

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
АКАДЕМИК Ё.Х.ТУРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

УДК: 616.12-008.46:575-07

**ЮСУПОВА МАДИНА ШУКРУЛЛАЕВНА
ТИРЕОТОКСИКОЗ БЕМОРЛАРДА СУРУНКАЛИ ЮРАК
ЕТИШМОВЧИЛИГИ
(МОНОГРАФИЯ)**

Тошкент-2024

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

АГ	Артериал гипертония
АҚБ	Артериал қон босими
ААФ	Ангиотензинга айлантйрвчи фермент
Ал	Альдостерон
АРА	Ангиотензин II рецепторлари антагонистлари
БД	Буйраклар дисфункцияси
ГК	Гипертония касаллиги
ГТБ	Глюкозага толерантликни бузилиши
ГХС	Гиперхолестеринемия
ДАБ	Диастолик артериал босим
ДЛП	Дислипидемия
ЖССТ	Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ИР	Инсулинрезистентлик
КА	Кальций антагонистлари
КФТ	Коптокчалар фильтрацияси тезлиши
МИ	Миокард инфаркти
МНУП	Мия натрийуретик пептиди
МС	Метаболик синдром
МХО	Модификацияланувчи хавф омиллари
НУП	Натрийуретик пептид
ОФ	Отилиш фракцияси
РААТ	Ренин-ангиотензин-альдостерон тизими
РАТ	Ренин-ангиотензин тизими
САБ	Систолик артериал босим
САТ	Симпатико-адренал тизим
СБК	Сурункали буйрак касаллиги
СЮЕ	Сурункали юрак етишмовчилиги
ТТГ	Тиреотроп гормон
ТПО	Тиреопероксидаза
ХС	Холестерин
ФС	Функционал синф
ЧҚ	Чап қоринча
ЮИК	Юрак ишемик касаллиги
ЮУС	Юрак уриш сони
ЮҚТА	Юрак-қон томир асоратлари
ЮҚТК	Юрак-қон томир касалликлари
НУНА	Нью Йорк кардиологлар жамияти

Жаҳонда қалқонсимон без касалликлари ҳозирги вақтда барча эндокринологик хасталиклар таркибида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Маълумки, қалқонсимо без гормонларнинг кўп ишлаб чиқарилиши натижасида танадаги юзага келадиган метаболик ўзгаришлар кўплаб ички аъзоларнинг, улар ичида биринчи навбатда, юрак-қон томир тизимининг функционал ва морфологик ҳолатининг ўзгаришларига олиб келади. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) гипертироидизмда энг кўп учрайдиган коморбид ҳолат бўлиб, кўпинча тиреотоксикоз клиник белгилари орасида биринчи навбатда кузатилади ва унинг прогнозини белгилайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра «... ЮҚТК дан ҳар йили 17,9 миллион киши вафот этади, бу эса дунёдаги барча ўлимларнинг 30%ини ташкил қилади...»¹. Кўп марказли тадқиқотлар маълумотларига кўра, ЮҚТКдан ўлим сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бўлган беморларда кўпроқ учрайди. Касалликнинг клиник белгиларини эрта аниқлашда сезгир клиник, функционал лаборатория усулларни қўллаш коморбид ҳолатларни ташхислашда ва даволаш самарадорлигини баҳолашда долзарб вазифадир.

Дунёда қалқонсимон без касалликлари негизида ЮҚТК ривожланиши, беморларда унинг кечиш хусусиятлари, патогенезининг умумий босқичлари, уларни эрта аниқлашнинг клиник-функционал ва лаборатор усулларини такомиллаштириш ва даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу билан бирга, клиник-функционал кўрсаткичларни баҳолаш, касалликларнинг турли клиник шакллари ривожланишини башорат қилиш учун эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш катта аҳамиятга молик. Бунда ўта сезгир лаборатор усуллардан фойдаланган ҳолда касалликни эрта аниқлаш ва башорат қилиш усулларини

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этади.

Республикамизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимни жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан юрак-қон томир касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайитиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалар белгиланган.

Сўнгги йилларда тиреотоксикоз ривожланишининг патогенетик механизмларини ўрганишга бир қатор тадқиқотлар бағишланган (McDermott MT., 2020; Фадеев В.В., 2020). Ушбу уларнинг патогенезида гормонал ўзгаришларнинг роли кўп марказли тадқиқотларда кўрсатилган (Castiglione V., 2021; Blick C., 2022). Коморбид ҳолатларнинг учраши касаллик кечиши ва прогнозида муҳим омил бўлиб, касаллик белгиларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика чораларини яратишни талаб этади (Janssen E, 2018; Оганов Р.Г., 2018).

Тиреотоксикоз билан касалланган беморларда сурункали юрак етишмовчилигини ривожланиш патогенезида аҳамиятли бўлган натрийуретик пептидлар ва ренин-ангиотензин-адьдостерон тизими фаоллиги ошиши бу унинг кечишини зўрайиши ҳамда нохуш прогноз ривожланиши хавфини кучайтиради (Veldhuisen D.J., 2019; Арутюнов Г.П., 2019). Бир қатор марказларда ўтказилган когорт тадқиқотларда тиреотоксикозда мия натрийуретик пептиди (МНУП)

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

Ўзгаришлари Т3 гормони билан боғлиқ эканлиги кўрсатилган. Бу нейрогормон сурункали юрак етишмовчилигининг эрта ташхислаш мезони сифатида тасдиқланган ҳамда улар микдорининг ортиши ўлим хавфи ҳамда нохуш прогноз кўпайишини кўрсатди (Salah K., 2019; Wang Y., 2019; Бабинцева А.Г., 2016).

Ўзбекистонда тиреотоксикозда юрак-қон томир касалликлари ривожланиши ва кечишини ўрганиш ҳамда уларнинг шаклланишида нейрогуморал омиллар ролини аниқлаш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилди, жумладан, қуйидагилар: тиреотоксикозда юрак-қон томир касалликларининг учраши хусусиятлари, бўлмачалар фибрилляциясининг кечишининг ўзига хослиги баҳоланган (Наджмутдинова Д.К., 2018; Закиров Н.У., 2018; Авезов Д.К., 2019). Шу билан бирга, тиреотоксикоз негизида шаклланган сурункали юрак етишмовчилигида мия натрийуретик тизими ҳолати ва ушбу гуруҳ беморларда даволаш самарадорлигини оширишни такомиллаштиришни илмий асослашга қаратилган тадқиқотлар бажарилмаган.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, тиреотоксикоз билан касалланган беморларда сурункали юрак етишмовчили ривожланишини нейрогормонал омилларни ҳисобга олган ҳолда эрта ташхислаш, даволашга ёндошувнинг янги тамойилларини асослаб бериш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

1.1 Тиреотоксикоз ва сурункали юрак етишмовчилиги патогенезида нейрогуморал омилларнинг аҳамияти

Қалқонсимон без гормонлари геномик ва геномик бўлмаган таъсирлар орқали юрак фаолиятига сезиларли таъсир кўрсатади. Шу сабабли, қалқонсимон без гормонларининг етишмаслиги ҳам, ортиқча бўлиши ҳам юрак фаолияти бошқарувида ва юрак-қон томир гемодинамикасида чуқур ўзгаришларга олиб келади. Қалқонсимон без гормонлари саркоплазматик ретикулумнинг кальций билан фаоллаштирилган АТФ нинг экспрессиясини кўпайтиради ва фосфоламбан экспрессиясини бостиради. Умуман олганда, гипертиреоидизм тинч ҳолатда юрак уриш тезлиги, қон ҳажми, зарб ҳажми, миокард қисқариши

ва отилиш фракциясининг ортиши билан тавсифланади. Гипертиреодизмда "юқори отилишли юрак етишмовчилиги" ривожланиши "тахикардия билан боғлиқ кардиомиопатия" билан боғлиқ бўлиши мумкин. Аксинча, гипотиреодизмда қалқонсимон гормонлар етишмовчилиги юрак тезлигининг пасайишига ва систолик ва эрта диастолик вақтларнинг узайиши билан миокарднинг қисқариши ва бўшашишининг заифлашишига олиб келади. Диастолик функциянинг бузилиши туфайли юракка олд юклама камаяди, кейинги юклама юракка ортади, хронотроп ва инотроп функциялар камаяди. Қалқонсимон безнинг субклиник дисфункцияси 65 ёшдан ошган беморларда нисбатан кенг тарқалган. Умуман олганда, субклиник гипотиреодизм юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) ва ЮИК ҳодисалари хавфини оширади, аммо умумий ўлимга таъсир қилмайди. Субклиник гипертиреодизмда ЮИК дан ва бўлмачалар фибрилациясидан ўлим хавфи (лекин бошқа натижалар эмас) тиротропин даражаси жуда паст бўлган беморларда юқоридир. Ниҳоят, амиодарон каби дорилар гипотиреодизмга (Вольф-Чайков таъсири воситасида) ва гипертиреодизмга (Джод-Баседоу таъсири орқали) олиб келиши мумкин. Иккала ҳолатда ҳам асосий сабаб - бу дори воситада йоднинг юқори концентрациясидир.

Юрак-қон томир касалликлари бутун дунё бўйлаб ўлимнинг асосий сабаби бўлиб қолмоқда. Юрак етишмовчилиги (ЮЕ) - қоринчанинг қон билан тўлиши ёки қонни хайдалиши қобилятининг бузилиши натижасида юзага келадиган клиник синдромдир. Сўнгги йигирма йил давомида тўпланган маълумотлар қалқонсимон гормонларнинг юрак-қон томир (ЮҚТ) ҳодисаларига қўшган ҳиссасини аниқлади, улар таъсирни кардиомиоцитларда геномик ва геномик бўлмаган йўллар орқали амалга оширади. Юрак гомеостазини сақлашда қалқонсимон без гормонларнинг асосий роли олдинги тадқиқотларда кузатилган бўлиб, бу юрак-қон томир тизимида қалқонсимон без гормонлари даражасининг ўзгариши, масалан, гипотиреодизм, гипертиреодизм

ва паст трийодотиронин (LT 3) синдромида юзага келадиганлар каби салбий таъсирлар кўрсатилган. Қалқонсимон безнинг дисфункцияси миокарднинг қисқариш қобилиятига, систолик ва диастолик қон босимига, юрак оғирлигига, юрак уриш тезлигига, отилиш фракциясига ва юрак отишига бевосита таъсир қилади, бу эса охир-оқибат юрак етишмовчилигига олиб келиши мумкин. Охирги клиник маълумотлар шуни кўрсатдики, гипотиреоидизм билан касалланган беморларда қалқонсимон без гормонларни ўрин босувчи терапияси юрак-қон томир касалликларини камайтириш потенциалини юзага келтиради. Шундай қилиб, ушбу шарҳ қалқонсимон без гормонлари дисфункциясининг юракдаги ЮЕ ривожланиши ва ривожланишига ҳисса қўшадиган патофизиологик механизмларга таъсирини ва уларнинг клиник оқибатларини кўриб чиқишга қаратилган.

Отилиш фракцияси (ОФ сақ ЮЕ) сақланиб қолган юрак етишмовчилиги тез-тез учрайди ва юқори касалланиш ва ўлим билан боғлиқ. HFpEF учун махсус даволаш усулларини топиш қийин бўлди ва бу учун янги терапевтик йўллар керак. ЮЕда юзага келадиган гормонал ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда, аралашувнинг потенциал йўли сифатида эндокрин дисрегуляцияга қизиқиш ортиб бормоқда. Қалқонсимон без гормонлари, айниқса трийодотиронин (Т3) юрак-қон томир тизимида фойдали таъсир кўрсатиши, шу жумладан миокарднинг бўшашишини осонлаштириши ва периферик қон томирларининг қаршилигини камайтириши маълум. Шундай қилиб, қалқонсимон без ўқининг бузилиши бир қатор юрак-қон томирларда ўзгаришлар намоён бўлишига олиб келиши мумкин. Бу боғлиқлик ОФ га камайган ЮЕда ўрганилган, аммо HFpEF да қалқонсимон без гормонлар бузилишининг частотаси номаълум. Бундан ташқари, ҳеч қандай олдинги тадқиқотларда HFpEF бўлган беморларда Т3 ва ЮЕ оғирлик белгилари (масалан, В туридаги натрийуретик пептид (МНУП) ва чап қоринча (ЧҚ) диастолик дисфункцияси [ДД]) ўртасидаги муносабат ўрганилмаган. Шунинг

учун HFpEF да қалқонсимон ўқи нуқсонларининг тарқалишини аниқлашни ва T3 ва HFpEF да лаборатория ва эхокардиографик ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш шуни кўрсатдики, T3 нинг камайиши HFpEF учун характерлидир ва мустақил равишда классик гипотиреозидизмда кузатилганига ўхшаб, бу беморлара МНУП нинг ошишига ва ДД нинг ёмонлашишига сабаб бўлиши мумкин.

Қалқонсимон без гормонлари алмашинувида юрак етишмовчилиги (ЮЕ) билан бирга келадиган ўзгаришлар мавжуд. Сақланиб қолган отилиш фракцияси (HFpEF) бўлган ЮЕда чап қоринча отилиш фракцияси $> 50\%$ ва чап қоринча диастолик диастолик ҳажми индекси < 97 мл/м² бўлган симптоматик юрак етишмовчилиги сифатида аниқланган HFpEF билан касалланган 89 та нафар беморни проспектив тарзда ўрганилди. Беморлар ўртача T3 асосида 2 гуруҳга бўлинган ва клиник, лаборатория ва эхокардиографик маълумотлар гуруҳлар ўртасида таққосланган. МНУП ва ДД мустақил равишда T даражаси билан боғлиқлигини аниқлаш учун бир ўзгарувчан ва кўп ўзгарувчан чизиқли регрессия таҳлиллари ўтказилди. HFpEF билан касалланган беморларнинг 22 фоизида T3 пасайганлигини аниқладик. T3 даражаси паст бўлган беморлар ёши каттароқ, кўпроқ симптоматик, гиперлипидемия ва қандли диабетга чалинган ва МНУП даражаси юқори бўлган. Оғир (3-даражали) ДД, митрал қопқоқнинг E юқори тезлиги, қисқароқ секинлашув вақти ва зарб ҳажмга нисбатан юқори пульс босими паст T3 даражалари билан боғлиқ эди. T3 log МНУП ($p = 0,004$) ва ДД оғирлиги ($p = 0,039$) билан тескари боғлиқ эди. Кўп омилли таҳлилда T3 мустақил равишда log МНУП ($\beta = -4,7$ нг/дл, 95% ишонч оралиғи -9,0 дан -0,41 нг / длгача, $p = 0,032$) ва оғир ДД ($\beta = -16,3$ нг/дл). дл, 95% ишонч оралиғи -30,1 дан -2,5 нг / длгача, $p = 0,022$) билан боғлиқ эди. Хулоса қилиб айтганда, T3 HFpEF оғирлиги маркерлари (МНУП ва ДД) билан тескари боғлиқ. T3 нинг камайиши HFpEF оғирлигини оширишга ёрдам берадими ёки оқибатми деган савол ҳали ҳам аниқланиши керак.

Демографик маълумотлар, клиник маълумотлар, шу жумладан ёндош касалликлар ва дори-воситалар ва лаборатория маълумотлари, шу жумладан МНУП, тиреотроп гормон (ТТГ), эркин Т4 (fT 4) ва умумий Т 3 таҳлил қилинди. Ҳисобланма коптокчалар фильтрация тезлиги (хКФТ) буйрак касаллиги учун парҳездагилар учун ўзгартирилган формула ёрдамида ҳисоблаб чиқилган. Артериал гипертензия систолик қон босими > 140 мм см.уст. ёки диастолик қон босими > 90 мм см.уст. сифатида аниқланди, шифокор томонидан тасдиқланган гипертензия тарихи ёки ҳозирги вақтда антигипертензив дориларни қабул қилиши билан тасдиқланди. Қандли диабет шифокор томонидан тасдиқланган диабет тарихи ёки гипергликемияни даволаш учун оғиз орқали гипогликемик воситалар ёки инсулиндан фойдаланиш билан белгиланган. Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) шифокор томонидан тасдиқланган ЮИК, миокард инфарктидан олдинги маълум бўлган коронар артериялар стенози $>50\%$, тери орқали аралашув, коронар артерия шунтлаш ёки миокард ишемиясига мос келадиган аномал стресс тести мавжудлиги сифатида белгиланди. Семириш тана массаси индекси > 30 кг/м² этиб белгиланди. Сурункали буйрак касаллиги хКФТ < 60 мл/дақиқа/1,73 м² сифатида белгиланган.

Тадқиқотнинг барча иштирокчилари Допплер ва тўқималарнинг Допплер харитаси билан кенг қамровли 2 ўлчовли эхокардиографиядан ўтдилар. Барча стандарт эхокардиографик тасвирлар визуализация ультратовуш тизимлари (Philips iE33 ёки 7500, Philips Medical Systems, Andover, MA; ёки Vivid 7, GE Healthcare, General Electric Corp., Waukesha, WI) ёрдамида амалга оширилди. Юракнинг тузилиши ва систолик функцияси Америка Эхокардиография Жамияти кўрсатмаларига мувофиқ ҳисобланган. Диастолик функция илгари эълон қилинган мезонларга мувофиқ баҳоланди. Барча эхокардиографик ўлчовлар ProSolv 4.0 эхокардиографик таҳлил дастури (ProSolvCardioVascular; Индианаполис, Инд.) ёрдамида бошқа барча клиник маълумотлардан беҳабар бўлган тажрибали тадқиқотчи сонограф томонидан амалга оширилди ва

сертификатланган эхокардиограф томонидан текшириб чиқилди.

Таърифлаш мақсадида биз иштирокчиларни медиан Т 3 ($T_3 \geq 108$ нг/дл [N=46] га нисбатан $T_3 < 108$ нг/дл [N=43]) 2 гуруҳга ажратдик. Шимоли-ғарбий Мемориал касалхонаси лабораториясида нормал Т3 қийматлари учун мос ёзувлар диапазони 87-178 нг / дл ни ташкил қилади. Икки солиштирма статистик аҳамиятга эга бўлиш учун биз тадқиқот иштирокчиларини клиник Т3 камайтириш чегараси (87 нг / дл) ўрнига ўртача Т3 (108 нг / дл) бўйича дихотомия қилишни танладик.

Демографик, клиник хусусиятлар, лаборатория маълумотлари ва эхокардиографик параметрлар гуруҳлар ўртасида нормал тақсимланган узлуксиз ўзгарувчилар (ёки керак бўлганда параметрик бўлмаган эквивалентлар) учун t-тестлари ёрдамида таққосланди. Гуруҳлар орасидаги категорик ўзгарувчиларни солиштириш учун хи-квадрат мезонлари (ёки керак бўлганда Фишернинг аниқлик мезони) ишлатилган. Икки томонлама p қиймати $< 0,05$ статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланади. Меъёردа тақсимланган узлуксиз маълумотлар ўртача $\pm$ стандарт оғиш сифатида кўрсатилди. Ўнг томонга ўзгарган кўрсаткичлар логарифмик ўзгартирилди ва медиан кўринишида ва 25-75 процентильлар сифатида тақдим этилди.

Қалқонсимон без функция тестлари ва юрак кўрсаткичлари (эхокардиографик ўзгарувчилар ва МНУП) ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш учун биз корреляциянинг кучини ва ҳар қандай икки ўзгарувчан ассоциацияларнинг аҳамиятини аниқлаш учун Пирсон корреляция таҳлилини ўтказдик (ўнг томонга ўзгарган ўзгарувчилар [яъни, ТТГ, МНУП] логарифмик эди) -таҳлил қилишдан олдин ўзгартирилди). Кейин МНУП (мустақил ўзгарувчи) Т 3 (қарам ўзгарувчи) билан боғланганлигини аниқлаш учун битта ва бир нечта чизиқли регрессия таҳлилларини ўтказдик. Оғир (3 даража) ДД ва Т3 ўртасидаги муносабатни аниқлаш учун шунга ўхшаш таҳлилларни ўтказдик. Номзод ковариантлари, агар улар $T_3 \geq 108$ нг/дл гуруҳи ва T_3 гуруҳи < 108

нг/дл ўртасида $p < 0,05$ аҳамият даражасида фарқ қилсалар, бизнинг кўп ўзгарувчан чизикли регрессия моделларимизга қўшилиш учун танладик. Бундан ташқари, семизлик МНУП билан тесқари боғлиқ бўлганлиги сабабли ва бета-блокаторлардан фойдаланиш HFpEF оғирлашуви ёмонлашиши билан боғлиқ бўлганлиги сабабли, бу ўзгарувчилар ҳам кўп ўлчовли таҳлилга киритилган. Барча таҳлиллар Stata v.10.1 (StataCorp, College Station, TX) ёрдамида амалга оширилди.

89 тадқиқот иштирокчиларининг демографик ва клиник хусусиятлари HFpEF нинг ўртача ёши 67 ± 14 ёшдагилар кузатилган ва аёлларнинг устунлиги (69%) бўлган олдинги эпидемиологик ва катта кузатув тадқиқотларига мос келди. Этник келиб чиқиши аралаш шаҳар аҳолиси бўлиб, 49% оқ танлилар, 42% афро-америкалик ва 9% бошқа миллатлардир. Беморларнинг кўпчилиги (52%) NYHA бўйича III ёки IV функционал синф белгиларига эга эди ва ёндош касалликлар тез-тез учради. Дори воситаларни истеъмол қилишнинг тақсимланиши HFpEF ва кўплаб юрак-қон томир касалликлари бўлган беморларда стандарт дори терапиясини акс эттирди. Шуниси эътиборга лойиқки, беморларнинг атиги 6 фоизи қалқонсимон без функциясини текшириш пайтида амиодаронни қабул қилган. Эхокардиографик кўрсаткичлар HFpEF да кутилганларга мос келди: сақланиб қолган ЧҚ ОФ, нормал ЧҚ охириги диастолик ҳажм индекси, чап бўлмачанинг юқори ҳажм индекси ва ЧҚ тўлиш босимининг ошишини акс эттирадиган юқори E / e' нисбати. Бундан ташқари, беморларнинг кўпчилиги ўртача ёки оғир оғирликдаги ДДга эга эди.

Клиник чегараларга кўра, T3 20/89 (22%) беморларда паст (яъни, $T3 < 87$ нг/дл) ва 3/89 (22%) беморларда юқори (яъни, $T3 > 178$ нг/дл) бўлган, беморларнинг 3%. Бундан ташқари, 89 кишидан 6 тасида (7%) э T 4 ($< 0,7$ нг/дл) паст, 2/89 (2%) да э T 4 ($> 1,5$ нг/дл), 12/89 (13%) э ТТГ паст даражаси ($< 0,4$ мкМЕ/мл) ва 9/89 (10%) да ТТГ даражаси кўтарилган (> 4 мкМЕ/мл). T3 даражаси паст бўлган беморларнинг ёши каттароқ, NYHA бўйича функционал

синфи юқори, гиперлипидемия ва қандли диабет кўпроқ ва МНУП даражаси юқори бўлган. Ушбу беморларда диастолик қон босими ҳам паст эди, аммо бу ассоциация ёшга мослаштирилгандан кейин аҳамиятли эмас бўлди ($p = 0,26$). 3,15. $T3 \geq 108$ нг/дл бўлганлар билан солиштирганда жинси, этник келиб чиқиши, дори воситаларни истеъмол қилиш (шу жумладан амиодарон), систолик қон босими, тана массаси индекси, гемоглобин, ТТГ ёки fT 4 бўйича фарқлар кузатилмади. Т3 даражаси паст бўлган беморларда 3ДД даражаси юқори, эрта митрал оқим тезлиги юқори ва эрта митрал оқим секинлашув вақти қисқароқ эди. Пульс босимининг зарб ҳажмига юқори нисбати ҳам қайд этилган, бу артерияларнинг қаттиқлигининг кучайганлигини кўрсатади. ЧҚ тузилиши, ЧҚ ОФ, Е/А нисбати ёки е' септал тезлигида фарқлар йўқ эди. Т3 дан паст бўлган беморларда юқори Е / е' нисбати (яъни, ЧҚ тўлиш босими юқори) ва узоқроқ изоволюмик релаксация вақтлари (яъни, лузитроп бузилиш) кузатилди, гарчи бу натижалар статистик аҳамиятга эга бўлмаса ҳам ($p = 0,14$ ва $0,24$ мос равишда).

Қалқонсимон без дисфункциясининг олдиндан ташхиси бўлмаган 89 та нафар HFrEF беморларини проспектив батафсил таҳлил қилишда биз паст Т3 нинг нисбатан кенг тарқалганлигини (22% тарқалиш) аниқладик, бу ОФ пасайган ЮЕ бўйича олдинги тадқиқотларга мос келади. МНУП кўтарилиши ва оғир (3-даражали) ДД мустақил равишда паст Т3 даражалари билан боғлиқ эди. Бизнинг маълумотимизга кўра, бизнинг тадқиқотимиз HFrEF да қалқонсимон без функциясини ўрганадиган биринчи тадқиқотдир.

Илгари фақат бир нечта тадқиқотлар МНУП ва қалқонсимон без функцияси ўртасидаги муносабатни ўрганиб чиқди. Ушбу тадқиқотлар одатда ЮЕ билан касалланган беморларни истисно қилди ва уларнинг натижалари ноаниқ. Бизнинг хулосаларимиз каби, бир тадқиқот $\log BNP$ ва $\log T3$ ўртасидаги тескари корреляцияни аниқлади ($r = -0,37$, $P < 0,0001$); аммо, ўрганилаётган популяция аниқ ЮЕ йўқлигида ишемик бўлмаган ЧҚ систолик

дисфункцияси билан тавсифланган. Парадоксал равишда, маълум юрак касаллиги бўлмаган очик ва субклиник тиреоид дисфункцияси бўлган беморларда NT-pro-BNP (МНУП билан юқори корреляция қилинадиган МНУП молекуласининг фаол бўлмаган бирламчи қисми) Т4 ва Т3 даражалари билан ижобий корреляция қилинган. Ушбу дистиреоид ҳолатларида қалқонсимон безни даволаш гипотиреоз билан касалланган беморларда NT-pro-BNP нинг ошишига ва гипертиреозда беморларда NT-pro-BNP нинг пасайишига олиб келди, бу кузатилган ўзгаришлардан қатъий назар. Т3 нинг миоцит МНУП ген экспрессиясига бевосита таъсирини акс эттиради. Ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, МНУП чиқарилишига гемодинамик стимул бу геномик таъсирни бостириши мумкин. Т3 нинг натрийуретик пептидлар билан ижобий ва салбий корреляциясидаги бу фарқ, шунингдек, ЮЕ патофизиологиясида юзага келадиган муҳим молекуляр ва структуравий анормалликларни кўрсатиши мумкин, бу эса қалқонсимон без гормонларининг нисбий танқислиги ҳолатини ифодалайди. Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотимиз HFpEF бўлган беморларда МНУП ва Т3 даражалари ўртасидаги янги муносабатни кўрсатади.

