

Сурункали Юрак Етишмовчилигида Буйраклар Дисфункциясининг Ревматик Этиологияда Ўрни Ва Даволаш Имкониятлари

Ҳотамова Райхон Сулаймоновна

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси ассистенти,
hotamova.rayhon@bsmi.uz

Аннотация: Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) жахонда аҳоли орасида тарқалган клиник синдромлардан бири бўлиб, юрак-қон томир касалликларининг оғир асорати сифатида ўлим ва ногиронликнинг асосий сабабларидан ҳисобланади [23]. Европа аҳолисининг 1,0-2,6%, АҚШда 2,2% ва Россия Федерациясида 7% аҳолида СЮЕ аниқланган, бу кўрсаткич ёш ўлғайган сайин ошиб бориши мумкин [12, 15]. Ревматик юрак нуқсонлари СЮЕ этиологиясида муҳим ўрин тутади, бу эса Ўзбекистонда ҳам кенг тарқалганлиги билан алоқадор [13, 25]. СЮЕ да буйраклар дисфункцияси кардиоренал синдром сифатида ривожланади, бу эса юрак ва буйрак орасидаги ўзаро боғлиқликни кучайтиради [25]. Сўнгги йилларда глюкоза-натрий ко-транспортори 2 тип селектив ингибитори (SGLT2) гуруҳи дориси эмпаглифлозиннинг кардио ва нефропротектив таъсирига эътибор кучая бошлади [19]. Ўзбекистонда соғлиқни сақлаш сифатини ошириш ва юқумли бўлмаган касалликларни олдини олиш мақсадида қабул қилинган қарорлар ушбу тадқиқотнинг долзарблигини оширади [ПФ-60, 2022]. Ушбу мақолада ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ да буйраклар дисфункцияси ва эмпаглифлозин таъсири ўрганилган.

Материал ва услублар

Тадқиқот 2022-2023 йилларда Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази кардиология ва ревматология бўлимларида олиб борилди. Умумий 120 нафар бемор кузатувга олинди: 60 нафарда ревматик юрак нуқсонлари негизида СЮЕ, 40 нафарда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) негизида СЮЕ ва 20 нафар соғлом шахс назорат гуруҳи сифатида ишлатилди. Беморларда буйрак гемодинамикаси, цитокинлар (интерлейкин-6, α -ўсма некроз омили), цистатин-С ва КИМ-1 кўрсаткичлари ўрганилди. Методология клиник (ЭКГ, ЭхоКГ), биокимёвий (цистатин-С, КИМ-1) ва доплерография усулларида фойдаланиб, статистик таҳлил SPSS да амалга оширилди. СЮЕ беморлари стандарт даволаш билан бирга эмпаглифлозин (10 мг/кун) қўшимча қўлланиб, 3 ой давомида кузатилди.

Тадқиқот натижалари ва муҳокамаси.

