

თერაპიის ეროვნული ცენტრი

(თერაპიის ს/კ ინსტიტუტი)

თამარ თალაკვაძე

აპოპტოზის ზოგიერთი კომპონენტი და ცილოვანი ცვლის მაჩვენებლები
გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში

14. 00. 05.-შინაგანი სნეულებანი

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მასპოვებლად

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

თბილისი, 2006 წელი

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი

საკითხის აქტუალობა

კვლევის მიზანი

კვლევის ამოცანები

მეცნიერული სიახლე

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

თავი I

ლიტერატურული მიმოხილვა

I.1 გულის უკმარისობის პათოგენეზის თანამედროვე ასპექტები:

ნეიროჰუმორალური და “ციტოკინური”

თეორია.

I.2 ციტოკინები და მათი როლი გულის დაავადების პათოგენეზში.

I.3 ცილის მეტაბოლიზმის დარღვევები გულის ქრონიკული

უკმარისობით ავადმყოფებში.

თავი II

მასალა და მეთოდები

თავი III

კლინიკური კვლევის შედეგები

III. 1 პროანთებითი ციტოკინების ზოგიერთი მაჩვენებელი

გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში.

III. 2 ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები სხვადასხვა ეტიოლოგიის და

ფუნქციური კლასის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში.

III. 3 “ცილოვანი სტატუსის” შეფასების კლინიკურ- ლაბორატორიული

მაჩვენებლები გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში.

თავი IV

კლინიკური კვლევის მონაცემების განხილვა

დასკვნები

პრაქტიკული რეკომენდაციები

ლიტერატურა

შესავალი

საკითხის აქტუალობა

გულის ქრონიკული უკმარისობის ძირითადი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის ევოლუცია ბოლომდე გარკვეული არ არის. პათოფიზიოლოგიური რეაქციების ასახსნელად მოწოდებულია სხვადასხვა კონცეფცია, რომელიც საფუძვლად უდევს გულის უკმარისობის (გუ) ფორმირებას და განსაზღვრავს მკურნალობის შემდგომ ტაქტიკას.

თუმცა ბოლო წლებში ჩატარებულმა კვლევებმა მნიშვნელოვანწილად განაპირობა გულის ქრონიკული უკმარისობის პათოგენეზური მექანიზმების გადახედვა. დაგროვილი კლინიკური ფაქტების ახსნა სულ უფრო რთულდება მხოლოდ ნეიროჰორმონების მომატებული აქტივობით.

არსებული ნეიროჰუმორალური მოდულატორებიდან არცერთი არ ახდენს იმ ჰორმონალური სისტემების სრულ ბლოკირებას, რომლებიც დაკავშირებული არიან გუ-ის აღმოცენებასა და პროგრესირებასთან. ისინი კარგავენ ეფექტურობას მეტნაკლებად ხანგრძლივი მიღებისას (აგფ-ის გამოყენებისას ე. წ. ალდოსტერონის სინთეზის გასხლტომის ფენომენი და β-ბლოკერის გამოყენებისას «მიჩვევის» განვითარება).

ამ ფაქტებს სხვა რეალური ახსნაც შეიძლება მოეძებნოს, რომ ნეიროჰორმონებთან ერთად დაავადების პათოგენეზში ცენტრალურ როლს ასრულებენ კიდევ სხვა (კერძოდ იმუნური) მექანიზმები, რომელთა მონაწილეობა გულის ქრონიკულ უკმარისობაში განსაზღვრავს ნეიროჰუმორალური თეორიის “არასრულ” კომპეტენტურობას.

არსებობს იმუნური სისტემის რამოდენიმე ურთიერთდაკავშირებული კომპონენტი, რომლებიც შეიძლება მონაწილეობდნენ გულის ქრონიკული უკმარისობის პათოგენეზში. მათ შორის მთავარია პროანთებითი ციტოკინები, ადჰეზიის მოლეკულები, აუტოანტიხეულები, აზოტის ოქსიდი და ენდოთელინი.

ციტოკინებს შეუძლიათ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციების მოდელირება, რომლებიც განაპირობებენ გულის ქრონიკული უკმარისობის ცენტრალურ და პერიფერიულ გამოვლინებებს. პროანთებითი ციტოკინების არასასურველ ეფექტებს წარმოადგენენ 1) უარყოფითი ინოტროპული მოქმედება, 2) გულის რემოდელირება-დრუების შეუქცევადი დილატაცია და კარდიომიოციტების ჰიპერტროფია, 3) ენდოთელიუმდამოკიდებული არტერიოლების დილატაციის დარღვევა, 4) კარდიომიოციტების აპოპტოზი, 5) პერიფერიული კუნთების უჯრედების აქტივაცია.

გუ-ის და ციტოკინების ექსპრესიის მომატებას შორის პათოგენეზური ურთიერთკავშირის ფაქტი დღეისათვის ეჭვს არ იწვევს, მაგრამ ღიაა საკითხი ამ კავშირის მიზეზ-შედეგობრივი ხასიათის შესახებ.

გუ ჩვეულებრივ ასოცირდება სისტოლური ფუნქციის (გუ გადიდებული გულით და შემცირებული განდევნის ფრაქციით) შემცირებასთან, მაგრამ ასევე შესაძლოა არსებობდეს შენახული

სისტოლური ფუნქციის (ნორმალური ზომის გული და ნორმასთან ახლო განდევნის ფრაქცია) პირობებშიც.

დარწმუნებით შეიძლება ითქვას, რომ გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა ჩვილები არასრულფასოვან ჩასუნთქვაზე, სისუსტეზე, ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის შემცირებაზე, რაც ახასიათებს დაავადების პროგრესირებას, მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია განივზოლიან მუსკულატურაში განვითარებული ცვლილებებით. სხვა სიტყვებით, მდგომარეობის სიმძიმე გულის ქრონიკული უკმარისობის პროგრესირებისას განპირობებულია არა მხოლოდ ჰემოდინამიკური ცვლილებებით. ლაბორატორიული მაჩვენებლები, აგრეთვე პროანთებითი ციტოკინების აქტივობის მომატება ადასტურებს ქრონიკული (ასეპტიური) ანთების განვითარებას გულის ქრონიკული უკმარისობისას. ანთების პროდუქტების ტოქსიური ზემოქმედების გარდა, ქსოვილოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევა, ნაწლავის კედლის ჰიპოქსია, რომელიც იწვევს მალაბსორბციას, ღვიძლის დეტოქსიკაციური ფუნქციის შემცირებას მოსდევს სისხლის შრატში საშუალო მოლეკულური მასის ნივთიერებათა (ფენოლი, შარდოვანა და სხვა) გაჩენა, ანუ ხდება ენდოტოქსიკოზის პოტენცირება, რაც აძლიერებს ორგანულ პათოლოგიას.

გუ-ის პათოგენეზის ახალი “ციტოკინური” მოდელი არ ეწინააღმდეგება საყოველთაოდ გავრცელებულ ნეიროჰუმორალურ თეორიას, არამედ ავსებს წარმოდგენას გულის ქრონიკული უკმარისობის განვითარებისა და პროგრესირების მექანიზმებზე.

ამასთან იგი აფართოებს “თერაპიული ჩარევის ბაზას” და ქმნის დეკომპენსირებულ ავდმყოფთა მკურნალობის ეფექტურობის გაზრდის ახალ პერსპექტივებს.

კვლევის მიზანი

კვლევის მიზანის შეადგენდა TNF- α -ას და IL-6-ის აქტივობის შესწავლა სხვადასხვა ეტიოლოგიის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში დაავადების სიმძიმის და “ცილოვან-ენერგეტიკული” სტატუსის შესაფასებელ რიგ ბიოქიმიურ მაჩვენებლებთან ერთად. გუ-ის და ციტოკინების ექსპრესიის მომატებას შორის ურთიერთკავშირი ეჭვს არ იწვევს, მაგრამ ღიაა საკითხი ამ კავშირის მიზეზ-შედეგობრივი დამოკიდებულების შესახებ.

კვლევის ამოცანები

- TNF- α და IL-6-ის აქტივობის შესწავლა სხვადასხვა ეტიოლოგიის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში დაავადების სიმძიმის და “ცილოვან-ენერგეტიკული” სტატუსის გათვალისწინებით;
- პროტეინ- ენერგეტიკული მალნუტრიციის შესწავლა გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში:
 - ა) ცილოვანი სტატუსის მაჩვენებლები;
 - ბ) ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები;
 - გ) აპოპროტეინები, როგორც ლიპოპროტეიდების ფუნქციური ხარისხის შეფასების კრიტერიუმი გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში;

- “მეტაბოლური ადაპტაციის” ინდექსი--ორგანიზმის ადაპტაციური შესაძლებლობების შეფასების კრიტერიუმი.
- შესწავლილი პროანთებითი ციტოკინების და “ცილოვან-ენერგეტიკული” სტატუსის შეფასება გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში ეტიოლოგიის და ფუნქციური კლასის გათვალისწინებით.

მეცნიერული სიახლე

- ✚ ნაშრომში პირველად ქართულ პოპულაციაში შესწავლილი იქნა TNF- α და IL-6-ის კონცენტრაცია გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებთა სისხლში.
- ✚ სხვადასხვა ფკ-ის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფთა სისხლის შრატში პროანთებითი ციტოკინების სტატისტიკურად სარწმუნო ზრდა განხილულია “ცილოვან-ენერგეტიკული” სტატუსის რიგ ბიოქიმიურ მაჩვენებლებთან ერთად.
- ✚ გუ-ის დროს ნეიროჰორმონების დონის მნიშვნელოვანი მატების ფონზე ახალი სინდრომის გამოჩენა-კუნთოვანი მასის კარგვა, მეტაბოლური დარღვევები ჩვენი მონაცემებით ადასტურებს, რომ პათოლოგიური პროცესი გადადის ახალ მდგომარეობაში--ორგანოებისა და სისტემების რღვევის არაკონტროლირებად თვითრეგულირებად პროცესში.
- ✚ გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს ციტოკინების მომატების მიზეზებსა და მექანიზმებში მონაწილეობს ცილოვან-ენერგეტიკული მალნუტრიცია.

ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება

- ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულებას წარმოადგენს ის, რომ ჩვენი მონაცემებით გუ-ით პაციენტებში მდგომარეობის სიმძიმის შეფასების აღიარებულ მაჩვენებლებთან (T/A, EF%, კრეატინინის დონე) ერთად მნიშვნელოვანია რიგი კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების, მათ შორის ალბუმინის, IS, BMI, ფერიტინის, ლიპიდური პროფილის ანალიზი.
- გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში ლიპიდური სპექტრის სრულყოფილად შესაფასებლად აუცილებელია გამოკვლევის სქემაში ApoB-სა და ApoA1-ის ჩართვა. სასურველია LDL-ის განსაზღვრა პირდაპირი მეთოდით ამ ჯგუფის პაციენტებში.
- გუ-ით ავადმყოფებში ჰიპოლიპიდემიური თერაპიის დანიშვნის სასარგებლოდ გადაწყვეტილების მიღებისას სამიზნეს უნდა წარმოადგენდეს არა მხოლოდ (ჩვენი მონაცემებით გუ-ით ავადმყოფებში არა იმდენად) LDL-C შემცირება და HDL-C-ის მომატება, რამდენადაც მათი ფუნქციური ხარისხის (ApoB და ApoA1 ზემოქმედებით) გაუმჯობესება.
- გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში “ცილოვან-ენერგეტიკული” მალნუტრიციის არსებობა შეიძლება განვიხილოთ დამატებითი კვების (ენტერალური, პარენტერალური), როგორც ეფექტური სიმპტომური მკურნალობის ჩვენება.

თავი I

ლიტერატურული მიმოხილვა

I. 1 გულის უკმარისობის პათოგენეზის თანამედროვე ასპექტები: ნეიროჰუმორალური და “ციტოკინური” თეორია

გულის ქრონიკული უკმარისობის ძირითადი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის ევოლუცია ბოლომდე გარკვეული არ არის. პათოფიზიოლოგიური რეაქციების ასახსნელად მოწოდებულია სხვადასხვა კონცეფცია, რომელიც საფუძვლად უდევს გულის უკმარისობის (გუ) ფორმირებას და განსაზღვრავს მკურნალობის შემდგომ ტაქტიკას [137]. ერთ-ერთი მათგანია ე. წ. კარდიორენალური კონცეფცია, მოწოდებული XX საუკუნის 40-იან წლებში: გუ-ის განვითარებაში ძირითადი ადგილი ეთმობოდა თირკმლის მიერ ელექტროლიტებისა და წყლის შეკავებას გორგლების პერფუზიის დარღვევასთან ერთად. ამ კონცეფციის ფართო აღიარებამ განაპირობა კლინიკურ პრაქტიკაში შარდმდენების დანერგვა. 70-იან წლებში მეტ-ნაკლებად ცნობილი იყო ჰემოდინამიკური მოდელი, რომლის მიხედვით მიოკარდიუმის ტუმბოს ფუნქციის დეპრესია შერწყმული პერიფერიული სისხლმომარაგების დარღვევასთან პრედ- და პოსტდატვირთვის მახასიათებლების ზრდა, წარმოადგენს გუ-ის სინდრომის მანიფესტაციის უშუალო მიზეზს. ამასთან, მრავალრიცხოვანი კლინიკური პლაცებო--კონტოლირებადი რანდომიზირებული კვლევის მონაცემები მოწმობენ პირდაპირი ინოტროპული აგენტების (ამრინონი, მილრინონი, დობუტამინი და სხვა) არაკეთელსაიმედო გავლენასა და ვაზოდილატატორების

არაერთგვაროვან ეფექტზე მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციისას [138,139]. ნათელია, რომ გუ-ის პროგრესირება არ არის დაკავშირებული გულის ტუმბოს ფუნქციის მდგომარეობაზე. 80-იან წლებში გაჩნდა ახალი ნეიროჰუმორალური მოდელი, რომელიც დღესდღეობით ფართოდაა აღიარებული და დამტკიცებულია მრავალრიცხოვანი კონტროლირებადი კვლევების შედეგებით, რომლებიც მოწმობენ გუ-ით ავადმყოფების ცოცხლად გადარჩენის მაჩვენებლის ზრდას ანგიოტენზინგარდაქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორის [174,175,169,172,173] და ანგიოტენზინ-II რეცეპტორების ანტაგონისტებით მკურნალობისას [148].

ექვვარეშა, რომ ამ კონცეფციის გაჩენა განპირობებული იყო პათოფიზიოლოგიის და ბიოქიმიის მიღწევებით, კერძოდ სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობის დროს რენინ-ანგიოტენზინის, სიმპატოადრენალური, კინინური და პროსტაგლანდინური სისტემების როლის შესწავლით [60]. ამ მოდელის დახმარებით მიღებული იყო გულის და სისხლძარღვების პათოლოგიური რემოდელირების მიზეზების ახსნა, რომლებიც საფუძვლად უდევს გუ-ის ევოლუციას [7,61,100,118,122]. კლინიკური გამოკვლევების შედეგებმა აჩვენეს, რომ ავადმყოფის კლინიკური მდგომარეობა უმჯობესდება, კარდიოვასკულარული ცვლილებების რისკი მცირდება, ამასთან ანგიოტენზინკონვერტაზის ინჰიბიტორის და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენების მიუხედავად გუ განაგრძობს პროგრესირებას, თუმცა ნაკლები ინტენსივობით [4,122,96,136,157].

გუ გამოსავალია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მრავალი დაავადების, როგორც ანთებითი (მიოკარდიტი, დილატაციური კარდიომიოპათია), ისე არაანთებითი (გიდ, არტერიული ჰიპერტენზია, ჰიპერტროფიული და რესტრიქციული კარდიომიოპათია და სხვა) ბუნების [2,10]. განდევნის ფრაქციის დაქვეითება, რომელიც მჭიდროდაა

დაკავშირებული მარცხენა პარკუჭის მოცულობის გაზრდასთან-- წარმოადგენს ქრონიკული სისტემური დისფუნქციის ძირითად ნიშანს. დიასტოლური დისფუნქცია განიხილება, როგორც მოხუცებსა და არტერიული ჰიპერტენზიით ავადმყოფებში გუ-ის განვითარების მნიშვნელოვანი დამატებითი ფაქტორი [1,3,5,6,137,69,43,67,97].

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, გულის ქრონიკული უკმარისობის განვითარების მნიშვნელოვან პათოგენეზურ რგოლად ითვლებოდა რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის და სიმპატოადრენალური სისტემის ჰიპერაქტივაცია, თუმცა ბოლო წლებში ჩატარებულმა კვლევებმა მნიშვნელოვანწილად განაპირობა გულის ქრონიკული უკმარისობის პათოგენეზური მექანიზმების გადახედვა [159]. დაგროვილი კლინიკური ფაქტების ახსნა სულ უფრო რთულდება მხოლოდ ნეიროჰორმონების მომატებული აქტივობით. თუ გულის ქრონიკული უკმარისობის მთავარი მიზეზი და მამოძრავებელი ძალა ჭარბი ნეიროჰორმონების გავლენაა, მაშინ მათ ბლოკადას (მაგ; აგფ-ით) უნდა მივყავდეთ 100%-იან დადებით კლინიკურ შედეგებამდე. სინამდვილეში აგფ საშუალებას იძლევა შემცირდეს სიკვდილიანობის რისკი გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში საშუალოდ 23% [174]. SOLVD [175] კვლევის შედეგებიდით ცნობილია, რომ 4 წლის განმავლობაში ენალაპრილის მუდმივად მიღებისას, ავადმყოფებში მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციით და გუ-ის კლინიკური ნიშნებით, სიკვდილიანობის რისკი მცირდებოდა მხოლოდ საშუალოდ 16%-ით. პრეპარატის სარწმუნო ეფექტი ვლინდებოდა მხოლოდ მკურნალობის პირველი 18 თვის განმავლობაში, რის შემდეგაც 30 თვის მანძილზე განსხვავება საკვლევ და პლაცებო ჯგუფს შორის არ აღინიშნებოდა. ამ ფაქტებს- ნეიროჰუმორალური მოდულატორების 100%-იანი კლინიკური ეფექტის არ არსებობას და რამოდენიმე თვის განმავლობაში აგფ-ის სამკურნალო

ეფექტის თანდათანობით შემცირებას შეიძლება ჰქონდეს რამოდენიმე ახსნა:

პირველყოვლისა, არსებული ნეიროჰუმორალური მოდულატორებიდან არცერთი არ ახდენს იმ ჰორმონალური სისტემების სრულ ბლოკირებას, რომლებიც დაკავშირებული არიან გუ-ის აღმოცენებასა და პროგრესირებასთან [122,189,150].

მეორე, ნეიროჰუმორალური მოდულატორები კარგავენ ეფექტურობას მეტნაკლებად ხანგრძლივი მიღებისას (აგფ-ის გამოყენებისას ე. წ. ალდოსტერონის სინთეზის გასხლტომის ფენომენი და β ბლოკერის გამოყენებისას «მიჩვევის» განვითარება) [100,127].

ამ ფაქტებს სხვა რეალური ახსნაც შეიძლება მოეძებნოს, რომ ნეიროჰორმონებთან ერთად დაავადების პათოგენეზში ცენტრალურ როლს ასრულებენ კიდევ სხვა (კერძოდ იმუნური) მექანიზმები, რომელთა მონაწილეობა გულის ქრონიკულ უკმარისობაში განსაზღვრავს ნეიროჰუმორალური თეორიის “არასრულ” კომპეტენტურობას.

ცნობილია, რომ ორგანიზმის იმუნური დაცვა მუშაობას იწყებს არა მხოლოდ ინფექციური აგრესიისას, არამედ რეაგირებს ნებისმიერ სტრესულ ზემოქმედებაზე, მათ შორისაა იშემია, ჰემოდინამიკური გადატვირთვა, ინტოქსიკაცია და სხვა. ანუ სწორედ ის ზემოქმედებანი, რომელნიც უშუალოდ არიან გულის უკმარისობის განვითარების მიზეზები [63,59].

არსებობს იმუნური სისტემის რამოდენიმე ურთიერთდაკავშირებული კომპონენტი, რომლებიც შეიძლება მონაწილეობდნენ გულის ქრონიკული უკმარისობის პათოგენეზში. მათ შორის მთავარია პროანთებითი ციტოკინები, ადჰეზიის მოლეკულები, აუტოანტისხეულები, აზოტის ოქსიდი და ენდოთელინი

[147,124,123,78,65]. გუ-ის იმუნური კვლევისას სულ უფრო დიდ ყურადღებას აქცევენ ჰემოკინებს–ცილას, რომელიც აინდუცირებს მონოციტების მიგრაციას მიოკარდში და ნეოპტერინის შოკურ ცილას, ოქსიდაციური სტრესის კომპონენტებს, რომელთა როლი გულის ქრონიკული უკმარისობის პათოგენეზში ბოლომდე გარკვეული არ არის [174,65].

ციტოკინები წარმოადგენენ უნივერსალურ ბიოლოგიურ კომუნიკაციურ სისტემას, რომლებიც სხვადასხვა ორგანოების და სისტემების დაავადებებს დროს არეგულირებენ ანთებით, იმუნურ, მეტაბოლურ პროცესებს. ციტოკინების სინთეზის ძირითადი ინდუქტორებია–ინფექციური, ტოქსიკური, მექანიკური, თერმული და სხვა პათოგენური ფაქტორები. პროდუცენტები–მაკროფაგები, მონოციტები, ლიმფოციტები. იშვიათად–ენდოთელიუმის, ეპითელიუმის უჯრედები და ფიბრობლასტები [36,93,101].