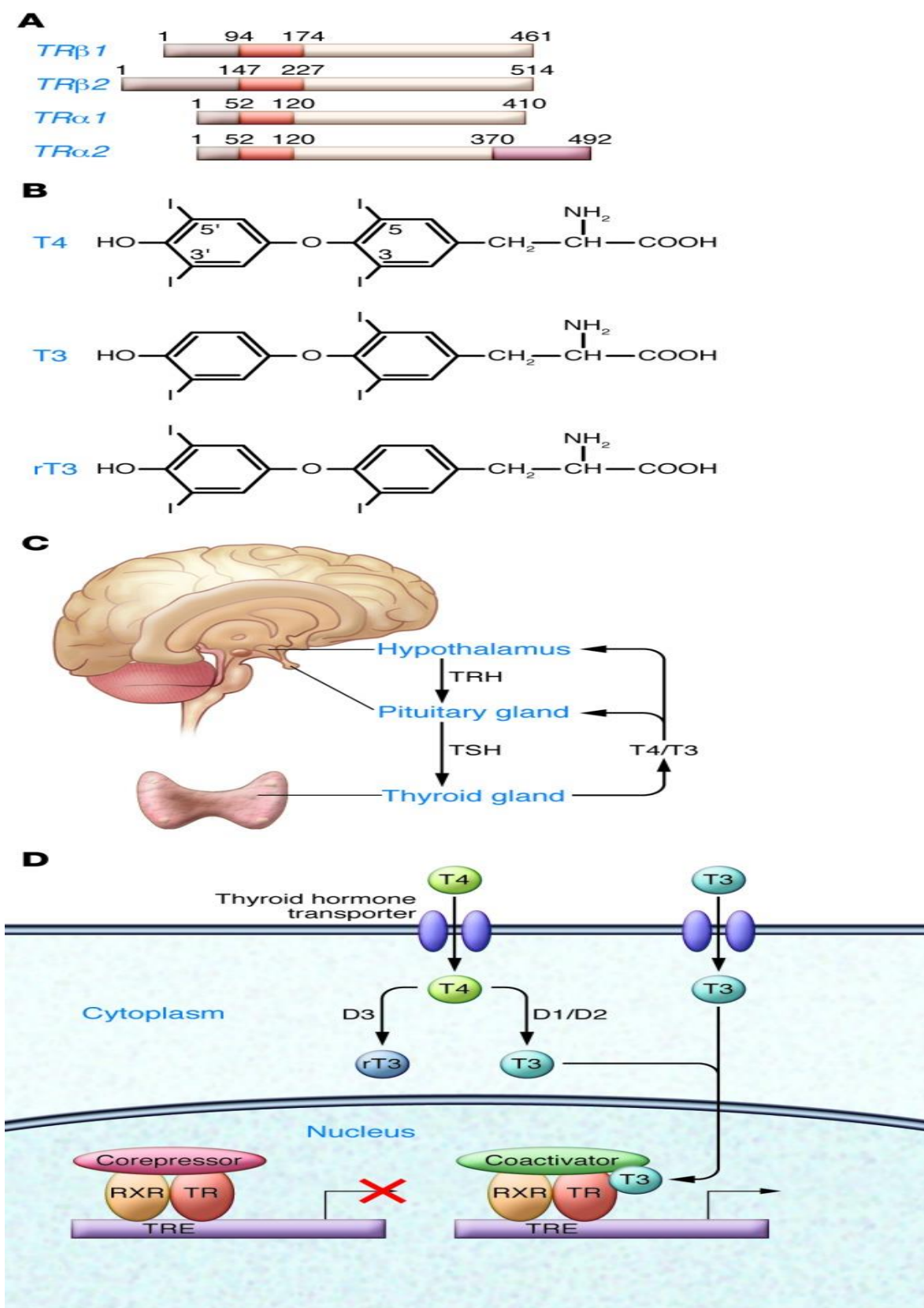
Эхокардиографик параметрлар ва паст Т3 даражалари ўртасидаги янги боғланишлар оғир (3-даражали) ДД, митрал қопқоқ Е тезлиги, митрал оқимнинг эрта секинлашуви вақти ва пульс босимининг зарб ҳажми нисбатини ўз ичига олади. Пульс босими / зарб ҳажмининг нисбати ортиши артериал чўзилувчанликнинг пасайишини кўрсатади, бу Т3 нинг тизимли қон томир қаршилигининг пасайишига ва артериал чўзилувчанликнинг ошишига маълум таъсирига мос келади. Олдинги иккита тадқиқотда бўлгани каби, биз Т3 ва ЧҚОФ ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик топилмади.

Проспектив тарзда тўпланган маълумотларда, уларнинг дизайни туфайли биз ЮЕ синдроми паст Т3 даражасига олиб келадими ёки аксинча, аниқлай олмаймиз. Эҳтимол, HFpEF синдроми Т3 даражасини пасайтириши мумкин, бу эса ўз навбатида ЮЕ синдромини кучайтириб, ёпиқ циклни келтириб чиқаради.

Олдинги бир нечта тадқиқотлар, ЮЕда паст Т3 нинг механизмларини, шу жумладан, Т3 ни фаол бўлмаган турига айлантирадиган III турдаги дейодиназ ферментини, каламуш моделида фаоллаштиришни ва одамларда яллиғланишга қарши цитокинлар даражасини ўрганиб чиқди. ЮЕ билан касалланган одамларда Т3 даражалари "меъёрий" бўлса ҳам, Т3 нинг асосий таъсири маълум репрессор оқсилларни фаоллашиши билан тўхтатилиши мумкин; масалан, кўтарилган FOG-2 диастолик миокард бўшашишини осонлаштирадиган саркоплазматик ретикулумда қалқонсимон без гормонларига боғлиқ бўлган кальций насосини SERCA2 экспрессиясини бостиради. Аксинча, аниқ тизимли ремоделланиш бўлмаса, паст Т3 ЮЕни кучайтириши мумкин бўлган ишончли механизмлар мавжуд. Мисол учун, паст Т3 SERCA2 ва альфа-саркомерактинин экспрессиясини пасайтиради, бу молекуляр даражадаги фенотипик ва структуравий бузилишларга олиб келади, сўнгра релаксация бузилишига олиб келади. Ушбу патофизиологик жараёнлар, бизнинг тадқиқотимизда кузатилган энг ёмон ДД ва паст Т3 ўртасидаги боғлиқликнинг асоси бўлиши мумкин, аммо бизнинг натижаларимиз релаксация бузилишидан кўра Т3 нинг пасайиши ва ЧҚ тўлиш босими юқорилиги (3 даража ДД ва МНУП) ўртасидаги боғлиқлик билан кўпроқ мос келади.

Т3 паст бўлган HFpEF беморларида қалқонсимон ўқни тиклаш яхши ўрганилмаган соҳа бўлиб қолмоқда. Миокард инфарктидан келиб чиққан юрак етишмовчилигининг каламуш моделида Т3 ўрин босувчи терапияси диастолик функцияни яхшилашга мойил эди. Гамильтон ва бошқалар касалхонага ётқизилган беморларда оғир юрак етишмовчилиги ва отлиш фракциясининг камайиши билан Т3 ўрнини босувчи терапия қон босими ва аритмогенезга салбий таъсир кўрсатмасдан юрак ишлаб чиқариш ҳажмининг ошишига ва тизимли қон томир қаршилигининг пасайишига олиб келишини кўрсатди. Пингиторе ва бошқ., қисқа муддатли Т3 ўрин босувчи дозалар кенгайган кардиомиопатия ва ҳатто енгил аломатлари бўлган беморларда ЧҚ зарб

ҳажмини яхшилаганлигини кўрсатди. Бироқ, бу тадқиқотлар кичик ўлчамлари, рандомизациянинг йўқлиги ва даволанишнинг қисқа муддати билан чекланган бўлиб, янада қатъий тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди. Бизнинг тадқиқотимиз, шунингдек, T3 даражасининг пастлиги умуман ЮЕ ва айниқса HFpEFда юрак етишмовчилигига ҳисса қўшиши мумкин бўлган ўсиб бораётган далилларни тасдиқлайди.



1.1 - расм. Қалқонсимон без гормонларининг функцияси

СЮЕ ривожланиши миокард ишемияси, артериал гипертензия ҳисобига ривожланадиган мураккаб биокимёвий механизмлар билан боғлиқ бўлиб, нейрогуморал тизим таъсирида вазоконстрикция ва вазодилатация мувозанатининг бузилиши натижасидир, бу жараёнлар молекуляр ўзгаришлар билан ҳам бевосита чамбарчас боғлиқ [5,16,106]. Нейрогуморал номутаносиблик миокард ремоделлашув жараёнларини жадаллаштириш ва юрак томонидан ЧҚ қисқариш функциясининг бузилишига ва қувватсизлигига олиб келади.

Сўнгги кўп марказли рандомизациялашган тадқиқотлар шуни кўрсатдики СЮЕ да ЧҚ дисфункцияси ривожлашининг эрта босқичларида нейрогуморал тизимлар фаоллашади [17,130] СЮЕ нинг ривожланишида ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААТ) ва симпато-адренал тизим (САТ) фаоллиги бир неча марта ортади, бу эса доимий вазоконстрикцияга, нафас қисиши, периферик шиш, тахикардия, гипотензия, гиперволемиа билан намоён бўладиган гемодинамик бузилишларга олиб келади [9,105].

СЮЕ билан касалланган беморларни ташхислаш ва даволашнинг энг долзарб масалаларидан бири - СЮЕ билан касалланган беморларда ташхис қўйиш, даволаш ва узок муддатли прогнозни аниқлаш истиқболларига янги қараш учун молекуляр ёндашувни қўллаш имконини берадиган юқори аниқ ва сезгир лаборатор биомаркерларини ишлаб чиқишдир [36,128]. Юрак-қон томир касалликлари муаммоси ҳозирги вақтда турли бемор популяцияларида клиник натижалар ва прогнозга жиддий таъсир кўрсатганлиги сабабли, индивидуал хавфни аниқлаш юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва даволаш стратегиясини амалга оширишда асосий компонентларидан бири бўлиб ҳисобланади [8,124]. Биологик маркерлар беморларни оптимал текшириш ва даволаш стратегиясини танлаш ва унинг етарлилигини баҳолаш жараёнларини оптималлаштириш имконини беради [32, 136].

СЮЕ энг эрта-бошланиши омилларида бири САТ гиперактивацияси

ҳисобланади, САС узок вақт давомида давомли салбий таъсири туфайли веналар ва артериолаларда констрикция кузатилиб, олдинги ва кейинги юкламаларни ошишига олиб келади, бунинг натижасида тўқима перфузияси пасайиши кузатилади [38]. Шу билан бир қаторда норэпинефрин (НА) айланма РААТ фаолиятини кучайтириб, натрийнинг тутилишига олиб келади, умумий қон ҳажми(УҚХ) ни оширади ва миокардга бўлган юкламани кўпайтиради, натижада юрак зарби камаяди [78]. Бу гипертрофия ва фиброз жараёнларнинг ривожланиши натижасида миокарднинг тузилишининг ўзгаришига сабаб бўлиши мумкин ва кардиомиоцитларнинг автоматизмини ошириши, аденилат циклаза механизмини фаоллаштиради, бу эса β_1 рецепторларининг стимуляцияси натижасида циклик аденозин монофосфат (цАМФ) даражасини ошириш орқали аденилат циклаза механизмини фаоллаштиради. Кейинчалик миокард ҳужайраларининг кальций билан аста-секин тўлиши, уларнинг контрактураси, электр турғунлигининг бузилиши ва кардиомиоцитларнинг некрози кузатилади [136]. Бундан ташқари, НА ижобий ино- ва хронотроп таъсири, миокард гипертрофиясининг ривожланиши ва юракнинг тўлғазиш босимининг ошиши миокарднинг кислородга бўлган эҳтиёжларининг ортиши ва уни етказиб бериш ўртасидаги тафовутнинг сабаблари ҳисобланади. НА ўсиш омили фаоллашувини кучайтиради ва цитокинлар синтезини оширади, натижада гипоксик стресс ривожланиб миокарднинг гибернацияланиши ривожланади, унинг натижасида ҳужайраларнинг программалашган ўлими, яъни апоптоз кузатилади [26,78].

Қон плазмасида катехоламинлар даражаси кескин ошиши СЮЕ билан касалланган беморларда (айниқса 600 пг / мл дан ортиқ концентрацияда) ҳаёт прогнози ишончли даражада ёмонлашганлиги, СЮЕ билан касалланган беморлар ўлими 2,3 баробар ошганлиги исботланган. НАнинг ортиқча даражаси миокард рецепторлари аппарати муҳим қайта ўзгариши сабаби бўлиб ҳисобланади ва бунинг натижасида β_1 -рецепторлар сони анча камаяди. Бу

жараён “down regulation” дейилади. У рецепторларнинг НА молекулалари билан боғланиши туфайли юзага келади. Шу билан бирга парадоксал ҳолат ривожланади: НА ортиқчаси фонида миокарднинг қисқариш хусусияти пасаяди [107]. САТ активациясининг маркерлари эпинефрин даражаларининг ошиши бўлиб, улар СЮЕ клиник кўринишларининг оғирлигига тўғри пропорционал ва СЮЕ прогнозининг предиктори ҳисобланади [38]. Шундай қилиб, САТнинг гиперактивацияси миокарднинг янада гипертрофияси ва ремоделлашувига, ЧҚ систолик ва диастолик дисфункциясининг ривожланишига ва СЮЕ нинг ривожланиши омили бўлиб ҳисобланади [126]. Органлар ва тўқималарнинг, хусусан буйракларнинг қон билан таъминланишининг ёмонлашуви ренин синтезини кучайтириш орқали РААТ нинг фаоллашувига олиб келади.

РААТ нинг турли клиник ҳолатларда ишлаш хусусиятлари олимлар томонидан ўрганилди ва АТII нинг 75% га яқини АТII боғлиқ бўлмаган тўқима йўли билан химазалар, катепсинлар ва тонин ёрдамида ҳосил бўлиши кўрсатилди. АТII нинг ААФ га боғлиқ ҳосил бўлиш улуши эса 10-15% ни ташкил этади [37]. Организмда айланиб юрувчи ва маҳаллий (тўқима) РААТ мавжуд.

Қонда айланувчи РААТ (10-15%) "тез" жавоб тизими сифатида қисқа муддатли таъсир қилади ва ЮҚТ тизими устидан назоратни амалга оширади, тўқима РААТ эса узоқ муддатли тартибга солишни тامينлайдиган тизим бўлиб, унинг ўзи ЮҚТТ ҳолати ва ундаги патологик жараёнларнинг ривожланишида катта ҳиссага эга. СЮЕ ривожланишининг дастлабки босқичида адаптив-компенсатор реакциялар асосан айланувчи РААТ билан боғлиқ бўлса, СЮЕ да узоқ муддатли фаоллашуви эса тўқима РААТ, жумладан миокард ва буйракдаги РААТ билан ишончли фаоллашади [116].

Буларнинг барчаси умумий периферик қаршилик (УПК), юкламадан кейинги органлар ва тўқималарнинг перфузияси пасайиши, шунингдек, натрий ва сув сақлаши умумий қон ҳажми ортиши, юкламадан олдинги, миокард

кислород эҳтиёжларини ортишига олиб келади. Кўпгина тадқиқотларда АТII фибробластларнинг ўсиши, кардиомиоцитларнинг апоптозини чақириши исботланган. Бир қанча кўпмарказли рандомизациялашган тадқиқот CONSENSUS давомида вафот этган беморларда АТII даражаси ишончли даражада ошиши (114 чиқиш/мл ва бошқалар 58 чиқиш/мл), ҳамда альдостерон миқдорининг ҳам ошиши (1590 пмоль / мл ва бошқалар 810 пмоль/мл) кузатилган [126].

Юқоридагиларга асосланиб шуни таъкидлаш лозимки, сўнгги ўн йилликларда нейрогуморал тизимларнинг блокадаси ғояси СЮЕ нинг патогенетик терапияси масалаларини ҳал қилишда етакчи роль ўйнади.

Агар РААТнинг асосий бўғини АТII бўлса, унда тенг даражада муҳим бўғини альдостерон ва унинг салбий таъсирлари бўлиб, улар асосан АТII таъсирига ўхшашдир [100]. Альдостероннинг секрециясига АТII, натрий ва калий даражаси, АКТГ, вазопрессин, НУП ва эндотелин таъсири ётади. Альдостерон нафақат буйрак усти пўстлоғида, балки миокардда ва қон томир эндотелийсида ҳам синтезланади. Буйрак усти пўстлоғи томонидан синтезланган альдостерон қон оқимида киради ва асосан дистал буйрак каналчаларида жойлашган рецепторларга таъсир қилади [62]. Бу калий (ва магний) нинг натрий учун ион алмашинувини рағбатлантиради, танада натрийнинг ушлаб турилиши ва суюқликнинг ортиқча тўпланиши. Миокардда синтезланган альдостерон фиброз ривожланишига асос солади, периферик томирларда эса атеросклероз прогрессиясига мойилликни кучайтириб, эндотелий бутунлигининг бузилишига сабаб бўлади. Шундай қилиб альдостерон буйрак эндотелиоцитларнинг фибробластлари рецепторлари билан ўзаро таъсирланиши натижасида коллаген синтези кучайиши, фиброзланиши, эндотелиал пролиферация, қон томир ва миокард ремоделланишувининг ривожланишига, кардиомиоцитларнинг апоптозини чақиришга олиб келади. Альдостероннинг юрак ва қон томирларининг структуравий ўзгаришлари

жараёнларида тутган ўрни ҳақида ишонарли далиллар олинган бўлиб, бу СЮЕ билан касалланган беморларда ЮҚТТ ремоделланишида алоҳида аҳамиятга эга [53,109].

Шундай қилиб, юқори даражадаги альдостерон миқдорининг салбий таъсири СЮЕ билан касалланган беморларнинг прогнозига, уларда миокарднинг ремоделланиши, қон айланишни етишмовчили, электролит бузилиши туфайли келиб чиқадиган аритмиялар ва тўсатдан ўлим хавфи билан тушунтирилади.

Ҳозирги вақтда СЮЕ патогенезида натрийуретик омилларнинг роли катта аҳамият берилмоқда, чунки у РААТ, САТ ва васопрессиннинг салбий таъсирига қаршилиқ кўрсатувчи асосий тизимдир [54]. Юрак бўшлиқларидаги ҳажм ва босимнинг сурункали ошиши кўпчилик кардиомиоцитларнинг бу пептидлар генларининг сафарбар этилиши натижасида НУП секрециясининг ошишига олиб келиши экспериментал равишда аниқланган [144]. Бу ҳодисанинг классик клиник модели ЮЕ бўлиб, унда қон зардобидидаги НУП даражалари гемодинамик стресс даражаси билан боғланади. Натрийуретик пептидлар оиласи учта пептиддан иборат: бўлмачалар натрийуретик пептид (ANP), мия натриуретик пептиди (BNP) ва С турдаги натрийуретик пептид. 28 аминокислоталардан ташкил топган бўлмачалар ва камроқ даражада юрак қоринчаларида синтезланадиган (шунингдек, марказий асаб тизимида, олдинги гипофиз безида, ўпкада ва буйракда ҳам мавжуд) бўлмачалар НУП (БНУП) дан ташқари, 32 та аминокислотадан ташкил топган ва асосан қоринча миокардида секрецияланадиган мия НУП (МНУП) ҳам мавжуд, шунингдек С тип НУП (СНУП) тури 22 ёки 53 аминокислотадан иборат эндотелиоцитларда ва буйракларнинг йиғувчи найчаларнинг эпителиал ҳужайраларида синтезланадиган тури ҳам бор [116]. В турдаги мия натрийуретик пептид (МНУП) юрак етишмовчилигининг, юрак -қон томир касалликларининг кичик гуруҳи касалликларининг диагностик биомаркери сифатида тан олинган [72].

BNP прогормон (proBNP) сифатида ажралиб чиқарилади ва proBNP 108 та аминокислотадан иборат бўлиб, уларни икки қисмга ажратиш мумкин: proBNP нинг N -терминал қисми (AA 1-76 қолдиқлари; NT-proBNP) ва C-терминали BNP (AA 77-108 қолдиқлари) ҳисобланади [113].

НУП-вазодилатация, симпатолитик, натрий- ва диуретик, антипролифератив хусусиятларга эга бўлиб, СЮЕ патогенизида нейрогуморал тизим фаоллашувига асосий қаршилиқ кўрсатиб, уни тартибга солувчи тизим бўлган гормонлар гуруҳидир, шунингдек НУП альдостерон секрециясининг стимуляциясига нисбатан АТII физиологик антагонистлари ҳисобланади [121]. Уларнинг секрецияси учун асосий стимул - бу миокард кучланишининг ортиши билан юракнинг ЧҚ сида босимининг ортиши, секреция кўпайишининг асосий механизми охириги диастолик босимнинг ошиши (ОДБ) ҳисобланади. Юрак-қон томир патологиясида НУП юракнинг қисқариш функциясини акс эттиради, шунинг учун уни инструментал текширувларгача ЮЕ ташхислаш учун ишлатилиш мумкин [99]. ЮЕ да НУП назорати остида терапияни танлашнинг дастлабки натижаларини мониторинг қилиш учун ҳам қулай усул бўлгани учун ижобий натижалар беради, бу эса рандомизациялашган тадқиқотлар ўтказиш учун асос бўлиб хизмат қилди [88].

«BNP study» кўп марказли тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, МНУП даражасини аниқлаш нафақат ЮЕ ни истисно қилиш, балки бу ташхисни тасдиқлаш имконини ҳам беради [61]. Кардиомиоцитларнинг секретор гранулаларидан МНУП нинг фаол чиқиши асосан механик (бўлмача ва қоринчаларнинг дилатацияси ва гипертрофияси, юрак қоринчаларида якуний диастолик босимнинг ошиши, ўпка гипертензиясининг ҳосил бўлиши ва бошқалар билан модуляцияланади.), нейрогуморал (ренин, НА, АТII, ва бошқалар) ва ишемик омиллар таъсирида юз беради [99]. МНУП секрецияси учун тегишли мРНК транскрипция потенциаллари ишончли даражада ошиши зарур. НУП оиласининг деярли барча вакиллариининг даражаси ЮЕ нинг

шаклланиши ва ривожланиши билан ишончли даражада ошади ва касалликнинг салбий прогнозининг предиктори ҳисобланади [82]. Кўп тадқиқотлар қон айланиш тизимида мия натрийуретик пептиддан кўра анча чидамли бўлган NT-proBNP (BNP прогормонининг терминал участкаси) ни аниқлашни устунлигини кўрсатди. МНУП нинг қон плазмасидаги ярим чиқариш даври тахминан 20 дақиқа NT-proBNP эса анча узоқ - 60-120 дақиқани ташкил қилади. Шундай қилиб, қон зардобидидаги NT-proBNP нинг концентрацияси МНУП концентрациясидан 3-5 марта юқори. Бундан ташқари, NT-proBNP хона ҳароратида 72 соат атрофида, МНУП эса 4 соат атрофида барқарор бўлади [102]. Қон зардобидида NT-proBNP ва МНУПнинг юқори даражаларини аниқлаш касалликнинг клиник ва инструментал намоён бўлишидан олдин беморларда ЧҚ дисфункциясини ташхислаш имконини беради, жумладан, эхокардиограммада дастлабки ўзгаришлардан олдин [111]. Сўнгги йилларда ўткир миокард инфаркти (ЎМИ) ва асимптомли ЧҚ дисфункцияси бўлган беморларда МНП даражаси динамикасини ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотди [128].

Европа ва АҚШда ўтказилган йирик рандомизациялашган клиник синовлар доирасида- BATTLESCARRED, CONSENSUS II, МИ ўткир даврида қонда НУП даражаси баланд бўлган беморларда ўлим кўрсаткичи юқорилиги кузатилди. Кўп марказли тадқиқотлар натижалари - The STARS-BNP Trial, PRIMA, HABIT Trial шуни кўрсатдики, МНУП даражасини аниқлаш нафақат ҲФ ни истисно қилиш, балки бу ташхисни тасдиқлаш имконини ҳам беради [59,104].

СЮЕ нинг муҳим диагностик белгиларидан бири симптомсиз ЧҚ дисфункцияси босқичидан бошлаб қон зардобидида МНУП ва NT-proBNP даражасининг ошиши ҳисобланади [100]. NT-proBNP концентрациясининг 300 пг/мл дан ортиши ҳамда ЭхоКГда ўртача ёки оғир ЧҚ диастолик дисфункцияси комбинациялашиб келганда ёки 600 пг / мл дан ортиқ NT-proBNP нинг изоляцияланган ортиши ёки МНУП нинг 100 пг/мл дан ортиқ ортиши бу

тоифадаги беморларнинг прогнозини ишончли даражада ёмонлаштиради [80]. Қон зардобадаги NT-proBNP даражаси-юрак етишмовчилиги прогнозининг мустақил предиктори [90], ёш, қандли диабет, олдин МИ ўтказганлиги, электрокардиографик ўзгаришлар, СЮЕ, шунингдек тропонин Т, С-реактив оксил, интерлейкин-6, креатинин клиренси. ST сегменти кўтарилмасдан ўтқир коронар синдромли беморларнинг яқин ва узоқ муддатли прогнози бўлган яшовчанлигининг предиктори ҳисобланади [91, 122].

МНУП даражасини аниқлашнинг диагностик аҳамияти биринчи бўлиб La Jolla Veterans Affairs Medical Center, тиббиёт маркази San Diego (АҚШ) қабул бўлими асосида ўтказилган тадқиқот маълумотларини таҳлил қилгандан сўнг муҳокама қилинди. Тадқиқотда фавқулодда вазиятлар бўлимига оғир нафас қисишидан шикоятлар билан қабул қилинган 250 эркак бемор иштирок этди. Натижалар шуни кўрсатдики, СЮЕ билан касалланган беморларда ва СЮЕ белгилари бўлмаган беморларда МНУП даражасининг фарқи ишончли бўлиб, қабул хонада қон плазмасидаги МНУП даражасини аниқлашнинг мақсадга мувофиқлиги акс этган. Бундан ташқари, агар дастлаб бу даража мос ёзувлар нуқтаси сифатида қабул қилинган бўлса, 30 беморнинг 29 тасида тўғри ташхис қўйиш мумкинлиги аниқланди [117].

Бир неча йил ўтгач Maisel A.S. ва бошқалар. [121] «Breathing Not Properly» кўп миллатли тадқиқотини ўтказди, унда нафас қисилишининг асосий шикояти бўлган 1586 бемор қатнашди. Тадқиқот давомида асосий эътибор СЮЕ декомпенсацияси ташхиси учун БНПнинг оптимал даражасини аниқлашга қаратилди. БНПнинг оптимал даражаси 100 пг / мл (бошланғич 80 пг / мл дан фарқли ўлароқ), усулнинг сезувчанлиги 90%, ўзига хослиги 76% ва салбий натижанинг башоратли қиймати 89%ни ташкил этди. Тадқиқот натижаларига кўра, 100 пг/мл бошланғич қийматидан фойдаланганда, нафас қисилиши бўлган беморларнинг 47 фоизига ЮЕ (БНПнинг ўртача даражаси 675 ± 450 пг / мл) объектив ташхис қўйиш мумкинлиги аниқланди. Беморларнинг 97% да юрак

хуружи ташхиси бошқа тадқиқот усуллари ёрдамида тасдиқланган - кўкрак қафаси рентгенографияси, эхокардиография, ЧҚ нинг радионуклидли ОФ аниқлаш ва юрак ичи катетеризацияси. Агар шифокорлар МНУП даражасини аниқлашга мурожаат қилмаган бўлса, беморларнинг 43% да СЮЕ ташхиси маълум шубҳаларни келтириб чиқарди; аммо, 100 пг/мл ва ундан юқори бошланғич МНУП миқдорини ташхислашда фақат 11 % клиник ҳолатларда шубҳа уйғотди. СЮЕ билан касалланган беморлар популяциясида асосий клиник прогностик омил кўкрак қафаси рентгенографияси маълумотларига кўра юрак камералари ҳажмининг ошиши (аниқлик 81%) ва анамнезда юрак етишмовчилиги белгиларининг мавжуд (аниқлик 75%) бўлган. МНУП даражасини аниқлаш 83% аниқликдаги ягона ишончли прогностик омил бўлиб чиқди. Таққослаш учун, энг тез -тез ишлатиб турадиган ЮЕ диагностика алгоритмлари (National Health and Nutrition Examination Survey Framingham) 67% ва 73% аниқликка эга бўлди [106].

