

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ КОМОРБИД ҲОЛАТЛАРИДА КАСАЛЛИК ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

КУРБОНОВ А.К., РАХИМОВ А.Н., МАХМУДОВ И.Н., ДЖАББАРОВА Д.Х., АБДУЛЛАЕВА М.И.

*Тошкент давлат тиббиёт университети,
Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги
1-сонли марказий клиник шифохонаси, Тошкент, Ўзбекистон*

РЕЗЮМЕ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ КОМОРБИД- НЫХ СОСТОЯНИЯХ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Курбанов А.К., Рахимов А.Н., Махмудов И.Н., Джаббарова Д.Х., Абдуллаева М.И.

Ташкентский государственный медицинский университет, Центральная клиническая больница №1 при Администрации Президента Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Сердечно-сосудистые заболевания начинаются с факторов риска, таких как сахарный диабет (СД), прогрессируют до васкулопатии и дисфункции миокарда и, наконец, заканчиваются сердечно-сосудистой смертью. Диабет связан с 2–4-кратным увеличением риска развития сердечной недостаточности (СН). Более того, у пациентов с СН и СД прогноз хуже, чем у пациентов без СД. Диабет может вызывать ишемию миокарда посредством микро- и макроаскулопатии и оказывать непосредственное пагубное воздействие на миокард. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность могут вызывать изменения в сосудистом гомеостазе. Затем снижение уровня оксида азота и повышение уровня активных форм кислорода способствуют воспалению, приводящему к прогрессированию атеротромботического синдрома и дисфункции миокарда. Классификация, диагностика и лечение СН у пациентов с СД и без него остаются одинаковыми. До настоящего времени препараты, воздействующие на нейрогуморальные и метаболические пути, улучшали показатели смертности и заболеваемости при СН со сниженной фракцией выброса (СНсФВ). Таким образом, всем пациентам с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF) следует назначать медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями. В отличие от этого, препараты, модулирующие нейрогуморальную активность, не улучшили выживаемость у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия.

SUMMARY

CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS IN COMORBID CONDITIONS: DISTINCTIVE FEATURES OF DISEASE PATHOGENESIS

Kurbanov A.K., Rakhimov A.N., Makhmudov I.N., Djabbarova D.H., Abdullaeva M.I.

Tashkent State Medical University, Central Clinical Hospital No.1 Under the Administration of the President of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Cardiovascular diseases begin with risk factors such as diabetes mellitus (DM), progress to vasculopathy and myocardial dysfunction, and ultimately result in cardiovascular death. Diabetes is associated with a 2–4-fold increased risk of developing heart failure (HF). Moreover, patients with both HF and DM have a worse prognosis than patients without DM. Diabetes can cause myocardial ischemia through both micro- and macrovasculopathy and may also exert direct deleterious effects on the myocardium. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance can induce alterations in vascular homeostasis. Subsequently, reduced nitric oxide availability and increased levels of reactive oxygen species promote inflammation, leading to progression of atherothrombotic syndrome and myocardial dysfunction.

The classification, diagnosis, and treatment of HF remain the same in patients with and without DM. To date, therapies targeting neurohormonal and metabolic pathways have improved mortality and morbidity in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Therefore, all patients with HFrEF should receive guideline-directed medical therapy. In contrast, drugs modulating neurohormonal activity have not improved survival in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

Keywords: cardiovascular diseases, chronic heart failure, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, hyperinsulinemia, dyslipidemia.

ХУЛОСА

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ ВА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ КОМОРБИД ҲОЛАТЛАРИДА КАСАЛЛИК ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

Курбонов А.К., Рахимов А.Н., Махмудов И.Н., Джаббарова Д.Х., Абдуллаева М.И.

Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги 1-сонли марказий клиник шифохонаси, Тошкент, Ўзбекистон

Юрак-қон томир касалликлари одатда қандли диабет (ҚД) каби хавф омилларидан бошланади. Вақт ўтиши билан бу ҳолат қон томирлар шикастланишига (васкулопатия), миокард фаолиятининг бузилишига олиб келади ва охир-оқибат юрак-қон томир ўлими билан якунланиши мумкин. Қандли диабет юрак етишмовчилиги (ЮЕ) ривожланиш хавфини 2–4 баробар оширади. Шунингдек, қандли диабет бўлган юрак етишмовчилиги беморларида касаллик кечиши ва прогноз ушбу касаллик бўлмаган беморларга нисбатан анча оғирроқ бўлади. Қандли диабет миокард ишемиясини ҳам микро-, ҳам макроваскулопатия орқали келтириб чиқаради ва шу билан бирга, юрак мушагига тўғридан-тўғри зарар етказиши. Гипергликемия, гиперинсулинемия ва инсулинга резистентлик қон томирларининг нормал гомеостазини бузади. Бу жараён азот оксиди ишлаб чиқарилиши камайиши ва реактив кислород шакллари кўпайишига олиб келади, натижада яллиғланиш кучаяди. Ушбу ўзгаришлар атеротромботик жараёнларнинг ривожланиши ва миокард дисфункциясини чуқурлаштиришга сабаб бўлади. Ҳозиргача нейрогумораль ва метаболик механизмларга таъсир этувчи дори воситалари чиқарилиш фракцияси пасайган юрак етишмовчилигида ўлим ва касалланиш кўрсаткичларини камайтиришда самарали экани исботланган. Шунинг учун бундай беморларга клиник тавсияларга мувофиқ тўлиқ медикаментоз терапия тайинланиши шарт.

