

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI**

**«TASDIQLAYMAN»
ILMIY TEXNIK KENGASH
RAISI
_____Sh.K. ATAJanov
« ____ » _____ 2024 Y.**

**ABDURAXMANOV MAMUR MUSTAFAEVICH
XAMRAYEV AZAMAT NORKULOVICH**

**INFARKTDAN KEYINGI YURAK ETISHMOVCHILIGI
RIVOJLANISHINING IMMUN MEXANIZMLARI.**

MONOGRAFIYA

Taqrizchilar:

Buxoro Davlat tibbiyot instituti “Otorinolaringologiya” kafedrası DCS., professor N.U.Narzullaev

O‘zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi Immunologiya va inson genomikasi instituti labarotoriya mudiri t.f.d. professori. A.A.Ismailova.

Mualliflar:

Buxoro davlat tibbiyot instituti Oilaviy tibbiyotda xirurgik kasalliklar kafedrası t.f.d., professor Abduraxmanov Mamur Mustafaevich.

Buxoro davlat tibbiyot instituti Oilaviy tibbiyotda xirurgik kasalliklar kafedrası mustaqil izlanuvchisi PhD., Xamraev Azamat Norkulovich

MUNDARIJA

	QISQARTMALAR RO‘YXATI	5
	ANNOTASIYa.....	7
	IMMUN YaLLIG‘LANISHINING INFARKTDAN KEYINGI	
I.BOB	SURUNKALI YuRAK ETISHMOVChILIGI RIVOJLANISHIGA TA’SIRI (adabiyotlar sharxi).....	20
§1.1.	Surunkali yurak etishmovchiligi - zamonaviy tibbiy-ijtimoiy muammo nazarida. Tarqalish darajasi va rivojlanishining asosiy sabablari.....	20
§1.2.	Infarktdan keyingi surunkali yurak etishmovchiligi rivojlanishi va progressiyasidagi immun tizimi faollashuvi va yallig‘lanishining roli.....	22
§1.3.	Zamonaviy kardiologiyaning dolzarb muammosi - chap qorincha remodellashuvi.....	26
§1.4.	Surunkali yurak etishmovchiligini davolash bo‘yicha zamonaviy qarashlar: yangi yallig‘lanishga qarshi va immunokorrektiv imkoniyatlar.....	28
II. BOB	TADQIQOTGA KIRITISH BOSQICHIDA O‘TKIR MIOKARD INFARKTIDAN KEYIN SURUNKALI YuRAK ETISHMOVChILIGINI KLINIK VA FUNKSIONAL BAHOLASH.....	51
§2.1.	O‘tkir miokard infarktidan keyin yurak remodulyatsiyasi: chap qorinchaning diastolik xamda aralash sistolik va diastolik disfunksiyasi xususiyatlari va rivojlanish mexanizmlari.....	51
§2.2.	Infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda yurak remodellashuvi, gemodinamika holati va miokardning strukturaviy va funksional holati.....	54
III. BOB	IMMUN TIZIMI KO‘RSATKICHLARINING INFARKTDAN KEYINGI SURUNKALI YuRAK ETISHMOVChILIGI NOXUSH KEChISH BELGISI SIFATIDA AHAMIYaTI VA DORI- DARMONLAR BILAN KORREGIRLASH IMKONIYaTI.....	63
§3.1.	Infarktdan keyingi yurak disfunksiyasi aniqlangan bemorlarda yallig‘lanishga xos sitokinlari faollashuvining yurak etishmovchiligi	

	patogenezigiga ta'sirini baholash.....	63
§3.2.	Infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi rivojlanishi va progresstyasida yallig'lanish markerlari, S-reaktiv oqsil va yallig'lanishga xos sitokinlarining roli.....	64
§3.3.	Infarktdan keyingi surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda ChQ diastolik va aralash (sistolik va diastolik) disfunktsiyasi turiga qarab S-reaktiv oksil va yallig'lanishga xos sitokinlarining miqdori.....	71
IV. BOB	Infarktdan keyingi surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda kolxitsin va pentoksifillinni immun-yallig'lanish ko'rsatgichlariga va klinik- funksional holatiga ta'siri.....	75
§4.1.	Infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda standart davolashga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi bilan o'zgartirilgan yallig'lanishga qarshi, immunokorrektiv kompleks terapiyaning xususiyatlari.....	75
§4.2.	Infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi kuzatilgan bemorlarda ishlab chiqilgan modifikasiyalangan yallig'lanishga qarshi immunokorrektiv kompleks terapiyaning standart davolashga kolxitsin va pentaksofillin qo'shilishi bilan S-reaktiv oqsil va yallig'lanishga xos sitokinlar darajasiga ta'siri.....	79
§4.3.	Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi bilan modifikasiyalangan davolashning infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi og'irligiga qarab bemorlarda S-reaktiv oqsil va yallig'lanishga xos sitokinlar dinamikasiga ta'siri.....	82
§4.4.	Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi bilan modifikasiyalangan terapiyaning infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi chap qorincha disfunktsiyasi turiga qarab bemorlarda S-reaktiv oqsil va yallig'lanishga xos sitokinlar dinamikasiga ta'siri.....	85

§4.5. Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo‘shilishi bilan modifikasialangan terapiyaning infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi klinik va funksional xamda yurak gemodinamikasi ko‘rsatkichlariga	
ta’siri.....	89
Xotima.....	98
 Foydalanilgan adabiyotlar.....	 118

QISQARTMALAR RO‘YXATI

NO- azot oksidi

NOS - azot oksidi sintetaza

ESC - Evropa kardiologiya jamiyati

NYHA - Nyu-York Yurak Assosiasiyasi.

AngII- angiotenzin II

AG - arterial gipertenziya

AD –arterial bosim

AB – aterosklerotik blyajka

ADF - adenoindifosfat

AsAT- asparagin transaminaza

AlAT - alanin transaminaza

AT–trombositlar agregatsiyasi

ATF – adenointrifosfat

Ang-1–angiogeno‘shish faktori

YuIK–yurak ishemik kasalliklari

IL-1 β - interleykin-1 β (IL-1 β)

BAB – beta adrenoblokatorlar

IL -6 - interleykin-6(IL-6)

KDR - ChQ ning sungi diastolik o‘lchami

KDO- ChQ ning sungi diastolik hajmi

KSR - ChQ ning sungi sistolik o‘lchami,

KSO -ChQ ning sungi sistolik xajmi,

ChQ- chap qorincha

MM –miokard massasi

MMP - metalloproteinaza

OIM - infarkt miokarda

O‘MI- o‘tkir miokard infarkti

O‘KS- o‘tkir koronar sindrom

OTS LJ–chap qorincha devorining qalinligi

RAAT- renin-angiotenzin-aldosteron tizimi

SAT- simpato-adrenalizm

YuE–yurak etishmovchiligi

SRO – S-reaktivoqsil

TG - trigliseridlar

FV LJ–chap qorincha qon otib berish fraksiyasi

FS–funksional sinf

FNO- α –o‘sma nekro omili- α (TNF- α)

XS – xolesterin

SYuE–surunkali yurak etishmovchiligi

ChSS –yurak urishlar soni

ShOKS(shkala osenki klinicheskogo sostoyaniya)–klinik holatni baholash shkalasi

ED - endotelial disfunksiya

EKG – elektrokardiografiya

EXO-KG – exokardiografiya

Аннотация

В монографии обобщены литературные и собственные данные о роли дисфункции иммунной системы в развитии постинфарктной сердечной недостаточности. Отмечается позитивное влияние модифицированной антицитокиновой противовоспалительной, иммунокорригирующей комплексной терапии с добавлением колхицина и пентаксофилина к стандартному лечению, при лечении сердечной недостаточности у больных перенесших острый инфаркт миокарда.

Монографии предназначены для кардиологов, иммунологов, врачей общей практики, магистров, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Сфера деятельности: медицина, кардиология, иммунология

ANNOTASIYA

Monografiya infarktdan keyingi yurak etishmovchiligining rivojlanishida immunitet tizimining disfunktsiyasining roli to'g'risida adabiy va o'ziga xos ma'lumotlarni umumlashtiradi. O'tkir miokard infarkti bo'lgan bemorlarda yurak etishmovchiligini davolashda kolxitsin va pentaksofilin qo'shilishi bilan modifikatsiyalangan anti-sitokin yallig'lanishga qarshi, immunokorrigatsiya kompleks terapiyasining standart davolanishga ijobiy ta'siri qayd etilgan.

Monografiya kardiologlar, immunologlar, umumiy amaliyot shifokorlari, magistrlar, klinik rezidentlar va tibbiyot talabalari uchun mo'ljallangan.

Faoliyat sohasi: tibbiyot, kardiologiya, immunologiya

Annotation

The monograph summarizes literature and our own data on the role of immune system dysfunction in the development of post-infarction heart failure. The positive effect of modified anti-cytokine anti-inflammatory, immunocorrective complex therapy with the addition of colchicine and pentaxophilin to standard treatment is noted in the treatment of heart failure in patients who have suffered an acute myocardial infarction.

The monographs are intended for cardiologists, immunologists, general practitioners, masters, clinical residents and students of medical universities.

I.BOB. IMMUN YALLIG‘LANISHINING INFARKTDAN KEYINGI SURUNKALI YURAK ETISHMOVCHILIGI RIVOJLANISHIGA TA’SIRI (adabiyotlar sharxi)

§1.1. Surunkali yurak etishmovchiligi - zamonaviy tibbiy-ijtimoiy muammo nazarida. Tarqalish darajasi va rivojlanishining asosiy sabablari

Ma'lumki, o'tkir miokard infarkti kasalligini o'tqazgan bemorlarda yaqin va uzoq muddatdagi salbiy natijalar, shu jumladan, to'satdan yurak etishmovchiligi oqibatidagi o'lim, infarkt qayta rivojlanishi, yurak ritmining buzilishi, miokard remodilyatsiyasi oqibatida yurak etishmovchiligining oshishi kabi yuqori xavf guruhiga kirishi ma'lumdir [1: 19; 31]. Shu bilan birga, miokard infarkti ko'p faktorli xamda multivariant xolda kechib, ayrim bemorlarda ijobiy va og'ir asoratlarsiz kechib, uzoq muddatli nogironlikka olib kelmasa, boshqalarda esa ushbu kasallik og'ir koronar va yurak etishmovchiligiga olib kelib, doimiy nogironlik va hatto letal xolatlarga olib kelishi mumkin [48;].

Surunkali yurak etishmovchiligi- yallig'lanish bilan va yallig'lanishsiz kechgan yurak-qon tomir kasalliklarining natijasi bo'lib, ko'pchilik rivojlangan mamlakatlar aholisining nogironlikning asosiy sababi bo'lib, umr ko'rish davomiyligining pasayishi bilan xarakterlanadi.

Absolyut raqamlarda surunkali yurak etishmovchiligi tarqalishining 70% ga oshishi taxmin qilinmoqda. Ushbu o'sish aholining qarishi, erta diagnostik usullarning takomillashtirish va ishemik yurak kasalliklarini davolashning terapevtik va jarrohlik usullarini takomillashishi bilan oshishi aniqdir [8; 9]. Yurak etishmovchiligi axoli orasida tobora ortib borishi, noqulay kechishi xamda ushbu kasallik oqibatida o'lim ko'rsatgichlarining oshishi, kasalxonaga yotqizish va bemorlarni davolash bilan bog'liq katta xarajatlar bilan tavsiflanib, bu kardiolog va terapevtlarga surunkali yurak etishmovchiligini zamonaviy va aniq tashxislash vazifasini yuklaydi. Surunkali yurak etishmovchiligini o'z vaqtida tashxislashda ushbu sindromni samarali davolashni erta va to'g'ri boshlash muhim ahamiyatga ega bo'lib, ushbu muammo zamonaviy

kardiologiyaning ustuvor yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi [48]. Surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarning taxminan 20-30% har yili kasalxonaga yotqiziladi va ularning uchdan bir qismi yil davomida qayta kasalxonaga yotqizilish ehtiyoji mavjuddir. Shunday qilib, bugungi kunga kelib, yurak etishmovchiligi uchun kasalxonaga yotqizilganlar soni miokard infarkti va stenokardiya bilan bog‘liq kasalliklar sababli kasalxonaga yotqizilganlar sonidan oshadi. Shu munosabat bilan kasalxonaga yotqizish ehtiyojini kamaytirish surunkali yurak etishmovchiligi bo‘lgan bemorlarni davolashning eng muhim vazifalaridan biridir [41; 112; 114]. Shu bilan birga, asimptomatik chap qorincha disfunksiyasini shakllanishning patofiziologik mexanizmlar yaxshi tushunilmagan bo‘lib, bunday bemorlarda kasallikni aniqlash va davolash usullari etarlicha emas [12; 23; 36]. Yurak-qon tomir kasalliklarini davolashda erishilgan yutuqlarga qaramay, SYuE tarqalish darjasining o‘sib borishi kuzatilmoqda. So‘nggi yillarda, dunyoda surunkali yurak etishmovchiligi rivojlanishining eng keng tarqalgan sababi sifatida bemorlarning Q miokard infarkti bo‘lib, bemorlarning 60-70% uchrashi aniqlangan [36; 51; 69; 127]. Infarktdan keyingi miokard remodellashuv tushunchasi o‘tkir miokard infarktidan keyin chap qorinchaning tarkibiy va funksional qismining qayta qurilish jarayoni sodir bo‘lishini nazarda tutadi [55; 61]. Ushbu remodellashuv jarayoni natijalari sifatida dilatasiya, gipertrofiya, chap va o‘ng qorinchalarning geometrik shaklining o‘zgarishi nazarda tutilib, yurakning sistolik va diastolik funksiyalarining buzilishiga olib keladi [130; 147]. Shunday qilib, SYuE patogenezi o‘rganish va davolashning samarali usullarini izlashda so‘nggi o‘n yilliklarning yutuqlariga qaramay, SYuE hali ham yurak-qon tomir tizimining eng og‘ir va prognotik jihatdan salbiy kasalliklaridan biri bo‘lib qolmoqda [82; 84].

§1.2. Infarktdan keyingi surunkali yurak etishmovchiligi rivojlanishi va progressiyasidagi immun tizimi faollashuvi va yallig‘lanishining roli

Surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) patogenezini haqidagi zamonaviy

tushunchalar shuni ko'rsatadiki, u ba'zi tana tizimlarining, shu jumladan simpatoadrenal (SA) va renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) tizimlarining faollashishi, shuningdek immun-yallig'lanish reaksiyasi sindromi tufayli rivojlanadi [10]. Ushbu tizimlar yurak-qon tomir tizimiga zarar etkazadigan biologik faol moddalarning haddan tashqari ko'payishiga olib keladi. Biroq, keng tarqalgan neyrogumoral nazariyaga qaramay, so'nggi yillarda SYuE rivojlanishi va progressiyasidagi immun mexanizmlarini jalb qilishni ko'rsatadigan klinik kuzatuvlar tobora ko'payib bormoqda. Bu neyrogumoral nazariyaning "to'liq emasligini" ko'rsatadi [2; 32].

Hozirgi vaqtda yallig'lanish reaksiyasining SYuE patogenezidagi rolini, ayniqsa uning dekompensasiyasi paytida o'rganishga qiziqish ortib bormoqda. Birinchi 1996 yilda taqdim etilgan sitokin gipotezasi endogen sitokinlar va SYuE progressiyasining o'zaro bog'liqligini aniqladi[19]. Yallig'lanish reaksiyasi surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) patofiziologiyasida muhim rol o'ynashi aniqlandi. SYuEda immun tizimnin javob reaksiyasi keng o'rganilib, SYuE erta va kech bosqichlarida ham yallig'lanishning qat'iy saqlanib qolishini ko'rsatuvchi yallig'lanish konsepsiyasini shakllanishiga olib keldi [37; 43; 46]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, miokard ishemiyasidan kelib chiqqan immun javob SYuE rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Biroq, SYuEda yallig'lanish biomarkerlarining prognostik qiymatini aniqlanishiga qaramay, ko'pchilik tadqiqotlar muvaffaqiyatga erishilmadi [54; 61]. SYuE bilan kasallangan bemorlarda yallig'lanish oldi sitokinlar darajasining oshishi kasallikning kechish og'irligi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. Yallig'lanish mexanizmlari turli sitokinlar, jumladan, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-17 va IL-18, vositachiligida kardiomyosit gipertrofiyasi, apoptoz, fibroz va yurakning remodelashuviga olib kelishi mumkin. TNF- α SYuE patogenezida rol o'ynovchi asosiy sitokintlardan biri hisoblanadi [22; 23; 41]. SYuEda sitokin vositachiligidagi jarayonlar orqali miokardning shikastlanishiga olib keladigan mexanizmlar diqqat bilan o'rganilgan. Ushbu jarayonlar kardiomyosit apoptozining kuchayishiga, biriktiruvchi to'qima

sintezining faollashishiga va miokard gipertrofiyasiga olib kelishi mumkin. Natijada, yurakning qisqarish funksiyasining buzilishi va remodellashuv jarayoning rivojlanishi kuzatilishi mumkin [15; 67]. Immun yallig‘lanish faollashuvining bir qancha nazariyalari mavjud bo‘lib, jumladan immunologik nazariya, miokard sitokin ishlab chiqarish nazariyasi, periferik ishlab chiqarish nazariyasi va endotoksinlar nazariyasi kabilarni o‘z ichiga oladi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, qon zardobida TNF- α ning ko‘payishi SYuE bilan kasallangan bemorlarda salbiy jarayonlarning kechish omili bo‘lib, chap qorinchaning qon xaydash fraksiyasiga salbiy ta‘sir ko‘rsatishi aniqlangan [2; 26]. Tadqiqotlar infarktdan keyingi miokardni remodellashuvidan keyin yurak etishmovchiligining yuzaga kelishi va progressiyasidagi yallig‘lanish oldi va yallig‘lanishga qarshi sitokinlarning ishtirokini o‘rganib chiqdi. Biroq, infarktdan keyingi qayta tuzilishning turlarida sitokinlarning rolini yaxshiroq tushunish uchun ko‘proq tadqiqotlar o‘tqazishni talab etadi [21; 321]. Yallig‘lanish oldi va yallig‘lanishga qarshi sitokinlarning infarktdan keyingi miokardni remodellashuvida va yurak etishmovchiligining rivojlanishiga ta‘siri keng o‘rganilgan bo‘lsada, ammo infarktdan keyingi yurakning remodellashuvida morfofunktsional turlarida sitokin holatining o‘zgarishi xususiyatlari yaxshi o‘rganilmagan [83; 84]. Yallig‘lanish sitokinlarning uzoq muddatli ta‘siri, ayniqsa TNF- α , miokardning hujayradan tashqari kollagen matrisasini va kardiomyosit gipertrofiyasini bosqichma-bosqich yo‘q qilish bilan tavsiflangan ChQni remodellashuvi rivojlanishida hal qiluvchi rol o‘ynaydi. Ko‘pgina tadqiqotlar og‘ir yurak etishmovchiligi va og‘ir vazn yo‘qotish bilan kasallangan bemorlarning qonida TNF- α ning yuqori darajasi haqida xabar berdi. Interleukin-6-bu turli xil jarayonlarni, shu jumladan o‘rish, apoptoz, differentsiatsiya va turli organlarda, shu jumladan yurakda yashashni tartibga soluvchi yana bir pleiotropik sitokin. So‘nggi tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, interleukin-6 (IL-6) miotsitlar va yurak fibroblastlari o‘rtasidagi hujayralararo aloqaning muhim komponenti hisoblanadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, SYuE [56; 59; 65] rivojlanishi interleukin-1 β (IL-1 β) kabi yallig‘lanish sitokinlari va o‘simta nekroz omili (O $\cdot$ NO- α) qonda ortishi bilan

o'sib boradi. sitokin faollashuvi SYuE bilan og'rgan bemorlarga xos bo'lmasa-da, bu vositachilar SYuE yuzaga kelishi va rivojlanishida rol o'ynashi mumkin deb xisoblanadi. Yallig'lanish sitokinlar yurak-qon tomir tizimiga turlicha ta'sir qilishi mumkin, masalan, miokard qisqarish qobiliyatini susaytirish [66; 76; 90]. Ba'zi tadqiqotchilar immunitet faollashuvi SYuEda, uning asosiy sabablaridan qat'iynazar saqlanib qoladi va bu sindromning rivojlanishi uchun umumiy yo'l bo'lishi mumkin deb hisoblashadi. TGF- β kabi sitokinlarni ko'p hosil bo'lishi to'qimalarni fibrozi va fibroblastlarni giperproliferasiyasiga olib kelishi mumkin va bu yallig'lanishni surunkali holatga o'tishiga misol bo'la oladi [53]. Biroq, immun tizimining YuE patogenezi ishtirok etish mexanizmlari to'liq o'rganilmagan [17]. YuE va immun javob o'rtasidagi munosabatlar hali ham YuE patogenezi "sitokin nazariyasi" ning munozarali jihatini hisoblanadi. YuE ning "yallig'lanish konsepsiyasi" endigina o'rganila boshlandi va uning patogenezi hujayrali va gumoral mexanizmlarining ko'p jihatlari o'rganilmagan. Zamonaviy klinik, immunologik va biokimyoviy usullardan foydalanish immunitet holatining buzilishini tashxislash va immun javob berish jarayonlarini yaxshiroq tushunish imkonini beradi" [79; 135].

C-reaktiv oqsil (SRO) SYuE rivojlanishiga hissa qo'shadigan yana bir omil. Bu yallig'lanishning o'tkir bosqichida ishlab chiqariladigan oqsil bo'lib, uning sintezi sitokinlar tomonidan, asosan IL-6 va kamroq darajada O'NO- α , va IL-1 rag'batlantiriladi. SYuE bilan og'rgan bemorlarda kasallik o'sib borishi bilan O'NO- α , IL-6 va SRO darajasi oshadi va bu darajalar SYuEning og'irligi bilan bog'liq. SRO tomir endoteliysiga bevosita ta'sir qilishi mumkin, bu endotelin-1 ishlab chiqarishning ko'payishiga va azot oksidi (NO) ta'sirining pasayishiga olib keladi [29; 49; 141]. SYuEda yuzaga keladigan to'qimalarning gipoksiyasi va giperemiyasi yallig'lanish sitokinlarining keyingi sinteziga olib keladi va bu holatni og'irlashtiradi [71; 96; 115]. Yurak etishmovchiligi patogenezi (YuE)" sitokin nazariyasi " shuni ko'rsatadiki, o'tkir fazadagi oqsillar va yallig'lanish sitokinlar vositachiligidagi immun tizimining reaksiyasi YuEni yuzaga kelishi va rivojlanishining asosiy omili hisoblanadi.

Yallig‘lanish sitokinlarining uzoq vaqt ta’sir qilish miokardni qayta tuzilishining qaytarilmas jarayoniga olib keladi, bu YuE ning rivojlanishini asosi hisoblanadi va bemorlarning klinik holatini yomonlashtiradi.

O‘tkir faza oqsillari va yallig‘lanish sitokinlari keltirib chiqaradigan tizimli yallig‘lanish reaksiyalari yurak etishmovchiligining rivojlanishida va uning markaziy va periferik organlarda namoyon bo‘lishida muhim rol o‘ynaydi. Bu "sitokin" nazariyasining patogenezi asosini tashkil etadi.

Shunday qilib, surunkali yurak etishmovchiligida sitokin tizimining faollashishi kasallik rivojlanishining belgisi va zamonaviy kardiologiyada nisbatan yangi tadqiqot yo‘nalishi bo‘lib xizmat qiladi. sitokinlarning patogenezi, klinik ko‘rinishi va SYuEni davolashdagi rolini to‘liq tushunish uchun qo‘shimcha tadqiqotlar o‘tkazish kerak. Hozirgi vaqtda prognozini yaxshilash uchun yurak dekompensasiyasi bo‘lgan bemorlarda immunitet tizimiga qaratilgan tadbirlarni qo‘llab-quvvatlovchi aniq dalillar mavjud emas.

§1.3. Zamonaviy kardiologiyaning dolzarb muammosi - chap qorincha remodellashuvi

O‘tkir miokard infarkti natijasida kardiomyosit hujayralaridagi nekroz normativ neyrohumoral tizimlarini aktivlashtirishga olib kelib, gemodinamikadagi o‘zgarishlarga sabab bo‘ladi [54; 61]. Bu o‘z navbatida yurakning chap qorincha remodellashuv jarayonining rivojlanishiga olib kelib, yurak mushak to‘qimalarning turli strukturaviy va geometrik o‘zgarishlar rivojlanishiga olib keladi [5]. Ushbu o‘zgarishlarga miokardning cho‘zilishi va ingichkalashi, chap qorinchaning kengayishi va dumaloqlashuvi, jaroxatlangan sohada va chegara hududlarida sklerotik jarayonlarning rivojlanishi, jaraxotlanmagan miokard segmentlarida kardiomyosit gipertrofiyasi kabi o‘zgarishlarni o‘z ichiga oladi. Ushbu o‘zgarishlar natijasida butun miokard sohasida, ya’ni jaroxatlangan va sog‘lom miokard sohasida bir vaqtning o‘zida adaptasion, so‘ngra esa dezadaptasion jarayonlar oqibatida tarkibiy va

funksional o'zgarishlar kuzatiladi [100]. Ishemik miokard jaroxatlangandan so'ng darhol zararlangan hududda shishish va o'tkir yallig'lanish reaksiyasi yuzaga kelib, vaqtinchalik infarkt o'choqining lokalizasiziyasining chegaralanishiga olib keladi [15; 112]. Ushbu yallig'lanish jarayonida proteolitik fermentlar, shu jumladan to'qima rezorbsiyasini boshlab beruvchi matriks metalloproteinazalar (MMR) ishlab chiqariladi. Natijada hujayradan tashqari matriksining degradasiyasi, kollagen va miofibrillalar orasidagi bog'lanishlarning buzilishi sodir bo'ladi. Bu miofibrillalarning qayta tuzilishiga va mushak tolalarining siljishiga olib kelib, bu infarkt zonasida miositlar zichligining pasayishiga olib keladi. [24; 27; 36]. Miokard infarktidan keyin chap qorinchaning dilatasiyasi va yumaloqlashuvi miokardning ta'sirlanmagan joylarida mushak tolalarining "siljishi" tufayli ham, kardiomiositlarning cho'zilishi va yorilishi tufayli ham sodir bo'ladi. Ushbu jarayonlarning natijasida kardiomiositlar qatlamlari sonining kamayishi, miokard devorining ingichkalashib va oxir-oqibat yurak geometriyasining o'zgarishi kuzatiladi [8; 14; 31; 36; 85; 91]. Bir nechta tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ishemik miokard nekrozi va infarkt bilan bog'liq koronar arteriya reperfuziyasidan so'ng apoptoz jarayonlarining kuchayishi kuzatiladi [36; 55]. Apoptoz jarayoni bosimning haddan tashqari oshishiga moslashuvchan javob berishda tartibga solish mexanizmi sifatida muhim rol o'ynab, dastlabki bosqichda gipertrofiya jarayonining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. sitokinlar, ayniqsa TNF- α va IL-1 β xamda oksidlovchi stress va mitoxondriyalarning jaroxatlanishi apoptoz jarayonining triggerlari sifatida qabul qilinadi [43; 86; 88]. Yurakning postinfarkt remodellashuv jarayoni uning bo'shliqlarining kengayishi, geometriyasining o'zgarishi va chap qorincha qisqarish faoliyatining buzilishi bilan xarakterlanuvchi jarayonlar o'tkir miokard infarktidan ko'p o'tmay boshlanib, odatda 2 oy dan 6 oygacha davom etadi [6]. Kardiomiositlarning dastlabki nobud bo'lishi va yurakning qisqarish funksiyasining pasayishi remodellashuv jarayonining barcha asosiy bosqichlarini saqlab qolishga olib keladi. O'tkir ishemiya rivojlanishiga javoban noradrenalin, sitokinlar, endotelin, vazopressin, angiotenzin II (AT II) va aldosteron kabi

birikmalarning oshishi kuzatiladi. Simpatoadrenal tizim va renin-angiotenzin-aldosteron tizimining (RAAT) faollashishi organizmning himoya funksiyasini amalga oshirib, yurak qon otib berish faoliyati va aylanma qon hajmining pasayishi kabi gemodinamik asoratlarning rivojlanishini oldini olishiga qaratilgan.

Surunkali yurak etishmovchiligi holatlarining taxminan 60% yurak ishemik kasalligi tufayli yuzaga kelib, 10-15% O'MI dan keyin chap qorinchaning remodellashuvi natijasida kelib chiqadigan ishemik kardiomiopatiya bilan bog'liqdir [5]. So'nggi 30 yil ichida samarali invaziv va farmakologik davolash usullari rivojlanishi tufayli yurak ishemik kasalligidan o'lim darajasi sezilarli darajada kamayganiga qaramay, SYuE ning dekompensasiya bosqichiga o'tishiga olib keluvchi chap qorinchaning remodellashuv jarayoning rivojlanishi muhim omil bo'lib qolmoqda. Shunday qilib, O'MI dan keyin yurak rekonstruksiya jaroxatlanish oqibatida yuzaga keladigan yangi funksional sharoitlarga tabiiy moslashishdir [24].

§1.4. Surunkali yurak etishmovchiligini davolash bo'yicha zamonaviy qarashlar: yangi yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv imkoniyatlar

Infarktdan keyingi remodellashuv jarayoniga xamda jaroxatlangan sohada regenerasiyaga yurakning gemodinamik darajasida ham, tizimli darajasida ham ta'sir qiluvchi turli omillar ta'sir ko'rsatishi mumkin. Miokard infarktining o'tkir va keyingi bosqichlarida turli omillar chap qorincha (ChQ) remodellashuvida bevosita ta'sir ko'rsatib, bu omillarga koronar ateroskleroz darajasi, kollateral qon ta'minoti mavjudligi, miokardning shikastlanish darajasi, ishemik va periinfarkt zonalarida sog'lom miokard mavjudligi, shuningdek, kardiomyositlar nekrozidan kelib chiqqan yallig'lanish reaksiyasining intensivligi kiradi. Endotelial disfunksiya, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi va simpatoadrenal tizimning faollashishi, shuningdek angiogen o'sish omillari (AGFs) darajasi kabi boshqa omillar ham remodellashuv jarayoniga ta'sir qilishi mumkin [39; 59].