Про-В туридаги N-терминал натрийуретик пептид (NT-proBNP) юрак етишмовчилиги ҳолатини назорат қилиш учун потенциал биомаркер ҳисобланади. Бироқ, NT-proBNP учун оптимал мониторинг оралиғи номаълум ҳисобланади. Ушбу тадқиқот барқарор сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда NT-proBNP мониторинги учун минимал ахборот оралиғини ўрганишга қаратилган. Рўйхатга олинган 368 беморда NT-proBNP ўртача 6 марта ўлчанди. Барқарор сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда NT-proBNP ни ўлчаш учун минимал информацион мониторинг оралиғи умумий популяцияда 7,9 ойни ташкил этди, бу асосий хавфларга қараб ўзгариб турарди. Оптимал мониторинг оралиғи ҳавфи паст бўлган беморлар учун узайтирилиши мумкин [76].

15 849 бемор қатнашган швед регистрида беморлар ОФ бўйича юрак қон томир касалликлари ва МНУП миқдори боғлиқлиги Каплана-Мейера тенгламаси орқали хавф кўрсаткичлари баҳоланди (госпитализация ва ўлим

кўрсаткичлари бўйича) ва NT-proBNP нинг ошиши ОФ паст ва сақланган беморларда ҳам юқорилиги ва прогностик аҳамияти тасдиқланди.

Юқоридаги маълумотлар ЧҚ систолик дисфункцияси ва СЮЕ декомпенсацияси билан касалланган беморларни текширганда олинган. Аммо, баъзи беморларда, СЮЕ декомпенсациясининг симптоматологиясида ЧҚ функцияси сақланиб қолинади ва бу кўпинча диастолик дисфункция (ДД) ривожланиши билан боғлиқ, бир қатор тадқиқотларга кўра, бу ҳолат Европа аҳолисининг кўпчилигида учрайди. Худди шундай натижалар Россия ЭПОХА-О-ХСН тадқиқотида ҳам олинган [67]. 2005 йилда тадқиқот натижалари эълон қилинди, унинг мақсади юрак етишмовчилиги белгилари мавжуд бўлганда диастолик дисфункция ташхисида МНУП даражасини лаборатория аниқлашининг ҳиссаси ҳақидаги фаразни тасдиқлаш эди [18].

Тадқиқотда барқарор юрак етишмовчилиги бўлган 204 бемор иштирок этди. Қон плазмасидаги МНУП даражаси диастолик дисфункциянинг эхокардиографик параметрлари билан боғлиқ: юқори даражали МНУП - псевдонормал ёки рестриктив миокард чекланган тури билан мувофиқ бўлади. МНУП даражасини аниқлаш СЮЕ билан касалланган беморларда диастолик дисфункциянинг оғирлигини аниқлаш ва баҳолашнинг ишончли тадқиқот усули эканлигини кўрсатди[47].

СЮЕ билан касалланган беморларда плазмадаги МНУП ва ДД даражаси ўртасидаги боғлиқлик аниқланди. 205 та беморни юрак катетеризацияси, эхокардиография ва қон плазмасидаги МНУП даражаси текширилди. Шу билан бирга, кейинги тадқиқотга анамнезида ЎМИ бўлган, систолик дисфункция ОФ <50% бўлган 40 та бемор кирди. Барча беморларда ЧҚ охирги диастолик ўлчам (ОДЎ), охирги диастолик ҳажм (ОДХ), митрал қопқоғининг эрта ва кеч тўлдириш пайтида тепалик тезликларининг нисбати (Е / А нисбати), ўпка капилляр босими ўлчанди ва қон плазмасидаги МНУП миқдори аниқланди. Кейинчалик, барча беморлар икки гуруҳга бўлинди, бўлиниш ЧҚ диастолик

функциясига асосланган эди. Натижалар шуни кўрсатдики, беморларда плазмадаги МНУП миқдори ОФ икки гуруҳ ўртасида фарқ қилмаган бўлсада МНУП миқдори ДД да анча юқори бўлгани аниқланди [116].

СЮЕ билан касалланган беморларда қондаги НУПнинг юқори концентрацияси касалланиш, ўлим ва МНУП даражасининг ошишининг белгисидир, бу эса юрак-қон томир касалликларининг систолик ва диастолик дисфункцияси бўлган беморларни СЮЕ нинг клиник ва инструментал белгиларидан анча олдин аниқлаш имконини беради. НУП пайдо бўладиган миокард инфарктини, СЮЕ бошланишини ва ўлимни ривожланишини предиктори ҳисобланади [104].

Шу муносабат билан, Европа кардиология жамияти СЮЕ билан касалланган беморларни зарур текширувлар рўйхатида қондаги НУП ни лаборатория аниқлашни киритди [94]. Шундай қилиб, СЮЕ патогенезида нейрогуморал жараёнлар каскади САС, РААС ва бошқа нейрогормонларнинг фаоллашуви муҳим роль ўйнайди.

1.2. Сурункали юрак етишмовчилигини даволашга замонавий ёндашувлар

ААФ ингибиторлари. Сўнгги йилларда СЮЕда РААТ кучини пасайтириш учун ангиотензингаўзгартирувчи фермент (АЎФ) ингибиторлари ва АТ1 рецептори блокаторлари кенг қўлланилмоқда. АЎФ фаоллигини бўғиш йўли билан ва натижада РААТ ва калликrein-кинин тизими функционал фаоллигига таъсир этиш билан, бу фермент ингибиторлари ангиотензин II ҳосил бўлишини камайтирадilar ҳамда якунида РААТ фаоллашувидан келиб чиқадиган юрак-қонтомир воқеаларини кучсизлантирадilar, жумладан, артериал вазоконстрикция ва альдостерон синтезини ҳам [5,18,89, 224]. Тизимдаги барча артерияларда вазодилатация чақириб, умумий периферик томирлар

қаршилигини камайтириш билан бирга АЎФ ингибиторлари ЧҚга тушадиган юракдан кейин турган юкламани пасайтирадилар. Бунда юракнинг қон хайдаш фаолияти ҳамда СЮЕ мавжуд беморларда ҳаёт прогнози яхшиланади.

СЮЕ бор беморларда касалликдаги декомпенсациянинг барча босқичларида АЎФ ингибиторлари билан даволаш ҳақидаги энг кўп ахборот бир катор машҳур тадқиқотларда (SOLVD treatment, SOLVD prevention, V–HeFT II ва CONSENSUS) эълон қилинган эди.

Биринчи бўлиб ААФ ингибитори – эналаприлнинг СЮЕ бор беморлар ҳаёт прогнозига ижобий таъсири бир ыача тадқиқотларда намойиш қилинган эди. Шу нарса аниқ бўлдики, назорат гуруҳига нисбатан эналаприл билан даволанганлар гуруҳида ўлим холлари сезиларли кам учраган [127,146.].

ААФ ингибиторлари метаанализ натижаларига кўра СЮЕ клиник белгилари мавжуд бўлганида аёллар орасида ишонарли тарзда ўлим хавфи ва госпитализациялар сонини камайтирган, бироқ бу натижа эркаклар гуруҳига қараганда камроқ намоён бўлган [6,120.]. Шундай қилиб, АЎФ ингибиторлари билан узоқ муддат даволаш натижасида ЧҚ систолик дисфункцияли СЮЕда беморларда узоқ келажакдаги прогнози яхшиланган. Бу ҳолат ўлим холларининг, айниқса, СЮЕ III-IV ФС бор беморларда касалликнинг кун сайин кучайиб борадиган шаклида намоён бўлган. АЎФ ингибиторлари билан даволаш СЮЕ бор беморларнинг ёши, жинси, касаллик ФС ва этиологиясидан қатъий назар, касалхонага қайта-қайта ётқазишга эҳтиёжнинг кескин камайишига олиб келади. ЎЮҚТЕ экспертлари СЮЕ профилактикаси ва даволаш учун биринчи навбатда қўлланиши керак бўлган ААФ ингибиторларини тавсия қиладилар. Лекин шу билан, ушбу гуруҳ дорилариларига нојўя таъсир мавжуд бўлса, АРА вакилларини қўллаш имкониятини рад этмайдилар.

ЎМИни ўтказган беморларда СЮЕни профилактикаси учун каптоприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл ва зофеноприл кабилар қўлланиши мумкин (тавсиялар синфи - I, исботланганлик даражаси - A). Бу натижалар машҳур тадқиқотлар бўлмиш - AIRE, SMILE и FAMIS, кабиларда аниқланган ҳамда ЎКСли беморларда турли АЎФ ингибиторлари СЮЕ ўткирлашуви ва ўлимни камайтириши намоёиш қилинган эди [4,27,28,39,84].PRE–AMI тадқиқотида периндоприл инфарктдан кейинги ЧҚРга ишонарли тўсқинлик қилиш қобилиятини намоёиш қилган эди, чунки бу йўл СЮЕ содир бўлишининг олдини олишдаги асосий механизм хисобланади [20,67]. EUROPA тадқиқотида периндоприл СЮЕ содир бўлиши хавфини 39 % га ишонарли камайтириб, бу кўрсаткич бўйича трандолаприл (–25%) ва рамипридан (–23%) устунлик қилган.

ААФ ингибиторларининг СЮЕни даволашда қўллашнинг асосий нуқталари: АПФи ЧҚ ОФ пасайган СЮЕ мавжуд барча беморларда қўлланиши лозим; АПФи клиник симптоматикани, ҳаёт сифатини яхшилайдилар, касалликнинг муттасил кучайиб боришини секинлатадилар, касалланишнинг олдини олиб, СЮЕ бор беморлар прогнозини яхшилайдилар, декомпенсацияни клиник жихатдан яққол намоён бўлишининг олдини оладилар; СЮЕ илк босқичларидан тортиб, ЧҚнинг симптомсиз дисфункцияси даврида ҳам, то касалликнинг сўнгги босқичларигача самарадордирлар; даволаш қанча эрта бошланса, шунчалик кўпроқ натижага эришилади ва бемор умри узаяди; АПФи тавсия этмаслик оқлаб бўлмайдиган ҳолат бўлиб, декомпенсацияга учраган беморларни билиб туриб, ўлимга бўлган хавфини оширишга олиб келади. Шундай қилиб, ААФ ингибиторлари СЮЕ I–IV ФС бор ва ЧҚ ОФ <40 % бўлган беморларнинг барчасида ўлим хавфи ва такроран касалхонага ётишларни

камайтириш ҳамда бемор клиник ҳолатини яхшилаш учун қўлланиладилар; II–IV ФСда эса бета блокаторлар ва минерал ортикоид рецепторлари билан биргаликда қўлланиши кўрсатилган.

АП рецепторлари антагонистлари (АРА). РААТнинг иккинчи синф антагонистлари – АП рецепторлари селектив антагонистлари пайдо бўлиши АПФ ингибиторлари СЮЕ декомпенсациясини даволашдаги ўз ўринларини мустаҳкам эгаллаб бўлганларидан сўнг содир бўлди. СЮЕни даволашда ААФ ингибиторлари барча беморларга кўрсатмаларга асосланиб қўлланишини инобатга олсак, «ААФи асри»да декомпенсацияга учраган беморларда АРА гуруҳидаги дорилар қўллашнинг ҳақиқий имкониятларини ўрганиш мақсадида плацебо-назоратли тадқиқот ташкил қилиш амри маҳол эди. Декомпенсация давридаги беморларда ўтказилган ELITE II тадқиқотида лозартан прогнозга таъсири жиҳатида каптоприлдан қисман ва ишончли бўлмаган кучсизлигини ва ножўя таъсирларининг камлигини намоён қилган [33]. Ушбу тадқиқот ҳамда ЎМИни даволаш билан боғлиқ бўлган тадқиқотларда лозартаннинг нисбатан самарадорсизлиги (ААФи вакили каптоприлнинг юқори дозаси–150 мг/сут билан солиштирилганда) ушбу текширувда унинг етарлича дозада (50 мгдан кунига 1 маҳал) қўлланилмагани сабаб бўлгани кўрсатилган [39,101]. 2009 йилда СЮЕда АРА турли дозаларининг самарадорлиги илк бор ўрганилган, ўта муҳим HEAAL [130] тадқиқоти якунланди. Шунда СЮЕ бор беморларида лозартаннинг 150 мг/сут дозасини унинг 50 мг/сут дозаси билан қиёсланганда ишонарли тарзда ўлим хавфи ва госпитализациялар сони камайдигани намоёниш қилинган эди. Ушбу тадқиқот АРА гуруҳи дори воситаларининг фақат оптимал дозаларидагина СЮЕ бор беморларда прогнознинг яхшиланиши мумкинлигини исботлаб берди. Далилларга асосланган энг асосий хужжатларга CHARM [240]

дастурига кирган учта тадқиқот натижалари киритилиб, уларда ЕКЖ тавсияларига мувофиқ ОФ камайган ёки сақланган СЮЕ мавжуд беморларда АРА вакили кандесартаннинг самарадорлиги ва хавфсизлиги ўрганилиб, кандесартан плацебо билан таққосланганда ОФ 40%дан камайган ва ААФи воситасини қабул қила олмаган СЮЕ мавжуд беморларда ўрганилган эди. Ушбу тадқиқотда АРА вакили кандесартан бирламчи сўнгги нукта кўрсаткичларини (ўлим ҳамда СЮЕ кучайиши туфайли госпитализациялар) ишонарли тарзда 23 %га камайтиргани холда, ўлим кўрсаткичини ишонарли таъсир қилмагани кўрсатилган [102]. Бу дастурининг ретроспектив тахлили шуни кўрсатдики, пасайган ОФ бўлган СЮЕ мавжуд беморларни кандесартан билан даволаш фониди ўлим ва госпитализациялар сонини ишонарли тарзда камайтганини намоёни қилинди.

Шундай экан, бир қатор АРА вакиллари – кандесартан, валсартан ва лозартан АЎФи воситаларини қабул қила олмаган беморларда СЮЕни даволаш учун қўлланиши мумкин, деб ишонч билан айтса бўлади.

Бета-адреноблокаторлар. Маълумки, СЮЕ мавжуд беморларда салбий прогнозга сабаб бўлувчи ва сурункали фаол ҳолатдаги симпатик-адренал тизимни блокада қилиш мақсадида бета-адреноблокаторлар СЮЕда қўлланилади. СЮЕ оғирлашуви билан симпатик-адренал тизим ҳолати ҳам кўтарилиб бораверади ва норадреналин миқдори ошии натижасида тўсатдан ўлим ҳавфи, ҳамда оғирлашув сабабли содир бўлувчи ўлим ҳавфини ҳам ишонарли тарзда ортишига олиб келади. Бета-адреноблокаторларнинг қўллашнинг асосий мақсади – СЮЕ беморларда прогнозни яхшилаш ва тўсатдан содир бўлувчи ўлимни камайтиришдир. СЮЕда бета-адреноблокаторлар касаллик ривожланиши ва оғирлашиши кучайиб боришига

масъул бўлган РААТ, эндотелин ва цитокинлар тизими каби бир қатор нейрогормонал тизимларга блокловчи таъсир кўрсатадилар. Бета-адреноблокаторлар нафақат β -адренергик рецепторларига таъсир ўтказадилар, балки комплекс нейрогормонал модуляторларга таъсир кўрсатиб, ААФи воситалари таъсирларини кучайтириб берадилар. Бета-адреноблокаторлар прогнозни яхшилаш билан бирга юракнинг ремоделлашуви даражасини камайтирадилар, яъни кардиопротекторлик вазифасини бажарадилар. Бу эса ўз навбатида декомпенсациянинг кучайиб боришини секинлатади ва госпитализациялар сонини камайтиради [36,115].

Ҳозирги вақтда СЮЕ да ОФ 40 % дан камайган 20 мингдан ортиқ беморларда ўтказилган 30 дан ортиқ плацебо-назоратли тадқиқотлар якунига етган бўлиб, уларда бета-адреноблокаторлар декомпенсацияси бўлган беморларда ўлим кўрсаткичини 29 %га камайтирганлиги кўрсатилган. Бу хатто АЎФи қўлланилган ҳолатлардан ҳам кўпроқни ташкил қилади [21,75].

СЮЕни даволашдаги секин ажралиб чиқувчи метопролол сукцинатнинг юқори самарадорлигини исботловчи ўта ишонарли маълумотлар кўпмарказли рандомизирланган плацебо-назоратли тадқиқотда олинган бўлиб, бу текширувга СЮЕ ФС II-IV ва ЧҚ ОФ 40% дан кам беморларда дори таъсиридан ўлим кўрсатичи 38 %га камайди ва бу СЮЕ кечиши ва прогнозини унинг этиологияси ва оғирлигидан, беморлар ёши ва жинсидан қатъий назар, яхшилаши исботланди ва метопролол-CR/XL билан даволаш хавфсиз эканлиги аниқланди [50].

Дилатацион кардиомиопатия ва ЮИК мавжуд бўлган беморлар иштирокида ўтказилган CIBIS тадқиқоти бисопрололнинг қўлланиши ўлимни 20%га камайтиришини кўрсатди, лекин олинган маълумотлар тахлилига кўра

CIBIS-II икки плацебо-назоратли тадқиқоти СЮЕнинг ФС III-IV ва ЧҚ ОФ си 35% дан паст беморларда бисопролол билан даволанган беморлар гуруҳида умумий ўлим кўлами 34% га, қўққисидан содир бўлувчи ўлим кўлами эса 44 %га камайганини кўрсатди ва СЮЕ II–III ФС мавжуд бўлган беморларда ўтказилган CIBIS–III тадқиқотида даволашни бета-адреноблокаторлар бисопролол (6 ой мобайнида) билан бошлаб, кейин эналаприл комбинацияда берилишининг, умумқабул қилинган услуб бўлмиш – ААФи вакили эналаприлдан бошлаб кейинчалик бета-адреноблокаторлар комбинациясига ўтказиш услубидан ёмон эмаслиги, самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланди [105].

Қўшимча равишда томирлар эндотелийида азот оксиди синтезига таъсир қилувчи селектив бета-адреноблокаторлар вакили небивалолни қўллаб, ёши 70 дан ўтган СЮЕ мавжуд беморларда тадқиқот ўтказилди ва бунда умумий ўлим ва госпитализациялар сонининг ишонарли тарзда 14%га ва умумий ўлимни 12%га камайдигани натижаси олинди [98]. Бета-адреноблокаторлар билан ўтказилган барча бошқа тадқиқотлардан фарқли ўлароқ, бу текширувдаги СЮЕ бўлган беморлар ёши анча юқори бўлиб, уларнинг $\frac{1}{3}$ қисмида ЧҚ ОФ 35% бўлган беморларда небивололни СЮЕни даволашда ишлатиладиган бошқа бета-адреноблокаторлар билан солиштириш учун, нисбатан «ёшроқ» тоифадаги беморлар (70–75 ёшликлар)да қўшимча равишда таҳлил қилинганда, бирламчи якуний нукта кўрсаткичларининг 27%га, умумий ўлим кўрсаткичининг 38%га камайдигани аниқланди. НЕМЕЗИДА номли, кўпмарказли рандомизирланган тадқиқотда метопрололнинг ЮУС, АБ ва ЧҚ ОФ сини назорат қилишдаги самарадорлиги метопрололдан кам эмаслиги кўрсатилди; небиволол қўшимча равишда юрак зарбига оғирлик тушурувчи аорта ичи босимини камайтириб,

юрак чап бўлимларига енгиллик яратиши тасдиқланди. Карведилолнинг СЮЕ бор беморларда келажакдаги прогнозни яхшилаши ҳам маълум. Унинг кардиопротектив таъсири бир қатор рандомизирланган плацебо-назоратли тадқиқотларда намоён этилган. АҚШда СЮЕ II-IV ФСда 3Ф 35%дан кам бўлган беморларда карведилол билан ўтказилган текширувлардан 4 таси баённомаларининг тахлили ўлим хавфи 65 % га камайганини кўрсатди, зўрайиб боровчи юрак етишмовчилигидан содир бўлувчи ўлим хавфи -79 %га, тўсатдан ўлим – 55 %га, госпитализациялар сони эса – 27 %га камайган экан. Ушбу тадқиқотда карведилолнинг СЮЕ бор беморларда прогнозни яхшилашининг тўлиқ исботи топилмаган эди [59,122].

Австралия ва Янги Зеландияда ўтказилган тадқиқотда, СЮЕ бор беморларда карведилолни 50 мг/сут дозада зўрайиб бораётган беморларда кўллаш тўсатдан содир бўлувчи ўлимни 8 %га, миокард инфарктдан ўлимни 21 %га, госпитализациялар умумий сонини - 23% га камайитириши кўрсатилган [49,91].

Плацебо-назоратли COPENICUS тадқиқотида камида 2 ой давом этаётган, оғир кечаётган СЮЕ бор ва ЧҚ ОФ 25% дае кам бўлган карведилолнинг таъсири ўрганилганда ўлим хавфини 35%га камайитиргани кузатилганди [29]. Шундан кейин ананавий даволашга карведилолнинг қўшиб берилиши, нафақат беморлар умрини узайтириши, балки СЮЕ оғир кечишини, касаллик кучайиб боришини, госпитализациялар сони ва оғир клиник асоратларни камайтиради, деган ҳулосага келинди.

CAPRICORN рандомизирланган тадқиқоти 3-21 кун аввал ўМИ ўтказган беморларда карведилолни 25 мгдан кунига 2 марта қабул қилиниши беморларда умумий ўлим сонини 23 %га ишончли тарзда камайитириши исботланган. Бу

дори воситасининг инфарктдан кейинги ремоделлашув жараёнлари тезлигини секинлатиши CHAPS тадқиқотида ҳам тасдиқланган [66,141]. CHRISTMAS номли рандомизирланган кўпмарказли тадқиқотида ҳам карведилолнинг гибернацияга учраган бўлган миокардга таъсири намоёиш қилинган бўлиб, бунда ЮИК туфайли содир бўлган муқим СЮЕ бор, ЧҚ ЗФ 30 %га тенг бўлган беморлар иштирок этган эди. Олдиндан миокард гибернацияси мавжуд бўлган асосий гуруҳ беморларида ЧҚ ЗФнинг 3,6 %га ортгани, олдиндан миокард гибернацияси мавжуд бўлмаган беморларда эса бу кўрсаткич 2,9%га ортгани кузатилган [49,91].

Икки томонмали рандомизирланган халқаро COMET тадқиқотида СЮЕ ФС II-IV бор беморларда карведилол ва метопролол тўғридан тўғри солиштириб ўрганилган ва унинг асосий натижаси шундан иборат бўлдики, унда метопролол- тартрат қабул қилган беморларга қараганда карведилол қабул қилган беморларда ўлим хавфининг 17 %га кам учрагани кузатилди.

Шундай қилиб, тўртта энг муваффақиятли тадқиқотлар кўп марказли тадқиқотларга асосланиб, бета-адреноблокаторлар рецепторлар турига таъсири ва вазодилатация чақириши борасида СЮЕ бор беморларда ўлимни деярли бир хил камайтиришларини кўрсатдилар [39,100]. Ундан ташқари, бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат ва небиволлолларнинг барчаси тўсатдан ўлимни ҳам, СЮЕ кучайиб боришидан содир бўладиган ўлимни ҳам ва госпитализациялар сонини ишончли тарзда камайтирганлар.

Минералокортикоид рецепторлари антагонистлари (МКРА). СЮЕда иккиламчи альдостеронизмнинг салбий ўрни бўлиб, минералокортикоид гормони альдостероннинг юқори даражаси танада сувнинг ушланиб қолиши ва электролит дисбалансини кучайтириши ҳамда танада натрийнинг ушланиб

қолиши ва калийнинг йўқотилиши билан боғлаб келинар эди. Ўтган асрнинг 90-йиллари ва XXI асрнинг бошларидаги тадқиқотларда, СЮЕда гиперальдостеронизмнинг негатив роли нафақат танада сувнинг ушланиб қолиши ва электролит дисбалансига боғлиқ бўлмай, балки миокардда фиброз ривожланиши, юрак функцияларининг кучайиб борувчи ёмонлашуви, ҳаёт учун хавфли аритмиялар пайдо бўлиши ва коронар етишмовчилигига олиб келиши тасдиқланган эди. Альдостерон синтезини ААФи ва бета-адреноблокаторлар бирга қўллаш ёрдамида самарали блокада қилиб бўлмаслигини инобатга олган ҳолда, учинчи нейрогормонал модулятор сифатида СЮЕни узок муддатли даволашда минералокортикоид рецептори антагонистларини кичик дозаларини қўллашга бўлди ва RALES тадқиқотида илк бор СЮЕ III–IV ФС мавжуд беморларда, улар қабул қилаётган, ААФи ва 10 % беморлар бета-адреноблокаторлар ичаётгани каби оптимал даво фонида, МКРА вакили спиронолактоннинг 12,5–50 мг/сут дозасини (ўртача 27 мг) қўлланиши кўрсатдики, ўлим хавфи ҳам тўсатдан ва декомпенсация кучайиши туфайли ҳам ўлимни 27 %га ишончли тарзда камайтирди. Бу тадқиқот бир вақтда 3 та нейрогормонал модуляторларни биринчи бор ўрнини СЮЕ III–IV ФС мавжуд беморларда қўллашнинг асосланиши эди [78]. Клиник амалиётда янги юқориселектив минералокортикоид рецептори антагонисти эплереноннинг пайдо бўлиши билан вазият ўзгарди. Спиронолактонга солиштирганда у андроген ва прогестерон рецепторларига таъсир ўтказмай, гинекомастия, хайз кўриш цикли бузилишлари чақирмайди ҳамда буйрак функцияларини бузилиши ва гиперкалиемиyani чақирмайди. Биринчи катта тадқиқот бўлмиш EPHESUS текширувида ўМИни бошдан кечирган ва ЧҚ дисфункцияси ва СЮЕнинг 90 % белгиларига эга бўлган беморларда эплереноннинг 25–50 мг/сут дозада

берилиши умумий ўлим кўрсаткичини 15 %га ва тўсатдан бўладиган ўлимни 21 %га камайтиргани намоёниш қилинди. Эплеренонни ўртача 21 ой давомида СЮЕ II ФС OF 35% паст беморларда учинчи нейрогормонал модулятор сифатида бирламчи сўнгги нуқтанинг ЮҚТКдан ўлим билан СЮЕ зўрайиши билан боғлиқ госпитализациялар сони 37 %га ва умумий ўлим кўрсаткичини 24 фоизга камайтгани кўрсатилди. Эплеренон СЮЕни узоқ муддатли даволашда ҳам аъло даражада таасирот қолдириб, декомпесациялар кучайиши туфайли бўладиган госпитализациялар хавфини 42 %га камайтирган. Шунинг учун спиронолактонни қўллаш учун кўрсатма сифатида яққол намоён бўлган СЮЕ III–IV ФС ҳамда қон айланишининг ўткир бузилиш ҳолатлари ҳисобланиб, қачонки бу дори воситаси юқори дозаларда қўлланилади. СЮЕда, II ФС дан бошлаб, ва ЎМИ ўтказган беморларда ЧҚ дисфункцияси мавжуд бўлса, юқориселектив эплеренонни 25–50 мг/сут дозада қўллаш муҳим кўрсатма ҳисобланади. МКРАларининг яна энг муҳим хусусиятларидан бири - уларнинг миокардда фиброз ривожланишини камайтириб, юрак ремоделлашувига тўсқинлик қилишидир [41].