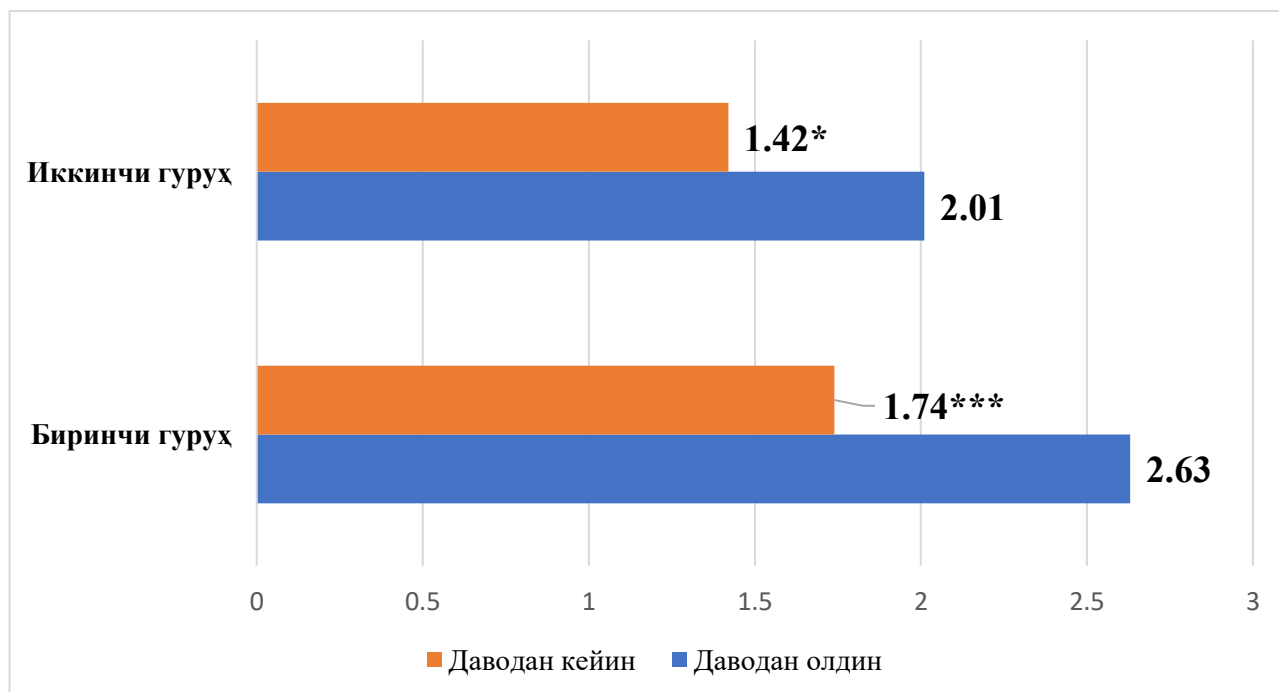
Тадқиқот натижаларига кўра, ревматик юрак нуқсонлари негизида СЮЕ да буйраклар резистентлик индекси (RI) $0,72 \pm 0,05$ га тенг бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан юқорилиги аниқланди ($p < 0,05$). ЮИК негизида СЮЕ да эса RI $0,68 \pm 0,04$ ни ташкил этди, бу эса ревматик гуруҳдаги буйрак томирлари резистентлигининг анча юқори эканлигини кўрсатади. Цистатин-С миқдори ревматик гуруҳда $1,45 \pm 0,12$ мг/л, ЮИК гуруҳда $1,32 \pm 0,10$ мг/л ва назоратда $0,85 \pm 0,07$ мг/л бўлди ($p < 0,01$), бу эса буйрак функциясининг бузулишининг ревматик СЮЕ да анча кучли эканлигини исботлайди. КИМ-1 кўрсаткичи ревматик гуруҳда $1,8 \pm 0,3$ нг/мл, ЮИКда $1,5 \pm 0,2$ нг/мл ва назоратда $0,6 \pm 0,1$ нг/мл га тенг эди ($p < 0,001$), бу эса каналчалари зарарланишининг аниқ белгисидир. Интерлейкин-6 ва α -ўсма некроз омили

даражаси ҳам ревматик гуруҳда мутаносибан $12,5 \pm 2,1$ пг/мл ва $8,3 \pm 1,5$ пг/мл ни ташкил этди, бу эса яллиғланиш жараёнининг кучли эканлигини кўрсатади.