Shuni ta'kidlash kerakki, o'tkir miokard infarktining (O'MI) klinik kechishi va natijasi nafaqat nekroz zonasining kattaligi, balki infarkt hududida yuzaga keladigan reparativ jarayonlarning o'ziga xos xususiyatlari bilan ham belgilanadi [144; 364].

O'MI patogenezini haqidagi zamonaviy g'oyalar yurakni reparativ va infarktdan keyingi remodellash jarayonlarini tartibga solishda immun va sitokin faollashuvining muhim rolini ta'kidlaydi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, sitokin tizimi trombotik koronar patologiyalarning rivojlanishi davomida immun reaksiyada faol ishtirok etadi. [123]. Bundan tashqari, sitokinlarning 30% gacha miqdori o'tkir miokard infarkti kuzatilgan yurak to'qimalarining o'zida bevosita sintez qilinishi aniqlandi [49]. O'tkir koronar patologik jarayoni va uning asoratlarini rivojlanish xavfiga yallig'lanish oldi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar o'rtasidagi muvozanati ta'sir qiladi [123]. Interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 va FNO- α kabi yallig'lanishga xos sitokinlari qon tomir devorlarining shikastlanishini keltirib chiqarishda muhim rol o'ynaydi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, miokard infarkti immun-yallig'lanish jarayonlarini faollashtirib, yallig'lanish oldi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar o'rtasidagi nomutanosiblik ishemik sohada sog'ayish jarayoniga to'sqinlik qilishi mumkin.

Surunkali yurak etishmovchiligini davolash (SYuE) oltita asosiy preparatlar sinfini o'z ichiga oladi. Ushbu sinflarga APF ingibitorlar, beta blokatorlar, aldosteron antagonistlari, diuretiklar, natriy-glyukoza kotransport 2 ingibitorlari (SGLT2) ingibitorlari va angiotenzin II reseptorlari antagonistlari kiradi. Statinlar va antikoagulyant kabi qo'shimcha dorilar, ayniqsa bo'lmachalar artimiyasi kuzatiladigan bemorlarda qo'llanilishi mumkin. Statinlar pleyotropik ta'siri tufayli qon tomir devoriga yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatishadi [60; 94; 105; 108]. APF ingibitorlari angiotenzin II ta'sirini pasaytirish asosida ularning yallig'lanishga qarshi ta'sirni namoyish qiladi. SYuE ni davolashda qo'shimcha ravishda periferik vazodilatatorlarni, kalsiy kanallarning blokatorlari, aspirin, antiaritmik dorilar va noglikozid inotropik

preparatlar ko'llashni o'z ichiga oladi. APF ingibitorlar yurakdagi yuklamani kamaytirish va yallig'lanishga qarshi sitokinlar sintezini bostirish orqali o'sma nekrozi omili-alfa darajasini kamaytirishga yordam beradi. APF ingibitorlarining antitsitokin ta'siri, ehtimol, ularning angiotenzin II ishlab chiqarishni kamaytirish qobiliyatiga bog'liq bo'lib, bu o'z navbatida o'sma nekrozi omili-alfa ishlab chiqarishni boshqarishi, shuningdek, mononuklear hujayralar tomonidan TNF-alfa sintezini bevosita bostirishi bilan tushuntiriladi [16]. APF ingibitorlar va beta-blokatorlarning neyrohumoral ta'siridan tashqari, yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatishi ularning SYuE bilan kasallangan bemorlarda yuqori samaradorligining sabablaridan biri bo'lishi mumkin. Masalan, beta-blokatorlarni ko'llash davolashning bir yildan keyin qon plazmasida interleykin-6 (IL-6) darajasini kamaytirishga olib kelishi aniklandi (3,11 dan 2,04 pg/ml gacha) [17]. Tibbiyot sohasida yaxshi o'rganilgan APF ingibitorlar SYuE bilan kasallangan bemorlarning umr ko'rish davomiyligini 10-18 oyga oshirib, ular o'lim xavfini sezilarli darajada (APF ingibitorlari uchun 20-25% va beta-blokatorlar uchun 25-30%) va kasalxonaga yotqizish (APF ingibitorlari uchun 20-25% va beta-blokatorlar uchun 25-30%) xolatlarini kamaytirishi aniqlandi [19].

SYuE patogenezining turli jihatlariga qaratilgan yangi dori-darmonlarni ishlab chiqish chap qorinchaning infarktdan keyingi remodellashuvini oldini olish imkoniyatlarini ochib, ushbu muammo yallig'lanishga qarshi, antitsitokin yoki antiapoptotik strategiyalarni o'z vaqtida va oqilona qo'llash orqali erishiladi. SYuE ni davolashning ushbu yangi yondashuvlari yallig'lanish jarayonlarini kamaytirishga, hujayralarning sog'lom qolishini yaxshilashga va salbiy remodellashuv o'zgarishlarining oldini olishga qaratilgan bo'lib, ushbu tashhis bilan kasallangan bemorlarda prognoz va hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilashni ta'minlaydi. Bundan tashqari, SYuE da yallig'lanishga qarshi va immunomodulyatsion terapiyaning samaradorligi va xavfsizligi hozirda uni davolashga yangi yondashuvlarning bir qismi sifatida ko'llash sifatida o'rganilmoqda [64; 106]. Ushbu tadqiqotlar SYuE bilan kasallangan bemorlarda natijalarni yaxshilash uchun

yallig'lanish va immun tizimiga qaratilgan aralashuvlarning potensial afzalliklarini o'rganishga qaratilgan. Klinik tadqiqotlar SYuEni davolashda neyrogormonal "terapiyaning" muhimligini ta'kidlab, bunda APF ingibitorlar va beta-blokatorlar muhim rol o'ynashini belgilab o'tdilar. Ushbu ikki sinfdagi preparatlarning kombinasiyasi jahon tibbiyot hamjamiyati, shu jumladan Evropa kardiologiya jamiyati (ESC) kabi tashkilotlarga ko'ra eng maqbul yondashuvlardan biri hisoblanib, ushbu kombinasiyalangan terapiya natijalari SYuE bilan kasallangan bemorlarda yaxshilangan natijalar va umr ko'rish davomiyligini oshirish bilan bog'liq. Shunday qilib, APF ingibitorlari va beta-blokatorlarni tayinlash SYuE ni farmakologik davolashning asosi sifatida keng tavsiya etiladi.

YuEning rivojlanishi va progressiyasida yallig'lanish oldi yallig'lanishga qarshi sitokinlarning rolini tushunish davolashning innovasion yondashuvlarini ishlab chiqish va mavjud dorilar qanday ishlashini yaxshiroq tushunish uchun juda muhimdir. Ushbu ma'lumotlar bizga SYuE da yallig'lanish va immun reaksiyalariga qaratilgan yangi davolash usullarini o'rganishga imkon beradi. Etanersept va infliksimabkabi dorilarni qo'llash orqali o'sma nekrozi omili- α (TNF- α) bostirishga qaratilgan ta'siri ko'proq o'rganilib, ularning SYuE da samaradorligining cheklanganligi qayd etildi. YuE alomatlarini kamaytirish va chap qorincha qon otib berish fraksiyasini yaxshilashda ijobiy natijalarni ko'rsatishi mumkinligi haqidagi ma'lumotlar tadqiqotlarda kayd etilgan [37; 39; 97; 137; 138].

Yurak disfunktsiyasi va chap qorincha yurak etishmovchiligining rivojlanishi va patogenezida sitokin faollashuvining muhim rolini hisobga olgan holda SYuE patogenezini tushunish neyrogormonal va sitokin tizimi modulyatorlari yordamida yangi farmakologik yondashuvlarni ishlab chiqishni talab qiladi. Klinik va immunologik tadqiqotlar SYuE bilan kasallangan bemorlarda immun disfunktsiyani tartibga solish uchun immunomodulyatsion dorilarni qo'llashni baholash va asoslash haqida tushuncha beradi. SYuE ning rivojlanishi natijasida kelib chiqadigan sitokin

giperaktivasiyasi organizmga toksik ta'siri tufayli tanaga ziyon etqazishi haqidagi nazariya bugungi kunda tobora ortib bormoqda [42; 70; 127; 133; 55; 76; 78; 104].

Yurak-qon tomir kasalliklarini davolashning kengligiga xamda dorilar spektirining ko'pligiga qaramay, yallig'lanish bilan bog'liq asoratlarning rivojlanish xavfi muxim bo'lib qolmoqda [27; 102; 103]. Biroq, so'nggi ilmiy natijalar, ayniqsa kolxitsinni qo'llashda, bunday bemorlarni davolashda yangi va potensial jihatdan samaraliroq yondashuvni ishlab chiqishga olib keldi [11]. Colchicum fallale o'simligidan olinadigan va qadim zamonlardan beri ma'lum bo'lgan kolxitsin hali ham zamonaviy tibbiyotda keng qo'llaniladi [14].

Antitrombositar preparatlar va statinlardan foydalanishga qaramay, yurak-qon tomir kasalliklari bilan kasallangan bemorlarda yurak-qon tomir patologiyalari bilan bog'liq asoratlar xavfi yuqori saqlanib, bu kasallikning yallig'lanish mexanizmlariga standart terapiyaning cheklangan ta'siri tufayli saqlanib qolishi haqidagi extimollik fikri bor. Kolxitsin ushbu ta'sir mexanizmi tufayli podagra kabi holatlarning o'tkir ko'rinishlarini oldini olish uchun muvaffaqiyatli qo'llaniladi [26; 27].

Bundan tashqari, yallig'lanish jarayoni turli etiologiyali miokard shikastlanishining rivojlanishida rol o'ynashi ma'lum. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, yallig'lanish jarayoni kardiomyositlarning qisqaruvchanlik apparatida degenerativ o'zgarishlarga keltirib chikarib, funksional etishmovchilikka olib keladi. Bundan tashqari, yallig'lanishga olib keluvchi xavf omillari miokard infarkti (MI) va surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) patogenezida ishtirok etishi aniqlandi. SYuE da yallig'lanish jarayonlarini faollashuvi natijasida xujayra apoptozi, miokard disfunksiyasi va fibroz kabi o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. Surunkali yurak etishmovchiligi bilan kasallangan va chap qorinchaning normal sistolik funksiyasi aniqlangan insonlarda yallig'lanishga qarshi davolash samaradorligini o'rganish uchun ikki turdagi plasebo nazoratidagi tadqiqot o'tkazildi. Ushbu tadqiqot mazkur toifadagi bemorlarni davolashda yallig'lanishga qarshi dorilarning potensial foydalari haqidagi gipotezaga asoslangan [46]. Bunda bemorlarga 6 oy davomida standart yurak

etishmovchiligi terapiyasidan tashqari kolxitsin (kuniga ikki marta 0,5 mg) yoki plasebo buyurilgan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, kolxitsin buyurilgan bemorlarda plasebo olgan bemorlarga nisbatan C-reaktiv oqsil (CRO) va interleykin-6 (IL-6) darajasi sezilarli darajada pasaygan. Biroq, ikki guruh o'rtasida bemorlarning funksional holatida sezilarli farqlar aniqlanmadi. Shuni ta'kidlash kerakki, tadqiqotda kolxitsindan foydalanish davomida jiddiy asoratlarni keltirib chiqarmagan. Ushbu tadqiqot kolxitsinning turli yurak-qon tomir kasalliklariga ta'sirini ko'proq o'rganishga e'tibor qaratdi. Ushbu preparatning potensial yangi turligini hisobga olgan xolda, uning uzoq muddatli samaradorligi va xavfsizligini baholash uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tqazishni talab etiladi.

SYuE ning rivojlanishi o'sma nekroz omili- α ning (TNF - α) oshishi bilan bog'liq bo'lib, uning konsentrasiyasini kamaytirishga qaratilgan terapevtik aralashuvlarning SYuE prognozida ijobiy ta'sir ko'rsatishi bir qator tadqiqotlarda aks ettirilgan [31; 35; 44; 47; 30; 80]. Laboratoriyada ham, organizmda ham FNO- α sintezini bostiruvchi bir qator preparatlar aniqlandi [22; 70; 77; 117]. Turli xil yallig'lanish kasalliklarini davolashda anti-sitokin terapiyaning muvaffaqiyati uning SYuE da potensial samaradorligini o'rganishga etaklaydi. Hozirgi vaqtda AQShda FNO- α ni bog'lovchi va zararsizlantiruvchi revmatoid artrit va ichakning yallig'lanish kasalliklarni davolashda muvaffaqiyatli qo'llaniladigan ikkita lisenziyalangan agent mavjud [44]. Bunday agentlardan biri TNF - α ni bog'lovchi va insonning P-75 reseptorlarining hujayradan tashqari domeniga to'g'ri keluvchi etanersept oqsili hisoblanadi. Boshqa yondashuv sifatida neytrallashtiruvchi monoklonal antikordlardan foydalanish sanaladi [44]. Etanersept va infliksimab kabi preparatlarni SYuE da qo'llash salbiy ta'sirlar ko'rsatishi haqidagi ma'lumotlar ma'lum bo'lib, bunda immunosupressiya jarayoni o'ta og'ir, ammo kam uchraydigan asoratlardan biri hisoblanadi. SYuE bilan kasallangan bemorlarda TNF- α blokadasining dastlabki tadqiqotlari ijobiy natijalarni ko'rsatdi. Dastlabki tadqiqotlar, shu jumladan SYuE bilan kasallangan bemorlarda etanersept (TNF- α ni bog'lovchi preparat) ta'siriga qaratilgan tadqiqotlarda,

bemorlarda qon otib berish fraksiyasining yaxshilanishi, 6 daqiqalik yurish testi natijalari va hayot sifati kabi ijobiy natijalarni yaxshilanishini ko'rsatdi.

Biroq, RECOVER va RENAISSANCE kabi yirik tadqiqotlar bu natijalarni tasdiqlamay, preparatning klinik simptomlari, kasalxonaga yotqizish darajasi yoki o'linga ijobiy ta'sir ko'rsatishini aniqlamadi. Xuddi shunday, infliksimab (TNF- α bog'lovchi boshqa preparat) preparatini ko'llanilishiga bag'ishlangan ATTACH tadqiqoti ham salbiy natijalar, jumladan, kasalxonaga yotqizish va o'lim sonining ko'payishi tufayli muddatidan oldin to'xtatilgan. Tadqiqot natijalari SYuE da TNF- α blokadasidan foydalanish muammolari va qiyinchiliklarini ko'rsatib, bu sohada keyingi tadqiqotlar o'tqazilishini talab qiladi [14]. Shu bilan birga, SYuE bilan kasallangan bemorlarda TNF- α faoliyatini bostiruvchi dorilarni qo'llashning potensial foydasini tasdiqlaydi. Ushbu dorilardan biri sifatida pentoksifillin sanaladi. Ushbu preparat xam in vitro, xam in vivo sharoitida TNF- α ishlab chiqarishni kamaytiradi [24]. Bu pentoksifillinni roliniyanada o'rganish va uning SYuE ni davolashda potensial foydalanish istiqbollari ochadi [67]. Dilatasion kardiomiopatiya va YuE bilan kasallangan bemorlarga pentoksifillin buyurilgan 6 oylik o'tqazilgan tadqiqotlarda ijobiy natijalarga erishildi. Pentoksifillinni qabul qilgan guruhda yurak qon otib berish fraksiyasida sezilarli yaxshilanish (26,8% dan 38,7% gacha, $r < 0,04$) va SYuE klinik belgilarining pasayishi kuzatildi. Pentoksifillinni qabul qilgan bemorlarda plazmadagi TNF- α darajasida sezilarli pasayish kuzatildi [24]. Pentoksifillinning bu ijobiy ta'siri o'rtacha darajadagi SYuE aniqlangan bemorlarda ham, idiopatik dilatasion kardiomiopatiya bilan kasallangan og'ir darajadagi dekompensasiyalı bemorlarda ham kuzatildi. Ushbu kuzatuv pentoksifillinning SYuE ni davolashda potensial samaradorligini tasdiqlab, ushbu sohadagi keyingi tadqiqotlarni o'tqazish uchun asos bo'lib xizmat qilishi mumkin. [77]. K. Sliva va uning hamkasblari tomonidan olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ishemik SYuE ning standart terapiyasiga pentoksifillin qo'shilishi kasallikning prognozi va kechishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Pentoksifillin bemorlarning klinik holatini yaxshilab, chap qorinchaning

qisqaruvchanlik funksiyasini oshiradi. Bu ijobiy o'zgarishlar yallig'lanish markerlari xisoblanuvchi miya natriyuretik peptid, C-reaktiv oqsil va TNF- α darajasini, shuningdek, FAS (apoptoz -dasturlashtirilgan hujayra o'limi) jarayonini kamayishiga olib keldi. Bunday natijalar pentoksifillinning potensial yallig'lanishga qarshi ta'sirini va uning ishemik SYuE bilan kasallangan bemorlarning prognoziga ijobiy ta'sirni ko'rsatdi [58].

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, pentoksifillin 1960-yillardan beri qon tomir kasalliklarini davolash uchun ishlatiladigan dorilardan biri sanalib, mazkur preparat xam in vitro, xam in vivo sharoitida TNF- α ishlab chiqarishni kamaytiradi [67]. Pentoksifillinning yurak etishmovchiligini davolashda samaradorligi 191 bemor ishtirokidagi oltita kichik plasebo nazoratidagi tadqiqotlarda o'rganildi. Janubiy Afrikadagi bir nechta tadqiqotchilar guruhi tomonidan o'tkazilgan tadqiqotlarda quyidagi natijalarga erishildi: ulardan uchta ijobiy klinik ta'sirlar, shu jumladan chap qorincha qisqaruvchanlik funksiyasining oshishi hamda yallig'lanish belgilari xisoblanuvchi miya natriyuretik peptid, C-reaktiv oqsil va TNF- α darajasini, shuningdek, FAS (apoptoz -dasturlashtirilgan hujayra o'limi) darajasining sezilarli darajada pasayishi haqida xabar berdi [48; 50; 51]. Ba'zi tadqiqotlar miya natriyuretik peptidni yurak natriyuretik peptidi bilan solishtirganda, miya natriyuretik peptid ko'rsatgichi bemorlarda yurak faoliyatini aks ettiruvchi aniqroq ko'rsatkich bo'lishi mumkin, deb ta'kidladilar [51].

Ushbu tadqiqotlar mualliflari tekshirilgan bemorlarda boshqa tadqiqotlarga nisbatan dastlabki sitokinlarning darajasi juda past ekanligini ta'kidlab, bu TNF- α darjasini pasaytirish qobiliyatini namoyon qiluvchi karvedilol preparatini tadqiqotdan oldin 3 oy davomida qabul qilinishi bilan tushuntirildi. Germaniya tadqiqotchilar natijasiga esa, chap qorinchaning qisqaruvchandik funksiyasining engil o'sishi xamda TNF- α va interleykin-6 darajalarida sezilarli o'zgarishlar bo'lmaganligi aniqlandi.

Tadqiqotchilar natijalardagi farqlar bemor aholining irqiy tarkibi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini taxmin qilishdi: Janubiy Afrikadagi tadqiqotlar asosan qora tanli

bemorlarni o'z ichiga olgan bo'lsa, Germaniyadan olib borilgan tadqiqotlar esa oq tanli evropaliklarga qaratilgan edi. Tibbiyot sohasining rivojlanishi va yangi preparatlarning ishlab chiqarilishiga qaramay, yurak etishmovchiligi sohasida qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarurati ushbu muammoning hal qilinmaganligini ta'kidlaydi. SYuE davolashning samaraliligiga irqiy tabaqalanishning roli bir qancha tadqiqotlarda bundan oldin amalga oshirilib, bular qatoriga enalapril va izosorbit dinitrat-gidralazin preparatlarning ta'sirini misol qilib keltirish mumkin [54].

Yurak-qon tomir kasalliklarida yallig'lanish oldi sitokinlarning rolini yanada o'rganish SYuE patogenezini va uning organizmga kompleks ta'sirini chuqurroq tushunish uchun juda muhimdir. Ushbu ma'lumotlar yuqori samaradorlik va xavfsizlikka ega yangi dori vositalarini ishlab chiqilishiga asos bo'lishi mumkin. Ushbu sohadagi doimiy tadqiqotlar SYuEni davolashni yaxshilash va bemorlar uchun yaxshi natijalarga erishish uchun juda muhimdir.

Immunitet tizimining miokard infarkti rivojlanishiga qanday ta'sir qilishini aniq tushunish hali to'liq o'rganilmagan bo'lib, klinik amaliyotda immun tizimining holatini baholashning ishonchli usullar, ya'ni, miokard infarktida immunologik kasalliklarni davolashning belgilangan usullari mavjud emasligidan dalolat beradi. Miokard infarktida natijalarni yaxshilash uchun yallig'lanishga qarshi va regenerativ davolash strategiyalarni ishlab chiqish bo'yicha tadqiqotlar olib borishni davom ettirish dolzarb bo'lib qolmoqda.

Birinchi bob bo'yicha qisqacha xulosa (adabiyotlar sharhi).

Bugungi kunda ishemik surunkali yurak etishmovchiligi rivojlanishida yallig'lanish reaksiyasining roli yaxshi o'rganilgan bo'lsa-da, ammo SYuE ni davolash uchun samarali yallig'lanishga qarshi dorilar ko'llash haqidagi ma'lumotlar bazasi cheklangandir [58; 70]. Bu miokard to'qimalarida yallig'lanish xarakteri xilma-xilligidan darak berib, har xil turdagi yallig'lanishning klinik kechishi turlicha kechishi buni tasdiqlaydi. Ushbu muammolarni hal qilishda SYuE patogenezini va dekompensasiyasidagi yallig'lanish komponentini tushunish uchun eksperimental

tadqiqotlarni olib borish talab etiladi. Bundan tashqari, bemorlarning tirik qolishi va miokard infarktidan keyin yurak ishemik kasalliklarining rivojlanishini o'rganish, shuningdek, infarktdan keyingi davrda salbiy natijalarning yangi bashoratlovchi markyorlarini aniqlash uchun qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarurdir.

II.BOB. TADQIQOTGA KIRITISH BOSQICHIDA O'TKIR MIOKARD INFARKTIDAN KEYIN SURUNKALI YURAK ETISHMOVCHILIGINI KLINIK VA FUNKSIONAL BAHOLASH

§2.1. O'tkir miokard infarktidan keyin yurak remodulyatsiyasi: chap qorinchaning diastolik xamda aralash sistolik va diastolik disfunksiyasi xususiyatlari va rivojlanish mexanizmlari

Surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) yurak funksiyasining buzilishi tufayli yuzaga kelib, bu yurak kameralarining etarli darajada to'lmashligi yoki qisqarishida namoyon bo'ladi. Vazokonstriktor va vazodilatsion neyrogormonal tizimlarning nomutanosibligi natijasida organlar va to'qimalarning etarli darajada perfuziyasi buzilib, bu nafas qisilishi, tez charchash, yurak urishi, charchoqning kuchayishi va tanada ortiqcha suyuqlikni ushlab turish kabi alomatlar kompleksi bilan xarakterlanadi [1; 14]. Miokard infarktidan keyin miokardda turli xil o'zgarishlar, shu jumladan, yurak tuqimasiga mexanik ta'sirning o'zgarishi, neyrogumoral va immun mexanizmlarning faollashishi sodir bo'ladi [61; 130; 147]. Qorinchalar remodulyatsiyasi turli xil kasalliklarda, shu jumladan surunkali yurak etishmovchiligi va miokard infarktida yuzaga keladigan yurak tuzilishi va funksiyasidagi o'zgarishlar majmuasidir. Ushbu o'zgarishlar nafaqat qorinchalardagi geometrik va hajmli o'zgarishlarni, balki miokard gipertrofiyasi, fibroz va yurakning gemodinamikasidagi xususiyatlarining o'zgarishini ham o'z ichiga oladi. Shuningdek, ular neyrogumoral va immun mexanizmlarini faollashtiradi [10; 44; 50]. Miokard infarktidan keyin chap qorincha remodulyatsiyasi jarayonida diastolik funktsiya holatini tushunish muhim bo'lib, ushbu jarayon reabilitatsiya terapiyasining asosiy jihatini hisoblanadi. Diastolik

funksiyani baholash surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda davolashning prognozi va samaradorligi to'g'risida qimmatli ma'lumotlarni beradi. [54]. Miokard infarktidan keyin chap qorinchaning remodulyatsiya jarayonida diastolik funksiyani o'rganish alohida qiziqish uyg'otadi, chunki bu miokard infarktidan keyingi reabilitatsiya davolashning maqsadlaridan biri hisoblanadi. Diastolik funksiyani baholash surunkali yurak etishmovchiligi tashxisi qo'yilgan bemorlarning prognozi va davolash haqida muhim ma'lumot beradi. Yurakning qon otib berish faoliyati va fraksiyasining pasayishi miosit to'qimasi nekrozi va apoptoz natijasida kelib chiquvchi miokard fibrozi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini hisobga olish ayniqsa muhimdir. [8]. Binobarin, yurak etishmovchiligining rivojlanishi nafaqat nekroz natijasida mushak to'qimalarining yo'qolishi, balki bunda fibrozning rivojlanishi bilan ham bog'liq bo'lib, ushbu mexanizmlar uzviy bog'liqdir. So'nggi yillarda yurak dekompensasiyasini tizimli subklinik yallig'lanishning faollashishi bilan bog'liq SYuE patogenezini tushuntirish uchun yangi immun-yallig'lanish konsepsiyasi ishlab chiqildi [13; 20; 113; 125]. Ushbu konsepsiyaga ko'ra, bizning an'anaviy tushunchamizdan tashqari, yallig'lanish oldi sitokinlar yurak etishmovchiligining (YuE) rivojlanishida va yurak faoliyatining yomonlashuvida muhim rol o'ynaydi. sitokin vositachiligidagi tizimli subklinik yallig'lanish endotelial disfunktsiya, antioksidant va oksidant omillar muvozanatining buzilishi xamda SYuE ning boshqa patologik jihatlari bilan bog'liqligi aniqlandi [21; 89]. Shu sababli, miokard remodellashishining rivojlanishida, ayniqsa, SYuE ning kechishida immun-yallig'lanish jarayonining roli yanada ko'rinadi [120; 122; 142]. TNF- α i IL-1 ishlab chiqarishning ko'payishi IL-6 ishlab chiqarishni kuchaytirib, bu kuchli immun-yallig'lanish xususiyatlariga ega sitokinlar kaskadini qo'zg'atib, ushbu sitokinlar o'zaro funksional va sinergetik faoliyatni namoyish etadi [21; 37; 43; 89]. CRP (C-reaktiv oqsil) SYuE da tizimli yallig'lanishning muhim belgisi bo'lib, ko'pincha yallig'lanishning o'tkir fazasi bilan bog'liq [56; 59; 65; 66]. IL-6 darajasi SYuE rivojlanishining ko'rsatkichi bo'lib xizmat kilib, o'tkir dekompensasiyada ko'payadi.

Binobarin, ushbu yallig'lanish oldi sitokin darajasi asosan SYuE ning aniq klinik ko'rinishlari bo'lgan bemorlarda diagnostik ahamiyatga egadir [58; 95].CRB (C-reaktiv oqsil) ham surunkali yurak etishmovchiligida (SYuE) tizimli yallig'lanishning muhim belgisidir [17].

O'tkir miokard infarkti (O'MI) tashxisi qo'yilgan bemorlarda surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) rivojlanishini yaxshiroq tushunish maqsadida miokard disfunktsiyasining turiga qarab SYuE rivojlanish qonuniyatlarini, diastolik disfunktsiya yoki sistolik va diastolik disfunktsiyaning kombinatsiyasini o'rganish muxim ahamiyat uyg'otib, tadqiqotning muhim yo'nalishi sanaladi xamdau yanada kengroq va batafsil tadqiqotlarni olib borishni talab qiladi.

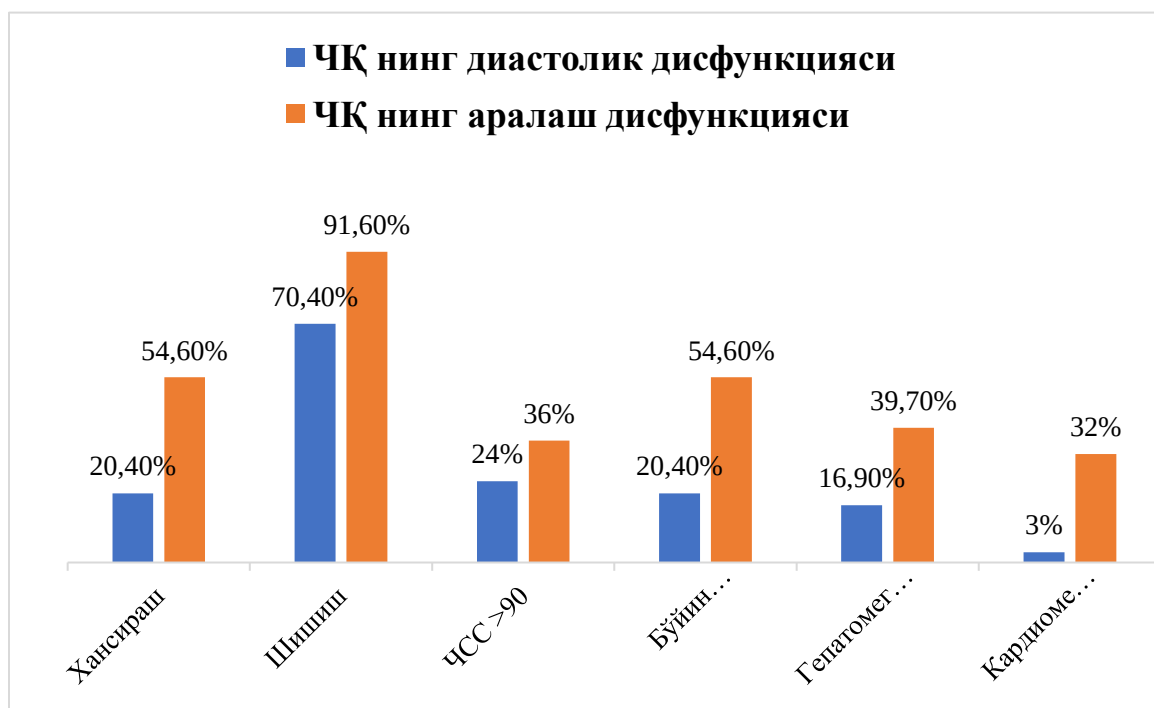
Shuning uchun biz miokard infarkti bilan kasallangan surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda gemodinamika holatini o'rgandik va miokard infarkti tashxisi qo'yilgan bemorlarda chap qorincha diastolik disfunktsiya va aralash sistolik-diastolik disfunktsiyasi belgilari aniqlanganda miokard remodellashishi paytida yallig'lanish belgilarining dinamik o'zgarishini o'rgandik. Qondagi CRB va yallig'lanish oldi sitokinlar (FNO- α , IL-1 β , IL-6) tarkibining sezilarli darajada oshishi SYuE rivojlanishining prognostik belgisi va ChQ ning yanada og'ir aralash sistolik-diastolik disfunktsiyasining qo'shilishi markyori sifatida ishlatilishi mumkin.