Сакубитрил/валсартан. 2016 йилда кардиологлар имконида янги препарат пайдо бўлиб, бу неприлизин ингибитори ва ангиотензин-II рецепторлари блокаторининг комплекси бўлган сакубитрил/валсартандир. Неприлизин мембрана ферменти бўлиб, асосан натрийуретик пептидларнинг парчаланишида иштирок этади ва унинг ингибирланиши, ўз навбатида, бу пептидлар даражасининг ошишига олиб келади, ҳамда дезадаптив нейрогормонал фаоллашувга қаршилик қилади. Бу ўз навбатида организмда натрий ва сувни ушланишига ёрдам беради, вазоконстрикциядан ва тўқималарни ремоделланишидан сақлайди [109]. РААТ ва неприлизинни бир вақтда

ингибирлаш нейрогормонал мувозанатнинг мақбул даражасига эришиш, систолик дисфункцияси бўлган юрак етишмовчилиги бўлган беморларнинг клиник ҳолатини барқарорлаштириш ва яхшилаш имконини беради. Бу дори воситаси бўйича ўтказилган PARADIGM-HF проспектив рандомизацияланган тадқиқотда ўз натижасини кўрсатди. Сакубитрил / валсартан СЮЕ II—III ФС систолик дисфункцияси бўлган, диуретикларнинг дозасини икки баравар оширишни талаб қилмайдиган беморларга тавсия этилади ва систолик қон босими 100 мм.сим.уст.дан юқори, ААФ ингибиторлари ёки ангиотензин рецепторлари антагонистларига толерантлиги бўлган беморларга, СЮЕ ёмонлашиши туфайли ўлим ва кейинги касалхонага ётқизиш хавфини янада камайтириш учун тавсия этилиши бу тадқиқотда тасдиқланди. PARADIGM-HF тадқиқотида сакубитрил/валсартан енгил ва ўртача оғирликдаги ЧҚ ОФ пасайган беморларда эналаприл билан қиёсланганда ўлим ва қайта касалхонага ётқизишлар сонини сезиларли даражада камайтириши кўрсатилган. Неприлизиннинг биологик таъсири бу бир қатор биологик фаол пептидларни, шу жумладан натрийуретикларни парчалаш бўлиб, бу ўз навбатида сакубитрилни қўллаш буйракларда қон оқимининг, коптокчалар фильтрация тезлигининг ва натрийурезнинг ошишига олиб келади. Шу билан бирга, сакубитрил / валсартаннинг буйраклар функциясига нисбатан ҳимоя хусусиятлари ушбу препаратнинг СЮЕ кечишига нисбатан самарадорлигига, шунингдек, гликирланган гемоглобин даражасига боғлиқ эмас.

PIONEER-HF тадқиқоти Эналаприл билан солиштирганда сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда сакубитрил / валсартанни қўллашни ўрганиб, препаратни 8 ҳафта иккиланма кўрона даврда олган беморлар уни қабул қилишни давом эттирдилар ва илгари эналаприл билан даволанган

беморлар комбинацияланган терапияга ўтдилар. Олинган маълумотлар ўткир декомпенсацияланган СЮЕда гемодинамикани барқарорлаштиргандан сўнг дарҳол стационар босқичда СЮЕ билан касалланган беморларга комбинацияланган терапияни буюришнинг афзалликларини тасдиқлади: сакубитрил / валсартаннинг ўлим, қайта касалхонага ётқизишни ўз ичига олган клиник якуний нуктасида бу дори воситасининг 8 ҳафталик қўллаш эналаприл билан солиштирганда 46% га хавфнинг камайишини кўрсатди, амбулатор босқичда беморларнинг эналаприлдан комбинацияланган терапияга кейинги ўтиши қидирувнинг комбинацияланган клиник якуний нуктаси ҳодисаларини 33 % гача ҳодисаларининг пайдо бўлиш эҳтимолининг пасайиши билан бирга келди. Шунингдек, беморлар амбулатор босқичда эналаприлдан сакубитрил / валсартаннинг ўтказилганда NT-proBNP даражаси 35,8% га пасайиши аниқланди.

Ивабрадин. Ивабрадин синус тугуни хужайраларидаги If-каналининг селектив блокатори бўлиб, антиангиал таъсирга ҳам эга . Ивабрадин таъсирларини ўрганишдаги муҳим саҳифа - BEAUTIFUL тадқиқоти бўлди. Тадқиқотга киритилган 11000 та ЮИК мавжуд беморларда ЧҚ ОФ<40% бўлиб, уларнинг 84%ида СЮЕ II–III ФС белгилари бор эди. BEAUTIFUL тадқиқотида тасдиқландики, текширилувчиларнинг 90%и РААТ-блокаторлари ва деярли 90%и β -АБ қабул қилишига қарамай, ЮИК ва ЮУС 70 та/дақ бор бўлган беморлар ишончли тарзда юқори бўлган ўлим(34 %га), ўМИ ва СЮЕ ўткирлашуви (53 %га) хавфига эга бўладилар. СЮЕ мавжуд бўлган беморларда уларнинг ўртача ЮУС 78 та/ дақ бўлганида, ивабрадинни β -АБ билан комбинацияда берилиши ўлим ва СЮЕ ўткирлашуви олдини ишончли тарзда камайтира олмади (ивабрадин қўшиб берилганида ўлим хавфи 16 %гагина

камайди) [126]. Лекин ЮУС ўртача 70 та/дақ дан юқори бўлган беморлар гуруҳида коронар асоратларининг ишончли тарзда камайгани кузатилди.

Декомпенсацияга эга бўлганларда If-каналлари блокаторларининг ҳақиқий тутган ўринларига аниқлик киритиш учун SHIFT тадқиқоти ўтказилди. Унда 6500 та ишемик ва ноишемик сабаблардан содир бўлган СЮЕ, синус маромида ЮУС 70 та/дақ дан кўп бўлган (уларнинг 90 %и ивабрадинни β -АБ билан бир вақтда қабул қилганлар) беморларда ЮҚТ касалликларидан содир бўлувчи ўлим хавфининг умумлашган нуқтаси ҳамда СЮЕ ўткирлашуви туфайли содир бўлувчи госпитализацияларига таъсири ўрганилди. Тадқиқот натижалари ЮҚТ ўлими билан СЮЕ туфайли госпитализациялар сонини ишончли тарзда 18 %га камайтиргани, СЮЕ туфайли содир бўлувчи ўлим хавфини ҳамда декомпенсация ўткирлашуви туфайли госпитализациялар сонини ишончли тарзда 26 %га камайтирганини намоиш қилди. SHIFT [56] тадқиқотига киритилган, текширув бошида ЮУС 75 та/дақ дан юқори бўлган, беморларда ўтказилган ретроспектив таҳлилга биноан, ивабрадин умумий ва ЮҚТ касалликларидан содир бўлувчи ўлим хавфини ишончли тарзда камайтирган (17% га) тасдиқланди. ЮТЕЖ экспертлари фикрларича, SHIFT тадқиқоти талаб ва натижаларига мос равишда қўлланилганида, ивабрадин СЮЕ II–IV ФС, ЧҚ ЗФ<40 % бўлгани холда ва синус маромидаги ЮУС>70 та/дақ бўлганида, ўлим ва СЮЕ туфайли содир бўлувчи госпитализациялар хавфи даражасини камайтириш учун, асосий давога қўшимча равишда (β -АБлар билан биргаликда) қабул қилиниши лозим деб ҳисоблайдилар [113].

Зарурият пайдо бўлганида қўлланиладиги дори воситалари.

Диуретиклар. СЮЕ патогенезида буйраклар муҳим рол ўйнайдилар, чунки улар сув-электrolит балансини мувозанатда ушлайдилар ва ўзларидан РААТнинг бош компонентларидан бири – ренинни ишлаб чиқарадилар.

Диуретиклар буйрак каналчаларида натрий ва сувнинг катта миқдорда реабсорбция бўлишига тўсқинлик қиладилар ва СЮЕ бор беморлар ахволининг, юракдаги патологик жараёнга таъсир қилмасаларда, сезиларли симптоматик енгиллашувга олиб келадилар [67].

Диуретиклар – танада сув ушлаб қолинишини назорат қила олувчи дориларнинг ягона синфи ҳисобланадилар. Диуретиклар (сийдик хайдовчи воситалар) СЮЕ бор беморларда шиш синдроми бартараф этувчи ва бемор ахволини енгиллаштирувчи восита сифатида қўлланиладилар. Қовузлоқли (петлевые) диуретиклар оптимал дозасини танлаш СЮЕни даволашда қўлланиладиган бошқа ДВларини муваффақиятли қўллашда катта аҳамиятга эга ҳисобланади. Диуретиклар ўрнига ААФи воситаларини қўллашга уриниш катта ва кичик қон айланиш доирасида қон димланишига олиб келиши мумкин. Халқасимон диуретиклар (фуросемид, этакрин кислотаси, буметанид, торасемид) – энг самарали сийдик хайдовчи ДВларига кирадилар. Шундай экан, фуросемидга (ёки торасемидга) кўникиш пайдо бўлиб, самарадорлиги сусайганда «диуретикка моне беморлар»ни вақтинчалик этакрин кислотаси қабул қилишга ўтказса бўлади. Фуросемидга ўхшаб этакрин кислотаси қисқа бўлган “яримчиқарилиш” даврига эга бўлгани учун ноқулайлиги бор ва кунига камида 2 маҳал қабул қилинишни талаб қилади. Фуросемид ва этакрин кислотасидек диуретик хусусиятлар буметанидда (старт дозаси 0,5–1,0 мг, максимал дозаси – 10 мг гача) ҳам бор, бироқ у энг қисқа таъсир қилувчи халқасимон диуретик ҳисоблангани учун СЮЕни даволашда етарли асосларга

эга эмас.

Торасемид хозирги вақтда энг самарадор ва хавфсиз халқасимон диуретик хисобланиб, оптимал фармакокинетик профилга эга бўлиб, бошқа халқасимон диуретикларидан ажратиб турувчи, асосий ижобий таъсирларидан бири, унинг яна бир таъсири бўлмиш РААТини блокада қилишидир. Торасемиднинг ўз дозасига боғлиқ бўлган, АП томонидан кальцийнинг хужайрага киришининг кучайтирилишининг акси бўлган, бўғувчи таъсири исботланган. Бир қанча тадқиқотларда торасемиднинг аксилальдостерон таъсири кўрсатиб ўтилган бўлиб, унда миокард фиброзининг ишончли тарзда камайиши ва миокарднинг диастолик хусусиятлари яхшилангани аниқланган. Ундан ташқари препаратнинг антиадренергик таъсирлари ҳам маълум бўлган. Шундай қилиб, торасемид нафақат СЮЕнинг белгиларини бартараф этувчи, балки касалликнинг кучайиб бориши ва юрак мушагидаги патологик жараёнларга таъсир қилувчи биринчи диуретик хисобланади. Яқинда ўтказилган тадқиқотларда торасемиднинг ЧҚ ремоделлашувига таъсир қилиб, коллагеннинг парчаланиш маркери муносабатини яхшилар экани тасдиқланган. Ундан ташқари, торасемиднинг қўлланишидан фаол диуретик даволашнинг энг нохуш камчиликлариндан фориғ бўлиб, асл сийдик хайдаш таъсири кучайишадир. Фуросемид билан қиёсий ўтказилган, назоратли тадқиқотларда торасемид ўзининг юқори клиник самарадорлигини ва яхши қабул қилинишини намоён этиб, СЮЕ туфайли бўладиган такроран госпитализацияларни камайтириш қобилиятини кўрсатган. [16]. ДУЭЛЬ тадқиқотида торасемид компенсацияга зришиш тезлиги жихатидан фуросемиддан устунлигини кўрсатиб, ижобий таъсири кучлироқ бўлгани ҳамда минимал миқдорда ножўя, жумладан метаболик ва элоктролитларга оид, таъсирларини намоён қилган

бўлса, TORIC тадқиқотида торасемид СЮЕ бор беморларда прогнозга ижобий таъсир қилишини намоёиш этиб, ушбу замонавий диуретикни танлаш воситаси сифатида қабул қилишни, айниқса клиник ёрқин намоён бўлган касаллик зўрайишини даволашда тавия этилади [127].

Юрак гликозидлари. Энг биринчи йирик рандомизирланган тадқиқотлардан бири DIG тадқиқоти бўлиб, унда “кўринмас” услуб билан дигоксин билан узоқ муддатли даволашнинг ўлимга, СЮЕ мавжуд бўлган беморлар госпитализациялари сонига таъсири ўрганилган. DIG тадқиқоти натижаларини ретроспектив таҳлил қилинганда, дигоксин билан даволанган беморлар гуруҳида ўМИ жуда кўп учрагани маълум бўлган. Дигоксин СЮЕ мавжуд бўлган беморларнинг госпитализацияга бўлган эҳтиёжларини сезиларли тарзда камайтирган, декомпенсация ривожланиши хавфини камайтиргани ҳолда ҳаёт прогнозига таъсир қилмаган. ЧҚ дисфункциясининг систолик шакли мавжуд беморларни узоқ муддатли даволашнинг самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланган эди. СЮЕнинг қоринчалар аритмияси билан асоратлангани ёки ўМИ мавжуд беморларни даволашда эҳтиёткорлик талаб қилинади, чунки дигоксин миокарднинг қисқарувчанлигини кучайтириб, кислородга бўлган эҳтиёжини оширади ва инфарктдан кейинги юрак систолик дисфункцияси бор беморларда гибернация ҳолатидаги миокардга салбий таъсир кўрсатади. AFFIRM тадқиқотининг ретроспектив таҳлили кўрсатдики, СЮЕ бор бўлмасада БФ мавжуд беморлар дигоксин қабул қилишлари ва прогноз ўртасида ҳеч қандай ишончли тарздаги боғлиқлик топилмади. Унча катта бўлмаган, лекин проспектив тадқиқотда дигоксин билан даволанган, декомпенсацияланган СЮЕ мавжуд беморлар орасида ўлим хавфининг ишончли тарзда пасайгани намоёиш этилди. Шундай қилиб, янги проспектив назоратли тадқиқотлар ўтказулганига

қадар қуйидаги тавсияларга амал қилиш лозим дигоксин II–IV ФСК, ЧҚ ОФ 40% дан паст бўлиб, БФ мавжуд бўлган барча беморларга ритмни секинлатиш ва тартибга солиш мақсадида ҳамда прогнозни яхшилаш ва госпитализациялар хавфини пасайтириш эҳтимоли борлиги учун, тавсия этилиши лозим. Дигоксиннинг қўлланиши, яққол намоён бўлган СЮЕ III–IV ФС, ЧҚнинг пасайган ОФ 25 фоиздан паст бўлган ва юрак ўлчамлари ва хажми катталашган беморларда самарали эканлиги итасдиқланган.

Омега-3 яримтўйинмаган ёғ кислоталари эфирлари. ЮҚТ касалликларини даволашда политўйинмаган ёғ кислоталарини қўллаш энг тортишувга сабаб бўлаётган масалалардан хисобланади. Сўнгги йиллардаги мета-анализлар ва проспектив тадқиқотлар натижаси БФ профилактикасида ва ЮҚТ касалликларининг, қандли диабет билан биргаликдаги, бирламчи профилактикасида балиқ ёғи ва «денгиз» омега политўйинмаган ёғ кислоталари таркибида бўлган дориларнинг бирорта яққол самараси борлигига умид қилишга имкон бермаслиги маълум бўлди. Бироқ бир нечта йирик рандомизирланган тадқиқотларда ЎМЙни бошдан кечириб, СЮЕ II–IV ФСнинг яққол намоён бўлган сиптомлари бўлган беморларнинг «тайёр» шакл билан даволангалари унинг сўнгги қаттиқ нуқталарга таъсири натижалари маълум. Ушбу «тайёр» шакллар таркибида узун занжирли омега-3 политўйинмаган ёғ кислоталари мавжуд бўлиб, уни қабул қилиш 72 соатдан кейин хужайра мембранасида ω -3 ПНЖК индексини ишончли тарзда ошириши бир қатор натижаларга олиб келиб, уларнинг энг асосийси - экспериментал тадқиқотларда кўрсатилганидек, антиаритмик таъсир бўлади. GISSI-P номли энг йирик тадқиқотда бу дорини 1 г/кунига қабул қилиниши умумий ўлим хавфини 41 %га ишончли тарзда камайтирган ва бу самара дорининг антифибриллятор таъсири

ва аритмик ўлим хавфининг 45%га камайгани билан боғлиқ бўлди. Давони яна давом эттирилиши беморлар прогнозига таъсир қилмади ва ҳолат яққол намоён бўлган антифибриллятор таъсиридан бўлди деб ҳисоблашга имкон берди. Бу таъсир ЎМИни бошдан кечирган беморларда ЧҚ ОФ қанчалик паст бўлса шунчалик кўп намоён бўлди. ЎМИдан кейинги дастлабки 14 кун давомида омега 3 ни қабул қилиниши ўлим хавфининг ишончли тарзда 32 фоизга камайтирди, 90-кунгача берилгани ўлим хавфининг 22 фоизга камайтирди. GISSI–HF номли кўпмарказли плацебо-назоратли тадқиқотда СЮЕ бор беморларда омакорнинг 1 г/кунига узоқ вақт давомида қўлланиши умумий ўлим хавфини 9 %га ҳамда шифохонага қайта ётишни 8 %га камайтирган. Ретроспектив таҳлил кўрсатдики, омакор қабул қилган беморларда юрак ритми бузилиши сабаб бўлган ўлим ва госпитализациялар сони камайган ва ЧҚ ОФ 1,6 %га ортгани кўрсатилган [83].

Орал антикоагулянтлари. Юрак бўшлиқларида тромб борлиги исботланганда варфарин қўллаш тавсия этилади, айниқса ИККС ва ЧҚ аневризмаси мавжуд бўлганида. ЧҚ 3Ф пасайган СЮЕ бор беморларда, синус мароми бўлиб, юрак бўшлиғида тромб аниқланмаса варфарин берилмайди. Чунки бунда касалланиш ва ўлим кўламига таъсир қилмагани ҳолда қонаб кетиш хавфи ортиши мумкин. Бу соҳадаги ягона тадқиқот бўлмиш WARCEF [150] да синус маромли СЮЕ мавжуд беморларда ўлим хавфини пасайтиришда варфариннинг аспириндан устунлиги аниқланмаган. Агар варфариннинг қўлланиши инсульт содир бўлиши хавфини ишончли тарзда 48 %га камайтирсада, бу қонаб кетиш хавфининг ўсиб кетиши ҳисобига содир бўлган. Аммо қўшимча таҳлил варфариннинг ёшга мувофиқ самарадорлигида сезиларли тафовут мавжудлигини аниқлади. Хусусан, ёши 60 дан кам бўлган, СЮЕ бор

синус маромилик беморларда варфарин, аспирин билан таққослаганда, бирламчи нукта (ўлим ёки инсульт) хавфини ишончли тарзда 37 %га ва ўлимнинг ўзини 35 %га камайтириб, ишонарсиз тарзда қонаб кетиш хавфини оширган. Шундан келиб чиқиб, варфарин 60 дан ёшроқ, СЮЕ бор беморларда, синусли маром бўлса, юракичи тромблари бўлмаганда ҳам тавсия қилиниши мумкин, десак бўлади. БФда барча СЮЕ бор беморларга ОАКГ тавсия қилинади.

Шундай қилиб, XXI асрнинг биринчи декадасида ҳар қандай касалликни, хусусан СЮЕни даволаш «далилларга таянган тиббиёт» тамойилларига асосланиб ташкил қилинади. Бу дегани – кенг клиник қўллашга фақат самарадорлиги (шу жумладан беморлар прогнозига оид) ва хавфсизлиги узок муддатли кўпмарказли икки марталаб “кўринмас”, плацебо-назоратли тадқиқотларда исботланган дориларгина тавсия этилиши мумкин.

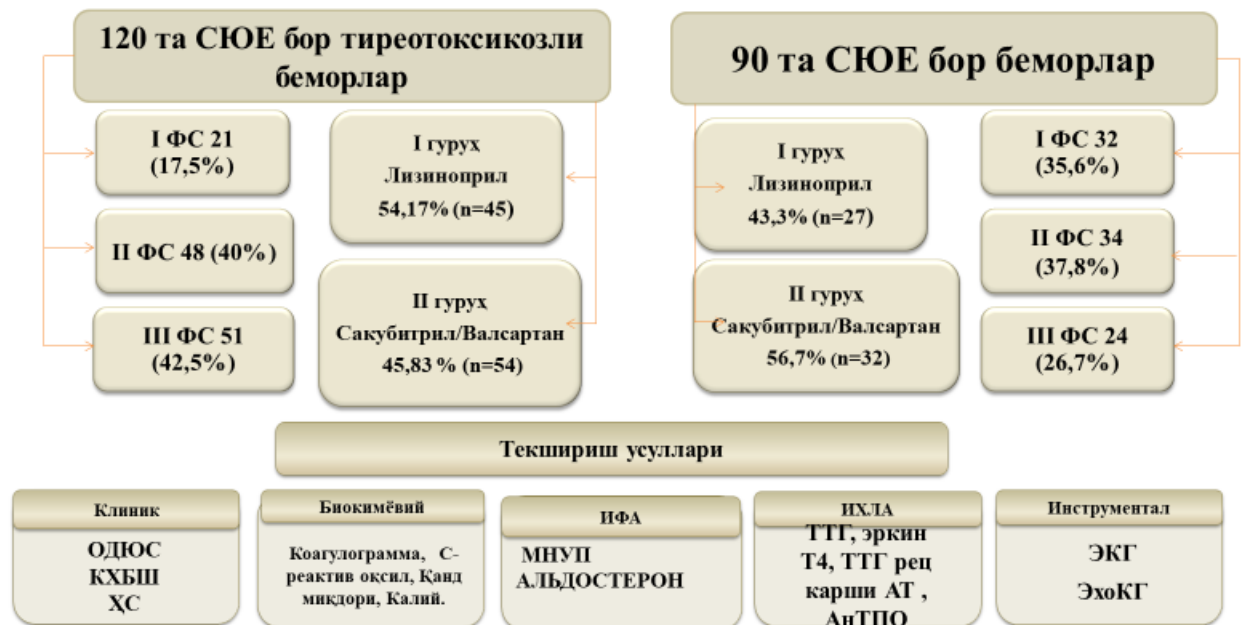
Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида амбулатор даволанган 35-60 ёшдаги 120 нафар СЮЕ мавжуд бўлган тиреотоксикоз билан касалланган беморлар текширилган ва уларнинг ўртача ёши $54,6 \pm 7,6$ ни ташкил этди. Беморлар Нью-Йорк кардиологлар Ассоциацияси (НУНА) таснифига асосан ФС бўйича гуруҳларга ажратилди: I ФС 21 (17,5%) бемор, II ФС 48 (40%) ва III ФС 51 (42,5%) бемор ташкил этди.

Барча беморларда, олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС), беморлар клиник ҳолати уни баҳолаш шкаласи (КХБШ) ёрдамида, юрак систолик ва диастолик функцияси эхокардиография (ЭхоКГ) усули билан «Phillips HD7 XE» (Нидерландия) ускунасида стандарт эхокардиографик позицияларда комплекс клиник асбобий текширувлар ўтказил. Қалқонсимон без функционал ҳолати гормонларни аниқлаш орқали баҳоланди. «Roche Diagnostics» (Швейцария) реагентлари ёрдамида «Cobas E411» (Япония) имунохемилюминесцент

анализаторида тиреотроп гормон (ТТГ), эркин Т4 миқдори, эркин Т3 ҳамда тиреотроп гормон рецепторига қарши антитаначалар, тиреопероксидага қарши антитаначалар даражаси аниқланди. Иммунофермент усули билан ELISA реагентлари (Германия) ёрдамида мия натрийуретик пептидининг NTproBNP аминотерминал қисми (МНУП) ва альдостерон (Ал) миқдорларини аниқлашда “HUMAREADER SINGLE” (Германия) аппаратида фойдаланилди. Прогнозни баҳолаш мақсадида охириги нуқталар сифатида 1 йилдан кейин қуйидаги кўрсаткичлар ўрганилди: қайта шифохонага ётишлар сони, нофатал ва фатал миокард инфаркти (МИ), ўлим кўрсаткичи.

Беморлар қабул қилган муқобил медикаментоз терапия қуйидагича эди: ангиотензин айлантирувчи фермент (АПФ) ингибиторларини 55% беморлар, неприлизин ингибитори/АРАлар - 45%, бета адреноблокаторлар - 100%, диуретиклар - 47,4%, спиронолактон - 30% ва эплеренон - 39,5% беморлар қабул қилдилар. Беморларни даволашда АПФ ингибитори лизиноприл ва сакубитрил / валсартаннинг қиёсий самарадорлигини ўрганиш мақсадида улар 2 гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ (I) – 45 (45,5%) СЮЕ II ва III ФС бўлган беморлардан иборат бўлиб, улар 6 ой давомида оптимал даволашда лириноприл дори воситасини титрлаш йўли билан 5-10 мг гача қабул қилишди ва унинг кундалик ўртача дозаси $8,1 \pm 2,5$ мгни ташкил этди; иккинчи гуруҳ (II) -54 (54,5%) СЮЕ II ва III ФС бўлган беморлардан иборат бўлиб, улар 6 ой давомида оптимал даволашда сакубитрил/валсартан (АРНИ) дори воситасини қабул қилди. Гуруҳлар ёши, жинси ва ёндош касалликлар бўйича рандомизация қилинган эди (2.1-расм)

Беморлар клиник тавсифи



2.1.- расм. Тиреотоксикоз сурункали юрак етишмовчилиги билан коморбид келган беморлар клиник тавсифи

Тадқиқотга гипотиреоз, субклиник гипертиреоз, қандли диабет, буйрак касаллиги, гипертоник кризлар, юрак клапани касалликлари, мураккаб юрак аритмиялари бўлган беморлар киритилмаган.

ТЕКШИРУВ УСУЛЛАРИ

1. ЭКГ 12 та анъанавий тармоқлар.
2. СЮЕни ФС ва жисмоний юкламага толерантлик олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС) ёрдамида аниқланади. ОДЮС 1985йилда таклиф қилинган бўлиб, текширилувчи синов шартлари билан танишгандан сўнг 6 дақиқа давомида юра оладиган масофага асосланган(2.2-жадвал).

2.2-жадвал

Функционал синфга қараб ОДЮСни кўрсаткичлари

СЮЕ даражалари	ОДЮС масофаси, м
СЮЕ йўқ	>551
СЮЕ ФС I	426-550

СЮЕ ФС II	301-425
СЮЕ ФС III	151-300
СЮЕ ФС IV	<150

3. Беморларни клиник ҳолати В.Ю.Мареев томонидан 2000 йилда модификация қилинган клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ) орқали баҳоланди. Бу шкалада ҳам беморнинг асосий шикоятлари, ҳам СЮЕнинг яққол объектив симптомлари балларда баҳоланади.