Калит сўзлар: юрак-қон томир касалликлари, сурункали юрак етишмовчилиги, артериал гипертензия, семизлик, қандли диабет, инсулинга резистентлик, гиперинсулинемия, дислипидемия.

Қандли диабет жаҳон соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий ва тобора ортиб бораётган муаммо ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, 1980 йилда дунё бўйлаб қандли диабет билан касалланганлар сони 108 миллион нафарни ташкил этган бўлса, 2014 йилга келиб бу кўрсаткич 422 миллион нафарга етган. Шу даврда 18 ёш ва ундан катта аҳоли орасида қандли диабет тарқалиши 8,5 фоизни ташкил этган. Башоратларга кўра, 2035 йилга келиб дунё бўйлаб қандли диабет билан касалланганлар сони 592 миллион нафардан ошиб кетиши кутилмоқда. Ўлим кўрсаткичлари нуқтаи назаридан, 2016 йилда қандли диабет тўғридан-тўғри 1,6 миллион нафар инсоннинг вафотига сабаб бўлган.

Корея Республикасида 2020 йилда эълон қилинган қандли диабет бўйича қўлланмада, 30 ёш ва ундан катта аҳоли орасида диабет тарқалиши 13,8 фоизни ташкил этган бўлиб, бу тахминан 4,94 миллион нафар аҳолига тўғри келади. 65 ёш ва ундан катта аҳоли орасида эса мазкур кўрсаткич 27,6 фоизни ташкил этган. Қандли диабет билан оғриган беморларнинг 61,3 фоизиди ҳамроҳ артериал гипертония аниқланган, 65 ёш ва ундан катта диабетли беморлар орасида эса артериал гипертония тарқалиши 74,3 фоизга етган. Қандли диабет ва артериал гипертония юрак етишмовчилигининг мустақил хавф омиллари ҳисобланади, уларнинг бирга мавжудлиги эса юрак етишмовчилиги ривожланишининг кумулятив хавфини сезиларли даражада оширади.

Қандли диабет юрак-қон томир касалликлари континуумининг барча босқичларида касалликнинг ривожланиши ва прогрессиясига ҳисса қўшувчи муҳим хавф омиллари ҳисобланади. Юрак етишмовчилигининг бошқа хавф омилларига кекса ёш, қандли диабет давомийлигининг узоқлиги, ишемик юрак касаллиги, юқори тана массаси индекси ҳамда қон зардобиди креатинин даражасининг ошиши киради. Шу сабабли бир нечта хавф омилларига эга беморлар юқори хавф гуруҳига киритилиб, алоҳида тиббий назоратни талаб қилади.

Юрак етишмовчилиги билан оғриган беморлар орасида қандли диабет тарқалиши умумий аҳолига нисбатан 2–2,5 баробар юқори экани қайд этилган. Корея юрак етишмовчилиги реестри (KorHF, 1998–2003 йй.) маълумотларига кўра, қандли диабет тарқалиши 31 фоизни ташкил этган. Корея ўткир юрак етишмовчилиги реестрида (KorAHF, 2004–2009 йй.) эса мазкур кўрсаткич 36 фоизга етган. Ушбу натижалар Европада ўтказилган EuroHeart Failure Survey II тадқиқоти маълумотлари (33 %) билан мос келади, аммо АҚШдаги National Registry of Acute Decompensated Heart Failure (ADHERE) маълумотларига кўра қайд этилган кўрсаткичдан (44 %) паст ҳисобланади. Шу билан бирга, Sub-Saharan Africa Survey of Heart Failure (THESUS-HF) реестри маълумотларига кўра, Африка минтақасида юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларнинг фақат 11 фоизиди қандли диабет аниқланган.

Қандли диабет СЮЕ келиб чиқиш хавфини 2–4 бараварга оширади. Framingham Heart Study тадқиқотида ҚД касаллиги эркакларда СЮЕ келиб чиқиш хавфини деярли 2 бараварга ва аёлларда эса 4 бараварга ошишини аниқлашган [9, 10]. Heart and Soul илмий тадқиқотида коронар артерия касаллиги бўлган беморларда ҚД касаллигининг мавжудлиги СЮЕ келиб чиқишини 3,3 баравар оширган [28]. Шунинг учун ҚД юрак-қон томир касалликларининг ҳар бир босқичида учраб, унинг ривожланишини кучайтирадиган муҳим хавф омили ҳисобланади. Гипергликемия, инсулинга резистентлик, гиперинсулинемия СЮЕ касаллиги ривожланишида алоҳида ўрин эгаллайди. Қандли диабет васкулопатия (микро- ва макроваскулопатия) орқали миокард ишемиясини келтириб чиқаради ва бевосита миокард (юрак миоситлари ва интерцетциал) зарарлайди.