§2.2 Infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda yurak remodellashuvi, gemodinamika holati va miokardning strukturaviy va funksional holati

Miokard infarkti yoki miokardit kabi miokard jaroxatlanishidan kelib chiqqan chap qorincha (ChQ) sistolik disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda kardiomyositlar va ekstrasellyulyar matriksda o'zgarishlar ro'y berib, bu esa chap qorinchaning patologik remodellashishiga olib keladi. Bu ChQ bo'shlig'ining kengayishi, uning geometriyasining o'zgarishi (sharsimon) va qisqarish xususiyatining buzilishida namoyon bo'ladi. ChQ sistolik funksiyasining pasayishiga javoban pressor

tizimlarining tizimli faollashishi, shu jumladan simpatoadrenal tizim (SAT), renin-angeotenzin-aldosteron tizimi (RAAT), endotelin tizimi, vazopressin va sitokinlarning faollashuvi sodir bo'ladi. Renin-angeotenzin-aldosteron tizimi va simpatik nerv tizimining faollashishi alohida ahamiyatga ega.

Tadqiqotimizda biz miokard infarktini o'tqazgan surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) aniqlangan 112 bemorning klinik, laboratoriya va instrumental parametrlarni har tomonlama tahlil qildik. Chap qorincha (ChQ) diastolik disfunktsiyasi xamda diastolik va sistolik disfunktsiyaning kombinatsiyasi bo'lgan bemorlarga alohida e'tibor qaratildi. Tadqiqot Respublika shoshilinch tibbiy yordam markazining Buxoro filialining kardiologiya bo'limida o'tkazildi. Ushbu parametrlarni ikki guruh o'rtasida taqqoslab, biz miokard infarktidan keyin turli xil ChQ disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarning klinik profillaridagi farqlar va o'xshashliklar haqida tasavvurga ega bo'lishga intildik. Bemorlarning shikoyatlarini tahlil qilish va fizik tekshiruv o'tkazishda ChQ ning remodellashuvi kechgan bemorlarning ikkala guruhida ham nafas qisilishi, zaiflik, yurak tez urishi kabi umumiy simptomlar mavjudligi aniqlandi. Biroq, bu alomatlar ChQ diastolik disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarga nisbatan aralash ChQ disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda aniqroq namoyon bo'ldi. Bundan tashqari, ChQ diastolik disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarga nisbatan aralash ChQ disfunktsiyasi bo'lgan bemorlar guruhida oyoqlarning shishishi sezilarli darajada yuqori edi ($r < 0,05$). Aralash ChQ disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarni fizik tekshirish paytida ChQ diastolik disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarga nisbatan qon aylanishining ba'zi belgilari ko'proq kuzatilgan.



2.1-rasm. Infarktdan keyingi diastolik va aralash ChQ disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarning fizik tekshiruv ma'lumotlarini qiyosiy tahlil qilish ko'rsatkichlari.

Bu belgilarga o'pkada mayda pufakchali xirillash, bo'yin tomirlarining shishishi, kardiomegaliya, yurak tez urishi va hepatomegaliya kabilarni o'z ichiga oldi ($r < 0,05$). Ushbu ma'lumotlar aralash ChQ disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda yurak funksiyasi va qon aylanish holatining yanada yaqqol buzilishini ko'rsatadi (3.1-rasm).

2.1-jadval va 2.2-rasmda bemorlarning klinik holatini baholash to'g'risidagi ma'lumotlar ko'rsatilgan (6 daqiqalik yurish bilan test bo'yicha).

2.1-jadval

6 daqiqalik yurish testiga muvofiq infarktdan keyingi diastolik va aralash ChQ disfunktsiyasi aniqlangan SYuE bilan kasallangan bemorlarning klinik holatini baholash ($M \pm m$)

	I-guruh ChQning diastolik disfunktsiyasi n= 69(56,3%)	II -guruh ChQning aralash disfunktsiyasi n=43(43,7%)
--	--	---

6 daqiqalik yurish testi, m	$306,9 \pm 98,7$	$179 \pm 71,8^*$
------------------------------------	------------------	------------------

Chap qorinchaning aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlar yuklamalarga bo‘lgan chidamlilik sezilarli darajada past ekanligi aniqlanib, diastolik disfunktsiyali bemorlarga nisbatan ($306,9 \pm 98,7$ m) 6 daqiqalik yurish testida bosib o‘tilgan qisqa masofa ($179 \pm 71,8$ m) bundan dalolat beradi. Bundan tashqari, ChQ ning aralash disfunktsiyasi bo‘lgan bemorlar ShOKS shkalasi bo‘yicha yuqori ballga ega bo‘lib, bu ushbu guruhdagi bemorlarda SYuE klinik ko‘rinishlarining og‘irligini ko‘rsatadi. Ushbu ma’lumotlar diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarga nisbatan aralash ChQ disfunktsiyasi tashxisi ko‘yilgan bemorlarda yuklamalarga bo‘lgan chidamlilikning pastligi va simptomlarning og‘irligini ko‘rsatadi.



2.2-rasm. 6 daqiqalik yurish testiga muvofiq infarktdan keyingi diastolik va aralash ChQ disfunktsiyasi aniqlangan SYuE bilan kasallangan bemorlar klinik holatini baholash

Chap qorinchaning aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda ko‘pincha surunkali yurak etishmovchiligining III-IV funksional sinfi uchrasa, chap qorinchaning diastolik disfunktsiyasi bo‘lgan bemorlarda SYuE ning I-II funksional sinfi nisbatan yuqori uchragan.

2.2-jadval va 2.3-rasmda infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda miokard holati va uning faoliyati to‘g‘risida ma’lumotlar keltirilgan. Jadvalda bemorlarning ikki guruhi uchun natijalar ko‘rsatilgan (birinchi guruh ChQ

ning diastolik disfunktsiyasi bilan, ikkinchi gurux esa ChQ disfunktsiyasining aralash shakli bilan).

2.2-jadval

ChQ miokard disfunktsiyasi xususiyatlariga qarab infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda miokardning tarkibiy va funksional ko'rsatkichlari ChQ ($M \pm m$)

Ko'rsatkichlar	I-guruh ChQning diastolik disfunktsiyasi n= 69	II -guruh ChQning aralash disfunktsiyasi n=43
KDR, mm	$56,6 \pm 6,55$	$71,6 \pm 5,26^*$
KSR, mm	$40,5 \pm 6,81$	$58,4 \pm 9,23^*$
KDO, ml	$157,4 \pm 48,7$	$278,7 \pm 71,2^*$
KSO, ml	$80,1 \pm 23,4$	$179,1 \pm 46,2^*$
FV, %	$52,9 \pm 7,26$	$35,1 \pm 5,34^*$
MM, gr	$238,1 \pm 56,5$	$287,4 \pm 76,1^*$
OTS LJ	$0,46 \pm 0,2$	$0,36 \pm 0,11$
MS, din/sm^2	$229,5 \pm 63,8$	$288,3 \pm 67,5^*$
FV/MS	$0,24 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,04^*$

Izox: * -I-guruhning o'xshash ko'rsatkichidan sezilarli farq ($p < 0,05$)

2.2-jadvalda keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, ChQ ning aralash disfunktsiyasi aniqlangan II guruh bemorlarida sistolik va diastolik yurak funksiyasining yanada aniq buzilishlarini aniqlanib, bu esa yurak faoliyatining aralash disfunktsiyasi borligini ko'rsatadi. Bundan tashqari, ushbu bemorlarda surunkali yurak etishmovchiligining yuqori funksional sinfi mavjudligi aniqlandi. Ushbu ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, ChQ ning aralash disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda sistolik va diastolik funksiyalarning aniqroq buzilishlari mavjud bo'lib, bu SYuE og'irlik darajasi jihatidan aniqroq funksional buzilishlarga olib kelishi aniqlandi.

Xususan, ChQ ning aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda ChQ ning ko'rsatkichlari quyidagicha edi: KDR $71,6 \pm 5,26\text{mm}$, KSR $58,4 \pm 9,23\text{mm}$, KDO

278,7± 71,2 ml, KSO 179,1± 46,2 ml, bunda ChQ ning diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda ushbu ko'rsatkichlar quyidagicha edi: KDR 56,6 ± 6,55mm, KSR 40,5± 6,81 mm, KDO 157,4 ± 48,7ml, KSO 80,1± 23,4ml (2.3-rasm).

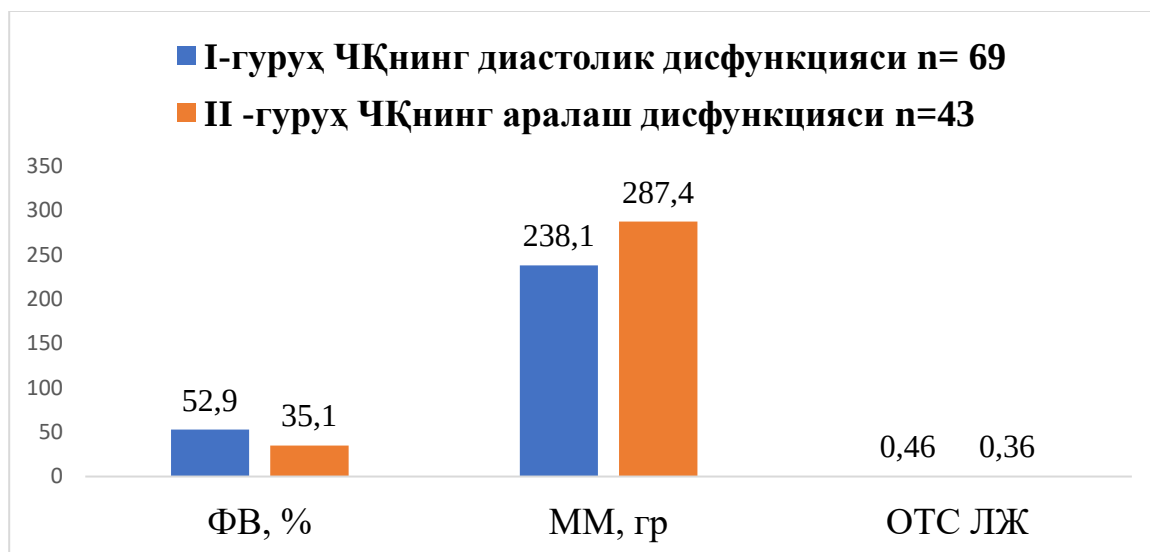


2.3-rasm. ChQ miokard disfunktsiyasi xususiyatlariga qarab infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlarda miokardning strukturaviy va funksional holati (ChQ ning sungi diastolik o'lchami (KDR), ChQ ning sungi sistolik o'lchami (KSR), ChQ ning sungi diastolik hajmi (KDO), ChQ ning sungi sistolik xajmi (KSO)).

ChQ miokard disfunktsiyasining turiga qarab bemorlar guruhlarida o'rtasida yurakni remodellashuvi va tizimli gemodinamikada sezilarli farqlar aniqlandi. Bu shuni ko'rsatadiki, disfunktsiyaning o'ziga xos turi yurakni remodellashuv jarayoniga va umumiy gemodinamik holatga ta'sir qiladi. Shunday qilib, miokard disfunktsiyasining turini o'rganish surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda yurakni remodellashuvi va tizimli gemodinamikaning asosiy mexanizmlari va klinik ko'rinishlarini tushunish uchun juda muhimdir.

Ikkala guruhda ham chap qorincha bo'shlig'ining yanada kengayishi va miokard massasining ko'payishi natijasida sistolik kuchlanishining kuchayishi kuzatildi (3.3-rasm). ChQ diastolik disfunktsiyasi aniqlangan birinchi guruh bemorlarida miokardning sistolik stressi normal qiymatlardan yuqori bo'lib, remodellashuv natijasida ChQ ning

aralash disfunktsiyasining rivojlanishi bilan bu ko'rsatkich tabiiy ravishda yanada oshganligi aniqlandi.



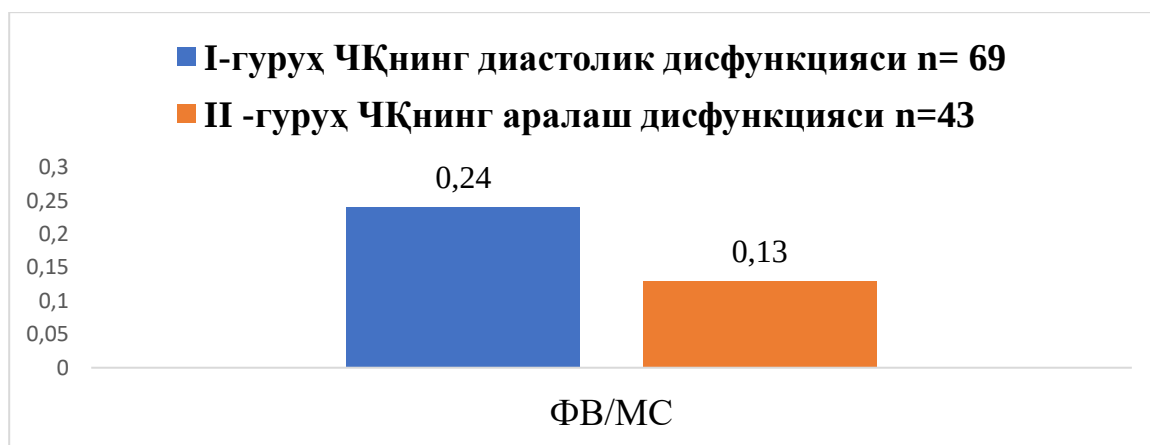
2.4-rasm. ChQ miokard disfunktsiyasi xususiyatlariga qarab infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlarda miokardning strukturaviy va funksional holati (ChQ ning qon otib berish fraksiyasi (FV), miokard massasi (MM), ChQ devorining nisbiy qalinligi (OTS LJ).

Chap qorinchaning aralash disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda chap qorincha qon otib berish fraksiyasida sezilarli pasayish kuzatilib, o'rtacha qiymati $35,1 \pm 5,34\%$ ni tashkil qildi. Bundan tashqari, ChQ ning diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda chap qorincha qon otib berish fraksiyasining pasayishi ahamiyatsiz bo'lib, ushbu guruhning aksariyat bemorlarida SYuE ning klinik belgilari mavjudligiga qaramay, normal diapazonda edi ($52,9 \pm 7,26\%$) (3.4-rasm).

Shuningdek, ChQ ning aralash diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda miokard massasi indeksi (MM) 287,4 gr ni, sistolik disfunktsiyada esa ushbu ko'rsatkich yaxshiroq bo'lib, 238,1 grni tashkil qildi, ChQ ning aralash diastolik disfunktsiyada chap qorinchaning devor qalinligi 0,36 mm ni, sistolik disfunktsiyada esa 0,46 mm ni tashkil qildi. ChQ disfunktsiyasi va remodellashuvi jarayonida miokard massasining oshish tendensiyasi mavjudligi aniqlandi. Bundan tashqari, ChQ ning aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda chap qorincha devor qalinligining nisbiy

indeksining pasayishi kuzatilib, bu chap qorinchaning ekssentrik gipertrofiyasining rivojlanishini ko'rsatdi.

Remodellashuv jarayonining rivojlanishi SYuEning og'irligi bilan bog'liq bo'lib, SYuE funksional sinfi past bo'lgan bemorlarda yuqori og'irlik darajaligi kuzatildi.



2.5-rasm. SYuE rivojlanishi va progressiyasida FV/MS ko'rsatgichlari dinamikasi.

Surunkali yurak etishmovchiligining klinik ko'rinishlari faqat chap qorincha disfunksiyasi bilan bog'liq bo'lmay, shuningdek, kompensasion mexanizmlarning faollashishiga, shu jumladan simpatik nerv tizimiga, RAAT tizimiga va yallig'lanishga qarshi sitokinlarning sintezini kuchayishiga bog'liq. Ushbu mexanizmlar tananing yurak etishmovchiligiga moslashishida muxim rol o'ynaydi, ammo shu bilan birga ular kasallikning rivojlanishiga va SYuE belgilarining yomonlashishiga hissa qo'shishi mumkin. Ushbu omillar SYuE patofiziologiyasi va holatning klinik ko'rinishini kuchaytirishi mumkin.

Bizning tadqiqotimizda chap qorincha kon otib berish fraksiyasi va SYuE ning klinik belgilari o'rtasida past darajadagi korrelyatsiya mavjudligi aniqlandi. Chap qorincha (LJ) ning ma'lum bir geometriyasi uchun global sistolik funksiya va yuklama sinov orasidagi munosabatni yanada baholash uchun biz FV/MS indeksini hisobladik. Ushbu ko'rsatkich yurakning global sistolik funksiyasining sinov paytida qo'llaniladigan yuklamaga adekvatlik darajasini aks ettiradi. Bizning natijalarimiz

SYuE rivojlanishi va progressiyasida FV/MS indeksining sezilarli pasayishi aniqlanib, bu shuni ko'rsatadiki, kasallik og'irlashib borishi bilan yurakning yuklama sinoviga etarli darajada javob berish qobiliyati pasayib, bu sistolik funksiyaning yomonlashishini ko'rsatadi (2.2-jadval, 2.5-rasm).

O'tkazilgan tadqiqot natijalari yurak remodellashuvi, chap qorincha disfunktsiyasi va infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarning qonida yallig'lanish oldi sitokinlar darajasining oshishi o'rtasidagi munosabatni tasdiqlaydi. Ushbu ko'rsatgichlar mazkur holatning rivojlanishi va progressiyasida yallig'lanish jarayonining mumkin bo'lgan rolini ko'rsatadi. Yuqorida ta'kidlab o'tilgan ma'lumotlar yallig'lanish jarayonlari bilan bog'liq mexanizmlarni va infarktdan keyingi yurak tuzilishi va faoliyatiga ta'sirini tushunish muhimligini ta'kidlaydilar. Bu davolashda yangi yondashuvlarni ishlab chiqishga yordam berib, infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlar uchun prognozni yaxshilaydi. Aniqlangan munosabatlar ushbu holatning patofiziologiyasi asosidagi murakkab mexanizmlarni tushunishimizga yordam beradi.

Xulosa qilinganda, ushbu tadqiqot natijalari infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda ChQning remodellashuvi va immunitet faollashishi o'rtasidagi bevosita bog'liqlikni ko'rsatadi.

Chap qorincha remodellashuvi natijasida kelib chiqqan aralash sistolik-diastolik miokard disfunktsiyasining rivojlanishi qon zardobida yallig'lanish oldi sitokinlar va yuqori sezgir C-reaktiv oqsil darajasining sezilarli darajada oshishi bilan birga keladi. Ushbu ma'lumotlar immunitet tizimining faollashishi va tizimli yallig'lanish chap qorinchani remodellashish jarayonida va infarktdan keyingi yurak etishmovchiligining rivojlanishida asosiy rol o'ynashini ko'rsatadi. Bu mazkur holatning patogenezaida immun mexanizmlar va yallig'lanish jarayonlarining ahamiyatini ta'kidlaydi. Ushbu natijalar infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda yallig'lanishni kamaytirish va natijalarni yaxshilashga qaratilgan yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqishga yordam berishi mumkin. Ushbu sohadagi keyingi

tadqiqotlar infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda ChQning remodellashuv rivojlanishini yumshatish va natijalarini yaxshilash uchun immunitet reaksiyasini modulyatsiya qilish va yallig‘lanishni kamaytirishga qaratilgan potensial terapevtik yondashuvlarni aniqlashga yordam beradi.

Shuning uchun infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi rivojlangan bemorlarni davolashning o‘zgartirilgan kompleks dasturini ishlab chiqishda biz uning murakkab ko‘pkomponentli patogenezig, miokardni remodellashuvi va rivojlanishining funksional va immun-yallig‘lanish asoslariga xamda o‘tkir miokard infarkti bilan kasallangan bemorlarda ChQ miokard disfunksiyasining rivojlanishiga alohida e’tibor qaratdik.

III.BOB. IMMUN TIZIMI KO'RSATKICHLARINING INFARKTDAN KEYINGI SURUNKALI YURAK ETISHMOVCHILIGI NOXUSH KECHISH BELGISI SIFATIDA AHAMIYATI VA DORI-DARMONLAR BILAN KORREGIRLASH IMKONIYATI

§3.1 Infarktdan keyingi yurak disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda yallig'lanishga xos sitokinlari faollashuvining yurak etishmovchiligi patogenezig ta'sirini baholash.

Bugungi kunga qadar surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) patogenezi kardiologiya, endokrinologiya, immunologiya va molekulyar tibbiyotdagi zamonaviy nazariyalarni hisobga olgan holda o'rganilmoqda [47; 52; 72; 74; 81].

Kardiologiya, endokrinologiya, immunologiya va molekulyar tibbiyotdagi zamonaviy tushunchalarga ko'ra [59; 65; 66], surunkali yurak etishmovchiligining patogenezi sitokin tizimining faollashishi bilan bog'liqdir [56].

Yallig'lanish oldi sitokinlari organizmning immun va yallig'lanish reaksiyasida muhim rol o'ynaydi. Ular yurak-qon tomir tizimiga ta'sir qilishi va turli mexanizmlar orqali surunkali yurak etishmovchiligining rivojlanishi xamda progressiyasiga hissa qo'shishi mumkin. Ushbu sitokinlar yurakning qisqarish funksiyasiga salbiy ta'sir ko'rsatishi, oqsil sintezining stimulyatsiyasi, kapillyar o'tkazuvchanligini oshirishi va miokard gipertrofiyasiga hissa qo'shishi mumkin. Shuningdek, ular chap qorinchaning remodellashuv jarayonlarida ishtirok etib, uning hajmi va shaklidagi o'zgarishlariga olib keladi. [1; 44; 50]. IL-1 β va TNF- α yallig'lanish jarayonlarining muhim mediatorlaridan biri sanalib, TNF- α turli xil hujayralarda, shu jumladan kardiomyositlar va qon tomir endotelial hujayralarda mavjud bo'lgan membrana reseptorlari bilan o'zaro ta'sir orqali biologik faolligini namoyish qiladi. Ushbu sitokin ham tizimli, ham mahalliy ta'sirga ega bo'lib, yurak mushagining patologiyasida muhim rol o'ynashi mumkin [19]. TNF- α endoteliositlarga ta'sir ko'rsatib, ular membranalarining elektr potensialini o'zgartiradi, IL-6 sintezini oshiradi, S- protein faolligini kamaytirib,

trombositlarni faollashtirish omilining xamda prokoagulyantlik faoliyatini oshiradi. Bundan tashqari, TNF- α ni miokard devorida diastolik kuchlanish mavjud bo'lganda kardiomyositlar o'zlari ishlab chiqarishi mumkin bo'lib, uning darajasi chap qorinchada so'ngi diastolik bosimning oshishi bilan ham ortadi. [10; 60]. SYuE patogenezi "sitokin" modeli neyrohumoral nazariyaga qarama-qarshi bo'lmay, yurak etishmovchiligining rivojlanishi mexanizmlari haqidagi tushunchamizni to'ldiradi va dekompensatsiyali bemorlarni davolashni yaxshilash uchun yangi perspektivalarni ochadi. Yallig'lanish oldi sitokirlarning yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanishi va progressiyasidagi rolini o'rganishga bag'ishlangan keyingi tadqiqotlar ularning patogenezi mexanizmlarini aniqlashtirishga yordam beradi. Bu, o'z navbatida, ularning organizmga kompleks ta'sirini tushunishga olib kelib, yangi samarali va xavfsiz o'ziga xos preparatlarni ishlab chiqishga yordam beradi [35; 62; 118].

§3.2 Infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi rivojlanishi va progressiyasida yallig'lanish markyorlari, S-reaktiv oqsil va yallig'lanishga xos sitokirlarining roli.

Tadqiqotimizda biz ilgari o'tkir miokard infarktini o'tqazgan xamda Nyu-York kardiologiya Assosiasiyasining (NYHA) funksional tasnifi bo'yicha surunkali yurak etishmovchiligi tashxisi qo'yilgan 60 bemorni ko'rikdan o'tqazdik. Biz yallig'lanish oldi sitokirlari, shu jumladan TNF- α , interleukin 1 β va interleukin 6 darajasini periferik vena qonidagi miqdorini o'lchashga e'tibor qaratdik. Ushbu sitokirlar tahlil qilinganda, biz ularning surunkali yurak etishmovchiligining rivojlanishi va progressiyasidagi potensial rolini o'rganishga harakat qildik. Tadqiqot kasallikning patogenezi haqida qimmatli ma'lumotlarni taqdim etishga va yangi xamda samarali maqsadli terapiyani rivojlantirishga hissa qo'shishga qaratilgan edi.

Xususan, SYuE ning I funksional sinfga 18 bemor, SYuE ning II funksional sinfga 24 bemor, SYuE ning III funksional sinfga 11 bemor xamda SYuE ning IV

funksional sinfga 7 bemor kiritilgan. Natijalarni taqqoslash uchun tadqiqotga yurak etishmovchiligi aniqlanmagan 20 kishidan iborat nazorat guruhi kiritilgan. Nazorat guruhi jins va yosh taqsimoti bo'yicha tadqiqot guruhiga mos kelishi uchun tanlab olindi. Ushbu yondashuv guruhlar o'rtasida ishonchli taqqoslashni ta'minlab, tadqiqot natijalarining ishonchliligini oshiradi. Olingan natijalarning ma'lumotiga ko'ra, surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan guruh bemorlarning barchasida nazorat guruhi bilan solishtirganda, TNF- α , IL-1 β i IL-6, shuningdek C-reaktiv oqsil (CRO) konsentrasiyalari yuqori darajada ekanligini aniqlandi ($p < 0,01$). Surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda CRO ning individual qiymatlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, SYuE ning I funksional sinfga kirgan bemorlar guruhida CRO darajasi 1,7 mg/l dan 15,4 mg/l gacha, o'rtacha $5,8 \pm 0,92$ mg/l qiymatini tashkil qildi. Surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda TNF- α darajasi 24.8 pg/ml dan 636.7 pg/ml gacha, o'rtacha $5177,9 \pm 35,7$ pg/ml qiymatini tashkil qildi. IL-1-ning konsentrasiyasi ham sezilarli darajada yuqori bo'lib, 14,8 pg/ml dan 967,2 pg/ml gacha, o'rtacha $178,4 \pm 35,3$ pg/ml qiymatini tashkil qildi. Bundan tashqari, IL-6 darajasi 45,2 pg/ml dan 348,2 pg / ml gacha yuqori ekanligi aniqlanib, o'rtacha $163,1 \pm 32,2$ pg / ml qiymatni tashkil etdi. Ushbu natijalar surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda tizimli yallig'lanish va immunitet faollashuvining mavjudligini ko'rsatib, yallig'lanish oldi sitokinlar va CRO darajasining yuqoriligi bundan dalolat beradi (3.1-jadval).

3.1-jadval

Infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlarda yallig'lanish markerlarining o'rtacha miqdori ($M \pm SD$)

Tekshirilgan shaxslar	Yallig'lanish markerlari			
	SRB, mg/l, n = 39	TNF- α , pg/ml n = 45	IL-6, pg/ml n = 42	IL-1 β , pg/ml n = 39
SYuE aniqlangan bemorlar	$5,8 \pm 0,92^*$	$177,9 \pm 35,7^*$	$163,1 \pm 32,2^*$	$178,4 \pm 35,3^*$

Sogʻlom guruh n=21	1,2±0,29	37,1±13,7	49,6±7,3	26,2±5,4
-----------------------	----------	-----------	----------	----------

Izox: *- r <0,01 nazorat guruhiga nisbatan

Tadqiqot natijalari surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda sitokin tizimida va C-reaktiv oqsil (CRO) darajasida sezilarli oʻzgarishlarni koʻrsatib, bu yalligʻlanish faolligining oshishini koʻrsatadi. CRO konsentrasiyasi sogʻlom odamlarga nisbatan 5,2 barobar yuqori ekanligi aniqlandi. TNF- α darajasi 4,9 baravar, interleykina-1 β darajasi 7 barobarga, IL-6 darajasi 3,2 barobar yuqori darajada ekanligi aniqlanib, 163,1±32,2 pg/ml ni tashkil qildi (sogʻlom odamda 49,6±7,3 pg/ml).

Ushbu natijalar surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda yalligʻlanish jarayoni va sitokin tizimining faollashuvini koʻrsatadi. Ushbu natijalar surunkali yurak etishmovchiligi bilan bogʻliq boʻlgan yalligʻlanish holatini va immunitetning buzilishini taʼkidlaydi.

Surunkali yurak etishmovchiligida, bemorlarda C-reaktiv oqsil (CRO) va yalligʻlanish oldi sitokinnlarning yuqori darajasi bilan ifodalangan yalligʻlanish jarayonlarining faollashishi endotelial disfunksiya va periferik toʻqimalarda gipoksiya bilan bogʻliq boʻlishi mumkin.