დღეისათვის გამოყოფილია ციტოკინების 2 ძირითადი ჯგუფი, რომლებიც მონაწილეობას იღებენ გუ-ის განვითარებაში: ვაზოკონსტრუქტორული ციტოკინები (ენდოთელინი1 და დიდი ენდოთელინი) და ვაზოდეპრესიული პროანთებითი ციტოკინები, რომელთაც მიეკუთვნება TNF- α , IL-1, IL-6 და IL-8. დადგენილია, რომ პროანთებითი ციტოკინების ჰიპერექსპრესია ასოცირდება მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის დარღვევასთან, აგრეთვე ფილტვების შემუშებასა და სხვადასხვა დაავადებების შედეგად კარდიომიოპათიების განვითარებასთან. არაანთებით ციტოკინებს (ფლეოტროპოლი მედიატორები) შეუძლიათ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციების მოდელირება, რომლებიც განაპირობებენ გულის ქრონიკული უკმარისობის ცენტრალურ და პერიფერიულ გამოვლინებებს. პროანთებითი ციტოკინების არასასურველ ეფექტებს წარმოადგენენ 1) უარყოფითი ინოტროპული მოქმედება [148], 2) გულის

რემოდელირება-ღრუბის შეუქცევადი დილატაცია და კარდიომიოციტების ჰიპერტროფია [190], 3) ენდოთელიუმდამოკიდებული არტერიოლების დილატაციის დარღვევა [19], 4) კარდიომიოციტების აპოპტოზი, 5) პერიფერიული კუნთების უჯრედების აქტივაცია [117].

გუ-ის და ციტოკინების ექსპრესიის მომატებას შორის პათოგენეზური ურთიერთკავშირის ფაქტი დღეისათვის ეჭვს არ იწვევს, მაგრამ ღიაა საკითხი ამ კავშირის მიზეზ-შედეგობრივი ხასიათის შესახებ.

გუ-ისთვის დამახასიათებელი შეგუბების გაძლიერება და პერიფერიული ქსოვილების და თვით მიოკარდის მზარდი ჰიპოქსია, სავსებით შესაძლებელია გახდეს იმუნური სისტემის აქტივაციის–TNF- α და სხვა ციტოკინების მომატების პირველადი მიზეზი. მოვლენათა ამგვარი “თანამიმდევრობა” არაპირდაპირი დადასტურებაა TNF- α -ს დონესა და გულის ქრონიკული უკმარისობის სიმძიმეს შორის არსებული პირდაპირპროპორციული დამოკიდებულების: რაც უფრო მაღალია გუ-ის ფუნქციური კლასი, მით უფრო გამოხატულია იმუნური სისტემის რეაქცია და მაღალია ციტოკინების დონე და პირიქით: ჰიპოქსიის ხარისხის შემცირება ამცირებს იმუნური პასუხის აქტივობას [154,180,51,119].

ანთების არარებობისას გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში იმუნიტეტის აქტივაციის ძირითადი მიზეზი რჩება გაურკვეველ საკითხად. არსებობს სამი ჰიპოთეზა, რომელიც ხსნის ციტოკინების დონის მომატების მიზეზებსა და მექანიზმს გულის ქრონიკული უკმარისობისას.

ერთერთია ე. წ. ციტოკინების მიოკარდიალური პროდუქცია. ცნობილია, რომ ჯანმრთელი გული არ «აწარმოებს» ციტოკინებს. თუმცა

ექსპერიმენტალური კვლევები გვიჩვენებს, რომ კარდიომიოციტებს უნარი აქვთ გამოიმუშაონ TNF- α , ამასთან «წარმოებული» ციტოკინების რაოდენობა იმყოფება პირდაპირ დამოკიდებულებაში მიოკარდიუმს კედლის დამაბვის დონესთან («დიასტოლური სტრესი») და მით მეტია, რაც უფრო მაღალია მარცხენა პარკუჭში საბოლოო დიასტოლური წნევის დონე [20]. ციტოკინების მიოკარდიული პროდუქცია ხსნის იმ პრეპარატების თერაპიულ ეფექტურობას, რომლებსაც შეუძლიათ შეამცირონ მიოკარდიუმის დიასტოლური დამაბვა გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში. ეს პრეპარატებია: საგულე გლიკოზიდები, შარდმდენები, ვაზოდilatატორები, აგვ. ამასთან, ეს ჰიპოთეზა ვერ ხსნის იმ საშუალებების ეფექტურობას, რომლებიც წარმატებით გამოიყენება გულის ქრონიკული უკმარისობისას, მაგრამ არ გააჩნიათ დიასტოლური სტრესის შემცირების უნარი მაგ: β -ბლოკერი. ამასთანავე, ძნელი წარმოსადგენია, რომ მხოლოდ «მიოკარდიული» ციტოკინების რაოდენობა საკმარისი იქნება პერიფერიულ ქსოვილებში და მუსკულატურაში სისტემური ცვლილებებისა (სხეულის მასის დაკარგვა, გახდომა), რომელიც დამახასიათებელია გულის ქრონიკული უკმარისობის მოგვიანებითი სტადიისათვის. ამიტომ სხვა ჰიპოთეზის თანახმად გუ-ის დროს პროანებითი ციტოკინების მნიშვნელოვან წყაროს წარმოადგენს-პერიფერიულ ქსოვილები და ჩონჩხის მუსკულატურა [185,186]. ციტოკინების ექსტრამიოკარდიული პროდუქცია სტიმულირდება ქსოვილოვანი ჰიპოქსიით, მიოკარდიუმის დაზიანების შედეგად აღმოცენებული თავისუფალი რადიკალების სიჭარბით და განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით. თავის მხრივ ციტოკინების სიჭარბე არღვევს პერიფერიული სისხლძარღვების ენდოთელიუმდამოკიდებულ რელაქსაციის მექანიზმს და კიდევ უფრო აძლიერებს ქსოვილოვან

ჰიპოქსიას და ჟანგვით პროცესებს: ასე იკეტება გუ-ის პათოგენეზს მორიგი «მანკიერი» წრე.

მესამე ჰიპოთეზის თანახმად გუ-ის ავადმყოფებში ციტოკინების დონის მომატების მიზეზი არის ბაქტერიული ენდოტოქსიკოზი, რომელნიც ორგანიზმში აღწევენ შემუშავებული ნაწლავის კედლის გავლის გზით [90]. ნაწლავებში ვენური შეგუბება, რომელიც გარდაუვალია მიოკარდიუმის დაზიანების და განდევნის ფრაქციის დაქვეითების დროს, ხელს უწყობს კედლის განვლადობის მომატებას ბაქტერიების დასან ტოქსინებისათვის, რომლებიც შეაღწევენ აღნიშნული გზით და ურთიერთმოქმედებენ CD14 იმუნოკომპეტენტური უჯრედების რეცეპტორთან და იწყება TNF- α და სხვა ციტოკინების სინთეზი [90,41] ეს ორიგინალური ჰიპოთეზა პირველად გამოთქვეს ANKER და თანაავტ. [41]. მათ გააჩნიათ არც თუ მცირე მტკიცებულებები. ასე მაგ: ნაჩვენები იყო, რომ გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში მონოციტებს, როგორც წესი გააჩნიათ ლიპოპოლისაქარიდისადმი მომატებული მგრძნობელობა, რომელებიც შედიან ბაქტერიის უჯრედული მემბრანის შემადგენლობაში [128]. გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფთა პლაზმაში ენდოტოქსინის კონცენტრაცია მით უფრო მაღალია, რაც მეტადაა გამოხატული ნაწლავების შემუშება [90], ამასთან შარდმდენების მიღება აქვეითებს როგორც ენდოტოქსინების დონეს ისე TNF- α -ს [127]. გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფში ენდოტოქსინის ნაწლავური წარმოშობა მტკიცდება იმ ფაქტით, რომ მისი კონცენტრაცია ღვიძლის ვენებში მნიშვნელოვნად მაღალია, ვიდრე მარცხენა პარკუჭსა და ფილტვის ვენებში [185]. მიუხედავად ამისა ამ ენდოტოქსიური ჰიპოთეზის ფარგლებში არ ჯდება ის ფაქტი, რომ ციტოკინების მომატებული რაოდენობა გულის ქრონიკულ უკმარისობით ავადმყოფში

აღინიშნება უკვე ამ დაავადების ადრეულ სტადიებზე, მაშინ როცა შეგუბებითი მოვლენები პერიფერიაზე (ნაწლავებში) ჯერ კიდევ გამოხატული არ არის [186]. პროანთებითი ციტოკინების მომატებული დონე პრაქტიკულად არ გვხვდება გულით ავადმყოფში, რომელიც ვითარდება ფილტვისმიერი ჰიპერტენზიის, კონსტრიქციული პერიკარდიტის და დიასტოლური დისფუნქციის ფონზე.

ამგვარად, არც ერთი ჰიპოთეზა სრულად არ სცემს პასუხს ყველა კითხვაზე, რომელიც დაკავშირებულია ციტოკინების მომატებული რაოდენობის მიზეზებსა და მექანიზმებზე. ნათელია, რომ გუ-ის დროს მიოკარდიუმის დაზიანება ღრუბის შემდგომი დილატაციით და გულის კედლების დაჭიმვის მომატებით, რომელსაც თან სდევს პერიფერიული ქსოვილების ჰიპოქსია და ამასთან გარდაუვალი შეგუბება ნაწლავებში მივყავართ ციტოკინების ყველა ძირითადი წყაროს აქტივიზაციისაკენ-კარდიომიოციტები, ჩონჩხის მუსკულატურა და იმუნოკომპეტენტური უჯრედები.

ამის შედეგია მოცირკულირე ციტოკინების კრიტიკულად მომატებული დონე, რომელთა უარყოფითი ეფექტები გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე კიდევ უფრო მეტად აზიანებენ მიოკარდიუმს. ასე იკვრება გუ-ის პათოგენეზის პათოლოგიური «ციტოკინური» რგოლი.

ამგვარად, პათოგენეზის «ციტოკინური» მოდელი არ ეწინააღმდეგება ნეიროჰუმორალურ თეორიას, არამედ ავსებს ჩვენს წარმოდგენას გულის ქრონიკული უკმარისობის განვითარების მექანიზმებზე [41].

I. 2. ციტოკინები და მათი როლი გულის დაავადების პათოგენეზში

ა) აპოპტოზის პროცესი - ინდუქტორები, ინჰიბიტორები და ფაზები

აპოპტოზი არის ევოლუციის პროცესში განვითარებული, მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური დანიშნულების მქონე პროცესი, რომელიც არეგულირებს უჯრედულ მასას, მრავალი ქსოვილის არქიტექტონიკას, მისი საშუალებით ხდება ორგანიზმისათვის არასასურველი უჯრედების (მაგ.: მუტანტური, ან ვირუსით დაავადებულის) მოცილება: აპოპტოზის პროცესში დმნ-ის ფრაგმენტაცია აფრთხილებს ორგანიზმს სხვა უჯრედებში გენეტიკური მასალის გადატანის შესახებ [16,22].

აპოპტოზის ფენომენი წარმოადგენს სხვადასხვა ფაქტორების ზემოქმედების შედეგს. ესენი შეიძლება იყოს არასპეციფიკური ფაქტორები, როგორცაა ტემპერატურა, ტოქსიური აგენტები, ოქსიდანტები, თავისუფალი რადიკალები, გამა და ულტრაიისფერი გამოსხივება, ბაქტერიული ტოქსინები და სხვადასხვა უჯრედშიდა მარეგულირებელი მექანიზმები. მნიშვნელობა აქვს სტიმულის დოზას–მაგ. ინტენსიური რადიაცია იწვევს ქსოვილის ნეკროზს, დაბალი დოზებით კი–აპოპტოზს [93,109].

კლინიცისტებისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს აპოპტოზის ძირითადი ინდუქტორების და ინჰიბიტორების განხილვას (ცხრილი 1) [13,58,87] .

ცხრილი 1. აპოპტოზის ძირითადი ინდუქტორები და ინჰიბიტორები

ძირითადი ინდუქტორები	ძირითადი ინჰიბიტორები
<p>TNF ოჯახი (FasL, TNFα)</p> <p>ნეიროტრანსმიტერები</p> <p>ზრდის ფაქტორის მოცილება</p> <p>Ca²⁺ იონები</p> <p>გლუკოკორტიკოიდები</p> <p>NO</p> <p>ანგიოტენზინი</p> <p>ატფ.</p> <p>კასპაზები</p> <p>ონკოგენი (c-myc)</p> <p>პროაპოპტოზული ცილები (Fas, p53)</p> <p>ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტები</p> <p>ოქსიდანტები</p> <p>თავისუფალი რადიკალები</p>	<p>ზრდის ფაქტორი</p> <p>ექსტრაცელულარული მატრიქსი</p> <p>ნეიტრალური ამონომჟავები</p> <p>ესტროგენები</p> <p>IL-9</p> <p>პროანთებითი ციტოკინები</p> <p>ანდროგენები</p> <p>Bcl-2</p>

აპოპტოზის პროცესი შეიძლება დავყოთ ორ ფაზად: (1) აპოპტოზური სიგნალების ფორმირება და გატარება, ანუ გადაწყვეტილების მიღების ფაზა; (2) უჯრედული სტრუქტურის დემონტაჟი - ეფექტორული ფაზა. პირველი ფაზის საწყისი ეტაპია - სიგნალის მიღება ინფორმაციის სახით, რომელიც უჯრედში ხვდება გარედან ან თვით უჯრედიდან. სიგნალს იღებს რეცეპტორი, გაივლის ანალიზს და შემდეგ გადაეცემა შუამავალ მოლეკულას-შედეგად ხდება განსაკუთრებული ფერმენტების (კასპაზები) აქტივაცია. აპოპტოზის ეფექტორული ფაზის ძირითად მონაწილეებს წარმოადგენენ ცისტეინური პროტეაზები. აპოპტოზისათვის, უჯრედის ფიზიოლოგიური პასუხისაგან განსხვავებით, დამახასიათებელია პროტეოლიზის შეუქცევადი რეაქციები, რომელიც კატალიზდება

სპეციფიური პროტეაზებით. ამ პროტეაზების ჯგუფს ეწოდება კასპაზები [19,93]. იგი ფუნქციონირებს როგორც სასიკვდილო სიგნალის მედიატორი. კასპაზები შლიან ცილებს, ე. წ. სამიზნე ცილებს, აპოპტოზისათვის დამახასიათებელი სახით—ასპარაგინის მჟავას განლაგების ადგილზე. დღეისათვის ადამიანში იდენტიფიცირებულია კასპაზების 14 სახეობა, რომლებიც თავიანთი ფუნქციონალური თავისებურებების მიხედვით შეიძლება დაიყოს სამ ჯგუფად: (1) ციტოკინების აქტივატორები (კასპაზები 1, 4, 5, 13) აქტივაციის; (2) მაინიცირებელი კასპაზები – ეფექტორული კასპაზების ინდუქტორები (კასპაზები 2, 8, 9, 10); (3) ეფექტორული კასპაზები—აპოპტოზის შემსრულებლები (კასპაზები 3, 6, 7) [93,18,164].

ეფექტორული კასპაზები იწყებენ პროტეოლიზური მოქმედების ჯაჭვს, რომლის მიზანს წარმოადგენს აპოპტოზური უჯრედების დემონტაჟი. კასპაზები წარმოადგენენ აპოპტოზის ძირითად აქტივატორებს [93,164,26]. თუმცა რიგ უჯრედულ სისტემებში აპოპტოზი შეიძლება მიმდინარეობდეს კასპაზების ინაქტივაციის ფონზე. ამ დროს აქტიურდება სხვა ეფექტორები, როგორცაა კალციუმით გააქტიურებული პროტეაზები (კალპეინი), ლიზოსომური პროტეაზები, ენდონუკლეაზები. მაგრამ აპოპტოზის რეალიზაციაში ამ ეფექტორების მნიშვნელობა უმნიშვნელოა და ატარებს უფრო ხშირად დამატებით კომპენსატორულ ხასიათს [18,188,160].

ამრიგად, აპოპტოზი ბიოქიმიური თვალთახედვით, შეიძლება განვიხილოთ როგორც უჯრედის კვდომა-ინდუცირებული კასპაზებით.

აპოპტოზის მარეგულირებელი სისტემის ძირითადი ამოცანაა ამყოფოს ეფექტორული კასპაზები არააქტიურ მდგომარეობაში, მაგრამ შესაბამისი ინდუქტორების უმნიშვნელო მოქმედებისას სწრაფად გადაიყვანოს აქტიურ მდგომარეობაში. ეფექტორული კასპაზების

ფუნქციას თავის თავზე იღებს კასპაზ-ინდუქტორები, რომელთა ძირითადი წარმომადგენელია კასპაზ 8 და კასპაზ 9. შესაბამისად გამოყოფენ წამყვან სასიგნალო გზების 2 ტიპს: (1) დნმ-ის დაზიანება, რადიაცია, ტოქსიური აგენტების ზემოქმედება, გლუკოკორტიკოიდების ზემოქმედება, ციტოკინური რეგულაციის შეწყვეტა, ტელომერების დონის კრიტიკულ ზღვრამდე შემცირება კასპაზ 9 აქტივაცია; (2) პროაპოპტოზური სიგნალები, აღმოცენებული «უჯრედული სიკვდილის» რეგიონის რეცეპტორების (მაგ. Fas-R, TNF-ღ) აქტივაციისას—კასპაზ 8 აქტივაციის გზა [45,116]. ვინაიდან პროგრამირებული უჯრედული სიკვდილი მონაწილეობს გულის გამტარი სისტემის: სინუსის და ატრიოვენტრიკულური კვანძის, ჰისის კონის პოსტნატალურ მორფოგენეზში, ვარაუდობენ, რომ აპოპტოზი საფუძვლად უნდა ედოს პაროქსიზმული არითმიების და გამტარობის დარღვევებს, ვოლფ-პარკინსონ-უაიტის სინდრომის განვითარებას [15,98,23,111]. პეისმეკერული უჯრედების აპოპტოზი შეიძლება მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს უეცარი კორონარული სიკვდილის განვითარებაში. უკანასკნელ წლებში ინტენსიურად იკვლევენ აპოპტოზის პროცესებს დილატაციური და იშემიური კარდიომიოპათიის [48,165], გიდ-ის [25,166,188], მარჯვენა პარკუჭის არითმოგენური დისპლაზიის [121,125], აორტოკორონარული შუნტირებისას ტრანსპლანტანტის მოცილების პათოგენეზში [58]. მრავალი მკვლევარი გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს აპოპტოზს ანიჭებს წამყვან როლს კარდიომიოციტების მასის დაკარგვის შედეგად განვითარებულ გულის სტრუქტურულ დეგრადაციაში [48,32,44,191].

რიგი კვლევებით დადგინა, რომ β -VAD-ფმკ, კასპაზების საერთო ინჰიბიტორს აქვს ვირთაგვების მიოკარდში რეპერფუზიის შემდგომი ინფარქტის ზონის შემცირების უნარი კარდიომიოციტების აპოპტოზის

ინჰიბირებით ინ ვივო [193,85]. რიგი კვლევები ადასტურებს კასპაზების მონაწილეობას ციტოქრომ C გამოთავისუფლებაში ჰიპოქსიისა და კარდიომიოციტების ინდუქციის პირობებში [68,99,105]. უჯრედული ელემენტების კარგვასთან ერთად ხდება აუტოიმუნური პროცესების აქტივაცია და მიოზინისა და β_1 -ადრენორეცეპტორების მიმართ ანტისხეულების წარმოქმნა. ვარაუდობენ, რომ აუტოიმუნური პროცესები ააქტივებენ ციტოკინებს (TNF- α , IL-6), რომლებიც რთავენ ანთებით რეაქციებს და იწვევენ მიოკარდის შემდგომი დაზიანების პროგრესირებას [29,33,58,95,108].

ბ) აპოპტოზის რეგულაციის მექანიზმები გუ-ის დროს

კარდიომიოციტები საბოლოოდ დეტერმინირებული უჯრედებია და ბუნებრივია მათი დაკარგვა მნიშვნელოვანწილად განაპირობებს დარჩენილი «ცოცხალი» მიოკარდის კუმშვადი უნარის დარღვევას. აქტივირდება კომპენსატორული მექანიზმები, მათ შორის უმთავრესია დარჩენილი კარდიომიოციტების ჰიპერტროფია. ეს ცვლილებები მცირე ადაპტაციური ხასიათისაა, რამდენადაც არსებობს ბიოლოგიური ზღვარი, რომელსაც მოსდევს ასეთი კარდიომიოციტის «პროგრამირებული» სიკვდილი, რაც გენების ექსპრესიის თანხლებით იწვევს გულის კუმშვადი ფუნქციის შემდგომ პროგრესულ დარღვევას [34].

მიოკარდში აპოპტოზის ტრიგერად გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს ითვლებიან ციტოკინები [27,36,52], კერძოდ TNF- α , რომლის გამომუშავება მონოციტებსა და მიოკარდის უჯრედებში მნიშვნელოვნად იზრდება მძიმე ცირკულაციური დარღვევებისას. TNF α -

ას, რომელიც იწვევს აპოპტოზის ინდუცირებას, ანიჭებენ თავისუფალი რადიკალების კასკადის წარმოქმნის სტიმულატორის როლს [115,133]. კარდიომიოპათიებისათვის დამახასიათებელი იმუნოლოგიური და აპოპტოზური რეაქციები აღწერილია აგრეთვე მიოკარდიუმის ათეროსკლეროზული დაზიანების დროსაც, რაც თავის მხრივ შეიძლება ასახავდეს მიოკარდიუმის გარდაქმნის პროცესების უნივერსალობას გულის ქრონიკული უკმარისობის განვითარებისას [34].