2.3-жадвал

КХБШ кўрсаткичлари, Мареев модификацияси 2000й

1. Ҳансираш: 0 – йўқ, 1 – жисмоний зўриқишда, 2 – тинч ҳолатда
2. Охирги ҳафта давомида тана вазни ўзгардими: 0 – йўқ, 1 – ошган
3. Юрак фаолияти бузилишидан шикоятлар: 0 – йўқ, 1 – бор
4. Ётоқда қанақа ҳолатда ётиши: 0 – горизонтал, 1 – бошни баландроқ қилиб ётиш (2+ ёстикда), 2 – бўғилишдан уйғониб кетиш, 3 – ўтирган ҳолатда
5. Бўйин веналари бўртиши: 0 – йўқ, 1 – ётганда, 2 – тик ҳолатда
6. Ўпкада хириллашлар: 0 – йўқ, 1 – пастки қисмида (1/3қисмигача), 2 – кураккача (2/3қисмигача), 3 – ўпкани ҳамма юзасида
7. Галоп ритмининг мавжудлиги: 0 – йўқ, 1 – бор
8. Жигар: 0 – катталашмаган, 1 – 5см гача, 2 – 5см дан кўп
9. Шиш: 0 – йўқ, 1 – салқин, 2 – шишлар, 3 – анасарка
10. САБ даражаси: 0 – > 120, 1 – (100-120), 2 – < 100мм. с.у.

КХБШга киритилган барча пунктларни аниқлаш учун инструментал усуллардан фойдаланиш шарт эмас, барча саволларга жавобни анамнез йиғиш ва оддий физикал текширувлар ёрдамида олиш мумкин. Якуний натижа барча баллар йиғиндиси асосида шакллантирилади. Ҳаммаси бўлиб бемор максимал 20 балл тўплаши мумкин (терминал СЮЕ), 0 – балл СЮЕ йўқлиги белгисидир. КХБШ баллари қуйидагича мос келади: ФС I - ≤ 3балл, ФС II 4-6 балл; ФС III 7-9 балл ва ФС IV >9 балл (2.4-жадвал).

4. Миокарднинг структур-функционал ҳолати ва ЧҚни ремоделланиш жараёни доплерографияли ЭхоКГ ёрдамида баҳоланади. ЭхоКГ «Phillips HD7 XE» (Нидерландия) ускунасида 3,25МГц датчиклар қўлланган ҳолда стандарт эхокардиографик позицияларда, Америка Эхокардиография Ассоциацияси (ASE) томонидан тавсия қилинган трансоракал усул билан ётган ва чапга ёнбошлаган ҳолатда М- ва В- режимларда ўтказилади ЭхоКГ ўтказганда юракнинг қуйидаги структур параметрлари баҳоланди. Эхокардиографик текширувда (ЭхоКГ) ЧҚ охирги –диастолик ўлчами (ОДЎ), ЧҚ охирги-систолик ўлчами (ОСЎ), ЧҚ орқа девори қалинлиги (ЧҚОДҚ), қоринчалараро тўсик қалинлиги (ҚТҚ), чап бўлмача ўлчами (ЧБЎ), ЧҚ бўйлама ўлчами, ЧҚ орқа девори қалинлиги (ЧҚОДҚ), охирги систолик хажм (ОСХ), охирги диастолик хажм (ОДХ), отилиш фракцияси (ОФ), зарб хажми(ЗХ), систола вақтида ЧҚ олдинги-орқа ўлчамини қисқариш фракцияси(Fs), ЧҚ миокарди массаси индекси (ЧҚММИ), ЧҚ девори нисбий қалинлиги (ДНҚ), ЧҚ бўйлама ўлчами сўргичсимон мускул асосидан юрак чўққисигача бўлган масофада систола ва диастола (Ls ва Ld), систолик ва диастолик сфериклик индекси (ICs и ICd), охирги систолик меридионал миокардиал стресс (МС) баҳоланади. Отилиш фракцияси (ОФ) Simpson формуласи билан охирги систолик хажм (ОСХ), охирги диастолик хажм (ОДХ) натижалари асосида ҳисобланди. ЧҚ миокарди массаси (ЧҚММ) Devereux R.B. формуласи ёрдамида ҳисобланади ва зарб хажми (ЗХ) ОДЎ ва ОСЎ ўртасидаги фарқдан келиб чиқди. Ўртача гемодинамик қон босими (АБўр) ХиКема формуласи ёрдамида ҳисобланади

Диастолик функция тахлили қуйидаги кўрсаткичларга қараб аниқланади: чап қоринча эрта тўлишининг максимал тезлиги (Е), бўлмача кечки тўлишининг максимал тезлиги (А), Е/А нисбати, DT — ЧҚ эрта тўлиш фазасидаги оқим тезлигини секинлашиш вақти (мс), чап қоринча изоволюметрик бўшашиш вақти (IVRT, мс).

5. Қон плазмасида тиреотроп гормон, эркин Тироксин 3, эркин тироксин 4, тиреотроп гормон рецепторларига антитаначалар, тиреопероксидазага антитаначалар «Roche Diagnostics» (Швейцария) реагентлари ёрдамида «Cobas E411» (Япония) имунохемилюминесцент анализаторида аниқланди.

6. Иммунофермент усуллар. Қон плазмасида мия натрийуретик пептид (МНУП) ва альдостерон миқдори иммунофермент усули билан «ELISA» реагентлари (Германия) ёрдамида “Humareader HS” (Германия) иммунофермент анализаторида ўтказилди.

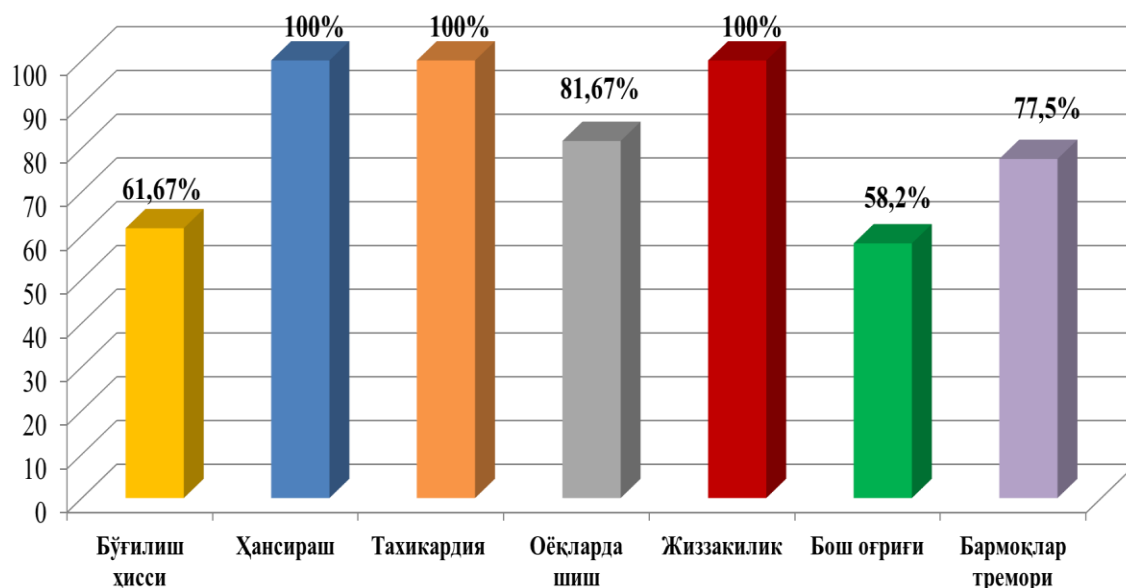
Статистик усуллар

Тадқиқот натижалари Microsoft Office Excel-2019 дастуридан фойдаланилган ҳолда статистик ишлов ўтказилди. Ўрганилган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (%)ни ҳисоблаш йўли билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қиёслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (p)ни ва бош дисперсиялар тенглиги - F – Фишер мезонини ҳисоблаган ҳолда Стъюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилиқ даражаси $p < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди. Сифатий қийматлар учун статистик аҳамият χ^2 мезон (хи-квадрат) ва z -мезон (Гланц) ёрдамида ҳисобланди. Белгиларнинг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш учун Пирсоннинг жуфтлик корреляцияси коэффиценти (r) ҳисобланди.

3.1. Тиреотоксикоз билан бирга келган сурункали юрак етишмовчилигининг кечишининг ўзига хос хусусиятлари

Тиреотоксикоз билан бирга келган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморлани баҳолаганда асосий шикоятлар қуйидагилардан иборат

бўлди: 61,7% ҳолларда бўғилиш хисси, 100% ҳансираш, 100% юрак тез уриши, 81,7% да оёқларда шишлар, 100 % жиззакилик, 58,2% бош оғриғи ва 77,5% ҳолларда қўл бармоқлари титраши (3.1 -расм)



3.1.-расм. Тиреотоксикоз билан бирга келган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморлар шикоятлари

Текширилган I ФС беморларида ОЮДС кўрсаткичи $467,05 \pm 7,49$ метрни ташкил этди. II ва III ФС СЮЕ бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи I ФС беморларига нисбатан 20,3% ва 51,5% га камайгани аниқланди ва мос равишда $371,63 \pm 5,31$ ва $226,6 \pm 26,5$ метрни ташкил этди. I ФС СЮЕ беморларда КХБШнинг дастлабки қийматлари мос равишда $3,6 \pm 0,37$ баллни ташкил этди. II ФС СЮЕ беморларда клиник ҳолатнинг ёмонлашуви кузатилди ва бу КХБШнинг 25% га ошиши ($p < 0,005$) билан тавсифланди ҳамда мос равишда $7,08 \pm 0,46$ баллни ташкил этди. III ФС СЮЕ беморларда бу кўрсаткич $8,8 \pm 0,92$ баллни ташкил этди ($p < 0,001$), бу ФС I ФС билан касалланган беморларга нисбатан 2 баравар юқори (3.1-жадвал) эканлиги аниқланди.

**Тиреотоксикоз билан коморбид сурункали юрак етишмовчилиги
мавжуд беморларда клиник ҳолат кўрсаткичлари**

Кўрсаткичлар	I ФС (n=21)	II ФС (n=48)	III ФС (n=51)
Олти дақиқали юриш синамаси, м	467,05±7,49	371,63±5,31*	226,6 ± 26,5**
Клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи, балл	4,3±0,37	7,08±0,46**	8,8 ± 0,92**

Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ I ФС кўрсаткичларига нисбатан ишонччилик

Беморларда гормонал ҳолатнинг кўрсаткичларни ўрганиш шуни кўрсатдики, тиреотоксикоз мавжуд беморларда СЮЕ кучайиши билан ТТГ даражасининг ортиши кузатилди, III ФС билан касалланган беморларда бу кўрсаткич I ФС беморларга нисбатан 4 баравар юқори эди (3.2-жадвал). Бу СЮЕ I ФС билан касалланган беморларнинг кўрсаткичлари билан солиштирганда боғланмаган Т 4 ва боғланмаган Т 3 нинг 1,4 ва 2,1 баробар мос равишда ортиши билан бирга кечди ($p < 0,05$). СЮЕ I ФС билан касалланган беморларнинг кўрсаткичлари билан солиштирганда ФС III бўлган беморларда тиреопероксидага антитанача (ТПО АТ) лар 2,8 баравар юқори бўлиб ($p < 0,01$), тиреотроп гормон рецепторларига антитанача (ТТГР АТ) ларнинг 4,2 марта ошиши билан бирга келди ($p < 0,01$).

3.2 жадвал

Тиреотоксикоз билан коморбид сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда гормонал ҳолатнинг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	I ФС (n=21)	II ФС (n=48)	III ФС (n=51)
Тиреотроп гормон, мМЕ/л	0,09±0,020,	0,07±0,30	05±0,01
Эркин тироксин 4, нг/дл	3,73±0,21	4,66±0,29	5,30±0,20*
Эркин тироксин 3, нг/дл	2,84±0,08	3,91±0,15	5,85±0,14*
Тиреопероксидага антитаначалар, МЕ/л	66,90±4,38	132,56±8,16*	187,54±7,31**
Тиреотроп гормон рецепторларига антитаначалар, МЕ/мл	6,07±1,15	16,32±1,13*	25,79±1,70**

Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик

Тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ мавжуд беморларда нейрогуморал ҳолат кўрсаткичларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, барча текширилган беморларда МНУП миқдорининг ошиши кузатилди: I ФС СЮЕ беморларда МНУП миқдори назорат гуруҳига нисбатан 2 марта ($p < 0,001$), II ФС СЮЕ беморларда ушбу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 2,6 марта ($p < 0,001$) ва III ФС беморларида 4,1 марта ($p < 0,001$) юқори эканлиги аниқланди (3.3 - жадвал).

3.3 - жадвал

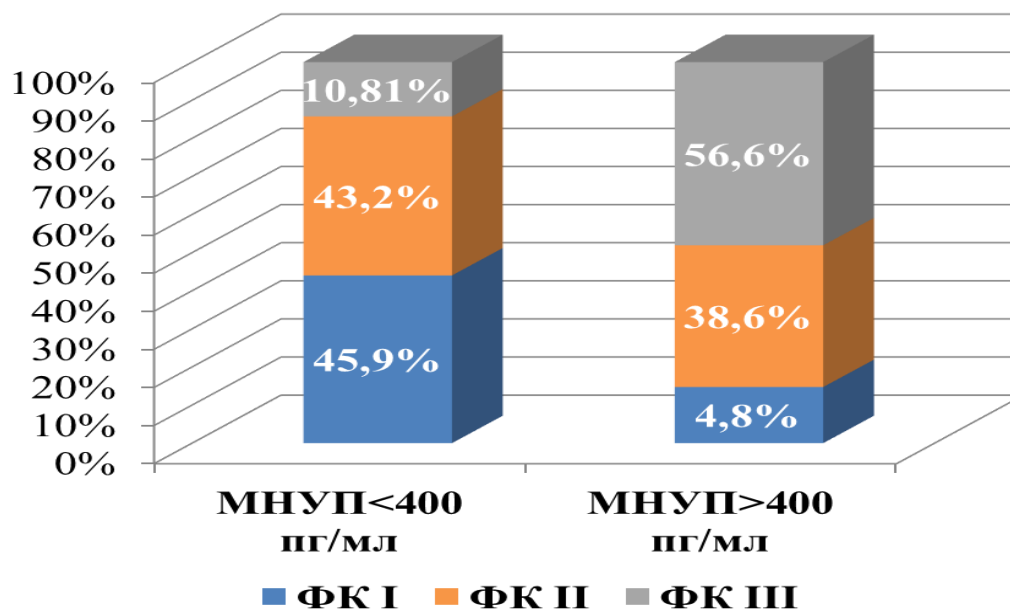
Тиреотоксикоз билан касалланган кечган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда нейрогуморал омиллар кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=31)	I ФС (n=21)	II ФС (n=48)	III ФС (n=51)
Мия натрийуретик пептиди (пг/мл)	218,1±5,41	435,2±11,4*-	562,7±26,7**	894,4±26,5**
Альдостерон (пг/мл)	184,1±21,34	239,9±29,9*	298,9±51,8*	341,8±40,5**

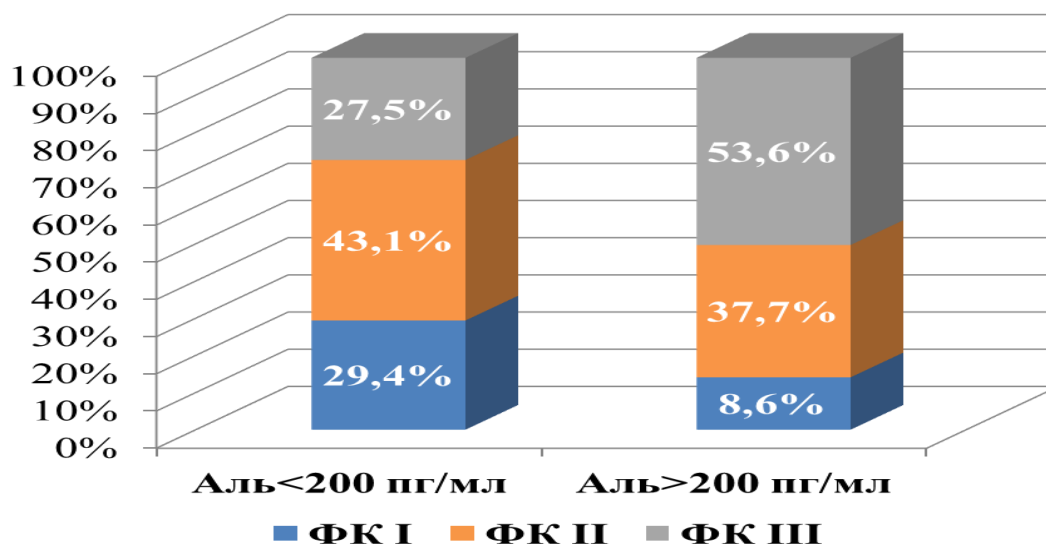
Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан
ишонччилик

Тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ мавжуд беморларда МНУП миқдори 331,4 дан 1029,5 пг/мл гача ташкил этган. Шунинг ҳисобига олган ҳолда, бу кўрсаткич ўртача юқори қийматларга бўлинган - 400 пг / мл дан паст ва ундан юқори. Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш шунинг кўрсатдики, беморларнинг 67,5 фоизиди МНУП юқори миқдори кузатилди. МНУПнинг 400 пг / мл дан юқори миқдори II ФС беморларида 62,5% ва III ФС беморларида 82,4% да аниқланди (3.2-расм).

I ФС СЮЕ беморларда альдостерон (Ал) миқдори назорат гуруҳига қараганда 1,3 барабар юқори ($p < 0,05$) эди. II ФС СЮЕ беморларда Ал миқдори назорат гуруҳига қараганда 1,6 ($p < 0,05$) ва III ФС беморларда бу кўрсаткичлар 1,9 ($p < 0,001$) марта юқорилиги қайд этилди. (3.3.- расм).



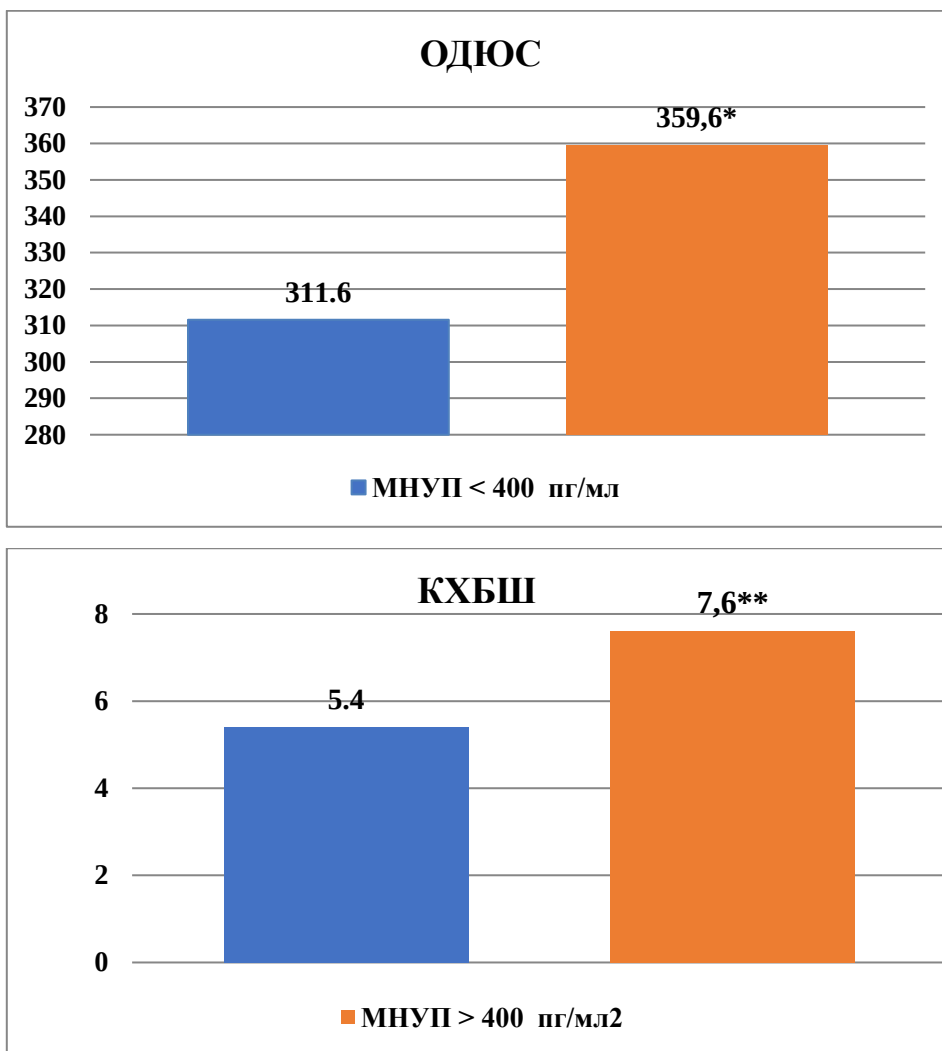
3.2- расм. Тиреотоксикозли сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда мия натрийуретик пептиди кўрсаткичлари



3.3- расм. Тиреотоксикозли сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморларда альдостерон кўрсаткичлари

Тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ мавжуд беморларда касалликнинг клиник кечиши кўрсаткичларини нейрогуморал омиллар билан боғлиқ ҳолда ўрганиш шуни кўрсатдики, МНУП 400 пг / мл дан паст бўлган беморларда

ОДЮС кўрсаткичи $359,6 \pm 50,7$ м ва гормон 400 пг/мл дан юқори бўлган беморларда $311,6 \pm 53,9$ метрни ташкил этди. МНУП 400 пг/мл дан паст бўлган беморлар гуруҳида КХБШ кўрсаткичи $5,4 \pm 1,5$ балл, 400 пг / мл дан юқори бўлганларда - $7,6 \pm 1,9$ балл эканлигини аниқланди (3.4-расм).



Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ МНУП < 400 пг / мл беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишонччилик

3.4 - расм. Тиреотоксикоз негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигида олти дақиқали юриш синамаси ва клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи кўрсаткичларининг мия натрийуретик пептиди миқдориға боғлиқлиги

Шундай қилиб, тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ мавжуд беморларда МНУП миқдорининг ишончли ошиши кузатилди ва у ҳамда Ал миқдори касаллик ФС билан ассоцирланди. СЮЕ II ФСда МНУП ва Алнинг ўрта юқори кўрсаткичи ва III ФС беморларда уларнинг юқори кўрсаткичлари қайд этилди.

3.2. Тиреотоксикоз билан коморбид келган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда юрак-қон томир ремоделашувининг хусусиятлари

Тиреотоксикоз билан билан касалланган СЮЕ мавжуд беморларда ЭхоКГ кўрсаткичлари таҳлилига кўра, ЧҚ нинг систолик дисфункцияси (ОФ<40%) 38 (31,6%) беморда кузатилди. 47 (40,1%) беморда ЧҚ нинг қисқариш фаолиятининг ўртача пасайиши (40-49%) қайд этилди ва қолган 35 (28,2%) беморда ЧҚ ОФ 50% дан юқори эканлиги аниқланди.

СЮЕ билан касалланган беморларда МНУП миқдорининг ОФ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги таҳлили, улар орасида ассоциация бор эканлигини аниқлади (3.4-жадвал). ОФ<40% беморларда МНУП миқдори ОФ 50 фоиздан юқори беморларга нисбатан 1,6 марта ($p<0,05$) ва Ал миқдор 1,4 марта ($p<0,05$) юқори бўлди, ҳамда мос равишда $781,4 \pm 32,9$ ва $402,8 \pm 25,6$ пг/млни ташкил қилди.

3.4 - жадвал

Тиреотоксикоз негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда мия натрийуретик пептиди кўрсаткичининг отиш фракциясига боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	ОФ>50%(n=35)	ОФ<40-49%(n=47)	ОФ<40%(n=38)
Мия натрийуретик	$461,6 \pm 29,8$	$689,5 \pm 44,8^*$	$781,4 \pm 32,9^{**}$

пептиди (пг/мл)			
Альдостерон (пг/мл)	244,2±19,5	371,6±31,2	402,8±25,6*

Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ ОФ>50% беморлар кўрсаткичларига нисбатан ишончлилик

Тиреотоксикоз билан касалланган ва СЮЕ мавжуд беморларда ЧҚ систолик ва диастолик функцияси кўрсаткичларини МНУП миқдори билан боғлиқлигини таҳлил қилиш, МНУП>400 пг/мл гуруҳдаги беморларда ОФ ишончли паст, ОДХ ва ОСХ кўрсаткичларининг ишончли юқори эканлиги қайд этилди (3.5 - жадвал).

Чап қоринча ремоделлашуви жараёнларини ўрганиш шуни кўрсатдики, СЮЕ нинг дастлабки босқичларида мослашув жараёни туфайли охирги-систолик ва охирги-диастолик ўлчамларнинг (ОСЎ, ОДЎ), охирги-систолик ва охирги-диастолик хажмларнинг (ОСХ, ОДХ) меъёрий кўрсаткичларга нисбатан ишонарсиз ортиши кузатилди. СЮЕ зўрайиб бориши туфайли асосий систолик функция кўрсаткичлари ЧҚ ОФ кўрсаткичи. СЮЕ II ФС ли беморларда ОФ нинг I ФС ли беморлар кўрсаткичидан 15,3%га ($P < 0,05$) камайиши кузатилди, ушбу ўзгаришлар систолада ЧҚ олдинги-орқа ўлчамларининг (F_s) 16,3% ($P < 0,01$) га қисқариши билан кечди. СЮЕ III ФС ли беморларда касалликнинг зўрайиши ишонарли даражада: ОФ ва F_s нинг СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичидан 28,2% ($P < 0,01$) ва 25,2% ($P < 0,01$) га пасайиши билан тавсифланди. СЮЕ II ФС ли беморлар ОДЎ ва ОДХ кўрсаткичлари СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичидан ишончли равишда юқори бўлиб: СЮЕ II ФС ли беморлар ОСХ кўрсаткичлари СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичидан 21,2% ($P < 0,01$) га ва ОСЎ 15,2% ($P < 0,01$) га юқори бўлди. ЧҚ деворларига юкломани кўрсатувчи меридионал систолик миокардиал стресс (МС) кўрсаткичи СЮЕ II ФС ли беморларда ЧҚ ички босими ошиши хисобига 18,6% ($P < 0,01$) га юқори

бўлди. Қоринчалар ички миокардиал зўрайиши, юрак камералари дилатация-сига қарамай, зарб ҳажмининг ортишига мойиллик кузатилди.

СЮЕ нинг зўрайиши (III ФС) ЧҚ янада кўпроқ структуравий қайта тузилиши билан кечди, ЧҚ дилатацияси даражаси ортди: СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичларидан ОДЎ 29,6% ($P<0,05$)га ва ОДХ 34,1% ($P<0,001$) га ортди. ОСЎ кўрсаткичи бу беморларда I ФС ли беморлар кўрсаткичидан ишонарли даражада 35,9% ($P<0,001$) га, ОСХ 38,4% га ортди. Охирги-систолик даврда миокард ички босимининг ортиши натижасида МС кўрсаткичининг 34,8% ($P<0,01$) га ортиши билан тавсифланди.

