 and 3.75 MHz. Echocardiography was performed using the recommendations of the American Society of Echocardiography in the one- and two- dimensional mode. All patients were studied in the supine position on the left side from the standard position: parasternal according to long axis; parasternal according to short axis, and apical side.

*Statistical analysis of the received results.* Data obtained in the study were subjected to statistical analysis on a personal computer with a Pentium-IV software package MicrosoftOffice Excel-2012, including the use of built-in functions of statistical processing. We used the methods of variation parametric and nonparametric statistics to the arithmetic mean of the studied indicator (M), standard deviation ( $\sigma$ ), the standard error of the mean (m), relative values (frequency,%), the statistical significance of the measurements by comparing the average value is determined by the criterion of Student (t) with the calculation of the error probability (P) when checking the normal distribution (Kurtosis criterion) and the equality of the population variance (F - Fisher's test). For statistically significant changes took confidence level of  $P < 0.05$ . Statistical significance for qualitative variables were calculated using the  $\chi^2$  test (chi-square) and the z-test (S. Glantz, 1999).

In the third chapter of the dissertationis «**The risk factors of development of LVH at patients with CKD a diabetic and non diabetic etiology**» shown the factors of risk and forecasting of cardiorenal violation.

Violation of the cardiovascular system (CVS) come a background of blood pressure increasing and overload volume leads to remodeling of the left ventricle (LV) and LV geometry change. There is strong evidence that the development of LVH will be accelerated by hyperparathyroidism, hyperphosphatemia, activation of the sympathetic network of the autonomic nervous system, activation of free radical oxidation (FRO), hyperhomocysteinemia, microalbuminuria, creatinine, endothelin, catecholamines and the endothelial dysfunction (ED). An important role in the development of LVH takes type 2 diabetes - a serious, progressive disease. Diabetes type 2 is the main cause of premature death and disability in patients with CVD.

In patients with type 2 diabetes such as coronary heart disease incidence is 2-4 times the risk of AMI in 6-10 times, stroke 4-7 times higher than in people without diabetes. It is noted that about 60-70% of deaths in patients with diabetes type 2 is caused by coronary and 10-25% - cerebral and peripheral atherosclerosis. The probability of an unfavorable outcome in patients with diabetes type 2 as high as in patients with CHD with postinfarction cardiosclerosis. It was found that high CVD and mortality in diabetes type 2 is caused by a combination of several risk factors (RF) rapid development and progression of atherosclerosis, hyperglycemia, hypertension, visceral obesity, and dyslipidemia. In addition, diabetes is the cause of the deterioration and loss of vision, the development of end-stage renal failure, non-traumatic lower limb amputations.

There is no doubt, that the development of LVH risk factors are individual characteristics - age, sex. Men and women have different CVD occurs. With increasing age there is a structural and functional change in organs and systems, including the cardiovascular system, which predisposes to the pathology and makes them inevitable. Among the risk factors for CVD secrete endogenous disease, heredity and exogenous - bad habits, environmental pollution, lack of exercise, excess food, and others.

In recent years, in the literature there are works devoted to forecasting the development of LVH. Most authors are of the opinion that the important risk factors of LVH are very nephropathy, but other authors are of the opinion that nephropathy is a consequence of diabetes and should be read in conjunction with other predisposing factors. In this regard, the study features of LVH based RF allow more differentiated conduct corrective therapy. It is important to note that the value of the distribution function in the formation of left ventricular hypertrophy in diabetes, taking into account the development of nephropathy little studied that determines the relevance of the problem of research in this direction.

In recent years, developed prognostic criteria, important of which are the relative risk (RR), odds ratio (OR), the a priori probability (reliability of the forecast) (P), the index of informativeness (IN), the coefficient of multiple determination, the diagnostic rate (DR) and rank coefficient (RC). To use the predictive coefficients initially are held discriminate analysis.

The discriminate analysis was performed sequentially for comparable groups of patients with diabetic and nondiabetic CKD etiology. Construction of decision rules for assessing the condition of the patient was performed for each of the analyzed parameters. In the group of patients without DN allowed rejecting the hypodissertation of most of the parameters studied.

In order to identify the significance of risk factors we used the coefficient ranking -  $RK = \Sigma DK + p + IN/3$  expressed in points. As the results of observations, RK were most pronounced in patients with diabetic nephropathy etiology for the BPaver index - 30.8 points. RR - 8.1 (95% CI), odds ratio - 9.9 (95% CI), the a priori probability (P) - more than 1.0, IN - 77.2%, the coefficient of multiple determination (R2) - 0,66 and RC - 14.2.

It should be noted that the formation of LVH in patients with diabetic nephropathy and nondiabetic etiology associated with renal dysfunction, which is the characteristic manifestation of increased blood pressure, microalbuminuria, decreased GFR and reduce the level of Hb. The evaluation of the relative risk, odds ratios, diagnostic rate, a priori probability, informative and rank of the coefficient of performance of cardiorenal continuum showed the potential for their use as additional predictor factors in creating a diagnostic model, effective and early estimates of the likely risk of left ventricular hypertrophy on the background of the formation of kidney disease as a diabetic and non-diabetic etiology.

In the fourth chapter of the dissertationis «**Cardiorenal relations at patients with nephropathy diabetic and non diabetic etiology**» the subject to cardio vascular system and functional condition of kidneys in patients with nephropathy diabetic and nondiabetic etiology.

*Renal function of patients with nephropathy.* To determine the characteristics of the course and cardiorenal relationship in patients with diabetic nephropathy were examined 112 patients with nephropathy non-diabetic etiology (CKD without DN) and 105 patients with diabetic nephropathy etiology (CKD with DN). The control group consisted of 25 healthy people. All groups were representative by gender and age. The three groups surveyed more dominated by men: 59; 56 and 52% were males and 53; 49 and 48% - are female. The average age of those surveyed was the control group  $39,8 \pm 4,48$  years in patients with CKD not DN -  $45,4 \pm 5,53$  years, and in patients with CKD with DN -  $52,6 \pm 5,88$  years. As can be seen from the submitted material, the development of the DN was typical of older persons. The duration of diabetes in patients with CKD DN averaged  $15,3 \pm 3,46$  years, ranging from 12 to 18 years. The duration of hypertension in patients with CKD not DN averaged  $10,3 \pm 1,37$  years, ranging from 5 to 11 years, patients with CKD with DN -  $12,2 \pm 1,41$  years, ranging from 8 to 15 years, those flow more continuously in CKD patients with DN.