ნაჩვენები იყო TNF- α შექცევადი კარდიოდეპრესიული ზემოქმედება, ინ ვივო ლაბორატორიულ ცხოველებში [129,140] და ინ ვიტრო იზოლირებულ გულსა და პაპილარული კუნთის მოდელებზე, აგრეთვე კარდიომიოციტების კულტურაში [81,194]. TNF- α აქვს მიოკარდის ჰიპერტროფიის უნარი [195] ვირთაგვებში, რომლებშიც 2 კვირის მანძილზე შეყავდათ TNF- α დაბალი დოზები (შედარებადი გუ-ით ავადმყოფთა შრატში TNF- α დონესთან). ვითარდებოდა მიოკარდიუმის კუმშვადობის პროგრესირებადი შემცირება და გულის კუნთის რემოდელირება, რაც გამოიხატებოდა ფიბრილარული კოლაგენის დეგრადაციაში, კარდიომიოციტების ჰიპერტროფიასა და მარცხენა პარკუჭის სისქის შემცირებასა და დილატაციაში [55]. საინტერესოა, რომ თუ უარყოფითი ინოტროპული ეფექტი სრულად შექცევადი იყო, მიოკარდიუმის რემოდელირების ნიშნები რჩებოდა TNF- α ინფუზიის შეწყვეტის და TNF- α სპეციფიული ინჰიბიტორის შეყვანის შემდეგაც. ვარაუდობენ, რომ TNF- α მოქმედება მიოკარდის რემოდელირებაზე კავშირში უნდა იყოს მეტალოპროტეინაზების აქტივაციასთან, რომლებიც იწვევენ ფიბრალური კოლაგენური მატრიქსის რღვევას [72] და I ტიპის ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ექსპრესიას გულის ფიბრობლასტებზე [84,96]. თავებში TNF- α -ს ზომიერი ჰიპერსეკრეციით ვითარდება გულის ადამიანის დილატაციური კარდიომიოპათიასთან

მსგავსი პათოლოგია და ხასიათდება კარდიომიოციტების ჰიპერტროფიით, პარკუჭების დილატაციით, ინტერსტიციული ინფილტრაციით, ფიბროზით, კარდიომიოციტების აპოპტოზით, განდევნის ფრაქციის შემცირებით, β_1 -ადრენერგულ სტიმულაციაზე პასუხის შემცირებით, არტერიული ნატრიურული ფაქტორის ჰიპერსეკრეციით პარკუჭების ქსოვილში და ცხოველთა სიკვდილობის გაზრდით [57,114]. აღსანიშნავია, რომ ზემოაღნიშნულის განვითარება ხდებოდა გულის კუნთში მინიმალური ანთებითი ინფილტრაციის ფონზე. შესაბამისად, TNF- α -ს ლოკალური ჰიპერექსპრესიისათვის, რომელსაც მოსდევს მიოკარდის დისფუნქცია და რემოდელირება ანთებითი კომპონენტი არ წარმოადგენს აუცილებელ პირობას. ამ მონაცემებს შეიძლება განსაკუთრებული მნიშვნელობა ჰქონდეთ დილატაციური კარდიომიოპათიის დროს გუ-ის პათოგენეზური მექანიზმების განვითარების და პროგრესირებისას, რომლის დროსაც ხშირად ვლინდება მხოლოდ მინიმალური ანთებითი ინფილტრაცია.

დილატაციური კარდიომიოპათიით და გიდ გამოწვეული გუ ავადმყოფთა შრატში მატულობს TNF- α რაც უმრავლეს შემთხვევაში კორელირებს გუ ფუნქციურ კლასთან [36,53,126]. მკურნალობის ფონზე მისი კონცენტრაციის შემცირება კავშირშია კლინიკურ გაუმჯობესებასთან, მისი დონის მყარი მომატება კი – პაციენტთა სიცოცხლის ხანგრძლივობის შემცირებასთან [65,176].

TNF- α აძლიერებს ნეოპტერინის მეტაბოლური წინამორბედის წარმოქმნას, რომელიც მონაწილეობს NO წარმოქმნაში. ნეოპტერინს (ისევე როგორც TNF) აქვს უჯრედული აპოპტოზის ინდუცირების უნარი [36,17].

ამგვარად, ყველა მონაცემს, რომელიც ეხება TNF- α მონაწილეობას გუ-ის განვითარებასა და პროგრესირებაში, აქვს პრაქტიკული მნიშვნელობა ამ პათოლოგიის მკურნალობაში ახალი მიდგომების

შემუშავებასა და უკვე არსებული ფარმაკოლოგიური პრეპარატების მოქმედების მექანიზმის დასაზუსტებლად [37,65,145,143].

მკვლევართა უმეტესობა პროანთებითი ციტოკინების ექსპრესიას ანიჭებს არა დაქვემდებარებულ როლს, არამედ აყენებს მას გულის ქრონიკული უკმარისობის განვითარებასა და პროგრესირების პირველადი მიზეზების რიგში. ამ თეორიის არაპირდაპირი დადასტურებაა ამ პრეპარატების დადებითი შედეგები, რომლებსაც აქვთ ციტოკინების შემცირებისა და გულის ქრონიკული უკმარისობის კლინიკური მიმდინარეობის გაუმჯობესების უნარი. გულის ქრონიკული უკმარისობის პათოგენეზში ციტოკინების წამყვანი როლის პირდაპირი მტკიცებულებები მიღებულ იქნა Bozkurt, et al. [55] კლასიკურ ექსპერიმენტულ შრომაში სადაც TNF- α -ს ხანგრძლივი ინფუზია იწვევს არა მარტო გულის კუმშვადობის შემცირებას, არამედ ვირთაგვების გულის პარკუჭების შეუქცევად დილატაციას [39]. ამასთან არსებობს მონაცემები, რომ TNF- α -ს ზომიერი ექსპრესია ვირთაგვებისა და ადამიანის მიოკარდში შერწყმულია დეკომპენსირებული კარდიომიოპათიის კლასიკურ კლინიკურ და მორფოლოგიურ ნიშნებთან, რომელთაც ახლავთ გულის კუნთის მინიმალური ანთებითი ცვლილებები [180,55,57,119,130]. ეს უკანასკნელი ხაზს უსვამს ციტოკინების დამოუკიდებელ (ანთებისგან) როლს გულის ქრონიკული უკმარისობის პათოგენეზში, თუმცა ღია რჩება საკითხი სისხლის მიმოქცევის უკმარისობით ავადმყოფებში მის წყაროზე.

I. 3. ცილის მეტაბოლიზმის დარღვევები გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში.

ორგანიზმის უმნიშვნელოვანესი კომპონენტია ცილა, რომელსაც ემყარება მისი (ორგანიზმის) სტრუქტურა და ფუნქცია. ცხიმებისა და კარბონჰიდრატებისაგან განსხვავებით, ის არ ინახება რაიმე არაფუნქციონალური ფორმით და არ ელოდება გამოყენებას. ამ აზრით, ცილის მომატება ან შემცირება გამოხატავს ფუნქციის ექვივალენტურ მომატებას ან კარგვას და აქედან გამომდინარე პაციენტის ცილოვანი სტატუსის შეფასება შესაძლოა ძალიან მნიშვნელოვანი იყოს [149,183].

ცილის სტატუსის შეფასება შეიძლება ემყარებოდეს ანთროპომეტრულ, ბიოქიმიურ, კლინიკურ და დიეტის მონაცემებს [26]. ამასთან ყველა ამ მიდგომებს აქვს თავისი ეფექტურობა (არგუმენტები) და შეზღუდვები. ბიოქიმიურ მეთოდებს აქვს პოტენცია იყოს შეფასების ყველაზე ობიექტური და რაოდენობრივი მეთოდი [196].

ცილის სტატუსის ბიოქიმიური შეფასება ჩვეულებრივ ემყარება “2-კომპონენტთან” მოდელს: სომატური ცილის შეფასება და ვისცერალური ცილის სტატუსი. სხეულის სომატური პროტეინი ჩონჩხის კუნთშია. ვისცერული პროტეინი განიხილება როგორც შინაგანი ორგანოების (ღვიძლი, თირკმელი, პანკრეასი, გული და ა.შ.) შემადგენლობის პროტეინი, ერითროციტების, გრანულოციტების, ლიმფოციტების და აგრეთვე შრატის პროტეინები [83]. სომატური და ვისცერული ნაკადები შეიცავს მეტაბოლურად განკარგვად პროტეინის (ცნობილს, როგორც სხეულის უჯრედულ მასას), რომელიც შეიძლება აუცილებლობის შემთხვევაში

გამოყენებულ იქნას სხეულის სხვადასხვა საჭიროებისათვის. ცილის სომატური და ვისცერული ნაკადები მოიცავს სხეულის უჯრედულ მასის დაახლოებით 75% და 25% შესაბამისად [149]. ერთად ისინი შეიცავს დაახლოებით სხეულის საერთო ცილის 30% და 50% შესაბამისად [177]. დანარჩენი სხეულის ცილა არის უპირატესად კანსა და შემაერთებელ ქსოვილებში და ადვილად არ იცვლება სომატურ და ვისცერულ ნაკადებთან [149]. სხეულის ცილის განაწილება ამ ორ “ნაწილად” არის რამდენადმე თავისუფალი და ხელოვნური. თუმცა სომატური ნაწილი ჰომოგენურია, ცილის ვისცერული ნაკადი კი შედგება ასეულობით სხვადასხვა ცილისაგან და ისინი ასრულებენ სხვადასხვა სტრუქტურულ და ფუნქციურ (მოვალეობებს).

პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიცია შესაძლოა იყოს გარკვეული დაავადებების შედეგი. ცილის სტატუსის შეფასება პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის პრევენციის, დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ცენტრალური საკითხია. მისი მიზეზი შეიძლება იყოს პირველადი (არაადექვატური კვება) ან მეორადი (დაავადებები, რომლებსაც საფუძვლად უდევთ არასაკმარისი კვება, ნუტრიენტების არაადექვატური აბსორბცია და უტილიზაცია, კვებითი მოთხოვნების გაზრდა და ნუტრიენტთა კარგვის მომატება [177]. ჰოსპიტალიზებული პაციენტების ცილისა და ენერგეტიკული მოთხოვნა შეიძლება 2-ჯერ და მეტჯერ მაღალი იყოს ვიდრე ჯანმრთელების ჰიპერმეტაბოლიზმის გამო, რაც თან ახლავს მაგ: ტრავმას, ინფექციას, დამწვრობასა და ქირურგიული ჩარევის შემდგომ აღდგენას [92]. პროტეინ-ენერგეტიკულმა მალნუტრიციამ შეიძლება გამოიწვიოს კვაშიორკორი (ცილის დეფიციტის გამო), მარაზმი (უპირატესად ენერგეტიკული უკმარისობა), ან მარაზმული კვაშიორკორი (ქრონიკული ენერგეტიკული დეფიციტისა და მწვავე ან ქრონიკული ცილის დეფიციტის კომბინაცია [83].

ამჟამად არ არსებობს ერთი ცალკე აღებული ტესტი ან ბიოქიმიური ტესტების ჯგუფი, რომელიც რეკომენდირებულია როგორც რუტინული და საიმედო ინდიკატორი “ცილის სტატუსის” შესაფასებლად [196]. მოწოდებულია შეფასების მეთოდების კომპლექსი, რომელიც მოიცავს ანთროპომეტრულ გაზომვებს, ლაბორატორიულ, კლინიკურ და ფუნქციურ კვლევებს. ანთროპომეტრული მეთოდი--სხეულის მასის ინდექსის გამოთვლა, მხრის გარშემოწერილობის, ტრიცეპსის ცხიმოვანი ნაკეცის სისქის გაზომვა, სხეულის კომპონენტების (ცხიმოვანი და კუნთოვანი მასის) დადგენა. ლაბორატორიული მეთოდები ცილის ვისცერული ნაკადის შესაფასებლად: საერთო ცილა, ალბუმინი, ტრანსფერინი; ლიმფოციტების აბსოლუტური რიცხვი - იმუნური სისტემის შესაფასებლად; აზოტის ბალანსის კვლევა ცილოვანი მეტაბოლიზმის მიმართულების დასადგენად. კლინიკური მეთოდები - სხეულის წონის ცვლილებები 6 თვის განმავლობაში, დიეტის შეფასება, გასტროინტერსტინალური სიმპტომები, ფუნქციური შესაძლებლობები, დაავადების აქტივობა.

პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის შეფასების მნიშვნელოვანი ნაწილია ბიოქიმიური მაჩვენებლები. შრატის პროტეინებიდან ყველაზე ნაცნობი და ხელმისაწვდომი კლინიცისტებისათვის არის ალბუმინი. შრატის ალბუმინის დონე ითვლება ცილის სტატუსის გამოფიტვის ინდიკატორად. რამოდენიმე კვირის განმავლობაში მისი გაზომვის მაჩვენებლები კორელირებს პროტეინის სტატუსის შეფასების სხვა მაჩვენებელთან (მაგ: იმუნოკომპეტენტურობის მაჩვენებელთან) და რეაგირებს ცილის შევსებაზე. შრატის ალბუმინის დაბალი კონცენტრაცია კავშირშია ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების ავადობის და სიკვდილიანობის მომატებისთან [196,94,183]. შრატის ალბუმინის დონეს განაპირობებს რამოდენიმე ფაქტორი: სინთეზის დონე, მისი განაწილება სხეულში და კატაბოლიზმის დონე, გავლენა აქვს აგრეთვე სითხის დონეს

(კლებულობს, როცა სისხლის მოცულობა იზრდება გულის შეგუბებითი უკმარისობის ან თირკმლის უკმარისობისას, და პირიქით, დეჰიდრატაცია ამცირებს სისხლის მოცულობას და შედეგად იზრდება ალბუმინის დონე). სხეულის ალბუმინის დაახლოებით 60% სისხლის ნაკადის გარეთაა. როცა შრატში მისი დონე კლებულობს პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის ადრეულ ეტაპებზე, ეს ექსტრავასკულარული ალბუმინი გადადის სისხლის ნაკადში და ეხმარება შრატის ნორმალური კონცენტრაციის შენარჩუნებას ცილისა და ენერგეტიკული დეფიციტის მიუხედავად [196,92,49]. შწვავე-ფაზური რეაქტანტები ამცირებენ ალბუმინის, პრეალბუმინისა და ტრანსფერინის სინთეზს [92]. მიმედ ავადმყოფი პაციენტებისათვის ალბუმინის დანიშვნა მოქმედებს მისი, როგორც ცილის სტატუსის შეფასების ინდიკატორზე [50].

ცილა აპოფერიტინის შეკავშირებით რკინასთან იქმნება ფერიტინი, რომელიც სხეულში რკინის უმთავრესი მარაგის ფორმაა. რკინის მარაგის შემცირებისას ქსოვილებში და შრატში ფერიტინის კონცენტრაცია კლებულობს [153]. შრატის ფერიტინის გაზომვა რკინის დეფიციტის დადგენის ყველაზე მგრძნობიარე ტესტია, მისი შემცირება ხდება გაცილებით ადრე, ვიდრე მორფოლოგიური ცვლილებები ერითროციტებში და ვიდრე გამოვლინდება ანემია [153]. შრატის ფერიტინი იზრდება ანთების, ინფექციის, ზოგიერთი ქრონიკული დაავადების, ვირუსული ჰეპატიტისა და სხვა დროს.

ცნობილია, რომ ტრიგლიცერიდები ლიპიდური ტოლერანტობის საჭირო მაჩვენებელია სრულ პარენტერალურ კვებაზე მყოფ პაციენტებში. მისი მომატების მნიშვნელობა საყოველთაოდ ცნობილია რიგი დაავადებების დროს. ტრიგლიცერიდების დონის შემცირებას არ ანიჭებენ კლინიკურ მნიშვნელობას, გარდა მალნუტრიციის შემთხვევისა.

კუნთოვანი მასის ატროფია ამა თუ იმ ხარისხით უვითარდება გულის ქრონიკული უკმარისობით ყველა ავადმყოფს. კუნთების სისუსტე, დაღლილობა და ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის შემცირება-ესაა სიმტომები, რომელსაც აღწერს გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფთა უმრავლესობა [31]. ბუნებრივია, რომ ამ ჩივილების სიხშირე მატულობს ფუნქციური კლასის ზრდასთან ერთად და პიკს აღწევს IV ფუნქციური კლასით ავადმყოფებში.

გულის ქრონიკული უკმარისობის ტრადიციულ სამიზნე ორგანოებად ითვლებოდა გული, თირკმელი, თავის ტვინი. თუმცა შემცირებულ განდევნას, ანგიოტენზინ II-ის დონის მომატებას, რომელსაც მოსდევს ვაზოსპაზმი და იშემია, არ შეიძლება გავლენა არ ჰქონდეთ სხვა ორგანოებზე, მათ შორის წვრილ ნაწლავსა და განივზოლიან მუსკულატურაზე [12]. ალდოსტერონისა და ანგიოტენზინ II-ის მომატებას მოსდევს კოლაგენის სინთეზის მომატება. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ წვრილ ნაწლავში კოლაგენის დაგროვება და სისხლის მიმოქცევის დარღვევა ამცირებს მის ფუნქციონალურ აქტივობას და განაპირობებს მალაბსორბციის სინდრომის განვითარებას. მას თავის მხრივ მოსდევს ცილოვან-ენერგეტიკული მეტაბოლიზმის დარღვევა, რაც ამძიმებს გულის უკმარისობის კლინიკურ სურათს. იყო ცალკეული მცდელობები ცილების, ცხიმების და ნახშირწყლების შეწოვის რაოდენობრივი შეფასებისა წვრილ ნაწლავში განვითარებული დისტროფიულ ცვლილებებთან კავშირში. Арутюнов Г. П. и авт. [11] მიხედვით ნანახია კოლაგენის შედარებითი ფართობის სარწმუნო 31%-ზე მეტი მატება, განივზოლიან მუსკულატურაში 24%-ზე მეტი მატება III-IV ფუნქციური კლასის ავადმყოფებში. ნანახია ორგანოებში მჭიდრო კავშირი მორფოლოგიურ და ფუნქციურ ცვლილებებს შორის: III-IV ფუნქციურ კლასში ცხიმების შეწოვა შემცირებული იყო 25,5%, ცილების - 36,1%, ნახშირწყლების - 41,8%. ნწო-იანი ტესტის

შედეგები: შემცირება 40%-ით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. განივზოლიანი მუსკულატურის ფუნქციონალური არასრულფასოვნება (სისუსტე, ძალის შემცირება) განპირობებულია მისი მორფოლოგიური გადაწყობით და მასის შემცირებით. სხვა სიტყვებით, ავადმყოფის მდგომარეობის სიმძიმე გულის ქრონიკული დაავადებების პროგრესირებისას განპირობებულია არა მხოლოდ ჰემოდინამიკური ცვლილებებით, არამედ კუნთოვანი მასის შემცირებითაც [186,24]. თანამედროვე წარმოდგენებით--ეს არის ჰიპერკატაბოლოზმის განვითარების შედეგი, როცა კატაბოლოზმი აღემატება ანაბოლიზმის პროცესებს და იწვევს საკუთარი ცილოვანი სტრუქტურების (კუნთების) დაშლას. ჰიპერმეტაბოლიზმის კორექცია ნეიროენდოკრინული ბლოკადის გარდა უნდა გულისხმობდეს პლასტიური მასალის ცილების, ამინომჟავების აქტიურ შეყვანას განივზოლიანი მუსკულატურის დესტრუქციის კორექციის მიზნით [14,38].

ზოგიერთი ლაბორატორიული მაჩვენებლის (ედს, ნეიტროფილური ლეიკოციტოზი, ჩ-რეაქტიული ცილა) მომატება ადასტურებს ქრონიკული (ასეპტიკური) ანთების განვითარებას გულის ქრონიკული უკმარისობისას [151,86]. ეს ფაქტი დასტურდება რიგი ციტოკინების IL-6, IL-1, TNF- α მომატებით [23,66,118]. ასეპტიკური ანთების პროდუქტების უწყვეტი ტოქსიური ზემოქმედების გარდა, ნაწლავის ჰიპოქსია, რომელსაც მოსდევს მალაბსორბცია, ქსოვილოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევა, ღვიძლის დეტოქსიკაციური ფუნქციის შემცირება ხელს უწყობს სისხლის ნაკადში საშუალო მოლეკულური მასის ნივთიერებების ფენოლის, შარდოვანას და სხვ. გამოჩენას, ანუ ხდება ენდოტოქსიკოზის პოტენცირება. მრავალი მათგანი ახდენს ქსოვილებზე პირდაპირ ტოქსიურ ზემოქმედებას, აუარესებს მიკროცირკულაციას, რაც ამძიმებს ორგანულ პათოლოგიას. ვინაიდან ანთების მარკერებისა და ტოქსინების უმრავლესობა

ტრანსპორტირდება ალბუმინით, მისი რაოდენობა კი გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში შემცირებულია, ორგანიზმში ტოქსინების სიჭარბის დროს ალბუმინის სატრანსპორტო პოტენციალი არასაკმარისი ხდება [14].

1990 წელს Levine [118] პირველად აჩვენა, რომ TNF- α გულის მძიმე უკმარისობით (III-IV ფუნქციური კლასი) ავადმყოფებში მომატებულია. ამასთან იგი მეტადაა გამოხატული (>39 /მლ) პაციენტებში დეკომპენსაციის უფრო მძიმე კლინიკური გამოვლინებებით, კახექსიის მეტი ხარისხის დროს (სხეულის მასა-იდეალურის 82%) რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის აქტივობის მომატებისას. ამგვარად TNF- α -ს მომატებული დონე წარმოადგენს მასის კარგვის მარკერს [104,186,66,40]. შემდგომ შრომებში არაერთხელ დადასტურდა მჭიდრო კორელაციური კავშირი TNF- α , IL-1 β , IL-6-სა, კლინიკური გამოვლინებების სიმძიმის [47,112,176] და ნეიროჰუმორალური ფონის აქტივობას შორის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში [76,182,155]. ამგვარად, კორტიზოლის და ნორადრენალინის მაღალი დონე ხსნის კატაბოლიზმი/ანაბოლიზმი თანაფარდობის გადახრას კატაბოლიზმის მხარეს. ამასთან, ალდოსტერონის დონის დადასტურებულ სარწმუნო მომატებას გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში სჭირდება განსაკუთრებული ახსნა. დადგენილია, რომ ალდოსტერონს ფიბრობლასტებზე თავისი სპეციფიკური რეცეპტორების საშუალებით მიყვავართ კოლაგენის მნიშვნელოვანმატებასთან, რაც მნიშვნელოვანწილად განაპირობებს პოლიორგანულ ფუნქციურ უკმარისობას: წვრილ ნაწლავში მალაბსორბციის განვითარება, თირკმლის გორგლების დისფუნქცია, მიოკარდის და განივზოლიანი კუნთების დისფუნქცია.

განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი გულის ქრონიკული უკმარისობის სინდრომის ფორმირებაში არის “ციტოკინების” ხანგრძლივი ეფექტები,

რაც გამოიხატება მიოკარდის უჯრედგარეთა კოლაგენური მატრიქსის დაშლაში, პარკუჭების დილატაციასა და კარდიომიოციტების ჰიპერტროფიაში. როგორც რიგმა შრომებმა აჩვენა, ეს ცვლილებები ატარებს შეუქცევად ხასიათს [144,42] და კარდიომიოციტების ციტოკინინდუცირებული აპოპტოზის გაძლიერებასთან ერთად ხელს უწყობს გულის ქრონიკული უკმარისობის პროგრესირებას და ამ ავადმყოფთა პროგნოზის გაუარესებას. არსებობს მონაცემები, რომლებიც ადასტურებენ, რომ TNF- α -ას ხსნადი რეცეპტორის მაღალი კონცენტრაცია წარმოადგენს ამ ავადმყოფების ცუდი პროგნოზის ყველაზე მეტად დამოუკიდებელ პრედიქტორს, რომელიც თავისი სიზუსტით და სპეციფიურობით აღემატება ყველა დანარჩენ პროგნოზულ მარკერებს, ისეთ აღიარებულსაც კი, როგორცაა განდევნის ფრაქცია, ფუნქციური კლასი და დატვირთვის მაქსიმუმზე ჟანგბადის მოხმარება (VO_2 max) [161].

ამგვარად, ციტოკინებისა და ნეიროჰორმონების აქტივობის მომატება წარმოადგენს გულის ქრონიკული უკმარისობისას ცოცხლად გადარჩენის პრედიქტორს. ნეიროჰორმონების დონის მნიშვნელოვანი მატების ფონზე ახალი სინდრომის--სხეულის მასის კარგვა, მეტაბოლური დარღვევები--ადასტურებს, რომ პათოლოგიური პროცესი გადავიდა ახალ მდგომარეობაში--ორგანოებისა და სისტემების რღვევის არაკონტროლირებად, თვითრეგულირებად პროცესში.

თავი II

კვლევის მასალა

კვლევა ჩატარდა ავადმყოფებში, რომლებმაც 2004-2005 წლებში მომართა თერაპიის ეროვნულ ცენტრს. კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი იყო გულის ქრონიკული უკმარისობის II-III-IV ფუნქციური კლასის არსებობა ნიუ-იორკის გულის ასოციაციის (NYHA) მიხედვით. გამოკვლეული 95 პაციენტის საშუალო ასაკი იყო $61,3 \pm 2,4$ (18-დან 77წლამდე). მათგან 52 იყო მამაკაცი, 43-ქალი. კვლევაში ჩართულ პაციენტებში გულის ქრონიკული უკმარისობის მიზეზი 52,6%-ში იყო გულის იშემიური დაავადება. პაციენტების განაწილება ფუნქციური კლასის მიხედვით, აგრეთვე მათი დემოგრაფიული, კლინიკური და განსაზღვრული ლაბორატორიული მონაცემების საშუალო მონაცემები მოცემულია ცხრილ 2-ში.

ავადმყოფები იმყოფებოდნენ სტანდარტულ მედიკამენტოზურ მკურნალობაზე აგფ-ი (42%), ბეტა-ბლოკერი (34%); სპირონოლაქტონი (5%); შარდმდენი (68%); გლიკოზიდი (35%); კორდარონი (12%).

მკურნალობა ფიზრატებით ან სტატინებით საწყის პერიოდში არ ტარდებოდა.

კვლევაში არ იყვნენ ჩართული ავადმყოფები უახლოესი 3 თვის განმავლობაში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით, თირკმლის დეკომპენსირებული უკმარისობით (შრატის კრეატინინი ≥ 2 მგ%), თანმხლები ინფექციური დაავადებებით.

ყველა ავადმყოფს დიაგნოზის დასადგენად ჩატარებული აქვს სათანადო კლინიკურ--ინსტრუმენტული გამოკვლევები. ლაბორატორიული კვლევებისათვის სისხლის აღება ხდებოდა უზმოდ

(12სთ-იანი შიმშილის შემდეგ); შრატის მისაღებად სისხლს ვაცენტროფუგირებდით სტანდარტული მეთოდით, მიღებული კლინიკურ-დიაგნოსტიკურ ლაბორატორიებში. შრატი რუტინულ ლაბორატორიულ პარამეტრებზე ისაზღვრებოდა, ხანგრძლივად შესანახად ინახებოდა -- 20°C-ზე.

ბიოქიმიური პარამეტრების განსაზღვრის მეთოდები:

სისხლის შრატში ალბუმინი, საერთო ცილა, ბილირუბინი, გლუკოზა, შრატის რკინა, კრეატინინი, საერთო ქოლესტეროლი (TC), ტრიგლიცერიდები (TG), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტეროლი (HDL-C) კონცენტრაცია ისაზღვრებოდა ფოტომეტრულად ფერმენტული მეთოდით - BioSystems S. A. (ესპანეთი).

ApoB და ApoAI—ისაზღვრებოდა შესაბამისად ადამიანის ApoB და ApoA1 ანტისხეულებთან სისხლის შრატის პრეციპიტაციის რეაქციით; ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსის მიერ სხივის გაფანტვა პროპორციულია სათანადო აპოპროტეინის კონცენტრაციისა, რომელიც ისაზღვრებოდა ტურბოდიმეტრიულად.

ცხრილი 2 შესასწავლ ავადმყოფთა დემოგრაფიული და კლინიკურ--ლაბორატორიული დახასიათება.

საშუალო ასაკი	61.3 ± 2.4
სქესი (მამაკაცი/ქალი)	52 / 43
გუ-ის ფკ. (NYHA) II/III/IV	32 / 40 / 23
ეტიოლოგია (იმემიური / არაიმემიური)	50 / 45
სისტოლური არტ. წნევის საშ. მაჩვენებელი	125 ± 3.6
LVEF (%)	41.4 ± 6.2
BMI	27.0 ± 4.1
IS (იმუნური სტატუსი)	1545 ± 372
კრეატინინი(მკმოლ/ლ)	110.5 ± 18.2
ალბუმინი გ/ლ	34.5 ± 2.3
ცილა (გ%)	8.1 ± 2.2
გლუკოზა (მმოლ/ლ)	5,37 ± 1,3

ფერიტინი (პკმოლ/ლ)	59.2 ± 18.8
შრატის რკინა (მკმოლ/ლ)	20.8 ± 2.6
TC	194 ± 9.7
HDL- მგ%	42.7 ± 1.0
TG მგ%	114.9 ± 8.6
LDL-C მგ%	138.6 ± 9.6
VLDL მგ%	22.9 ± 1.7
IA	3.7 ± 0.2
TC/HDL-C	4.6 0 ± 0.3
Log (G/HDL-C)	0.5 ± 0.02
ApoB მგ%	105.1 ± 7.8
ApoA1 მგ%	102.2 ± 7.1
TNF-α (პკგ/მლ)	18.7 ± 2.1
IL-6 (პკგ/მლ)	6.5 ± 1.0
T3 (მკგ/დლ)	1.1 ± 0.8
T4 (მკგ/დლ)	8.7 ± 0.8
T3/T4	0.9 ± 0.8

იმუნოფერმენტული განსაზღვრის მეთოდები:

TNF-α და IL-6 განსაზღვრული იყო იმუნოფერმენტული (ELISA) რაოდენობითი მეთოდით (BenderMedSystems GmbH, Austria).

TNF-α განსაზღვრის პრინციპი: მიკროფოსოები დაფარულია პოლიკლონური ანტისხეულებით, ნიმუშში არსებული TNF-α უკავშირდებოდა აბსორბირებულ ანტისხეულებს, შემდგომში ბიოტინ-კონიუგირებული მონოკლონური ანტისხეულები უკავშირდებოდნენ ადრე (ნიმუშში არსებული TNF-α-თან წარმოქმნილი) წარმოქმნილ კომპლექსს. 2სთ-იანი ინკუბაციის და გარეცხვის შემდეგ შეჰყავდათ HRP, 1-სთ-იანი ინკუბაციის და გარეცხვის შემდეგ ვამატებდით სუბსტრატის ხსნარს, რომელიც რეაგირებდა HRP-თან და მიღებული ფერადი პროდუქტი პროპორციული იყო ნიმუშში TNF-α კონცენტრაციისა, რეაქციის დამთავრება ხდებოდა მჟავის დამატებით და აბსორბცია ისაზღვრებოდა 430 nm-ზე; გამომანგარიშება ხდებოდა სტანდარტული მრუდით, რომელიც ითვლებოდა სხვადასხვა კონცენტრაციის TNF-α 7 სტანდარტული ხსნარით (სურათი 1).

IL-6 განსაზღვრის პრინციპი: მიკროფოსოები დაფარულია მონოკლონური ანტისხეულებით, რომელსაც უკავშირდებოდა ნიმუშში არსებული IL-6, შემდგომში ამატებენ ბიოტინ-კონიუგირებული მონოკლონური ანტი IL-6 ანტისხეულებს, გარეცხვის და ინკუბაციის შემდეგ არეში შეჰყავთ სტრეფტოვიდინ-HRP, მიღებული ფერადი პროდუქტი პროპორციულია ნიმუშში IL-6 კონცენტრაციის. რეაქციის დამთავრება ხდებოდა მჟავის დამატებით და აბსორბცია ისაზღვრებოდა 430 nm-ზე; გამოანგარიშება ხდებოდა სტანდარტული მრუდით, რომლის ასაგებად გამოყენებული იქნა IL-6 7 სტანდარტული ხსნარი (სურათი 2).

ფერიტინი ისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული რაოდენობრივი მეთოდით. ნიმუშში არსებული ფერიტინი რეაგირებდა როგორც მიკროფოსოებზე იმობილიზირებულ ფერიტინის საწინააღმდეგო ანტისხეულებთან, ასევე თავის მონოკლონურ ფერიტინის საწინააღმდეგო ანტისხეულებთან დაკავშირებულ ფერმენტულ ხსნართან (sandwich reaction), ინკუბაციის, გარეცხვის და სუბსტრატის დამატების შემდეგ წარმოიქმნება ფერადი კომპლექსი; რეაქციის ტერმინაცია ხდება მჟავის დამატებით და ისინჯება 430 nm-ზე.

ტრიოდთირონინის განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული რაოდენობრივი მეთოდით, რომელშიც გამოყენებული იყო T₃ საწინააღმდეგო ანტისხეულები იმობილიზირებული მიკროფოსოებზე. სათანადო სტანდარტული პროცედურების და ფერმენტული რეაქციის შედეგად მჟავე არეში განვითარებული კომპლექსის ფერი ისაზღვრებოდა ფოტომეტრულად 450 nm-ზე.

თიროქსინის განსაზღვრა ხდებოდა იმუნოფერმენტული რაოდენობრივი მეთოდით, რომელშიც გამოყენებული იყო T₄ საწინააღმდეგო ანტისხეულები იმობილიზირებული მიკროფოსოებზე. სათანადო სტანდარტული პროცედურების და ფერმენტული რეაქციის

შედეგად მჟავე არეში განვითარებული კომპლექსის ფერი ისაზღვრებოდა ფოტომეტრულად 450 nm-ზე.

გამოთვლითი სიდიდეები:

დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტეროლი (LDL-C) ითვლებოდა $TC-(HDL-C+TG/5)$.

ათეროგენობის ინდექსის გამოთვლა ხდებოდა საყოველთაოდ მიღებული $TC/HDL-C$ მეთოდით, $(TC-HDL-C)/HDL-C$ კლიმოვით, ასევე ახალი ინდექსით $\log TG/HDL-C$.

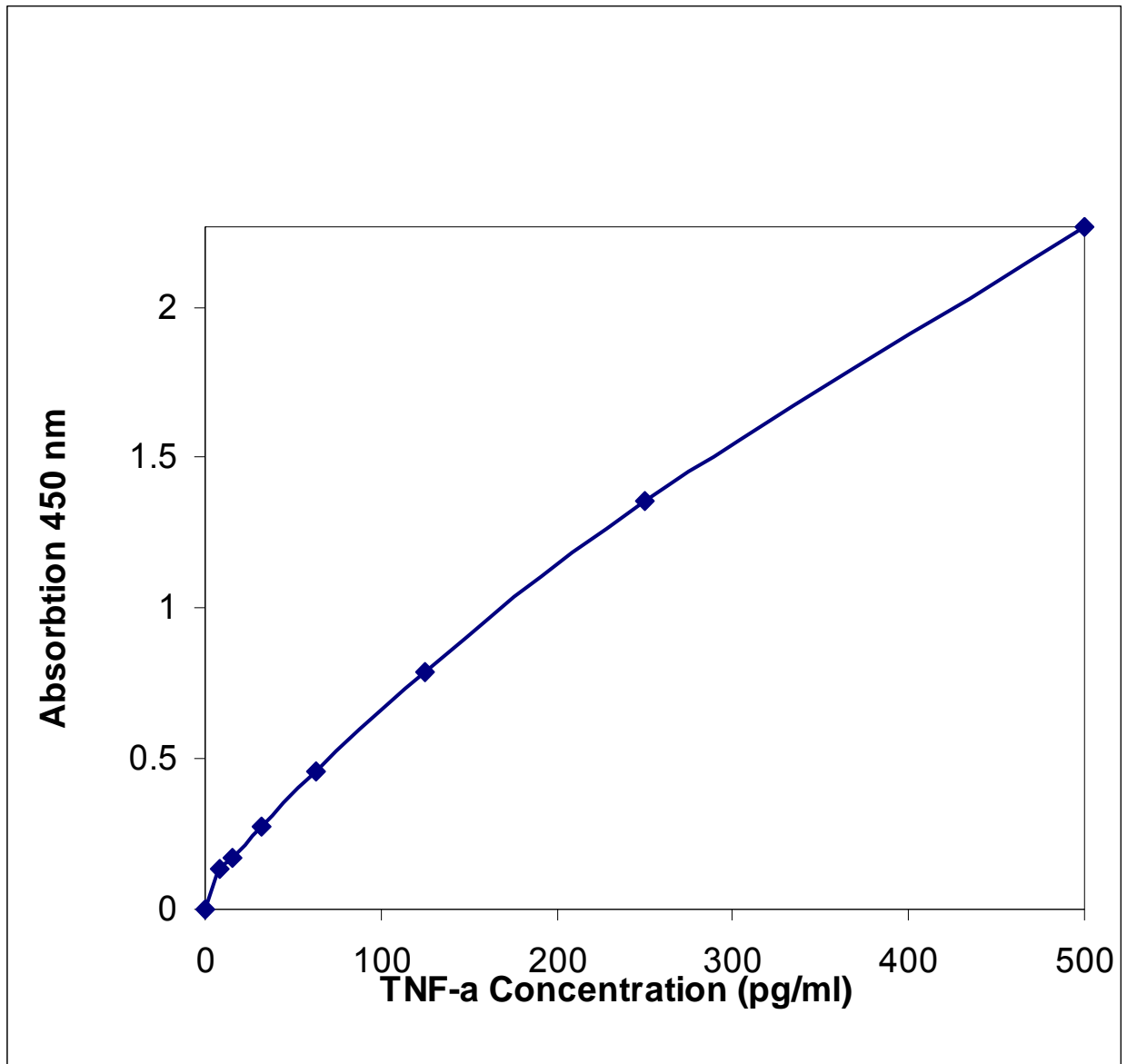
შრატის ათეროგენობის შესაფასებლად გამოითვლებოდა Apo-B/ApoAI ფარდობა.

სხეულის მასის ინდექსი ითვლებოდა $(BMI)-კგ/მ^2$.

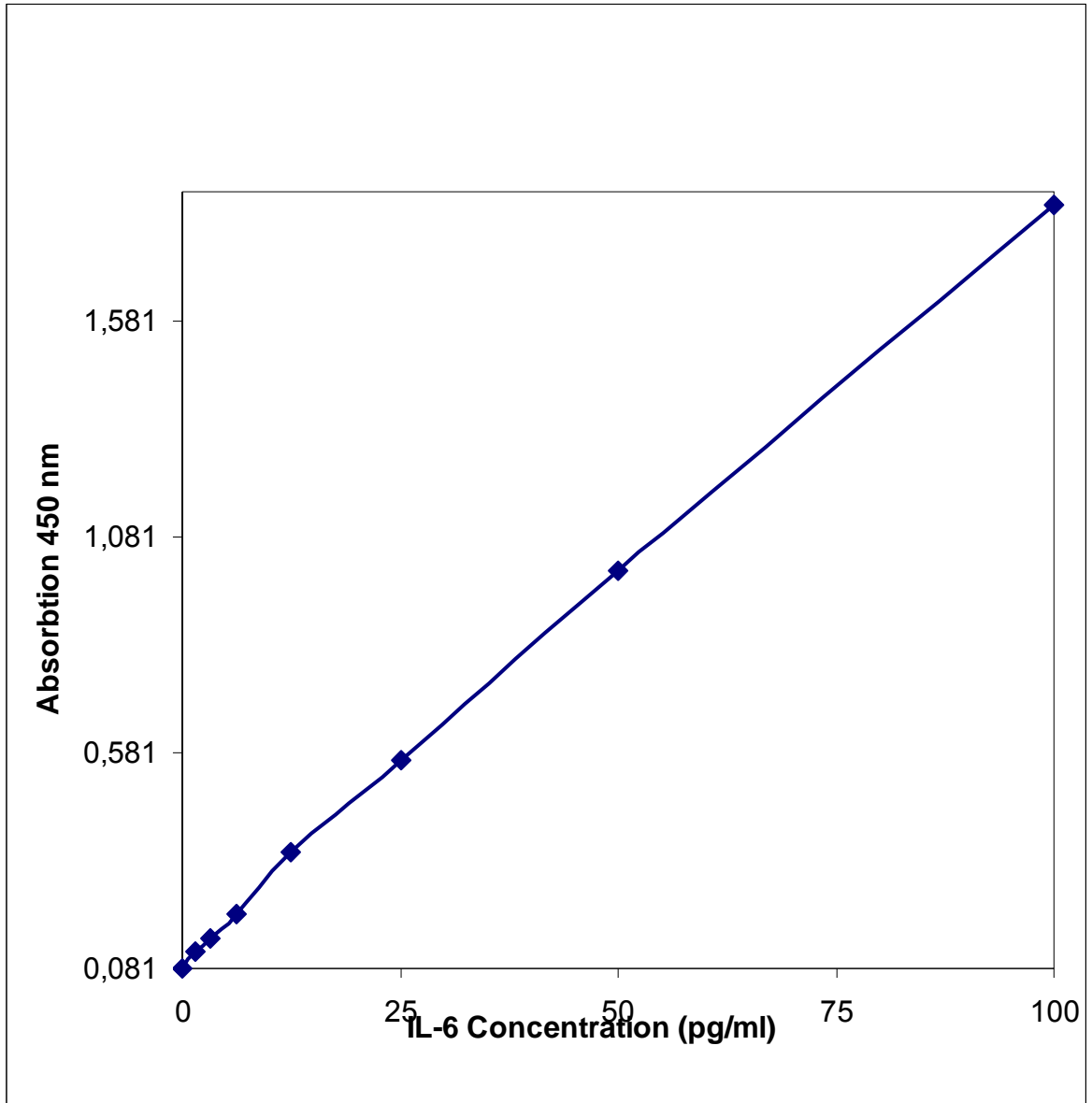
ლიმფოციტების აბსოლიტური რიცხვი (IS) გამოითვლებოდა ფორმულით $(\text{ლიმფოციტები}\% \times \text{ლეიკოციტები}) / 100$.

მეტაბოლური ადაპტაციის ინდექსი ითვლებოდა შრატში ტრიოდთირონინის (T_3) ფარდობით თიროქსინთან (T_4).

სურათი 1 TNF- α -ის სტანდარტული მრუდი



სურათი 2 IL-6-ის სტანდარტული მრუდი



III. კლინიკური კვლევის შედეგები

III. 1 პროანთებითი ციტოკინების ზოგიერთი მაჩვენებელი გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში ეტიოლოგიის და ფუნქციური კლასის გათვალისწინებით

გულის ქრონიკული უკმარისობის ძირითად მიზეზად ითვლება რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის და სიმპათიკო-ადრენალური სისტემის აქტივაცია. ამასთან ბოლო წლებში დაგროვდა ბევრი ფაქტი, რომელიც ადასტურებს, რომ მარცხენა პარკუჭის პათოლოგიური რემოდელირების პროგრესირება შეუძლებელია აიხსნას მხოლოდ ნეიროჰორმონების მომატებული აქტივობით. მრავალრიცხოვანი კვლევით დადგინდა პროანთებითი ციტოკინების, კერძოდ TNF- α , IL-1 და IL-6-ის მომატება გულის უკმარისობით (გუ) ავადმყოფთა სისხლის შრატში.

ამჟამად ცნობილია ასზე მეტი ციტოკინი, ამასთან გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების პათოგენეზში ყველაზე მეტი მნიშვნელობა ენიჭება IL-6 და TNF- α -ს. კვლევის ამ ნაწილის მიზანს შეადგენდა IL-6 და TNF- α -ს აქტივობის შესწავლა სხვადასხვა ეტიოლოგიის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში.

TNF- α -ს საშუალო მაჩვენებლებმა საკვლევ ავადმყოფთა ჯგუფში შეადგინა $(18.7 \pm 2.1$ პკგ/მლ) ,ამავე ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში $M \pm m$ -იყო (1.5 ± 0.4) . IL-6 საშუალო მაჩვენებლებმა საკვლევ ავადმყოფთა ჯგუფში შეადგინა $(6.5 \pm 1.0$ პკგ/მლ) პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში კი $M \pm m$ იყო $(1.9 \pm 2.6$ პკგ/მლ).

მიღებული მონაცემები გუ-ის ეტიოლოგიის და სიმძიმის მიხედვით მოცემულია ცხრილ 3-ში.