3.1-jadval

Infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlar funksional sinfiga qarab SRO va yalligʻlanishga xos sitokinnlarning tarkibi (M±SD)

SYuE FS	Yalligʻlanish markerlari			
	SRO, mg/l	TNF- α , pg/ml	IL-6,pg/ml	IL-1 β ,pg/ml
SYuE I FS	3,5±5,7* n = 18	129,1±20,9* n =10	106,1±20,7* n = 7	127,2±41,1* n = 7
SYuE II FS	6,4±2,8 ^{oo} * n = 22	186,1±24,4* n = 20	131,1±18,8* n = 24	137,1±29,2 n = 16
SYuE III FS	5,8±0,8 ^{oo} * n = 11	201,9±27,9* n = 9	164,1±29,3* n = 11	337,8±61,1 ^{oo} * n = 11

SYuE IV FS	6,3±2,4 ^{oo*} n = 7	171,8,±23,6* n = 6	99,4±24,8* n = 3	399,2±72,9 ^{oo*} n = 5
Norma	1,2±0,29	37,1±13,7	49,6±7,3	26,2±5,4

Izoh: *-r<0,01 nazorat guruhi bilan solishtirganda ^{oo} r<0,05 – SYuE I va II FS bemorlarga nisbatan.

To‘qimalarning kislorod bilan ta’minlanmaganligi sababli qon tomir endotelial funksiyasining buzilishi va gipoksiya bilan tavsiflangan endotelial disfunktsiya yallig‘lanish reaksiyasini faollashtirishga va sitokinlarni ishlab chiqarishni ko‘payishiga olib keladi. Endotelial disfunktsiya qon tomirlarning o‘tkazuvchanligini oshiishga, leykositlarning adgeziyasiga hamda trombositlar agregasiyasiga hissa qo‘shib, yallig‘lanish jarayonini keltirib chiqaradi. Boshqa tomondan, gipoksiya yallig‘lanish oldi sitokinlarning chiqarilishini oshirib, yallig‘lanish bilan bog‘liq signal yo‘llarini faollashtirishi va to‘qimalarning shikastlanishi xamda disfunktsiyasiga olib kelishi mumkin.

Tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, C-reaktiv oqsil (CRO) va yallig‘lanish oldi sitokinlar darajasi surunkali yurak etishmovchiligining og‘irlik darajasiga qarab farqlanadi. SYuE ning I funksional sinfi bemorlarda CRO darajasining oshishi aniqlanib, 1,6 mg/l dan 8,4 mg/l gacha, o‘rtacha qiymati 3,5±5,7 pg/l ni tashkil qildi. CRO ning ushbu yuqori ko‘rsatgichlari nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan muhim edi (r<0,05). Shunday qilib, keltirilgan natijalar shuni ko‘rsatdiki, SYuE ning dastlabki bosqichlarida tizimli yallig‘lanish mavjudligini ko‘rsatib, CRO darajasining oshishi bilan tasdiqlanadi (4.1-jadval).

SYuE ning II FS bemorlarda C-reaktiv oqsil (CRO) 0.8 dan 13.9 mg/l oralig‘ida yuqori darajaliligi aniqlanib, o‘rtacha qiymati 6,4±2,8 mg/l ni tashkil qildi. CRO ning ushbu o‘rtacha darajasi sog‘lom shaxslardan ham, SYuE ning I FS bemorlardan ham sezilarli darajada farq qildi (r<0.01). SYuE ning III va IV FS bemorlarda CRO darajasi 1,5 dan 17,1 mg/l gacha, o‘rtacha qiymatlari mos ravishda 5,8±0,8 mg/l va 6,3±2,4 mg/l ni tashkil qildi. Ushbu ko‘rsatgichlar nazorat guruhidan ham, SYuE ning I FS

bemorlardan ham sezilarli darajada farq qildi ($p < 0,001$). Yurak etishmovchiligining turli funksional sinflarida CRO darajasini taqqoslash SYuE ning II FS bemorlarda shunga o'xshash o'sishni va SYuE ning yanada og'ir kechishini ko'rsatdi. Shunisi qiziqki, CRO darajasining oshishi hatto SYuE ning I FS bemorlarda ham kuzatilib, maksimal o'sish SYuE ning II va III FS bemorlarda bemorlarda kuzatilgan. Ushbu ma'lumotlar SYuE ning erta bosqichlardan boshlab CRO darajasining progressiv o'sishini ko'rsatadi. SYuE aniqlangan bemorlarda TNF- α yallig'lanish oldi sitokini darajasi ham ko'tarilganligi aniqlandi. SYuE ning I FS bemorlarda TNF- α darajasi 42,5 pg/ml dan 343,9 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $129,1 \pm 20,9$ pg/ml ni tashkil qilib, nazorat guruhidan nisbatan statistik jihatdan yuqori darajada ekanligi aniqlandi ($p < 0,01$). SYuE ning II FS bemorlarda TNF- α darajasi 49.9 pg/ml dan 483.9 pg/ml oralig'ida, o'rtacha qiymati $186,1 \pm 24,4$ pg/ml ni tashkil qilib, ushbu o'rtacha darajasi sog'lom shaxslardan ham, SYuE ning I FS bemorlardan ham sezilarli darajada farq qildi ($p < 0,05$). SYuE ning III FS bemorlarda TNF- α darajasi eng yuqori bo'lib, 78.9 pg/ml dan 681.3 pg/ml oralig'ida, o'rtacha qiymati $201,9 \pm 27,9$ pg/ml ni tashkil qildi. SYuE ning IV FS bemorlarda TNF- α darajasi ham nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada oshganligi aniqlanib, 17,9 pg/ml dan 317,3 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $171,8 \pm 23,6$ pg/ml ni tashkil qildi. Ushbu darajalar statistik jihatdan nazorat guruhiga qaraganda ancha yuqori bo'lsa-da ($r < 0,01$), ular SYuE ning II va III FS bemorlarning darajalariga nisbatan biroz pastroq edi.

Surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda IL-6 darajasini tahlil qilishda quyidagi o'zgarishlar aniqlandi. SYuE ning I FS bemorlarda IL-6 darajasi 44.1 pg/ml dan 178.9 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $106,1 \pm 20,7$ pg/ml ni tashkil qildi ($r < 0,01$ nazorat guruhiga nisbatan). SYuE ning II FS bemorlarda IL-6 darajasi oldingi guruhga nisbatan o'sishi kuzatilib, 41.0 pg/ml dan 299.4 pg / ml gacha, o'rtacha qiymati $131 \pm 18,8$ pg/ml ni tashkil qildi. SYuE ning III FS bemorlarda IL-6 darajasi, ahamiyatsiz bo'lsa ham, nisbatan o'sishi kuzatilib, 63.1 pg/ml dan 317.4 pg / ml gacha, o'rtacha qiymati $164,1 \pm 29,3$ pg/ml ni tashkil qildi ($r < 0,01$ nazorat guruhiga nisbatan).

SYuE ning IV FSbemorlar guruhida oldingi guruhlarga nisbatan IL-6 darajasining pasayishi kuzatilib, o'rtacha qiymati $99,4 \pm 24,8$ pg/ml ni tashkil qildi ($r < 0.01$ nazorat guruhiga nisbatan).

Shuni ta'kidlash kerakki, SYuE ning IV FS guruhidagi kuzatuvlar sonining cheklanganligi yakuniy xulosalar chiqarishga imkon bermaydi. Umuman olganda, SYuE ning II va III FS bemorlarda IL-6 ning yuqori darajasi kuzatilib, SYuE ning IV FSbemorlarda jsa biroz pasaishi kuzatildi. Surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda IL-1 β darajasini tahlil qilishda quyidagi natijalarga erishildi.

SYuE ning I FS bemorlarda IL-1 β darajasi 89.2 pg/ml dan 187.7 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $127,2 \pm 41,1$ pg/ml ni tashkil qilib, nazorat guruhidan nisbatan statistik jihatdan yuqori darajada ekanligi aniqlandi ($p < 0,01$). SYuE ning II FS bemorlarda IL-1 β darajasi 30.1 pg/ml dan 298.1 pg/ml oralig'ida, o'rtacha qiymati $137,1 \pm 29,2$ pg/ml ni tashkil qildi. Ushbu guruh va nazorat guruhi o'rtasidagi farq sezilarli bo'lsa-da, statistik jihatdan ahamiyatsiz edi. SYuE ning III FS bemorlarda IL-1 β darajasi yuqori bo'lib, 61.2 pg/ml dan 792.7 pg/ml oralig'ida, o'rtacha qiymati $337,8 \pm 61,1$ pg/ml ni tashkil qildi. SYuE ning IV FS bemorlarda IL-1 β darajasi eng yuqori darajada ekanligi aniqlanib, 146,3 pg/ml dan 917,7 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $399,2 \pm 72,9$ pg/ml ni tashkil qildi ($r < 0.01$ nazorat guruhiga va $r < 0.01$ oldingi guruhlarga nisbatan). Shunday qilib, SYuE ning I FS guruh bemorlaridan boshlab IL-1 β ortishi kuzatildi.

Yurak etishmovchiligining funksional sinflari bo'yicha yallig'lanish belgilarining dinamikasini tahlil qilganda, kasallikning rivojlanishi bilan C-reaktiv oqsil (CRO) miqdori ortishi aniqlandi. SYuE ning I FS guruhda CRO tarkibi 2,9 barobar, SYuE ning II, III, IV FS esa nazorat guruhiga nisbatan 4,8 - 5,3 barobar ortishi kuzatildi. Bu SYuE ning II FS dan boshlab kasallikning terminal bosqichiga qadar davom etadigan yallig'lanish jarayonlarining progressiv o'sishini ko'rsatdi. O'sma nekrozi faktori- α (FNO- α .), interleykin-6 (IL-6) va interleykin-1 β (IL-1 β) kabi yallig'lanish oldi sitokinlar darajasi xam SYuE ning I FS dan boshlab o'sishi kuzatildi.

FNO- α va IL-6 uchun ushbu progressiya III FK kadar o'sib, I va II FS da nisbatan kamroq darajada kuzatildi. IL-1-ning miqdori, aksincha, yurak etishmovchiligining kuchayishi bilan ortib, SYuE ning IV FS bemorlarda maksimal qiymatlarga etishi aniqlandi. Shunday qilib, natijalar tahlili shuni ko'rsatdiki, yallig'lanish belgilari surunkali yurak etishmovchiligining rivojlanishi bilan asta-sekin o'sib boradi va bu jarayon kasallikning barcha bosqichlarida kuzatiladi. Tadqiqot ChQ ning remodellashuvi patogenezi va SYuE rivojlanishida TNF- α , IL-1 β i IL-6 gipersitokinemiyasining salbiy ta'siri aniqlandi.

§3.3. Infarktdan keyingi surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda ChK diastolik va aralash (sistolik va diastolik) disfunktsiyasi turiga qarab SRO va yallig'lanishga xos sitokinlar miqdori

Tadqiqotimiz davomida, biz infarktdan keyingi kardioskleroz fonida SYuE aniqlangan bemorlarda C-reaktiv oqsil (CRO) va o'sma nekrozi faktori (FNO- α), interleykin-1 β (IL-1 β) va interleykin-6 (IL-6) kabi yallig'lanish oldi sitokinlarini o'rganishga e'tibor qaratdik. Bunda ChQ diastolik va aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda ushbu parametrlarni o'rganishga alohida e'tibor qaratdik. Ushbu yallig'lanish markerlarining dinamikasini tahlil qilish uchun tadqiqotga kiritilgan bemorlarning umumiy soni 53 kishini tashkil etdi. Tadqiqotimiz 4 oydan ortik vaqt oraliq'ida miokard infarktini boshidan o'tqazan 53 nafar bemorlarni o'z ichiga oldi. Barcha bemorlar RShTYoIAM ning Buxoro filialida davolandi. Tadqiqot ishtirokchilarining yoshi 41 yoshdan 70 yoshgacha, o'rtacha yoshi $53,6 \pm 10,7$ yoshni tashkil etdi. Ishtirokchilar orasida 43 nafar erkak (81,1%) va 10 nafar ayol (18,9%) jinsiga mansub bemorlardan tashkil topgan edi. Bemorlarning miokard infarktining oldingi lokalizatsiyasi 71,7% da, pastki va lateral lokalizatsiyasi esa mos ravishda 22,6% va 5,7% xollarda kuzatilgan. EKG da Q tishchasi mavjudligini ko'rsatuvchi Q-MI 27 bemorda (50,9%) aniqlanib, shundan 23 nafarida (43,4%) transmural jaroxatlanish

aniqlandi. Qolgan 26 bemorda (49,1%) EKGda Q tishlari aniqlanmagan MI klinik tasviri kuzatildi.

Tadqiqotimiz 4 oydan ortik vaqt oralig'ida miokard infarktini boshidan o'tqazan 53 nafar bemorlarni o'z ichiga olib, ulardan 42 nafar bemorda (79,2%) O'MI birinchi marta, 7 nafar (13,2%) bemorda ikkinchi marta va 4 nafar bemorda (7,5%) ikkinchi martadan ortiq O'MI ni boshidan o'tqazishdi. Nostabil stenokardiya xuruji 15 nafar bemorda (28,3%) O'MI oldin aniqlangan. Chap qorinchaning sistolik funksiyasi qon otib berish fraksiyasining (FV) ko'rsatgichi bilan baholandi. 25 nafar bemorda qon otib berish fraksiyasi 40% dan pastligi, 13 bemorda - 41% dan 50% gacha va 15 bemorda - 50% dan ortiq darajada ekanligi aniqlanib, qon otib berish fraksiyasining o'rtacha qiymati $48 \pm 12\%$ ni tashkil qildi.

Surunkali yurak etishmovchiligining funksional sinfini tasniflash uchun biz Nyu-York yurak assosiasiyasi (NYHA) tizimini 6 daqiqalik yurish testi bilan birgalikda ishlatdik. Ushbu usullar jismoniy faoliyatni cheklash darajasini aniqlashga va bemorlarning funksional imkoniyatlarini baholashga imkon berdi. 6 daqiqalik yurish testi bemorlarning belgilangan vaqt davomida bosib o'tgan masofasi haqida ma'lumot berdi. 9 nafar bemorda (16,9%) SYuE ning I FC, 22 bemorda (41,5%) SYuE ning II FC, 19 bemorda (35,8%) SYuE ning III FC va 3 bemorda (5,7%) SYuE ning IV FC aniqlangan. Nazorat guruhi sifatida o'rtacha $48,7 \pm 7,1$ yoshdagi 21 nafar odamlar tanlab olinib, to'liq klinik, laboratoriya va instrumental tekshiruvdan so'ng yurak-qon tomir tizimi kasalliklari aniqlanmagan shartli ravishda sog'lom guruhni tashkil qildi.

Yallig'lanish jarayonining faolligini baholash uchun biz C-reaktiv oqsil darajasidan foydalandik. sitokinlarning yallig'lanishdagi ishtirokini o'rganish uchun biz "Proteinovy kontur" (Sankt-Peterburg) MChJ sinov tizimlaridan foydalangan holda qattiq fazali immunoferment usuli yordamida bemorar plazmasi tarkibida TNF- α , IL-1 β i IL-6 ni darajasini o'rgandik. Tadqiqot natijalariga ko'ra, chap qorinchaning

diastolik va aralash sistolik-diastolik miokard disfunksiyasi aniqlangan bemorlarda nazorat

guruhiga nisbatan CRO (C-reaktiv oqsil) darajasi oshganligi aniqlanib, mos ravishda $6,5 \pm 0,21$ va $4,7 \pm 1,04$ mg/l ni tashkil etdi.

Bundan tashqari, chap qorinchaning diastolik va aralash sistolik-diastolik miokard disfunksiyasi aniqlangan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan TNF- α darajasi oshganligi aniqlanib, mos ravishda $189,4 \pm 49,1$ va $298,7 \pm 87,1$ pg/ml ni tashkil etdi. TNF- α darajasi chap qorincha disfunksiyasining turli xil kurinishlaridagi bemorlarning ikkala guruh o'rtasida xam sezilarli farq qilishi aniqlandi (3.2-jadval).

3.2-jadval

Infarktdan keyingi SYuE bilan kasallangan bemorlarda miokard disfunksiyasi xususiyatlariga qarab SRO va yallig'lanishga xos sitokinlar miqdori

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruhi	ChQ miokard disfunksiyasi	
		Diastolik	Aralash
SRO, mg/l	$1,2 \pm 0,29$ $n = 21$	$6,4 \pm 0,21^*$ $n = 27$	$4,7 \pm 1,04^*$ $n = 12$
IL-1 β , pg/ml	$26,2 \pm 5,5$ $n = 21$	$229,7 \pm 51,2^*$ $n = 26$	$378,8 \pm 81,9''$ $n = 26$
IL-6	$49,6 \pm 7,3$ $n = 21$	$164,0 \pm 42,1^*$ $n = 21$	$179,7 \pm 63,1''^*$ $n = 20$
TNF α , pg/ml	$37,1 \pm 13,7$ $n = 21$	$189,4 \pm 49,1^*$ $n = 25$	$298,7 \pm 87,1''^*$ $n = 26$

Izox: * $r < 0,01$ nazorat guruhiga nisbatan " $r < 0,05$ yurak disfunksiyasi aniqlangan guruhlarini o'zaro taqqoslashga nisbatan.

Yurak etishmovchiligida yallig'lanishga xos sitokinlar yurak-qon tomir tizimiga turli xil salbiy ta'sir ko'rsatib, ushbu salbiy oqibatlariga yurak funksiyasining pasayishi, yurak to'qimalarining remodellashuvi, qon tomirlari dilatasiyasining buzilishi xamda hujayralar o'lim darajasining ko'payishini misol qilib keltirish mumkin. Bundan tashqari, ushbu sitokinlar gipertrofiyani keltirib chiqarishi va yurak mushagining umumiy shikastlanishiga olib kelishi mumkin. Shunday qilib, yurak kameralarining

kengayishi, yurak devorlarining kuchlanishining ko'payishi va periferiyada to'qima gipoksiyasining paydo bo'lishi natijasida miokard to'kimasining shikastlanishi sitokinlarning ishlab chiqarilishiga olib keladi.

Yurak chap qorincha diastolik disfunktsiyasi kuzatilgan bemorlarda C-reaktiv oqsil (CRO) va o'sma nekroz omili- α (TNF α), interleykin 1 β (IL-1 β) va interleykin 6 (IL-6) kabi yallig'lanish oldi sitokinlari darajasining statistik oshishi kuzatildi. Bundan tashqari, diastolik disfunktsiyaga sistolik disfunktsiya xam ko'shilganda, ushbu sitokinlarining statistik jixatdan yana xam baland ko'rsatkichlargacha oshishi aniqlandi.

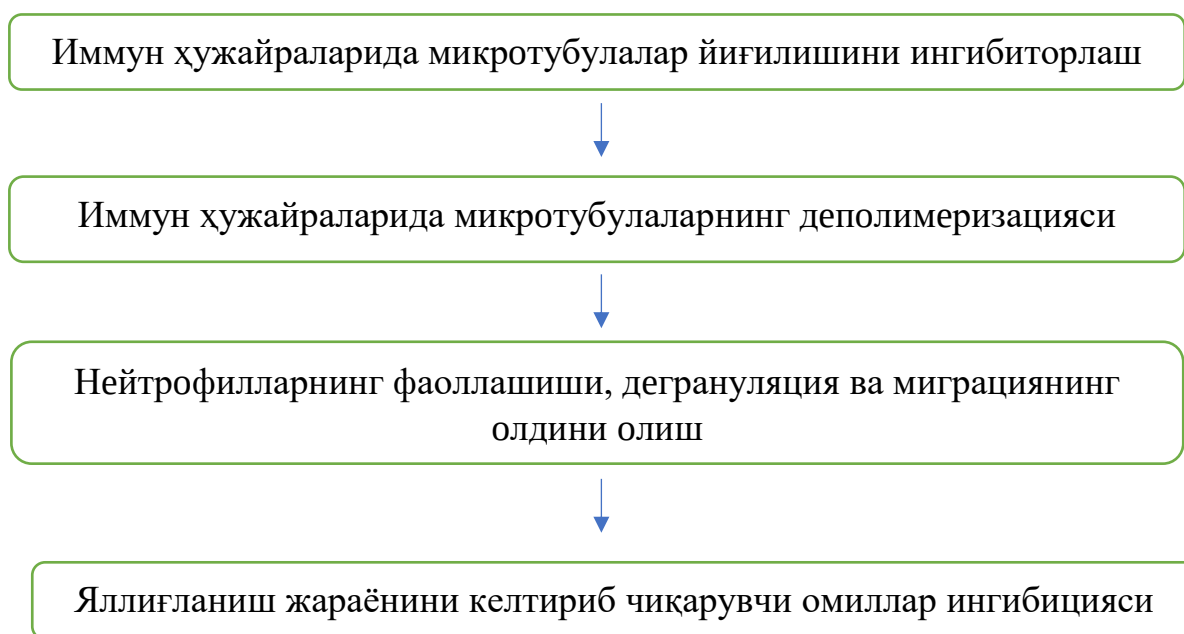
Shu munosabat bilan, CRO, TNF α , IL-1 β va IL-6 ko'rsatkichlarining ko'payishi takroriy koronar asoratlar rivojlanish xavfining sezgir prognostik belgisi sifatida ishlatilib, shu tarzda kompleks profilaktika choralarini o'z vaqtida boshlanishi ikkilamchi profilaktika choralarini ta'minlash uchun ishlatilishi mumkin.

IV.BOB. INFARKTDAN KEYINGI SURUNKALI YURAK ETISHMOVCHILIGI ANIQLANGAN BEMORLARDA KOLXITSIN VA PENTOKSIFILLINNI IMMUN-YALLIG‘LANISH KO‘RSATGICHLARIGA VA KLINIK- FUNKSIONAL HOLATIGA TA’SIRI.

§4.1. Infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda standart davolashga kolxitsin va pentoksifillin qo‘shilishi bilan o‘zgartirilgan yallig‘lanishga qarshi, immunokorrektiv kompleks terapiyaning xususiyatlari.

SYuE patogenezida yallig‘lanish jarayonlarini faollashishi muxim rol o‘ynab, xujayra apoptozi, disfunktsiya va fibroz kabi jarayonlarni og‘irlashtiradi [16; 22]. Bunday bemorlarni davolashda yallig‘lanishga qarshi dorilarni ko‘llashning potensial samaradorligi haqidagi nazariyalarning paydo bo‘lishiga olib keldi . Yallig‘lanish yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanishining asosiy sabablardan hisoblanuvchi tizimli aterotromboz rivojlanishida muhim rol o‘ynaydi. Aterosklerotik blyajka mavjudligida neytrofillar faollashishi mumkin bo‘lib, aktiv yallig‘lanish reaksiyasiga olib keladi. Ushbu jarayon aterosklerotik blyajka beqarorligini tezlashtirib, uning o‘sishi, yorilishi va natijada salbiy klinik natijalar xavfini oshirishi mumkin. Shu munosabat bilan yurak ishemik kasalliklari bilan kasallangan bemorlarda yallig‘lanishga qarshi ta’sirga ega dorilarni qo‘llash o‘rganilgan: yaqinda o‘tkir koronar sindromini boshdan o‘tqazgan bemorlarda kolxitsin (COLCOT), stabil yurak ishemik kasalliklari bilan kasallangan bemorlarda kanakinumab (CANTOS) ko‘llanilishi ishemik asoratlarni kamaytirdi. Kolxitsin - xavfsizlik spektriga, yallig‘lanishga qarshi ta’sirga ega bo‘lgan, podagra, perikardit, yurak operasiasidan keyin bo‘lmachalar fibrilyatsiyasini davolashda muvaffaqiyatli qo‘llaniladigan ancha arzon qabul qilinadigan dorilardan biri sanaladi. Kolxitsinning ta’siri, uning antitubulyar ta’siri tufayli neytrofillar funksiyasini bostirishga asoslangan yallig‘lanishga qarshi xususiyatlar orqali namoyon bo‘ladi. Kolxitsinning yallig‘lanishga qarshi ta’sir mexanizmi bir nechta jarayonlarni o‘z ichiga oladi. Birinchi navbatda, u neytrofillar ichidagi mikrotubulalarni parchalab, ularning

xemotaksis jarayonida yallig‘lanish markaziga o‘tishini qiyinlashtiradi. Kolxitsinning yallig‘lanishga qarshi ta’siri uning immun hujayralarida mikrotubulalar yig‘ilishini oldini olish qobiliyatiga asoslangan. Yuqori konsentrasiyalarda kolxitsin mikrotubulalarning uchlari bilan bog‘lanib, ularning depolimerlanishiga olib keladi, past konsentrasiyalarda esa mitotik iplar shakllanishiga to‘sqinlik qiladi. Tubulin polimerizasiyasini ingibitorlash orqali kolxitsin yallig‘lanish jarayonining asosiy omillari bo‘lgan neytrofillarning faollashishi, degranulyatsiyasi va migrasiyasini oldini oladi [11; 14; 128].



4.1-rasm. Kolxitsinning yallig‘lanishga qarshi ta’sir sxemasi.

Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, kolxitsin nafaqat mikrotubulalarni parchalashda, balki neytrofillarda R2X7 reseptorlarini bloklash orqali ham yallig‘lanishga qarshi ta’sirni ko‘rsatadi [11]. Natijada mikrotubulalarning ATF ta’sirida qayta tashkillashishiga, interleykin-1 β ning ishlab chiqishiga va yallig‘lanish joyida neytrofillarning keyingi adgeziyasiga to‘sqinlik qiladi [9; 10; 11; 125]. Shunday qilib, stabil yurak ishemik kasalligining standart terapiyasiga kunlik 0,5 mg dozada kolxitsinning qo‘shilishi yallig‘lanish va immun disfunksiyasini kamaytirishda

samarali qo'llanilishi mumkin bo'lib, bu, o'z navbatida, o'tkir miokard infarktini boshdan o'tqazgan bemorlarda surunkali yurak etishmovchiligi rivojlanishining ikkilamchi profilaktik choralarni yaxshilashga olib kelishi mumkin. Yallig'lanishga qarshi va immunomodulyatsion vosita sifatida qo'llanuvchi kolxitsin ushbu holatni davolashda va bemorlarda keyingi asoratlarni oldini olishda qo'shimcha afzalliklarga ega. Kolxitsin kortikosteroid va nosteroid yallig'lanishga qarshi dorilarga nisbatan xavfsizroq sanalib, bemorlarning davolanishida yuzaga kelishi mumkin bo'lgan asoratlarning kamayishiga olib kelishi mumkin bo'lib, yallig'lanish jarayonlarni davolashda afzalligi bilan ajralib turadi.

Tadqiqotimizga ko'ra, infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarning qonida yallig'lanish oldi sitokinlar, jumladan, FNO- α , interleykin-1 (IL-1) va interleykin-6 (IL-6) ning ko'payishi aniqlanib, ushbu sitokinlarning organizmga turli zararli ta'sir ko'rsatishi ma'lumdir. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, yurakning chap qorinchasining diastolik disfunktsiyasi kuzatilgan bemorlarda C-reaktiv oqsil (CRO) va FNO- α , interleykin 1 β va interleykin 6 yallig'lanish oldi sitokinlari tarkibida sezilarli o'sish kuzatilgan. Bundan tashqari, infarktdan keyingi surunkali yurak etishmovchiligi kuzatilgan bemorlarda chap qorincha miokardining sistolik disfunktsiyasi diastolik disfunktsiya bilan birgalikda kechishida CRO, FNO- α , IL-1 β va IL-6 darajalarida xaddan yuqori o'sish kuzatiladi. Ushbu natijalar bemorlarning yurak to'qimalarida faol yallig'lanish jarayoni mavjudligini ko'rsatadi.

Bir nechta tadqiqotlar natijalari surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda o'sma nekrozi omilining (TNF- α) ta'sirini bostiradigan dorilarning potensial foydasini ko'rsatadi. Ushbu preparatlar SYuE kuzatilgan bemorlarda chap qorincha qisqarish funksiyasini va umumiy prognozni yaxshilashi mumkin [9; 15]. Boshqa yallig'lanish jarayonlarida antitsitokin terapiyaning ijobiy natijalari tadqiqotchilarning SYuE da uning salohiyatini o'rganishga olib kelib [120; 142], ushbu terapevtik yondashuvni o'rganish pentoksifillin tadqiqotlari natijalaridan keyin ayniqsa ishonchli bo'lib chiqdi. Pentoksifillin (ksantinning hosilasi) laboratoriya sharoitida

ham (in vitro), ham tirik organizmlarda (in vivo) TNF- α ishlab chiqarishni kamaytirish qobiliyatini namoyish etdi. Preparat hujayra ichidagi TNF- α mRNK birikmasini ingibitorlab, ushbu sitokin sintezini kamaytiradi va hujayra ichidagi sAMF darajasini oshiradi [24; 67].

Mavjud bo'lgan dolzarb ma'lumotlarga asoslanib, biz infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi kuzatilgan bemorlar uchun standart davolash rejimiga kolxitsin va pentoksifillinni kiritishning potensial foydalari haqida o'z ma'lumotlarimizni o'rganish va to'plash bo'yicha tadqiqotni boshladik. Hozirgacha infarktdan keyingi surunkali yurak etishmovchiligini kompleks davolashda kolxitsin va pentoksifillinning klinik samaradorligini baholash uchun cheklangan miqdordagi tadqiqotlar o'tkazildi.

Tadqiqot natijalari va adabiyot ma'lumotlariga asoslanib, biz SYuE, miokard remodellashuvi va ChQ miokard disfunksiyasini profilaktik choralarini ishlab chiqish uchun potensial dorilar sifatida kolxitsin va pentoksifillindan foydalangan holda yangi yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv o'zgartirilgan kompleks terapiyani taklif qilishga qaror qildik. Mazkur muammo doirasida ushbu dorilarni birgalikda qo'llashning rolini aniqlashtirish uchun biz O'MI dan keyin bemorlarda SYuE rivojlanishida yallig'lanish mediatorlarini rolini ko'rib chiqishni va kolxitsin va pentoksifillinni yallig'lanishga qarshi, immunokorrektiv preparat sifatida qo'llashni nazarda tutadigan ushbu klinik tadqiqotni o'tkazdik.

§4.2. Infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi kuzatilgan bemorlarda ishlab chiqilgan modifikasiyalangan yallig'lanishga qarshi immunokorrektiv kompleks terapiyaning standart davolashga kolxitsin va pentaksofilin qo'shilishi bilan S-reaktiv oqsil va yallig'lanishga xos sitokinlar darajasiga ta'siri.