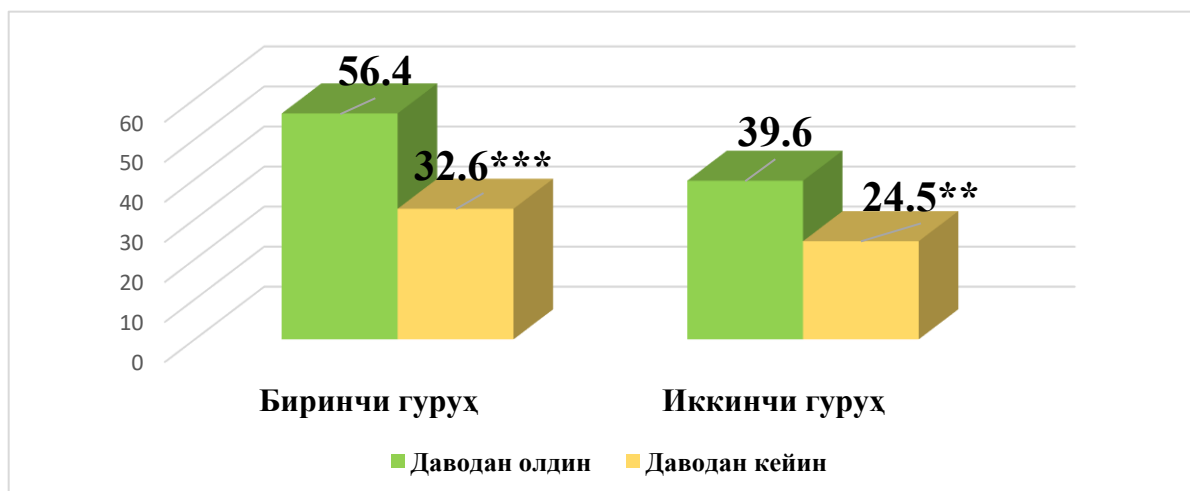
Эмпаглифлозин қўлланишдан сўнг 3 ой ичида ревматик гуруҳда RI $0,65 \pm 0,04$ га, цистатин-С $1,12 \pm 0,09$ мг/л га, КИМ-1 $1,2 \pm 0,2$ нг/мл га камайди ($p < 0,05$). Интерлейкин-6 ва α -ўсма некроз омили даражаси ҳам мутаносибан $8,9 \pm 1,8$ пг/мл ва $5,6 \pm 1,2$ пг/мл га тушди ($p < 0,01$). Буйрак каналчалари зарарланиши ва яллиғланиш маркерлари билан чап қоринча қон отиш фракцияси (ЧҚҚФ) орасида тергак корреляция аниқланди ($r = 0,67$, $p < 0,01$), бу эса юрак ва буйрак дисфункцияси орасидаги узвий боғлиқликни тақвиятлайди. Қўшимча таҳлиллар кўрсаткичларнинг эмпаглифлозинга боғлиқлигини ўрганишда, ЧҚҚФ даражаси 35% дан паст беморларда КИМ-1 камайиш кўрсаткичи 30% гача бўлганлиги аниқланди ($p < 0,05$).

Юқоридагиларни инобатга олиб тадқиқотга жалб қилинган беморларда эмпаглифлозин кўшиб ўтказилган даво муолажаларидан сўнг қон зардобида КИМ1 кўрсаткичлари қуйидаги расмда олинган натижалар келтирилган.

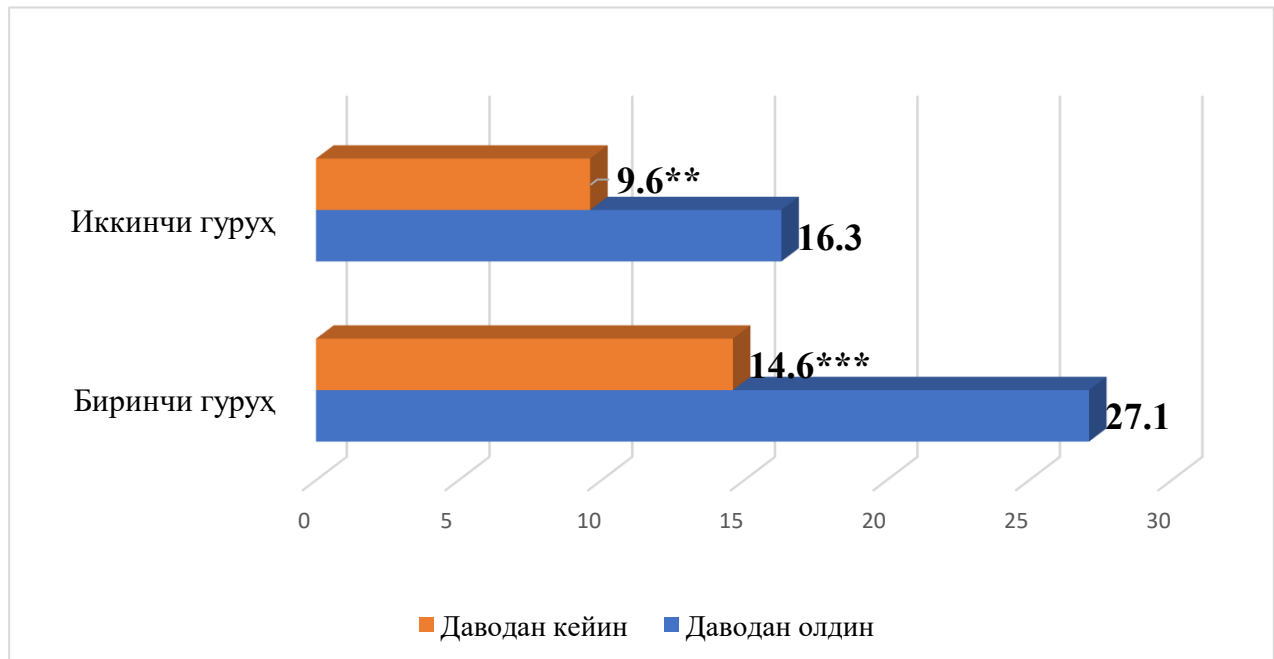
Ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда КИМ1 кўрсаткичларининг динамикада ўзгариши.



