

**КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН САЛАМАТТЫК САКТОО
МИНИСТРЛИГИНИН
АКАДЕМИК МИРСАИД МИРРАХИМОВ АТЫНДАГЫ УЛУТТУК
КАРДИОЛОГИЯ ЖАНА ТЕРАПИЯ БОРБОРУ**

**И. К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК
МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ**

Д 14.24.694 диссертациялык кеңеши

Кол жазма укугунда
УДК 616.61:616.1(575.2)(043)

САГЫНБАЕВА ГУЛЗИРА АСКАРБЕКОВНА

**ЖҮРӨКТҮН КОРОНАРДЫК АРТЕРИЯСЫНЫН ООРУСУ МЕНЕН
ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫН КУРЧ КОНТРАСТКА БАЙЛАНЫШТУУ
НЕФРОПАТИЯСЫНЫН КЛИНИКАЛЫК ЖАНА ФУНКЦИОНАЛДЫК
ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ**

14.01.04-ички оорулар

Медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын
изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын
авторефераты

Бишкек – 2025

Иш И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын факультеттик терапия кафедрасында аткарылган.

Илимий жетекчиси: Калиев Рысбек

медицина илимдеринин доктору, профессор,
И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик
медициналык академиясынын факультеттик
терапия кафедрасынын профессору

Расмий оппоненттер: Сарыбаев Акпай Шогайбович

медицина илимдеринин доктору, профессор, Кыргыз
Республикасынын Саламаттык сактоо
министрлигинин Мирсаид Миррахимов атындагы
Улуттук кардиология жана терапия борборунун
өпкө гипертониясы жана тоо медицинасы бөлүмүнүн
башкы илимий кызматкери

Джунусбекова Гульнара Алдешовна

медицина илимдеринин доктору, доцент,
С. Д. Асфендияров атындагы Казак Улуттук
медициналык университетинин кардиология
кафедрасында профессордун милдетин аткаруучу

Жетектөөчү уюм: аль-Фараби атындагы Казак улуттук университети,
медицина жана саламаттык сактоо факультети, ички оорулар кафедрасы
(050040, Казакстан Республикасы, Алматы шаары, Аль - Фараби проспекти, 71).

Диссертацияны коргоо 2025-жылдын 20-февралында саат 12.00дө
медицина илимдеринин доктору (кандидаты) окумуштуулук даражасын коргоо
боюнча Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин
академик Мирсаид Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия
борбору жана тең уюштуруучу И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик
медициналык академиясына караштуу Д.14.24.694 диссертациялык кенешинин
отурумунда өткөрүлөт. Дареги: 720040, Кыргыз Республикасы, Бишкек ш.,
Тоголок Молдо көчөсү, 3, лекция залы. Диссертацияны коргоо боюнча
видеоконференцияга кирүү шилтемеси: <https://vc.vak.kg/b/142-osc-4fa-33q>

Диссертация менен Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо
министрлигинин академик Мирсаид Миррахимов атындагы Улуттук
кардиология жана терапия борборунун (720040, Бишкек ш., Тоголок Молдо
көчөсү, 3), И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык
академиясынын (720020, Бишкек ш., Ахунбаев көчөсү, 92) китепканаларынан
жана <https://vak.kg> сайтынан таанышууга болот.

Автореферат 2025-жылдын 16-январында таратылды.

Диссертациялык кеңештин окумуштуу катчысы
медицина илимдеринин кандидаты, доцент



С. С. Абилова

ИШТИН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

Диссертациянын темасынын актуалдуулугу. Контраст-индукцияланган бөйрөктүн курч жаракаты ятрогендик оору болуп саналат, ал башка себептердин жоктугунда, йодду камтыган контрастты кабыл алгандан кийин пайда болот [A. S. Berns, 1989; M. W. Rich, 1990]. Контраст-индукцияланган бөйрөктүн курч жаракаты жыштыгы боюнча ооруканадагы курч бөйрөк жаракатынын үчүнчү даражадагы себеби болуп саналат [N. Shusterman, 1987] жана бейтаптарды болжол менен 1% гемодиализге дуушар кылат [J. Golshahi, 2014]. Бөйрөктөрдүн контраст-байланышкан курч бузулуусу кыйла белгилүү оору болгонуна карабастан, мурунку ар кандай шарттардын кесепетинен анын клиникалык жана функционалдык көрүнүштөрүнүн өзгөчөлүктөрү жетиштүү изилденбей калган. Жүрөктүн ишемиялык оорусунда, бөйрөктөрдүн контраст байланышкан курч бузулуусунун көрүнүштөрү, кээ бир маалыматтар боюнча, башында ар кандай тобокелдик факторлорунун, атап айтканда, кант диабети, артериялык гипертензия, жаш курагы менен байланышкан [R. Mehran, 2004]. Эндотелийге көз каранды релаксация факторунун ачылышы менен [R. F. Furchgott, 1980], бул патологияны алдын алуу жана эрте диагностикалоо үчүн, контрастка байланышкан нефропатия жана маркерлердин пайда болуу коркунучу, ошондой эле контрастка байланышкан нефропатиянын алдын алуу ыкмаларын иштеп чыгуу кан тамырларга кызыгууну пайда кылды, ошондой эле эндотелий дисфункциясы тамырлардын өзгөрүшүнүн патогенезинин негизги фактору катары жана аны терапиялык коррекциялоо зарылдыгын пайда кылып, эндотелийдин дисфункциясын изилдөөгө жаңы багыт берди. [И. С. Северина, 2000]. Эндотелийдик NO синтаза (eNOS) кан тамырлардын тонусун, гломерулярдык микроциркуляцияны жана башка процесстерди гомеостатикалык башкарууга катышкан негизги фермент [U. Forstermann, 1994].

N-ацетилцистеинди кабыл алуу контрастка байланышкан нефропатиянын коркунучун азайтууда популярдуу ыкма болуп саналат, анткени ал бөйрөк тамырларында кан тамырларды кеңейтүүчү таасирге жана антиоксиданттык касиетке ээ [H. C. Lee, 2012]. Контрастка байланышкан нефропатияны иштеп чыгуу коркунучун төмөндөтө турган дагы бир дары этилметилгидроксипиридина сукцинат болуп саналат. Контрастка байланышкан нефропатиянын алдын алууда препараттын нефропротектордук аракетинин механизми, анын антиоксиданттык жана мембраналык коргоочу касиеттери менен аныкталат. Тактап айтканда, биомембранадагы липиддердин пероксиддүүлүгүн эффективдүү бөгөттөйт [S. Goto et al., 1997], липид пероксидинин радикалдары, пептиддердин баштапкы жана гидроксил радикалдары менен активдүү реакцияга кирет [P. П. Евстигнеева и соавт., 1998]. Ренопротектордук касиеттердин болжолдуу аныкталуусу аны

контраст индукцияланган нефропатияда эскертүү үчүн колдонуда жаны перспективаларды ачат.

Диссертация темасынын артыкчылыктануу илимий багыттар, ири илимий программалар (долбоорлор), билим берүү жана илимий мекемелери тарабынан жүргүзүлгөн негизги изилдөө иштери менен байланышы. Диссертациялык иштин темасы демилгелүү болуп саналат.

Изилдөөнүн максаты. Ишемиялык жүрөк оорусу бар бейтаптарда курч контрасттык нефропатиясынын өнүгүшүндө N-ацетилцистеинди жана/же этилметилгидроксипиридина сукцинатты колдонуу менен, алдын алуу ыкмаларын иштеп чыгууда эндотелийдик NO-синтаза генинин полиморфизминин клиникалык жана функционалдык өзгөчөлүктөрү жана ролу.

Изилдөөнүн маселелери:

1. Жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда курч контрасттык нефропатиянын клиникалык жана функциялык өзгөчөлүктөрүн изилдөө.

2. Жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда eNOS генинин полиморфизми менен контрасттык нефропатиянын өнүгүшүнүн ортосундагы байланышты ачуу.

3. N-ацетилцистеиндин жана/же этилметилгидроксипиридина сукцинаттын контрасттык нефропатиянын алдын алуу жөндөмдүүлүгүн баалоо.