Tadqiqotda RShTYoIAM Buxoro filiali kardiologiya bo'limi bazasida ilgari O'MI bilan kasallangan surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE ning I-IIB darajasi va I-IV funksional sinfi) aniqlangan 112 bemor ishtirok etdi. Bemorlarga ikki guruhga taqsimlanib, I guruhga (asosiy guruh - 58 bemor) standart terapiyadan tashqari kuniga 0,5 mg kolxitsin va kuniga 1200 mg pentaksofillin bilan modifikasiyalangan kompleks

terapiya qoʻllanilgan. II guruh (taqqoslash guruhi – 54 bemor) faqat standart terapiya qoʻllanilgan (APF ingibitorlar, diuretiklar, beta-blokatorlar, aldosteron reseptorlari antagonistlari, statinlar). Barcha bemorlar ilgari oʻtkir miokard infarkti bilan kasallanib, surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan xamda, barcha bemorlar ilgari kolxitsin va pentaksofillin qabul qilmagan.

Yalligʻlanishga qarshi va immunokorrektiv terapiyani nazorat qilish maqsadida yalligʻlanish oldi sitokinlar va CRO tarkibini aniqlash asosiy I guruhdagi 36 bemorda va II guruhdagi 25 bemorda amalga oshirildi. Ikkala guruhning yalligʻlanish oldi sitokinlari va CRO tarkibini tahlil qilganda, nazorat guruhining sitokinlari tarkibiga nisbatan yuqori va sezilarli darajada farq qilishi aniqlanib, SRO tarkibi 3,9 marta, IL-1 β - 4,6 marta, IL-6 — 5,6 marta, TNF- α - 3,1 marta oshirilganligi aniqlandi (4.1-jadval).

4.1-jadval

Infarktdan keyingi SYuE aniqlangan ikkala guruh bemorlarining davolashga kolxitsin va pentoksifillin qoʻshilishi bilan modifikasiyalangan terapiya olgan guruhda (n=36) va faqat asosiy terapiyani olgan guruh (n=25) qon zardobi tarkibidagi yalligʻlanishga xos sitokinlar miqdori

Koʻrsatkichlar	Nazorat guruhi, n=21	SYuE aniqlangan bemorlar, n=61		P, davolanishdan oldin va keyin*
		Davolashdan oldin	Davolashdan keyin	
SRO, mg/l	1,21 $\pm$ 0,27	5,8 $\pm$ 0,92	4,3 $\pm$ 2,5 (-26%)	r<0,01
TNF- α , pg/ml	37,1 $\pm$ 13,2	177,9 $\pm$ 35,7	97,8 $\pm$ 32,6(-45%)	r<0,001
IL - 1 β , pg/ml	48,4 $\pm$ 16,25	178,4 $\pm$ 35,3	92,8 $\pm$ 47,7(-48%)	r<0,001
IL- 6, pg/ml	25,4 $\pm$ 6,20	163,1 $\pm$ 32,2	132,1 $\pm$ 55,6(-19%)	r<0,05

Izox: * - r<0,01 nazorat guruhiga nisbatan

Bemorlarning guruhida standart davolash bilan xamda pentaksifillin va kolxitsin qo‘shilishi bilan davolash natijasi tahlil qilinganda, yallig‘lanish oldi sitokinlar va CRO darajasi pasayishi kuzatilsa xam, ammo nazorat guruhining ko‘rsatkichlariga nisbatan yuqori bo‘lib qoldi.

Terapiya natijasida bemorlarda CRO tarkibi 26% ga kamayishi kuzatilib, dastlabki ko‘rsatkichlarga nisbatan ishonchli edi ($r < 0.01$).

Bemorlarda IL-1 β ning darajasi 48% ga kamayishi kuzatilib, dastlabki ko‘rsatkichlarga nisbatan ishonchli edi ($r < 0.01$).

IL-6 ning darajasi 19% ga kamayishi kuzatildi ($r < 0.05$). TNF- α ko‘rsatkichlari bemorlarning umumiy guruhida 45% ga kamayishi kuzatildi ($r < 0.001$), dastlabki ko‘rsatkichlarga nisbatan ishonchli edi.

4.2-jadval.

Infarktdan keyngi SYuE aniqlangan ikkala guruhdagi bemorlar standart davolashga kolxitsin va pentaksifillin qo‘shilishi bilan modifikasiyalangan terapiya olgan guruhda (n=36) va faqat asosiy terapiyani olgan guruh (n=25) qon zardobi tarkibidagi yallig‘lanishga xos sitokinlar miqdori

Ko‘rsatkichlar		Preparatlar	
		Standart terpiya + kolxitsin va pentaksifillin (n=36)	Standart bazis terapiya (n=25)
SRO, mg/l	Davol. oldin	5,8 $\pm$ 0,92	5,8 $\pm$ 0,92
	Davol. keyin	3,3 $\pm$ 0,47	6,7 $\pm$ 1,15
	Dinamika %	-43,1	+14,8
	r	<0,01	<0,05
TNF- α , pg/ml	Davol. oldin	177,9 $\pm$ 35,7	177,9 $\pm$ 35,7
	Davol. keyin	76,6 $\pm$ 23,5	168,5 $\pm$ 24,4
	Dinamika %	-57,2	-5,3
	r	<0,001	>0,05
IL-1 β , pg/ml	Davol. oldin	178,4 $\pm$ 35,3	178,4 $\pm$ 35,3
	Davol. keyin	71,9 $\pm$ 27,7	168,8 $\pm$ 26,5
	Dinamika %	-60,0-	-5,4

	r	<0,01	>0,05
IL-6, pg/ml	Davol. oldin	163,1±32,2	163,1±32,2
	Davol. keyin	92,9±41,2	155,4±23,7
	Dinamika %	-42,9	-4,7
	r	<0,05	>0,05

$r < 0,05$ - dastlabki ma'lumotlar ko'rsatkichlaridan sezilarli darajada kamaygan.

$p > 0,05$ - ko'rsatkichlarning o'zgarishi dastlabki ma'lumotlar ko'rsatkichlaridan ishonchsizdir.

Shuningdek, biz davolash standartiga kolxitsin va pentaksofillin qo'shilishi bilan guruhlarining har birida alohida-alohida CRO va TNF- α , IL-1 β i IL-6 kabi yallig'lanish oldi sitokinlar tarkibidagi dinamik o'zgarishlarni o'rgandik (5.2-jadval).

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, kolxitsin va pentaksofillinni standart davolash bilan birgalikda qabul qilgan bemorlarda CRB, TNF- α , IL-1 β , IL-6 darajalari dastlabki ko'rsatkichlardan sezilarli darajada kamaygan. Bemorlarning qon zardobida CRO ko'rsatkichlari 43,1% ga ($r < 0,01$), TNF- α — 57,2% ga ($r < 0,001$), IL-1 β — 60,0% ga ($r < 0,001$) va IL-6 darajasi 42,9% ga ($r < 0,05$) kamayishi aniqlandi.

Kolxitsin va pentaksofillinni standart terapiyada qo'llanilmagan bemorlar guruhida CRO ko'rsatkichlari 14,8% ga oshib, yallig'lanish oldi sitokinlar darajasi kamayishi kuzatildi: TNF- α . 5,3%, IL-1 β 5,4%, IL-6 4,7% ga, ammo sitokin bu o'zgarishlar ishonchsiz edi ($r > 0,05$). Shuning uchun, antitsitokin yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv terapiya patogenetik jihatdan O'MI dan so'ng SYuE aniqlangan bemorlarda o'zgartirilgan kompleks davolashning muhim tarkibiy qismi degan xulosaga kelish mumkin.

§4.3. Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi bilan modifikasialangan davolashning infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi og'irligiga qarab bemorlarda S-reaktiv oqsil va yallig'lanishga xos sitokinlar dinamikasiga ta'siri

Tadqiqot davomida biz ilgari o'tkir miokard infarkti bilan kasallangan, surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan 58 bemorning qon zardobidagi C-reaktiv oqsil (CRO) va sitokinlar darajasining dinamikasini o'rgandik. Biz ushbu ko'rsatkichlarni

SYuE funksional sinfi og'irligiga qarab ko'rib chiqdik. Bunda, bemorlarga modifikasiyalangan yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv terapiya, shu jumladan standart terapiyaga kolxitsin va pentaksofillin qo'shildi. SYuE ning I FS bemorlarida tavsiya etilgan modifikasiyalangan terapiya natijasida davolash boshlanganidan boshlab 9 hafta ichida FNO- α ko'rsatkichlarining sezilarli darajada pasayishi aniqlanib, dastlabki ko'rsatkichlarga nisbatan 51,7% ga ($r < 0,001$), CRO ko'rsatkichi 15,6% ga ($r < 0,05$), IL-1 β - 38,3% ga ($r < 0,01$), IL-6 - 3,1% ga ($p > 0,05$) pasayishi kuzatildi (4.3-jadval).

4.3-jadval

Infarktdan keyingi SYuEning FS og'irligiga qarab bemorlarda standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilgan modifikasiyalangan kompleks davolash fonida SRO va yallig'lanishga xos sitokinlar miqdorining dinamik ko'rsatkichlari (M $\pm$ m)

Ko'rsatkichlar pg/ml		SYuE I FS n=8 (22,2%)	SYuEII FS n=12 (33,3%)	SYuEIII FS n=10 (27,7%)	SYuEIV FS n=6 (16,7%)
SRO, mg/l	Davol. oldin	3,5 $\pm$ 5,7	6,4 $\pm$ 2,8	5,8 $\pm$ 0,8	6,3 $\pm$ 2,4
	Davol. keyin	2,92 $\pm$ 5,2	3,7 $\pm$ 2,8	3,9 $\pm$ 5,3)	3,2 $\pm$ 4,3
	%	-15,6	-42,5	-31,3	-5,0
	R	<0,05	<0,01	<0,01	<0,05
TNF- α pg/ml	Davol. oldin	129,1 $\pm$ 20,9	186,1 $\pm$ 24,4	201,9 $\pm$ 27,9	171,8, $\pm$ 23,6
	Davol. keyin	62,4 $\pm$ 82,9	117,8 $\pm$ 47,7	127,8 $\pm$ 37,2	79,1 $\pm$ 18,5
	%	-51,7	-36,7	-36,7	-54,0
	R	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL -1 β pg/ml	Davol. oldin	127,2 $\pm$ 41,1	137,1 $\pm$ 29,2	337,8 $\pm$ 61,1	399,2 $\pm$ 72,9
	Davol. keyin	78,5 $\pm$ 53,3	99,5 $\pm$ 68,3	199,3 $\pm$ 16,7	93.0 $\pm$ 54,6
	%	-38,3	-27,4	-41,0	-74,7
	R	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
IL -6,	Davol. oldin	106,1 $\pm$ 20,7	131,1 $\pm$ 18,8	164,1 $\pm$ 29,3	99,4 $\pm$ 24,8

pg/ml	Davol. kevin	102,7 ± 70,8	111,6 ±12,3	114,8 ± 14,3	86,9,0 ±74,2
	%	-3,1	-14,9	-30,0	-12,6
	R	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

*Izox: - $r < 0,01$ nazorat guruhiga nisbatan.

SYuE ning II FS bemorlarida CRO ko'rsatgichi - 42,5% ga, IL-1 β - 27,4% ga, IL-6 - 14,9% ga, FNO- α ko'rsatgichi esa- 36,7% ga kamayishi aniqlandi.

SYuE ning III FS bemorlar guruhida IL-1 β darajasi 41,0% ga, IL-6 30,0% ga, FNO- α -36,7% ga kamayishi kuzatilib, terapiya natijasida ushbu guruhdagi bemorlarning qon plazmasidagi CRO darajasi 31,3% ga pasaydi ($r < 0,01$).

Tadqiqotga ko'ra, SYuE ning IV FS bemorlarda C-reaktiv oqsil (CRO) darajasida sezilarli pasayish kuzatilmagan. Ammo shu bilan birga, IL-1 β darajasi 74,7% ga ($r < 0,001$), o'sma nekrozi faktori- α (FNO- α) 54,0% ga ($r < 0,001$) va IL-6 12,6% ga ($r < 0,05$) sezilarli pasayishi kuzatildi. Taqdim etilgan ma'lumotlarga asoslanib, o'tqazilgan terapiya natijasida umumiy kuzatuv guruhida C-reaktiv oqsil (CRO), o'simta nekrozi omili- α (FNO- α) va interleykin-1 beta (IL-1 β) darajasining pasayishi kuzatilganligi aniqlandi. Shuningdek, interleykin-6 (IL-6) darajasining pasaytirish tendensiyasi borligi aniqlandi. Ushbu ma'lumotlar davolashning SYuE bilan bog'liq yallig'lanish belgilarini kamaytirishga ijobiy ta'sir etganligini ko'rsatadi.

Kolxitsin va pentaksofillin bilan kompleks davolashni qo'llagan bemorlarda FNO- α sitokin darajasining sezilarli pasayishi aniqlanib, SYuE ning III va IV FS bemorlar guruhida IL1- β pasayishi kuzatilsa, SYuE ning IV FS bemorlar guruhida IL-6 darajasining pasayishi aniqlandi.

Shuni ta'kidlash mumkinki, O'MI fonida SYuE immun-yallig'lanishli sitokinlarning faollashuvidan kelib chiqib, SYuE klinik ko'rinishlarning og'irligiga to'g'ridan-to'g'ri bog'lik bo'lib, qon zardobidan o'z vaqtida CRO va yuqorida ta'kidlab o'tilgan TNF- α , IL-1 β , IL-6 sitokinlarni aniqlash infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlarda diagnostik, davolash va prognozida dinamikaning o'zgarishini

kuzatishda xamda o'zgartirilgan yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv kompleks davolashning samaradorligi aniqlashda afzalligi aniqlandi.

§4.4. Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi bilan modifikasiyalangan davolashning infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi chap qorincha disfunktsiyasi turiga qarab bemorlarda S-reaktiv oqsil va yallig'lanishga xos sitokinlar dinamikasiga ta'siri

Tadqiqot davomida biz standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi bilan o'zgartirilgan yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv terapiyani qabul qilish, barcha bemorlarni chap qorinchaning remodellashuvi darajasiga qarab, ChQ diastolik miokard disfunktsiyasi xamda aralash disfunktsiyasi turiga qarab, ikki guruhga ajratdik. Birinchi guruhga ChQ ning diastolik disfunktsiyasi (I-IIA darajasi) aniqlangan 36 nafar bemor (62,1%), ikkinchi guruhga esa ChQ ning aralash sistolik va diastolik miokard disfunktsiyasi (IIB darajasi) aniqlangan 22 nafar bemor (37,9%) kiritildi.

Kuzatuv davrida guruhlarda to'rtta salbiy yurak-qon tomir hodisalari sodir bo'lib, ulardan birinchi guruhdan bitta bemor va ikkinchi guruhdan uchta bemor vafot etdi. Birinchi guruhdagi bemorning o'limiga murakkab aritmiyalar, ikkinchi guruhdagi bemorlarda esa progressiv yurak etishmovchiligi sabab bo'lgan. Ushbu hodisalar infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlarda chap qorinchani remodellashuvi va miokard disfunktsiyasining rivojlangan bosqichlari bilan bog'liq xavfli asoratlarni ta'kidlaydi.

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, ChQ ning aralash miokard disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda ChQ ning diastolik disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarga nisbatan yuqori funksional sinfga kirishi va jismoniy yuklamalarga bo'lgan chidamliligining pastligi kabi surunkali yurak etishmovchiligining og'irroq ko'rinishlari aniqlandi. Bundan tashqari, tadqiqot shuni ko'rsatdiki, chap qorincha geometriyasidagi o'zgarishlar va ChQ miokard massasining ko'payishi surunkali yurak etishmovchiligi rivojlanishida kuzatilgan asosiy xarakteristikalaridan biri edi.

Surunkali yurak etishmovchiligining rivojlanishi bilan chap qorincha bo'shlig'ining chiziqli o'lchamlarining oshishi kuzatildi. ChQ ning aralash miokard disfunktsiyasi rivojlangan bemorlarda remodellashuv jarayoni ChQ devorining nisbiy qalinligi indeksining pasayishiga olib kelib, bu ChQ ning eksentrik gipertrofiyasining rivojlanishini va ChQ funksional sinfi bilan bog'liq bo'lgan ChQ ning aralash disfunktsiyasi turining og'irligini ko'rsatdi. ChQ diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda ChQ ning konsentrik gipertrofiyasi ustunlik qilib (77%), ChQ ning eksentrik gipertrofiyasi esa ushbu bemorlar guruhining 23% hollarda kuzatilgan.

Surunkali yurak etishmovchiligi progressiyasida o'sma nekroz faktori (FNO- α), interleykin-1 (IL-1) va interleykin-6 (IL-6) kabi sitokinlarning sezilarli o'sishi kuzatildi. Bundan tashqari, C-reaktiv oqsil (CRO) konsentrasiyasi ham SYuE rivojlanishi bilan sezilarli darajada oshdi. Ushbu ma'lumotlar davom etayotgan yallig'lanish jarayonini va SYuE ning yomonlashishi bilan bog'liq immun javobning oshishini ko'rsatadi.

ChQ ning aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda TNF- α , IL-1 β va IL-6 kabi yallig'lanish oldi sitokinlarning eng yuqori darajasi aniqlandi. Ushbu guruh bemorlarida mazkur sitokinlarining maksimal yuqori konsentrasiyasi kuzatildi: TNF- α ($191,9 \pm 19,7$ pg/ml), IL-1 β ($193,4 \pm 54$ pg/ml) i IL-6 ($199,1 \pm 35,1$ pg/ml). ChQ ning diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlar qon zardobida FNO- α ($137,9 \pm 31,6$ pg/ml) darajasida o'sish kuzatildi. Davolashdan oldin 1 va 2-guruhlarda qon zardobida CRO darajasi yuqori bo'lgan. CRO darajasi 1 guruhida $5,4 \pm 0,41$ mg/l va 2 guruhida $9,7 \pm 0,23$ ni tashkil etib, bu normal qiymatlarga nisbatan sezilarli darajada oshganligi aniqlangan. Ushbu ma'lumotlar SYuE bilan kasallangan bemorlarda, ayniqsa ChQ ning aralashdisfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda tizimli yallig'lanish mavjudligini ko'rsatadi.

4.4-jadval

Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi bilan modifikasiyalangan terapiyaning infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi ChQ

disfunksiyasi turiga qarab bemorlarda davolashdan oldingi va keyingi SRO va yallig‘lanishga xos sitokinlar dinamik ko‘rsatkichlari

Ko‘rsatkichlar	I-guruh ChQ diastolik disfunksiyasi (n =20)		II-guruh ChQ aralash disfunksiyasi (n=16)	
	Davol.oldin	3 oy o‘tgach	Davol.oldin	3 oy o‘tgach
SRO, mg/l	5,4±0,41	3,4±0,65	9,7±0,23	4,7±0,31
IL - 1β, pg/ml	158,4±37,1	68,1±45,4	193,4±54	93,4±19,4
IL-6, pg/ml	149,3±32,4	88,9±12,2	199,1±35,1	139,3±18,9
FNO-α, pg/ml	137,9±31,6	82,9±14,6	191,9±19,7	107,9±21,6

*Izox: Davolashdan oldingi ko‘rsatkichlardan sezilarli farq ($r < 0,05$); **1-guruhning ko‘rsatkichidan sezilarli farq ($r < 0,05$).

Bizning tadqiqotimizda qon zardobidagi yallig‘lanish oldi sitokinlar darajasi va chap qorinchaning turli morfofunktsional parametrlari o‘rtasidagi sezilarli bog‘liqlik borligi aniqlandi. ChQ ning aralash disfunksiyasi aniqlangan bemorlarda, TNF-α miokard massasi bilan ($r = 0,65$; $p < 0,05$), qon otib berish xajmi bilan ($r = 0,63$; $p < 0,05$) va diastolik funksiyasi parametrlari hisoblangan E i E/A nuqtalari bilan (mos ravishda $r = 0,72$; $p < 0,05$, $r = 0,58$; $p < 0,05$) korellyatsion bog‘liqlik aniqlandi. Qon otib berish fraksiyasi bilan korellyatsion bog‘liqlik aniqlanmagan bo‘lsa-da, miokardning qisqarish faoliyatini aks ettiruvchi FV/MS indeksi bilan korrelyatsiya mavjudligi anqilandi ($r = 0,46$; $p < 0,05$). ChQ ning diastolik disfunksiyasi aniqlangan bemorlarda IL-6 qon otib berish xajmi bilan ($r = 0,39$; $p < 0,05$) va chap qorincha devori qalinligi ($r = 0,75$; $p < 0,05$) xamda TNF-α ning zichligi past lipoproteidlar bilan ($r = 0,41$; $p < 0,05$) trigliseridlar darajasi bilan ($r = 0,38$; $p < 0,05$) korellyatsion bog‘liqlik aniqlandi. Ushbu ma’lumotlar yallig‘lanish oldi sitokinlar va yurakning strukturaviy va funksional parametrlari o‘rtasidagi bog‘liqlikni ko‘rsatib, SYuE patogeneza yallig‘lanishning rolini ta’kidlaydi.

Tadqiqotimiz natijalari bemorlarning ikkala guruhida kolxitsin va pentoksifillin bilan davolashdan keyin CRO darajasining sezilarli darajada pasayishi haqidagi oldingi xulosalarni tasdiqlaydi. SRO ning pasayishi yallig‘lanish jarayonining kamayishini ko‘rsatadi va yurak faoliyatining yaxshilanishi bilan bog‘liq bo‘lib, bu o‘z navbatida kasallikning salbiy rivojlanish xavfini kamaytiradi. Bizning natijalarimiz, shuningdek, yallig‘lanish oldi sitokinlar darajasi, SYuE belgilarining og‘irligi, taxmin qilingan umr ko‘rish davomiyligining pasayishi va davolash paytida sitokin konsentrasiyasining pasayishi bilan bog‘liq klinik yaxshilanish o‘rtasidagi bog‘liqlikni ko‘rsatuvchi oldingi tadqiqotlar bilan mos keladi [2, b. 15-22].

Shunday qilib, infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlarda aralash ChQ miokard disfunktsiyasining rivojlanishi qon zardobida yallig‘lanish oldi sitokinlar va CRO darajasining sezilarli darajada oshishi bilan bog‘liq. Shu bilan birga, modifikasiyalangan kompleks terapiyani, shu jumladan kolxitsin va pentoksifillinni qo‘llash yallig‘lanish oldi sitokinlar (FNO- α , IL-1 β , IL-6), shuningdek qon zardobida CRO darajasining pasayishiga olib keladi. Ushbu terapevtik yondashuv, shuningdek, o‘tkir miokard infarktdan keyin SYuE tashhisi qo‘yilgan bemorlarda chap qorinchaning strukturaviy va funksional holatini yaxshilashga olib keladi.

Shunday qilib, modifikasiyalangan kompleks terapiya sifatida kolxitsin va pentoksifillinni qo‘llash 12 haftalik davolanish davridan keyin yallig‘lanish oldi sitokinlar va CRO darajasining sezilarli darajada pasayishiga olib keldi. Yallig‘lanishning bu kamayishi yurak remodellashuvi va miokard disfunktsiyasining rivojlanishini oldini olish va sekinlashtirishda hal qiluvchi rol o‘ynadi. Erishilgan natijalar terapevtik ta’sir doirasini kengaytiradi va ushbu toifadagi bemorlarda terapiya samaradorligini baholashning yangi va zamonaviy jihatlarning paydo bo‘lishidan dalolat beradi.

§4.5. Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo‘shilishi bilan modifikasiyalangan terapiyaning infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi klinik va funksional xamda yurak gemodinamikasi ko‘rsatkichlariga ta’siri

Modifikasiyalashgan yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv kompleks terapiyadan foydalanish surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarning klinik holatini sezilarli darajada yaxshilashga olib kelib, buni 4.5-jadvalda keltirilgan ma'lumotlar tasdiqlaydi.

4.5-jadval

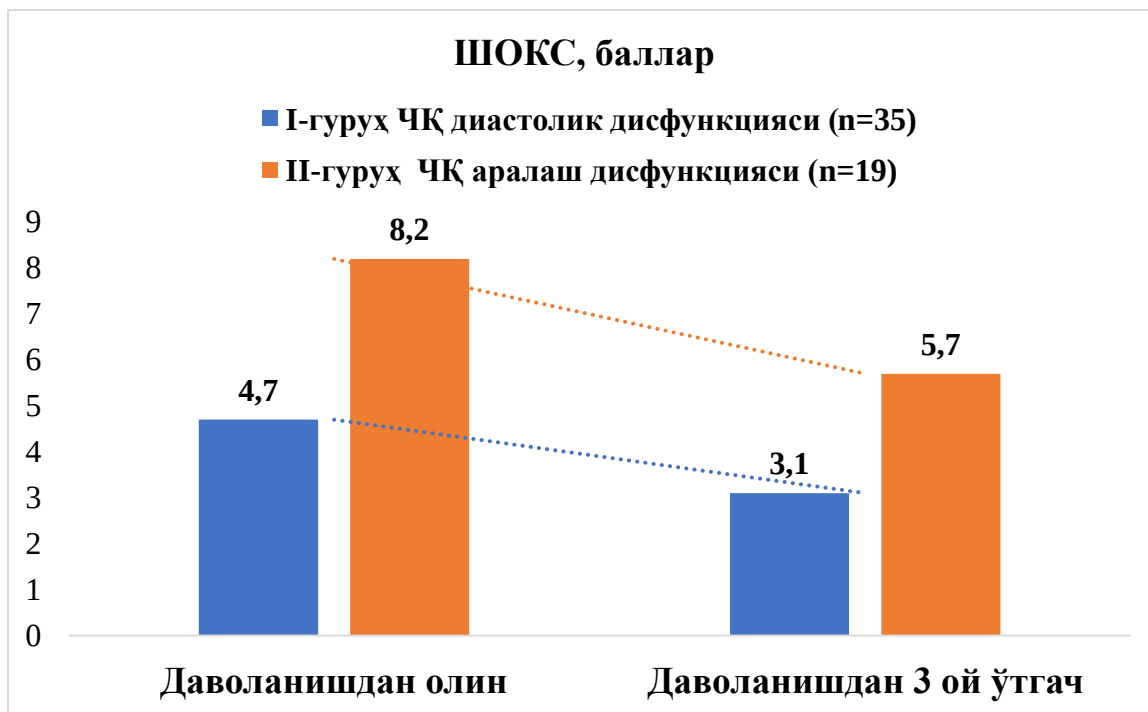
Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi bilan modifikasiyalangan terapiyaning infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi klinik ko'rsatkichlariga ta'siri.

Ko'rsatkichlar	I-guruh ChQ diastolik disfunktsiyasi (n =35)		II-guruh ChQ aralash disfunktsiyasi (n=19)	
	Davol. oldin	3 oydan keyin	Davol. oldin	3 oydan keyin
SYuE FS	$2,11 \pm 0,39$	$1,89 \pm 0,61^*$	$3,5 \pm 0,6^{**}$	$3,0 \pm 0,69^*$
6 daqiqalik yurish testi, m	$306,9 \pm 98,7$	$362,7 \pm 39,6^*$	$179 \pm 71,8$	$227,3 \pm 57,2^{**}$
ShOKS	$4,7 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,8^*$	$8,2 \pm 0,5^{**}$	$5,7 \pm 0,8^{* **}$

Izox: *davolashdan oldin guruh ko'rsatkichlaridan sezilarli farqi

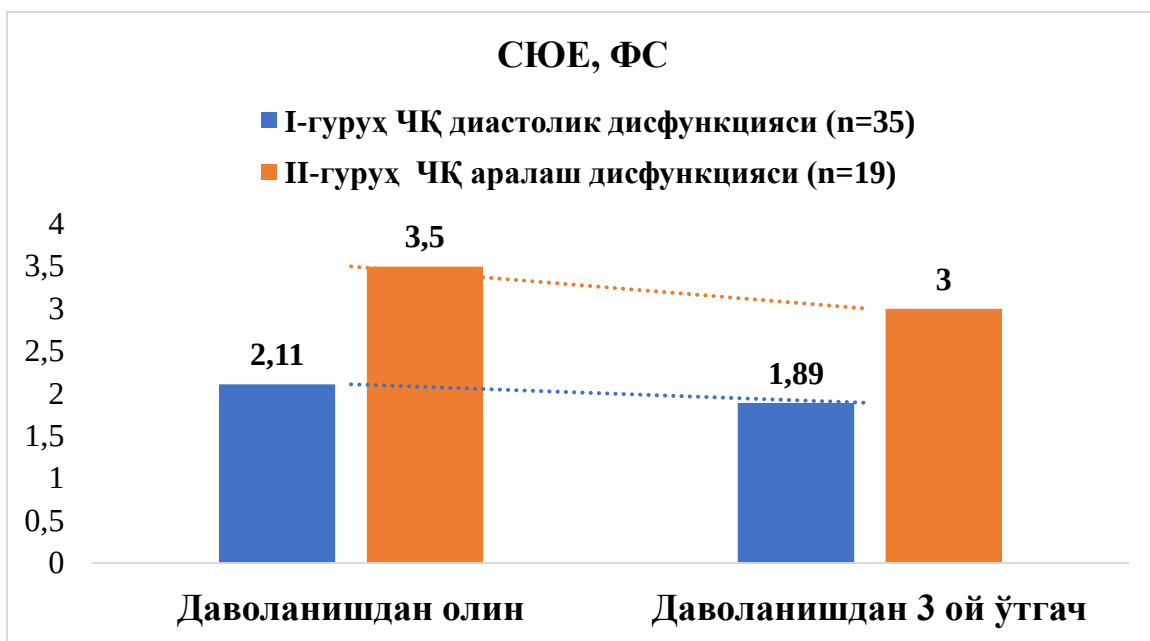
**A guruhining o'zaro ko'rsatkichidan sezilarli farqi

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, 3 oy davomida modifikasiyalangan kompleks terapiyadan foydalanish ChQ ning diastolik va aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda yurak etishmovchiligi belgilarining sezilarli pasayishiga olib keldi. Xususan, ShOKS shkalasi bo'yicha o'rtacha ball ChQ ning diastolik disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda 35% ga va ChQ ning aralash disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda 27% ga kamayishi aniqlandi. ($r > 0,05$). Ushbu natijalar 4.2-rasmda aks ettirilgan.