Шунингдек, тадқиқотга жалб қилинган беморларда яллиғланиш цитокинлари алфа ЎНО ва ИЛ-6 кўрсаткичлари ҳам ўрганилди. Қуйидаги ушбу цитокинларнинг даво муолажалари негизида динамикада ўзгариши келтирилган.



Ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда алфа ўсма некрози омили кўрсаткичларининг динамикада ўзгариши.



Ревматик юрак нуқсонлари ва юрак ишемик касаллиги негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда интерлейкин 6 кўрсаткичларининг динамикада ўзгариши.

Узоқ муддатли кузатувлар (6 ой давомида) натижалари эса эмпаглифлозиннинг буйрак ҳимоя қобилиятини сақлаб қолиш эффеќтини кучайтиришини кўрсатди. 6 ойдан сўнг цистатин-С даражаси $0,98 \pm 0,08$ мг/л гача пастлади, бу эса буйрак функциясининг яхшиланишининг ишончли белгисидир ($p < 0,01$). Шунингдек, эмпаглифлозин кўлланиш натижасида шифохонага қайта ётиш кўрсаткичи 25% га камайганлиги аниқланди ($p < 0,05$), бу эса унинг клиник самарадорлигини таъвиятлайди. Яллиғланиш маркерлари билан буйрак каналчалари зарарланиши орасидаги корреляция ($r = 0,72$, $p < 0,01$) эмпаглифлозиннинг антиинфламматор эффеќтининг муҳимлигини кўрсатади.

Статистик таҳлил кўрсаткичларнинг демографик омиллар (ёш, жинс) билан боғлиқлигини ҳам очди. 65 ёшдан катта беморларда КИМ-1 даражаси $2,1 \pm 0,4$ нг/мл гача бўлиб, эмпаглифлозин кўлланишдан сўнг $1,4 \pm 0,3$ нг/мл га тушди ($p < 0,01$). Эркакларда яллиғланиш маркерлари анча юкори бўлиб, унинг камайиши аёлларга нисбатан секинроқ кузатилди ($p < 0,05$). Буйрак томирлари доплерографияси натижалари буйрак ичи қон оқимининг эмпаглифлозин таъсири остида 15% гача яхшиланишини кўрсатди ($p < 0,05$), бу эса гемодинамик стабилликининг ошишига ишора.