3.5 - жадвал

Тиреотоксикоз билан касалланган беморларда чап қоринча систолик ва диастолик функцияси кўрсаткичларини мия натрийуретик пептиди миқдори билан боғлиқлиги ($M\pm SD$)

Кўрсаткичлар	Беморлар сони (n=120)		
	МНУП $\leq$ 400 пг/мл (n=69)	МНУП $>$ 400 пг/мл (n=51)	p
ОДХ, мл	159,6 $\pm$ 18,3	185,4 $\pm$ 19,9*	p $<$ 0,05
ОСХ, мл	81,9 $\pm$ 20,2	121,4 $\pm$ 17,9*	p $<$ 0,05
ОФ, %	48,5 $\pm$ 9,4	41,7 $\pm$ 8,3*	p $<$ 0,05
МС, дин/ см ²	125,1 $\pm$ 27,5	154,0 $\pm$ 25,5*	p $<$ 0,05
Е, см/с	62,5 $\pm$ 9,03	58,8 $\pm$ 12,1	p $<$ 0,05
А, см/с	64,6 $\pm$ 10,3	60,9 $\pm$ 13,8	p $>$ 0,05
Е/А	1,231 $\pm$ 0,338	0,902 $\pm$ 0,328	p $>$ 0,05
IVRT, мс	84,3 $\pm$ 11,9	85,04 $\pm$ 14,97	p $>$ 0,05
DT, мс	182,5 $\pm$ 23,8	188,4 $\pm$ 21,7	p $>$ 0,05

Изоҳ: * – фарқлар гуруҳлараро кўрсаткичларга нисбатан ишончли

Чап қоринча ремоделлашуви жараёнларини ўрганиш шуни кўрсатдики, СЮЕ нинг дастлабки босқичларида мослашув жараёни туфайли охирги-систолик ва охирги-диастолик ўлчамларнинг (ОСЎ, ОДЎ), охирги-систолик ва охирги-диастолик хажмларнинг (ОСХ, ОДХ) меъёрий кўрсаткичларга нисбатан ишонарсиз ортиши кузатилди. СЮЕ зўрайиб бориши туфайли асосий систолик функция кўрсаткичлари ЧҚ ОФ кўрсаткичи. СЮЕ II ФС ли беморларда ОФ нинг I ФС ли беморлар кўрсаткичидан 15,3%га ($p < 0,05$) камайиши кузатилди, ушбу ўзгаришлар систолада ЧҚ олдинги-орқа ўлчамларининг (F_s) 16,3% ($p < 0,01$) га қисқариши билан кечди. СЮЕ III ФС ли беморларда касалликнинг зўрайиши ишонарли даражада ОФ ва F_s нинг СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичидан 28,2% ($p < 0,01$) ва 25,2% ($p < 0,01$) га пасайиши билан тавсифланди. СЮЕ II ФС ли беморлар ОДЎ ва ОДХ кўрсаткичлари СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичидан ишончли равишда юқори бўлиб: СЮЕ II ФС ли беморлар ОСХ кўрсаткичлари СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичидан 21,2% ($p < 0,01$) га ва ОСЎ 15,2% ($p < 0,01$) га юқори бўлди. ЧҚ деворларига юкломани кўрсатувчи меридионал систолик миокардиал стресс (МС) кўрсаткичи СЮЕ II ФС ли беморларда ЧҚ ички босими ошиши хисобига 18,6% ($p < 0,01$) га юқори бўлди. Қоринчалар ички миокардиал зўрайиши, юрак камералари дилятациясига қарамай, зарб хажмининг ортишига мойиллик кузатилди.

СЮЕ нинг зўрайиши (III ФС) ЧҚ янада кўпроқ структуравий қайта тузилиши билан кечди, ЧҚ дилятацияси даражаси ортди: СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичларидан ОДЎ 29,6% ($p < 0,05$)га ва ОДХ 34,1% ($p < 0,001$) га ортди. ОСЎ кўрсаткичи бу беморларда I ФС ли беморлар кўрсаткичидан ишонарли даражада 35,9% ($p < 0,001$) га, ОСХ 38,4% га ортди. Охирги-систолик даврда миокард ички босимининг ортиши натижасида МС кўрсаткичининг 34,8% ($p < 0,01$) га ортиши билан тавсифланди.

МНУП билан юрак ремоделланиши кўрсаткичлари орасида корреляцион боғлиқлик аниқланди: МНУП ва ОФ кўрсаткичи орасида тескари ($r=-0,73$) ва ОДХ кўрсаткичи билан тўғри корреляцион боғлиқлик ($r=0,66$) аниқланди.

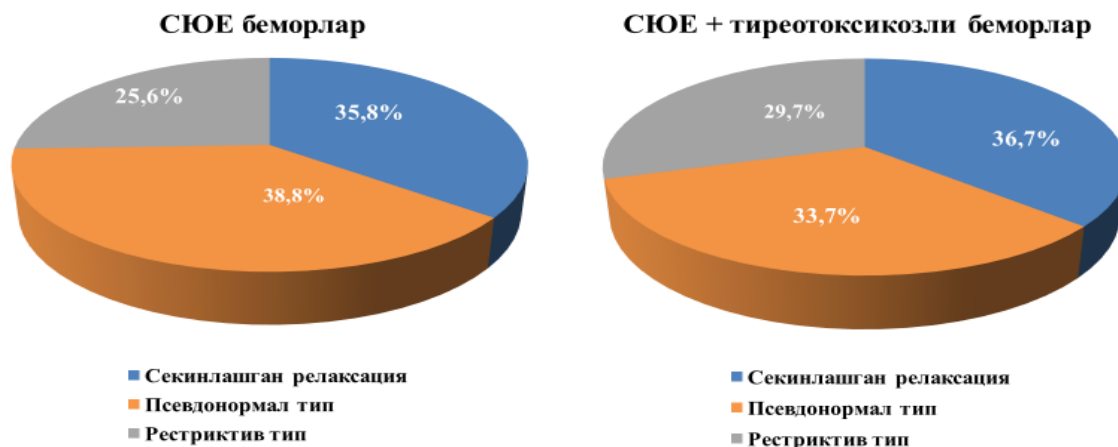
Тиреотоксикоз билан касалланган беморларда юрак меъёрий конфигурацияси – 8 та беморда, концентрик ремоделлашув – 20 та, концентрик гипертрофия – 49 та, эксцентрик гипертрофия – 43 та ҳолатларда кузатилди (3.6-жадвал).

3.6-жадвал

Ремоделланиш турига боғлиқ юракнинг чап қоринчасининг систолик ва диастолик функцияси ҳолати ($M \pm SD$)

Кўрсаткичлар	Концентрик ремоделланиш	Концентрик гипертрофия	Эксцентрик гипертрофия
Е, см · с ⁻¹	54,0±11,3	53,5±15,9	47,9±15,8
А, см · с ⁻¹	50,8±11,2	57,3±13,1	56,1±11,8
Е/А, ед	1,18±0,16	1,03±0,17	0,88±0,11
Чап қоринча отиш фракцияси, %	57,0±15,1	54,8±12,2	43,1±11,2*
Чап қоринча деворлари нисбий қалинлиги	0,47±0,025	0,46±0,015	0,34±0,015*

Эслатма: * - $p < 0,05$ гуруҳлараро кўрсаткичларга нисбатан ишончлилик



3.5 - расм. Тиреотоксикозли сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда юрак диастолик дисфункцияси кўрсаткичлари

Диастолик функциянинг бузилиши дастлаб 84,21% (101 бемор)да аниқланди. Шунингдек I тип (секинлашган релаксация) 36,6% (37 бемор), II тип – (псевдонормал тип) 33,7% (34), III тип (рестриктив тип) – 29,7% (30) беморларда қайд қилинди.

Шундай қилиб, тиреотоксикоз негизида шаклланган СЮЕда ЧҚ миокардининг ремоделлашув жараёни унинг систолик ва диастолик функцияси бузилиши билан бирга, структуравий ўзгариши билан, яъни ЧҚ гипертрофияси, ЧҚ миокард массаси ортиши, юрак чап бўлмача ва ЧҚ бўшлиғининг кенгайиши, деворлар нисбий қалинлигининг ортиши ва ЧҚ нинг геометрик шаклидаги ўзгариш билан тавсифланди.

3.3. Тиреотоксикоз сурункали юрак етишмовчилиги билан коморбид келган беморларда сакибутрил/валсартаннинг самарадорлигини баҳолаш

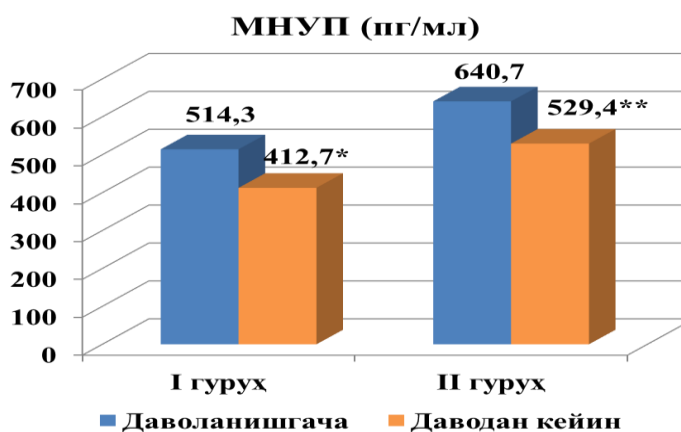
Муқобил узок муддат медикаментоз даволаш учун қўллаш тавсия қилинган дори воситалари – лизиноприл ва сакубитрил/валсартаннинг самарадорлиги ҳамда ўрганилаётган кўрсаткичлар динамикасини баҳолаш учун беморлар 2 гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ (I) – 45 (54,2%) та тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ II ва III ФС бўлган беморлардан иборат бўлиб, улар 6 ой давомида муқобил даволашда лизиноприл дори воситасини ва иккинчи гуруҳ (II) -54 (45,8%) тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ II ва III ФС бўлган беморлардан иборат бўлиб, улар 6 ой давомида монанд даволашда сакубитрил/валсартан дори воситасини қабул қилдилар.

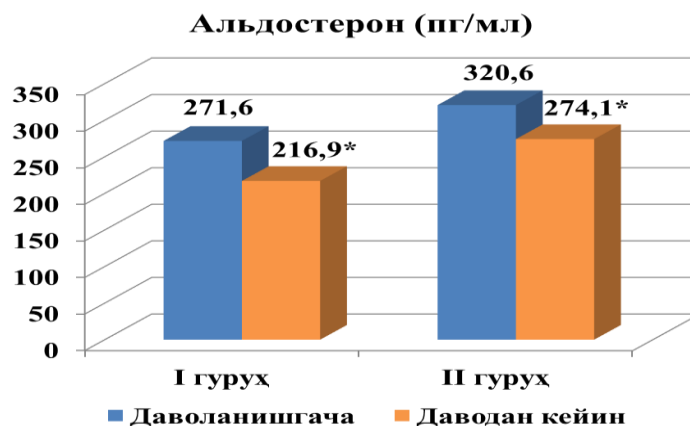
Олти ой давомида ўтказилган даволаш самарадорлигини ўрганиш натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, I гуруҳ беморларида даволаш комплексида лизиноприлни қўллаш натижасида тиреотоксикоз билан касалланган беморларда нейрогормонлар миқдори ишончли пасайди: I ФС беморларида МНУП миқдори дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 24,6%, альдостерон эса 20,2% ($p<0,05$) камайди. II ФС беморларда МНУП миқдорининг 27,1% ($p<0,01$), альдостероннинг 22,3% ($p<0,05$) ва III ФС беморларда МНУП миқдори 30,8% ($p<0,05$) ва альдостерон миқдори 25,4% ($p<0,05$) камайиши аниқланди.

Даволаш комплексида сакубитрил/валсартанни қўллаш I ва II ФС беморлар қонидаги нейрогормонлар миқдorigа ижобий таъсир кўрсатди: МНУП миқдори 30 ва 27,47% ($p<0,01$) камайган бўлса, альдостерон миқдори 23 ва 21,3% камайди ($p<0,01$). МНУП миқдорининг III ФС беморларида камайиши 38,2% ($p<0,05$) ташкил этди, альдостерон эса 16,3% ($p<0,01$) га камайди (3.6-расм).

I гуруҳ беморларда ЧҚ структур-геометрик кўрсаткичларига 6 ойлик даволаш самарадорлигини баҳолаш ОДЎ ва ОСЎ кўрсаткичларини 6 ойдан сўнг 10%

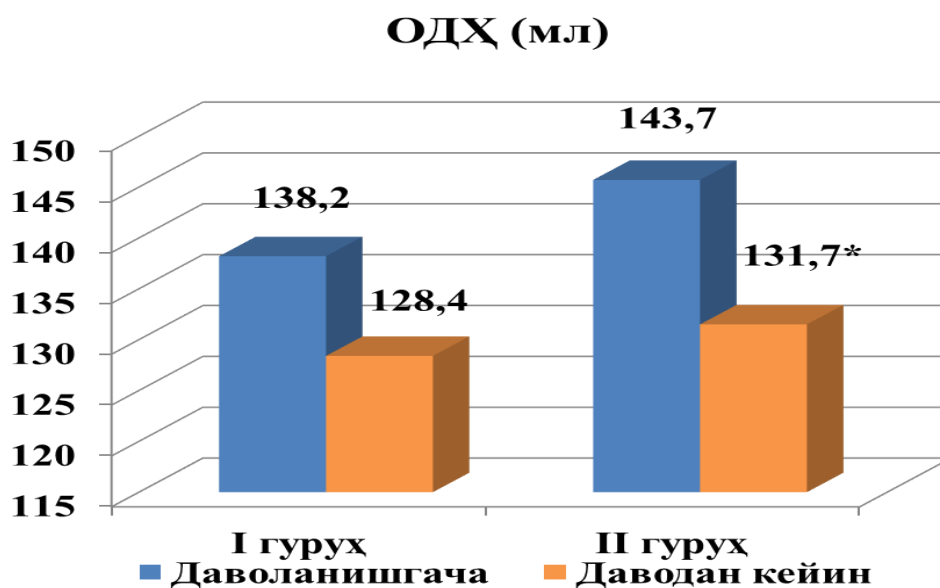
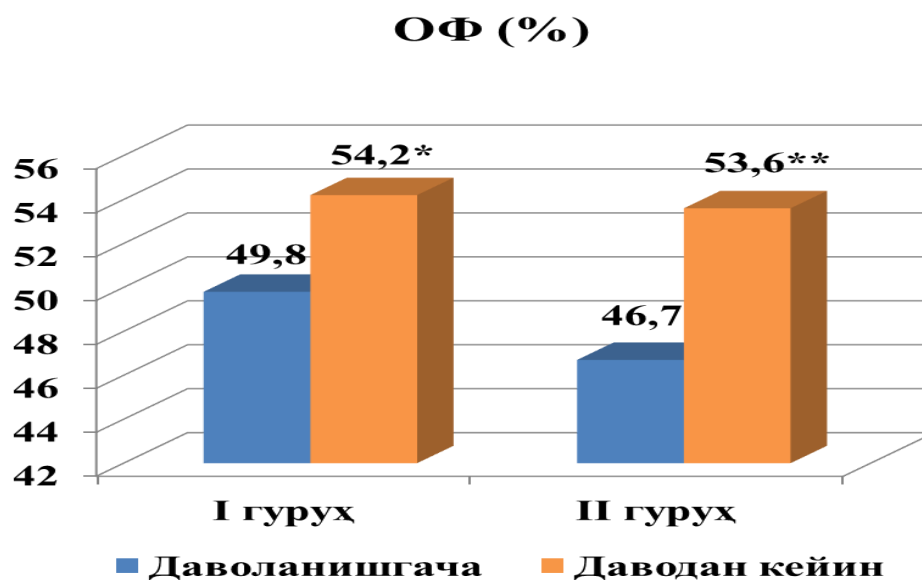
($p<0,01$) ва 11,7% ($p<0,05$) пасайишига олиб келди ва бу дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда – 8,1% ва 12,6% ($p<0,01$) камайиши билан бирга кечди. СЮЕ I ФС беморларида ОФ 6 ой даволашдан сўнг бу кўрсаткичнинг мос равишда 9,8% ($p<0,05$) ошиши кузатилди. II ФС СЮЕ беморларида ОДХ ва ОСХ кўрсаткичларини мос равишда 8,6% ($p<0,05$) ва 11,1% ($p<0,05$), III ФСда эса 10,6% ($p<0,05$) ва 13,1% ($p<0,05$) камайиши аниқланди. Бу ўз навбатида ОДЎ ва ОДЎ кўрсаткичларини эса мос равишда II ФС да 15,4 ($p<0,05$) ва 19,6% ($p<0,01$); III ФСда 19,6% ($p<0,05$) и 27,2% га ($p<0,01$) камайиши кузатилди. Бу юрак қисқариш қобилияти яхшиланишига ОФ кўрсаткичини II ФС беморларида 16,4% ($p<0,01$) ва III ФС беморларида – 21,9 % ($p<0,01$) ошиши билан тавсифланди. II ва III ФС беморларида ЧҚ ўлчамининг камайиши ҳисобиға МС кўрсаткичи 25,7 и 21,7% ($p<0,05$)га камайди. II ФС беморларида систола ва диастолада юрак бўйлама ўлчамларини мос равишда 4,9 ва 2,5% ($p<0,05$)га камайиши бир вақтнинг ўзида юмалоқлик индексининг систола ва диастолада (ICs ва ICd) 5,9% ($p<0,05$) ва 7,9% ($p<0,01$) камайиши билан кузатилди. Худди шундай динамика III ФС беморларида ҳам кузатилди: систола ва диастолада юрак бўйлама ўлчамлари 6,8% ($p<0,05$) ва 5,9%га ($p<0,05$) катталашди, ICd ва ICs 10,8% ($p<0,05$) ва 7,4% ($p<0,05$)га камайди.





3.6-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган тиреотоксикозли беморларда 6 ойлик даволашдан сўнг нейрогуморал омиллар кўрсаткичлари

Сакубитрил/валсартан билан 6 ой даволанган II гуруҳ беморларида ОДЎ ва ОСЎ кўрсаткичлари I ФС СЮЕ беморларида 8,9 ва 10,6% ($p<0,05$), II ФСда 9,1 ва 9,6% ($p<0,05$), ҳамда III ФС беморларида 11,4 и 12,9% ($p<0,05$) камайиши ва юрак ҳажми кўрсаткичларининг ҳам ишончли камайиши кузатилди: ОДХ ва ОСХ 19,9% ($p<0,01$) ва 24,8% ($p<0,001$) II ФС беморларида, 21,4% ($p<0,05$) и 27,6% ($p<0,01$) III ФС беморларида аниқланди. Бу юрак қисқариш қобилятининг яхшиланиши билан кечди ва ЧҚ ОФ I ФС беморларида 13,1% ($p<0,05$), II ФС беморларида 15,7% ($p<0,05$) ва III ФС беморларида 19,9% ($p<0,01$)га ошди (3.7-расм). Бу гуруҳ беморларида систола охирида ЧҚ деворига юрак ичи босими таъсирининг камайиши II ва III ФС беморларида МСнинг мос равишда 29,6 ва 28,1% ($p<0,01$) ишончли камайиши билан тавсифланди. 6 ой даволанишдан сўнг ЧҚ структур белгилари ўзгариши геометрик кўрсаткичларнинг ҳам яхшиланишига олиб келди: систола ва диастолада юрак бўйлама ўлчамлари II ФСда – 4,5 ва 6,1%; III ФСда - 4,1 и 6,8% га кўпайди, ИСd ва ИCs II ФСда 9,3 и 11,9% ($p<0,01$), III ФСда и 7,2 и 10,3% ($p<0,01$)га камайди.



3.7-расм. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган тиреотоксикозли беморларда 6 ойлик даволашдан сўнг отиш фракцияси ва охирги диастолик ҳажм кўрсаткичлари

Юрак конфигурацияси тури ҳам кузатув натижасида ишончли ўзгарди ва кузатув давомида I ва II гуруҳ беморларида чап қоринча миокардининг вазн индекси 13,5% га камайди ва ЧҚнинг систолик функцияси яхшиланди, бу эса ўз

навбатида эксцентрик гипертрофияли беморлар сони камайиши билан тавсифланди.

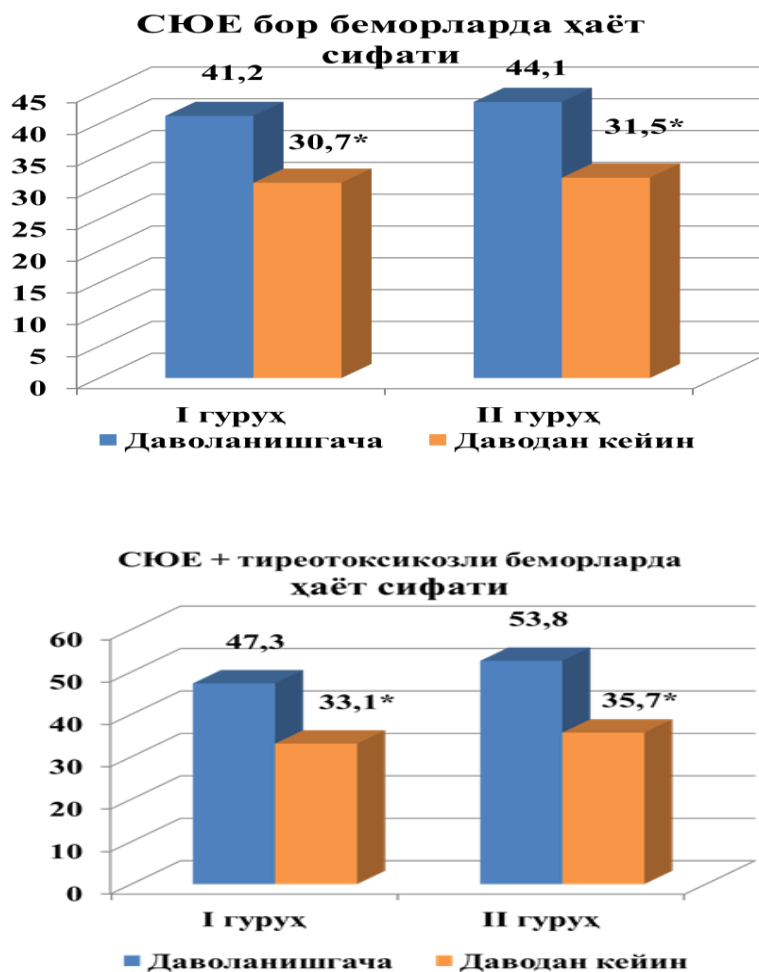
Чап қоринча вазнининг пасайиши ҳисобига ремоделлашувнинг оқибати ёмон турлари - чап қоринча эксцентрик ва концентрик гипертрофияси бор беморлар сонинининг камайишига эришилди. I гуруҳ беморларида юрак меъёрий конфигурацияси ва концентрик ремоделлашув - 20 та, концентрик гипертрофия – 16 та, эксцентрик гипертрофия – 18 та беморда кузатилди. II гуруҳ беморларида юрак меъёрий конфигурацияси ва концентрик ремоделлашув - 15 та, концентрик гипертрофия – 16 та, эксцентрик гипертрофия – 14 та беморда қайд этилди.

Тиреотоксикоз негизида ривожланган СЮЕ билан касалланган беморларда нейрогуморал омиллар ва юрак ремоделланиш жараёнларининг яхшиланиши касалликнинг клиник кечишини яхшиланиши билан кечди.

Касалликнинг клиник кечиши кўрсаткичлари таҳлили натижалари шуни кўрсатдики, I гуруҳ беморларда ОДЮС кўрсаткичлари II-III ФС беморларида даволашдан сўнг 6 ой ўтгач дастлабки кўрсаткичларга мос равишда 30,1 ва 33,2% ($p<0,001$) ишончли яхшиланиши қайд этилди. Жисмоний юкламага чидамлилиқ ортиши беморлар клиник ҳолатининг яхшиланиши билан кечди: КХБШ кўрсаткичларга дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда СЮЕ II- III ФС беморларда – 36,8% ($p<0,01$) ва 33,9% ($p<0,05$)га ошиши билан ифодаланди. Иккинчи гуруҳ беморларида ОДЮС кўрсаткичларининг II ва III ФС беморларида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан ишончли 22,9% ва 35,2% ($p<0,001$)га яхшилангани аниқланди. КХБШ бўйича кўрсаткичлар мос равишда II ФС да 32,6 ($p<0,05$) ва III ФС да 31,7% га ($p<0,01$) яхшилангани билан ифодаланди.

Ҳар икки гуруҳда 6 ойлик даволаниш негизида Миннесот сўровномасига кўра ҳаёт сифати (ХС) кўрсаткичининг ишончли яхшиланиши кузатилди. I гуруҳ беморларда даволашдан олти ойдан сўнг ҳаёт сифати кўрсаткичи I ФС беморларда 15,2% ($p<0,05$), II ФС беморларда 18,3% ($p<0,05$) ва III ФС беморларида 22,1% ($p<0,01$) яхшиланиши билан кечди. II гуруҳ беморларда даволашдан олти ойдан

сўнг ҳаёт сифати кўрсаткичи яхшиланиши I ФС беморларда бу кўрсаткичнинг 18,7% ($p<0,05$), II ФС беморларда 21,9% ($p<0,05$) ва III ФС беморларида 27,8% ($p<0,01$)га яхшиланиши билан кечди (3.8-расм).



3.8-расм. Тиреотоксикоз негизида ривожланган СЮЕ билан касалланган беморларда 6 ойлик даволашдан сўнг ҳаёт сифати кўрсаткичлари

Тадқиқотга жалб қилинган беморлар юқорида қайд этилганидек олти ой давомида кузатилдилар. Прогноз натижаларини баҳолаш шуни кўрсатдики, СЮЕ билан касалланган беморлар гуруҳида 15 бемор қайта шифохонага ётқизилган, улардан 3 тасида такрорий ва 1 тасида фатал миокард инфаркти (МИ) кузатилди. Бу беморларда МНУП ва Ал кўрсаткичлари миқдори нофатал

ва фатал миокард инфаркти беморларда юқори бўлгани қайд этилди ва клиник ҳолатни баҳоловчи кўрсаткичларнинг ёмонлашгани билан тавсифланди (3.8-жадвал).

3.8 - жадвал

СЮЕ ли беморларда 6 ойлик прогноз таҳлили

Прогноз кўрсаткичлари	МНУП пг/мл	Альдостерон пг/мл	ОДЮС, м	КХБШ, балл
Такрорий госпитализация (n=15)	676,2±23,7	372,5±21,9	347,6±28,2	6.2±1,3
Такрорий нофатал МИ (n= 3)	767,4±32,5	399,1±25,8	331,2±33,8	6,9±1,1
Такрорий фатал МИ (n=1)	841,3	404,7	271,9	8,3

Тиреотоксикоз билан касалланган беморларда СЮЕ кечишини башорат қилиш мақсадида математик матрица яратилди. Касалликни кечишида аҳамиятли клиник, функционал ва лаборатор кўрсаткичлар Байес формуласига (тескари эҳтимоллик теоремаси ёки гипотеза теоремаси) асосланган эҳтимоллик ёндашув назариясига асосланган усулдан фойдаланган ҳолда баҳоланди ва кетма-кетлик статистик таҳлилни Валд усулида амалга оширилди. Бу жараён уч босқични ўз ичига олади: биринчиси, оғирлик даражасига қараб СЮЕда симптомнинг эҳтимолини ўрганиш, диагностик коэффицентларни ҳисоблаш ва ҳар бир симптомнинг маълумот бериш моҳиятини аниқлаш. Иккинчи босқич - юқори маълумотга эга бўлган белгиларни (0,5 дан ортиқ ёки тенг) ўз ичига олган ташхис жадвалларини тузиш. Учинчи босқич - ташхислаш чегараларини танлаш (диагностик коэффицентлар йиғиндиси). Натижада башорат қилиш

учун ҳар бир мезоннинг сезувчанлиги, ўзига хослиги ва прогностик аҳамиятини баҳолаб ҳамда тегишли формулалар асосида математик матрица тузилди.