Алынган натыйжалардын илимий жаңылыгы. Биринчи жолу иондошпогон, аз осмолярдуу трийоддолгон контраст агенти йопромидди колдонуу менен тери коронардык интервенция учурунда жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган бейтаптарда курч контрасттык нефропатиянын клиникалык жана функционалдык өзгөчөлүктөрү изилденген. Курч контрастка байланышкан нефропатиянын өнүгүшү менен бир катар көрсөткүчтөрдүн мурда сүрөттөлбөгөн байланыштары аныкталган, аныктап айтканда, жүрөктүн кагышынын ылдамдыгынын, триглицериддердин жогорку деңгээли, жалпы кан анализинде лейкоциттердин санынын жогорулашы. Биринчи жолу жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастка байланышкан нефропатиянын өнүгүшү менен eNOS генинин TT генотипин ташуу ортосунда байланыш табылган. Коронардык артерия оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастка байланышкан нефропатиянын алдын алуу үчүн N-ацетилцистеиндин жана/же этилметилгидроксипиридин сукцинаттын мүмкүнчүлүктөрү бааланган.

Алынган натыйжалардын практикалык маанилүүлүгү. Эндовааскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда курч контрасттык нефропатиянын клиникалык жана функционалдуу өзгөчөлүктөрүн изилдөө бул татаалдануунун өнүгүшүн алдын алуу үчүн өз убагында профилактикалык иш-чараларды жүргүзүүгө мүмкүндүк берет. Жүргүзүлгөн иш эндотелийдик NO-синтаза генинин полиморфизми

менен бул патологиянын: eNOS генинин TT генотипинин ташылышынын ортосундагы байланышты аныктоонун негизинде эндovasкулярдык интервенциядан кийин жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда контрасттык нефропатиянын өнүгүшү үчүн тобокелдик тобун аныктоого мүмкүндүк берет.

Изилдөөнүн маалыматтарына караганда этилметилгидроксипиридин сукцинат жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда контрастка байланыштуу нефропатиянын пайда болуу коркунучунун төмөндөшүнө карай олуттуу тенденцияны көрсөткөн (95% CI 0,18-1,27, $p > 0,05$) Ошондуктан, контрастка байланыштуу нефропатиянын алдын алууда дарынын ролун тактоо үчүн чоң изилдөөлөр керек.

Изилдөөнүн жыйынтыгы Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо Министирлигине караштуу академик Мирсайд Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борборунун практикасына киргизилди (19.04.2022 ж. ишке ашыруу актысы).

Диссертациянын коргоого алынып чыгуучу негизги жоболору:

1. Эндovasкулярдык кийлигишүүлөр учурунда жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган бейтаптарда курч контрастка байланыштуу нефропатия оорусу эсептелгенден бир аз жогору болгон.

2. eNOS полиморфизм гени эндотелийдин дисфункциясына алып келе турган негизги факторлордун бири болуп саналат, бул жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда контрасттык нефропатиянын өнүгүшүндө кан тамыр өзгөрүүлөрүнүн патогенезинин негизги фактору болуп саналат жана эндотелийдик NO-синтаза ферментинин жөнгө салынышынын бузулушу бул патологиянын өнүгүшүнүн негизги фактору болуп саналат.

3. N-ацетилцистеин бөйрөк тамырларына вазодилататордук таасир көрсөтүүчү жана антиоксиданттык касиетке ээ, контрастка байланышкан нефропатиянын коркунучун азайтуу үчүн популярдуу ыкма. КБНнын алдын алууда этилметилгидроксипиридин сукцинаттын нефропротектордук аракетинин механизми анын антиоксиданттык жана мембрананы коргоочу касиеттери менен аныкталат.

Изденүүчүнүн жеке салымы. Клиникалык изилдөөлөрдү, изилдөөлөрдүн натыйжаларын талдоо жана чечмелөөнү, баштапкы материалдарды чогултуу, статистикалык маалыматтарды иштеп чыгууну жана кол жазмаларды басууга даярдоону автор жеке өзү жүргүзгөн, eNOS полиморфизм генин аныктоого катышкан.

Изилдөөнүн натыйжаларын апробациялоо. Диссертациянын материалдары доклад түрүндө И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясынын, И. П. Павлов атындагы Рязань мамлекеттик медициналык университетинин жана «Семей Медицина Университети»

коммерциалык эмес акционердик коомунун профессорлорунун, окутуучуларынын, нефрологторунун мектебинин алкагында өткөн онлайн мастер - классында билдирилди жана талкууланды (Алматы, 2020ж).

Диссертациянын натыйжаларынын басылмаларда толук чагылдырылышы. Диссертациянын темасы боюнча 5 илимий макала жарыяланган, анын ичинен 3 макаласы РИНЦ системасы боюнча 0,1 импакт-фактор менен индекстелген журналдарда болгон.

Диссертациянын түзүмү жана көлөмү. Диссертация кириш сөздөн, адабий серептен, изилдөөнүн методологиясынан жана изилдөө методикасынан, оригиналдуу изилдөөнүн 2 бөлүмүнөн, корутундудан, практикалык сунуштардан, адабий булактарынын тизмесинен жана тиркемеден турат. Жалпы 111 беттен турган текст 15 таблицаны, 8 сүрөттү, 2 тиркемени өз ичинде камтыйт. Библиографиялык көрсөткүч 182 булактан турат, анын 163ү чет элдик авторлор.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН НЕГИЗГИ МАЗМУНУ

Киришүүдө диссертациялык ишти изилдөөдөгү актуалдуулугу жана анын жүргүзүү зарылчылыгынын негиздемеси, изилдөөнүн максаты жана милдеттери, илимий жаңылыгы, практикалык манилүүлүгү, коргоого сунушталган негизги жоболору көрсөтүлгөн.

1-бап. «Адабий серепте» курч контрастка байланышкан нефропатиянын (КБН) коркунуч факторлорун аныктоодо жана алдын алууда заманбап ыкмалар чагылдырылган. Өнүгүүнүн, эпидемиологиянын, патофизиологиянын өзгөчөлүктөрү, ошондой эле КБНнын диагностикасы жана прогнозду баяндалган. Биринчи глава төмөнкү бөлүмдөрдөн турат: 1.1 Контрастка байланышкан бөйрөктүн курч жаракаты. Тобокелдик факторлору; 1.2 eNOS генинин полиморфизми: таралышы жана бөйрөк оорулары менен байланышы; 1.3 Контрастка байланышкан бөйрөктүн курч жаракаты: алдын алуу.

2-бапта «Методология жана изилдөө ыкмалары» бейтаптардын клиникалык мүнөздөмөлөрү берилген, изилдөө ыкмалары баяндалган. Иш үзгүлтүксүз тандап алуу ыкмасы менен аткарылган ачык келечектүү когорттук изилдөө болуп саналат.

Изилдөөнүн объектиси: жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган 184 бейтап, анын ичинен 32 бейтап контрастка байлаган нефропатия менен, 152 бейтапта контрастка байланышкан нефропатия жок.

Изилдөөнүн предмети: жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда курч контрастка байланышкан нефропатиянын клиникалык жана функционалдык өзгөчөлүктөрүн аныктоо.

2.1 Сурамжылоого алынган адамдардын контингенти жана иштин

жалпы мүнөздөмөсү. Иште алдыга коюлган максаттарды жана милдеттерди ишке ашыруу үчүн Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу академик Мирсаид Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борборунун клиникалык бөлүмдөрүндө стационардык дарылануудан өткөн 184 бейтап текшерилди. Бейтаптардын жаш курагы 30дан 70 жашка чейин (орточо жашы $55,2 \pm 8,5$ жаш). Эркектер 132 (71,7%), аялдар – 52 (28,3%).

Киргизүүнүн критерийлери: эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн өткөн, дене салмагынын индекси $15-40 \text{ кг/м}^2$ түзгөн, ЖИОсу менен ооруган 70 жашка чейинки эркек жана аял бейтаптар.

Оорулууларда жүрөктүн ишемиялык оорусунун ар кандай формалары болгон, анын ичинен 130 (70,6%) бейтапта курч коронардык синдром (ККС) (104 - туруксуз стенокардия, 26 - курч миокард инфаркты), ЖИОнун стабилдүү формалары 54 (29,3%) бейтапта, өнөкөт жүрөк кемтиги 6 бейтапта (14%) байкалган.