ცხრილი 3 TNF- α -ას და IL-6-ის კონცენტრაცია შესწავლილ ავადმყოფთა სისხლის შრატში გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის და ეტიოლოგიის მიხედვით

კლინიკურ- ლაბორატორიული მაჩვენებლები	II ფკ.	IIIფკ.	IVფკ.	იშემიური	არა იშემიური
TNF-α(პკგ/მლ)	11.8 \pm 2.2	18.0 \pm 4.0*	20.8 \pm 4.0***	20.5 \pm 4.8	17.3 \pm 1.7
IL-6(პკგ/მლ)	3.5 \pm 1.3	6.3 \pm 0.6***	10.6 \pm 1.6*****	6.0 \pm 0.8	5.8 \pm 0.9

p<0,05(*), p<0,01(*), p<0,0001(*****)**

როგორც ცხრილიდან ჩანს სარწმუნო სხვაობა არ იქნა ნანახი ამ მაჩვენებლების მიხედვით იშემიური და არაიშემიური გენეზის ავადმყოფებში (TNF α -20.5 \pm 4.8/17.3 \pm 1.7; IL-6-6.0 \pm 0.8/5.8 \pm 0.9 პკგ/მლ). ასევე ცხრილიდან ჩანს, რომ TNF α -ას კონცენტრაცია მატულობს ავადმყოფთა სისხლის შრატში დაავადების სიმძიმის მიხედვით II/III/IV ფკ-ში 11.8 \pm 2.2/6.3 \pm 0.6/10.6 \pm 1.6 პკგ/მლ. II ფკ სარწმუნოდ განსხვავდება III ფკ-გან (პ<0,05), ასევე ნანახი იქნა სარწმუნო განსხვავდება III და IV ფკ-ს შორის (პ<0,02). IL-6 II/III/IV ფკ-ში 3.5 \pm 1.3/6.3 \pm 0.6/10.6 \pm 1.6 პკგ/მლ-ია. II ფკ სარწმუნოდ განსხვავდება III ფკ-თან (p<0,02), ასევე სარწმუნოდ განსხვავდება III და IV ფკ. (p<0,001).

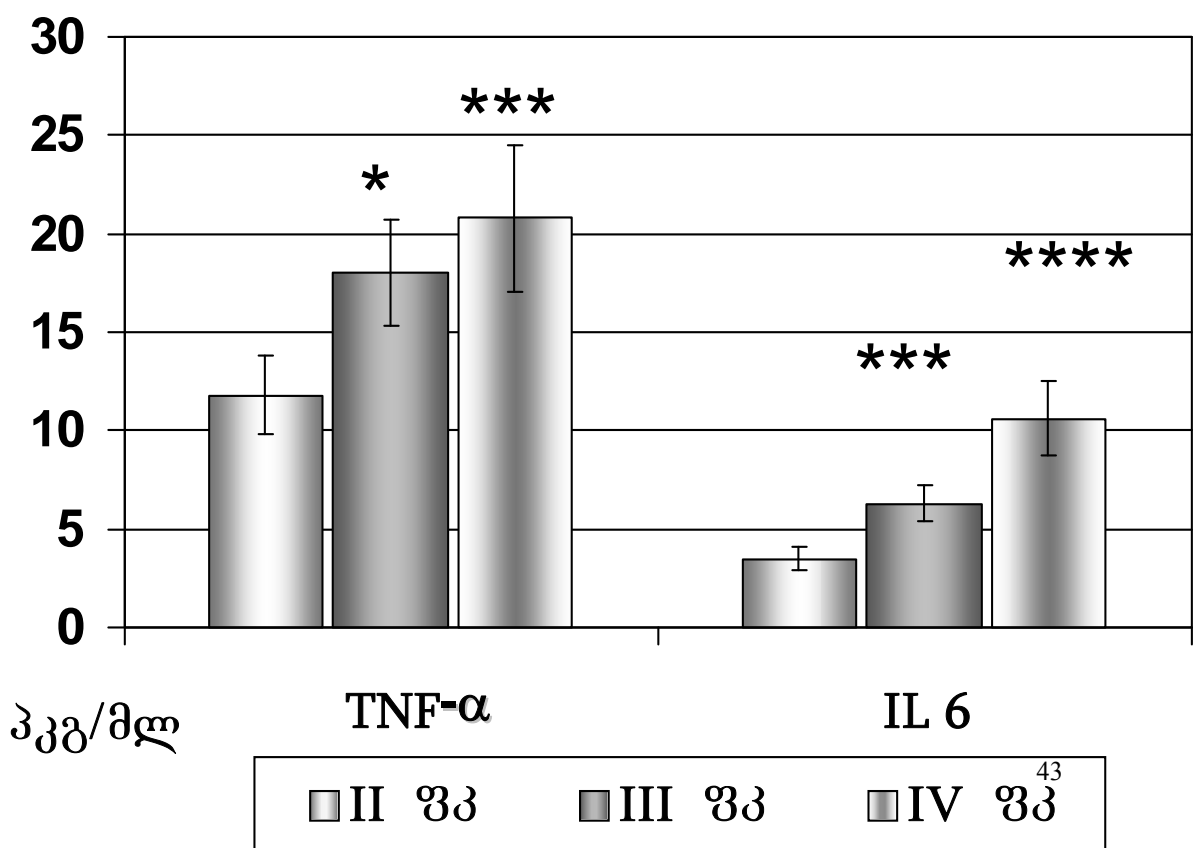
ჩვენს მიერ შესწავლილი ციტოკინების კონცენტრაცია გუ-ით ავადმყოფებში ეტიოლოგიის და ფუნქციური კლასის მიხედვით შეჯამებულია დიაგრამებში.

დიაგრამა 1-დან ჩანს, რომ რაც უფრო მაღალია გუ-ის ფუნქციური კლასი, მით უფრო მაღალია ციტოკინების დონე. როგორც დიაგრამიდან

ჩანს, განსხვავება ფკ-ს მიხედვით ორივე ციტოკინისათვის სტატისტიკურად სარწმუნოა. ამასთან, ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში აღნიშნული მაჩვენებლების მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ არის ნანახი იშემიური და არაიშემიური გენეზის გუ-ით ავადმყოფებში (დიაგრამა 2).

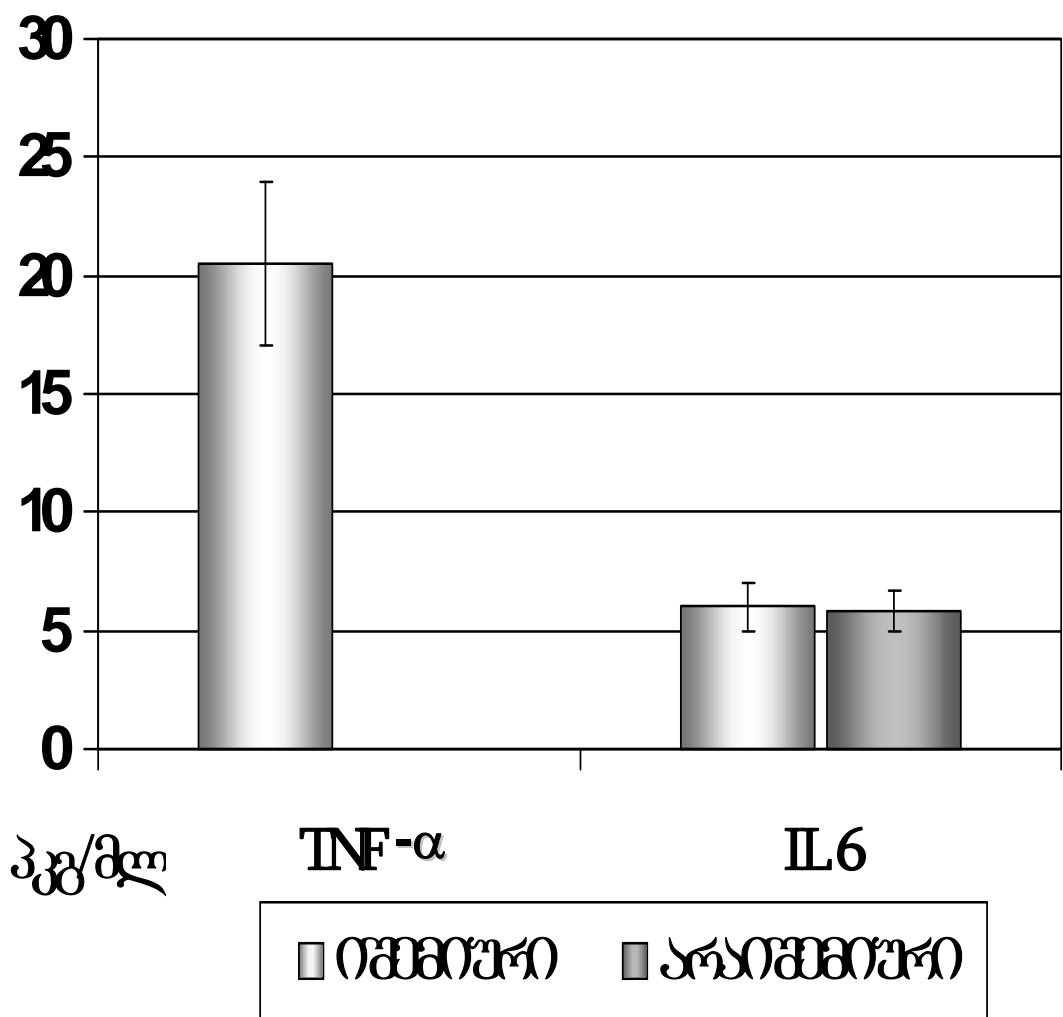
ამგვარად, ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებით დასტურდება, რომ მარცხენა პარკუჭის პათოლოგიური რემოდელირების პროგრესირება შეუძლებელია აიხსნას მხოლოდ ნეიროჰორმონების მომატებული აქტივობით. ამ პროცესებში მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს პროანთებით ციტოკინებს, კერძოდ $TNF\alpha$ -ას და IL-6. მათი ექსპრესია სისხლის შრატში იზრდება გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის ზრდასთან ერთად და არ არის დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე.

დიაგრამა № 1 $TNF\alpha$ -ას და IL-6-ის კონცენტრაცია გუ-ით ავადმყოფებში ფუნქციური კლასის მიხედვით



$p < 0,05(*)$, $p < 0,01(***)$, $p < 0,001(****)$

დიაგრამა № 2 TNF- α -ს და IL-6-ის კონცენტრაცია გუ-ით
ავადმყოფებში ეტიოლოგიის მიხედვით



III. 2. ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები სხვადასხვა ეტიოლოგიის და ფუნქციური კლასის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში

გულის ქრონიკული უკმარისობა განიხილება, როგორც სისტემური დაავადება, რომელიც პათოლოგიურ პროცესში რთავს მრავალ ორგანოსა და სისტემას.

კვლევის ამ ნაწილის მიზანს შეადგენდა საერთო ქოლესტეროლის (TC), ტრიგლიცეროლების (TG), მაღალი სიმკვრივის ლპ ქოლესტეროლის (HDL-C), დაბალი სიმკვრივის ლპ ქოლესტეროლის (LDL-C), არამაღალი სიმკვრივის ლპ ქოლესტეროლის (non-HDL-C), TC/HDL-C; ApoA1; ApoB; ApoB/ApoA1 შესწავლა სხვადასხვა ეტიოლოგიის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში.

პაციენტების სისხლის შრატში შესწავლილი ლიპიდური ცვლის სტანდარტული მაჩვენებლები და ApoB მონაცემები დავყავით კვანტილებად, მათი განაწილება მოცემულია ცხრილ 4-ში. როგორც მოცემული ტაბულიდან ჩანს, კონკორდანტობა ჩვენს მიერ გამოკვლეულ ავადმყოფთა ჯგუფში ApoB-ის შემცველ ლპ-ს შორის გარკვეულწილად დარღვეულია: კერძოდ A ჯგუფის იმ ავადმყოფებში სადაც ApoB <0,77, აგრეთვე B და C ჯგუფის იმ ავადმყოფებში სადაც ApoB >1,22, დარღვეულია კონკორდანტობა TC/HDL-ს და ApoB/A1, ინდექსებს შორისაც (ApoB/ApoA1 კვანტილი < 0,63-ზე და > 1,08-ზე).

ცხრილი № 4 Apo-B-ის და LDL –C-ის კონცენტრაციების კვანტილებად განაწილება გულის უკმარისობით პაციენტებში

Apo B-ის კვანტილები

A. Apo და LDL-C	<0,77	<0,77-1,22	> 1,22
LDL-C-ის კვანტილები (მმოლ/ლ)			
<2,43	37,5%	13,3%	–
<2,43-3,76	50% ^ა	53,3% ^ა	37,5%
>3,76	12,5%	33,4%	62,5% ^ა
A Apo და LDL-C			
non-HDL –C -ის კვანტილები (მმოლ/ლ)			
<3,08	62,5% ^ა	20%	–
<3,08 – 4,71	37,5%	53,3% ^ა	50%
>4,71	–	26,7%	50%
B. Apo B და TG			
TG-ის კვანტილები (მმოლ/ლ)			
<0,9	62,5% ^ა	18,8%	25%
<0,9-2,29	37,5%	81,2% ^ა	50% ^ა
>2,29	–	–	25%
D. TC/HDL-C და apo B/A1			
	apo B/A1-ის კვანტილები		
	<0,63	<0,63-1,08	>1,08
TC/HDL-C -ის კვანტილები			
<2,91	25%	10%	–
<2,91-4,78	50% ^ა	60% ^ა	53,8% ^ა
>4,78	25%	30%	46,2%

ა LDL –G-ის და apo B-ის მონაცემების კონკორდანტობა (ავადმყოფთა პროცენტი, რომელშიც ორივე ათეროგენული ინდექსი თავსდება მათი განაწილების იგივე კვანტილში

ცხრილი 5 ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები იშემიური და არაიშემიური ეტიოლოგიის გუ-ით ავადმყოფებში.

ლიპიდური სპექტრი	იშემიური	არა იშემიური
TC	190,1 ± 10,9	198,4 ± 18,4
HDL-C	43 ± 1,2	42,4 ± 1,7
TG	122 ± 11,7	104,0 ± 12,3
LDL-C	137,7 ± 10,5	140,3 ± 18,7
VLDL-C	24,3 ± 2,3	20,7 ± 2,4
non- HDL-C	167,1 ± 51,7	153,1 ± 47,8
TC / HDL-C	4,7 ± 1,85	4,5 ± 1,4
Log TG / HDL-C	0,44 ± 0,03	0,38 ± 0,03
IA	3,5 ± 0,3	3,8 ± 0,6
ApoB	102,8 ± 9,67	108,3 ± 13,5
ApoA	97,14 ± 7,2	108,7 ± 13,9
ApoB / ApoA	1,07 ± 0,45	0,9 ± 0,3

ლიპიდური ცვლის მონაცემები სარწმუნოდ არ განსხვავდება იშემიური და არაიშემიური ეტიოლოგიის გუ-ით ავადმყოფებში, რომელიც მოცემულია ცხრილ 5-ში.

ლიპიდური სპექტრის შესწავლილი მაჩვენებლებიდან გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის მიხედვით გუ-ის ხარისხთან სარწმუნოდ კორელირებს მხოლოდ Apo-ის ($p < 0,05$) და TG-ის ($p < 0,02$) მაჩვენებლები, რაც ასახულია და ცხრილ №6-ში.

როგორც ცხრილიდან ჩანს შესწავლილი ათეროგენობის ინდექსებიდან ერთერთი, კერძოდ log TG/HDL-C IV ფკ სარწმუნოდ

იკლებს ($p<0,02$). ლიპიდური სპექტრის ის მაჩვენებლები, რომელთა ცვლილება სარწმუნოდ

კორელირებს გუ-ის ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან მოცემულია დიაგრამა 3 და დიაგრამა 4

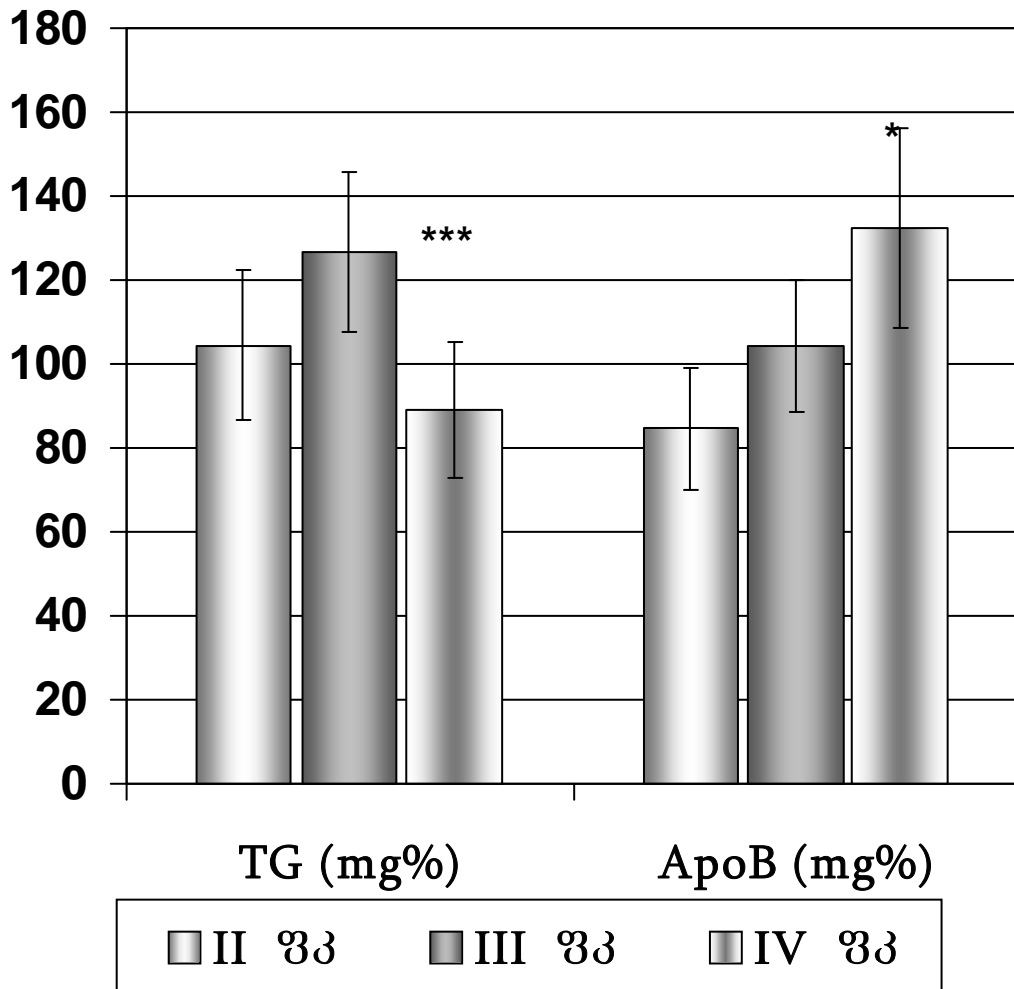
დიაგრამიდან 3 ჩანს ეს მაჩვენებლები ნორმის, ან მაღალი ნორმის ფარგლებშია II-III ფკ-ში. ითვლება, რომ სისხლის შრატში TG, TC და ლპ-ის (უპირატესად VLDL-C) მომატება წარმოადგენს ფაქტორს, რომელიც ხელს უწყობს დეტოქსიკაციას, ეგზოგენური ტოქსინების შებოჭვას და მათ გამოტანას ორგანიზმიდან. აქედან გამომდინარე IV ფკ-ში TG და VLDL-C სარწმუნო შემცირება ორგანიზმის ამ რეზერვის ამოწურვაზე მიუთითებს.