Гипергликемиянинг узоқ вақт таъсир қилиши васкулопатияга олиб келади. Олиб борилган кўпгина марказлашган тадқиқотлар глюкоза даражаси ва унинг зарарли таъсири ўртасида тўғри пропорционал боғлиқлик борлигини аниқлашган. «Glycemic continuum» тушунчаси орқали гипергликемиянинг салбий таъсирини, ҳаттоки, қон таркибидаги қанд миқдорининг ҚД диагностикаси чегарасидан паст бўлган даражаларда ҳам содир бўлишини таъқидлашган [40]. Микро ва макроваскулопатия диабет билан оғриган беморларда касаллик ва ўлимнинг асосий сабаблари ҳисобланади. Миокард перфузиясига келсак, ҚД макро ва макроваскулопатия орқали клиник ва субклиник ишемияга олиб келади, бу эса миокард дисфункциясига олиб келиб, касаллик кечишини оғирлаштиради [1].

Васкулопатия марказида эндотелиал ва қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг (ҚТСМХ) ўзгариши асосий роль ўйнайди. Оддий шароитларда эндотелий конституциявий равишда эндотелиал NO синтаза орқали нитрат оксиди (NO) ҳосил қилади [2, 9, 13]. NO қон томир силлиқ мушак ҳужайраларида гуанилациклаза фаоллашиши орқали вазодилатацияга олиб келади. Шунингдек, у қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг кўпайиши ва миграциясини ингибирлайди, шу билан атеросклеротик жараёнлар юзага келишини олдини олади [14, 31]. Аксинча, қон таркибида NO миқдорининг камайиши ядровий омил каппа В (NF-κB) фаоллашишига олиб келади, бу эса ўз навбатида, яллиғланишга омилларининг фаоллигини оширади; лейкоцитлар адгезия молекулларининг экспрессияси кучаяди; шунингдек, иммун тизим ҳужайраларида хемокинлар ва цитокинларнинг ишлаб чиқарилиши кучаяди [35]. Бу патологик жараёнлар натижасида моноцитлар ва қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг интима қаватида миграцияланиши ва макрофаг кўпик ҳужайралари шаклланишига кузатилади [14].

NOнинг қондаги миқдори унинг синтазаси ва деградацияси билан белгиланади. Унинг даражаси қон томирларининг соғлиғини ҳам акс эттиради. Қандли диабет, гипергликемия, эркин ёғ кислоталари ва инсулин резистентлиги бўлган беморларда реактив кислород турларининг кўпайиши (PKT) протеин киназа С ни фаоллаштиради, бу эса NO миқдорининг пасайишига [30, 31] ва эндотелиал дисфункцияга олиб келади [2, 14]. Эндотелиал ва қон томир силлиқ мушак ҳужайралари дисфункцияси туфайли қон томир гомеостазидаги бу ўзгаришлар яллиғланишга хос ва тромботик жараёнлар кечишини қўллаб-қувватлайдиган шароит яратиб, турли хилдаги оғир асоратларга олиб келади [5, 14].

Қандли диабет, гипергликемия, эркин ёғ кислоталари ва инсулин резистентлиги бўлган беморларда, капиллярлар даражасида эндотелиал ҳужайралардаги ғайритабiiй ҳужайралараро сигналларининг узатилиши, капилляр диаметрини пасайтиради ва вазоконстрикцион омилларнинг кўпайишига олиб келади [20, 35]. Қандли диабет, гипергликемия, эркин ёғ кислоталари ва инсулин резистентлиги бўлган беморларда 2 ой ичида капилляр тузилмаларда турли хилдаги ўзгаришларга олиб келиши, эпикардиял коронар артериялар стенози ривожланиши бошланиши кузатилади [2, 7]. МСда коронар қон айланишининг барча қисмлари зарарланади, жумладан эпикардиал коронар артериялар, артериолалар ва капиллярлар. Нормал ҳолатда соғлом миокард перфузияси эпикардиял коронар артерия ва чап қоринча (ЛВ) диастолик босим ўртасидаги босим градиентидан кейин ҳар бир юрак циклининг диастоласида содир бўлади; қон оқимининг тақсимланиши кейинчалик артериолалар ва капиллярлар томонидан тартибга солинадиган маҳаллий тўқималар алмашинувининг динамик эҳтиёжларига мос келади [21, 39]. СЮЕ билан оғриган беморларда миокард ҳужайраларида сурункали кислород етишмовчилиги бўлади, агар ушбу патологик жараёнга қандли диабет, гипергликемия, эркин ёғ кислоталари ва инсулин резистентлиги ҳолатлари қўшилса, эпикардиял коронар артериядаги торайиши янада тезлашади [9, 13, 16]. Бу жараёнларда фақат атеросклероз қон таъминоти етишмаслигининг асосий механизми деб ҳисобланмайди. Чунки кўплаб диабетли беморларда эпикардиял артерияларда сезиларли стенознинг «парадоксал» йўқлиги, уларнинг коронар томирларининг зарарланмаганини кўрсатмайди, шунингдек, ҚД касаллигида томирлар систематик тарзда зарарланади. Агар шу гуруҳдаги беморларда юкламали тестлар бажарилса, уларда сезиларли ишемик белгилар юзага келиб, ижобий юклама тест натижалари

аниқланади, бу каби ҳолатлар коронар микроваскулопатиянинг белгиларидан далолат беради [17, 21].