Чыгарып салуу критерийлери: 70 жаштан ашкан бейтаптар, симптоматикалык артериялык кан басымынын жогорулашы менен ооругандар, гипертония оорусу менен ооругандардын максаттуу органдарынын бузулушу, клиникалык жана лабораториялык белгилери бар жүрөк жетишсиздиги (функционалдык класс (ФК) III-IV NYHA) менен ооругандар, боор жетишсиздиги, С 3б - С5 өнөкөт бөйрөк оорусу менен ооруган бейтаптар, нефротикалык синдрому, кан оорусу менен орулуулар (кан аздыгы ж.б.), онкологиялык оорулар, декомпенсацияланган жана инсулинди талап кылган 1 жана 2 типтеги кант диабети, диабеттик нефропатия, гиперурикемия, стероиддик эмес сезгенүүгө каршы колдонуучулар, циклоспоринди, аминогликозиддерди, амфотерицинди жана башка нефротоксинтерди колдонуу жана рентгендик контрастка аллергиялык реакциясы бар оорулар изилдөөдөн чыгарылган.

Изилдөөнүн биринчи этабында контраст агенти – йопромидди колдонуу менен эндоваскулярдык интервенциялар учурунда ЖИОсу бар бейтаптарда контрасттык нефропатиянын пайда болушу жана мүнөздөмөлөрү изилденген. Изилдөө түрү: учур-контролу.

ЖИО диагнозу клиникалык текшерүүнүн маалыматтарына, электрокардиографияга (ЭКГ), эхокардиографияга, велосипед эргометриясына жана коронардык ангиография (КАГ) маалыматтарына негизделген жалпы кабыл алынган критерийлерге ылайык текшерилген.

КБНнын пайда болушу жалпы кабыл алынган критерийлерге ылайык, тактап айтканда, креатининдин плазма концентрациясынын (Scr) баштапкы деңгээлден 25% ашык көбөйүшү же $0,5 \text{ мг/дл}$ ($44,2 \text{ мкмоль/л}$) же гломерулярдык чыпкалоо ылдамдыгынын (ГЧЫ) төмөндөшү бөйрөктүн иштешинин начарлашынын башка себептери жок болсо, йод контраст агентин

48-72 саатка киргизгенден кийин диагноз коюлган [A. S. Berns, 1989; M. W. Rich, 1990]. Текшерилген бейтаптардын басымдуу көпчүлүгүндө табарсыкты катетеризациялоого көрсөтмөлөр болгон эмес, ошондуктан саат сайын диурезди аныктоо кыйынга турду.

Изилдөөнүн экинчи этабында биз эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин ЖИО менен ооруган бейтаптарда курч КБНнын алдын алуунун натыйжалуулугун изилдедик. Изилдөө түрү: кийлигишүү когорты КБНны алдын алуу ыкмасына жараша, бейтаптар 3 топко рандомизацияланган. 1-топко N-АЦЦ 600 мг 1 таблеткадан күнүнө 2 жолу 2 күн жана КАГ изилдөөдөн кийин 2 күн күнүнө 2 жолу алган 60 бейтап кирген. 2-топко этилметилгидроксипиридина сукцинатты 125 мг 1 таблеткадан күнүнө 2 жолу 2 күн жана КАГ изилдөөдөн кийин 2 күн алган 60 бейтап кирген. 3-топко (контроль) КБНнын алдын алуу үчүн дары-дармектерди албаган 64 бейтап кирген. Тандалган топтордо КБН оорусуна баа берилди жана муну алдын алуу үчүн колдонулган ыкмалардын натыйжалуулугуна талдоо жүргүзүлдү.

2.2 Изилдөөнүн ыкмалары: жалпы клиникалык, диагностикалык ыкмалар (электрокардиография, эхокардиография, коронардык ангиография), полимераздык чынжыр реакциясы (eNOS генинин полиморфизми изилденген), статистикалык ыкмалар.

Антропометрикалык изилдөөлөр. Бардык бейтаптардын бою, салмагы, дене массасынын индекси, бел айланас, кан басымы жана жүрөктүн кагышы өлчөнгөн. Коротков ыкмасы менен эки колдун кан басымы отурган абалда aneroidдик сфигмоманометр менен өлчөнгөн.

Лабораториялык изилдөө. Толук кан анализи, заара анализи, глюкозанын жана плазмадагы креатининдин денгээли жана СКD-EPI формуласын колдонуу менен креатининдин клиренсин эсептелиши [AS Levey, 2009], аланин аминотрансферазаны, аспартат аминотрансферазаны, тропонинди, жалпы холестеролду, тыгыздыгы төмөн липопротеид холестеролу, тыгыздыгы жогору липопротеид холестеролу жана триглицериддер (ТГ) аныкталды.

Электрокардиография ЭКЗТ – 01 – «Р-Д» (Россия) реактивдүү жазуу аппаратынын жардамы менен 12 стандарттуу өткөргүчтө аткарылган. Аспап 1 мВ = 1 см калибрленген, ал эми тасманы ташуу механизми 50 мм/сек ылдамдыкта иштеген.

Эхокардиографиялык изилдөө Sequoia-512 (Acuson, АКШ) аппаратынын жардамы менен бейтап чалкасынан жана сол капталынан жаткарылгандан кийин аныкталат. Жүрөк 2,5-7 МГц жыштык диапозону менен томпок кең тилкелүү сенсордун жардамы менен сканерленген. Жүрөктүн визуализациясы жүрөктүн стандарттык позицияларында аткарылган.

Бардык бейтаптар Mehran R шкаласын колдонуу менен КБНны өнүктүрүү коркунучу үчүн бааланган [R. [Мехран, 2004].

Коронардык ангиография Улуттук кардиология жана терапия борборунун рентген хирургия бөлүмүндө TOSHIBA (Япония) компаниясынан келген TOSHIBA INFINIX аппаратынын жардамы менен жасалган. Изилдөө стандарттуу премедикациядан кийин жүргүзүлгөн. Коронарография радиалдык жетүү аркылуу 4F-6F диагностикалык катетерлерди (USCI, Кордис, Бард) колдонуу менен M. Judkins ыкмасына ылайык аткарылган. Иондук эмес, аз осмолярдуу контраст агентти иопромид колдонулган. Контраст агентинин дозасы пациенттин салмагына 2 мл/кг менен эсептелген.

e-NOS генинин полиморфтук локусун изилдөөсү Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо Министирлигине караштуу академик Мирсаид Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борборунун молекулярдык биология жана медицина илим изилдөө институтунда жүргүзүлгөн. Полимераздык чынжыр реакциясы жана чектөөнүн натыйжалары 4% агароз гелинде аныкталган жана Gel-Doc-It, UVP (Bio-Rad) гел-документтөө системасы менен сүрөткө тартылган (2.1-сүрөт).



2.1-сүрөт – TT генотиби 164 п.н., CT-164 жана 82 п.н. жана CC - 82 п.н. М-ДНК фрагментине туура келген 3% агароздук гелде eNOS генинин T786C полиморфтук локусунун генотиптерин электрофоретикалык бөлүү. М - ДНКнын молекулалык салмагынын маркери 100 – 1000 п.н.