All CKD patients without diabetic nephropathy were obese as a BMI ranged widely from  $27.5 \text{ kg} / \text{m}^2$  to  $33.4 \text{ kg} / \text{m}^2$ , averaging  $29,1 \pm 1,17 \text{ kg} / \text{m}^2$ . Of these, 41 (82.0%) of these patients had grade 1 obesity in 9 (18.0%) - 2nd degree of obesity. At the same time in the group of patients with CKD DN BMI averaged  $32,4 \pm 1,36 \text{ kg} / \text{m}^2$ , ranging from  $29.4 \text{ kg} / \text{m}^2$  to  $36.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ . At the same time the

1st (2.0%) patients were noted obesity 1st degree, 47 (92.2%) - 2 nd degree and 3 (5.9%) - the 3rd degree.

The values of leukocytes were primarily within the upper values of the norm, exceeding the performance group of healthy persons in the 1.3-1.5-fold ( $P < 0.001$ ). However, it should be noted that the rate of erythrocyte sedimentation rate increases significantly, exceeding the value of the group of healthy persons to 2.39 ( $P < 0.001$ ) and 2.25 ( $P < 0.001$ ) times, respectively, in the groups with and without DN. This increase was more pronounced characteristic of CKD patients without DN. The results indicate the presence of inflammation in the body of the examined patients.

Confirmation of violations of metabolic processes in the body of patients with CKD of various etiologies are changes in serum biochemical parameters of examined patients. For example, glucose and glycated hemoglobin significantly increased in 2.22 ( $P < 0.05$ ) and 2.18 ( $P < 0.05$ ) times in patients with diabetic nephropathy etiology of the normative volume. In all patients with kidney disease, especially diabetic etiology reduced level of total protein and albumin: 1.14 and 1.31 times in patients with CKD without DN, 1.26 and 1.48 times - in patients with diabetic nephropathy etiology. Total cholesterol level increases 1.35 and 1.67 times, respectively, groups.

Renal function in both groups of patients surveyed suffered greatly. More expressed it was shown in patients with diabetic nephropathy. Thus, the level of urea in the serum was significantly increased at 1.73 ( $P < 0.001$ ) and 1.94 ( $P < 0.001$ ) times, creatinine - 2.24 ( $P < 0.001$ ) and 2.4 ( $P < 0.001$ ) times, pointing to the growing azotemia patients examined. Thus the glomerular filtration rate has decreased by 2.34 ( $P < 0.001$ ) times a group of patients without diabetic nephropathy, whereas in patients with diabetic nephropathy exhibit more pronounced and was 2.59 ( $P < 0.001$ ) times. Urinary albumin excretion increased to  $312.5 \pm 21.87$  mg / g (in a 15.78-fold,  $P < 0.001$ ) in patients without diabetic nephropathy, whereas in patients with diabetic nephropathy is increased to  $382.3 \pm 25.65$  mg / g, exceeding the guideline values in 19.31 ( $P < 0.001$ ) times. This figure exceeds the value of patients with nephropathy non diabetic etiology 1.22 times.

The analysis showed that normoalbuminuria ( $ACR < 30$  mg/g) was found in 8 (16.0%) patients with CKD without DN, while in patients with diabetic nephropathy - in 6 (12.0%) patients that 1.33 times less than in the previous group. Microalbuminuria ( $ACR$ -30-299 mg/g) as observed more frequently in patients with non-diabetic nephropathy etiology. It was noted in 19 (38.0%) and 15 (30.0%) of patients with and without diabetic nephropathy, respectively, where it is 1.27 times less frequently seen in patients with diabetic nephropathy, diabetic etiology than without. Summing them we can say that the standard-setting and microalbuminuria were observed in 27 (54.0%) non-diabetic patients with CKD aetiology that 1.29 times more often than diabetic etiology. Makroalbuminuriya ( $ACR \geq 300$  mg/g) was detected in 52 (46%) patients without diabetes and 61 (58%) - with diabetic nephropathy etiology that 1.26 times more likely than those without diabetic nephropathy. Therefore, renal dysfunction appear more pronounced in patients with diabetic nephropathy etiology.

*The circadian rhythm of blood pressure in patients with nephropathy.* For hypertensive nephropathy was characterized by almost equal levels of SBP, DBP, and BPaver, and their variability in the daytime and at night (except for the indices of variability in SBP and DBP at night in patients with CKD DN). Such a monotonic increase in blood pressure of the day, is probably one of the moments of "patronage" of the various complications typical for essential hypertension (myocardial infarction, acute ischemic stroke, etc. occurs in EH incomparably greater in comparison with symptomatic hypertension), but an unfavorable hemodynamic point in terms of progression of sclerosis in the kidney and hypertensive cardiac remodeling.

In the progression of nephropathy in chronic renal failure affects not only the magnitude of blood pressure in absolute terms, but also the length of his resolution in the during the day (time index). The importance of this indicator is directly related to the frequency of cardiovascular complications. In fact, this figure represents the percentage of BP measurements, during which the account numbers of blood pressure above the normal range. During normal maximum value in the study, 25% of both systolic and diastolic blood pressure. Patients with essential hypertension active component are typically greater than 50%. Nephropathy patients, we observed a 10-fold (or greater) as compared with the rate increase of load indices in comparison with healthy individuals.