Юқоридаги беморларда коронар оқим захираси (КОЗ)нинг сезиларли даражада пасайиши аниқланган. Яъни коронар оқим захираси бу гиперемик ва дам олиш ҳолатидаги коронар оқим ўртасидаги фарқ нисбати бўлиб, ушбу захиранинг пасайиши коронар микроваскуляр дисфункцияни кўрсатади [15, 37]. Коронар оқим захираси ва миокард қон оқимининг пасайиши коронар артериялар стенози бўлмаган диабетли беморларда юрак ўлимининг ошишини тавсифлайди [9, 37].

ҚД билан касалланган одамларда коронар артерия зарарланиши гипертензия, клапан касалликлари каби бошқа юрак хавф омиллари бўлмаганида ҳам кузатилади. Бу эса ҚДнинг миокард ҳужайраларига, унинг тузилиши ва ишлашига бевосита патоген тарзда таъсир қилишини кўрсатади [1, 26]. Гипергликемия ҳолати организмда гликирлашнинг сўнгги маҳсулотларининг пайдо бўлишини кучайтиради. Худди, шунингдек, ортиқча миқдордаги глюкозанинг узоқ вақт давомида организмга таъсир қилишидан кейин глюкозаланган оқсиллар ёки липидлар шаклланишига олиб келади. Кучайтирилган гликирлашнинг сўнгги маҳсулотлари ҳужайрадан ташқари матрица оқсиллари билан ўзаро боғланиши, фиброзни кучайтириши ва миокард диастола даврининг бузилишига олиб келади [28]. Кучайтирилган гликирлашнинг сўнгги маҳсулотлари, шунингдек, гликирлашнинг якуний маҳсулотларга нисбатан рецепторларини фаоллаштириш орқали ҳужайра ичида шикастланиш омилларининг кўпайишига олиб келади, бу эса цитозолик реактив кислород турларининг ошишига ва ядровий омил каппа В (NF-κB) сигнал йўли орқали яллиғланиш жараёнларининг фаоллашишига олиб келади [29, 40].

Реактив кислород турлари митохондриялар мембраналарнинг ажралишини таъминлаб, юракнинг энергия самарадорлигини камайтиришига олиб келади [60]. Митохондрияларда биоэнергетиканинг бузилиши натижасида насос каналларнинг бузилиши юзага келади, бу эса СЮЕ касаллиги бор беморларда кузатиладиган электролитлар бузилишини кучайтиради ва айниқса ҳужайра ичидаги кальций алмашинувининг бузилишига олиб келади. Саркоэндоплазматик ретикулум кальцийни АТФаз (SERCA)-2 орқали саркоплазматик ретикулумга қайтариб олиш энергияга боғлиқ жараён бўлиб, митохондрияларда биоэнергетиканинг бузилиши натижасида юракнинг ҳам систолик, ҳам диастолик функциялари бузилади [9, 31]. Глюкоза толерантликнинг бузилиши юрак миоцитлари томонидан ёғ кислоталарининг сўрилишини кучайтиради ва митохондриялар оксидланиш қобилятидан ошиб кетишига олиб келади, бунинг натижасида кардиомиоцитларда липидларнинг ҳаддан ташқари кўп йиғилиб қолиши ҳамда липотоксик метаболитлар ва реактив кислород турларининг кўп миқдорда ишлаб чиқарилишига олиб келади [30, 33]. Бундан ташқари СЮЕ бор беморларда ҚД касаллиги СЮЕ патогенезининг энг асосий нейрогуморал омил ренин-ангиотензин-альдостерон тизимига ҳам бевосита таъсир қилади. Ангиотенсин II (АТ-II) даражасининг ошиши вазоконстрикцияни келтириб чиқаради ва юракда кейинги юклама ҳажмини оширади ва ЧҚ гипертрофиясини кучайтиради. АТ-II, шунингдек, коллаген ишлаб чиқаришни, ҳужайрадан ташқари матрица оқсилнинг тўпланишини рағбатлантиради, бу эса миокарднинг систолик дисфункциясига олиб келади [32, 38].

Шундай қилиб, оксидланиш стресси, яллиғланиш, митохондриялар энергетиканинг бузилиши, ҳужайра ичидаги кальций алмашинувининг бузилиши ва нейрогуморал фаоллашувнинг кучайиши қандли диабет бор СЮЕ мавжуд беморлар кардиомиоцитларнинг ҳам структур, ҳам функционал зарарланиши билан яқунланади.