2.3 Статистикалык анализдин методдору. Алынган маалыматтарды STATISTICA 6.0 стандарттык статистикалык программалык пакетин колдонуу менен ишке ашырылган. Бөлүштүрүү нормалдуулугу Шапиро-Уилк жана Лильефорс критерийлери боюнча аныкталган. Берилиштер белгинин нормалдуу бөлүштүрүлүшү үчүн $M \pm \sigma$ жана асимметриялык бөлүштүрүү үчүн Me (25 жана 75-перцентил) катары берилген. Топтор ортосундагы айырмачылыктардын мааниси параметрлик эмес Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова тесттери, ошондой эле параметрдик Стьюденттин t-тестинин жардамы менен аныкталган. Көптөгөн салыштыруулар үчүн Крускала-Уолистин тести жана дисперссияны талдоо F коэффициентин эсептөө жана LCD тестин колдонуу менен кийинки post-hoc анализи колдонулган. Сапаттык белгини баалоо үчүн каршылык (сопряжения) таблицалары колдонулган. Сапаттык маалыматтар бул белги менен ооругандардын абсолюттук саны жана топтогу алардын санынын пайызы

катары берилген. Генотиптин бөлүштүрүлүшүнүн Харди-Вайнберг тең салмактуулугунун күтүлгөн маанилерине дал келүүсүн баалоо жана пациенттердин жана дени сак адамдардын үлгүлөрүндөгү генотиптердин жана аллельдердин жыштыгын салыштыруу үчүн χ^2 тести колдонулган. Ооруга ыктоо менен аллельдердин жана генотиптердин бирикмелеринин катышынын маанилери менен бааланган (Odds ratio, OR). Көрсөткүчтөрдүн ортосундагы байланышты изилдөө Спирман корреляция коэффициентин (r) эсептөө менен корреляциялык анализди колдонуу менен жүргүзүлгөн. Логистикалык регрессиялык талдоо контрасттык нефропатиянын өнүгүшүндө ар кандай факторлордун прогностикалык маанисин баалоо үчүн колдонулган. Ыктымалдуулук $p < 0,05$ жеткенде айырмачылыктар олуттуу деп эсептелген.

3-4-главаларда өзүбүздүн изилдөөбүздүн натыйжалары жана алардын талкуусу берилген.

Үчүнчү бап. Жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда контрастка байланыштуу нефропатиянын өнүгүшүнө байланышкан клиника-функционалдуу өзгөчөлүктөрү жана факторлору.

3.1 Эндovasкулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин жүрөктүн ишемиялык оорусу бар пациенттерде контрасттык нефропатиянын өнүгүүсүнүн жыштыгы. Изилдөөнүн биринчи этабында эндovasкулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин ЖИО менен ооруган бейтаптарда КБН оорусу изилдөөгө киргизилген 184 бейтаптаптын ичинен 32 бейтапта болгон, бул 17,2%ды түзгөн. Мехран шкаласы боюнча текшерилген бейтаптарда КБНнын болжолдуу оорушу төмөнкүдөй болгон: контрасттын индукцияланган курч бөйрөк жетишсиздиги (КБЖ) өнүгүшү үчүн - $8,2 \pm 2,6\%$, гемодиализди КБЖ үчүн - $0,06 \pm 0,11\%$ талап кылган.

3.2 Жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда контрастка байланышкан нефропатия бар же жок болгондо клиника – функционалдуу өзгөчөлүктөрү жана берилген дары-дармектердин спектри. КБН өзгөчөлүктөрүн жана анын өнүгүшүнүн тобокелдик факторлорун андан ары изилдөө үчүн ЖИОсу менен бардык текшерилген бейтаптар 2 топко бөлүндү. 1-топко ЖИО үчүн эндovasкулярдык кийлигишүүдөн кийин КБН пайда болгон 32 бейтап, ал эми 2-топко КБН оорусу өнүкпөгөн 152 бейтап кирген.

Тандалган топтордо, КБН дуушар болгон бейтаптар курч коронардык синдрому, анын ичинде катуу кармаган миокард инфаркты (25% каршы 11,8%, $p < 0,05$) менен жабыркашы мүмкүн. Ошол эле учурда, ЖИОнун курч формалары болгондо, бейтаптардын бул тобунда алардын анча оор эмес агымы туруксуз стенокардия түрүндө аныкталган (31,3%га каршы 62% КБНсы жок топ, $p < 0,001$). Тандалган топтор ЖИО башка формаларынын пайда болуу жыштыгы боюнча олуттуу айырмаланган эмес ($p > 0,05$). КБН бар/жок бейтаптарда ЖИОнун тобокелдик факторлору пайда болуу жыштыгын

талдоодо төмөнкү маалыматтар алынган. Эндovasкулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин КБН өнүккөн ЖИОсу менен ооругандардын арасында эркектер басымдуулук кылып, артериялык гипертензиянын аздыгы (43,7% га каршы 68,4%, $p < 0,01$) жана кант диабети (12,5% га каршы 2,6%, $p < 0,05$) катталган. Тандалган топтордо дислипидемиянын жыштыгы жалпысынан олуттуу айырмаланбаса да, КБН менен ооруган бейтаптарда плазмадагы триглицериддер (ТГ) жогорку деңгээли ($2,08 \pm 1,45$ ммоль/л каршы $1,56 \pm 0,80$ ммоль/л топто КБНсыз, $p < 0,005$) катталган. Мындан тышкары, КБН менен ооругандардын тобунда жүрөктүн кагышынын жогору болушу көңүлдү бурду ($84,3 \pm 21,7$ согуу/мүнөткө каршы $72,9 \pm 12,8$ согуу/ мүнөткө, $p < 0,025$).

Систоликалык жана диастоликалык кан басымынын деңгээли, дене массасынын индекси, семирүүнүн жыштыгы, подагра, тамеки чегүү, ошондой эле кандын сывороткасындагы электролиттеринин мазмуну боюнча топтордун ортосунда олуттуу айырмачылыктар болгон эмес ($p > 0,05$).

Бөйрөктүн иштешинин баштапкы абалын жана алардын чыпкалоо жөндөмдүүлүгүн талдоодо КБН бар/жок бейтаптардын топтору креатинин деңгээлинде ($p > 0,05$), ошондой эле гломерулярдык чыпкалоо ылдамдыгы ($p > 0,05$) боюнча айырмаланбаганы белгилүү болду. Ошентип, КБН бар пациенттерде плазмадагы креатининдин деңгээли 94 ± 15 мкмоль/л, ал эми КБН жок бейтаптарда 90 ± 15 мкмоль/л ($p > 0,05$) болгон. Ошо сыяктуу эле, бул топтордо ГЧЫ көрсөткүчтөрү тиешелүүлүгүнө жараша 77 ± 24 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ жана 80 ± 13 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ($p > 0,05$) болгон.

Бөйрөктүн иштешинин абалын жана алардын чыпкалоо жөндөмдүүлүгүн КАГдан кийин 48-72 сааттан кийин талдоодо, КБН бар/жок бейтаптардын топтору креатинин деңгээлинде ($p < 0,05$), ошондой эле ГЧЫ боюнча айырмаланганы белгилүү болду ($p < 0,05$). Ошентип, КБН бар бейтаптарда плазмадагы креатининдин деңгээли 131 ± 41 мкмоль/л, ал эми КБН жок бейтаптарда 90 ± 16 мкмоль/л ($p < 0,05$) болгон. Ошо сыяктуу эле, бул топтордо ГЧЫ көрсөткүчтөрү тиешелүүлүгүнө жараша 56 ± 19 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ жана 75 ± 13 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ болгон ($p < 0,05$).

КБН бар/жок КАО менен ооруган бейтаптарда кандын плазмадагы I тропониндин деңгээлин талдоодо бул биомаркердин деңгээли эндovasкулярдык кийлигишүүдөн кийин КБН өнүккөн бейтаптарда кыйла жогору болгон ($0,14 \pm 0,31$ ммоль/л каршы $0,01 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,01$), бул КБН жана курч миокард инфаркты өнүгүүсүнүн ортосундагы байланышты тастыктады.

Бейтаптардын тандалган топторунда колдонулган дары-дармектердин жыштыгы талданды. КБН өнүккөн бейтаптар ацетилсалицил кислотасын (АСК) препараттарын кабыл алуу ыктымалдуулугунун кыйла азыраак болгон (75% каршы 92,1%, $p < 0,005$). Анализге алынган топтор башка дарыларды, анын ичинде кальций антагонисттерин, ренин-ангиотензин системасынын

блокаторлорун (РАСБ), кош антитромбоцитардык терапиясын жана статиндерди колдонуу жыштыгы боюнча олуттуу айырмаланган эмес ($p>0,05$).

Ошентип, талдоо көрсөткөндөй, эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин КАО менен ооруган бейтаптарда КБНнын өнүгүшү эркек жынысы, кант диабети, миокард инфаркты, жүрөк аневризмасы, I тропониндин жана триглицериддердин жогорку деңгээли, ошондой эле АСК азыраак колдонуу менен байланышкан.