ცხრილი 6 ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები გუ-ის ფ.კ.-ის მიხედვით

ლიპიდური სპექტრი	II ფკ.	III ფკ.	IV ფკ.
TC	177,3 ± 12,9	196,0 ± 14,1	207,6 ± 22,9
HDL-C	45,1 ± 1,7	41,3 ± 1,3	44,6 ± 2,0
TG	104,5 ± 13,0	126,7 ± 12,3	89,2 ± 15,6**
LDL-C	129,8 ± 12,1	137,6 ± 14,1	152,0 ± 23,8
VLDL-C	20,5 ± 2,6	25,3 ± 2,4	17,8 ± 3,1
non- HDL-C	150,3 ± 24,9	163,0 ± 57,8	169,8 ± 49,6
TC / HDL-C	3,95 ± 0,9	4,9 ± 1,9	4,7 ± 1,6
Log TG / HDL-C	0,46 ± 0,004	0,43 ± 0,04	0,2 ± 0,04**
IA	2,9 ± 0,3	3,9 ± 0,4	3,7 ± 0,7
ApoB	84,6 ± 7,1	104,2 ± 9,9	132,4 ± 24,0*
ApoA	108,8 ± 23,2	100,8 ± 6,5	96,6 ± 20,3
ApoB / ApoA	0,75 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,37 ± 0,3

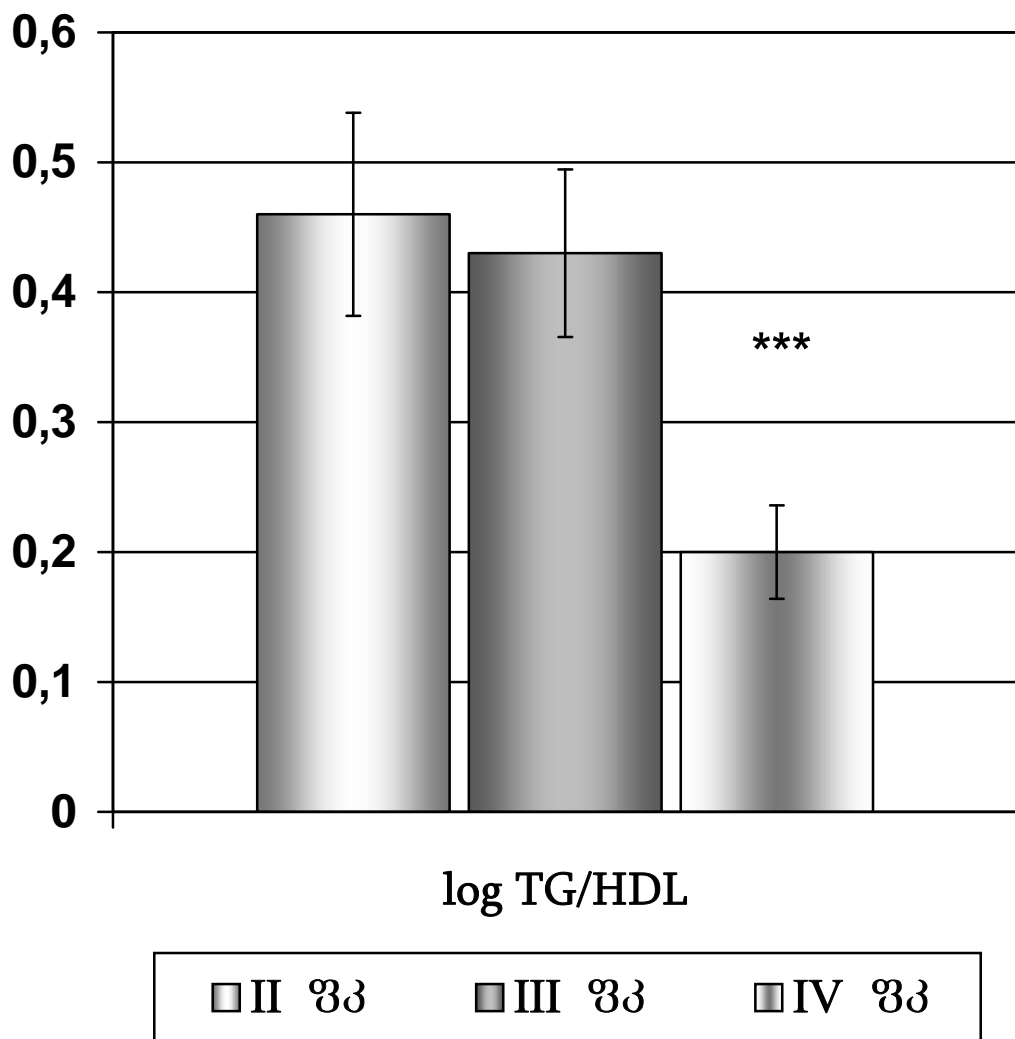
p<0,05(*), p<0,02(**)

დიაგრამა № 3 TG და ApoB-ის კონცენტრაცია ავადმყოფთა სისხლის შრატში გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით



$p < 0,05 (*)$, $p < 0,01 (***)$

დიაგრამა 4 $\log TG/HDL-C$ გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით



$p < 0,01 (***)$

დიაგრამა 4--ზე მოცემულია ათეროგენოზის ახალი მაჩვენებელი ლოგTG/HDL-C. ლიტერატურული მონაცემებით იგი კორელირებს LDL ნაწილაკის ზომასთან და ქოლესტეროლის ესთერიფიკაციის დონესთან ApoB-ლიპოპროტეინისაგან განთავისუფლებულ პლაზმაში (FER_{HDL}) [75,74,79,73,171]. მისი „ცრუ“ გაუმჯობესება IVჯგ-ში, ჩვენი აზრით,

საექვოს ხდის ამ მაჩვენებლის გამოყენების შესაძლებლობას გუ-ით ავადმყოფებში სისხლის შრატის ათეროგენობის შესაფასებლად და დამატებით კვლევას საჭიროებს.

ამგვარად, გუ-ით ავადმყოფებში ლიპიდური სპექტრის ძირითადი მაჩვენებლების, აგრეთვე ApoB და ApoA1 კვლევამ ჩვენი მონაცემებით აჩვენა, რომ გუ-ით ავადმყოფებში გარკვეულწილად დარღვეულია პროათეროგენული პროფილის ლპ-ის, მათ შორის LDL-C-ის კორელაცია (კონკორდანტობა) ApoB-თან. დისლიპოპროტეიდემიის ხარისხი დამოკიდებული არ არის ეტიოლოგიაზე და შესწავლილ მაჩვენებელთა შორის გუ-ის სიმძიმესთან სარწმუნოდ კორელირებს მხოლოდ Apo-B-ის და TG-ის დონე.

III. 3 “ცილოვანი სტატუსის” შეფასების კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლები გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში

კუნთების სისუსტე, დაღლილობა და ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის შემცირება-ის სიმპტომებია, რომელსაც უჩივის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფთა უმრავლესობა და რომლითაც სხვა (მათ შორის ბიოქიმიურ) მაჩვენებლებთან ერთად ხდება ცილოვან-ენერგეტიკული სტატუსის შეფასება.

კვლევის ამ ნაწილის მიზანს შეადგენდა სხვადასხვა ეტიოლოგიის გულის ქრონიკული უკმარისობის ავადმყოფთა ცილოვანი-

ენერგეტიკული სტატუსის შეფასების კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების შესწავლა და მათი ანალიზი დაავადების ეტიოლოგიის და სიმძიმის გათვალისწინებით.

მიღებული კვლევის შედეგები განაწილებული გუ-ის ფუნქციური კლასის და ეტიოლოგიის მიხედვით მოცემულია ცხრილ 7 და ცხრილ 8-ში.

ცხრილი 7 კლინიკურ – ლაბორატორიული მაჩვენებლები გულის ქრონიკული უკმარისობის ეტიოლოგიის მიხედვით

კლინიკურ ლაბორატორიული მაჩვენებლები	იშემიური	არაიშემიური
BMI	26.5 ± 4.2	27.5 ± 5.8
IB	1442.6 ± 633	1619 ± 499
EF%	44.0 ± 10.7	39.5 ± 12.9
ბილირუბინი (მმოლ/ლ)	15.0 ± 1.5	14.5 ± 1.4
კრეატინინი (მკმოლ/ლ)	88.6 ± 3.0	94.1 ± 4.2
საერთო ცილა (გ%)	8.0 ± 1.2	6.6 ± 0.1
ალბუმინი (გ/ლ)	36.2 ± 1.5	32.0 ± 1.9
შრატის რკინა (მკმოლ/ლ)	19.8 ± 1.5	22.0 ± 2.4
გლუკოზა (მმოლ/ლ)	5.6 ± 0.2	5.1 ± 0.2
ფერიტინი (პკმოლ/ლ)	55.3 ± 12.0	65.2 ± 2.1
T3 (მკგრ/დლ)	0.14 ± 0.02	0.17 ± 0.05
T4 (მკგრ/დლ)	8.8 ± 1.9	8.7 ± 0.6
T3/T4	0.07 ± 0.002	0.02 ± 0.003

ცხრილი 8 კლინიკურ – ლაბორატორიული მაჩვენებლები გულის
ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის მიხედვით

კლინიკურ ლაბორატორიული მაჩვენებლები	II ფკ.	III ფკ.	IV ფკ.
BMI	28.3 ± 4.5	27.6 ± 5.1	26.5 ± 7.6
Iშ	1817.3±520	1702.9±581	1169.8±458
EF%	53.5 ± 8.7	50.6 ± 9.2	30.3±7.****
ბილირუბინი (მმოლ/ლ)	10.8 ± 1.2	18.5 ± 1.6	14.5± 2.6
კრეატინინი (მკმოლ/ლ)	82.8 ±3.4	93.8 ± 3.4	114±4****
საერთო ცილა (გ%)	6.9 ± 0.1	8.4 ± 1.6	6.8 ± 0.5
ალბუმინი (გ/ლ)	37.1 ± 1.4	34.0± 2.0	24.7±3****
შრატის რკინა (მკმოლ/ლ)	21.1 ± 2.0	20.2 ±1.7	22.3 ±5.5
გლუკოზა (მმოლ/ლ)	5.4 ± 0.3	5.6 ± 0.2	4.6 ± 0.3
ფერიტინი (კკმოლ/ლ)	38.7± 5.3	71.2± 18.2	84.9±14.3**
T3 (მკგრ/დლ)	0.15± 0.01	0.19± 0.07	0.06 ±0.02
T4 (მკგრ/დლ)	8.9± 0.7	8.4 ±1.2	10.3± 1.3
T3/T4	0.01 ±0.001	0.06±0.002	0.006±0.001

$p < 0,02 (**)$, $p < 0,001 (****)$

როგორც ცხრილიდან ჩანს შესწავლილი მაჩვენებლები არ განსხვავდება გუ-ის ეტიოლოგიის მიხედვით. ჩვენი მონაცემებით დადგინდა, რომ გუ-ის სიმძიმის აღიარებულ მაჩვენებლებთან ერთად მნიშვნელოვანია ცილოვანი სტატუსის მონაცემთა ანალიზი, როგორც ცხრილიდან ჩანს მათი სიმძიმე კორელირებს გუ-ის ხარისხთან და არ აღმოჩნდა დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე (ცხრილი 8)

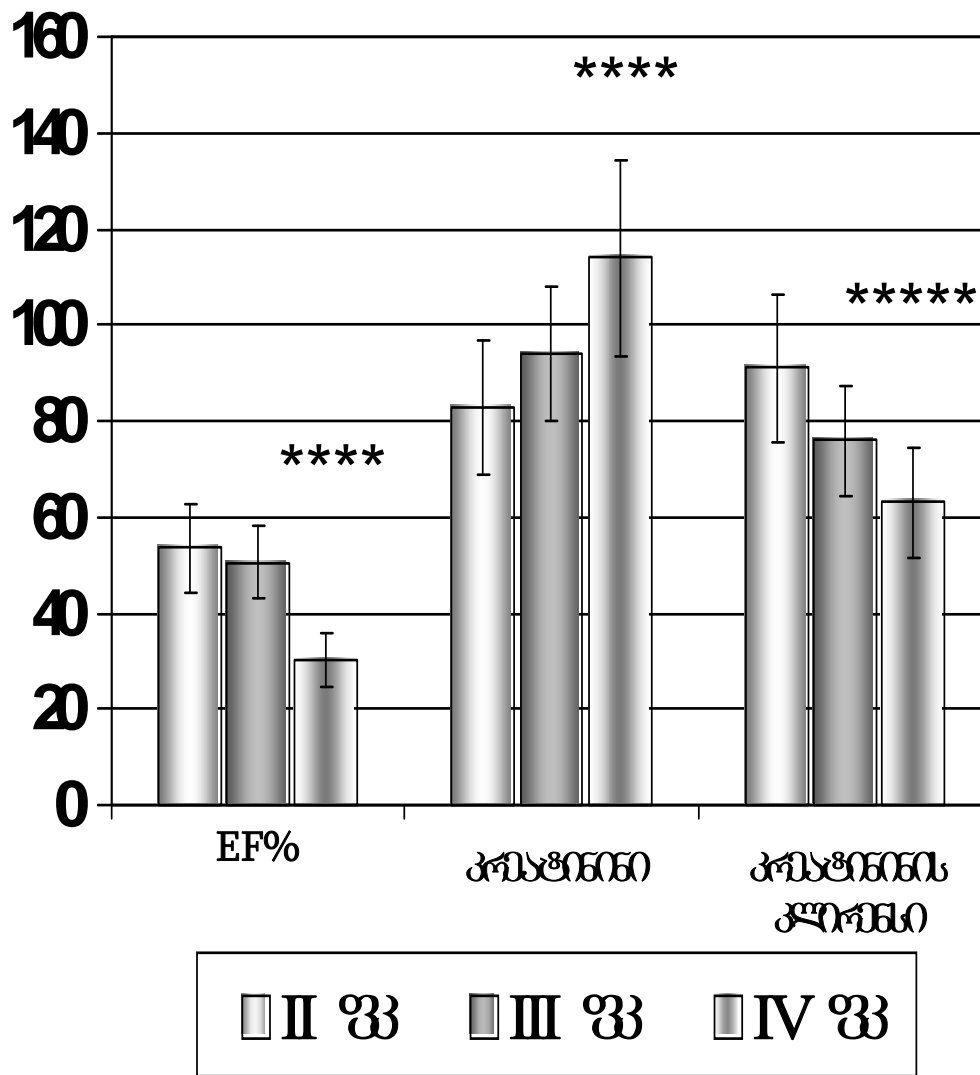
პარამეტრები რომლებიც განსხვავდება გუ-ის ფუნქციური კლასის (ფკ) მიხედვით შეჯამებულია დიაგრამებში.

ჩვენს მიერ გამოკვლეულ ავადმყოფთა ჯგუფში გუ-ის სიმძიმის შეფასების აღიარებული მაჩვენებლები კერძოდ EF%, კრეატინინის კონცენტრაცია სისხლში, კრეატინინის კლირენსი სარწმუნოდ კორელირებს გუ-ის ხარისხთან და არ აღმოჩნდა დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე (დიაგრამა 5).

იმუნური სისტემის სუპრესია კორელირებს ცილოვანი უკმარისობის ხარისხთან და გუ-ის ფკ-ის სიმძიმესთან და მიღებული მონაცემებით IVფკ-ში ახლოა კვებითი უკმარისობის მაჩვენებელთან (დიაგრამა 6).

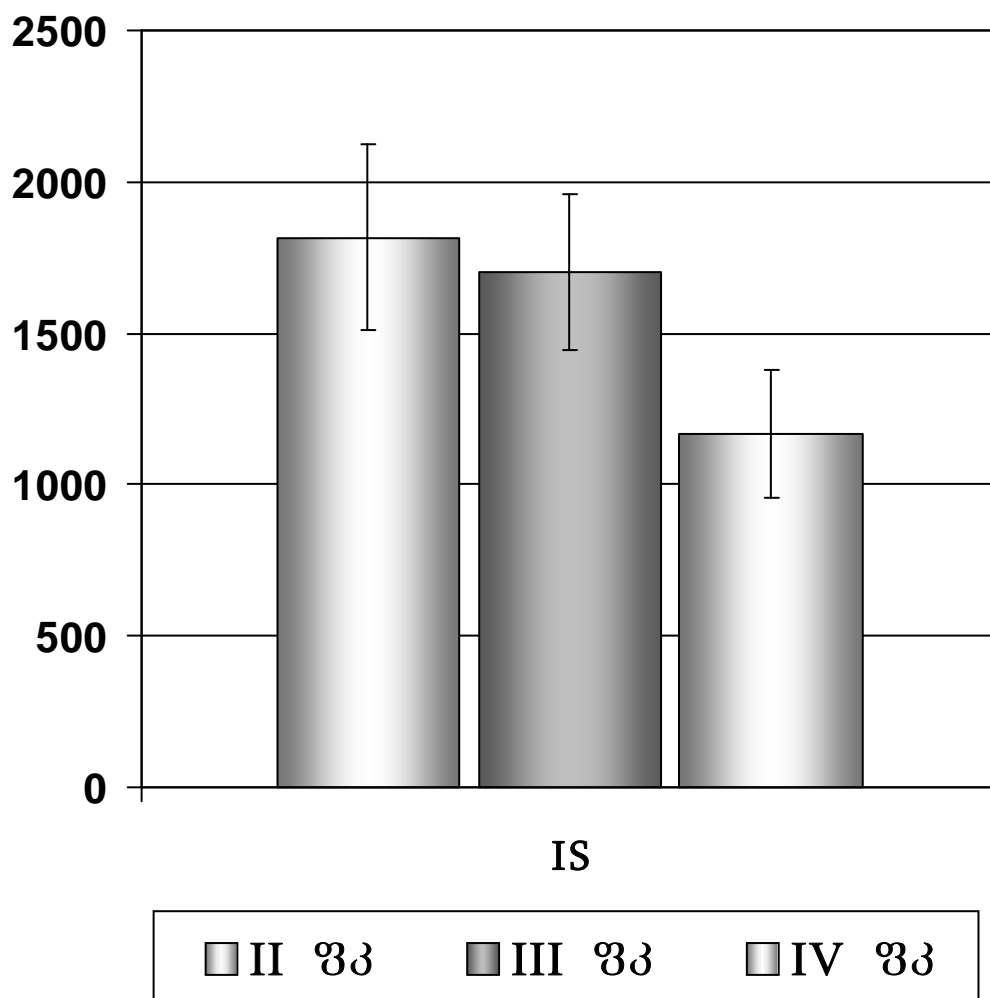
საკვლევ ჯგუფში ფერიტინის საშუალო დაბალი მაჩვენებლის ფონზე (საშ. ნორმა მამაკაცებში 170 პკმოლ/ლ, ქალებში 71 პკმოლ/ლ), მისი სარწმუნო მატება ფკ-ის სიმძიმის მიხედვით უნდა უკავშირდებოდეს არა რკინის მარაგს, არამედ ანთების პროცესს (დიაგრამა 7).

დიაგრამა 5 განდევნის ფრაქცია, კრეატინინის კონცენტრაცია და კრეატინინის კლირენსი გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით

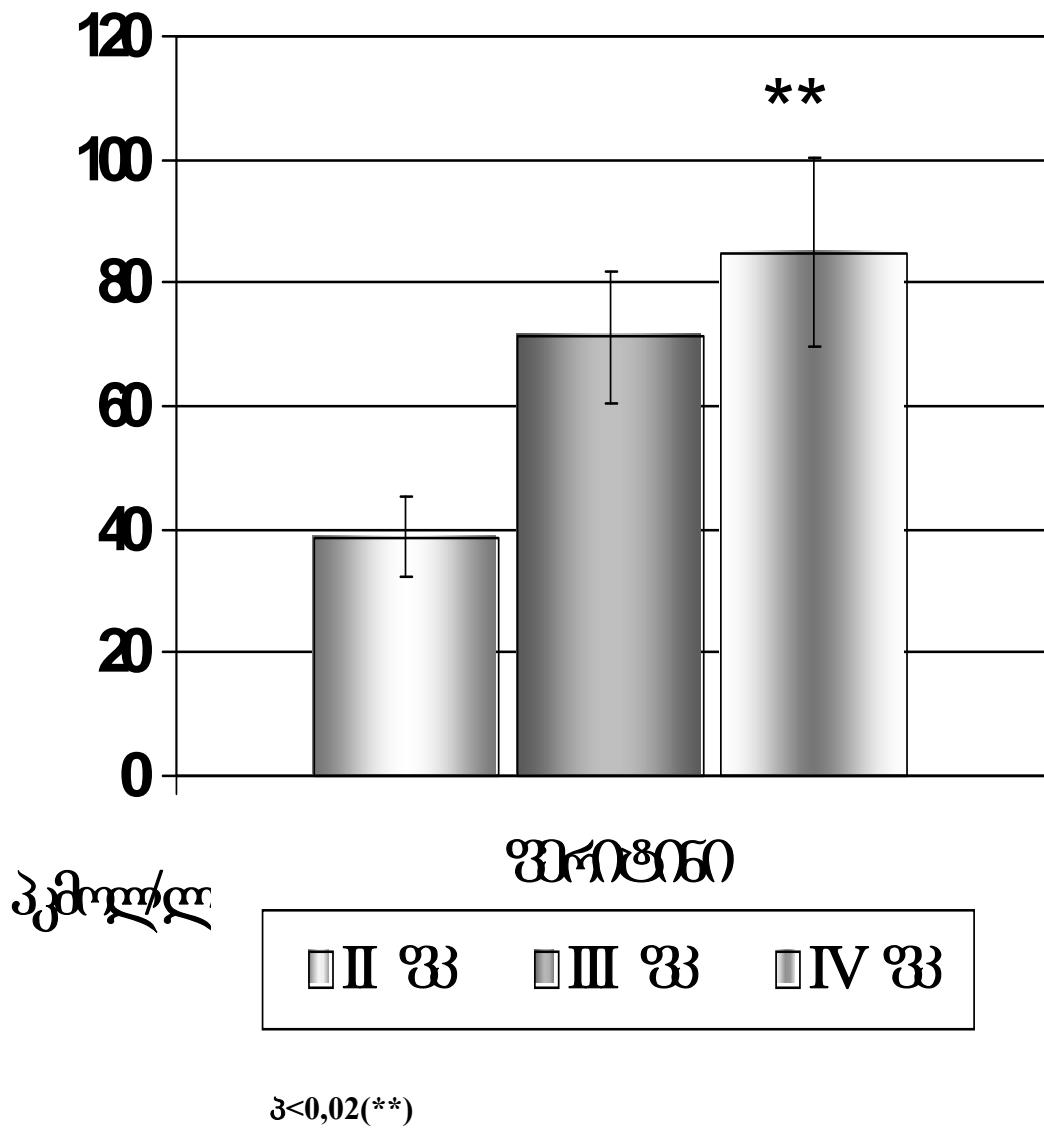


$p < 0,001$ (****), $p < 0,0001$ (*****)

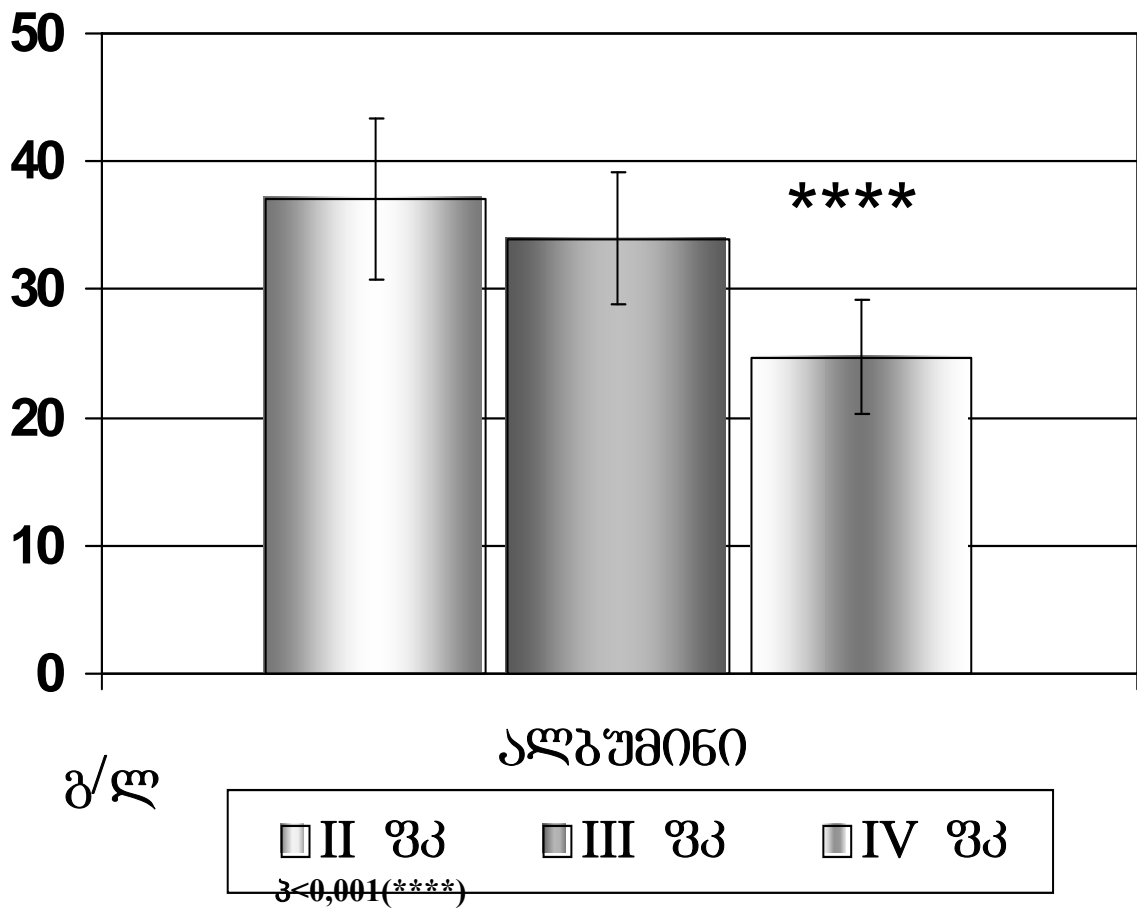
დიაგრამა 6 იმუნური სტატუსი გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით



დიაგრამა 7 ფერიტინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით



დიაგრამა 8 ალბუმინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით

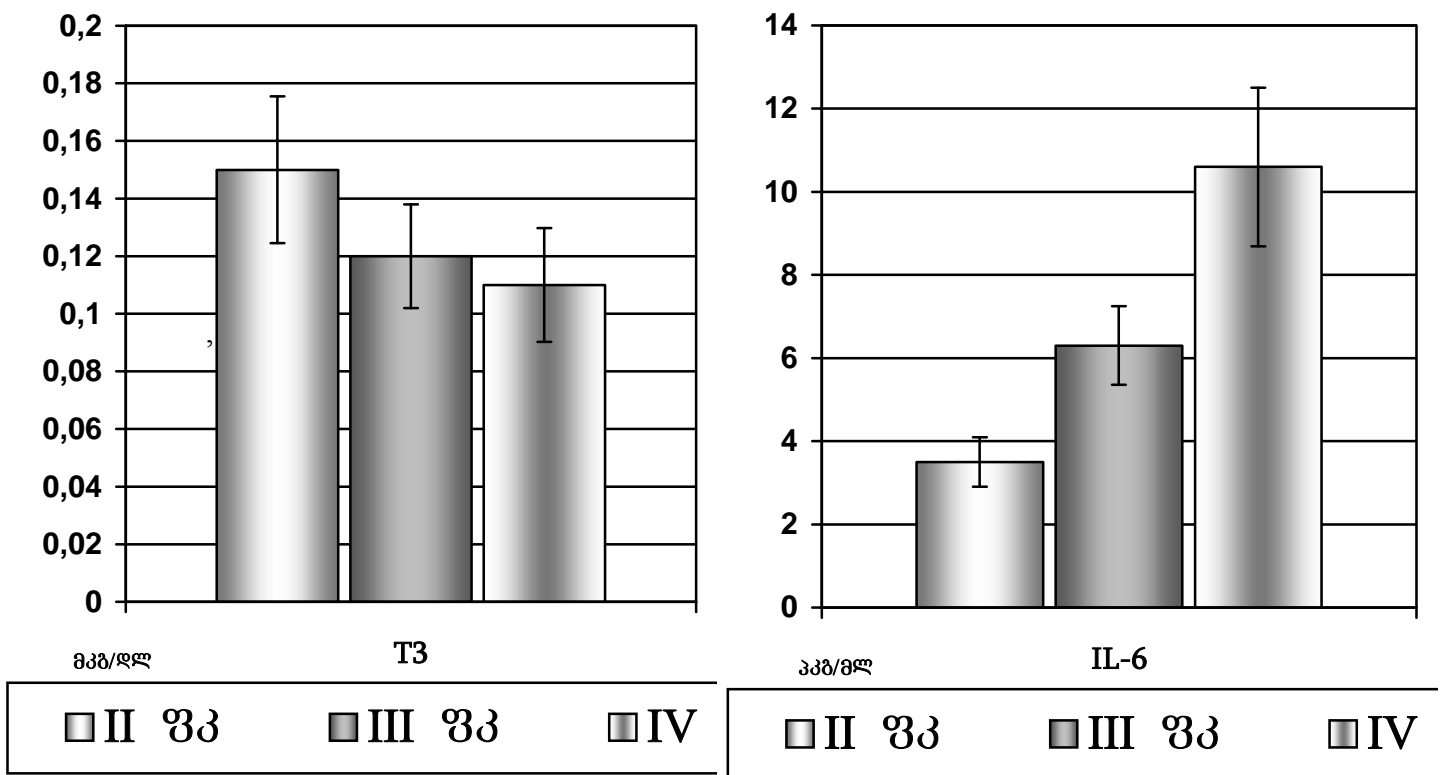


მოპოვებული მონაცემებით ალბუმინის კონცენტრაციის შემცირება (დიაგრამა 8) სარწმუნოდ კორელირებს გუ-ის ხარისხთან $p < 0,001(****)$.

ამასთან გასათვალისწინებელია, რომ ანთების მარკერების უმრავლესობა და ტოქსინები ტრანსპორტირდება ალბუმინით, მისი რაოდენობის შემცირება გუ-ით ავადმყოფებში ორგანიზმში ტოქსინების ჭარბი რაოდენობის დროს ამცირებს არსებული ალბუმინის სატრანსპორტო პოტენციალსაც.

გულის ქრონიკული უკმარისობის მიმდინარეობა მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია ორგანიზმის მარეგულირებელ სისტემებისა და მათ ადაპტაციურ შესაძლებლობაზე. ამ მხრივ საინტერესოა ე. წ. “მეტაბოლური ადაპტაციის” ინდექსის (პლაზმის ტრიოლთირონინის შეფარდება თიროქსინთან) შესწავლა. ცნობილია, რომ IL-6 დონის მომატება სისხლში უკუკორელაციაში უნდა იყოს T_3 დონესთან. ჩვენი მონაცემებით IL-6 დონის მომატება სარწმუნოდ კორელირებს ($p < 0,001$) ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან, ამასთან ადგილი არა აქვს ზემოთ აღნიშნულ უკუკორელაციას T_3 დონესთან (დიაგრამა 9). მეტიც მეტაბოლური ადაპტაციის ინდექსი მომატებულია კონტროლთან შედარებით (II-III ფკ) (ცხრილი 8). ამრიგად, შესწავლილი მაჩვენებლები სარწმუნოდ არ განსხვავდება იშემიური და არაიშემიური გენეზის გუ-ით ავადმყოფებში. ჩვენი მონაცემებით დადგინდა, გუ-ის სიმძიმის აღიარებულ მაჩვენებლებთან (T/A, განდევნის ფრაქცია, კრეატინინის დონე) ერთად მნიშვნელოვანია “ცილოვან-ენერგეტიკული” სტატუსის შეფასების რიგი კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების ანალიზი.

დიაგრამა 9 T₃ და IL-6-ის კონცენტრაცია სისხლის შრატში გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით



თავი IV

ნაშრომის შედეგების განხილვა

გულის უკმარისობა კლინიკური სინდრომია, რომელიც შეიძლება იყოს შედეგი ნებისმიერი სტრუქტურული და ფუნქციური

დარღვევების, რაც აზიანებს პარკუჭის უნარს აივსოს სისხლით ან განდევნოს იგი. გუ-ის განვითარებისას მიოკარდიუმი გადის ე. წ. “ადაპტაციური ცვლილებების” სერიას, რაც ემსახურება განდევნის შემცირების კომპენსაციას და რაშიც ჩართულია ადრენერგული და ნეიროჰორმონალური მარეგულირებელი სისტემების რიგი ცვლილებები [56]. ამასთან, ეს ადაპტაციური ცვლილებები დროის რაღაც პერიოდში იწყებს გაუმართავ მუშაობას და საბოლოო ჯამში არასაკმარისი ხდება. დღეს აღიარებულია, რომ გუ არის მდგომარეობა სხვადასხვა კლინიკური მანიფესტაციებით, რომელიც მერყეობს მარცხენა პარკუჭის ასიმპტომურ დისფუნქციას და გულის ქრონიკული უკმარისობის მანიფესტაცია შორის. პაციენტები ძალიან დაბალი განდევნის ფრაქციით შესაძლოა იყვნენ ასიმპტომურები, როცა პაციენტებში მარცხენა პარკუჭის მეტ-ნაკლებად შენახული სისტოლური ფუნქციით მძიმე უკმარისობის კლინიკური სიმპტომები შეიძლება იყოს გამოვლენილი. შესაბამისად, სისტოლური დისფუნქციის სიმძიმესა და ფუნქციური უკმარისობის დონეს შორის დისკონდარტობა რჩება თანამედროვე მედიცინის ინტენსიური კვლევის საგნად [35,64168].

ბოლო წლებში ლიტერატურული მონაცემებით პაციენტებში მზარდი გქუ-ით მატულობს მოცირკულირე პროანთებითი ციტოკინების დონე, ამასთან თუ გუ-ის სიმძიმესა და ციტოკინების ექსპრესიის მომატებას შორის ურთიერთკავშირი ეჭვს არ იწვევს, ღია რჩება საკითხი ამ ფაქტის მიზეზ-შედეგობრივი კავშირის შესახებ. შეგუბების გაძლიერება, პერიფერიული ქსოვილების და თვით მიოკარდის მზარდი ჰიპოქსია სავსებით შესაძლებელია გახდეს იმუნური სისტემის აქტივაციის TNF- α და სხვა ციტოკინების პირველადი მომატების მიზეზი. მოვლენათა ამგვარი “თანამიმდევრობა” არაპირდაპირი

დადასტურებაა TNF- α -ს დონესა და გუ-ის სიმძიმეს შორის არსებული პირდაპირპროპორციული კორელაციის.

არის 3 ჰიპოთეზა, რომელითაც ხსნიან ციტოკინების მომატების მიზეზსა და მექანიზმს გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს. ერთერთია ციტოკინების პროდუქცია მიოკარდიუმის მიერ [113,118,51,119].

ამასთან, ძნელი წარმოსადგენია, რომ მხოლოდ “მიოკარდიული” ციტოკინების რაოდენობა საკმარისი იქნება პერიფერიულ ქსოვილებსა და მუსკულატურაში სისტემური ცვლილებების განვითარებისათვის [180,96]. სხვა ჰიპოთეზის თანახმად პროანთებითი ციტოკინების მნიშვნელოვან წყაროს წარმოადგენს პერიფერიული ქსოვილები და ჩონჩხის კუნთები [184,185,144]. ციტოკინების ექსტრამიოკარდიული პროდუქცია სტიმულირდება ქსოვილოვანი ჰიპოქსიით, მიოკარდიუმის დაზიანების შედეგად აღმოცენებული თავისუფალი რადიკალების სიჭარბით და განდევნის ფრაქციის დაქვეითებით. ვფიქრობთ, ამ პროცესში უნდა მონაწილეობდეს აგრეთვე ინდუქცია სუბსტრატით (ცილოვანი შიმშილი). ლიტერატურის და ჩვენი მონაცემებით გუ-ის ხარისხთან სარწმუნოდ კორელირებს “ცილოვანი სტატუსის” შეფასების ისეთი ინდიკატორი როგორცაა ალბუმინი. შისხლის შრატში ალბუმინის კონცენტრაციის შემცირება (სხვადასხვა მიზეზით: სინთეზის შემცირება, კარგვა თირკმლის გორგლოვან აპარატიდან, კატაბოლიზმის არსებული დონე) უნდა იწვევდეს ცილის სომატური ნაწილის (კუნთის ცილა) მობილიზაციას მათ შორის შრატში ალბუმინის შესავსებად [196,183,21,163,91,152].

მესამე ჰიპოთეზით, გუ-ით ავადმყოფებში ციტოკინების მომატების მიზეზია ბაქტერიული ენდოტოქსიკოზი [107], რომლიც

ორგანიზმში აღწევს შემუშავებული ნაწლავის კედლიდან [88]. ენდოტოქსიკოზის პოტენცირებას აძლიერებს მალაბსორბციაც, ქსოვილოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევა, ღვიძლის დეტოქსიკაციური ფუნქციის შემცირება. რამდენადაც ანთების მარკერები და ტოქსინების დიდი ნაწილი ტრანსპორტირდება ალბუმინით, მისი რაოდენობა კი გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში შემცირებულია, ალბუმინის სატრანსპორტო პოტენციალი არასაკმარისი ხდება. აქედან გამომდინარე, ალბუმინის ნაკლებობა მძიმე ფკ გუ ავადმყოფთა სისხლში ხელს უწყობს ენდოტოქსიკოზის პოტენცირებას და შესაბამისად შეიძლება ციტოკინების მომატებასაც (ყოველ შემთხვევაში ამ ჰიპოტეზის მიხედვით).

ციტოკინები, კერძოდ TNF- α , ინტერლეიკინები და ინტერფერონები მათი კლასიკური იმუნომარეგულირებელი ფუნქციების გარდა ზემოქმედებენ მრავალ მეტაბოლურ პროცესზე, მათ შორის ლიპიდების მეტაბოლიზმზეც. ეს ციტოკინ-ინდუცირებული ცვლილებები უფრო ხშირად განიხილება როგორც მწვავე ფაზური პასუხის ნაწილი. ბოლო წლებში გამოქვეყნებულმა “ენდოტოქსინ-ლიპოპროტეინურმა ჰიპოთეზამ” [156] ექვემდებარება დააყენა ჰიპოლიპიდემიური პრეპარატების გამოყენების მიზანშეწონილობა გუით ავადმყოფებში. ეს უკანასკნელი ეფუძვნება *in vitro* და *in vivo* მიღებულ ექსპერიმენტულ მონაცემებს, რომელებშიც ნაჩვენებია ლიპოპოლისაქარიდი (LPS)-ის ენდოტოქსინის მიმართ ლპ გამანეიტრალებელი და შემკვრელი მოქმედება [8,9,156,89,181,107]. LPS მონოციტებიდან და მაკროფაგებიდან ანთებითი ციტოკინების გამონთავისუფლების ცნობილი ძლიერი სტიმულატორია. სხვა შრომებში ნაჩვენებია როგორც ნატიური, ისე აღდგენილი HDL-ის

ინფუზიის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი (TNF, IL-6 და IL-8 შემცირება) ენდოტოქსემიის დროს და ასევე იყო ნაჩვენები მონოციტზე LPS ძირითადი რეცეპტორის CD14 შემცირება [132,141,146]. თუმცა გუ-თან შედარებადი კვლევები არ ჩატარებულა.

ბოლო წლებში აქტიურად განიხილება საკითხი, თუ რა მონაცემები უნდა დაედოს საფუძვლად გუ-ით ავადმყოფებისათვის ჰიპოლიპიდემიური თერაპიის დანიშვნას [30]. ეჭვგარეშეა ამ მხრივ უპირატესობა ენიჭება პაციენტებს იშემიური გენეზის გუ-ით [134,131,107].

ნანახი იქნა კავშირი ლიპოპროტეინებსა და ციტოკინებს შორის, მხოლოდ იშემიური გენეზის გუ-ით პაციენტებში [62]. ჩვენი მონაცემებით, გუ-ის ხარისხის სიმძიმესთან სარწმუნოდ კორელირებს ApoB-ის დონე. ცნობილია, რომ ApoB-ის რაოდენობით ითვლება ყველა ათეროგენული ნაწილაკი, ვინაიდან ApoB-ჰეპტიდი არსებობს ყველა მათგანში და სწორედ ამიტომ მკვლევარები სამართლიანად თვლიან, რომ LDL-C-თან შედარებით მისი ინფორმატიულობა მაღალია, განსაკუთრებით როცა LDL-C დაბალია ან ნორმის ფარგლებშია [135,46,106,166]. ჩვენი მონაცემები გუ-ით ავ-ში გარკვეულწილად დარღვეულია პროათეროგენული ლპ-ის, მათ შორის LDL-C კორელაცია (კონკონდარტობა) ApoB-თან. რაც შეეხება ლიპიდური პროფილების და ციტოკინების აქტივაციას, გასაკვირი არ არის, რომ ძალიან მძიმე, ცილოვან-ენერგეტიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებს ლიპიდების დონე დაბალი აქვთ. აქედან გამომდინარე შედარებით დაბალი ლიპიდების დონე (TG) ციტოკინების მომატების ფონზე (მძიმე ფუნქციურ კლასში) ჯერ კიდევ არ ადასტურებს ენდოტოქსინ-ლიპოპროტეინით პირობადებულ ურთიერთობას და სავარაუდოთ შეიძლება მხოლოდ მძიმე დაავადების მარკერია. ჩვენი აზრით ამ

მოსაზრებას გარკვეულწილად ადასტურებს სისხლის პლაზმის ათეროგენობის (AIP) განსასაზღვრი ახალი ინდექსის ($\log \text{TG}/\text{HDL-C}$) [73] მონაცემები. იტერატურული მონაცემებით ეს ინდექსი მაღალი სარწმუნოებით კორელირებს LDL ნაწილაკის ზომასთან და ApoB-გან განთავისუფლებული სისხლის პლაზმაში ქოლესტერინის ეთერიფიკაციის დონესთან (FER_{HDL}). ჩვენი მონაცემებით საეჭვოა მისი გამოყენების შესაძლებლობა გუ-ით ავადმყოფებში (ცრუ “გაუმჯობესება” IV ფკ) და შემდგომ დამატებით კვლევებს საჭიროებს. ამასთან უნდა ავლნიშნოთ, რომ ჩვენი მონაცემებით გუ-ის ფკ-ის მომატებასა და ApoB დონის მატებასთან ერთად იზრდება შრატის ფერიტინის საშუალო დაბალი კონცენტრაცია და მცირდება ალბუმინის კონცენტრაცია. ეს მონაცემები ადასტურებს, რომ შრატის ფერიტინი ზრდის თავისუფალი რადიკალების ფორმირებას და ასტიმულირებს LDL ოქსიდაციას. სამეცნიერო ლიტერატურაში გამოჩნდა შრომები, სადაც დასტურდება LDL-ის კორელაცია გუ-ის სიმძიმესთან [82,170,167]. ApoB-ის მომატება (რაც ლიპოპროქსიდების ყველაზე უკეთესი ინდიკატორია, ვიდრე ყველა სხვა ინდექსი) გუ-ის ფკ-ის დამძიმებასთან ერთად შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც ოქსიდანტური სტრესის მომატების გამოვლენა [187,103,102,166].

გულის ქრონიკული უკმარისობის მიმდინარეობა მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია ორგანიზმის მარეგულირებელ სისტემებისა და მათ ადაპტაციურ შესაძლებლობაზე [178,76]. ამ მხრივ საინტერესოა ე. წ. “მეტაბოლური ადაპტაციის” ინდექსის (პლაზმის ტრიიოდთირონინის შეფარდება თიროქსინთან) შესწავლა. ლიტერატურის მონაცემებით ეგზოგენური IL-6-ის შეყვანა ცხოველებში აქვეითებს თირეოტროპული ჰორმონის (TCSH) დონეს [120]. ადამიანში

IL-6-ის შეყვანიდან 4სთ შემდეგ აღინიშნება TSH და T₃ რაოდენობის შემცირება სისხლში. ამასთან T₃-ზე ზემოქმედება იყო უფრო ხანგრძლივი; IL-6 ერთჯერადი შეყვანის შემდეგ T₃ რჩებოდა შემცირებული სულ მცირე 24 სთ. [142,54]. ამგვარად, IL-6 შეყვანის შედეგად ფარისებრი ჯირკვალის იცვლება ისე, როგორც ეს დამახასიათებელია ეუთირეოიდული ჰიპოთირეოზის სინდრომისათვის- დაუზიანებელი ფარისებრი ჯირკვლის ფონზე განვითარებული ფიზიოლოგიური ჰიპოთირეოზი სხვადასხვა დაავადების დროს. ეს სინდრომი, როგორც ჩანს, ემსახურება ორგანიზმის მცდელობას შეინახოს ენერჯია. დაავადებების დროს, რომლებსაც თან ახლავთ ეუთირეოიდული ჰიპოთირეოზის სინდრომი (ინფექციური, ანთება, ტრავმა და სხვ.) IL-6 დონე სისხლში ხშირად მომატებულია, ამასთან ვლინდება T₃ დონესთან მისი უკუკორელაცია [54]. ჩვენი მონაცემებით IL-6 დონის მომატება სარწმუნოდ კორელირებს ($p < 0,001$) ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან, ამასთან ადგილი არა აქვს ზემოთ აღნიშნულ უკუკორელაციას T₃ დონესთან, მეტიც მეტაბოლური ადაპტაციის ინდექსი მომატებულია კონტროლთან შედარებით (II-III ფკ), რაც უნდა ნიშნავდეს, რომ ორგანიზმის “მცდელობა შეინახოს ენერჯია” ვერ ხორციელდება.

ამრიგად, გამოკვლევის მონაცემებით, შესწავლილი ციტოკინები არ განსხვავდება გულის უკმარისობით ავადმყოფთა სხვადასხვა ჯგუფში- ეტიოლოგიის მიხედვით. მათი აქტივობა სარწმუნოდ კორელირებს ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან, განდევნის ფრაქციასთან და ცილოვან-ენერგეტიკული სტატუსის ისეთ მაჩვენებლებთან როგორცაა ალბუმინი, IS. ფერიტინის საშუალო დაბალი მაჩვენებლის მომატება გუ- ით ავადმყოფებში დაკავშირებული უნდა იყოს ანთებასთან.

რკინისგან-დამოუკიდებლად, ფერიტინის გენის ციტოკინ-ინდუცირებული ექსპრესიით [71,179,128]. TG და VLDL შემცირება გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში მდგომარეობის სიმძიმის მაჩვენებელია. IL-6-ის მომატების ფონზე ფარისებრი ჯირკვლის ჰორმონის და მეტაბოლური ადაპტაციის ინდექსის მაჩვენებლები კიდევ ერთი არგუმენტია გუ განიხილებოდეს როგორც დისადაპტაციის დაავადება.