ЖССТ маълумотларига кўра 1975 йилдан бери бутун дунё бўйлаб семиришнинг тарқалиши қандли диабет билан параллел равишда уч баробар ошди [80]. 2016 йилда глобал миқёсда 1,9 миллиарддан ортиқ ёши катта одамлар ортиқча вазндан азият чеккан бўлса, ҳозирда ушбу кўрсаткич сезиларли даражада ўсиб 2,3 миллиарддан ошди. Семизлик билан оғриган одамларнинг 60 % дан кўпи ривожланган ва ривожланаётган мамлакатларга тўғри келади. Бугунги кунда Америка Қўшма Штатларида ҳар 3 та катта ёшли кишининг 2 тасида (69 %) ортиқча вазн ёки семириб кетиш ҳолатлари кузатилмоқда [25, 26]. Олимларнинг прогнозлари 2030 йилга келиб Қўшма Штатлардаги аҳолисининг қарийб 50 фоизи семириб кетишини тахмин қилмоқда. 2008 йилда қилинган дунёвий тенденцияларга мослаштирилган башоратларга кўра, 2030 йилга бориб 3,3 миллиард киши ортиқча вазнга эга бўлиб, семизликдан азият чекади. Семириб кетишга генетик ва эпигенетик омиллардан ташқари овқатланиш, экологик омиллар, жисмоний фаоллик ва атроф-муҳит токсинлари ҳам ушбу касалликнинг кўпайиб кетишига катта роль ўйнайди [25, 29]. Масалан, Америка Қўшма Штатлари ва бошқа sanoati ривожланган мамлакатларда семиришнинг ўсиши юқори даражада фруктоза сақловчи маккажўхори сиропи, маҳсулотлар орасида тўйинган ёғ кислоталарига эга ярим тайёр маҳсулотларнинг кўпайиши ва жисмоний фаолликнинг камайиши билан чамбарчас боғлиқ. Бундан ташқари, ҳомиладор аёллар томонидан юқори фруктозали маккажўхори сиропи диеталарини ис-

теъмол қилиниши улардан туғилган болаларнинг кейинги ҳаётида семириш ва улар билан боғлиқ бўлган кардиометаболик ва юрак-қон томир касалликларига (ЮҚТК) хос бола ирсиятининг ўзгариши кузатилмоқда [23, 28]. Бир гуруҳ олимларнинг таъкидлашича, семизлик ҳам қандли диабет сингари СЮЕ кечишини оғирлаштиради. Ушбу тадқиқотга кўра, семириш (ТВИ>30 кг/м²) бўлган беморларда СЮЕ ривожланиш хавфи икки бараварга ошади. Хусусан, семизлик бир нечта йўллар, биокимёвий, структур ва функционал механизмлар орқали СЮЕ хавфини оширади. Айниқса, ўртача ва оғир даражадаги семириш касаллиги мавжуд беморларда (ТВИ>35 кг/м²) бир нечта марказий гемодинамик аномалиялар кузатилади [26]. Хусусан, организмда ёғнинг ҳаддан ташқари тўпланиши марказий волеми ва юрак систолик функциясига кучли даражада таъсир қилади. Юракнинг ўнг томонда жойлашган бўлимларида гемодинамик ўзгаришлар яққол кўринади, шу жумладан ўпка артерияси, ўпка томирларининг қаршилиги, ўнг бўлмача босими ва ўпка капилляр босими одатда оғир даражадаги семизликда кўтарилади. Семизлик мавжуд бўлган беморларда уйқу апноэси билан боғлиқ гипоксемиянинг тез-тез кузатилиши ўнг юрак камераларининг зарарланишини кўрсатади [12, 32].

Семизлик юрак морфологиясига ҳам таъсир кўрсатади. Одатда якуний-диастолик ҳажмнинг ошиши (эксцентрик гипертрофия) билан боғлиқ бўлган ЧҚ массасининг ортиши нормал қон босимига эга бўлган семиз одамларда қайд этилган. Чап қоринча диастолик функцияси семизлик кузатилган беморларда одатда бузилади ва ЧҚ диастолик тўлдиришнинг бузилиши даражаси семириш оғирлик даражаси билан корреляцияланади. Бундан ташқари, ЧҚ систолик функцияси ҳам ушбу патологик жараёнларда зарарланмасдан қолмайди ва бу каби ҳолатларда СЮЕ мавжуд беморларда семизлик даражасига қараб юракнинг отиш функцияси пасаяди [13].