Percentage measurement SBP, DBP, BPaver, exceeding normal until-exponent for the day, as well as separately for each time of day (day, night), which is a time index (TI) showed that for patients with nephropathy with hypertension is characterized by a persistent increase This parameter ABPM. This figure is significantly higher than in con-control group ( $P < 0.001$ ) in all groups. And if TI of SBP dayli and SBP daytime in patients with CKD without DN exceed the value of controls 12.24 ( $P < 0.001$ ) and 9.18 ( $P < 0.001$ ) times, so SBPn was raw increased to a greater extent (to 16.94 times,  $P < 0.001$ ). TI DBP daily and SBP daytime significantly increased in 10.19 ( $P < 0.001$ ) and 9.14 ( $P < 0.001$ ) times, while at night the figure further exceeds the standard size (12.7-fold,  $P < 0.001$ ). As can be seen from the data, duration of arterial load at night significantly exceeds the daily performance (in excess of 1.84 ( $P < 0.001$ ) and 1.39 ( $P < 0.001$ ) times, respectively, the values of SBP and DBP). At the same time, in patients with CKD with DN time index increases to a greater extent. So, TI of SBP daily and daytime increased 12 ( $P < 0.001$ ) and 9.68 ( $P < 0.001$ ) times, and at night this increase was 18 ( $P < 0.001$ ) times, which is higher than the group of patients without diabetic nephropathy. Daily and daytime TI of DBP in patients with diabetic nephropathy significantly increased 10.8 ( $P < 0.001$ ) and 9.6 ( $P < 0.001$ ) times, respectively, whereas in the night time this increase was 13.25 ( $P < 0.001$ ) times. As can be seen from the data, duration of arterial load at night significantly exceeds the daily performance (in excess of 1.86 ( $P < 0.001$ ) and 1.38 ( $P < 0.05$ ) times, respectively, the values of SBP and DBP).

Therefore, CKD patients with hypertension, especially when combined with diabetes, a day experiencing the monotonous "pressure load" that is one of the hemo-dynamic factors adversely affecting the vital organs, including the kidneys,

which certainly contributes progression of nephropathy in chronic renal failure.

*Indicators of echocardiometric heart patients with nephropathy.* As a result of the research it was found that the EDD figures, and especially the ESD, in CKD patients without DN significantly increase of 1.12 ( $P < 0.05$ ) and 1.24 ( $P < 0.05$ ) times the value of EDV and ESV increases to 1.25 ( $P < 0.05$ ) and 1.27 ( $P < 0.05$ ) times, indicating the presence of left ventricular dilatation.

In contrast, in patients with CKD on the background of the DN, these figures grew more pronounced, exceeding the standard values EDD and ESD 1.21 ( $P < 0.01$ ) and 1.35 ( $P < 0.01$ ) times, and the performance of EDV and ESV - 1.28 ( $P < 0.01$ ) and 1.37 ( $P < 0.01$ ) times, respectively. As can be seen from the data presented dilation of the left ventricle in patients with diabetic nephropathy is more pronounced than in other etiologies. Proof of this is the increasing in the thickness of the rear wall of the ventricle and ventricular septal 1.34 ( $P < 0.05$ ) and 1.35 ( $P < 0.05$ ) times in patients with non-diabetic, 1.46 ( $P < 0.01$ ) and 1.49 ( $P < 0.01$ ) times - with diabetic nephropathy, a relatively healthy lits. Changes values of EF and SV in both groups presence did not differ from normative values.

Studies have shown that patients with CKD are mainly detected concentric type of LV hypertrophy. Patients with normal heart meter are not revealed. Of the 112 non-diabetic patients with CKD etiology in 76 (67.9%) revealed a concentric, 25 (22.3%) - an eccentric and in 11 (9.8%) - concentric remodeling. At the same time in patients with diabetic CKD etiology such as the frequency of concentric LVH increased to 76% in 80 patients revealed that 1.12 times more often than in patients without CKD DN. The frequency of the eccentric type LVH decreased to 16% was observed in 17 patients, 1.37 times less likely than those without diabetic nephropathy. Concentric remodeling detected in 8 (8%) patients with CKD DN. The incidence of this type of LVH is about the same in both groups of examined patients.

In patients with CKD, regardless etiology frequently detected type of concentric LVH, but their frequency is slightly higher (1.12 times) in patient with diabetic nephropathy. Eccentric type of LVH more characterized for patients with CKD non-diabetic etiology, as detected 1.34 times more often than it diabetic form. On development of renal failure in patients with diabetes is associated with maximal hypertrophy of IVP. Therefore, the authors conclude that independent of the blood pressure increase in the LV myocardial mass may increase cardiac morbidity and mortality in normotensive patients with type 2 diabetes and DN. Among reasons for the formation of LVH in addition to hemodynamic factors (increased BP, increased preload), considered a number of others: hyperinsulinemia, genetic factors, activation of the sympathetic nervous system and RAAS. Last providing of cardio renal interaction, both in normal and in the pathology, its variation defines progressive remodeling of miocard, vascular wall and renal tissue.

The fifth chapter of dissertation «**Hemodynamic indicators at patients with CKD depending on degree of night decreasing (DND) of the BP**» provides hemodynamic parameters in patients with CKD depending on the degree of night decrease (DND) of BP. When comparing the daily monitoring of blood pressure

between the groups of non-dipper and night-peaker CKD patients without DN differences in daytime settings are not found. Thus, the average daily SBP increased to 1.7 (P <0,001) and 1.23 (P <0,001) times, the variability in SBP - 1.3 and 1.4 times, respectively groups. Mean diastolic blood pressure on the day increased to 1.13 (P <0,01) and 1,19 (P <0,001) times, and the variability of this indicator had a tendency to increase. Mean daily blood pressure significantly increased 1.17 (P <0,01) and 1.23 (P <0,001) times, and the variability of the average daily blood pressure had a tendency to increase. As can be seen from the above data, the differences in the groups of non-dipper and night-peaker CKD patients without DN were statistically insignificant character. There was a trend to an increase in the daily performance of SBP and DBP in patients with night-peaker compared with groups of non-dipper.