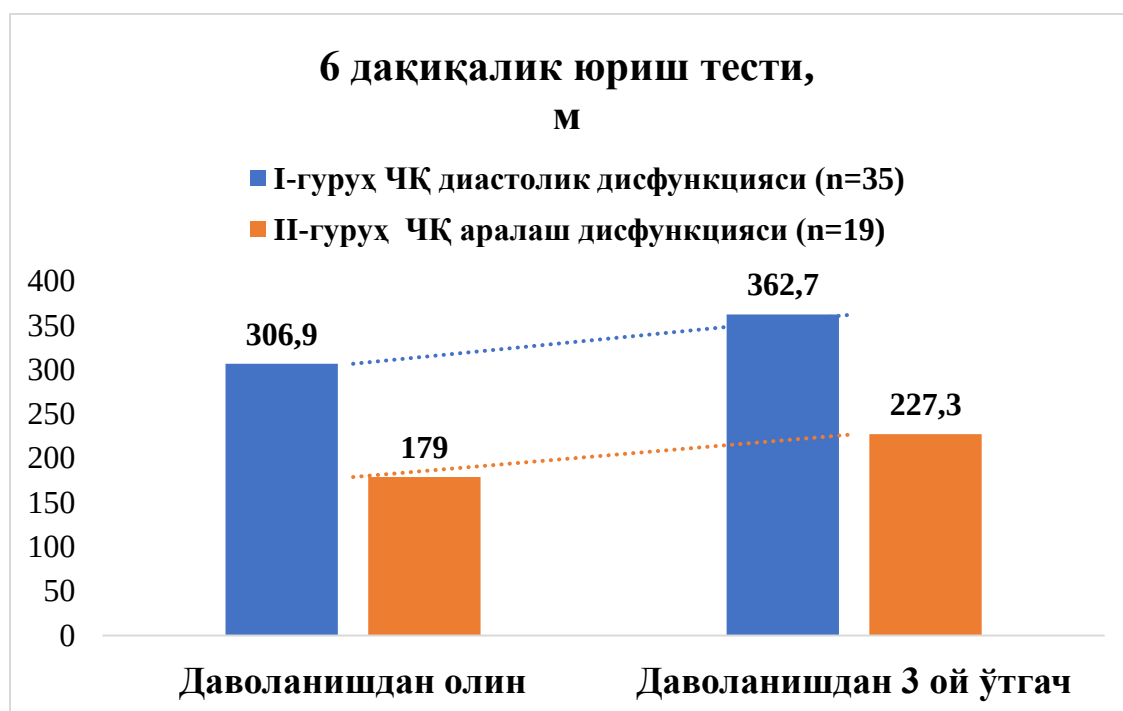
4.2-rasm. Modifikasiyalangan kompleks terapiyani qabul qilish fonida infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda klinik holatning dinamikasi (ShOKS shkalasi ma'lumotlariga ko'ra).

4.3-rasmda modifikasiyalangan kompleks terapiyadan foydalanish bilan 6 daqiqalik yurish testida masofasining sezilarli yaxshilanishi aniqlandi. ChQ diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlar guruhida o'rtacha masofa $306,9 \pm 98,7$ metrdan $362,7 \pm 39,6$ metrgacha oshganligi anqilandi. Xuddi shunday, ChQ ning aralash disfunktsiyasi bo'lgan bemorlar guruhida o'rtacha masofa $179 \pm 71,8$ metrdan $227,3 \pm 57,2$ metrgacha oshdi. Ushbu natijalar modifikasiyalangan terapiyaning yuklamalarga chidamliligi va bemorlarning funksional ko'rsatkichlariga ijobiy ta'sirini ko'rsatadi.



4.3-rasm. Ikkala guruhdagi bemorlarda modifikasiyalangan kompleks terapiyani olish fonida 6 daqiqalik yurish testining dinamikasi.

4.4-rasmda modifikasiyalanganyallig‘lanishga qarshi, immunokorrektiv kompleks terapiyani qo‘llash fonida surunkali yurak etishmovchiligining funksional sinfining (FC) sezilarli pasayishi tasvirlangan. ChQ diastolik disfunktsiyasi bo‘lgan guruhda ham, aralash disfunktsiyasi aniqlangan guruhda ham FS sezilarli pasayish kuzatildi. FC dagi bu yaxshilanish SYuE klinik kechishining yaxshilanishini va bemorlarda uchraydigan salbiy alomatlar pasayishini ko‘rsatadi.



4.4-rasm. Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo‘shilishi bilan modifikasialangan terapiyaning infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan ikkala guruh bemorlarida FS o‘zgarish dinamikasi.

Ikkala guruhdagi bemorlarda klinik simptomlarning ijobiy dinamikasi chap qorinchalarni remodellashuv ko‘rsatkichlarining ijobiy dinamikasi bilan birgalikda kuzatildi. 5.6-jadvalda modifikasialangan kompleks terapiyani olgandan keyin 3 oy o‘tgach, yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarni elektrokardiografiya tekshirish natijalari keltirilgan.

5.6-jadvalda standart davolashga kolxitsin va pentoksifillin bilan modifikasialangan kompleks terapiyani qabul qilgan bemorlarda chap qorincha remodellashuv parametrlarining sezilarli regressiyasi ko‘rsatilgan. Ikkala guruhda ham miokard massasining sezilarli pasayishi kuzatilib, bu ChQ gipertrofik reaksiyasining pasayishini ko‘rsatdi. Bundan tashqari, ikkala guruhda ham ChQ ning sungi diastolik o‘lchami (KDR), ChQ ning sungi sistolik o‘lchami (KSR), ChQ ning sungi diastolik hajmi (KDO), ChQ ning sungi sistolik xajmi (KSO) kabi chiziqli parametrlarning

pasayishi kuzatildi. Ushbu natijalar ChQ remodellashuvi yaxshilanganligini va SYuE bilan bog'liq tarkibiy o'zgarishlarni bartaraf etishni ko'rsatadi.

4.6-jadval.

**Standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi bilan
modifikasiyalangan yallig'lanishga qarshi, immunokorrektiv kompleks terapiya
natijasida miokardning tarkibiy va funksional parametrlarining dinamikasi
(M±m)**

Guruhlar Ko'rsatkichlar	I-guruh ChQ diastolik disfunksiyasi (n =35)		II-guruh ChQ aralash disfunksiyasi (n=19)	
	Davol. oldin	3 oydan keyin	Davol. oldin	3 oydan keyin
KDR, mm	56,6 ± 6,55	53,3±4,46	71,6 ± 5,26	68,1±2,7**
KSR, mm	40,5 ± 6,81	37,8±6,1	58,4 ± 9,23	54,3±4,1
KDO, ml	157,4 ± 48,7	138±29,2	278,7 ± 71,2	251,1±25,8**
KSO, ml	80,1 ± 23,4	64,6±21,3	179,1 ± 46,2	148±16,3
FV,%	49,9 ± 7,26	54,7±7,1	36,1 ± 5,34	38,4±5,7**
MM, gr	238,1 ± 56,5	199,8±43,2	287,4 ± 76,1	268,2±29,1
OTS LJ	0,46 ± 0,2	0,36±0,06	0,36± 0,11	0,37±0,03
MS, din/sm ²	229,5 ± 63,8	208,8±72,0	288,3 ± 67,5	284,8±57,6
FV/MS	0,24± 0,03	0,26±0,03*	0,13 ± 0,04	0,14±0,02**

Izox: * Davolanishdan oldingi ko'rsatkichlardan sezilarli farq (p< 0,05);
guruhning ko'rsatkichidan sezilarli farq(p< 0,05)

**1-

3-bobda ilgari muhokama qilinganidek, ChQ diastolik disfunksiyasi aniqlangan bemorlarda dastlab konsentrik gipertrofiyasi kuzatilib, aralash disfunksiyasi bo'lgan bemorlarda esa eksentrik gipertrofiya rivojlanishi kuzatilgan. Biroq, standart davolanishga qo'shimcha ravishda kolxitsin va pentoksifillindan iborat modifikasion kompleks terapiya fonida ChQ diastolik disfunksiyasi bo'lgan bemorlarning 7% ChQ geometriyasining normallasishi qayd etilgan. Boshqacha qilib aytganda, ularning ChQ remodellashuv jarayoni ijobiy tomonga siljishi aniqlandi. Boshqa tomondan,

aralash disfunktsiya aniqlangan bemorlarda remodellashuv jarayonida sezilarli o'zgarishlar kuzatilmay, bu terapiyaning ushbu turdagi disfunktsiya bilan bog'liq tarkibiy o'zgarishlarga cheklangan ta'sir qilishini ko'rsatadi.

ChQ ning remodellashuv jarayonida kuzatilgan ijobiy o'zgarishlar miokard chidamliligining oshishi va miokard qisqarish funksiyasining sezilarli yaxshilanishi bilan tasvirlandi. Xususan, miokard qisqarish funksiyasini aks ettiruvchi FV/MS indeksi ChQ ning diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda 24,2% ga va aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda 17,2% ga oshdi. ChQ geometriyasidagi ushbu yaxshilanishlar ChQ diastolik funksiyasining yaxshilanishi bilan ham bog'liq bo'lib, qon otib berish fraksiyasining ko'payishi bilan tasdiqlanadi. ChQ diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlar guruhida qon otib berish fraksiyasini 9,6% ga yaxshilandi va aralash disfunktsiyali bemorlar guruhida 6,3% ga oshdi. Ushbu ma'lumotlar modifikasiyalashgan kompleks davolash infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlarda ChQ qisqaruvchanlik funksiyasini va umumiy yurak vazifasini yaxshilanishini ko'rsatadi. 6 oylik davolanish davomida ikkala guruhda ham ular holatining klinik kechishida sezilarli yaxshilanish kuzatildi. Ushbu yaxshilanish stenokardiya va SYuE funksional sinfining (FC) sezilarli darajasi bilan tavsiflangan.

Bundan tashqari, 6 daqiqalik yurish testida bosib o'tgan masofaning statistik jihatdan sezilarli o'sishi kuzatildi. Ushbu natijalarni bemorlarning dastlabki og'ir ahvoli xamda kolxitsin va pentoksifillinni yurak etishmovchiligining klinik ko'rinishlariga spesifik ta'siri bilan izohlash mumkin.

Standart va modifikasion yallig'lanishga qarshi immunomodulyatsion terapiyaning yurak etishmovchiligiga ta'sirini baholash uchun biz asosiy simptomlarning og'irligiga qarab ShOKS shkalasining dinamikasini alohida tahlil qildik. Kolxitsin va pentoksifillinni qabul qilgan guruhda bemorlarning dekompensasiya darajasidan (o'rtacha yoki og'ir) qat'iy nazar, bemorlarning 57% da ShOKS shkalasining pasayishi kuzatildi. Bu simptomlarning og'irligi nuqtai nazaridan terapiyaning umumiy klinik holatiga ijobiy ta'sirini ko'rsatadi. Faqatgina standart

terapiyadan foydalanish faqat engil va o'rtacha og'irlikdagi holatlarda yurak etishmovchiligi klinik ko'rinishlarining pasayishiga olib keldi.

Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, standart davolash faqat yurak etishmovchiligining engil va o'rtacha ko'rinishlari bo'lgan bemorlarning hayot sifatiga ijobiy ta'sir ko'rsatib, bu bemorlarda hayot sifatini yaxshilashga moyil bo'lsa-da, ammo chap qorinchaning remodellashuvi va immun-yallig'lanish komponentiga sezilarli ta'sir ko'rsatmadi. Biroq, standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilganda, yurak etishmovchiligining engil va o'rtacha ko'rinishlari aniklangan bemorlarda hayot sifatini yaxshilash tendensiyasi mavjudligi aniklanib, bundan tashqari, og'ir dekompensasiyali bemorlarda kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi hayot sifatining sezilarli yaxshilanishiga olib keldi.

Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, kolxitsin va pentoksifillin bilan modifikasiyalangan terapiya surunkali yurak etishmovchiligining og'ir dekompensasiyasi aniqlangan bemorlarga ko'proq mos kelishi haqidagi xulosaga kelish mumkin. Bundan xulosa qilish mumkinki, standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi yallig'lanishning immun belgilari darajasidan qat'iy nazar, SYuE aniqlangan bemorlarning klinik va funksional holatini yaxshilashda samarali bo'lishi mumkin. 3 oylik standart davolanishni, so'ngra qo'shimcha 6 oylik kolxitsin va pentoksifillin terapiyasini o'z ichiga olgan butun kuzatuv davrida yurakning ishi va tuzilishi bilan bog'liq turli ko'rsatkichlarda, masalan, yurak ichidagi gemodinamika, remodellashuv parametrlari va chap qorinchaning geometrik shakli kabi ko'rsatkichlarida sezilarli yaxshilanish kuzatildi. Bu chap qorinchaning qon otib berish fraksiyasida umumiy ijobiy dinamikaga olib keldi. Kolxitsin va pentoksifillin engil va o'rtacha darajadagi yurak etishmovchiligida yurak gemodinamikasining hajm parametrlariga ijobiy ta'sir ko'rsatdi. Shuningdek, ushbu dorilar o'rtacha darajadagi yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda ham, og'ir dekompensasiyali bemorlarda ham chap qorincha qon otib berish fraksiyasining yaxshilanishiga olib keldi. Shu bilan birga, faqat standart davolanishni olgan bemorlar guruhida qon otib berish

fraksiyasining ko'payishi faqat yurak etishmovchiligining engil va o'rtacha darajalari namoyon bo'lganlarda kuzatilgan. Ushbu natijalar turli darajadagi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda hajm parametrlari va yurak faoliyatini yaxshilashda kolxitsin va pentoksifillin bilan modifikasiyalashgan terapiyaning afzalliklarini ta'kidlaydi.

Davolashga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi chap qorinchaning oldingi yuklamaga ijobiy ta'sir ko'rsatib, bunga tizimli qon bosimi va so'nggi diastolik hajmni (KDO) kamaytirish orqali erishildi. Ushbu o'zgarishlar yurak remodellashuvi uchun muhim bo'lib, miokard stressining pasayishi va ChQ miokard massasi indeksining (ChQMMI) yaxshilanishini ko'rsatadi.

Kolxitsin va pentoksifillin bilan davolangan bemorlarda surunkali yurak etishmovchiligining og'irligidan qat'i nazar, chap qorincha massasi indeksida sezilarli pasayish kuzatildi. Shunisi qiziqki, ChQ miokard massasi indeksining pasayishi chap qorincha gipertrofiyasining teskari rivojlanishiga va surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarning klinik va funksional holatining yaxshilanishiga olib keladi. Buni ShOKS shkalasi bo'yicha umumiy ballning sezilarli darajada pasayishi, 6 daqiqalik piyoda bosib o'tilgan masofaning oshishi va SYuE funksional sinfining sezilarli pasayishini tasdiqlaydi. Aksincha, standart davolash guruhida ChQMMI pasayishi faqat yurak etishmovchiligining o'rtacha darajasi kuzatilgan bemorlarda aniqlandi. Shunday qilib, surunkali yurak etishmovchiligini kompleks davolashda kolxitsin va pentoksifillinning kiritilishi klinik va funksional holatni, shuningdek, bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilashi ko'rsatildi.

Xulosa qilib aytganda, kolxitsin va pentoksifillindan iborat modifikasiyalangan kompleks terapiyaning standart davolanishga qo'shilishi surunkali yurak etishmovchiligining ishemik etiologiyasi bo'lgan bemorlarda sistolik va diastolik chap qorincha funksiyasining sezilarli yaxshilanishini ko'rsatdi. Bundan tashqari, immun faoliyatida sezilarli pasayish aniqlandi. Ushbu tadqiqot infarktdan keyingi SYuE tashhisi qo'yilgan bemorlarda, ChQ disfunksiyasi turiga va ChQ remodellashuv

darajasiga qarab, standart davolash bilan birga modifikasiyalangan kompleks terapiyaning xavfsizligi va samaradorligini yaratib beruvchi birinchi tahlilidir. Olingan ma'lumotlar infarktdan keyingi SYuE tashhisi qo'yilgan bemorlarda natijalarni yaxshilash uchun ushbu terapevtik yondashuvning potensial foydalari haqida qimmatli ma'lumotlarni beradi.

XOTIMA

Surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) juda murakkab klinik holat sanalib, kelib chiqishi murakkab va ko‘plab omillarga bog‘liqdir. Ushbu omillar toifasiga turli yurak-qon tomir kasalliklari, shu jumladan miokard infarkti natijasida yurak mushagining tabiiy regenerasiyaga qodir bo‘lmagan sohasining o‘limi, arterial gipertenziya (AG), yurak mushagining tarqalgan fibrozining rivojlanishi, xamda miokardga ta’sir qiluvchi ba’zi autoimmun kasalliklar kabi omillarni misol qilib keltirish mumkin. Surunkali yurak etishmovchiligi rivojlanishining asosiy sabablari orasida o‘tkir miokard infarkti (O‘MI) muhim sabab bo‘lib qolmoqda.

So‘nggi yillarda yurak dekompensasiyasini tizimli subklinik yallig‘lanishning faollashishi bilan bog‘laydigan SYuE ning patogenezi tushuntirish uchun yangi immun-yallig‘lanish konsepsiyasi ishlab chiqildi. Ushbu konsepsiyaga ko‘ra, an’anaviy tushunchalardan tashqari, yallig‘lanish oldi sitokinlari yurak etishmovchiligining rivojlanishida va yurak faoliyatining yomonlashuvida muhim rol o‘ynashi aniqlangan. sitokin vositachiligidagi tizimli subklinik yallig‘lanish endotelial disfunktsiya, pro - xamda antioksidant omillarning muvozanatidagi buzilishlar va SYuE ning boshqa patologik jihatlari bilan bog‘liqligi aniqlandi. Binobarin, miokardning remodellashuvi hamda yurak etishmovchiligi progressiyasida immun-yallig‘lanish jarayonining roli yanada ravshan bo‘lib qolmoqda [120,b. 1662-1671; 122, b. 1254-1268; 142, b. 3887-3890].

Immun tizimining faollashuv darajasi yurak etishmovchiligining rivojlanish darajasini va terapiya samaradorligini baholash uchun ob’ektiv mezon sifatida ishlatilishi mumkin. Aynan shu sababli, joriy dissertasiya ishida asosiy vazifalar sifatida: infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan odamlarda tizimli yallig‘lanish jarayonlarini shakllantirishda yallig‘lanish oldi sitokinlarning ta’sirini o‘rganish, shuningdek, hujayra migrasiyasi ingibitori hisoblanuvchi kolxitsin preparati va TNF-alfa xosil bo‘lish ingibitori vazifasini bajaruvchi pentoksifillin preparatini qabul qilishda dinamikani kuzatish kabi vazifalar belgilab olindi.

Tadqiqotda RShTYoIAM ning Buxoro filialining kardiologiya bo'limida 2020 yildan 2023 yilgacha bo'lgan davrda surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) bilan asoratlangan yurak ishemik kasalligi (YuIK) aniqlangan 112 nafar bemor tibbiy ko'rikdan o'tkazildi. Tadqiqotda 40 yoshdan 75 yoshgacha bo'lgan erkaklar va ayollar ishtirok etib, erkaklarning umumiy soni 91, ayollar esa 21 nafarni tashkil qildi. Ishtirokchilarning o'rtacha yoshi $58,71 \pm 8,62$ yoshni tashkil etdi. Barcha bemorlarda kamida 6 oy oldin sodir bo'lgan miokard infarkti, shuningdek chap qorinchaning sistolik disfunktsiyasi (chiqish fraksiyasi 40% dan kam) va NYHA funksional tasnifiga ko'ra SYuE ning I–IV darajasi aniqlandi. Ushbu guruhdagi bemorlarda SYuE ning asosiy sababi sifatida yurak ishemik kasalligi bo'lib (100%), anamnezida esa 6 oydan ko'proq vaqt oralig'ida miokard infarktini o'tqazganligi aniqlandi.

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarda yurak ishemik kasalligi tashxisi miokard infarktining ishonchli anamnestik tarixi, tipik stenokardiya xurujlari xamda elektrokardiografiya va exokardiografiya kabi instrumental tadqiqotlar natijalari asosida aniqlandi. Exokardiografiya usuli yurak disfunktsiyasi mavjudligini tasdiqlovchi chap qorinchaning orqa devorida gipokineziya va diskineziya joylarini aniqlash imkonini berdi. Bemorlarning klinik holatini o'rganish keng tarqalgan usullar yordamida amalga oshirilib, Nyu-York Yurak Assosiasiyasining (NYHA) tasnifi bemorlarning funksional holatini baholash uchun ishlatilgan. Jismoniy mashqlar bardoshliligini baholash uchun belgilangan standartlashtirilgan metodologiyaga muvofiq o'tkazilgan 6 daqiqalik yurish testi ishlatilgan. Ushbu test bemorning 6 daqiqada bosib o'tgan masofasini boxolash imkonini berib, ularning jismoniy chidamliligining ko'rsatkichi sifatida xizmat qiladi.

Yallig'lanish jarayonining faolligini baholash uchun biz C-reaktiv oqsil darajasidan foydalandik. sitokinlarning yallig'lanishdagi ishtirokini o'rganish uchun, qattiq fazali immunoferment usuli yordamida bemorlar kon plazmasi tarkibida TNF- α , IL-1 β i IL-6 ni darajasini o'rgandik. Ushbu usullar yallig'lanishda sitokinlarning ishtiroki to'g'risida ma'lumot olish va bemorlarning tanasida yallig'lanish faolligi

darajasini aniqlash imkonini beradi. Sogʻlom insonlarda CRO (C-reaktiv oqsil) ning oʻrtacha darajasi $1,2 \pm 0,29$ mg/l, IL-6 (interleykin-6) - $49,6 \pm 7,3$ pg/ml, IL-1 β (interleykin-1 β) - $26,2 \pm 5,4$ pg/ml ni va TNF- α $37,1 \pm 13,7$ pg/ml ni tashkil etdi.

Tadqiqot boshida barcha bemorlar Evropa kardiologiya jamiyatining 2020 yilgi "Surunkali yurak etishmovchiligi" klinik koʻrsatmalarida belgilangan tavsiyalarga muvofiq tegishli farmakologik davolanishni oldilar. Davolash sxemasi kamida 6 oy davomida oʻzgarishsiz qoldi (dorilar guruhlar boʻyicha). SYuE standart terapiyasi APF ingibitorlari, beta-blokatorlar, mineralokortikoid reseptorlar (aldosteron) antagonistlari va statinlarni oʻz ichiga oldi. Diuretiklar, angiotenzin II AT-reseptorlari blokatorlari va yurak glikozidlari kabi qoʻshimcha dorilar zarur deb hisoblangan hollarda individual ravishda qoʻllanilgan.

Tadqiqotimizda biz miokard infarktini oʻtqazgan surunkali yurak etishmovchiligi (SYuE) aniqlangan 112 bemorning klinik, laboratoriya va instrumental parametrlarni har tomonlama tahlil qildik. Chap qorincha (ChQ) diastolik disfunktsiyasi xamda diastolik va sistolik disfunktsiyaning kombinatsiyasi boʻlgan bemorlarga alohida eʼtibor qaratildi. Tadqiqot Respublika shoshilinch tibbiy yordam markazining Buxoro filialining kardiologiya boʻlimida oʻtkazildi. Ushbu parametrlarni ikki guruh oʻrtasida taqqoslab, biz miokard infarktidan keyin turli xil ChQ disfunktsiyasi boʻlgan bemorlarning klinik profillaridagi farqlar va oʻxshashliklar haqida tasavvurga ega boʻlishga intildik.

Aralash ChQ disfunktsiyasi boʻlgan bemorlarni fizik tekshirish paytida ChQ diastolik disfunktsiyasi boʻlgan bemorlarga nisbatan qon aylanishining baʼzi belgilari koʻproq kuzatilgan. Bu belgilarga oʻpkada mayda pufakchali xirillash, boʻyin tomirlarining shishishi, kardiomegaliya, yurak tez urishi va hepatomegaliya kabilarni oʻz ichiga oldi ($r < 0,05$). Ushbu maʼlumotlar aralash ChQ disfunktsiyasi boʻlgan bemorlarda yurak funksiyasi va qon aylanish holatining yanada yaqqol buzilishini koʻrsatadi. 6-daqiqalik yurish testi natijalariga koʻra, chap qorinchaning aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlar yuklamalarga boʻlgan chidamlilik sezilarli darajada

past ekanligi aniqlanib, diastolik disfunktsiyali bemorlarga nisbatan ($306,9 \pm 98,7$ m) 6 daqiqalik yurish testida bosib o'tilgan qisqa masofa ($179 \pm 71,8$ m) bundan dalolat berdi. Bundan tashqari, ChQ ning aralash disfunktsiyasi bo'lgan bemorlar ShOKS shkalasi bo'yicha yuqori ballga ega bo'lib, bu ushbu guruhdagi bemorlarda SYuE klinik ko'rinishlarining og'irligini ko'rsatadi. Ushbu ma'lumotlar diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarga nisbatan aralash ChQ disfunktsiyasi tashxisi ko'yilgan bemorlarda yuklamalarga bo'lgan chidamlilikning pastligi va simptomlarning og'irligini ko'rsatadi. Yurakning strukturaviy va funksional xolatini baxolash natijalariga ko'ra, ChQ ning aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda ChQ ning ko'rsatgichlari quyidagicha edi: KDR $71,6 \pm 5,26$ mm, KSR $58,4 \pm 9,23$ mm, KDO $278,7 \pm 71,2$ ml, KSO $179,1 \pm 46,2$ ml, bunda ChQ ning diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda ushbu ko'rsatgichlar qo'yidagicha edi: KDR $56,6 \pm 6,55$ mm, KSR $40,5 \pm 6,81$ mm, KDO $157,4 \pm 48,7$ ml, KSO $80,1 \pm 23,4$ ml. Chap qorinchaning aralash disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda chap qorincha qon otib berish fraksiyasida sezilarli pasayish kuzatilib, o'rtacha qiymati $35,1 \pm 5,34\%$ ni tashkil qildi. Bundan tashqari, ChQ ning diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda chap qorincha qon otib berish fraksiyasining pasayishi ahamiyatsiz bo'lib, ushbu guruhning aksariyat bemorlarida SYuE ning klinik belgilari mavjudligiga qaramay, normal diapazonda edi ($52,9 \pm 7,26\%$). Shuningdek, ChQ ning aralash diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda miokard massasi indeksi (MM) 287,4 gr ni, sistolik disfunktsiyada esa ushbu ko'rsatgich yaxshiroq bo'lib, 238,1 grni tashkil qildi, ChQ ning aralash diastolik disfunktsiyasida chap qorinchaning devor qalinligi 0,36 mm ni, sistolik disfunktsiyada esa 0,46 mm ni tashkil qildi. Tadqiqotimizda biz ilgari o'tkir miokard infarktini o'tqazgan xamda Nyu-York kardiologiya Assosiasiyasining (NYHA) funksional tasnifi bo'yicha surunkali yurak etishmovchiligi tashxisi qo'yilgan 60 bemorni ko'rikdan o'tqazdik. Biz yallig'lanish oldi sitokinlari, shu jumladan TNF- α , interleykin 1 β va interleykin 6 darajasini periferik vena qonidagi miqdorini o'lchashga e'tibor qaratdik. Ushbu sitokinlar tahlil qilinganda, biz ularning surunkali yurak

etishmovchiligining rivojlanishi va progressiyasidagi potensial rolini o'rganishga harakat qildik. Tadqiqot kasallikning patogenezi haqida qimmatli ma'lumotlarni taqdim etishga va yangi xamda samarali maqsadli terapiyani rivojlantirishga hissa qo'shishga qaratilgan edi. Xususan, SYuE ning I funksional sinfga 18 bemor, SYuE ning II funksional sinfga 24 bemor, SYuE ning III funksional sinfga 11 bemor xamda SYuE ning IV funksional sinfga 7 bemor kiritilgan. Natijalarni taqqoslash uchun tadqiqotga yurak etishmovchiligi aniqlanmagan 20 kishidan iborat nazorat guruhi kiritilgan. Nazorat guruhi jins va yosh taqsimoti bo'yicha tadqiqot guruhiga mos kelishi uchun tanlab olindi. Ushbu yondashuv guruhlar o'rtasida ishonchli taqqoslashni ta'minlab, tadqiqot natijalarining ishonchliligini oshiradi.

Olingan natijalarning ma'lumotiga ko'ra, surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan guruh bemorlarning barchasida nazorat guruhi bilan solishtirganda, TNF- α , IL-1 β i IL-6, shuningdek C-reaktiv oqsil (CRO) konsentrasiyalari yuqori darajada ekanligi aniqlandi ($p < 0,01$). Surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda CRO ning individual qiymatlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, SYuE ning I funksional sinfga kirgan bemorlar guruhida CRO darajasi 1,7 mg/l dan 15,4 mg/l gacha, o'rtacha $5,8 \pm 0,92$ mg/l qiymatini tashkil qildi. Surunkali yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda TNF- α darajasi 24.8 pg/ml dan 636.7 pg/ml gacha, o'rtacha $5177,9 \pm 35,7$ pg/ml qiymatini tashkil qildi. IL-1-ning konsentrasiyasi ham sezilarli darajada yuqori bo'lib, 14,8 pg/ml dan 967,2 pg/ml gacha, o'rtacha $178,4 \pm 35,3$ pg/ml qiymatini tashkil qildi. Bundan tashqari, IL-6 darajasi 45,2 pg/ml dan 348,2 pg / ml gacha yuqori ekanligi aniqlanib, o'rtacha $163,1 \pm 32,2$ pg / ml qiymatni tashkil etdi. Ushbu natijalar surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda tizimli yallig'lanish va immunitet faollashuvining mavjudligini ko'rsatib, yallig'lanish oldi sitokinlar va CRO darajasining yuqoriligi bundan dalolat berdi. Tadqiqot natijalari surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda sitokin tizimida va C-reaktiv oqsil (CRO) darajasida sezilarli o'zgarishlarni ko'rsatib, bu yallig'lanish faolligining oshishini ko'rsatadi. CRO konsentrasiyasi sog'lom odamlarga nisbatan 5,2 baravar yuqori

ekanligi aniqlandi. TNF- α darajasi 4,9 baravar, interleykina-1 β darajasi 7 barobarga, IL-6 darajasi 3,2 barobar yuqori darajada ekanligi aniqlandi. Ushbu natijalar surunkali yurak etishmovchiligi bilan bog'liq bo'lgan yallig'lanish holat va immunitetning buzilishini ta'kidlaydi. SYuE ning II FS bemorlarda C-reaktiv oqsil (CRO) 0.8 dan 13.9 mg/l oralig'ida yuqori darajaliligi aniqlanib, o'rtacha qiymati $6,4 \pm 2,8$ mg/l ni tashkil qildi. CRO ning ushbu o'rtacha darajasi sog'lom shaxslardan ham, SYuE ning I FS bemorlardan ham sezilarli darajada farq qildi ($r < 0.01$). SYuE ning III va IV FS bemorlarda CRO darajasi 1,5 dan 17,1 mg/l gacha, o'rtacha qiymatlari mos ravishda $5,8 \pm 0,8$ mg/l va $6,3 \pm 2,4$ mg/l ni tashkil qildi. Ushbu ko'rsatgichlar nazorat guruhidan ham, SYuE ning I FS bemorlardan ham sezilarli darajada farq qildi ($p < 0,001$).