3.3 Контрастка байланыштуу нефропатия бар/жок жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган бейтаптарда кандын толук анализинин параметрлери. Кызыл жана ак кандын көрсөткүчтөрүндөгү олуттуу айырмачылыктар КБН менен ооруган, же оорубаган КАО менен ооруган бейтаптарда аныкталган. Ошентип, КБН менен ооруган бейтаптар КБН менен оорубаган бейтаптарга салыштырмалуу гемоглобиндин ($p<0,05$), эритроциттердин ($p<0,01$) жана гематокриттин ($p<0,01$) деңгээлин көрсөткөн. Мындан тышкары, КБН менен ооруган бейтаптарда кандын жалпы анализинде сезгенүү өзгөрүүлөрү көп катталды. Ошентип, КБН менен ооруган бейтаптарда кан лейкоциттеринин деңгээли $8,36\pm 2,47 \times 10^9$ /л болгон, бул КБН жок пациенттерге караганда бир кыйла жогору болгон ($6,90\pm 2,02 \times 10^9$ /л, $p<0,001$). Мындан тышкары, эң көрүнүктүү айырмачылыктар лейкоциттердин жаш формаларынын курамында байкалган, алардын саны КБН бар бейтаптарда $6,5\pm 2,4\%$ га жеткен (КБН жок пациенттерде $4,4\pm 3,1\%$ га каршы, $p<0,01$).

3.4 Контрастка байланышкан нефропатиянын бар/жок болгон бейтаптардагы эхокардиографиялык маалыматтар. Эхокардиографиянын маалыматтарын салыштырма талдоо КАО менен ооругандардын аныкталган топтору жүрөк боштуктарынын өлчөмү, анын дубалдарынын калыңдыгы жана сол карынчанын жыйрылышы боюнча олуттуу айырмаланбагандыгын көрсөттү. 1-топтогу бейтаптарда сол карынчанын акыркы диастоликалык өлчөмү (СКАД θ) $5,09\pm 0,40$ см, ал эми сол карынчанын акыркы систоликалык өлчөмү (СКАС θ) $3,54\pm 0,42$ см, бул көрсөткүчтөрдөн олуттуу айырмаланган эмес. 2-топтогу бейтаптарда окшош көрсөткүчтөрдүн (тиешелүүлүгүнө жараша $5,08\pm 0,41$ см жана $3,42\pm 0,46$ см, $p>0,05$). Оорулуулардын 1-жана 2-группаларында сол карынчанын чыгаруу фракциясы (ЧФ) тиешелүүлүгүнө жараша $55\pm 10\%$ жана $56\pm 8\%$ ($p>0,05$) болгон. Сол жана оң карынчалардын дубалдарынын калыңдыгында олуттуу айырмачылыктар болгон эмес ($p>0,05$). Ошол эле учурда, КБН менен ооруган бейтаптарда сол дүлөйчөнүн алдыңкы-арткы өлчөмү (СДААО) бир кыйла чоңураак болгон (КБН жок бейтаптарда $3,72 \pm 0,54$ см каршы $4,01 \pm 0,38$ см, $p < 0,025$). Ошол эле учурда 1-топтогу бейтаптарда Е/А катышынын мааниси жогору болгон (2-топко салыштырмалуу $p<0,05$) жана $1,16\pm 0,78$ см түзөт, нормалдуу диапазондо баалуулуктар болгон.

Биздин оюбузча, 1-группадагы бейтаптарда сол дүлөйчөнүн кеңейүү фонунда Е/А катышынын мындай өсүшү псевдонормалдуу типтеги диастоликалык дисфункциянын бар экендигин көрсөтүп турат.

Ошентип, эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин КАО менен ооруган бейтаптарда КБНнын өнүгүшү сол карынчанын диастоликалык функциясынын кыйла айкын бузулууларынын болушу менен байланышкан, көбүнчө псевдонормалдуу типтеги болууда.

3.5 Контрастка байланыштуу нефропатия бар/жок жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган бейтаптардын арасында eNOS генинин полиморфизми. 3.4-сүрөттө келтирилген маалыматтардан төмөнкүдөй, биз тарабынан алынган eNOS генинин аллелдерин бөлүштүрүү Т-аллелинин пайда болуу жыштыгынын олуттуу басымдуулугун көрсөтөт (Т-аллел - 84,2%, С-аллел - 15,8%).



3.4-сүрөт – Жалпы топтун текшерилген бейтаптардын арасында эндотелийдик NO-синтаза генинин аллельдеринин пайда болуу жыштыгы (%)

Текшерилген бейтаптардын арасында eNOS ген генотиптеринин өкүлчүлүгү ТТ генотиби үчүн 72,8%, ТС генотиби үчүн 22,8% жана СС генотиби үчүн 4,4% түздү. Генотиптердин байкалган таралышы Харди-Вайнберг тең салмактуулугунда болгон (3.5-сүрөт).



3.5-сүрөт – Жалпы топтун текшерилген бейтаптардын арасында эндотелийдик NO – синтаза генинин генотиптеринин пайда болуу жыштыгы (%)

КБН бар/жок ЖИО менен ооруган бейтаптар арасында eNOS генинин аллелдеринин пайда болуу жыштыгына салыштырмалуу талдоо бул аллельдик варианттардын эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин КБНнын өнүгүшү менен байланышын көрсөттү ($\chi^2=5,28$, $p=0,02$). Ошентип, КБН менен ооругандардын тобунда Т аллелинин жыштыгы 93,75%ды түзүп КБН жок ЖИО менен ооругандардын тобунда бул аллельдин жыштыгына караганда кыйла жогору болгон (82,2%, $p=0,02$). Тескерисинче, КБН менен ооруган бейтаптарда С аллелинин жыштыгы кыйла төмөн болгон (6,25% каршы 17,8%, $p = 0,02$).

Тандалган топтордо генотиптердин жыштык бөлүштүрүлүшүн талдоо, ошондой эле эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин КАО менен ооруган бейтаптарда КБНнын өнүгүшү менен байланышты көрсөттү ($\chi^2 = 4.21$, $p = 0.04$). Тактап айтканда, ТТ генотипинин пайда болуу жыштыгы 87,5%ды түзүүдө КБН менен ооруган бейтаптарга караганда бир кыйла жогору болгон (69,7%, $p<0,05$). Салыштырылган топтордо башка генотиптердин (ТС жана СС) таралышы олуттуу айырмаланган эмес ($p>0,05$). Гомозиготалуу вариантта (ТТ генотипинде) Т аллелин алып жүрүү эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин ЖИО менен ооруган бейтаптарда контрасттык нефропатиянын өнүгүшү менен байланышкан.

3.6 Эндоваскулярдык интервенциядан кийин жүрөктүн ишемиялык оорусу бар пациенттерде контрастка байланыштуу нефропатиянын өнүгүшүнө байланыштуу факторлордун анализи. Эндоваскулярдык интервенциялардан кийин ЖИО менен ооруган бейтаптарда КБНнын өнүгүүсүнүн көз карандысыз предикторлорун аныктоо үчүн логистикалык регрессия ыкмасы колдонулган. КБН көз каранды өзгөрмө катары колдонулган. Көз карандысыз өзгөрмөлөр катары модель биздин изилдөөбүздө КБН менен байланышты көрсөткөн факторлорду камтыды, атап айтканда: жашы, жынысы, нитроксидсинтаза генинин ТТ генотипинин болушу, изилдөө учурунда миокарддын инфаркты, жүрөктүн өнөкөт аневризмасы, кант диабетти, гемоглобиндин, триглицериддердин (ТГ), лейкоциттердин деңгээли, ошондой эле жүрөктүн кагышынын чоңдугу.

Алынган натыйжаларды талдоодо, эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин ЖИО менен ооруган бейтаптарда КБНнын өнүгүшүнө байланыштуу көз карандысыз факторлор болуп төмөнкүлөр аныкталды: изилдөө учурунда катуу кармаган миокард инфарктынын болушу (СТ- 3,98; 95% ИА 1,05-16,6), кант диабетти (СТ - 5,47; 95% ИА 2,9-10,1), ТГ деңгээли жогорулаган (СТ-2,12; 95% ИА 1,18-3,82), лейкоциттер (СТ- 1,33; 95% ИА 1,02-1,74), жүрөктүн кагуусу (СТ - 1,10; 95% ИА 1,04-1,17), жана eNOS генинин ТТ-генотиби (СТ – 1,64; 95% ИА 1,12-2,56). Ошол эле учурда, жынысы, жашы,

гемоглобиндин деңгээли жана өнөкөт жүрөк аневризмасынын болушу бейтаптардын изилдөө тобунда КБНнын өнүгүү коркунучуна олуттуу таасир эткен эмес ($p > 0,05$).