Differences between groups were non-dipper and night-peaker CKD patients without DN found at night. Thus, if the mean SBP at night in patients with non-dipper significantly increased 1.24 (P <0.001) times, in the group with night-peaker this increase was 1.39 (P <0.001) times, that is 1.12 times higher in patients with non-dipper. Variability night SBP increased by 1.43 and 1.48 times, respectively groups. The average values of the night DBP significantly increased in 1.21 (P <0.001) and 1.36 (P <0.001) times in groups with non-dipper and night-peaker, while differences in the direction of increasing nighttime DBP in patients with night- peaker amounted to 1.12 times. The average values of nocturnal blood pressure patients CKD without DN significantly exceeded the guideline values of 1.22 (P <0.001) and 1.35 (P <0.001) times, respectively, groups of non-dipper and night-peaker, and to a greater extent of this increase was characteristic of the patients with night-peaker. Night DBP variability and average blood pressure fluctuated widely in the direction of increasing, but these changes were statistically insignificant.

The same dynamics changes in ABPM were marked in patients with CKD with DN non-dipper and night-peaker, but the degree of increase was more pronounced. Thus, the average daily SBP increased to 1.23 (P <0,001) and 1.27 (P <0,001) times, SBP variability - 1.36 and 1.5 times, respectively groups. Mean daytime DBP increased to 1.2 (P <0,01) and 1.27 (P <0,001) times, and the variability of this indicator had a tendency to increase. Mean daily blood pressure significantly increased 1.25 (P <0,01) and 1.29 (P <0,001) times, and the variability of the average daily blood pressure had a tendency to increase. As can be seen from the above data, the differences in the groups of non-dipper and night-peaker CKD patients with DN were statistically insignificant in nature, however, takes a more pronounced than in patients with non-diabetic etiology. There was a more pronounced tendency to increase performance daytime SBP and DBP in patients with night-peaker compared with groups of non-dipper.

Analysis of time indexes (TI) of pressure (Table. 2) in CKD patients without DN in groups non-dipper and night-peaker showed that during the day, at night and a whole day of SBP is almost identical in patients with non-dipper and night-peaker. This figure is significantly higher than in the control group (P <0.001) in all groups.

And if daily, daytime and especially night SBP in patients with non-dipper statistical significantly higher than regulatory in 12.12 (P <0,001); 9.14 (P <0,001) and 16.68 (P <0,001) times, increasing in the patients of group night-peaker was 12.58 (P <0,001); 9.41 (P <0,001) and 17.38 (P <0,001) times, that several higher than non-dipper groups of patients.

**Table 2**

**Time index of pressure in healthy and patients with CKD nondiabetic etiology, depending on the DND of BP**

Parameters	Control, n=25	non-dipper, n=78	night-peaker, n=34
TI SBPdaily, %	7,2±1,30	87,3±4,65***	90,6±5,21***
TI SBPday, %	9,5±1,56	86,8±4,23***	89,4±4,97***
TI SBPnight, %	5,3±1,11	88,4±5,32***	92,1±5,76***
TI DBPdaily, %	8,7±1,94	87,5±4,92***	91,2±5,48***
TI DBPday,%	9,62±2,13	87,1±4,83***	90,2±5,59***
TI DBPnight, %	7,1±2,05	89,2±4,66***	94,3±5,39***

Note: \* - the differences with the data of the control group are significant (\*\*\*) - P <0,001)

Analysis of daily, daytime and night TIOf DBP in patients with non-dipper showed them to a significant increase in 10.1 (P <0,001); 9.0 (P <0,001) and 12.5 (P <0,001) times, in the group of patients with night-peaker this increase amounted to 10.5 (P <0,001); 9.4 (P <0,001) and 13.3 (P <0,001) times, respectively.

*Echogeometrical features of heart in CKD patients nondiabetic and diabetic etiology according to DND of BP.* Identification of lots correlations between the indicators of ABPM and heart echogeometry led us to the conclusion that probably the type of circadian blood pressure profile may contribute to the formation of a certain type of LVH and dyastolic dysfunction of LV. To confirm this hypodissertation, we have considered patients with CKD not DN indicators o heartechogeometry depending on the speed of night BP decrease. As a result of investigation, it was found that the figures EDD had only tended to increase in patients with non-dipper, whereas patients at night-peaker these values are significantly higher than the control parameters of 1.16 times (P<0.05 ). The values of the ESD increased by 1.19 (P <0.05) and 1.27 (P <0.05) times, respectively, groups of non-dipper and night-peaker. EDV values increased more markedly - to 1.18 (P <0.001) and 1.26 (P <0.001) times, respectively, the groups, indicating the presence of left ventricular dilatation, particularly in patients with night-peaker. At the same time the value of ESV significantly increased only 1.31 times in patients with night-peaker (P <0.05).

Changes of echogeometrical indicators of heart in patients with CKD with DN were more pronounced.

As a result of the research it was found that EDD performance in patients with non-dipper significantly increased in 1.19 (P <0.05) times, whereas in patients at

night-peaker this increase was 1.24 ( $P < 0.001$ ), slightly higher than the previous group. ESD values increased 1.32 ( $P < 0.001$ ) and 1.4 ( $P < 0.001$ ) times, respectively, groups of non-dipper and night-peaker. EDV values increased more markedly - 1.24 ( $P < 0.001$ ) and 1.34 ( $P < 0.001$ ) times, respectively, the groups, indicating the presence of left ventricular dilatation, particularly in patients with night-peaker. At the same time significantly increased ESV values of 1.46 ( $P < 0.05$ ) times only in patients with night-peaker. Striking volume (SV) values tended to increase in patients with non-dipper, while the patients with night-peaker these values are significantly different in 1.25 ( $P < 0.05$ ) times, and EF in both groups had a tendency to decrease. Values of LVPWT and IVST significantly increased in 1.41 ( $P < 0.01$ ) and 1.45 ( $P < 0.05$ ) in patients with non-dipper, 1.5 ( $P < 0.001$ ) and 1.54 ( $P < 0.01$ ) times - in patients with night-peaker. The greatest changes were typical indicators of LVM and LVMI values are exceeded the standard values of 2.23 ( $P < 0.001$ ) and 2.31 ( $P < 0.001$ ) fold in patients with non-dipper, 2.32 ( $P < 0.001$ ) and 2.54 ( $P < 0.001$ ) fold in patients with night-peaker. The values RWT exceeded performance standards 1.48 ( $P < 0.05$ ) and 1.57 ( $P < 0.05$ ) times, respectively, groups of non-dipper and night-peaker.