SYuE aniqlangan bemorlarda TNF- α yallig'lanish oldi sitokini darajasi ham ko'tarilganligi aniqlandi. SYuE ning I FS bemorlarda TNF- α darajasi 42,5 pg/ml dan 343,9 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $129,1 \pm 20,9$ pg/ml ni tashkil qilib, nazorat guruhidan nisbatan statistik jihatdan yuqori darajada ekanligi aniqlandi ($p < 0,01$). SYuE ning II FS bemorlarda TNF- α darajasi 49.9 pg/ml dan 483.9 pg/ml oralig'ida, o'rtacha qiymati $186,1 \pm 24,4$ pg/ml ni tashkil qilib, ushbu o'rtacha darajasi sog'lom shaxslardan ham, SYuE ning I FS bemorlardan ham sezilarli darajada farq qildi ($p < 0,05$). SYuE ning III FS bemorlarda TNF- α darajasi eng yuqori bo'lib, 78.9 pg/ml dan 681.3 pg/ml oralig'ida, o'rtacha qiymati $201,9 \pm 27,9$ pg/ml ni tashkil qildi. SYuE ning IV FS bemorlarda TNF- α darajasi ham nazorat guruhiga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada oshganligi aniqlanib, 17,9 pg/ml dan 317,3 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $171,8 \pm 23,6$ pg/ml ni tashkil qildi. Ushbu darajalar statistik jihatdan nazorat guruhiga qaraganda ancha yuqori bo'lsa-da ($r < 0.01$), ular SYuE ning II va III FS bemorlarning darajalariga nisbatan biroz pastroq edi.

Surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda IL-6 darajasini tahlil qilishda quyidagi o'zgarishlar aniqlandi. SYuE ning I FS bemorlarda IL-6 darajasi 44.1 pg/ml dan 178.9 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $106,1 \pm 20,7$ pg/ml ni tashkil qildi ($r < 0.01$ nazorat guruhiga nisbatan). SYuE ning II FS bemorlarda IL-6 darajasi oldingi

guruhga nisbatan o'sishi kuzatilib, 41.0 pg/ml dan 299.4 pg / ml gacha, o'rtacha qiymati $131 \pm 18,8$ pg/ml ni tashkil qildi. SYuE ning III FS bemorlarda IL-6 darajasi, ahamiyatsiz bo'lsa ham, nisbatan o'sishi kuzatilib, 63.1 pg/ml dan 317.4 pg / ml gacha, o'rtacha qiymati $164,1 \pm 29,3$ pg/ml ni tashkil qildi ($r < 0.01$ nazorat guruhiga nisbatan). SYuE ning IV FS bemorlar guruhida oldingi guruhlariga nisbatan IL-6 darajasining pasayishi kuzatilib, o'rtacha qiymati $99,4 \pm 24,8$ pg/ml ni tashkil qildi ($r < 0.01$ nazorat guruhiga nisbatan). Shuni ta'kidlash kerakki, SYuE ning IV FS guruhidagi kuzatuvlar sonining cheklanganligi yakuniy xulosalar chiqarishga imkon bermaydi. Umuman olganda, SYuE ning II va III FS bemorlarda IL-6 ning yuqori darajasi kuzatilib, SYuE ning IV FS bemorlarda esa biroz pasayishi kuzatildi. Surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarda IL-1 β darajasini tahlil qilishda quyidagi natijalarga erishildi. SYuE ning I FS bemorlarda IL-1 β darajasi 89.2 pg/ml dan 187.7 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $127,2 \pm 41,1$ pg/ml ni tashkil qilib, nazorat guruhidan nisbatan statistik jihatdan yuqori darajada ekanligi aniqlandi ($p < 0,01$). SYuE ning II FS bemorlarda IL-1 β darajasi 30.1 pg/ml dan 298.1 pg/ml oralig'ida, o'rtacha qiymati $137,1 \pm 29,2$ pg/ml ni tashkil qildi. Ushbu guruh va nazorat guruhi o'rtasidagi farq sezilarli bo'lsa-da, statistik jihatdan ahamiyatsiz edi. SYuE ning III FS bemorlarda IL-1 β darajasi yuqori bo'lib, 61.2 pg/ml dan 792.7 pg/ml oralig'ida, o'rtacha qiymati $337,8 \pm 61,1$ pg/ml ni tashkil qildi. SYuE ning IV FS bemorlarda IL-1 β darajasi eng yuqori darajada ekanligi aniqlanib, 146,3 pg/ml dan 917,7 pg/ml gacha, o'rtacha qiymati $399,2 \pm 72,9$ pg/ml ni tashkil qildi ($r < 0.01$ nazorat guruhiga va $r < 0.01$ oldingi guruhlariga nisbatan). Shunday qilib, SYuE ning I FS guruh bemorlaridan boshlab IL-1 β ortishi kuzatildi. Yurak etishmovchiligining funksional sinflari bo'yicha yallig'lanish belgilarining dinamikasini tahlil qilganda, kasallikning rivojlanishi bilan C-reaktiv oqsil (CRO) miqdori ortishi aniqlandi. SYuE ning I FS guruhda CRO tarkibi 2,9 barobar, SYuE ning II, III, IV FS esa nazorat guruhiga nisbatan 4,8 - 5,3 barobar ortishi kuzatildi. Bu SYuE ning II FS dan boshlab kasallikning terminal bosqichiga qadar davom etadigan yallig'lanish jarayonlarining progressiv o'sishini ko'rsatdi. O'sma nekrozi faktori- α

(FNO- α), interleykin-6 (IL-6) va interleykin-1 β (IL-1 β) kabi yallig‘lanish oldi sitokinlar darajasi xam SYuE ning I FS dan boshlab o‘shishi kuzatildi. FNO- α va IL-6 uchun ushbu progressiya III FK kadar o‘shib, I va II FS da nisbatan kamroq darajada kuzatildi. IL-1- β ning miqdori, aksincha, yurak etishmovchiligining kuchayishi bilan ortib, SYuE ning IV FS bemorlarda maksimal qiymatlarga etishi aniqlandi. Natijalar tahlili shuni ko‘rsatdiki, yallig‘lanish belgilari surunkali yurak etishmovchiligining rivojlanishi bilan asta-sekin o‘shib boradi va bu jarayon kasallikning barcha bosqichlarida kuzatiladi. Tadqiqot ChQ ning remodellashuvi patogenezi va SYuE rivojlanishida TNF- α , IL-1 β i IL-6 gipersitokinemiyasining salbiy ta’siri aniqlandi.

Shu bilan birga, tadqiqotimiz davomida, biz infarktdan keyingi ChQ diastolik va aralash disfunktsiyasi aniqlangan 53 nafar bemorlarda C-reaktiv oqsil (CRO) va o‘sma nekrozi faktori (FNO- α), interleykin-1 β (IL-1 β) va interleykin-6 (IL-6) kabi yallig‘lanish oldi sitokinlarini o‘rganishga e’tibor qaratdik.

Tadqiqotimiz 4 oydan ortik vaqt oralig‘ida miokard infarktini boshidan o‘tqazan 53 nafar bemorlarni o‘z ichiga oldi. Barcha bemorlar RShTYoIAM ning Buxoro filialida davolandi. Tadqiqot ishtirokchilarining yoshi 41 yoshdan 70 yoshgacha, o‘rtacha yoshi $53,6 \pm 10,7$ yoshni tashkil etdi. Ishtirokchilar orasida 43 nafar erkak (81,1%) va 10 nafar ayol (18,9%) jinsiga mansub bemorlardan tashkil topgan edi. Chap qorinchaning sistolik funksiyasi qon otib berish fraksiyasining (FV) ko‘rsatgichi bilan baholandi. 25 nafar bemorda qon otib berish fraksiyasi 40% dan pastligi, 13 bemorda - 41% dan 50% gacha va 15 bemorda - 50% dan ortiq darajada ekanligi aniqlanib, qon otib berish fraksiyasining o‘rtacha qiymati $48 \pm 12\%$ ni tashkil qildi. Surunkali yurak etishmovchiligining funksional sinfini tasniflash uchun biz Nyu-York yurak assosiasiyasi (NYHA) tizimini ishlatdik. 9 nafar bemorda (16,9%) SYuE ning I FC, 22 bemorda (41,5%) SYuE ning II FC, 19 bemorda (35,8%) SYuE ning III FC va 3 bemorda (5,7%) SYuE ning IV FC aniqlangan. Nazorat guruhi sifatida o‘rtacha $48,7 \pm 7,1$ yoshdagi 21 nafar odamlar tanlab olinib, to‘liq klinik, laboratoriya va instrumental tekshiruvdan so‘ng yurak-qon tomir tizimi kasalliklari aniqlanmagan shartli ravishda

sogʻlom guruhni tashkil qildi. Tadqiqot natijalariga koʻra, chap qorinchaning diastolik va aralash sistolik-diastolik miokard disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan CRO (C-reaktiv oqsil) darajasi oshganligi aniqlanib, mos ravishda $6,5 \pm 0,21$ va $4,7 \pm 1,04$ mg/l ni tashkil etdi.

Bundan tashqari, chap qorinchaning diastolik va aralash sistolik-diastolik miokard disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan TNF- α darajasi oshganligi aniqlanib, mos ravishda $189,4 \pm 49,1$ va $298,7 \pm 87,1$ pg/ml ni tashkil etdi. TNF- α darajasi chap qorincha disfunktsiyasining turli xil kurinishlaridagi bemorlarning ikkala guruh oʻrtasida xam sezilarli farq qilishi aniqlandi. Yurak chap qorincha diastolik disfunktsiyasi kuzatilgan bemorlarda C-reaktiv oqsil (CRO) va oʻsma nekroz omili- α (TNF α), interleykin 1 β (IL-1 β) va interleykin 6 (IL-6) kabi yalligʻlanish oldi sitokinlari darajasining statistik oshishi kuzatildi. Bundan tashqari, diastolik disfunktsiyaga sistolik disfunktsiya xam koʻshilganda, ushbu sitokinlarining statistik jixatdan yana xam baland koʻrsatgichlargacha oshishi aniqlandi.

Tadqiqot natijalari infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarni davolashning oʻzgartirilgan kompleks dasturini ishlab chiqishda hisobga olinib, biz uning murakkab koʻp komponentli patogeneziga, miokard remodelyatsiyasiga va rivojlanishining funksional xamda immun-yalligʻlanish asoslariga xamda miokard disfunktsiyasining rivojlanishiga alohida eʼtibor qaratdik.

Tadqiqot natijalari va mavjud adabiyotlar asosida biz yurak etishmovchiligi, miokardni remodelyatsiyasi va chap qorincha disfunktsiyasini rivojlantirish uchun potensial dorilar sifatida kolxitsin va pentoksifillindan foydalangan holda yalligʻlanishga qarshi immunokorrektiv kompleks terapiyaga yangi oʻzgartirilgan yondashuvni taklif qildik. Ushbu dori-darmonlarni mazkur muammoda birgalikda qoʻllashning rolini tugriroq aniqlash uchun biz miokard infarktdan keyin bemorlarda yurak etishmovchiligining rivojlanishida yalligʻlanish markyorlarini oʻrganishni va kolxitsin xamda pentoksifillinning yalligʻlanishga qarshi immunokorrektiv preparatlar sifatida samaradorligini baholashni oʻz ichiga olgan klinik tadqiqot oʻtkazdik.

Infarktdan keyingi yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarning yallig'lanishga qarshi immunokorrektiv terapiyasi yurak etishmovchiligining standart asosiy terapiyasiga qo'shimcha ravishda quyidagi preparatlarni ko'llanilishidan iborat edi: makrofag migrasiyasining ingibitori, yallig'lanishga qarshi dori xisoblangan kolxitsin 0,5 mg dozada kuniga 1 marta va o'simta nekrozi faktori sintezining ingibitori pentaksofillin -1200 mg (400 mg x kuniga 3 marta) kabi preparatlar buyurilgan.

Kolxitsinni kuniga bir marta 0,5 mg dozada va pentoksifillinni 1200 mg dozada (kuniga 400 mg 3 marta) kullash uning belgilangan terapevtik samaradorligi va yallig'lanishga qarshi xamda immunomodulyatsion ta'sirga ega bo'lish qobiliyatiga asoslanib, ushbu dori-darmonlarni mazkur dozalarda qo'llash maqsadga muvofiqligini tasdiqlovchi turli eksperimental va klinik tadqiqotlarda ko'rsatildi.

Bemorlar ikki guruhga taqsimlanib, I guruhga (asosiy guruh - 58 bemor) standart terapiyadan tashqari kuniga 0,5 mg kolxitsin va kuniga 1200 mg pentaksofillin bilan modifikasiyalangan kompleks terapiya qo'llanilgan. II guruh (taqqoslash guruhi – 54 bemor) faqat standart terapiya qo'llanilgan (APF ingibitorlar, diuretiklar, beta-blokatorlar, aldosteron reseptorlari antagonistlari, statinlar).

Yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv terapiyani nazorat qilish maqsadida yallig'lanish oldi sitokinlar va CRO tarkibini aniqlash asosiy I guruhdagi 36 bemorda va II guruhdagi 25 bemorda amalga oshirildi. Ikkala guruhning yallig'lanish oldi sitokinlari va CRO tarkibini tahlil qilganda, nazorat guruhining sitokinlari tarkibiga nisbatan yuqori va sezilarli darajada farq qilishi aniqlanib, SRO tarkibi 3,9 marta, IL-1 β — 4,6 marta, IL-6 — 5,6 marta, TNF- α - 3,1 marta oshirilganligi aniqlandi.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, kolxitsin va pentaksofillinni standart davolash bilan birgalikda qabul qilgan bemorlarda CRB, TNF- α , IL-1 β , IL-6 darajalari dastlabki ko'rsatkichlardan sezilarli darajada kamayganligi aniqlandi. Bemorlarning qon zardobida CRO ko'rsatkichlari 43,1% ga ($r<0,01$), TNF- α — 57,2% ga ($r<0,001$), IL-1 β — 60,0% ga ($r<0,001$) va IL-6 darajasi 42,9% ga ($r<0,05$) kamayishi aniqlandi. Kolxitsin va pentaksofillinni standart terapiyada qo'llanilmagan bemorlar guruhida

CRO ko'rsatkichlari 14,8% ga oshib, yallig'lanish oldi sitokinlar darajasi kamayishi kuzatildi: TNF- α . 5,3%, IL-1 β 5,4%, IL-6 4,7% ga, ammo sitokinlardagi bu o'zgarishlar ishonchsiz edi ($r > 0.05$). Shuning uchun, antitsitokin yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv terapiya patogenetik jihatdan O'MI dan so'ng SYuE aniqlangan bemorlarda o'zgartirilgan kompleks davolashning muhim tarkibiy qismi degan xulosaga kelish mumkin. Kolxitsin va pentaksofillin bilan kompleks davolashni qo'llagan bemorlarda FNO- α sitokin darajasining sezilarli pasayishi aniqlanib, SYuE ning III va IV FS bemorlar guruhida IL1- β pasayishi kuzatilsa, SYuE ning IV FS bemorlar guruhida IL-6 darajasining pasayishi aniqlandi. Shuni ta'kidlash mumkinki, O'MI fonida SYuE immun-yallig'lanishli sitokinlarning faollashuvidan kelib chiqib, SYuE klinik ko'rinishlarning og'irligiga to'g'ridan-to'g'ri bog'lik bo'lib, qon zardobidan o'z vaqtida CRO va yuqorida ta'kidlab o'tilgan TNF- α , IL-1 β , IL-6 sitokinlarni aniqlash infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlarda diagnostik, davolash va prognozida dinamikaning o'zgarishini kuzatishda xamda o'zgartirilgan yallig'lanishga qarshi va immunokorrektiv kompleks davolashning samaradorligi aniqlashda afzalligi aniqlandi.

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, 3 oy davomida modifikasiyalangan kompleks terapiyadan foydalanish ChQ ning diastolik va aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda yurak etishmovchiligi belgilarining sezilarli pasayishiga olib keldi. Xususan, ShOKS shkalasi bo'yicha o'rtacha ball ChQ ning diastolik disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda 35% ga va ChQ ning aralash disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarda 27% ga kamayishi aniqlandi. ($r > 0,05$). Modifikasiyalangan kompleks terapiyadan foydalanish 6 daqiqalik yurish testida masofasining sezilarli yaxshilanishini aniqlandi. ChQ diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlar guruhida o'rtacha masofa $306,9 \pm 98,7$ metrdan $362,7 \pm 39,6$ metrgacha oshganligi aniklandi. Xuddi shunday, ChQ ning aralash disfunktsiyasi bo'lgan bemorlar guruhida o'rtacha masofa $179 \pm 71,8$ metrdan $227,3 \pm 57,2$ metrgacha oshdi. Ushbu natijalar modifikasiyalangan terapiyaning yuklamalarga chidamliligi va

bemorlarning funksional ko'rsatkichlariga ijobiy ta'sirini ko'rsatishi aniqlandi. ChQ diastolik disfunktsiyasi bo'lgan guruhda ham, aralash disfunktsiyasi aniqlangan guruhda ham FS sezilarli pasayish kuzatildi. FC dagi bu yaxshilanish SYuE klinik kechishining yaxshilanishini va bemorlarda uchraydigan salbiy alomatlar pasayishini ko'rsatadi. ChQ ning remodellashuv jarayonida kuzatilgan ijobiy o'zgarishlar miokard chidamliligining oshishi va miokard qisqarish funksiyasining sezilarli yaxshilanishi bilan tasvirlandi. Xususan, miokard qisqarish funksiyasini aks ettiruvchi FV/MS indeksi ChQ ning diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda 24,2% ga va aralash disfunktsiyasi aniqlangan bemorlarda 17,2% ga oshdi. ChQ diastolik disfunktsiyasi aniqlangan bemorlar guruhida qon otib berish fraksiyasini 9,6% ga yaxshilandi va aralash disfunktsiyali bemorlar guruhida 6,3% ga oshdi. Ushbu ma'lumotlar modifikasiyalashgan kompleks davolash infarktdan keyingi SYuE aniqlangan bemorlarda ChQ qisqaruvchanlik funksiyasini va umumiy yurak vazifasini yaxshilanishini ko'rsatadi.

6 oylik davolanish davomida ikkala guruhda ham ular holatining klinik kechishida sezilarli yaxshilanish kuzatildi. Ushbu yaxshilanish stenokardiya va SYuE funksional sinfining (FC) sezilarli darajasi bilan tavsiflangan. Bundan tashqari, 6 daqiqalik yurish testida bosib o'tgan masofaning statistik jihatdan sezilarli o'sishi kuzatildi. Ushbu natijalarni bemorlarning dastlabki og'ir ahvoli xamda kolxitsin va pentoksifillinning yurak etishmovchiligining klinik ko'rinishlariga spesifik ta'siri bilan izohlash mumkin. Standart va modifikasion yallig'lanishga qarshi immunomodulyatsion terapiyaning yurak etishmovchiligiga ta'sirini baholash uchun biz asosiy simptomlarning og'irligiga qarab ShOKS shkalasining dinamikasini alohida tahlil qildik. Kolxitsin va pentoksifillinni qabul qilgan guruhda bemorlarning dekompensasiya darajasidan (o'rtacha yoki og'ir) qat'iy nazar, bemorlarning 57% da ShOKS shkalasining pasayishi kuzatildi. Bu simptomlarning og'irligi nuqtai nazaridan terapiyaning umumiy klinik holatiga ijobiy ta'sirini ko'rsatadi.

Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, standart davolash faqat yurak etishmovchiligining engil va o'rtacha ko'rinishlari bo'lgan bemorlarning hayot sifatiga ijobiy ta'sir ko'rsatib, bu bemorlarda hayot sifatini yaxshilashga moyil bo'lsa-da, ammo chap qorincha remodellashuvi va immun-yallig'lanish komponentiga sezilarli ta'sir ko'rsatmadi. Biroq, standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilganda, yurak etishmovchiligining engil va o'rtacha ko'rinishlari aniklangan bemorlarda hayot sifatini yaxshilash tendensiyasi mavjudligi aniklanib, bundan tashqari, og'ir dekompensasiyalı bemorlarda kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi hayot sifatining sezilarli yaxshilanishiga olib keldi. Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, kolxitsin va pentoksifillin bilan modifikasiyalangan terapiya surunkali yurak etishmovchiligining og'ir dekompensasiyasi aniqlangan bemorlarga ko'proq mos kelishi haqidagi xulosaga kelish mumkin.

Bundan xulosa qilish mumkinki, standart terapiyaga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi yallig'lanishning immun belgilari darajasidan qat'iy nazar, SYuE aniqlangan bemorlarning klinik va funksional holatini yaxshilashda samarali bo'lishi mumkin. Biroq, og'ir immun yallig'lanish darajali bemorlarda qo'shimcha terapiya ko'llanilganda ta'sir kuchi kamroq namoyon bo'lishi kuzatildi. Shu bois eng samarali davolash rejimini aniqlash uchun bemorda immun yallig'lanish ko'rsatgichlarini hisobga olish muximdir. Ushbu natijalar shuni ko'rsatadiki, standart davolashga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi SYuE tashhisi qo'yilgan bemorlar uchun, ayniqsa immun yallig'lanishi aniqlangan bemorlar uchun foydali bo'lib, ularning klinik va funksional holatini to'liq yaxshilashga olib keladi.

Davolashga kolxitsin va pentoksifillin qo'shilishi chap qorinchaning oldingi yuklamaga ijobiy ta'sir ko'rsatib, bunga tizimli qon bosimi va so'nggi diastolik hajmni (KDO) kamaytirish orqali erishildi. Ushbu o'zgarishlar yurak remodellashuvi uchun muhim bo'lib, miokard stressining pasayishi va ChQ miokard massasi indeksining (ChQMMI) yaxshilanishini ko'rsatadi. Kolxitsin va pentoksifillin bilan davolangan bemorlarda surunkali yurak etishmovchiligining og'irligidan qat'iy nazar, chap

qorincha massasi indeksida sezilarli pasayish kuzatildi. Shunisi qiziqki, ChQ miokard massasi indeksining pasayishi chap qorincha gipertrofiyasining teskari rivojlanishiga va surunkali yurak etishmovchiligi aniqlangan bemorlarning klinik va funksional holatining yaxshilanishiga olib keladi. Buni ShOKS shkalasi bo'yicha umumiy ballning sezilarli darajada pasayishi, 6 daqiqalik piyoda bosib o'tilgan masofaning oshishi va SYuE funksional sinfining sezilarli pasayishi tasdiqlaydi. Aksincha, standart davolash guruhida ChQMMI pasayishi faqat yurak etishmovchiligining o'rtacha darajasi kuzatilgan bemorlarda aniqlandi.

Shunday qilib, surunkali yurak etishmovchiligini kompleks davolashda kolxitsin va pentoksifillinning kiritilishi klinik va funksional holatni, shuningdek, bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilashi ko'rsatildi. Darhaqiqat, kolxitsin va pentoksifillin qo'shishning ijobiy ta'siri nafaqat surunkali yurak etishmovchiligining boshlang'ich va o'rtacha darajalarida namoyon bo'lgan bemorlarda, balki og'ir dekompensatsiyali bemorlarda ham kuzatiladi. Ushbu dorilarning foydali ta'sirini ularning yallig'lanishga qarshi va immunokorregulyatsion xususiyatlari bilan izohlash mumkin bo'lib, bu immun yallig'lanishini kamaytirishga, endotelial funksiyani yaxshilashga va chap qorincha miokard remodellashuv jarayonlarini zaiflashtirishga yordam beradi. Umuman olganda, SYuE ni davolashda kolxitsin va pentoksifillinni qo'shimcha dorilar sifatida qo'llash kasallikning turli darajadagi bemorlarda yaxshilangan natijalarga umid beradi.

Xulosa qilib aytganda, kolxitsin va pentoksifillindan iborat modifikasiyalangan kompleks terapiyaning standart davolanishga qo'shilishi surunkali yurak etishmovchiligining ishemik etiologiyasi bo'lgan bemorlarda sistolik va diastolik chap qorincha funksiyasining sezilarli yaxshilanishini ko'rsatdi. Bundan tashqari, immun faoliyatida sezilarli pasayish aniqlandi. Ushbu tadqiqot infarktdan keyingi SYuE tashhisi qo'yilgan bemorlarda, ChQ disfunksiyasi turiga va ChQ remodellashuv darajasiga qarab, standart davolash bilan birga modifikasiyalangan kompleks terapiyaning xavfsizligi va samaradorligini yaratib beruvchi birinchi tahlilidir. Olingan

ma'lumotlar infarktdan keyingi SYuE tashhisi qo'yilgan bemorlarda natijalarni yaxshilash uchun ushbu terapevtik yondashuvning potensial foydalari haqida qimmatli ma'lumotlarni beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Abdullaev, R.Ya. Osobennosti rannego remodelirovaniya levogo jeludochka i levogo predserdiya u bolnyx s ostrym infarktom miokarda [Elektronnyy resurs] / R. Ya. Abdullaev, V. V. Nikonov. - URL:<http://www.emergencymed.org.ua>
2. Abdullaev T.A., soy I.A., Kurbanov N.A., Axmatov Ya.R., Ganieva N.P., Sadıkov D.K. Ostraya dekompensasiya serdechnoy nedostatochnosti i vozmojnosti primeneniya levosimendana v realnoy klinicheskoy praktike. Respublikanskiy spetsializirovannyi sentr kardiologii, Tashkent, Kardiologiya Uzbekistana Nauchno-prakticheskiy jurnal. № 3/2016 (41)s15-22
3. Ageev F.T. Diastolicheskaya serdechnaya nedostatochnost: 10 let znakovstva / F. T. Ageev // Serdechnaya nedostatochnost. - 2010. – T. 11, № 1. – S. 69-76.
4. Alieva, A. M. Klinicheskoe znachenie opredeleniya biomarkerov krovi u bolnyx s xronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / A. M. Alieva, E. V. Reznik, E. T. Gasanova [i dr.] // Arxiv vnutrenney meditsiny. – 2018. – T. 8, № 5. – S. 333-345
5. Arutyunov G. P. Rekomendatsii po naznacheniyu fizicheskix trenirovok pasientam s xronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / G.P. Arutyunov, E.A. Kolesnikova, Ya. A. Orlova, A. K. Rylova, D. M. Aronov i dr.// Jurnal Serdechnaya Nedostatochnost. - 2017. - T.18 - №1. - S.41-66
6. Belovol A.N. Kletochnye, molekulyarnye i strukturnye mexanizmy remodelirovaniya levogo jeludochka pri serdechnoy nedostatochnosti / A.N. Belovol, I.I. Knyazkova // Prakticheskaya angiologiya. - 2013. - № 4 (63).
7. Belenkov Yu.N. Neyrogormony i sitokiny pri serdechnoy nedostatochnosti: novaya teoriya starogo zabolevaniya? / Yu.N. Belenkov, F.T. Ageev, V.Yu. Mareev // Jurnal Serdechnaya Nedostatochnost.- 2000. - T.1.-№4.-S. 135-138.
8. Belenkov Yu.N., Vzaimosvyaz urovnya provospalitelnyx faktorov s vyrajennostyu serdechnoy nedostatochnosti pri ishemicheskoy bolezni serdca

- / Yu.N. Belenkov [i dr.] // Serdechnaya nedostatochnost. - 2009. № 10 (3). - S. 137-139.
9. Belyuk S.N. Rol immunnoy aktivatsii i sistemnogo vospaleniya v patogeneze khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti i podkhody k lecheniyu / S.N. Belyuk, V.A. Snezhskiy // Jurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. - 2010. - № 4. - S. 32-35.
 10. Bioximicheskie pokazateli pri lekarstvennom lechenii gosospitalizirovannykh bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / I. M. Mingalimova, L. V. Baleeva, Z. M. Galeeva, A. S. Galyavich // Jurnal Vrach. - 2020. - T.31, №3. - S. 43-46.
 11. Bokeriya O.L., Kanametov T.N. Posleoperatsionnaya fibrillyatsiya predserdiy: rol vospalitelnykh sitokinov ispolzovanie kolxitsina kak profilakticheskogo sredstva Annaly aritmologii, 2015. S 141-150
 12. Bulgak A.G. Sovremennyy vzglyad na problemu khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti / A.G. Bulgak, Yu.P. Ostrovskiy i soavt. // Kardiologiya v Belarusii. 2009. - №3 (04). - S. 114-127.
 13. Budnevskiy, A.V. Diagnosticheskie, prognosticheskie i terapevticheskie vozmozhnosti ispolzovaniya testa 6-minutnoy khodby u pasientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / A. V. Budnevskiy, A. Ya. Kravchenko, R. E. Tokmachev // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2020. – T. 19, № 6. – S. 109-115
 14. Vatutin N.T., Smirnova A.S., selikova E.II., Новые vozmozhnosti v terpaai serdechno-sosudistoy patologii s ispolzovaniem kolxitsina. Arxiv' vnutrenney meditsiny • № 3(29) • 2016. S. 19-24
 15. Volkova, I. I. Remodelirovanie serdsa i sosudov pri ishemicheskoy bolezni serdsa / I. I. Volkova // Patologiya krovoobraшeniya i kardioxirurgiya. - 2010. - № 4. - S. 96-99.
 16. Gavrisheva, N.A. Mnojestvennaya rol leykositov pri ishemicheskoy bolezni

- serdsa / N.A. Gavrishcheva, G.V. Alekseeva, A.I. Boyko [i dr.] // Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal. – 2017. – № 11 (151). – S. 86-92.
17. Gordienko, A.V. Nachalnyy ateroskleroz. Faktory riska, diagnostika, profilaktika, lechenie. Monografiya / A. V. Gordienko, D. Yu. Serdyukov. – SPb.: SpesLit, 2020. – 190 s
18. Grosu V.V. S-reaktivnyy belok i drugie markery vospaleniya v prognozirovanii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u detey / V.V. Grosu // Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy jurnal. - 2016.-№ Prilozhenie. - S. 26-27.
19. Grakova E.V., Kopeva K.V., Teplyakov A.T. i dr. Vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya novogo biomarkera ST2 u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu ishemicheskogo geneza: test s fizicheskoy nagruzkoy. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2019;18(4):12-18. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-12-18>.
20. Dinamika provospalitelnykh sitokinov i C-reaktivnogo belka u bolnykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu na fone ishemicheskoy bolezni serdsa pod vliyaniem medikamentoznoy terapii / O.A. Osipova [i dr.] // Nauchnye vedomosti BelGU. - 2012. - № 20. - S. 65-70.
21. Drapkina O.M. Novyye akcenty v izuchenii patogeneza khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti s soxranennoy fraksiei vybrosa: fokus na markery vospaleniya / O.M. Drapkina, L.O. Palatkina // Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii. - 2014. - T. 10, № 3. - S. 317-321.
22. Drapkina O.M., Konsevaya A.V., Kravchenko A.Ya., Budnevskiy A.V., Tokmachev R.E., Chernik T.A. Biomarkery ST2 i interleykin 33 v osenke kardialnogo vospaleniya, fibroza i prognoza pasientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal. 2021;26(3S):4530. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4530>
23. Dutova, S.V. sitokiny i ateroskleroz – novyye napravleniya issledovaniy / S.V. Dutova, Yu.V. Saranchina, M.R. Karpova [i dr.] // Byulleten sibirskoy

- meditsiny. – 2018. – № 17(4). – S. 199-207
24. Dudarenko O.P. Shkolnik E.L, Kulikov K.G, Serova M.K, Vasyuk Yu.A. Ingibitor sinteza faktora nekroza opuxoli- α Pentaksofillin v kompleksnoy terapii xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Rasionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii 2008;№2. S. 6-12
 25. Jilenko, O.M. Priverjennost k lecheniyu u bol'nykh xronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / O.M. Jilenko, V.S. Kukengemer, M.S. Neyfeld i dr. // Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki. - 2017. - №5. - S. 37-40.
 26. Izuchenie problemy xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti / B.A. Sidorenko [i dr.] // Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. - 2014. - № 4. - S. 79-82.
 27. Kalyujin V.V. Patogenez xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: izmenenie dominiruyushchey parodigmy/ V.V. Kalyujin, A.T. Teplyakov // Byulleten sibirskoy meditsiny. - 2007. - 4. - S. 714-79.
 28. Karpov, Yu.A. Xronicheskaya ishemicheskaya bolezn serdca: novosti lecheniya / Yu.A. Karpov // ConsiliumMedicum. – 2016. – № 18 (1). – S. 38-44.
 29. Klinicheskie rekomendatsii OASN-RKO-RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost: xronicheskaya (XSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie / V. Yu. Mareev, I. V. Fomin, F. T. Ageev [i dr.] // Jurnal Serdechnaya Nedostatochnost. - 2017. - № 1. - S. 3-40.
 30. Klinicheskie rekomendatsii OASN – RKO – RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost: xronicheskaya (XSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie / V. Yu. Mareev, I. V. Fomin, F. T. Ageev [i dr.] // Kardiologiya. – 2018. – T. 58, № 6S. – S. 8-158
 31. Kovaleva O.N. Korreksiya sitokinovoy agressii pri serdechnoy nedostatochnosti: teoreticheskie predposylki i prakticheskie realii / O.N.