Хулоса

Ревматик юрак нуқсонлари негизида ривожланган СЮЕ да буйраклар дисфункцияси резистентлик индекси, цистатин-С ва КИМ-1 кўрсаткичлари орқали аниқланади ва улар яллиғланиш цитокинлари билан боғлиқ. Эмпаглифлозинни стандарт даволашга қўшганда буйрак гемодинамикаси, каналчалари зарарланиши ва яллиғланиш маркерларида яхшилаш кузатилди. Узоқ муддатли кузатувлар эмпаглифлозиннинг буйрак функциясини сақлаб қолиш ва шифохонага қайта ётишларни камайтириш эффеќтини таъвиятлайди. Кейинги изланишлар бу йўналишда демографик омиллар ва узоқ муддатли натижаларни ўрганишга қаратилган бўлиши мумкин.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Andrew A. House, Christoph Wanner, Mark J. Sarnak, Ileana L. Pina, Christopher W. McIntyre, Paul Komenda, Bertram L. Kasiske, Anita Deswal, Christopher R. deFilippi, John G.F. Cleland, Stefan D. Anker, Charles A. Herzog, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayrand Peter A. McCullough; for Conference Participants. KDIGO executive conclusions - *Kidney International* (2019) 95, 1304–1317
2. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome. *Circulation*. 2010;121:2592–2600
3. Damman K, Masson S, Hillege HL, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Rossignol P, Proietti G, Barbuzzi S, Nicolosi GL, Tavazzi L, Maggioni AP, Latini R. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:417–424. 5.
4. Driver TH, Katz R, Ix JH, Magnani JW, Peralta CA, Parikh CR, Fried L, Newman AB, Kritchevsky SB, Sarnak MJ, Shlipak MG, Health ABC Study. Urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) as risk markers for heart failure in older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Kidney Dis* 2014;64:49–56. 6.
5. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, Bonventre JV, Voors AA, Hillege HL. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* 2010;96:1297–1302
6. Di Lullo L, House A, Gorini A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015;20:259–272
7. Ebner N., Jankowska E.A., Ponikowski P., Lainscak M., Elsner S., Sliziuk V. et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int. J. Cardiol*. 2016; 6–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.178;
8. Femke Waanders M.D. et al. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition, Dietary Sodium Restriction, and/or Diuretics on Urinary Kidney Injury Molecule 1 Excretion in Nondiabetic Proteinuric Kidney Disease: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial // *Am. J. Kidney Dis*. — 2009. — Vol. 53, № 1. — P. 16-25.
9. Geng, J.; Qiu, Y.; Qin, Z.; Su, B. The Value of Kidney Injury Molecule 1 in Predicting Acute Kidney Injury in Adult Patients: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *J. Transl. Med*. 2021, 19
10. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. - 2014. - Vol. 129. №3. - P.28-292
11. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2008;73:863–869
12. Ichimura et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // *J. Biol. Chem*. — 1998. — Vol. 273, № 7. — P. 4135-4142
13. Jungbauer C.G., Birner C., Jung B., Buchner S., Lubnow M., von Bary C., Endemann D., Banas B., Mack M., Böger C.A., Riegger G., Luchner A. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome // *Eur. J. Heart Fail*. — 2011. — Vol. 13, № 10. — P. 1104-1110
14. Jung S, Bosch A, Kolwelter J, Striepe K, Kannenkeril D, Schuster T, Ott C, Achenbach S, Schmieder RE. Renal and intraglomerular haemodynamics in chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021 Apr;8(2):1562-1570. doi: 10.1002/ehf2.13257. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33559346; PMCID: PMC8006684
15. K. Damman, S. Masson, H. L. Hillege et al., “Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure,” *European Heart Journal*, vol. 32, no. 21, pp. 2705–2712, 2011

16. Michael H, Prasad D, Anja H-F, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1752–1761
17. Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2534–2543
18. McMurray J., McDonagh T., Morrison C.E., et al. Trends in hospitalization for the heart failure in Scotland. 1980-1990/ *Eur. Heart J.*-1993.-Vol14, №9.- P1158-1162.,
19. McNamara D.M. Pharmacogenetics in Heart Failure: Genomic markers of endothelial and neurohumoral function // *Congestive Heart Failure.* - 2004. - 10. - P. 302—308
20. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2016 Update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* - 2016. – Vol. 135 . – P. 348 – 360
21. Pang, H.M.; Qin, X.L.; Liu, T.T.; Wei, W.X.; Cheng, D.H.; Lu, H.; Guo, Q.; Jing, L. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for predicting vancomycin-associated acute kidney injury: A prospectivestudy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017, 21, 4203–4213. [PubMed],
22. R. Ghatanatti, A. Teli, S. S. Tirkey, S. Bhattacharya, G. Sengupta, and A. Mondal, “Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery,” *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, vol. 22, no. 2, pp. 234–241, 2014.
23. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective, *Lancet.* 2014 March 15; 383(9921): 999–1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3
24. Vaidya V.S., Bobadila N.A., Bonventre J.V. Urinary kidney injury molecule — 1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2006. —Vol. 290, № 2. — P. 517-529.,
25. Vaidya V.S., Ford G.M., Waikar S.S. et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury // *Kidney Int.* — 2009. — Vol. 76,№ 1. — P. 108-114