The sixth chapter of dissertation is «**Influence of eprosartan and lercanidipine on cardiorenal indicators at patients with CKD of a diabetic and not diabetic aetiology**» the effect of eprosartan and lercanidipine on cardiorenal parameters in patients with CKD diabetic and nondiabetic etiology.

One of the key mechanisms in the progressive decline of renal function by means of hemodynamic factors is the activation of the RAAS. To date, it is known only 2 groups of drugs partially blocking the RAAS - cascade. This ACE inhibitors and ARBs. The most pronounced nephro-protective effect of ACE inhibitors have, which is manifested in slow decline in glomerular filtration. Therefore, they are the drugs of choice for antihypertensive therapy in nephropathy. Antagonists AGII receptors relatively new class of antihypertensive drugs. They selectively blocking receptors AGII more fully suppress the RAAS and causes significantly less side effects, typical of ACE inhibitors (cough, angioneurotic edema, etc.). However, the works devoted to the hemodynamic effects of these drugs in patients with CKD of various etiologies, virtually none.

In our study 58 (51.8%) patients in group 1 received antihypertensive treatment with eprosartan (Teveten, Abbott Laboratories, Switzerland) at a dose of 600 mg/day, 54 (48.2%) patients - lercanidipine (Lerkamen, Berlin-Chemie Menarini Group, Germany) at 10 mg/day, in the same way, 54 patients from group 2 received Eprosartan 600 mg/day, 51 patients - lercanidipine 10 mg/day.

Studies in this regard studies in patients with CKD nondiabetic etiology treated within 6 months of antihypertensive drugs on the background of basic therapy showed a tendency to increase the level of hemoglobin by using lercanidipine, whereas in patients treated with eprosartan these changes were statistically significant character and exceeded baseline to 1.18 times. The drugs had no effect on blood glucose and glycated hemoglobin. Unlike lercanidipine application of eprosartan significantly increased level of total protein and albumin, to 1.13 and 1.07 times. This drug is somewhat reduced total

cholesterol and significantly reduced BMI of 1.12 times. As seen from the data, unlike lercanidipine eprosartan more clearly corrected disturbed clinical and biochemical parameters of patients with CKD nondiabetic etiology.

At the same time we have been marked improvements in the indicators of renal function. For example, if the level of urea in the group treated with lercanidipine, remained within the initial values, in patients treated with eprosartan significantly decreased. More pronounced changes we noted in the level of creatinine: a decrease of 1.15 and 1.27 times, respectively, in the groups of patients treated with lercanidipine and eprosartan. Thus the effect of eprosartan was 10.4% higher than that of lercanidipine.

The level of microalbuminuria was significantly decreased by 1.28 and 1.46 times, respectively, in the groups of patients treated with lercanidipine and eprosartan. Thus the effect of eprosartan was 14.1% higher than that of lercanidipine. If the glomerular filtration rate had a tendency to increase with prolonged use of lercanidipine, by applying eprosartan we observed a significant increase in its 1.18 fold relative to the initial parameters.

Therefore, we used two antihypertensive drugs several improved functional parameters of kidney to a greater extent it was shown in patients receiving long-term eprosartan. Proof of this is the tendency to increase the number of patients with normoalbuminuria and microalbuminuria in the background reduce patients with signs of macroalbuminuria. The most significant results were observed in patients receiving long-term eprosartan. The number of patients with normoalbuminuria and microalbuminuria increased by 1.5 times and 1.22, was detected in 14 patients and 26 of 58, and macroalbuminuria decreased by 1.5 times, was detected in 18 patients, with respect to baseline values.

As noted above, in patients with CKD diabetic etiology clinical and laboratory manifestations initially characterized by a more pronounced changes. Long-term pharmacotherapy (for 6 months) of hypertension by antihypertensive drugs lercanidipine and eprosartan exerted a positive influence.

For example, when using lercanidipine showed a tendency to an increase in hemoglobin levels, whereas in patients treated with eprosartan these changes were statistically significant and exceeded the baseline of 1.17 times. The drugs had no effect on blood glucose and glycolised hemoglobin. Unlike lercanidipine application of eprosartan significantly increased the level of total protein and albumin to 1.14 and 1.15 times. This drug is somewhat reduced total cholesterol and BMI significantly decreased to 1.13 times.

At the same time we have been marked improvements in the indicators of renal function. Thus, if the level of urea in the group treated with lercanidipine maintained within the initial values, the group treated with eprosartan significantly decreased to 1.18 times. The level of creatinine significantly decreased in 1.11 and 1.18 times, respectively, in the groups of patients treated with lercanidipine and eprosartan.