Төртүнчү бап. N-ацетилцистеин жана этилметилгидроксипиридин сукцинаттын жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда контрастка байланышкан нефропатиянын алдын алуудагы эффективдүүлүгү. Изилдөөнүн экинчи этабында биз эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин ЖИО менен ооруган бейтаптарда курч КБНнын алдын алуунун натыйжалуулугун изилдедик. Изилдөө түрү: кийлигишүү когорты КБНны алдын алуу ыкмасына жараша, бейтаптар 3 топко рандомизацияланган. 1-топко N-АЦЦ 600 мг 1 таблеткадан күнүнө 2 жолу 2 күн жана КАГ изилдөөдөн кийин 2 күн күнүнө 2 жолу алган 60 бейтап кирген. 2-топко этилметилгидроксипиридина сукцинатты 125 мг 1 таблеткадан күнүнө 2 жолу 2 күн жана КАГ изилдөөдөн кийин 2 күн алган 60 бейтап кирген. 3-топко (контроль) КБНнын алдын алуу үчүн дары-дармектерди албаган 64 бейтап кирген. Тандалган топтордо КБН оорусуна баа берилди жана муну алдын алуу үчүн колдонулган ыкмалардын натыйжалуулугуна талдоо жүргүзүлдү.

4.1 Контрасттык нефропатиянын алдын алуунун ар кандай ыкмалары бар пациенттерде клиникалык жана функционалдуу мүнөздөмөлөрү жана дайындалган дарылардын спектри. Тандалган топтордо ЖИОнун формаларынын пайда болуу өзгөчөлүктөрүн талдоодо төмөнкү маалыматтар алынган. N-АЦЦди профилактикалык түрдө кабыл алган 1-топтогу бейтаптар контролго караганда инфарктан кийинки кардиосклероз менен азыраак жабыркай тургандыгы белгилүү болду (10% каршы 21,9%, тиешелүүлүгүнө жараша, $p < 0,05$). ЖИОнун башка формаларынын, анын ичинде туруктуу стенокардия, туруксуз стенокардия, курч миокард инфаркты, ошондой эле өнөкөт жүрөк жетишсиздиги (ӨЖЖ). 2-топтогу бейтаптар, этилметилгидроксипиридина сукцинатты суткасына 250 мг дозада профилактикалык кабыл алууда, контролдук топко салыштырмалуу катуу кармаган миокард инфаркты (6,7% каршы 21,9%, тиешелүүлүгүнө жараша, $p < 0,025$) жана жүрөктүн өнөкөт аневризмасы (0% каршы 9,4 % тиешелүүлүгүнө жараша, $p < 0,025$) менен азыраак жабыркаган. ЖИОнун башка формаларынын пайда болуу жыштыгы боюнча 2-топтогу бейтаптар контролдук топтон олуттуу айырмаланган эмес ($p > 0,05$).

КБНнын алдын алуунун ар кандай ыкмалары бар бейтаптарда ЖИОнун тобокелдик факторлорунун пайда болушунун салыштырмалуу жыштыгы. 1-топтогу бейтаптар N-АЦЦди профилактикалык түрдө кабыл алгандар, контролго салыштырмалуу улгайган ($58,7 \pm 8,0$ жаш, тиешелүүлүгүнө жараша $51,9 \pm 8,1$ жаш, $p < 0,001$), кандагы канттын деңгээли төмөн болгон ($4,98 \pm 0,71$ ммоль/л каршы $5,35 \pm 0,80$ ммоль/л, тиешелүүлүгүнө жараша, $p < 0,01$), азыраак

тамеки чеккендер (20% каршы 40,6%, тиешелүүлүгүнө жараша, $p < 0,025$) жана кан сары суусунун жогорку тыгыздыктагы липопротеиддер деңгээли жогору болгон ($1,49 \pm 0,74$ ммоль/л каршы $1,05 \pm 0,39$ ммоль/л, тиешелүүлүгүнө жараша, $p < 0,001$). Ошол эле учурда бул топтогу пациенттер систоликалык жана диастоликалык кан басымы, гипертониянын таралышы, семирүү, кант диабетти, жалпы холестеролдун, триглицериддердин жана кандагы электролиттердин деңгээли боюнча контролдоочулардан айырмаланган эмес.

Этилметилгидроксипиридина сукцинатты профилактика түрдө кабыл алган 2-топтогу оорулуулар контролдук топтогу оорулууларга салыштырмалуу бир аз улуурак ($55,3 \pm 8,1$ жаш, тиешелүүлүгүнө жараша $51,9 \pm 8,1$ жаш, $p < 0,05$), жүрөктүн кагышы төмөн болгон 71 ± 9 согуу/мин каршы 77 ± 16 согуу/мин, тиешелүүлүгүнө жараша, $p < 0,05$), гипертониянын жогорку таралышы (73,3% каршы 53,1%, тиешелүүлүгүнө жараша, $p < 0,01$), семирүү (46,7% каршы 25%, тиешелүүлүгүнө жараша $< 0,025$) жана тамеки чеккендер (23,3% каршы 40,6%, тиешелүүлүгүнө жараша, $p < 0,05$). Ошол эле учурда, топтордогу көрсөткүчтөр кан басымы, канттын, липиддердин жана электролиттердин кандын сывороткасындагы деңгээли, ошондой эле кант диабетти боюнча олуттуу айырмаланган эмес ($p > 0,05$).

Бөйрөк функциясынын баштапкы абалын жана алардын чыпкалоо жөндөмдүүлүгүн талдоодо, интервенция топторуна салыштырмалуу контролдук топтун креатининин деңгээли жогору экени белгилүү болду ($p < 0,001$). Бирок, талданган топтордо ГЧЫны креатинин боюнча эсептегенде олуттуу айырмалар болбоду жана контролдук топто $79,8 \pm 13,8$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, N-АЦЦ кабыл алган бейтаптар тобунда $77,7 \pm 18,6$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ жана этилметилгидроксипиридина сукцинатты кабыл алган бейтаптар тобунда $81,4 \pm 15,5$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ түздү ($p > 0,05$).

Тандалган топтордо КБНнын өнүгүшүнүн болжолдуу ыктымалдыгы топтор арасында олуттуу айырмачылыктар байкалбады жана контролдоо тобунда $8,1 \pm 1,9\%$ ды, N-АЦЦди кабыл алган бейтаптардын тобунда $8,6 \pm 3,7\%$ ды жана этилметилгидроксипиридина сукцинатты кабыл алган пациенттердин тобунда $7,9 \pm 1,6\%$ түзгөн ($p > 0,05$).

Бейтаптардын тандалган топторунда колдонулган дары-дармектерди талдоодо КБНнын алдын алуу үчүн этилметилгидроксипиридина сукцинатты дайындалган пациенттердин тобунда сартандарды колдонуунун төмөнкү жыштыгына көңүл бурулду (контролдоодо 13,3% каршы 31,2%, $p < 0,025$).

Сокур рандомизацияга карабастан, оорулуулардын алгач тандалып алынган топтору (контролдоо жана кийлигишүү топтору) ЖИО формалары, жаш курагы, жүрөк-кан тамыр тобокелдик факторлорунун болушу жана ангиотензин II рецепторлорунун блокаторлорун колдонуу жыштыгы боюнча бири-биринен бир аз айырмаланган. Ошол эле учурда, жалпы кабыл алынган

Мехран шкаласы боюнча бааланган КБНны өнүктүрүүнүн болжолдуу тобокелдиги тандалган топтордо олуттуу айырмаланбагандыгын белгилей кетүү керек.