- Kovaleva // Serdechnaya nedostatochnost. - 2011. - № 2. - S. 93-100.
32. Koziolova N.A. Osenka sosudistogo remodelirovaniya u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdsa v zavisimosti ot vyrajennosti xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti / N.A. Koziolova, A.I. Chernyavina i soavt. // Serdechnaya nedostatochnost. - 2010. - №2(58). - S. 83-88.
33. Kravchenko A.Ya. Rol sitokinov v razvitii i techenii serdechnoy nedostatochnosti / A.Ya. Kravchenko, Yu.M. Chernyaeva // Klinicheskaya meditsina. 2013. - № 10. - S. 11-16.
34. Kremneva, L.V. Interleykin-6 i molekuly kletochnoy adgezii: svyaz s faktorami riska i prognozom ishemicheskoy bolezni serdsa / L.V. Kremneva, SV. Shalaev // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.- 2004.- №13.-S. 78-84.
35. Larina, V.N. Faktory, negativno vliyuyayushchie na techenie i prognoz xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v pojlom vozraste / V.N. Larina, B.Ya. Bart, M.G. Golovko M.G. i dr. // Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. - 2012. - №5. - S. 10-14
36. Lisina, M.O. Problema nizkoy priverjennosti k terapii pri serdechnoy nedostatochnosti i puti ee resheniya / M.O. Lisina, M.M. Stepanov // Byulleten NSSSX im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolevaniya. - 2014. - №3. - S. 18-27.
37. Mamaradjapova D.A., Mamutov R.Sh., Bekbulatova I.R., Urinov O.U., Xusanov A.A. Osnovnye pokazateli ubyli naseleniya v kogorte bolnykh ostrym infarktom miokarda v techenie goda prospektivnogo nablyudeniya po dannym Registra g. Tashkenta. AO Respublikanskiy spetsializirovannyy sentr kardiologii, g. Tashkent. Uzbekistan. KARDIOLOGIYA UZBEKISTANA Nauchno-prakticheskiy jurnal. № 3/2016 (41)s 9-15
38. Makkonen K.F. Soderzhanie provospalitelnykh sitokinov i C- reaktivnogo belka u bolnykh xronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu s sistolicheskoy i diastolicheskoy disfunktsiey levogo jeludochka serdsa / K.F. Makkonen, S.B.

- Suyazova, O.A. Osipova // Fundamentalnye issledovaniya. - 2012. - T. 7, № 1. - S. 123-127.
39. Mareev V. Yu., Klinicheskie rekomendatsii. Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost (XSN) / Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. i dr. // Jurnal Serdechnaya Nedostatochnost. - 2017. -T. 18, №1. - S. 3-40.
40. Mareev, V.Yu. Nasionalnye rekomendatsii OSSNRKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu XSN (chetvertyy peresmotr) / V.Yu.Mareev, F.T Ageev, G.P. Arutyunov i dr. // Jurnal Serdechnaya Nedostatochnost. - 2013. - Tom 14, №7. - S. 379-472.
41. Moiseev, V.S. Diagnostika i lechenie xronicheskoy i ostroy serdechnoy nedostatochnosti. Klinicheskie rekomendatsii. / V.S. Moiseev. // Kardiologicheskiiy vestnik. - 2016. - № 2. - S. 3-33.
42. Nasonov, E.L. Novyye aspekty patogeneza serdechnoy nedostatochnosti: rol faktora nekroza opuxoli / E.L. Nasonov, M.Yu. Samsonov // Jurnal Serdechnaya Nedostatochnost.- 2000.- T. 1.- №4.- S. 139-143.
43. Nasionalnye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniyu XSN (proekt tretogo peresmotra). Jurnal Serdechnaya nedostatochnost. - 2009. № 10(2). - S. 64-106.
44. Olbinskaya L.I. Rol sistemy sitokitnov v patogeneze xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti / L.I.Olbinskaya, S.B.Ignatenko // Ter.arxiv.-2001.- №18.,S.82-84.
45. Osipova O.A., Nagibina A.I., Komisov A.A., Petrova G.D., Shexovsova L.V., Vlasenko M.A., Vlasenko O.A. 2016. Patomorfologicheskie mexanizmy regulyatsii obrazovaniya miokardialnogo fibroza u bolnykh xronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu na fone ishemicheskoy bolezni serdca. Serdechnaya nedostatochnost. 17 (5): 357-364.
46. Osipova O.A., Nikitina V.V., Shexovsova L.V., Nagibina A.I., Vlasenko M.A.

2015. Neyrogumoralnye modulyatory v lechenii bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. Fundamentalnye issledovaniya. 1-8: 1655-1658
47. Osipova O.A., Petrova G.D., Shexovsova L.V., Nagibina A.I., Belousova O.N. 2015. Osnovnye patogeneticheskie mexanizmy razvitiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na fone ishemicheskoy bolezni serdtsa. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmasiya. T. 29. 4 (201): 11-15.
48. Osipova O.A., Shexovsova L.V., Petrova G.D., Nagibina A.I., Askari I.V., Paulauskas A.V., Belousova O.N., Vlasenko M.A. 2015. Mexanizmy formirovaniya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti na rannem etape ee razvitiya u bolnykh postinfarktным kardiosklerozom. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmasiya. T. 29. 4 (201): 16-19
49. Osenka riska otдалennogo letalnogo iskhoda u gositalizirovannykh pasientov s postinfarktnoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / I. M. Mingalimova, A. S. Galyavich, Z. M. Galeeva, L. V. Baleeva // Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal. – 2020. – №1. – S. 14-17.
50. Parxomenko A.N., Lutay Ya.M., Ponomareva G.V., Вгыл J.V. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie markera sistemnogo vospaleniya S-reaktivnogo proteina u bolnykh s ostrymi koronarnymi sindromami. Ukr kardiologjurn 2002;(1). http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2002/1/parkhomenko.htm
51. Patogeneticheskie mexanizmy uchastiya mejkлетochnogo matriksa miokarda v remodelirovanii serdtsa u bolnykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / O.A.Osipova [i dr.] // Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmasiya. - 2015. - № 22 (219). - S. 18-25.
52. Polyakov, D.S. Epidemiologicheskaya programma EPOXA-XSN:

- dekompensatsiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v realnoy klinicheskoy praktike (EPOXA-D-XSN) /D. S. Polyakov, I. V. Fomin, F. Yu. Valikulova [i dr.] // Jurnal serdechnaya nedostatochnost. - 2016. – T. 17, № 5. - S. 299-305
53. Provotorov V. M., Budnevskiy A.V., Semenkova G.G., Shishkina S.V. Provospalitelnye sitokiny pri sochetanii s ishemicheskoy boleznii serdtsa i khronicheskoy obstruktivnoy boleznii legkix. Klinicheskaya Meditsina. 2015;93(2):5-9.
54. Prudnikov, A.R. Rol sitokinov v diagnostike nestabilnosti ateroskleroticheskoy blyashki / A.R. Prudnikov, A.N. Shupakova // Vestnik VGMU. – 2018. – T. 17, № 5. – S. 28-42.
55. Putyatina A.N., Kim L.B. 2016. Vnekletochnyy matriks serdtsa i postinfarktyny reпаратivnyy fibroz (chast 1). Vestnik SAFU. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki. 4: 54-66
56. Rannie markery progressirovaniya serdechnoy nedostatochnosti i apoptoza: rol v prognozirovanii riska razvitiya neblagopriyatnykh serdechnosudistykh sobytiy u bolnykh, perenesshiy infarkt miokarda / A.T. Teplyakov, E.V. Grakova, E.N. Berezikova i dr. // Byulleten sibirskoy meditsiny. – 2016. – T. 15, № 1. – S. 37–46
57. Rebrov A.P., Sajina E.Yu. Endotelialnaya disfunktsiya i osobennosti izmeneniya urovnya sitokinov i S-reaktivnogo belka u bolnykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu // Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal. - 2005. -№2 (52). - S. 26-31.
58. Rossiyskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost. Klinicheskie rekomendatsii 2020. Rossiyskiy kardiologicheskii jurnal. 2020;25(11):4083. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4083>.
59. Rekomendatsii ESCpo diagnostike i lecheniyu ostroy i khronicheskoy

- serdechnoy nedostatochnosti 2016 // Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal. - 2017. - № 1(141). - S.7-81.
60. Svarovskaya, A.V. Rol markerov vospaleniya i endotelialnoy disfunktsii v prognoze razvitiya kardiovaskulyarnykh oslojneniy u pasientov s IBS i metabolicheskim sindromom, perenesshix koronarnoe stentirovanie / A. V. Svarovskaya, A. T. Teplyakov, A. M. Gusakova [i dr.] // Kardiologiya. –2020. – T. 60, № 8. – S. 98-105
61. Sitnikova M.Yu. Vliyanie ingibitorov APF na sitokinovuyu aktivatsiyu i disfunktsiyu endoteliya u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / M.Yu. Sitnikova, K.A. Xmel'ninskaya i soavt.. // Gedeon Rixter v SNG. - 2001. - №4(8).- S. 62-64.
62. Sichinava L.B., Kuxarchik G.A., Nesterova N.N., Burbello A.T. Klinicheskoe techenie serdechnoy nedostatochnosti i izmenenie pokazateley strukturno-funktsionalnogo sostoyaniya miokarda na fone lecheniya ubidekarenonom // Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. – 2017. – № 4 (65). – S. 68–73.
63. Skibiskiy V.V. Sravnitel'naya effektivnost ispolzovaniya rozuvastatina u pasientov s serdechnoy nedostatochnostyu s soxranennoy i snizhennoy fraksiey vybrosa levogo jeludochka / V.V. Skibiskiy, SyuAyuPrasolova , A.V. Fendrikova // Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. - 2011. - №6 (129). - S. 138-142.
64. Skvorsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu. i dr. Opredelenie konsentrasii rastvorimogo reseptora podavleniya tumorogennosti 2-go tipa rasshiryayet vozmozhnosti v stratifikatsii riska bolnykh posle perenesennoy dekompensatsii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Kardiologiya. 2017;57(1):48-58. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>.
65. Storojakov, G.I. Rol apoptoza v razvitiі ateroskleroza, ishemii miokarda i serdechnoy nedostatochnosti / G.I. Storojakov, D.B. Uteshev // Jurnal Serdechnaya Nedostatochnost.- 2000.- T.1.- №4.- S. 131-134.

66. Sukmanova I.A. Klinicheskaya kartina, morfofunktsionalnye parametry i funktsiya endoteliya u pasientov s sistolicheskoy XSN raznykh vozrastnykh grupp / I.A.Sukmanova i soavt.// sitokiny i vospalenie. - 2010. - T. 9. - №3. - S. 30-34.
67. Сычов А.В. Влияние пентоксифиллина на клинический статус, активность нейrogормональных систем и жизнеспособность миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью..Автorefdiss. на соискание учyonoy степени kand. med. nauk Moskva 2010
68. Tokmachev R.E., Budnevskiy A.V., Kravchenko A.Ya. Rol vospaleniya v patogeneze xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Terapevticheskiy Arxiv. 2016;88(9):106-10. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889106-110>.
69. Urazovskaya I.L. Endotelialnaya disfunktsiya u bolnykh s ostrym infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST/ I.L. Urazovskaya // Kreativnaya kardiologiya. - 2010. -№2. - S. 5-24.
70. Fomin I.V. Rasprostranennost xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federasii - dannyye EPOXA-XSN / I. V. Fomin, Yu. N. Belenkov, V. Yu. Mareev i dr. // Serdechnaya nedostatochnost. - 2006. - № 7 (1). - S. 112-115.
71. Funktsionalnye pokazateli pecheni u gospitalizirovannykh pasientov s xronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / I. M. Mingalimova, Z. M. Galeeva, L. V. Baleeva, A. S. Galyavich // Jurnal Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. – 2020. – T. 13, № 1. – S. 31-36.
72. Funktsionalnaya plastichnost monositov/makrofagov v prosessakh vosstanovitelnoy regenerasii i postinfarktngo remodelirovaniya serdsa / V.V. Ryabov, A.E. Gombojapova, Yu.V. Rogovskaya i dr. // Immunologiya. – 2016. – T. 37, № 6. – S. 305–312.
73. Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost. Klinicheskie rekomendasii 2020. Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal. - 2020. – T. 25, № 11. - 4083.

74. Sibulkin, N.A. Vospalitelnye mexanizmy v patogeneze ateroskleroza / N.A. sibulkin, G.V. Tuxvatullina [i dr.] // Prakticheskaya meditsina. – 2016. – № 4(96). – S. 165-169
75. Sitokinovyi profil pri xronicheskoy serdechnoi nedostatochnosti / E.N. Berezikova [i dr.] // Patologiya krovoobraшeniya i kardioxirurgiya. - 2012. - № 3. - S. 57-60.
76. Sitokiny v razvitii i progressirovanii xronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti / O.A. Osipova [i dr.] // Vestnik novyx meditsinskix texnologiy. - 2012. - №2. - S. 322-327.
77. Shevchenko A.Yu. Endoteliy - strukturnaya osnova sistemy krovoobraшeniya: istoriya problemy / Yu.L. Shevchenko, P.E. Astashev, S.A. Matveev, V.G. Gudymovich // Vestnik Natsionalnogo medikoxirurgicheskogo sentra im. N.I. Pirogova. - 2011. - T.6. - №2. - S. 9-15.
78. Elementy sistemnogo vospalitel'nogo otveta i klinicheskie paralleli u pasientov s dekompensirovannoy xronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu / V.A. Kostenko [i dr.] // Sibirskiy meditsinskiy jurnal. - 2014. - № 29 (3). - S. 37-40.
79. Akira S. Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF) / S. Akira, T. Hirano, T. Taga, T. Kishimoto// FASEB J. - 1990. - Vol. 4. -P. 2860-2867.
80. Aukrust P. The cytokine network in congestive heart failure: dysbalance between proinflammatory and anti-inflammatory mediators / P. Aukrust, T. Ueland, E. Lien et al. // Eur. Heart J. - 1998. - V. 19. - P. A170.
81. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review / M. Garbi, T. McDonagh, B. Cosyns [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2015. – № 16. – Pp. 147-153.
82. ACCF/AHA Guideline for the management of the heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association task force on practice guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] //

- Circulation. – 2013. – Vol. 128, № 16. – R. 240-327
83. Arrigo M. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. Eur. Heart / M. Arrigo, J. Parissis, E. Akiyama, A. Mebazaa // J. Suppl. – 2016. – № 18, Supplement G. – Pp. G11-G18.
 84. ESC 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / R. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // Eur. Heart J. - 2016. - Vol. 37. - № 27. – R. 2129-200
 85. ESC 2021 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 36. – R. 3599-3726
 86. Barbosa, R. Impact of heart failure clinic on six-minute walk test / R. Barbosa, M. Pagotti, T. Paula [et al.] // Int J Cardiovasc Sci. – 2015. – Vol. 28, № 6. – R. 451-459.
 87. Bellasi, A. Vascular inflammation: A call for a specific and sensitive biomarker? / A. Bellasi, L. Di Lullo, B. Di Iorio // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 271. – R. 235-236
 88. Beverborg N. Anemia in Heart Failure. Still Relevant? / N. Beverborg, D. van Veldhuisen, P. van der Meer // J Am Coll Cardiol HF. – 2018. – № 6. – Pp. 201-208
 89. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure / D. van Veldhuisen, L. Ruilope, A. Maisel, K. Damman // Eur Heart J. – 2016. – № 37. – Pp. 2577-2585.
 90. Bozkurt, B. Universal definition and classification of heart failure / B. Bozkurt, A. Coats, H. Tsutsui [et al.] // J Card Fail. – 2021. – Vol. 27, № 4. - R. 387-413.
 91. Brunner H. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the working. Group on Endothelins and Endothelial Factors on the European society of Hypertension

- / H. Brunner et al. // J. Hypertens. - 2005. - № 23 (2). - P. 223-246.
92. Shan, K. S. Construct validity and minimal important difference of 6- minute walk distance in survivors of acute respiratory failure / K. S. Chan, E. R. Pfoh, L. Denehy [et al.] // Chest. – 2015. – Vol. 147, № 5. – P.1316-1326.
93. Chioncel, O. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC heart failure long-term registry / O. Chioncel, M. Lainscak, P. M. Seferovic [et.al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 1574–1585.
94. Chow, S.L. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / S.L. Chow, A.S. Maisel, I. Anand [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, № 22. – R. e1054-e1091.
95. Sleland, J. G. F. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of doubleblind randomized trials / J. G. F. Cleland, K. V. Bunting, M. D. Flather [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39, №1. – R. 26-35.
96. Clinical factors related to morbidity and mortality in high-risk heart failure patients: the GUIDE-IT predictive model and risk score / C. O'Connor, M. Fiuzat, H. Mulder [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – № 6. – Pp. 770-778.
97. De Couto, G. Macrophages in cardiac repair: Environmental cues and therapeutic strategies / G. De Couto // Experimental & molecular medicine. – 2019. – Vol. 51, № 12. – R. 159.
98. Differential Impact of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction on Men and Women / P. Dewan, R. Rasmus Rørth, P. Jhund [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2019. – № 73. – Pp. 29-40.
99. Douglas L. Mann. Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease / Douglas L. Mann.// 2nd ed. 2010; P. 1-902.

100. Doyama K. Tumor necrosis factor is expressed in cardiac tissue of patients with heart failure / K. Doyama, H. Fujiwara, M. Fukumoto, et al. // *Int. J. Cardiol.* - 1996. - 54. - P. 217-225.
101. Economou M. Amiodarone inhibits production of tumor necrosis factor- α by human mononuclear cells. A possible mechanism for its effect in heart failure / E. Economou, M. Toutouza, D. Farmahis et al.// *Circulation.* - 2007. - V. 96. - P. 1386 - 1389.
102. Erbs S. High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling-results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study/ S. Erbs, E.B. Beck, A. Linke et al. // *Int. J. Cardiol.* - 2011. - Vol. 7; 146(1). - P. 56 - 63. Epub 2010 Mar 16.
103. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. Heart Journal.* doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
104. Fabrigate R. Family history of early cardiovascular disease: diastolic blood pressure as a main target / R. Fabrigate, O. Sanchez, B. Monge et al. // *Atherosclerosis.* - 2005. - 6(1). - R. 147.
105. Ferreira, J. P. Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSTAT-CHF study / J.P. Ferreira, M. Metra, S. D. Anker [et al.] // *Eur J Heart Failure.* – 2019. - Vol. 21, № 2. R. 218-226.
106. Giroir B.P., Horton J., White D., et al. Inhibition of tumor necrosis factor prevents myocardial dysfunction during burn shock. *Am. J. Physiol.* 1994. - № 267. - R. 118-124.
107. Godo, S. Endothelial functions / S. Godo, H. Shimokawa // *Arteriosclerosis,*

- thrombosis, and vascular biology. – 2017. – Vol. 37, № 9. – R. e108- e114
108. Goldberg, L. R. Stage B heart failure. Management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction / L.R. Goldberg, M. Jessup // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113. - R. 2851-2860.
 109. Gomes M.C. Physiopathology of heart failure / M.C. Gomes, A. Ferreira, P. Bettencourt // *Rev. Port. Cardiol*. - 2004. - 23(2). - P. 117-123.
 110. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:399-410. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442015.53336.12>.
 111. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:475. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00475>.
 112. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology / C. Maack, M. Lehrke, J. Backs [et al.] // *Eur Heart Journal*. – 2018. – № 39. – Pp. 4243-4254.
 113. Heart Failure and Liver Disease. Cardiohepatic Interactions / A. Xanthopoulos, R. Starling, T. Kitai, F. Triposkiadis // *J Am Coll Cardiol HF*. – 2019. – № 7. – Pp. 87-97
 114. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Position Paper / C. Mueller, K. McDonald, R. de Boer [et al.] // *Eur. J. of Heart Fail*. – 2019. – № 21. – Pp. 715-731.
 115. Heil, B. Biomarkers: Their potential in the diagnosis and treatment of heart failure / B. Heil, W. H. Tang // *Cleve Clin J Med*. – 2015. – Vol. 82, (12 Suppl 2): S28-S35

116. Hulsmans M. Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling / M. Hulsmans, F. Sam, M. Nahrendorf // J Mol Cell Cardiol. – 2016. – № 93. – Pp. 149-155.
117. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey / N. Girerd, M-F. Seronde, S. Coiro [et al.] // J Am Coll Cardiol HF. – 2018. – № 6. – Pp. 273-285
118. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // European heart journal. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407-47
119. Koehne D. Heart disease and the liver: pathologic evaluation / D. Koehne, A. Gonzalez, J. Lefkowitz // Gastroenterol Clin North Am. – 2017. – № 46. – Pp. 421-435
120. Liver function and prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction / K. Suzuki, B. Claggett, M. Minamisawa [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2020. – № 22 (9). – Pp. 1662-1671.
121. Mac Carthy P. A. Prognosis in heart failure with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort study / P. A. Mac Carthy, M. T. Kearney, J. Nolan et al. // BMJ. - 2003. - Vol. 327 (7406). - R. 78-79.
122. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. Circ Res. 2015;116:1254-68. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302317>.
123. Medical Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction in Patients With Advanced Renal Disease / A. Hein, J. Scialla, D. Edmonston. [etal.] // J AmCollCardiol HF. – 2019. – № 7. – Pp. 371-382.
124. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score:

- Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / J. Rich, J. Burns, B. Freed [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – № 7. – Pp. 95-94.
125. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: A long-term comparison / P. Agostoni, S. Paolillo, M. Mapelli [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2018. – № 20. – Pp. 700-710.
126. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype / M. Horckmans, L. Ring, J. Duchene [et al.] // Eur Heart J. – 2017. – № 38. – Pp. 187-197.
127. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated With Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFrEF / M. Daubert, K. Adams, E. Yow [et al.] // J Am Coll Cardiol HF 2019. – № 7. – Pp. 158-168.
128. Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A., Thompson P.L. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2013;61:404—410.
129. Omland, T. State of the art: blood biomarkers for risk stratification in patients with stable ischemic heart disease / T. Omland, H.D. White // Clinical chemistry. – 2017. – Vol. 63, № 1. – R. 165-176
130. Performance of Prognostic Risk Scores in Chronic Heart Failure Patients Enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry / M. 99 Canepa, C. Fonseca, O. Chioncel [et al.] // J Am Coll Cardiol HF. – 2018. – № 6. – Pp. 452-462
131. Poelzl G. Chronic heart failure is associated with vascular remodeling of the brachial artery / G. Poelzl, M. Frick et al. // Eur. J. Heart Failure. - 2005. - Vol. 7. - P. 43-48
132. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European

- Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129-200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
133. Prognostic Implications of Changes in N -Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure / M. Zile, B. Claggett, M. Prescott [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2016. – № 68. – Pp. 2425–2436
 134. Prognostic models derived in PARADIGM-HF and validated in ATMOSPHERE and the Swedish Heart Failure Registry to predict mortality and morbidity in chronic heart failure / J. Simpson, P. Jhund, L. Lund [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – № 5. – Pp. 432-441.
 135. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. Lang, L. Badano, V. MorAvi [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2015. – № 16. – Pp. 233-2
 136. Rencuzogullari, I. Assessment of the relationship between preprocedural C-reactive protein/albumin ratio and stent restenosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / I. Rencuzogullari, Y. Karabağ, M. Çağdaş [et al.] // Revista Portuguesa de Cardiologia. – 2019. – Vol. 38, № 4. – R. 269-277
 137. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card FailRev. 2017;3(1):7-11. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>.
 138. Sex Differences in Clinical Course and Patient-Reported Outcomes Among Patients Hospitalized for Heart Failure / V. Blumer, J. Stephen, S. Greene, A. Wu [et al.] // J Am Coll Cardiol HF. – 2021. – № 9 – Pp. 336-345.
 139. Sex differences in heart failure / C. Lam, C. Arnott, A. Beale [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – № 40. – Pp. 3859-3868
 140. Shahid F. Role of Monocytes in Heart Failure and Atrial Fibrillation / F. Shahid, G. Lip, E. Shantsila // J Am Heart Assoc. – 2018. – № 7. – Pp. 49

141. Sun, Y.P. Effect of carvedilol on serum heart-type fatty acid-binding protein, brain natriuretic peptide, and cardiac function in patients with chronic heart failure / Y.P. Sun, C.P. Wei, S.C. Ma [et al.] // Journal of cardiovascular pharmacology. – 2015. – Vol. 65 (5). – P. 480-484.
142. Swastini, D.A. Atherosclerosis prediction with high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and related risk factor in patient with dyslipidemia / D.A. Swastini, I.A.D. Wiryanthini, N.L.P. Ariastuti [et al.] // Open access Macedonian journal of medical sciences. – 2019. – Vol. 7, № 22. – R. 3887-3890
143. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / C. Arundel, P. Lam, G. Gill [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2019. – № 73. – Pp. 3054-3063.
144. Taylor S, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. BMJ. 2019;364:l223. <https://doi.org/10.1136/bmj.l223>.
145. The role of neutrophils in inflammation resolution / H. Jones, C. Robb, M. Perretti, A. Rossi // Semin Immunol. – 2016. – № 28. – Pp. 137-145.
146. Tourki B. Leukocyte diversity in resolving and nonresolving mechanisms of cardiac remodeling / B. Tourki, G. Halade // FASEB J. – 2017. – № 31. – Pp. 4226-4239.
147. Trends in hospitalizations and survival of acute decompensated heart failure in four US Communities (2005-2014): ARIC Study Community Surveillance / P. P. Chang, L. M. Wruck, E. Shahar [et al.] // Circulation. – 2018. – № 138. – Pp. 12- 2
148. Tseng CCS, Huibers MM, Kuik J, et al. The Interleukin-33/ST2 Pathway Is Expressed in the Failing Human Heart and Associated with Pro-fibrotic Remodeling of the Myocardium. J Cardiovasc Transl Res. 2018;11(1):15-21. <https://doi.org/10.1007/s12265-017-9775-8>.

149. Wu, Z. Peripheral inflammatory biomarkers for myocardial infarction risk: a prospective community-based study / Z. Wu, Z. Huang, W. Jin [et al.] // Clinical chemistry. – 2017. – Vol. 63, № 3. – R. 663-672.
150. . Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. NatRevCardiol. 2016;13(6):368-78. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>.