Table 3

## The prevalence of albuminuria

Indicators	Lercanidipine				Eprosartan			
	Before treatment		After treatment (6 months)		Before treatment		After treatment (6 months)	
Patients with CKD non diabetic etiology								
Normalalbuminuria (ACR<30mg/g)	9	16,7%	11	20,4%	9	15,5%	14	24,1%
Microalbuminuria (ACR – 30-299mg/g)	21	38,9%	24	44,4%	22	37,9%	26	44,8%
Macroalbuminuria (ACR≥300mg/g)	24	44,4%	19	35,2%	27	46,6%	18	31,0%
Patients with CKD diabetic etiology								
Normaalbuminuria (ACR<30mg/g)	6	11,8%	8	15,7%	7	12,9%	11	20,4%
Microalbuminuria (ACR–30-299mg/g)	15	29,4%	18	35,3%	17	31,5%	24	44,4%
Macroalbuminuria (ACR≥300mg/g)	30	58,8%	25	49,0%	30	55,6%	19	35,2%

Therefore, we used two antihypertensive drugs several improved functional parameters of kidney to a greater extent it was shown in patients receiving long-term eprosartan. Proof of this is the tendency to increase the number of patients with normoalbuminuria and microalbuminuria in the background reduce patients with signs of macroalbuminuria. As can be seen from the above data, the most significant results were observed in patients receiving long-term eprosartan. The number of patients with nondiabetic CKD etiology with normoalbuminuria and microalbuminuria increased by 1.5 times and 1.22, was detected in 14 patients and 26 of 58, and macroalbuminuria decreased by 1.5 times, was detected in 18 patients, with concerning to baseline values. In patients with diabetic nephropathy, long-time treated with lercanidipine these data increased by 1.33 and 1.29 times, and was detected in 8 and 18 patients of 51, and macroalbuminuria was detected in 25 patients, decreased by 1.2 times with concerning to baseline values.

*Effect of different types of therapy on the circadian rhythm of blood pressure in patients with CKD.* Mean SBP day in groups of patients treated with lercanidipine and eprosartan significantly decreased to 1.23 times ( $P < 0.01$ ). This variability in SBP during the day fell to 1.77 ( $P < 0.05$ ) and 1.76 ( $P < 0.05$ ) times, respectively, relative to the starting fluctuation. There were no significant differences in the reduction of SBP and variability in treatment groups was not observed.

The same dynamics we have been revealed in the average values of DBP day whose values decreased significantly with respect to baseline values to 1.23 and 1.25 times, and the variability of DBP day - to 1.49 and 1.49 times, respectively, in

the groups of patients, treated with lercanidipine and eprosartan. This reduced average daily BP in both groups of 1.21 times per day, variability of average BP reduced to 1.61 and 1.7 times, respectively drugs.

Prolonged use of eprosartan in patients with CKD without DN statistically significantly reduced the initial high values of daily TI SBP, daytime TI SBP and night TI SBP at 4.98; 5.03 and 4.85 times, respectively. Time index of SBP greater than normal levels of the day, as well as separately for every time of day (day, night) was also to 1.45; 1.46 and 1.57 times lower than in patients treated with lercanidipine. TI DBP values daily, daytime TI DBP and night TI DBP significantly decreased in 5.27; 5.41 and 5 times, respectively. Time index of DBP, exceeding normal levels for the day, as well as separately for each time of day (day, night), was statistically significantly lower than the group treated with lercanidipine 1.45; 1.46 and 1.38 times, respectively. It should also be noted that despite these positive developments the duration of arterial load at all times of day significantly exceeds the value of healthy individuals in 2.5-5 times in the group of patients treated with lercanidipine, in 1.5-3.3 times - in patients receiving eprosartan.

Patients with CKD non-diabetic etiology, initially had a monotonous "pressure load", which was one of hemodynamic factors adversely affecting the vital organs. Applied antihypertensive drugs significantly reduced the burden, although significantly different from the normative values. The most pronounced positive effect was observed by using of long-term eprosartan. We can assume that such positive translations improved central and peripheral hemodynamics and reduced symptoms of cardiorenal violations.

Analysis of ABPM in patients with CKD with DN treated within 6 months of antihypertensive drugs lercanidipine and eprosartan showed efficacy not only in the reduction, but also stabilize blood pressure profile. Thus, average daily SBP in patients treated with lercanidipine and eprosartan has declined significantly in 1.24 ( $P < 0.001$ ) and 1.25 fold ( $P < 0.001$ ). Thus SBP variability during the day has decreased to 1.74 ( $P < 0.05$ ) and 1.84 ( $P < 0.05$ ) times, respectively, relative to the initial vacillations. At the same time a more pronounced reduction in the daily vacillations of SBP we have seen in patients treated with eprosartan.

The same dynamics we have been revealed in the average values of daily DBP, whose values decreased significantly with respect to baseline values of 1.21 and 1.22 times, and the variability of daily DBP - at 1.47 and 1.48 times, respectively, in the groups of patients, treated with lercanidipine and eprosartan. This led to reducing of average daily BP in both groups of 1.21 and 1.22 times, the variability of average daily BP 1,61 and 1,62 times respectively drugs.

The average values of night SBP under the effect of lercanidipine and eprosartan in patients with diabetic nephropathy decreased 1.27 ( $P < 0.001$ ) and 1.28 ( $P < 0.001$ ) times. Some stabilization of night SBP has reduced its variability in 1.61 ( $P < 0.05$ ) in both groups with respect to baseline values. Average nighttime DBP decreased by 1.3 ( $P < 0.001$ ) and 1.34 ( $P < 0.001$ ) times, respectively, in groups. This night fluctuations DBP also decreased 1.94 ( $P < 0.05$ ) and 1.89 ( $P < 0.05$ ) times. Average nighttime blood pressure in patients with DN during

treatment in both groups decreased by 1.3 ( $P < 0.001$ ) times, and variability to 1.68 ( $P < 0.05$ ) and 1.71 ( $P < 0.05$ ) times, respectively drugs, with respect to the initial values.

Patients with CKD and DN initially daily experienced a constant "load-pressure" that was one of the hemodynamic factors adversely affecting the vital organs. Applied antihypertensive drugs significantly reduced the burden, although significantly different from the normative values. However, their effect was somewhat lower than in patients with other etiologies nephropathy. The most pronounced positive effect was observed by us long-term use of eprosartan. It can be assumed that these improvements will help reduce the cardiorenal manifestations in patients with diabetic nephropathy.