4.2 N-ацетилцистеин жана этилметилгидроксипиридин сукцинатын колдонуу менен эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин жүрөктүн ишемиялык оорусу бар пациенттерде контрастка байланыштуу нефропатиянын өнүгүү жыштыгы. Изилдөө көрсөткөндөй, көзөмөл тобунда КБН 16 пациентте (25%), N-АЦЦди суткасына 1200 мг дозада кабыл алган пациенттердин тобунда - 10 респондентте (16,7%) жана этилметилгидроксипиридина сукцинатты алган топто суткасына 250 мг дозада кабыл алган бейтаптардын саны - 6 адамда (10%).

Жүргүзүлгөн статистикалык талдоо N-АЦЦди кабыл алган пациенттердин тобунда КБНнын пайда болуу коркунучу 40% га (КК - 0,60) азайгандыгын көрсөттү. Бирок, бул тобокелдиктин төмөндөшү олуттуу болгон эмес (95% ИА, 0,26-1,46, $p > 0,05$). Этилметилгидроксипиридина сукцинатты кабыл алуунун фонунда КБН тобокелинин 65%га төмөндөшү (КК - 0,35) белгиленген. Ошол эле учурда, КБН өнүктүрүү тобокелдигинин аныкталган кыскарышы статистикалык маанилүү болгон (95% ИА, 0,13-0,94; $p < 0,01$).

N-АЦЦ профилактикалык колдонуунун фонунда КАО оорусу менен ооруган бейтаптарда КБНнын пайда болуу коркунучунун олуттуу төмөндөшү байкалган эмес, ал эми этилметилгидроксипиридина сукцинатты алган топто профилактикалык багытта колдонуу КАО менен ооруган бейтаптарга эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин КБН (ОШ-0,35; 95% ДИ 0,13-0,94) иштеп чыгуу коркунучунун олуттуу төмөндөшү менен коштолгон.

4.3 Жүрөктүн ишемиялык оорусу бар пациенттерде эндоваскулярдык интервенциялардан кийин контрасттык нефропатиянын алдын алууда этилметилгидроксипиридин сукцинаттын эффективдүүлүгү. Салыштырылган топтордун ортосундагы баштапкы айырмачылыктарды теңдөө үчүн, башкача айтканда контролдоо тобу жана этилметилгидроксипиридина сукцинат менен дарыланган бейтаптар тобу жана КБНнын алдын алуу үчүн препараттын иш жүзүндөгү натыйжалуулугун баалоо үчүн биз логистикалык регрессия ыкмасын колдондук. КБНнын болушу көз каранды өзгөрмө катары колдонулган. Көз карандысыз өзгөрмөлөр катары моделге биздин изилдөөбүздө КБН менен болгон байланышты көрсөткөн факторлор камтылган, атап айтканда: жашы, жынысы, Мехран шкаласы боюнча тобокелдик, этилметилгидроксипиридина сукцинатты жана сартандарды кабыл алуу, ошондой эле жүрөктүн кагышы.

Алынган натыйжаларды талдоодо, этилметилгидроксипиридина сукцинатты колдонгондо КБНнын пайда болуу коркунучун 53%га төмөндөткөн (ОР - 0,47), бирок анын таасири статистикалык жактан анча маанилүү эмес (95% ДИ 0,18-1,27, $p>0,05$). Ошол эле учурда, аны КБН өнүктүрүү менен байланышкан көз карандысыз факторлор гана, же Мехран индекси (ОР- 1,23; 95% ИА 1,08-1,41) менен жүрөктүн кагышы колдонулду (ОР - 1,04; 95% ИА 1,01-1,07).

Ошентип, жынысын, жашын жана бейтаптын абалынын баштапкы оордугун корректировкалагандан кийин, биз этилметилгидроксипиридина сукцинатты профилактикалык киргизүү менен эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин КАО менен ооруган бейтаптарда КБНнын өнүгүү тобокелдигинин төмөндөөгө карай умтулуусун аныктадык. КБНнын алдын алууда дарынын ролун тактоо үчүн, кеңири изилдөөлөрдү жүргүзүү зарыл.

КОРУТУНДУ

1. Жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастты - йопромидди колдонуу менен эндоваскулярдык интервенцияларды жүргүзүүдө орто эсеп менен курч контрасттык нефропатиянын пайда болушу эсептелгенден бир аз жогору болгон жана 17,2% түзгөн, бул татаалдануу коркунучун жогорулатуучу башка факторлордун болушу.

2. Эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин жүрөктүн ишемиялык оорусу бар пациенттерде контрасттык нефропатиянын өнүгүшү кандын жалпы санынын сезгенүү өзгөрүүлөрүнө, атап айтканда лейкоциттердин жана нейтрофилдердин жалпы санынын көбөйүшүнө байланыштуу болгон.

3. Гомозиготалуу вариантта (ТТ генотипинде) Т аллеленин ташылышы эндоваскулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин КАО менен ооруган бейтаптарда контрасттка байланыштуу нефропатиянын өнүгүшү менен байланышкан.

4. Логистикалык регрессиялык талдоо жүргүзүүдө эндоваскулярдык интервенциялардан кийин коронардык артерия оорусу менен ооруган пациенттерде контрасттык нефропатиянын өнүгүшүнүн көз карандысыз тобокелдик факторлору болуп изилдөө учурунда курч кармаган миокард инфарктынын болушу, кант диабети, триглицериддердин, лейкоциттердин санынын, жүрөктүн кагышынын ылдамдыгынын жогорулашы, ошондой эле eNOS генинин ТТ генотиби саналат.

5. N-ацетилцистеинди профилактикалык колдонуунун фонунда жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастка байланыштуу нефропатиянын пайда болуу тобокелдигинин олуттуу

төмөндөшүн аныктаган жокпуз, ошол эле учурда этилметилгидроксипиридина сукцинатты профилактикалык дозада колдонуу менен 250 мг / суткасына 2 күн мурун жана 2 күндүн ичинде эндovasкулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин коронардык артерия оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастка байланыштуу нефропатиянын өнүгүү коркунучунун төмөндөшүнө айкын тенденция байкалган (ОШ-0,35; 95% ДИ 0,13-0,94).

ПРАКТИКАЛЫК СУНУШТАР

1. Эндovasкулярдык интервенциялардан кийин жүрөк ишемиялык оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастка байланыштуу нефропатиянын тобокелдигинин стратификациясын жакшыртуу үчүн төмөнкү көрсөткүчтөрдү колдонуу сунушталат: лейкоциттердин жана триглицериддердин деңгээлинин жогорулашы, жүрөктүн кагышынын ылдамдыгынын жогорулашы жана eNOS генинин ТТ генотипинин болушу.

2. Эндovasкулярдык кийлигишүүлөрдөн кийин коронардык артерия оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастка байланыштуу нефропатиянын пайда болуу коркунучунун төмөндөшүнө карата айкын тенденциянын болушун эске алуу менен, этилметилгидроксипиридина сукцинатты профилактикалык киргизүү менен, препараттын ролун тактоо үчүн контрастка байланыштуу нефропатиянын алдын алууда кеңири изилдөөлөрдү жүргүзүү сунушталат.

ДИССЕРТАЦИЯНЫН ТЕМАСЫ БОЮНЧА ЖАРЫЯЛАНГАН ЭМГЕКТЕРДИН ТИЗМЕСИ:

1. **Сагынбаева, Г. А.** Контраст- индуцированное острое повреждение почек. Факторы риска [Текст] / Г. А. Сагынбаева, Т.М., Ибрагимова Т.М., В.К. Звенцова, Р. Р. Калиев // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2015. – № 4. – С.123-127; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://library.kgma.kg/jirbis2/images/vestnik-kgma/vestnik-2015/vestnik-4-2015.pdf>

2. **Сагынбаева, Г. А.** Контраст – индуцированное острое повреждение почек: профилактика [Текст] / Г. А. Сагынбаева, Р. Р. Калиев // Вестник Кыргызско - Российского Славянского университета. – 2016. – Т. 16, № 11. – С. 136-139; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/44/1935>

3. **Сагынбаева, Г. А.** Полиморфизм гена eNOS: распространенность и связь с заболеваниями почек [Текст] / Г. А. Сагынбаева, Р. Р. Калиев // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2018. – № 9. – С. 46-50; То же:

[Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.science-journal.kg/media/Papers/nntiik/2018/9/46-50.pdf>

4. Сагынбаева, Г. А. Особенности сдвигов биохимических показателей крови и биомаркера некроза миокарда (тропонина I) при острой контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца [Текст] / Г. А. Сагынбаева, В. К. Звенцова, Р. Р. Калиев // Вестник Кыргызско -Российского Славянского университета. – 2020. – Т. 20, № 9. – С.83-89; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/157/6661>

5. Sagynbaeva, G. A. Role of T - 789 endothelial gene polymorphism of NO-synthase in the development of acute contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease [Текст] / G. A. Sagynbaeva, R. R. Kaliev // WEB OF SCHOLAR. – 2020. – Vol. 2, № 44. – P. 64-71; То же: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rsglobal.pl/index.php/wos/article/view/347>

Сагынбаева Гулзира Аскарбековнанын «Жүрөктүн коронардык артериясынын оорусу менен ооруган бейтаптардын курч контрастка байланыштуу нефропатиясынын клиникалык жана функционалдык өзгөчөлүктөрү» деген темада 14.01.04-ички оорулар адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациянын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: контраст-индукцияланган нефропатия, бөйрөктүн курч сезгениши, өнөкөт бөйрөк оорусу, триглицериддер, тери аркылуу коронардык интервенция, коронардык ангиография, контраст агенти.