Виссерал семизликка кўшимча равишда, жигар, мушак ва юракни ўз ичига олган ёғсиз тўқималарда (эпикардиал ва перикард ёғини ўлчаш мумкин бўлган) эктопик ёғнинг тўпланиши кардиометаболик хавфнинг ортиши ва юракнинг структуравий анормалликлари билан корреляцияланади. Яқинда Русси ва бошқалар шуни кўрсатдики, перикардиал ёғ тўпланиши ЧҚ массаси билан мустақил равишда боғлиқ бўлиб, семиз беморларда ЧҚ медиал деворидаги стресс аномалиялари билан тескари корреляцион боғлиқ бўлиб, дилатацион кардиомиопатия билан оғирган беморларда юрак стеатози кузатилган. Семириб кетиш ва эктопик ёғ тўпланиши нейрогормонал ва метаболик касалликлар, жумладан цитокин ишлаб чиқаришдаги нуқсонлар, ренин-ангиотенсин-алдостерон тизими ва симпатик асаб тизимининг гиперактивлиги билан боғлиқ [25, 40]. Аслида, ёғ тўқимасини бир нечта биологик фаол адипокинларни ишлаб чиқарадиган эндокрин орган деб ҳисоблаш мумкин. Адипонектин ёғ тўқималарида ишлаб чиқариладиган энг кўп тарқалган адипокин бўлиб, у яллиғланишга қарши ва АМФ воситачилигидаги протеин киназ фосфорилланишини рағбатлантириш ва фаоллаштириш орқали инсулинни сезгирлаштирувчи таъсир кўрсатиши исботланган. Kadowaki ва бошқа олимларнинг таъкидлашларича семизлик ва қандли диабетда адипонектин ҳамда 1 ва 2-турдаги адипонектин рецепторлари даражасининг пасайиши билан боғлиқ бўлиб, МС билан оғирган беморларда инсулин сезгирлиги ва оксидланиш метаболизмининг бузилиши учун жавобгардир [9, 11]. Адипокин даражаси бир қанча антропометрик параметрлар, жумладан, ТВИ, бел айланаси ва виссерал ёғ бирикмаси билан корреляцион боғлиқлиги кузатилган. Хусусан, виссерал ёғнинг тўпланиши, лептин, резистин ва висфатин даражалари ўртасида ижобий корреляция, миокардни ҳимоя қиладиган адипокинлар, адипонектин ва грелин билан эса тескари корреляция борлиги кузатилган. Охирги пептид ичакда ҳосил бўлиб, бу оксидловчи метаболизмни яхшилаш, юрак адренергик фаоллигини пасайтириш ва ангиотензин 2-индукцияли юрак апоптози каби бир қанча механизмлар орқали юрак-қон томир касалликларидан ҳимоя қилиш вазифасини бажаради [14, 22].

Лептин эса аксинча, яллиғланиш ва реактив кислород турларини ишлаб чиқаришни рағбатлантиради, резистин семириб кетган беморларда инсулинга сезувчанлигини пасайтириб, метаболик синдромнинг кечишини кучайтириб, СЮЕ даражасини оғирлаштиради. Лептин даражалари СЮЕ даражасининг ошиши билан номувофиқ боғлиқ булгани кўп тадқиқотларда тасдиқланган, аммо ушбу биологик актив модданинг ТВИ нормал ҳолатга келганда, ва семизлик бартараф этилганда ушбу кўрсаткич аҳамиятини ёқотган. Шунга қарамай, Бобберт ва бошқа олимларнинг таъкидлашларича, резистин ва лептин даражалари беморларда прогнозга салбий таъсир кўрсатади ва ушбу кўрсаткичлар баланд бўлган семиз беморларда систолик юрак функцияси сезиларли даражада бузилганлиги аниқланган [12].

Ренин-ангиотензин тизимининг фаоллашуви МСда марказий роль ўйнайди, чунки у МСнинг кўплаб таркибий қисмлари учун ҳам фактор, ҳам нишон ҳисобланади. Юқорида айтиб ўтилгани сингари, РААТ фаоллашуви МСнинг кўплаб таркибий қисмлари учун нишон ҳисобланади, чунки Ангиотенсин 2 ўтмишдошларининг фаоллашуви кучайиши ва ангиотензин 2 фаоллигининг ошиши

ва ангиотензин 2 нинг 1 тип рецепторлари экспрессиясининг ошиши гипергликемия, ИР, қандли диабет ва семизликда ҳам кузатилади. Ўз навбатида, ангиотензин 2 даражасининг ошиши, оксидланиш стрессининг кучайиши туфайли инсулин рецепторларининг тирозин фосфорилланиши ва глюкозанинг фосфатидил-иноситол 3-киназининг тўпланишини блоклаши каби турли механизмлар орқали инсулин сигналўтиш йўлини бузади [9, 27, 31].