Таклиф этилган усулдан фойдаланиб тиретоксикоз билан касалланган беморларда СЮЕ кечишининг оғирлик даражаси ва прогностик хавфи аниқланади (3.9 – расм).

Показатели:

Основные:

Показатели теста шестиминутной ходьбы ☐ 426-550 метров ☐ 301-425 метров ☐ 150-300 метров ☐ Менее 150 метров	ТТГ, мМЕ/л ☐ 0,3-4,0 ☐ > 4,0 ☐ < 0,3
Оценка по шкале ШОКС, балл ☐ до 3,5 ☐ 3,5-5,5 ☐ 5,8-8,5 ☐ > 8,5	Т4 свободный, нг/дл ☐ 0,93-2,0 ☐ < 0,93 ☐ > 2,0
Показатели ФВ левого желудочка ☐ Более 50% ☐ 50-40% ☐ Менее 40%	Антитела к рецепторам ТТГ, МЕ/л ☐ < 1,75 ☐ > 1,75
	Ан-ТПО, МЕ/мл ☐ < 34 ☐ > 34

Балл:
 Прогноз:
 Степень риска:

3.9 - расм. Сурункали юрак етишмовчилиги билан бирга келадиган тиреотоксикозли беморларда прогнозни аниқлаш дастури.

Ушбу калкулятор программаси тиреотоксикоз негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигининг оғирлиги учун индивидуал прогнозни аниқлаш ва ушбу беморни юқори хавфли гуруҳга ажратиш имконини беради. Бу эса терапевтик ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш, даволаш самарадорлигини муқобиллаштириш, ривожланиш хавфини камайтириш, асоратлар ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

ХОТИМА

Қалқонсимон без гормонлари геномик ва геномик бўлмаган таъсирлар орқали юрак фаолиятига сезиларли таъсир кўрсатади. Шу сабабли, қалқонсимон без гормонларининг етишмаслиги ҳам, ортиқча бўлиши ҳам юрак фаолияти бошқарувида ва юрак-қон томир гемодинамикасида чуқур ўзгаришларга олиб келади [89,108]. Гипертиреоз белгилари бўлган беморларда юрак белгиларини тез ва самарали даволаш жуда муҳим, чунки гипертиреоз билан касалланган беморларда юрак-қон томир асоратлари ўлимнинг аксарият қисмини ташкил қилади. Гипертиреоз билан касалланган беморларда СЮЕни даволаш қийин, чунки СЮЕ белгилари гетероген ҳолатлар билан боғлиқ бўлиши мумкин[34,79].

Жаҳонда яқин 20-30 йилда СЮЕ тарқалишининг 40-60%га ошиши кутилмоқда. Мазкур патология беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичини кескин ёмонлаштиради ва ўлим оқибатини 4 баробар ошишига сабаб бўлади. СЮЕ билан оғриган беморларда тўсатдан ўлим хавфи юрак етишмовчилиги бўлмаган беморларга нисбатан 5 маротаба юқоридир [19,85].

Шу муносабат билан СЮЕ бор беморларда сурункали юрак етишмовчилигининг патогенетик механизмларини шаклланишида иштирок этувчи, юрак қон-томир тизими ремоделлашуви жараёнлари, уларни эрта диагностикаси, ўтказилаётган терапияни назорат қилиш ва касаллик прогнозида муҳим аҳамиятга эга бўлган универсал лаборатор-инструментал маркерларини излаш катта зарурият уйғотади [43,95].

СЮЕ нинг ривожланиши билан ренин -ангиотензин-альдостерон тизими (РААТ) ва симпато-адренал тизим (САТ) фаоллиги бир неча марта ортади, бу эса доимий вазоконстрикцияга, нафас қисиши, периферик шиш, тахикардия, гипотензия, гиперволемиа билан намоён бўладиган гемодинамик бузилишларга олиб келади [29,106].

Биз тадқиқотимизда Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида амбулатор даволанган 35-60 ёшдаги 120

нафар СЮЕ мавжуд бўлган тиреотоксикоз билан касалланган беморлар текширилган ва уларнинг ўртача ёши $54,6 \pm 7,6$ ни ташкил этди. Беморлар Нью-Йорк кардиологлар Ассоциацияси (NYHA) таснифига асосан ФС бўйича гуруҳларга ажратилди: I ФС 21 (17,5%) бемор, II ФС 48 (40%) ва III ФС 51 (42,5%) бемор ташкил этди.

Барча беморларда, олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС), беморлар клиник ҳолати уни баҳолаш шкаласи (КХБШ) ёрдамида, юрак систолик ва диастолик функцияси эхокардиография (ЭхоКГ) усули билан «Phillips HD7 XE» (Нидерландия) ускунасида стандарт эхокардиографик позицияларда комплекс клиник асбобий текширувлар ўтказил. Қалқонсимон без функционал ҳолати гормонларни аниқлаш орқали баҳоланди. «Roche Diagnostics» (Швейцария) реагентлари ёрдамида «Cobas E411» (Япония) имунохемилюминесцент анализаторида тиреотроп гормон (ТТГ), эркин Т4 миқдори, эркин Т3 ҳамда тиреотроп гормон рецепторига қарши антитаначалар, тиреопероксидага қарши антитаначалар даражаси аниқланди. Имунофермент усули билан ELISA реагентлари (Германия) ёрдамида мия натрийуретик пептидининг NTproBNP аминотерминал қисми (МНУП) ва альдостерон (Ал) миқдорларини аниқлашда “HUMAREADER SINGLE” (Германия) аппаратидадан фойданилди. Прогнозни баҳолаш мақсадида охириги нукталар сифатида 1 йилдан кейин қуйидаги кўрсаткичлар ўрганилди: қайта шифохонага ётишлар сони, нофатал ва фатал миокард инфаркти (МИ), ўлим кўрсаткичи.

Беморлар қабул қилган муқобил медикаментоз терапия қуйидагича эди: ангиотензин айлантирувчи фермент (АПФ) ингибиторларини 55% беморлар, неприлизин ингибитори/АПАлар - 45%, бета адреноблокаторлар - 100%, диуретиклар - 47,4%, спиронолактон - 30% ва эплеренон - 39,5% беморлар қабул қилдилар. Беморларни даволашда АПФ ингибитори лизиноприл ва сакубитрил / валсартаннинг қиёсий самарадорлигини ўрганиш мақсадида улар

2 гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ (I) – 45 (45,5%) СЮЕ II ва III ФС бўлган беморлардан иборат бўлиб, улар 6 ой давомида оптимал даволашда лириноприл дори воситасини титрлаш йўли билан 5-10 мг гача қабул қилишди ва унинг кундалик ўртача дозаси $8,1 \pm 2,5$ мгни ташкил этди; иккинчи гуруҳ (II) -54 (54,5%) СЮЕ II ва III ФС бўлган беморлардан иборат бўлиб, улар 6 ой давомида оптимал даволашда сакубитрил/валсартан (АРНИ) дори воситасини қабул қилди. Гуруҳлар ёши, жинси ва ёндош касалликлар бўйича рандомизация қилинган эди.

Тадқиқотга гипотиреоз, субклиник гипертиреоз, қандли диабет, буйрак касаллиги, гипертоник кризлар, юрак клапани касалликлари, мураккаб юрак аритмиялари бўлган беморлар киритилмаган.

Текширилган I ФС беморларида ОЮДС кўрсаткичи $467,05 \pm 7,49$ метрни ташкил этди. II ва III ФС СЮЕ бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи I ФС беморларига нисбатан 20,3% ва 51,5% га камайгани аниқланди ва мос равишда $371,63 \pm 5,31$ ва $226,6 \pm 26,5$ метрни ташкил этди. I ФС СЮЕ беморларда КХБШнинг дастлабки қийматлари мос равишда $3,6 \pm 0,37$ баллни ташкил этди. II ФС СЮЕ беморларда клиник ҳолатнинг ёмонлашуви кузатилди ва бу КХБШнинг 25% га ошиши ($p < 0,005$) билан тавсифланди ҳамда мос равишда $7,08 \pm 0,46$ баллни ташкил этди. III ФС СЮЕ беморларда бу кўрсаткич $8,8 \pm 0,92$ баллни ташкил этди ($p < 0,001$), бу ФС I ФС билан касалланган беморларга нисбатан 2 баравар юқори эканлиги аниқланди.

Қалқонсимон безнинг дисфункцияси миокарднинг қисқариш қобилиятига, систолик ва диастолик қон босимига, юрак оғирлигига, юрак уриш тезлигига, отилиш фракциясига ва юрак отишига бевосита таъсир қилади, бу эса охир-оқибат юрак етишмовчилигига олиб келиши мумкин. Охирги клиник маълумотлар шуни кўрсатдики, гипотиреозидизм билан касалланган беморларда қалқонсимон без гормонларни ўрин босувчи терапияси юрак-қон томир касалликларини камайтириш потенциалини юзага келтиради [88,119].

Беморларда гормонал ҳолатнинг кўрсаткичларни ўрганиш шуни кўрсатдики, тиреотоксикоз мавжуд беморларда СЮЕ кучайиши билан ТТГ даражасининг ортиши кузатилди, III ФС билан касалланган беморларда бу кўрсаткич I ФС беморларга нисбатан 4 баравар юқори эди. Бу СЮЕ I ФС билан касалланган беморларнинг кўрсаткичлари билан солиштирганда боғланмаган Т 4 ва боғланмаган Т 3 нинг 1,4 ва 2,1 баробар мос равишда ортиши билан бирга кечди ($p < 0,05$). СЮЕ I ФС билан касалланган беморларнинг кўрсаткичлари билан солиштирганда ФС III бўлган беморларда тиреопероксидага антитанача (ТПО АТ) лар 2,8 баравар юқори бўлиб ($p < 0,01$), тиреотроп гормон рецепторларига антитанача (ТТГР АТ) ларнинг 4,2 марта ошиши билан бирга келди ($p < 0,01$).

Ҳозирги вақтда СЮЕ патогенезида натрийуретик омилларнинг роли катта аҳамиятга эга, чунки у РААТ, САТ ва вазопрессиннинг салбий таъсирига қаршилиқ кўрсатувчи асосий тизимдир [75,132].

Тиреотоксикоз билан коморбидликда бўлган СЮЕ да нейрогуморал ҳолат кўрсаткичларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, барча текширилган беморларда МНУП миқдорининг ошиши кузатилди: I ФС СЮЕ беморларда МНУП миқдори назорат гуруҳига нисбатан 21% ($p < 0,001$), II ФС СЮЕ беморларда ушбу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 32,2% га ($p < 0,001$) ва III ФС 37,8% га ($p < 0,001$) ошди. СЮЕ III ФС гуруҳида нейрогуморал омилларнинг кўпайиши билан беморларнинг тақсимланишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ушбу гуруҳдаги МНУП даражасининг ўртача юқори ўсиши мос равишда 54,6% ҳолларда аниқланган.

Қон зардобидаги NT-proBNP даражаси гипертиреозда юрак етишмовчилигидан қатъий назар, ошиши адабиётларда кўрсатилган. Гипертиреоз анъанавий эхокардиография билан аниқланмайдиган юракдаги ультраструктура ўзгаришларига олиб келиши мумкин ва бу ўзгаришлар NT-proBNP даражасининг ошишига сабаб бўлиши мумкин. Қалқонсимон без

гормонларининг камайишидан фарқли ўлароқ, қалқонсимон без гормонларининг кўплиги қон зардобдаги NT-proBNP даражасига янада аниқ таъсир кўрсатиши мумкин [81,117].

Тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ мавжуд беморларда МНУП даражаси 331,4 дан 1029,5 пг / мл гача бўлидиган. Шунини ҳисобга олган ҳолда, бу кўрсаткич ўртача юқори қийматларга бўлинган - 400 пг / мл дан паст ва ундан юқори. Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, беморларнинг 67,5 фоизиди юқори МНУП даражаси кузатилган. СЮЕ II ФС мавжуд тиреотоксикозли беморларда юқори даражалар 62,5% да аниқланган, III ФС билан касалланган беморларда МНУП даражаси 82,4% беморларда 400 пг / мл дан юқори бўлди.

I ФС СЮЕ беморларда альдостерон (Ал) миқдори назорат гуруҳига қараганда 1,2 барабар юқори ($p < 0,05$) эди. II ФС СЮЕ беморларда Ал миқдори назорат гуруҳига қараганда 1,5 ($p < 0,01$) ва III ФС беморларда бу кўрсаткичлар 1,9 ($p < 0,001$) марта юқорилиги қайд этилди.

Тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ мавжуд беморларда касалликнинг клиник кечиши кўрсаткичларини нейрогуморал омиллар билан боғлиқ ҳолда ўрганиш шунини кўрсатдики, МНУП 400 пг / мл дан паст бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи $359,6 \pm 50,7$ м ва гормон 400 пг/мл дан юқори бўлган беморларда $311,6 \pm 53,9$ метрни ташкил этди. МНУП 400 пг/мл дан паст бўлган беморлар гуруҳида КХБШ кўрсаткичи $5,4 \pm 1,5$ балл, 400 пг / мл дан юқори бўлганларда - $7,6 \pm 1,9$ балл эканлигини аниқланди.

Шундай қилиб, тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ мавжуд беморларда МНУП миқдорининг ишончли ошиши кузатилди ва у ҳамда Ал миқдори касаллик ФС билан ассоцирланди. СЮЕ II ФСда МНУП ва Алнинг ўрта юқори кўрсаткичи ва III ФС беморларда уларнинг юқори кўрсаткичлари қайд этилди.

Юрак касаллиги бўлмаган субклиник тиреоид дисфункцияси бўлган беморларда NT-pro-BNP МНУП Т4 ва Т3 даражалари билан ижобий корреляция қилинган бўлиб, ушбу ҳолатларида қалқонсимон безни даволаш гипотиреоз билан касалланган беморларда NT-pro-BNP нинг ошишига ва гипертиреоидли беморларда NT-pro-BNP нинг пасайишига олиб келиши кузатилган. Бу кузатилган ўзгаришлардан қатъий назар, Т3 нинг МНУП ген экспрессиясига бевосита таъсири мавжуд бўлиб, Т3 даражаси паст бўлган беморларнинг ёши каттароқ, NYHA бўйича функционал синфи юқори, гиперлипидемия ва қандли диабет кўпроқ ва МНУП даражаси юқори бўлгани аниқланган [49,102].

МНУП миқдорининг беморлар клиник ҳолати билан боғлиқлиги бир қатор тадқиқотларда кўрсатилган [65,99,154]. Юрак бўшлиқларидаги ҳажм ва босимнинг сурункали ошиши кўпчилик кардиомиоцитларнинг бу пептидлар генларини ифодалаш учун сафарбар этилиши натижасида НУП секрециясининг ошишига олиб келиши аниқланган [57,122,147].

Тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ мавжуд беморларда ЭхоКГ кўрсаткичлари таҳлилига кўра, ЧҚ нинг систолик дисфункцияси (ОФ<40%) 38 (31,6%) беморда кузатилди. 47 (40,1%) беморда ЧҚ нинг қисқариш фаолиятининг ўртача пасайиши (40-49%) қайд этилди. Қолган 35 (28,2%) беморда ЧҚ ОФ 50% дан юқори эди.

СЮЕ билан касалланган беморларда МНУП миқдорининг ОФ кўрсаткичлари билан боғлиқлиги таҳлили, улар орасида ассоциация бор эканлигини аниқлади. ОФ<40% беморларда МНУП миқдори ОФ 50 фоиздан юқори беморларга нисбатан 1,6 марта ($p < 0,05$) ва Ал миқдор 1,4 марта ($p < 0,05$) юқори бўлди ҳамда мос равишда $781,4 \pm 32,9$ ва $402,8 \pm 25,6$ пг/млни ташкил қилди.

Тиреотоксикоз билан касалланган ва СЮЕ мавжуд беморларда ЧҚ систолик ва диастолик функцияси кўрсаткичларини МНУП миқдори билан

боғлиқлигини таҳлил қилиш, $MHUP > 400$ пг/мл гуруҳдаги беморларда ОФ ишончли паст, ОДХ ва ОСХ кўрсаткичларининг ишончли юқори эканлиги қайд этилди.

Чап қоринча ремоделлашуви жараёнларини ўрганиш шуни кўрсатдики, СЮЕ нинг дастлабки босқичларида мослашув жараёни туфайли охирги-систолик ва охирги-диастолик ўлчамларнинг (ОСЎ, ОДЎ), охирги-систолик ва охирги-диастолик хажмларнинг (ОСХ, ОДХ) меъёрий кўрсаткичларга нисбатан ишонарсиз ортиши кузатилди. СЮЕ зўрайиб бориши туфайли асосий систолик функция кўрсаткичлари ЧҚ ОФ кўрсаткичи. СЮЕ II ФС ли беморларда ОФ нинг I ФС ли беморлар кўрсаткичидан 15,3%га ($P < 0,05$) камайиши кузатилди, ушбу ўзгаришлар систолада ЧҚ олдинги-орқа ўлчамларининг (F_s) 16,3% ($P < 0,01$) га қисқариши билан кечди. СЮЕ III ФС ли беморларда касалликнинг зўрайиши ишонарли даражада: ОФ ва F_s нинг СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичидан 28,2% ($P < 0,01$) ва 25,2% ($P < 0,01$) га пасайиши билан тавсифланди. СЮЕ II ФС ли беморлар ОДЎ ва ОДХ кўрсаткичлари СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичидан ишончли равишда юқори бўлиб: СЮЕ II ФС ли беморлар ОСХ кўрсаткичлари СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичидан 21,2% ($P < 0,01$) га ва ОСЎ 15,2% ($P < 0,01$) га юқори бўлди. ЧҚ деворларига юкломани кўрсатувчи меридионал систолик миокардиал стресс (МС) кўрсаткичи СЮЕ II ФС ли беморларда ЧҚ ички босими ошиши хисобига 18,6% ($P < 0,01$) га юқори бўлди. Қоринчалар ички миокардиал зўрайиши, юрак камералари дилатациясига қарамай, зарб хажмининг ортишига мойиллик кузатилди.

СЮЕ нинг зўрайиши (III ФС) ЧҚ янада кўпроқ структуравий қайта тузилиши билан кечди, ЧҚ дилатацияси даражаси ортди: СЮЕ I ФС ли беморлар кўрсаткичларидан ОДЎ 29,6% ($P < 0,05$)га ва ОДХ 34,1% ($P < 0,001$) га ортди. ОСЎ кўрсаткичи бу беморларда I ФС ли беморлар кўрсаткичидан ишонарли даражада 35,9% ($P < 0,001$) га, ОСХ 38,4% га ортди. Охирги-систолик

даврда миокард ички босимининг ортиши натижасида МС кўрсаткичининг 34,8% ($P < 0,01$) га ортиши билан тавсифланди.

МНУП билан юрак ремоделланиши кўрсаткичлари орасида корреляцион боғлиқлик аниқланди: МНУП ва ОФ кўрсаткичи орасида тескари ($r = -0,71$) ва ОДХ кўрсаткичи билан тўғри корреляцион боғлиқлик ($r = 0,68$) аниқланди.

Тиреотоксикоз билан касалланган беморларда юрак меъёрий конфигурацияси – 8 та беморда, концентрик ремоделлашув - 20 та, концентрик гипертрофия – 49 та, эксцентрик гипертрофия – 43 та ҳолатларда кузатилди.

Диастолик функциянинг бузилиши дастлаб 84,21% (101 бемор)да аниқланди. Шунингдек I тип (секинлашган релаксация) 36,6% (37 бемор), II тип – (псевдонормал тип) 33,7% (34), III тип (рестриктив тип) – 29,7% (30) беморларда қайд қилинди.

Шундай қилиб, тиреотоксикоз негизида шаклланган СЮЕда ЧҚ миокардининг ремоделлашув жараёни унинг систолик ва диастолик функцияси бузилиши билан бирга, структуравий ўзгариши билан, яъни ЧҚ гипертрофияси, ЧҚ миокард массаси ортиши, юрак чап бўлмача ва ЧҚ бўшлиғининг кенгайиши, деворлар нисбий қалинлигининг ортиши ва ЧҚ нинг геометрик шаклидаги ўзгариш билан тавсифланди. Бу ўзгаришлар ТТГ гормони, Т3, МНУП ва Ал микдорларининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, улар ўртасидаги корреляцион боғлиқлик борлиги қайд этилди.

Кўпмарказли ўтказилган тадқиқотлар СЮЕнинг бошлангич босқичларида нейрогуморал тизим - САТ ва РААТ фаоллашуви периферик қон томирлар вазоконстрикцияси, ЧҚга гемодинамик юкламанинг кўпайиши билан бирга миокардга токсик таъсир кўрсатиб, фиброз ва апоптоз жараёнларини кучайтириши натижасида юрак ремоделлашуви ва унинг систолик ва диастолик функцияси бузилишига сабаб бўлади [48,109].

СЮЕ билан касалланган беморларни бошқаришнинг энг долзарб масалаларидан бири - СЮЕ билан касалланган беморларда эрта ташхис қўйиш,

даволаш ва узоқ муддатли прогнозни аниқлаш истиқболларига янги қараш имконини берадиган юқори аниқ ва сезгир лаборатор биомаркерларини ишлаб чиқишдир [39,111]. Бу мултиомилли касалликлар, шу жумладан юрак-қон тизими касалликлари ва унинг асоратлари ривожланиш эҳтимолини прогноз қилишда замонавий хавф табақаланишинг аҳамияти ошганлиги билан ҳам исботланади ва охириги йилларда инсон генетикаси соҳасидаги тараққиёт касаллик ривожланишини эрта башоратлаш, эрта ташхислаш ва даволашда персоналлашган тиббиёт тамойилларини қўллаш билан асосланади [4,64,107].

Муқобил узоқ муддат медикаментоз даволаш учун қўллаш тавсия қилинган дори воситалари – лизиноприл ва сакубитрил/валсартаннинг самарадорлиги ҳамда ўрганилаётган кўрсаткичлар динамикасини баҳолаш учун беморлар 2 гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳ (I) – 45 (54,2%)та тиретоксикоз билан касалланган СЮЕ II ва III ФС бўлган беморлардан иборат бўлиб, улар 6 ой давомида муқобил даволашда лизиноприл дори воситасини ва иккинчи гуруҳ (II) -54 (45,8%) тиреотоксикоз билан касалланган СЮЕ II ва III ФС бўлган беморлардан иборат бўлиб, улар 6 ой давомида оптимал даволашда сакубитрил/валсартан дори воситасини қабул қилдилар.

Олти ой давомида ўтказилган даволаш самарадорлигини ўрганиш натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, I гуруҳ беморларида даволаш комплексида лизиноприлни қўллаш натижасида тиреотоксикоз билан касалланган беморларда нейрогормонлар миқдори ишончли пасайди: I ФС беморларида МНУП миқдори дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 24,6%, альдостерон эса 20,2% ($P<0,05$) камайди. II ФС беморларда МНУП миқдорининг 27,1% ($P<0,01$), альдостероннинг 22,3% ($P<0,05$) ва III ФС беморларда МНУП миқдори 30,8% ($P<0,05$) ва альдостерон миқдори 25,4% ($P<0,05$) камайиши аниқланди.

Даволаш комплексида сакубитрил/валсартанни қўллаш I ва II ФС беморлар қонидаги нейрогормонлар миқдorigа ижобий таъсир кўрсатди:

МНУП миқдори 30 ва 27,47% ($P<0,01$) камайган бўлса, альдостерон миқдори 23 ва 21,3% камайди ($P<0,01$). МНУП миқдорининг III ФС беморларида камайиши 38,2% ($P<0,05$) ташкил этди, альдостерон эса 16,3% ($P<0,01$)га камайди.

I гуруҳ беморларда ЧҚ структур-геометрик кўрсаткичларига 6 ойлик даволаш самарадорлигини баҳолаш ОДЎ ва ОСЎ кўрсаткичларини 6 ойдан сўнг 10% ($P<0,01$) ва 11,7% ($P<0,05$) пасайишига олиб келди ва бу дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда – 8,1% ва 12,6% ($P<0,01$) камайиши билан бирга кечди. СЮЕ I ФС беморларида ОФан 6 ой даволашдан сўнг бу кўрсаткичларининг мос равишда 9,8% ($P<0,05$) ошиши кузатилди. II ФС СЮЕ беморларида ОДХ ва ОСХ кўрсаткичларини мос равишда 8,6% ($P<0,05$) ва 11,1% ($P<0,05$), III ФСда эса 10,6% ($P<0,05$) ва 13,1% ($P<0,05$) камайиши аниқланди. Бу ўз навбатида ОДЎ ва ОДЎ кўрсаткичларини эса мос равишда II ФС да 15,4 ($P<0,05$) ва 19,6% ($P<0,01$); III ФСда 19,6% ($P<0,05$) и 27,2% га ($P<0,01$) камайиши кузатилди. Бу юрак қисқариш қобилияти яхшиланишига ОФ кўрсаткичини II ФС беморларида 16,4% ($p<0,01$) ва III ФС беморларида – 21,9 % ($P<0,01$) ошиши билан тавсифланди. II ва III ФС беморларида ЧҚ ўлчамининг камайиши ҳисобига МС кўрсаткичи 25,7 и 21,7% ($P<0,05$)га камайди. II ФС беморларида систола ва диастолада юрак бўйлама ўлчамларини мос равишда 4,9 ва 2,5% ($P<0,05$)га камайиши бир вақтнинг ўзида юмалоқлик индексининг систола ва диастолада (ICs ва ICd) 5,9% ($P<0,05$) ва 7,9% ($P<0,01$) камайиши билан кузатилди. Худдий шундай динамика III ФС беморларида ҳам кузатилди: систола ва диастолада юрак бўйлама ўлчамлари 6,8% ($P<0,05$) ва 5,9%га ($P<0,05$), ICd ва ICs 10,8% ($P<0,05$) ва 7,4% ($P<0,05$)га камайди.

Сакубитрил/валсартан билан 6 ой даволанган II гуруҳ беморларида ОДЎ ва ОСЎ кўрсаткичлари I ФС СЮЕ беморларида 8,9 ва 10,6% ($P<0,05$), II ФСда 9,1 ва 9,6% ($P<0,05$) ҳамда III ФС беморларида 11,4 и 12,9% ($P<0,05$) камайиши ва юрак хажми кўрсаткичларининг ҳам ишончли камайиши кузатилди: ОДХ ва ОСХ 19,9% ($P<0,01$) ва 24,8% ($P<0,001$) II ФС беморларида, 21,4% ($P<0,05$) и

27,6% ($P<0,01$) III ФС беморларида аниқланди. Бу юрак қисқариш қобилятининг яхшиланиши билан кечди ва ЧҚ ОФ I ФС беморларида 13,1% ($P<0,05$), II ФС беморларида 15,7% ($P<0,05$) ва III ФС беморларида 19,9% ($P<0,01$)га ошди. Бу гуруҳ беморларида систола охирида ЧҚ деворига юрак ичи босими таъсирининг камайиши II ва III ФС беморларида МСнинг мос равишда 29,6 ва 28,1% ($P<0,01$) ишончли камайиши билан тавсифланди. 6 ой даволанишдан сўнг ЧҚ структур белгилари ўзгариши геометрик кўрсаткичларнинг ҳам яхшиланишига олиб келди: систола ва диастолада юрак бўйлама ўлчамлари II ФСда – 4,5 ва 6,1%; III ФСда -4,1 и 6,8% га, ИСd ва ИCs II ФСда 9,3 и 11,9% ($P<0,01$), III ФСда и 7,2 и 10,3% ($P<0,01$)га камайди.