Изилдөөнүн максаты: ишемиялык жүрөк оорусу бар бейтаптарда курч контрасттык нефропатиясынын өнүгүшүндө N-ацетилцистеинди жана/же этилметилгидроксипиридина сукцинатты колдонуу менен, алдын алуу ыкмаларын иштеп чыгууда эндотелийдик NO-синтаза генинин полиморфизминин клиникалык жана функционалдык өзгөчөлүктөрү жана ролу.

Изилдөөнүн объектиси: жүрөктүн ишемиялык оорусу менен ооруган 184 бейтап, анын ичинен 32 бейтап контрастка байланышкан нефропатия менен, 152 ооруда контрастка байланышкан нефропатия жок.

Изилдөөнүн предмети: жүрөктүн ишемиялык оорусу бар бейтаптарда курч контрасттык нефропатиянын клиникалык жана функционалдык өзгөчөлүктөрүн аныктоо.

Изилдөөнүн ыкмалары: жалпы клиникалык, статистикалык, диагностикалык ыкмалар (электрокардиография, эхокардиография, коронардык ангиография), полимераздык чынжыр реакциясы (eNOS генинин полиморфизми изилденген).

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыктары.

Иондоштурулбаган, аз осмолярдуу трийоддолгон контраст агенти иопромидди колдонуу менен тери-коронардык интервенция учурунда коронардык артерия оорусу менен ооруган бейтаптарда контрастка байланышкан нефропатиянын өнүгүшүнүн жыштыгы жана тобокелдик факторлору изилденген. Контрастка байланышкан нефропатиянын өнүгүшү менен бир катар көрсөткүчтөрдүн мурда сүрөттөлбөгөн байланыштары аныкталган, атап айтканда, жүрөктүн кагышынын ылдамдыгынын, триглицериддердин жогорку деңгээли, жалпы кан анализинде лейкоциттердин санынын жогорулашы. Биринчи жолу eNOS генинин TT генотипинин ташылышы менен жүрөктүн ишемиялык оорусу бар пациенттерде контрасттык нефропатиянын өнүгүшүнүн ортосундагы байланыш аныкталган. Эндovasкулярдык интервенциялардан кийин жүрөктүн ишемиялык оорусу бар пациенттерде контрастка байланышкан нефропатиянын өнүгүшүнө жол бербөө үчүн этилметилгидроксипиридин сукцинаты колдонулган, ал натыйжалуулугу боюнча бул татаалдануунун пайда болуу коркунучун азайтууга тенденцияга гана ээ болгон.

Колдонуу үчүн сунуштар: иштин жыйынтыктары республиканын бардык адистештирилген дарылоо-алдын алуу мекемелеринин тажрыйбасына киргизүү, ошондой эле клиникалык ординаторлорду жана дарыгерлерди дипломдон кийинки окутуу программасына киргизүү сунушталат.

Колдонуу аймагы: ички оорулар, кардиология, нефрология, клиникалык ординаторлорду жана дарыгерлерди дипломдон кийинки окутуу программасына киргизүү сунушталат.

РЕЗЮМЕ

диссертации Сагынбаевой Гулзиры Аскарбековны на тему: «Клинико - функциональные особенности острой контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, триглицериды, чрескожное коронарное вмешательство, коронарография, контрастное вещество.

Цель исследования: изучить клинико-функциональные особенности и роль полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы в развитии острой контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца для выяснения целесообразности применения N-ацетилцистеина и/или этилметилгидроксипиридина сукцината при разработке методов профилактики

Объект исследования: 184 больных коронарной болезнью сердца, из них 32 с острой контраст-индуцированной нефропатией и 152 без контраст-

индуцированной нефропатии.

Предмет исследования: определение клинико-функциональных особенностей острой контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца.

Методы исследования: общеклинические, статистические, диагностические (электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография), полимеразная цепная реакция (полиморфизм ген eNOS).

Полученные результаты и их новизна. Изучена частота и факторы риска развития контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца при проведении чрескожного коронарного вмешательства с использованием неионизированного, низкоосмолярного трийодированного контрастного вещества – йопромид. Выявлены не описанные ранее ассоциации ряда показателей с развитием контраст-индуцированной нефропатии, в частности, более высокая частота сердечных сокращений, высокий уровень триглицеридов, подъем числа палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови. Впервые выявлены взаимосвязи развития контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца с носительством ТТ генотипа гена эндотелиальной NO-синтазы. С целью профилактики развития контраст-индуцированной нефропатии у больных коронарной болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств применили этилметилгидроксипиридина сукцинат, который по эффективности имел лишь тенденцию к снижению риска развития данного осложнения.

Рекомендации по использованию: результаты работы рекомендуется внедрить в практику всех специализированных лечебно-профилактических учреждений Республики.

Область применения: внутренние болезни, кардиология, нефрология, в программу обучения клинических ординаторов и циклы постдипломной подготовки врачей.

SUMMARY

dissertation of Sagynbayeva Gulzira Askarbekovna on «Clinical and functional features of acute contrast - induced nephropathy in patients with coronary heart disease» presented for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.04 - internal diseases

Key words: contrast-induced nephropathy, acute kidney injury, chronic kidney disease, triglycerides, percutaneous coronary intervention, coronary angiography, contrast medium.

Purpose of the study: to study the clinical and functional features and the role of endothelial NO-synthase gene polymorphism in the development of acute contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease in order to develop prevention methods using N-acetylcysteine and/or ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Object of study: 184 patients with coronary heart disease, 32 of them with acute contrast-induced nephropathy and 152 without contrast-induced nephropathy.

Subject of study: to determine the clinical and functional features of acute contrast - induced nephropathy in patients with coronary heart disease.

Research methods: general clinical, statistical, diagnostic (electrocardiography, echocardiography, coronary angiography), polymerase chain reaction (eNOS gene polymorphism).

The results obtained and their novelty. The frequency and risk factors for the development of contrast-induced nephropathy in patients with coronary artery disease during percutaneous coronary intervention were studied using a non-ionized, low-osmolar triiodinated contrast agent - iopromide. Previously undescribed associations of a number of indicators with the development of contrast-induced nephropathy were revealed, in particular, a higher heart rate, a high level of triglycerides, an increased level of stab leukocytes in the general blood test. For the first time, the interaction between the development of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease with the carriage of the TT genotype of the eNOS gene was revealed. In order to prevent the development of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease after endovascular interventions, ethylmethylhydroxypyridine succinate was used, which in terms of effectiveness only tended to reduce the risk of developing this complication.

Recommendations for use: the results of the work are recommended to be introduced into the practice of all specialized medical institutions of the Republic.

Applications: internal diseases, cardiology, nephrology, as well as into the training program for clinical residents and postgraduate training cycles for doctors.



Кагаздын форматы 60 x 90/16. Көлөмү 1,5 б.т.
Кеңсе кагазы. Тиражы 50 нуска.
«Соф Басмасы» ЖЧК тарабынан басылып чыкты.
720020, Бишкек ш., Ахунбаева көч., 92