Юрак даражасида ангиотензин 2 фаоллигининг ошиши оксидловчи стрессни, асосан НАДФН-оксидаза ферменти фаоллиги, фиброз ва апоптознинг фаоллашиши орқали миокарднинг шикастланишига олиб келади. Қон томирлари даражасида семизлик кузатиладиган беморлардан ангиотензин 2 гипертрофияга учраган қон-томирлардан ортиқча миқдорда ишлаб чиқарилади. Семизликдаги адипоцитлар вазоконстрикцияни кучайтириш, адренергик фаолликни рағбатлантириш ва минералокортикоид гормонлар ишлаб чиқаришни кўпайтириш орқали МСда гипертензияга сезиларли ҳисса кўшиши бўйича бир неча тадқиқотлар амалга оширилган [31, 36]. Шунингдек, эндоканнабиноидлар тизимининг ғайритабиий фаоллашуви семириб кетган ва диабетга чалинган беморларда уларнинг миқдори сезиларли даражада ўзгарган бўлиб, уларда энг кенг тарқалган эндоканнабиноидлар анандамид ва 2-арахидоноглицерин даражаси қандли диабет ва семизлик мавжуд бўлмаган беморлар билан солиштирганда уларнинг миқдори ишонарли даражада кўтарилган эканлиги аниқланган. Экспериментал сичқонча моделида қандли диабет натижасида қўзғатилган кардиомиопатияда эндоканнабиноид концентрациясининг ошиши, рецепторларнинг экспрессияси билан боғлиқ бўлиб, оксидловчи стресс, яллиғланиш, фиброз ва апоптознинг кучайишига олиб келган. Қизиғи шундаки, диабетик сабаб бўлган ўзгаришларнинг кўпчилиги эндоканнабиноид рецепторлари 1 антагонистлари ёки каннабиноид рецепторларини генетик блоклаш орқали қайтарилиши мумкин. Худди шу экспериментал моделда эндоканнабиноидларнинг фаоллашиши ренин-ангиотенсин тизимининг фаоллашувига ёрдам берганлиги кузатилган ва бошқа экспериментал моделда ангиотенсин 1 рецепторлари ва эндоканнабиноид рецепторлари 1 ўртасида гетеромер ҳосил бўлиши ангиотенсин 2 таъсирининг кучайишига олиб келганлиги аниқланган [31].

Шундай қилиб, метаболик синдром, айниқса, ҚД 2 типи бутун дунё бўйлаб соғлиқни сақлаш тизими учун жиддий юк бўлиб, юрак етишмовчилиги зарарланган беморларда энг кўп учрайдиган юрак-қон томир асоратидир. Шу сабабли, қондаги қанд миқдорини назорат қилиш ҳамда энг яхши ва ҳар томонлама таъсир қиладиган фармакологик ёндашувни танлаш, СЮЕнинг олдини олиш ва прогнозини яхшилаш учун талаб қилинадиган энг муҳим ечим ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР

1. Гугова С.Р. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией в сочетании с различными нарушениями углеводного обмена / С.Р. Гугова, В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова // Евразийский кардиологический журнал. 2016. № 3. С. 173–174.
2. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. «Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом» Терапевтический архив. 2016. № 88(2). С. 64–70.
3. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., and Деева Т.А. «ПрогНОСтическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью» Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. № 6 С. 82–86.
4. Ефремова Е.В. Приверженность лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности / Е.В. Ефремова, М.В. Мензоров, И.А. Сабитов // Клиническая медицина. 2015. № 9. С. 20–24.
5. Желтышева Ж.А. Взаимосвязь метаболических и гормональных изменений с нарушениями сердечных функций у женщин пожилого возраста: автореф. дис. ... к.м.н. / Ж.А. Желтышева. – С-Пб., 2012. С. 26.
6. Какорин С.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2 типа / С.В. Какорин, И.А. Аверкова, А.М. Мкртумян // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2015. № 2(40). С. 52–60.
7. Крючкова И.В., and Адамчик А.С. «Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме» Российский кардиологический журнал. 2009. № 2. С. 44–48.
8. Крючкова И.В., Адамчик А.С. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. Российский кардиологический журнал. 2009. № 2. С. 44–48.