*Effect of different types of therapy on heart echogeometry.* Pharmacotherapy of nephropathy non-diabetic etiology with eprosartan exerted a more pronounced effect on the studied parameters. Thus, EDD and especially ESD significantly decreased 1.13 ( $P < 0.05$ ) and 1.18 ( $P < 0.05$ ) times, the values of EDV and ESV - 1.16 ( $P < 0.05$ ), and 1.33 ( $P < 0.05$ ) times, indicating a decrease of left ventricular dilatation occurrences. However, these values are not fully normalized, as remained the tendency to increase relative to healthy individuals values. As can be seen from the data presented dilation of the left ventricle in patients with non-diabetic nephropathy is more pronounced decreases by using of eprosartan. Proof of this is the increase of the thickness of the rear wall of the ventricle and ventricular septal 1.12 ( $P < 0.05$ ) times relatively to baseline values. Despite these positive developments, TRWLV and IVST in this group of patients exceeded the normal values of 1.2 and 1.21 times, respectively. Changes of stroke volume tended to decrease, EF - a tendency to increase, approaching the values of healthy individuals.

Echogeometric performance of the left ventricle in patients with CKD without DN during long-term treatment by antihypertensive drugs have somewhat improved. More pronounced changes were observed in the application of eprosartan. However, their full normalization we have not found, indicating that the preservation of left ventricular hypertrophy in the treated patients.

Pharmacotherapy with eprosartan patients with diabetic nephropathy have a more pronounced effect on the studied parameters. Thus, EDD and especially ESD statistically significant decreased in 1.1 times and 1.13, values of EDV and ESV - 1.16 and 1.25 times, indicating a decrease in left ventricular dilatation occurrences. However, these values are not fully normalized, as remained the tendency to increase in relative to healthy individuals values. Compared to the group of patients CKD without DN studied effects of drugs was somewhat lower. As can be seen from the data presented dilation of the left ventricle in patients with diabetic nephropathy is more pronounced declines by using of eprosartan. Proof of this is to increase the thickness of the rear wall of the ventricle and septum 1.1 times relative to the initial values. Despite these positive developments, TRWLV and IVST in this group of patients exceeded the guideline values of 1.34 and 1.37 times, respectively. Changes of stroke volume (SV) tended to decrease, EF - a tendency to increase, approaching to the healthy individuals' values.

Pharmacotherapy of diabetic nephropathy etiology with lercanidipine has no appreciable effect on the echogeometrical parameters of the left ventricle. All the studied parameters have only a trend toward normalization and significantly different from the normative values.

Echogeometric parameters of the left ventricle in patients with CKD DN during long-term treatment antihypertensive drugs have somewhat improved. However, it should be noted that the effect of antihypertensive drugs used in CKD patients with DN was slightly lower than in patients without diabetic nephropathy. More pronounced changes were observed in the application of eprosartan. However, their full normalization we have not found, indicating that the preservation of left ventricular hypertrophy in the treated patients.

## CONCLUSION

1. In patient with III stage CKD development of LVH in the background as diabetic and non-diabetic etiology is due to the combined impact of the traditional (hypertension, hyperlipidemia, obesity, age, smoking, family history of cardiovascular disease) and renal (microalbuminuria, decreased GFR, hypercreatininemia, anemia) risk factors.

2. Analysis of the rank coefficient of the patients with CKD diabetic etiology showed that among the important risk factors for the development of LVH in addition to conventional factors, such as hypertension, play an important role degree of microalbuminuria, decreased glomerular filtration rate, level of glucose and hemoglobin.

3. In patients with III stage CKD, with the presence of DN with microalbuminuria observed a normal urinary albumin excretion. With increasing albuminuria observed a statistically significant acceleration of the frequency of the most prognostically unfavorable types of hypertension, with predominance of the type of non-dippers, but in patients with diabetic nephropathy, these violations are more pronounced.

4. The majority of patients with III stage CKD as the diabetic and non-diabetic etiology observed violated circadian rhythm of blood pressure with a predominance of the type of non-dippers, but with other comparable rates between the treatment groups, patients with diabetic nephropathy time indices were higher than the patients without DN, which may have an adverse prognostic value in patients with DN.

5. Left ventricular hypertrophy was observed in all patients regardless of the presence or absence of the DN, but in patients with DN, the indicators characterizing LVH were more pronounced. Concentric LVH frequently detected type (1.12-fold) in patients with DN. Eccentric type of left ventricular hypertrophy is more common in patients with non-diabetic CKD etiology, as detected 1.34 times more often than diabetic. Insufficient nighttime blood pressure reduction in patients with CKD as the diabetic and non-diabetic etiology was associated with

significantly higher LVMI values which exceeded the standard values of 2.22 and 2,31 ( $P < 0,001$ ) times, respectively, in the groups without and with DN.

6. Echogeometric indicators of heart in patients with nephropathy various genes depend on the severity of albuminuria. For example, if patients with non-diabetic nephropathy LVMMI progressively increased in relation to the control group, 2.19; 2.3 and 2.41 times, in the patients DN it increased by 2.25; 2.38 and 2.56 times, respectively, in patients with normo-, micro- and macroalbuminuria ( $p < 0,001$ ).

7. In the application of the proposed schemes of therapy in all groups surveyed patients had improved renal function, but the renal protection effect was more pronounced in groups of patients treated with eprosartan compared with groups treated with lercanidipine, at comparable hypotensive effect equivalent doses of these drugs. Eprosartan contributed to a significant reduction in the degree of microalbuminuria in patients with CKD as the diabetic and non-diabetic etiology and increase GFR, more pronounced than in the group with lercanidipine.

8. In patients with CKD of various etiologies were marked echogeometrical changes of heart, leading to the formation of concentric type of LVH. Pharmacotherapy of antihypertensive drugs patients with diabetic and non-diabetic nature contributed to the positive dynamics of all indicators with a more pronounced effect of eprosartan compared with lercanidipine to LVMI ( $p < 0,05$ ).

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙЎАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А. Клиническое значение артериальной гипертензии у больных с диабетической нефропатией // Медицинский журнал Узбекистана.- Ташкент, 2010.-№4. - С.56-60. (14.00.00; №8).

2. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А. Оценка функционального состояния сердца и почек у пациентов с ренальной дисфункцией при наличии и отсутствии у них диабетической нефропатии // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2011. №5. С.26-30.С.160-161. (14.00.00; №3).

3. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А., Каримов М.М. Клинико-функциональная оценка органопротективной эффективности эпросартана и лерканидипина у пациентов с диабетической нефропатией // Терапевтический вестник Узбекистана - Ташкент, 2012.-№1. С.87-90. (14.00.00; №7).

4. Абдуллаев Ш.С. Assessment of renoprotective effectiveness of eprosartan and lercanidipine in cases of diabetic nephropathy // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2012. №4. С.35-39. (14.00.00; №13).

5. Абдуллаев Ш.С. Факторы риска кардиоренального синдрома //Терапевтический вестник Узбекистана - Ташкент, 2013.-№1. С.82-87. 14.00.00; №7).

6. Абдуллаев Ш.С. Сердечно-сосудистое ремоделирование у больных с различными формами нефропатии в стадии хронической почечной недостаточности // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2013. №2. С.28-31. (14.00.00; №13).

7. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Султонов Н.Н. Влияние различных видов терапии на циркадный ритм артериального давления у больных с диабетической нефропатией // Медицинский журнал Узбекистана.- Ташкент. 2013. №4.-С.2-5. (14.00.00; №8).

8. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической болезнью почек различной этиологии // Буковинський Медичний Вісник. Чернівці. Україна. 2013. Том 17, № 4 (68). С.54-58. (14.00.00, 01.07.2011й., №1).

9. Daminov B.T., Abdullaev Sh.S., The Effects of Eprosartan Mesylate and Lercanidipine on Reducing Microalbuminuria in Patients with Nephropathy due to Type 2 Diabetes // «International Journal of BioMedicine». Brooklin. NY, USA. 2013. №3(2) 70-73.(14.00.00; Global IF 0,422)

10. Daminov B.T., Abdullaev Sh.S., Left ventricular structure during anti-hypertensive treatment in patients with chronic kidney disease // «International Journal of BioMedicine». Brooklin. NY, USA. 2016. №6(1) 18-21. (14.00.00; Global IF 0,654)

## II бўлим (III часть; II part)

11. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А. «Сравнительная характеристика больных с кардиоренальным синдромом при наличии и отсутствии у них диабетической нефропатии»// Врач-аспирант.- Воронеж, 2010, №6.3(43) С.425-431.

12. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А. Особенности суточного профиля артериального давления и эхогеометрические параметры сердца у пациентов хронической болезнью почек // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицины».- Самарканд. 2010. С.118-119.

13. Абдуллаев Ш.С., Рахимбаева Н.М. Суточные ритмы артериального давления и почечная функция при нефропатии диабетической и недиабетической этиологии //Материалы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» Ташкент. 2011.С.133-134.

14. Абдуллаев Ш.С. Суточный профиль артериального давления и эхогеометрические параметры сердца при диабетической нефропатии // Материалы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» Ташкент. 2011. С.132-133.

15. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А. Оценка суточного профиля артериального давления у больных с наличием и отсутствием диабетической нефропатии // Тезисы II Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XVIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» Тюмень. 2011. С. 126.

16. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А. Ремоделирование сердца у пациентов с хронической болезнью почек на фоне сахарного диабета // Тезисы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Роль врача общей практики в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» Ташкент. 2011. С. 137.

17. Абдуллаев Ш.С. Characteristics of a 24 hour rhythm of blood pressure in patients with or without the diabetic nephropathy // Тезисы II Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XVIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» Тюмень. 2011. С.3.

18. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А. Изучение взаимосвязи суточных ритмов артериального давления и почечной функции при нефропатии диабетической и недиабетической этиологии // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы терапевтических заболеваний» Ташкент. 2011. С.169-170.

19. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А. Сравнительная оценка суточного профиля артериального давления у больных с наличием и отсутствием диабетической нефропатии // Тезисы 4-го съезда терапевтов Кыргызской республики. Бишкек. 2011. С.124.

20. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Скосырева О.В., Рахимбаева Н.М. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных с диабетической нефропатией // Тезисы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: патогенез, диагностика и лечение» Ташкент 2011. С.69-70.

21. Абдуллаев Ш.С. Сравнительная оценка эффективности эпросартана и лерканидипина у больных диабетической нефропатией // Материалы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» Ташкент. 2012. С.160-161.

22. Абдуллаев Ш.С. Eprosartan mesylate and lercanidipine therapy in patients with type 2 diabetes and nephropathy // Тезисы IV Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» Тюмень. 2013. С. 5.

23. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Собиров М.А. Impact of body mass index on the progression of chronic kidney disease // Тезисы VI съезда терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» Ташкент, 2013 №4.С. 219.

24. Абдуллаев Ш.С., Шарапов О.Н. Эхогеометрические показатели миокарда при диабетической нефропатии // Московский международный форум кардиологов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» Москва. 2013. С. 181.

25. Daminov B.T., Egamberdieva D.A., Abdullaev Sh.S., Ruzmetova I.A. Cardioresenal anemic syndrome: Methodical manual. – Tashkent, 2013.-30с.

26. Абдуллаев Ш.С., Султонов Н.Н. Risk factors predicting albumin excretion in patients with type 2 diabetes and nephropathy // Материалы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» Ташкент. 2014. С. 298-299.

27. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Шарапов О.Н. Характеристика прогностических факторов риска развития гипертрофии левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек диабетической этиологии // Материалы IX Международной научно-практической конференции «Современная наука: Тенденции развития» - Краснодар, 2015. С.136-142.

28. Даминов Б.Т., Абдуллаев Ш.С., Шарапов О.Н., Мирзаева Б.М. Прогностические факторы риска развития гипертрофии левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек // Материалы IX Международной научно-практической конференции «Современная наука: Тенденции развития» - Краснодар, 2015. С.143-149.

Автореферат «Ўзбекистон терапия ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 10.06.2016 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табоғи 5. Адади: 100. Буюртма: № \_\_\_\_\_.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ» ДУК