Юрак конфигурацияси тури ҳам кузатув натижасида ишончли ўзгарди ва кузатув давомида I ва II гуруҳ беморларида чап қоринча миокардининг вазн индекси 13,5% га камайди ва ЧҚнинг систолик функцияси яхшиланди, бу эса ўз навбатида эксцентрик гипертрофияли беморлар сони камайиши билан тавсифланди.

Чап қоринча вазнининг пасайиши ҳисобига ремоделлашувнинг оқибати ёмон турлари - чап қоринча эксцентрик ва концентрик гипертрофияси бор беморлар сонинининг камайишига эришилди. I гуруҳ беморларида юрак меъёрий конфигурацияси ва концентрик ремоделлашув - 20 та, концентрик гипертрофия –16 та, эксцентрик гипертрофия – 18 та беморда кузатилди. II гуруҳ беморларида юрак меъёрий конфигурацияси ва концентрик ремоделлашув - 15 та, концентрик гипертрофия –16 та, эксцентрик гипертрофия – 14 та беморда қайд этилди.

Тиреотоксикоз негизида ривожланган СЮЕ билан касалланган беморларда нейрогуморал омиллар ва юрак ремоделланиш жараёнларининг яхшиланиши касалликнинг клиник кечишини яхшиланиши билан кечди.

Кўплаб тадқиқотлар NT-proBNP нинг юрак етишмовчилигидаги прогностик ролини кўрсатилган. МНУП ишлаб чиқариш ЧҚ дилатацияси ҳамда

охирги диастолик босим билан боғлиқлиги қайд этилган [57,124]. Касалхонага ётқизилган юрак етишмовчилиги бўлган отилиш фракцияси пасайган (ЮЕпОФ) беморларда NT-proBNP нинг > 5000 пг / мл қиймати салбий оқибатларни башорат қилади. Поликлиникалардаги барқарор беморлар ЮЕпОФ бўлганда NT-proBNP нинг > 1000 пг / мл қиймати салбий прогнозни башорат қилади. NT-proBNP отилиш фракцияси сақланган (ЮЕсОФ) ли беморларда ЮЕпОФ беморлардагидек прогностик маълумотларни беради [66,120].

Касалликнинг клиник кечиши кўрсаткичлари таҳлили натижалари шуни кўрсатдики, I гуруҳ беморларда ОДЮС кўрсаткичлари II-III ФС беморларида даволашдан сўнг 6 ой ўтгач дастлабки кўрсаткичларга мос равишда 30,1 ва 33,2% ($P < 0,001$) ишончли яхшиланиши қайд этилди. Жисмоний юкламага чидамлилиқ ортиши беморлар клиник ҳолатининг яхшиланиши билан кечди: КХБШ кўрсаткичларга дастлабки кўрсаткичларга нисбатан мос равишда СЮЕ II- III ФС беморларда – 36,8% ($P < 0,01$) ва 33,9% ($P < 0,05$)га ошиши билан ифодаланди. Иккинчи гуруҳ беморларида ОДЮС кўрсаткичларининг II ва III ФС беморларида дастлабки кўрсаткичларга нисбатан ишончли 22,9% ва 35,2% ($P < 0,001$)га яхшилангани аниқланди. КХБШ бўйича кўрсаткичлар мос равишда II ФС да 32,6 ($P < 0,05$) ва III ФС да 31,7% га ($P < 0,01$) яхшилангани билан ифодаланди.

Ҳар икки гуруҳда 6 ойлик даволаниш негизида Миннесот сўровномасига кўра ҳаёт сифати (ХС) кўрсаткичининг ишончли яхшиланиши кузатилди. I гуруҳ беморларда даволашдан олти ойдан сўнг ҳаёт сифати кўрсаткичи I ФС беморларда 15,2% ($P < 0,05$), II ФС беморларда 18,3% ($P < 0,05$) ва III ФС беморларида 22,1% ($P < 0,01$) яхшиланиши билан кечди. II гуруҳ беморларда даволашдан олти ойдан сўнг ҳаёт сифати кўрсаткичи яхшиланиши I ФС беморларда бу кўрсаткичнинг 18,7% ($P < 0,05$), II ФС беморларда 21,9% ($P < 0,05$) ва III ФС беморларида 27,8% ($P < 0,01$)га яхшиланиши билан кечди.

Тадқиқотга жалб қилинган беморлар юқорида қайд этилганидек олти ой давомида кузатилдилар. Прогноз натижаларини баҳолаш шуни кўрсатдики, СЮЕ билан касалланган беморлар гуруҳида 15 бемор қайта шифохонага ётқизилган, улардан 3 тасида такрорий ва 1 тасида фатал миокард инфаркти (МИ) кузатилди.

Тиреотоксикоз билан касалланган беморларда СЮЕ кечишини башорат қилиш мақсадида математик матрица яратилди. Касалликни кечишида аҳамиятли клиник, функционал ва лаборатор кўрсаткичлар Байес формуласига (тескари эҳтимоллик теоремаси ёки гипотеза теоремаси) асосланган эҳтимоллик ёндашув назариясига асосланган усулдан фойдаланган ҳолда баҳоланди ва кетма-кетлик статистик таҳлилни Валд усулида амалга оширилди. Бу жараён уч босқични ўз ичига олади: биринчиси, оғирлик даражасига қараб СЮЕда симптомнинг эҳтимолини ўрганиш, диагностик коэффициентларни ҳисоблаш ва ҳар бир симптомнинг маълумот бериш моҳиятини аниқлаш. Иккинчи босқич - юқори маълумотга эга бўлган белгиларни (0,5 дан ортиқ ёки тенг) ўз ичига олган ташхис жадвалларини тузиш. Учинчи босқич - ташхислаш чегараларини танлаш (диагностик коэффициентлар йиғиндиси). Натижада башорат қилиш учун ҳар бир мезоннинг сезувчанлиги, ўзига хослиги ва прогностик аҳамиятини баҳолаб ҳамда тегишли формулалар асосида математик матрица тузилди.

Таклиф этилган усулдан фойдаланиб тиреотоксикоз билан касалланган беморларда СЮЕ кечишининг оғирлик даражаси ва прогностик хавфи аниқланади. Ушбу калкулятор программаси тиреотоксикоз негизида ривожланган сурункали юрак етишмовчилигининг оғирлиги учун индивидуал прогнозни аниқлаш ва ушбу беморни юқори хавфли гуруҳга ажратиш имконини беради. Бу эса терапевтик ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш, даволаш самарадорлигини муқобиллаштириш, ривожланиш хавфини камайтириш, асоратлар ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абдуллаев Т.А., Гуломов Х.А., Цой И.А., Зияева А.В. Ахматов Я.Р., Каримов А.М. Клинико-функциональные особенности пациентов с декомпенсированной ХСН в зависимости от исходного уровня ST 2. // Журнал Кардиология Узбекистана. – 2019. - №4 (54). - С. 18-24.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? *Кардиология*. 2018;58(12S):4-10.
3. Агеев Ф.Т., Яровая Л.Б. Выбор приоритетов в современных сравнительных исследованиях: «превосходящая эффективность» против «не уступающей эффективности». Причины и последствия. *Кардиология*. 2019;60(10):107-112.
4. Арутюнов А.Г. Ингибиторы АПФ при ХСН: обоснованность терапии при смене ее целей. *Трудный пациент*, 2014; 5:1-8.
5. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология*, 2014; 12: 37-43.
6. Атрощенко Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов. *Медицинские новости*, 2012; 8: 4-8.
7. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.Ф., Щендрыгина А.А. Влияние шестимесячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние артериального русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*, 2014; 2:4-7.
8. Беленков Ю.Н. и др. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*, 2011; 12: 5 (67): 255-259.

9. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М. 2012: 173 с.
10. Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Найманн Ю.И., Привалова Е.А., Жито А.В. Применение селективного ингибитора If-каналов ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью с высокой частотой сердечных сокращений. Кардиология. 2019;59(10):60-65.
11. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Жито А.В. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2го типа и без него. Кардиология. 2019;59(5):61-66.
12. Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Барбараш О.Л. и др. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. Кардиология. 2021;61(5):79-81
13. Белоглазова И.П., Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Патогенетические основы кардиоренального синдрома. Тер архив, 2012; 9: 97-103.
14. Березин А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: ожидания, реальность, перспективы. Серцева недостатність, 2013; 1: 5-16.
15. Благова О.В., Волков С.В., Недоступ А.В., Коробков А.О. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией и обратимой дилатацией камер сердца. Кардиология, 2016; 6: 102-108.
16. Вандер М.А., Лясникова Е.А., Белякова Л.А. и др. Твердые конечные точки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка на фоне модуляции сердечной сократимости в течение двух лет наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3853. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3853>

17. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Российский кардиологический журнал, 2013; 4: 28-32.
18. Васюк Ю.А., Несветов В.В., Ющук Е.Н., Щербак М.М. Клинические возможности и ограничения в применении современных технологий в эхокардиографии. Кардиология. 2019;59(7):68-75.
19. Волкова И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия, 2010; 4: 96-99.
20. Воронков Л.Г., Багрий А.Э. Альдостерон и его блокада при сердечно-сосудистой патологии. Серцева недостатність, 2013; 1:53-61.
21. Галявич А.С., Мингалимова И.М., Галеева З.М., Балеева Л.В. Оценка риска отдаленного летального исхода у госпитализированных пациентов с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3671. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3671>
22. Гарднер Р.С., МакДонаг Т.А., Уолкер Н.Л. под редакцией Терещенко С.Н. Сердечная недостаточность. Москва 2014, 359 с.
23. Гиляревский С.Р., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. Результаты ретроспективного анализа записей электронных амбулаторных медицинских карт пациентов с хронической сердечной недостаточностью: первый российский опыт. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4502. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4502>
24. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г. Эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической сердечной недостаточности. Consilium medicum, 2013; 15(10): 63-69.
25. Ефремова Е.В., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности. Ульяновский медико-биологический журнал, 2015;4: 47-52.

26. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? Бюллетень сибирской медицины. 2016; 15 (4): 120-139.
27. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. Москва 2021г.
28. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., Моисеев В.С. Перспективы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и модуляции системы натрийуретических пептидов в лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Кардиология, 2015; 6: 72-81.
29. Козиолова Н.А., Веклич А.С. Факторы риска и диагностическое значение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как маркера острой декомпенсации сердечной недостаточности при диабетической болезни почек. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3):4337. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4337>
30. Козиолова Н.А., Чернявина А.И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3708.
31. Кожанова И.Н., Романова И.С. Лизиноприл в клинической практике. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье, 2016; 1: 44-57.
32. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. Кардиология. 2021;61(5):4-16.
33. Курбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигини ташхислаш, оқибатларини аниқлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда биологик маркерларнинг аҳамияти // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2019, №1. - С.26 - 31.

34. Курбонов Р.Д., Абдуллаев Т.А., Курбанова Н.А. Дилатацион кардиомиопатия. — Т. — 2015.-135 б.

35. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р. Морфофункциональные параметры сердца и особенности иммунологических сдвигов у больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной дилатационной кардиомиопатией. Сердечная недостаточность, 2014; 2(83): 76-82.

36. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, клиническое течение и структурнофункциональное состояние сердца у лиц узбекской национальности, страдающих дилатационной кардиомиопатией. Евразийский кардиологический журнал. 2014; (2): 63-70.

37. Лясникова Е.А., Куулар А.А., Павловская А.В. и др. Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4462. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4462>

38. Малов Ю. Хроническая сердечная недостаточность (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Санкт-Петербург, Litres, 2016; 245 с.

39. Мареев В.Ю., Капанадзе Л.Г., Хеймец Г.И., Мареев Ю.В. Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2021;61(7):4-13.

40. Мареев Ю.В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Реброва Т.Ю., Аникина Д.В., Мареев В.Ю. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной

натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF. Кардиология. 2019;59(12S):37-45.

41. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторах и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. Кардиология. 2021;61(6):4-10.

42. Маринина О.С., Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Логвиненко С.И., Придатчина Л.С. Диастолическая дисфункция миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью различного генеза. Научный результат, 2014; 20-23.

43. Нагаева Г.А., Мамутов Р.Ш., Абидова Д.Э., Аминов А.А., Алиева З.Х., Мун О.Р. Структура сердечно-сосудистой патологии на догоспитальном и стационарных этапах (фрагмент исследования РОКСИМ-УЗ). Кардиология, 2016; 1-2: 42-47.

44. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) по диагностике и лечению ХСН. Под ред. Мареева В.Ю., Агеева Ф.Т., Арутюнова Г.П. и др. Сердечная недостаточность, 2013; 14:7 (81): 379-472.

45. Никонова Е.С., Сулова Т.Е., Рябов Б.Б., Шурупов В.С. Мозговой натрийуретический пептид у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при сниженной и сохраненной фракции выброса. Клиническая лабораторная диагностика, 2013; 8: 21-23.

46. Нуритдинов Н.А., Авезов Д.К., Камилова У.К. Прогноз и качество жизни у больных хронической сердечной недостаточностью. Евразийский кардиологический журнал, 2017; 3: 37-38.

47. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):83-92.

48. Осипова О.А., Петрова Г.Д., Шеховцова Л.В., Нагибина А.И., Власенко М.А. Основные патогенетические механизмы развития хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца. Научные ведомости Белгородского государственного университета, 2015;4 (201): 29: 11-15.

49. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14.

50. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал, 2017; 1 (141): 1-81.

51. Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083.

52. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Протасов В.Н., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия под контролем уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации: основные результаты. Кардиология, 2016: 7: 25-38.

53. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В. и др. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности Клинические рекомендации. Кардиологический вестник, 2016,2: 23-33.

54. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Федеральные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению токсического зоба. Клиническая и экспериментальная тиреоидология.

2014;10(3):8-19.

55. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению тиреотоксикоза при болезни Грейвса 2018 года. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020;16(1):4-20.

56. Федотова И.Н., Белопольский А.А., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. Трудный пациент, 2013; 7: 32-35.

57. Хазова Е.В, Булашова О.В, Малкова М.И. Новый подход к прогнозированию исходов хронической сердечной недостаточности. Практическая медицина 2014; 6: 101-104.

58. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S):4140. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>

59. Шиляева Н.В., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В., Данильченко О.П. Биомаркеры миокардиального стресса и фиброза в определении клинических исходов у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):32-36. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-32-36>

60. Alieva T., Kamilova U. Evaluation endpoints in patients with chronic heart failure to determine the prognosis. Journal of the American College of Cardiology, 2016. Vol. 68, No16, Suppl. S. - C 146.

61. American Heart Association, AHA Scientific Statements. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;135:00–00.

62. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid

dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012 Nov;167(5):609-18.

63. Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Aug;6(8):431-43.

64. Branca L, Sbolli M, Metra M, Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC Heart Fail*. 2020 Apr;7(2):381-399.

65. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm*. 2018;106:19-44.

66. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012 Sep;122(9):3035-43.

67. Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. 2022 Jul 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–

68. Cannone V, Ledwidge M, Watson C, McKie PM, Burnett JC Jr, McDonald K. STOP-HF Trial: Higher Endogenous BNP and Cardiovascular Protection in Subjects at Risk for Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2021 Jun 16;6(6):497-504.

69. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec 15;458:6-15.

70. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2021 Apr 14. doi: 10.1007/s10741-021-101

71. Cherian D., Chopra S., Jacob J., Verghese P. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J of Endocrinology and Metabolism*, 2013; 17 (1): 83-90.

72. Dai Z, Asano T, Takahashi O, Komiyama N, Ohde S. The minimal informative monitoring interval of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with stable heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jun 1;20(1):262. doi: 10.1186/s12872-020-01537-7

73. D'Elia E., Vaduganathan M., Goril M, Gavazzi A. et al. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in HFpEF. *European Journal of Heart Failure*, 2015; 17: 1231–1239.
74. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
75. De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G. et al. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014; 15: 122–134.
76. Dokainish H, Teo K, Zhu J, Roy A, AlHabib KF, ElSayed A, et al. INTERCHF Investigators. Heart failure in Africa, Asia, the Middle East and South America: the INTER-CHF study. *Int J Cardiol* 2016;204:133–41
77. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *European Heart Journal*, 2016; 37 (27): 2129-2200.
78. Finlay A., McAlister M., Ezekowitz J. et al. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators. Renal Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Heart Failure*, 2012; 5: 309-314.
79. Giesecke P, Rosenqvist M, Frykman V, Friberg L, Wallin G, Höijer J, Lönn S, Törring O. Increased Cardiovascular Mortality and Morbidity in Patients Treated for Toxic Nodular Goiter Compared to Graves' Disease and Nontoxic Goiter. *Thyroid*. 2017 Jul;27(7):878-885.
80. Gilani N, Wang K, Muncan A, Peter J, An S, Bhatti S, Pandya K, Zhang Y, Tang YD, Gerdes AM, Stout RF, Ojamaa K. Triiodothyronine maintains cardiac transverse-tubule structure and function. *J Mol Cell Cardiol*. 2021 Nov;160:1-14.
81. Gończy I, Peregud-Pogorzelska M, Safranow K, Ciechanowicz A. Key genetic variants in the renin-angiotensin system and left ventricular mass in a cohort of Polish patients with heart failure. *Kardiol Pol*. 2021;79(7-8):765-772.

82. Habal M.V., Liu P.P., Austin P.C. et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 2014; 7: 12-20.
83. Inamdar A.A. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization *J. Clin. Med*, 2016; 5(7): 62-66.
84. Itakura R, Inoue Y, Ogawa et al. Highly-sensitized Response of B-type Natriuretic Peptide to Cardiac Ischaemia Quantified by Intracoronary Pressure Measurements. *Sci Rep*. 2020 Feb 12;10(1):2403.
85. Janssen E, Jukema JW, Beeres SLMA, Schalij MJ, Tops LF. Prognostic Value of Natriuretic Peptides for All-Cause Mortality, Right Ventricular Failure, Major Adverse Events, and Myocardial Recovery in Advanced Heart Failure Patients Receiving a Left Ventricular Assist Device: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jul 7;8:699492. Janssen R, Muller A, Simonides WS. Cardiac Thyroid Hormone Metabolism and Heart Failure. *Eur Thyroid J*. 2017 Jul;6(3):130-137.
86. Kiernan M. S., Douglas G. Sarnak M. J., Rossignol P. et al. Early and Late Effects of High–Versus Low–Dose Angiotensin Receptor Blockade on Renal Function and Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure CME. *JACC Heart Fail J*, 2015; 3(3): 214-223.
87. Kinoshita K, et al. Potent influence of obesity on suppression of plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with acute heart failure: An approach using covariance structure analysis. *Int. J. Cardiol*. 2016;215:283–290.
88. Kramer F., Sabbah H.N., Januzzi J.J., Zannad F. Redefining the role of biomarkers in heart failure trials: expert consensus document. *Heart Fail Rev*, 2017; 22(3): 263-277.
89. Kramer D.G., Trikalinos T.A., Kent D.M. et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56 (5): 392–406.

90. Kristensen S.L., Jhund P.S., Kober L., McKelvie R.S. et al. Relative Importance of History of Heart Failure Hospitalization and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level as Predictors of Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC: HEART FAILURE*, 2015; 3 (6):478-486.
91. Kuwahara K, Nakagawa Y, Nishikimi T. Cutting Edge of Brain Natriuretic Peptide (BNP) Research - The Diversity of BNP Immunoreactivity and Its Clinical Relevance. *Circ J*. 2018 Sep 25;82(10):2455-2461.
92. Lam CS, Teng TK, Tay WT et al., Regional and ethnic differences among patients with heart failure in Asia: the Asian sudden cardiac death in heart failure registry. *Eur Heart J*. 2016 Nov 1;37(41):3141-3153.
93. Lam CSP, Li YH, Bayes-Genis A et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. *J Chin Med Assoc*. 2019 Jun;82(6):447-451. doi: 10.1097/JCMA.000000000000102
94. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):66-74.
95. Leite S., Rodrigues S., Tavares-Silva M. et al. Afterload-induced diastolic dysfunction contributes to high filling pressures in experimental heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015; 309: H1648–H1654.
96. Leon-Justel A, Morgado Garcia-Polavieja JI et al. Biomarkers-based personalized follow-up in chronic heart failure improves patient's outcomes and reduces care associate cost. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 May 8;19(1):142.
97. M-aGGiCHF (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data metaanalysis. *Eur Heart J*, 2012; 33: 1750–1757.
98. MacDonald MR, Tay WT, Teng TK, ASIAN-F investigators†. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction

Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jan 7;9(1):e012199.

99. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*, 2014; 383(9921): 999–1008.

100. Maisel A.S., Clopton P., Krishnaswamy P. et al. Hollander Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Am J Kidney Dis*, 2013; 41: 571–575.

101. Margaret M. Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration: Impact of Age and Gender. *JASS*, 2012; 5: 976-982.

102. Marrakchi S, Kanoun F, Idriss S, Kammoun I, Kachboursa S. Arrhythmia and thyroid dysfunction. *Herz*. 2015 Apr;40 Suppl 2:101-9.

103. Martinez F. Thyroid hormones and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016 Jul;21(4):361-4.

104. McCulloch B. High-Output Heart Failure Caused by Thyrotoxicosis and Beriberi. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2015 Dec;27(4):499-510.

105. McDermott MT. Hyperthyroidism. *Ann Intern Med*. 2020 Apr 7;172(7):ITC49-ITC64.

106. McMurray J.J., Ezekowitz J.A., Lewis B.S. et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction, Heart Failure and the Risk of Stroke and Systemic Embolism in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Circ Heart Fail*, 2013; 6 (3): 451-460.

107. McMurray J.V., Mitchell J.E., Peterson P.N. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 128: e240-e327.

108. Meijers W.C., van der Velde A.R., Boer R.A. Biomarkers in heart failure

with preserved ejection fraction. *Neth Heart J*, 2016; 24: 252–258.

109. Mueller K, Thiel F, Beutner F et al. Brain Damage With Heart Failure: Cardiac Biomarker Alterations and Gray Matter Decline. *Circ Res*. 2020 Mar 13;126(6):750-764. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315813.

110. Nagueh S.F., Bhatt R, Vivo R.P. et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011; 4 (3): 220–227.

111. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 2016: doi:10.1093/ehjci/jew082.

112. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019 Jan;111:18-25.

113. Neves JS, Vale C, von Hafe M, Borges-Canha M, Leite AR, Almeida-Coelho J, Lourenço A, Falcão-Pires I, Carvalho D, Leite-Moreira A. Thyroid hormones and modulation of diastolic function: a promising target for heart failure with preserved ejection fraction. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Oct 4;11:2042018820958331

114. Oki Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K. et al. High Serum Uric Acid is Highly Associated with a Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Rather than Increased Plasma B-type Natriuretic Peptide in Patients with Cardiovascular Diseases. *Sci Rep*. 2019 Jan 24;9(1):682.

115. Ontario Health (Quality). Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2021 May 6;21(2):1-125.

116. Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM. VICTORIA Study Group. Baseline

features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail.* 2019 Dec;21(12):1596-1604. doi: 10.1002/ejhf.1664.

117. Petersen SE. et al. The impact of cardiovascular risk factors on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study. *PLoS ONE.* 2017;12: e0185114.

118. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, Peeters R, Zaman A, Iervasi G. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Apr 24;71(16):1781-1796.

119. Richards AM. N-Terminal B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2018 Jan;14(1):27-39. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.004.

120. Roger V.L. Epidemiology of heart failure. *Circ Res,* 2013; 113 (6): 646-659.

121. Rogers J.K., Pocock S.J., McMurray J.J. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail,* 2014; 16: 33-40.

122. Salah K, Stienen S, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Bayes-Genis A, Verdiani V, Tijssen JGP, Kok WE. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart.* 2019 Aug;105(15):1182-1189. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314173.

123. Savarese G, Orsini N, Hage C, Dahlström U, Vedin O, Rosano GMC, Lund LH. Associations With and Prognostic and Discriminatory Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Versus Mid-range Versus Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2018 Jun;24(6):365-374. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.010

124. Savarese G, Orsini N, Hage C, Vedin O, Cosentino F, Rosano GMC, Dahlström U, Lund LH. Utilizing NT-proBNP for Eligibility and Enrichment in Trials in HFpEF, HFmrEF, and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018 Mar;6(3):246-256. doi:

10.1016/j.jchf.2017.12.014.

125. Smith D.H., Johnson E.S., Blough D.K. et al. Predicting costs of care in heart failure patients. *BMC Health Serv Res*, 2012, 12: 434.

126. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitr Lek*. 2018 Fall;64(9):834-838.

127. Suzuki S, Sugiyama S. The Molar Ratio of N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide/B-type Natriuretic Peptide for Heart Failure-related Events in Stable Outpatients with Cardiovascular Risk Factors. *Intern Med*. 2018 Sep 15;57(18):2621-2630.

128. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E. et al. H2 FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors. *ESC Heart Fail*. 2020 Feb;7(1):65-74.

129. Suzuki K, Inoue Y, Ogawa K, Nagoshi T, Minai K, Ogawa T, Kawai M, Yoshimura M. Possible diverse contribution of coronary risk factors to left ventricular systolic and diastolic cavity sizes. *Sci Rep*. 2021 Jan 15;11(1):1570.

130. Takahashi H, Kashiwagi Y, Nagoshi T, Tanaka Y, Oi Y, Kimura H, Minai K, Yoshimura M. Low triiodothyronine levels correlate with high B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure. *Sci Rep*. 2021 Nov 8;11(1):21865.

131. Tedeschi L, Vassalle C, Iervasi G, Sabatino L. Main Factors Involved in Thyroid Hormone Action. *Molecules*. 2021 Dec 3;26(23):7337.

132. Troughton R., Michael Felker G., Januzzi J.L. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J*, 2014; 35: 16–24.

133. Upadhyia B., Taffet G.E., Cheng C.P., Kitzman D.W. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. *J Mol Cell Cardiol*, 2015; 83: 73–87.

134. Vale C, Neves JS, von Hafe M, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The Role of Thyroid Hormones in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019

Apr;33(2):179-188.

135. Vanhees L., De Sutter J., GeladaS N., Doyle F., Prescott E. et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I). *European J of Preventive Cardiology*, 2012; 19 (4): 670–686.

136. Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH. Thyroid hormones and the heart. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014 Apr;18(1):15-26.

137. Veldhuisen D.J., Linssen G.C., Jaarsma T., Gilst W.H. et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1498–1506.

138. von Hafe M, Neves JS, Vale C, Borges-Canha M, Leite-Moreira A. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease. *Endocr Connect*. 2019 May 1;8(5):R76-R90.

139. Wang Y, Zhang R, Huang Y. et al. Combining the use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the prognosis of hospitalized heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2019 491:8-14.

140. Wang K, Ojamaa K, Samuels A, Gilani N, Zhang K. BNP as a New Biomarker of Cardiac Thyroid Hormone Function. *Front Physiol*. 2020 Jul 9;11:729.

141. Yamauchi Y, Fujita SI, Shibata K, et al. Is Serum Uric Acid Independently Associated With Left Ventricular Mass Index, Ejection Fraction, and B-Type Natriuretic Peptide Among Female and Male Cardiac Patients? *Int Heart J*. 2017 Aug 3;58(4):562-569.

142. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161.

143. Young KA, Scott CG, Rodeheffer RJ, Chen HH. Progression of Preclinical Heart Failure: A Description of Stage A and B Heart Failure in a Community Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021 May;14(5):e007216.