9. Латогуз С.И. Патогенетическая взаимосвязь дисфункции эндотелия с нарушениями липидного и углеводного обменов у больных ишемической болезнью сердца с нарушениями ритма сердца и сахарным диабетом / С.И. Латогуз, Ю.И. Латогуз // Актуальш проблеми сучасної медицини: Вюник українсько-медичної стоматологічної академії. 2015. № 3–2 (51). С. 145–148.
10. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 6. С. 212–213.
11. Остроумова О.Д. Метаболический синдром в практике врача: новые возможности коррекции / О.Д. Остроумова, А.А. Зыкова / Эндокринология. 2011. № 2. С. 34–39.
12. Ройтман Александр Польевич, Седова Н.А., and Годков М.А.. «Лабораторные показатели патологических изменений у больных хронической сердечной недостаточностью с метаболическим синдромом» Клиническая лабораторная диагностика. 2021. № 66(2). С. 75–79.
13. Слепухина Е.А., Давыдов С.И., Бочкарева О.И., and Бабаева А.Р. «Оценка диастолической функции левого желудочка и сосудистого ремоделирования у пациентов с метаболическим синдромом». Волгоградский научно-медицинский журнал. 2016. № 4. С. 33–14.
14. Стаценко М.Е. Значение нарушений углеводного и липидного обмена в развитии нарушений микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа / М.Е. Стаценко [и др.] // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 6. С. 439–444.
15. Arnlöv J., Ingelsson E., Sundström J., Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010 Jan 19. Vol. 121(2). P. 230–236.
16. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021 Mar. Vol. 42(3). P. 199–214. doi: 10.1055/a-1263-0898. Epub 2020 Oct 19.
17. Church T.S., LaMonte M.J., Barlow C.E., Blair S.N. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 10. Vol. 165(18). P. 2114–2120. doi: 10.1001/archinte.165.18.2114.
18. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12. Vol. 23(2). P. 786.
19. Frank N., Geor R.J., Bailey S.R., Durham A.E., Johnson P.J. American College of Veterinary Internal Medicine. Equine metabolic syndrome. *J Vet Intern Med*. 2010 May-Jun. Vol. 24(3). P. 467–475.
20. Gedela M., Khan M., Jonsson O. Heart Failure. *S D Med*. 2015 Sep. Vol. 68(9). P. 403–405, 407–409.
21. Han S., Wang C., Tong F., Li Y., Li Z., Sun Z., Sun Z. Triglyceride glucose index and its combination with the Get with the Guidelines-Heart Failure score in predicting the prognosis in patients with heart failure. *Front Nutr*. 2022 Sep 8. Vol. 9. P. 950338.
22. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., Deswal A., Drazner M.H., Dunlay S.M., Evers L.R., Fang J.C., Fedson S.E., Fonarow G.C., Hayek S.S., Hernandez A.F., Khazanie P., Kittleson M.M., Lee C.S., Link M.S., Milano C.A., Nwacheta L.C., Sandhu A.T., Stevenson L.W., Vardeny O., Vest A.R., Yancy C.W. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3. Vol. 145(18). e895-e1032.
23. Hoffman E.L., VonWald T., Hansen K. The metabolic syndrome. *S D Med*. 2015. Spec No. P. 24–28.
24. Hsu C.N., Hou C.Y., Hsu W.H., Tain Y.L. Early-Life Origins of Metabolic Syndrome: Mechanisms and Preventive Aspects. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 2. Vol. 22(21). P. 11872.
25. Ingelsson E., Sullivan L.M., Fox C.S., Murabito J.M., Benjamin E.J., Polak J.F., Meigs J.B., Keyes M.J., O'Donnell C.J., Wang T.J., D'Agostino R.B., Wolf P.A., Vasan R.S. Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals. *Circulation*. 2007 Jul 24. Vol. 116(4). P. 375–384.
26. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011 May 5. Vol. 9. P. 48.
27. Katsimardou A., Imprialos K., Stavropoulos K., Sachinidis A., Doumas M., Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020. Vol. 16(1). P. 12–18.
28. Lemieux I., Després J.P. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020 Nov 14. Vol. 12(11). P. 3501.
29. McAuley P.A., Sui X., Blair S.N. Letter by McAuley et al regarding article, «Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men». *Circulation*. 2010 Sep 14. Vol. 122(11). e455; author reply e457.

-
30. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018. Jan-Feb. Vol. 36(1). P. 14–20.
 31. Nafisa A., Gray S.G., Cao Y., Wang T., Xu S., Wattoo F.H., Barras M., Cohen N., Kamato D., Little P.J. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. *Pharmacol Ther.* 2018 Dec. Vol. 192. P. 150–162.
 32. Purwowiyoto S.L., Prawara A.S. Metabolic syndrome and heart failure: mechanism and management. *Med Pharm Rep.* 2021 Jan. Vol. 94(1). P. 15–21.
 33. Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug. Vol. 11(8). P. 215–225.
 34. Skrzypek A., Mostowik M., Szeliga M., Wilczyńska-Golonka M., Dębicka-Dąbrowska D, Nessler J. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem. *Folia Med Cracov.* 2018. Vol. 58(4). P. 47–56.
 35. Spatola L., Ferraro P.M., Gambaro G., Badalamenti S., Dauriz M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. *Metabolism.* 2018 Jun. Vol. 83. P. 225–233.
 36. Špinar J., Špinarová L., Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitr Lek.* 2018 Fall. Vol. 64(9). P. 834–838. English.
 37. Suadicani P., Hein H.O., von Eyben F.E., Gyntelberg F. Metabolic and lifestyle predictors of ischemic heart disease and all-cause mortality among normal weight, overweight, and obese men: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009 Apr. Vol. 7(2). P. 97–104.
 38. van der Meer P., Gaggin H.K., Dec G.W. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 4. Vol. 73(21). P. 2756–2768. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.478. PMID: 31146820.
 39. Voulgari C., Tentolouris N., Dilaveris P., Tousoulis D., Katsilambros N., Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 20. Vol. 58(13). P. 1343–1350. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.047. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 18. Vol. 58(17). P. 1832. PMID: 21920263.
 40. Zhou Y., Fu L., Sun J., Zhu Z., Xing Z., Zhou S., Tai S., Wang Y. Association Between Metabolic Syndrome and an Increased Risk of Hospitalization for Heart Failure in Population of HFpEF. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Sep 14. Vol. 8. P. 698117.
 41. Ziaeeian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jun. Vol. 13(6). P. 368–378.