ციტოკინებისა და ნეიროჰორმონების აქტივობის მომატება წარმოადგენს გულის ქრონიკული უკმარისობისას ცოცხლად გადარჩენის პრედიქტორს. დღეისთვის არსებული სამი ჰიპოთეზიდან, რომელიც მოწოდებულია ციტოკინების მომატების მიზეზსა და მექანიზმის ასახსნელად გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს, ორში მონაწილეობს ცილოვან-ენერგეტიკული მალნუტრიცია. კერძოდ აპოპტოზის და მათსადამე ციტოკინების ექსპრესიის ერთი მიზეზი შეიძლება იყოს უჯრედულ კვებაში ცილის დეფიციტი, რომელიც გუ-ით ავადმყოფებში პირობადებულია სხვადასხვა მიზეზით.

დასკვნები

- ✚ ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფთა სისხლში შესწავლილი პროანთებითი ციტოკინების დონის და პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის ზრდა კორელირებს ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან და არ არის დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე.
- ✚ TNF- α და IL-6-ის კონცენტრაცია გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფთა სისხლში სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან და არ არის დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე.
- ✚ ალბუმინის კონცენტრაცია სარწმუნოდ კორელირებს გუ-ის ხარისხთან. IS-ის სუპრესია კორელირებს ცილოვანი უკმარისობის ხარისხთან IVფკ-ში ახლოა მძიმე კვებით უკმარისობის მაჩვენებელთან.

- ✚ ფერიტინის საშუალო დაბალი მაჩვენებელი გუ-ით ავადმყოფებში ფკ-ის დამძიმებასთან ერთად სტატისტიკურად სარწმუნოდ მატულობს, რაც უკავშირდება არა რკინის მარაგის მომატებას, არამედ ანთებას.
- ✚ სხვადასხვა ეტიოლოგიის გუ-ით ავადმყოფებში ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებიდან დაავადების სიმძიმესთან სარწმუნოდ კორელირებს ApoB-ის დონის მომატება.
- ✚ ჩვენი მონაცემებით IL-6-ის დონის სარწმუნო მომატებასთან T₃-ის უკუკორელაციის არარსებობა, მეტაბოლური ადაპტაციის ინდექსის მომატება კონტროლთან შედარებით (II-III ფკ) ერთი არგუმენტია გუ განიხილებოდეს როგორც დისადაპტაციის დაავადება.
- ✚ აპოპტოზის და ციტოკინების ექსპრესიის ერთ-ერთი მიზეზი შეიძლება იყო უჯრედულ კვებაში ცილის დეფიციტი, რომელიც გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში პირობადებულია სხვადასხვა მიზეზით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- ✚ ჩვენი მონაცემებით გუ-ის სიმძიმის აღიარებულ მაჩვენებლებთან (T/A, EF%, კრეატინინის დონე) ერთად მნიშვნელოვანია რიგი კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების, მათ შორის ალბუმინის, IS, BMI, ფერიტინის, ლიპიდური პროფილის ანალიზი.
- ✚ გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში ლიპიდური სპექტრის სრულყოფილად შესაფასებლად აუცილებელია გამოკვლევის სქემაში ApoB-სა და ApoA1-ჩართვა. სასურველია LDL-ის განსაზღვრა პირდაპირი მეთოდით ამ ჯგუფის პაციენტებში.
- ✚ გუ-ით ავადმყოფებში ჰიპოლიპიდემიური თერაპიის დანიშვნის სასარგებლოდ გადაწყვეტილების მიღებისას. სამიზნეს უნდა წარმოადგენდეს არა მხოლოდ (ჩვენი მონაცემებით გუ-ით ავადმყოფებში არა იმდენად) LDL-ის შემცირება და HDL-ის მომატება, რამდენადაც მათი ფუნქციური ხარისხის (ApoB და ApoA1 ზემოქმედებით) გაუმჯობესება.
- ✚ “ცილოვან-ენერგეტიკული” მალნუტრიცია გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში შეიძლება გახდეს

მათი სიცოცხლის გახანგრძლივების გადაულახავი დაბრკოლება. შესაბამისად ამ ავადმყოფების დამატებითი კვება (ენტერალური, პარენტერალური) შესაძლოა განიხილებოდეს როგორც ეფექტური სიმპტომური მკურნალობა.

ლიტერატურა

1. ემუხვარი ნ., დეკანოზიშვილი ტ. კარვედილოლი გულის უკმარისობის მკურნალობაში. კარდიოლოგია და კლინიკური მედიცინა 2002; 2: 58-62
2. ვახტანგაძე თ. იშემიური კარდიომიოფათიის დიაგნოსტიკა და მართვა. ათეროსკლეროზის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის აქტუალური საკითხები. საქართველოს ათეროსკლეროზის ასოციაციის კონფერენცია. 7-11 ოქტომბერი 2003წ; გვ 48.
3. ლეჟავა ვ., ყიფშიძე ნ., ზუბიაშვილი ტ. და სხვ. მოციმციმე არითმიის გერონტოლოგიური ასპექტები ათეროსკლეროზის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის აქტუალური საკითხები. საქართველოს ათეროსკლეროზის ასოციაციის კონფერენცია. 7-11 ოქტომბერი 2003წ; გვ 32-33.
4. მელია ა., კლიმიაშვილი ზ., ლეჟავა ი. და სხვ. რეფრაქტერიის ზემოქმედება სიმპათო-ადრენალურ სისტემაზე გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს კარდიოლოგია და კლინიკური მედიცინა. 2002; 2: 46-51.
5. პეტრიაშვილი შ., გაბუნია ლ., ვარდოსანიძე ტ. და სხვ. თანამედროვე ბეტა-ადრენობლოკატორების-ნებივალოლის დაკარვედილოლის გამოყენების კლინიკური მნიშვნელობა ავადმყოფებში გადატანილი

მიოკარდიუმის ინფარქტით ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2006; 2 (27): 28-33.

6. ფალავა ზ., ქავთარაძე გ., ქობულია ბ. და სხვ. ცხოვრების ხარისხის შეფასება ავადმყოფებში გულის ქრონიკული უკმარისობით. ათეროსკლეროზის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის აქტუალური საკითხები. საქართველოს ათეროსკლეროზის ასოციაციის კონფერენცია. 7-11 ოქტომბერი 2003წ; გვ 54.

7. წვერავა მ., ჭაჭუკაშვილი თ., წვერავა დ. პორტული სისხლისმიმოქცევის თავისებურებანი გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. კარდიოლოგია და კლინიკური მედიცინა 2002; 2: 79-83.

8. ს. ჭოჭუა, ქიქოძე ნ., იობაძე მ.კასპაზ-3 და კასპაზ-8 აქტივობა ექსპერიმენტული ენდოტოქსემიის დროს და მათი რეგულაცია იმუნომოდულატორული წამლით. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2006; 4(29): 85-87.

9. ჭოჭუა ს., სუჯაშვილი ლ., ფანცულაია ი. და სხვ. პლაფერონის გავლენა ლიპოპოლისაქარიდით გამოწვეულ ლეტალობაზე ენდოტოქსემიის ექსპერიმენტულ მოდელში. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2006; 2(27): 85-87.

10. ჯორბენაძე დ., ლოდობერიძე ქ., გაგნიძე ქ. და სხვ. საქართველოს უფროსი ასაკის სუბპოპულაციის სამედიცინო-სოციალური დახასიათება გარდამავალი პერიოდის პირობებში. ათეროსკლეროზის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის აქტუალური საკითხები საქართველოს ათეროსკლეროზის ასოციაციის კონფერენცია. 7-11 ოქტომბერი 2003წ; გვ 36-38.

11. Арутюнов Г.П. Кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы ? Что мы знаем и что нам делать? Сердечной недостаточность 2001; 2(3): 18-25.

12. Арутюнов Г.П., Серов Р. А., Костюкевич И.О. и др. Морфофункциональные изменения тонкой кишки и поперечнополосатой мускулатуры у больных с хронической сердечной недостаточностью. Сердечной недостаточность 2002; 6: 31-36.

13. Бабак О.Я. Немунова В.Д. Шапошникова Ю.Н. Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Современное состояние вопроса. Украинский терапевтический журнал 2004; 2: 4-11.

14. Бейтуганов А.А., Вершинин А.А. Нутритивная поддержка пациентов хронической сердечной недостаточностью и сниженной тощей массой

- тела в период прогрессии болезни. Сердечной недостаточность 2001; 2(3):5-12.
15. Белушкина Н.Н, Али Х.Х., Северин С.Е. Молекулярные основы апоптоза. Вопросы биологической медицины и фармакологии. 1998; 4: 15-23.
 16. Бережков Н.В. Апоптоз-обортивное деление клетки. Сборник научно-практических работ Московского лечебно-санитарного объединения М 2003.С 213.
 17. Братусь В.В. Оксид азот как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма. Укр. ревматол. журн. 2003; 4(14) : 3-9.
 18. Владимирская Е.Б. Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия. Клиническая лабораторная диагностика 2002; 11: 25-31.
 19. Залеский В.Н. Фильченков А.А. Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато-, нефроцитопротекторов. Сердечной недостаточность 2004; 7: 22-29.
 20. Ляшенко А.А., Варов В.Ю. К вопросу о систематизации цитокинов. Успехи соврем. Биолог. 2001 121(6): 589-603.
 21. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология 1999; 3: 66-74.
 22. Новиков В.С. Программированная смерть клетки. С.П.Б. Наука 1996; 276 С.
 23. Новикова Д.С., Бекбосинова М.С., Лоладзе Н.В. С-реактивный белок и интерлейкин-6 у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий. Кардиология 2004; 6: 30-66.
 24. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная недостаточность 2001; 2(3): 13-19.

25. Павликова Е.П., Мерай. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца. Кардиология 2003; 8: 68-71.
26. Самуилов В.Д. Биохимия программируемой клеточной смерти (апоптоза) у животных. Соросовский образовательный журнал 2001; 7(10):
27. Скварцов А.А. Агеев Ф.Т. Мареев В.Ю. Беленков Ю.Н. Ингибиторы АПФ при миокардиальном поражении сердца и хронической сердечной недостаточности. РМЖ 2000; 86 (15-16): 12-17.
28. Стандарты обследования больного с ХСН со сниженной массой Редколлегия считает необходимым представить вниманию читателей современные стандарты оценки трофологического статуса пациента с ХСН, подходы к расчету его энергетического обеспечения и выбора объема физических нагрузок. Сердечная недостаточность 2001; 2(3): 9-16.
29. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. рус. мед. журн. 1999; 5: 4-8.
30. Титов В.Н., Арапбаева А.А., Кухарчук В.В. Этерифицированные и неэтерифицированные индивидуальные жирные кислоты липидов сыворотки крови у пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов. Клиническая Лабораторная Диагностика 2006; 1: 3-8.
31. Фомин И.В, Мареев В.Ю., Щербинина Е.В. и др. Кахексия как фактор формирования сердечно-сосудистых осложнений. Данные территориальной программы в Нижегородской области (1998-2000 гг.). Сердечная недостаточность 2001; 2(3):21-27.
32. Чазов Е.Н. Сегодня и завтра кардиологии. Тер. Архив 2003; 9: 11-18.

33. Шевченко А.О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки. Клиническая лабораторная диагностика 2006; 6: 23-24.
34. Ябучанский Н.И. Атеросклероз больше чем воспаление. Medicus Amicus –2002 #1-1- in rats by caspase inhibitors4.
35. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. J of American College Cardiology 2001; 38(7): 2101-2113.
36. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastions DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2001; 3: 517-26.
37. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D. , et al. Physical training modulates Proinflammatory cytokines and the soluble Fas/ soluble Fas Ligand system in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2002; 29: 653-663.
38. Adams V., Gielen S., Krankel N. et al. Increased expression of MafBx ubiquitin ligase mRNA in skeletal muscle after induction of heart failure: role of inflammatory cytokines. Eur. Heart J 2004; 25: Abstract Supplement, 31-32.
39. Ameisen J.C., Programed cell death (apoptosis) and cell survival regulation relevance to AIDS and cancer AIDS 1994; 8; 1197– 1213.
40. Ancari A. Syndrome of cardiac cachexia and the cachectic heart: current perspective. Progr. Cardiovasc.Dis. 1987; 45-60.
41. Anker S.D. , Egerer K., Volk H-D. et al. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. Amer. J. Coll Cardiol 1997; 79: 1426-1430.
42. Arai K., Lee F at al. Cytokines:coordinators of immune and anflamatori responses. Ann, Rev. Bioshem. 1990; 59: 783-792.
43. Aronow WS., Ahn C., Kronzon I. Prognosis of congestive heart failure in elderly patients with normal versus abnormal left ventricular systolic

- function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1257-1259.
44. Arstal MA, Sawyer DB, Fukazawa R., et al. Cytokine-mediated apoptosis in cardiac myocytes: the role of inducible nitric oxide synthase induction and peroxynitrite generation. *Circ res* 1999; 85: 829-840.
 45. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998; 281: 1305-1308.
 46. Averina M, Nilssen O, Breen T, et al. Factors behind the increase in Cardiovascular Mortality in Russia: Apolipoprotein AI and B Distribution in the Arkhangelsk Study 2000.
 47. Aukrust P, Ueland, Lein C. et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 376-382.
 48. Barry WH. Molecular Inotrophy. A future approach to the treatment of heart failure? *Circulation* 1999; 100: 2303-2304.
 49. Benjamin DR. Laboratory tests and nutritional assessment: Protein-energy status. *Pediatric Clinics of North America* 1989; 36: 139-161.
 50. Bingham SA The use of 24 hr urine samples and energy expenditure to validate dietary assessments: *American J of Clinical Nutrition* 1994; 59: 227-231.
 51. Birks E.J, Latif N, Owen V., et al. Quantitative myocardial cytokine expression and activation of the apoptotic pathway in patients who require left ventricular assist devices. *Circ* 2001; 104: 1233-1240.
 52. Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 2001; 52: 15-27.
 53. Blum A., Miller H. Role of cytokines in heart failure. *Am Heart J.* 1998; 135: 181 – 186.

54. Boelen A., Ptevoet-Ter schiphorst M.C., Wiersinga W.M. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1695-99.
55. Bozkurt B, Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97: 1382 – 1391.
56. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102: 14-23.
57. Briant D., Becker L., Richardson J. et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor. *Circ* 1996; 94: 2930-2937.
58. Brizton M.R. Tumor necrosis factor and cardiomyopathy. *Circulation*. 1999; 97: 1340-1341.
59. Cicoria M., Bolger AP., Doehner W. et al. High TNF- α levels are associated with the exercise intolerance and neurohormonal activation in heart failure patients. *Cytokine* 2001; 15: 80-86.
60. Cohn J.N. Physiological variables as markers for symptoms, risk and interventions in heart failure. *Circulation* 1993; 87: 110-114.
61. Colucci W. S, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Heart disease. 5 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997: 394-420.
62. Conraads V.M., Bosmans J.M., Schuerwegh A.J., et al. Association of lipoprotein with cytokines and cytokine receptors in heart failure patients. *European Heart J* 2003; 24: 2221-2226.
63. Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 33-49.
64. Cowie M.R., Fox K.F. Hospitalization of patients with heart failure. A population-based study. *Eur. Heart J* 2002; 23(11): 877-885.

65. Damas J.K, Gullestad L, Aukrust P. Cytokines as new treatment target in chronic heart failure. *Cardiovasc. Med* 2001; 2: 271-277.
66. Danish J, Whincup P., et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
67. Davie AP., Francis CM., Caruana L. et al. The prevalence of left ventricular diastolic filling abnormalities in patients with suspected heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 981-984.
68. De Blois D, Tea B.S., Than V.D. Tremblay J, Hamet P. Smooth muscle cells apoptosis during vascular regression in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29 (2): 340-349.
69. Devereaux QL, Schendal SL, Reed JC. Antiapoptotic proteins: the bcl-2 and inhibitor of apoptosis protein families. *Cardiol Clin* 2001; 19: 57-74.
70. Devlin T.M. Textbook of biochemistry with clinical correlations. Part 2006: 1014-1032.
71. Diana J Fleming ., Jacques FP., Massaro J.M. et al. Aspirin intake and the use of serum ferritin as a measure of iron status. *Am J Nutr* 2001; 74: 219-226.
72. Dimmeler S., Haendelel J., Galle J. et al. Oxidised low density lipoprotein induces apoptosis of human endothelial cells By activation of CPP-32 like protease. *Circulation*, 1997; 95: 1760-1763.
73. Dobiasova M., Frohlich J. The plasma parametr $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$ as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in ApoB-lipoprotein-depleted plasma (FER_{HDL}). 2001; 34: 583-588.
74. Dobiasova M., Raslova K., Rauchova H. et al. Atherogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction: fractional esterification rate of cholesterol in plasma depleted of ApoB lipoproteins (FER_{HDL}) and logarithmically transformed ratio of TG to HDL-C. *Physiol res* 2001; 50: 1-8.

75. Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log(TG/HDL-C)]: Theoretical and practical implications. 2004; 50: 1113-1115.
76. Edmin M, Passino C, Prontera C. , et al. Cardiac natriuretic hormones, neurohormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clinical Chemistry and Laboratory Med* 2004; 42: 627-636.
77. Feingold K.R., Funk J.L., Moser A.H. et al. Role for Circulating Lipoproteins in Protection from Endotoxin Toxicity. *Infection and Immunity* 1995; 63: 2041-2046.
78. Feldman A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of TNF- α in the pathophysiology of heart failure.
79. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of TG to HDL-C are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. 2003; 49: 1873-1880.
80. Galli C. Lipid lowering drugs and polyunsaturated fatty acids. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005; 15(1): 36-41.
81. Geng Y, J, libby P, Evidence for apoptosis in advanced human atheroma, colocalization with interleikin-1 beta converting enzyme. *Am J Pathology* 1995; 147: 251-266.
82. Georg J., Wexler D., Roth A. et al. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure. *The european J of Heart Failure* 2006; 8: 58-62.
83. Gibson RS. *Nutritional Assessment.* New York: Oxford University Press 1990.
84. Goldhaber J.L., Kim K.H., Natterson P.D. et al. effects of TNF alfa on [Ca²⁺] and contractility in isolated adults rabbit ventricular myocytes. *Am J physiology* 1996; 271: 1449-1455.
85. Gottlieb RA., Burlerson KO., Kloner RA. et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994; 94: 1621-1628.

86. Haber H.L., Leavy J.A., Kessler P.D. et al. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 353-358.
87. Hacker G. The morphology of apoptosis. *Cell Tissue Res.* 2000; 301(1): 5 – 17.
88. Haper D., Humel L., KLeber F. et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761-65.
89. Harris HW., Grunveld C., Feogold KR. et al. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect agaonst endotoxin-induced death in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 696-702.
90. Hasper D., Hummel L., Kleber F.X. et al. Systemic inflamation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761-765.
91. Haehling S., Genth-Zotz S., Anker S.D. et al. Cachexia: A therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *Int J Cardiol* 2002; 85: 173-183.
92. Heimsfield SB., Tighe A., Wang ZM. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. In Shils ME, Olson J, Shike M, eds. *Modern nutrition in heaith and disease*, 8 th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1994.
93. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776.
94. Herrman FR., Safran C., Levkoff SF. et al. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. *Archives of internal Medicine* 152: 125-130.
95. Hogg N., Browning J., Howard T. et all. Apoptosis in vascular endothelial cells caused by serum deprivation, oxidative stress and transforming growth factor-beta. *Endothelium* 1999; 35-39.
96. Holycross B.J, Radin M. J. Cytokines in heart failure: potential interactions with angiotensin II and leptin. *Molecular intorventions* 2002; 424-427.

97. Iriarte M., Murga N., Sagastagoitia D. et al. Congestive heart failure from left ventricular diastolic dysfunction in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 308-312.
98. James TN., Nichols MM., Sapire DW. Et al. Complete heart block and fatal right ventricular failure in an infant. *Circulation* 1996; 93: 1588-1600.
99. Janicke R.U., Sprengart M.L., Wati M.R. et al. Caspase-3 is required for DNA fragmentation and morfological changes associated with apoptosis. *J.Biol. Chem.* 1998; 273: 9357-9360.
100. Jessup M., Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-2018.
101. Jortani S.A., Prabhy S.D., Valdes R. Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clinical Chemistry* 2004; 265-278.
102. Jungner I., Sniderman A.D., Furberg C. et al. Does low-density lipoprotein size add atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006; 97: 943-946.
103. Kamalesh M, Rao R, Sawada S., et al. Effect of 80 mg/day simvastatin therapy on cardiovascular outcomes in adults with versus without metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1487-1489.
104. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor α gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res* 1997; 81: 187-195.
105. Kim H.S., Hwang K.K., Seo J-W et al Apoptosis and regulation of Bax and Bcl-X proteins during human neonatal vascular remodeling. *Arterioscler. Thromb. Vasc.Biol.* 2000; 20: 957-959.
106. Kim B.J., Hwang S.T. et al. Comparison of the Relationships between Serum Apolipoprotein B and Serum Lipid Distributions. *American Association for Clinical Chemistry* 2005; 2257-2263.

107. Kjekshus J. Debate: statins should be used in patients with heart failure. *Cardiovasc. Med* 2001; 2: 268-270.
108. Kanda T., Takahashi T. Il-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J* 2004; 45: 183-193.
109. Kanduc D., Mittelman A., Seprico R. et al. Cell Death: apoptosis versus necrosis. *Int J Oncol* 2002; 21: 165-170.
110. Kaneko K., Kanda T. et al. C-reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1999; 91: 215-219.
111. Kowalewski M., Urban M. et al. Proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha) and cardiac troponin I in serum of young people with ventricular arrhythmias. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108: 647-651.
112. Kapadia S. Cytokines and heart failure. *Cardiol Rev* 1999; 7: 196-206.
113. Krown KA., Page MT., Nguyen C. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signal cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996; 98: 2854-2865
114. Kubota t., Me Tiernan C., Erye C. S. et al Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Circ. Res.* 1997; 81: 627 – 635.
115. Laviades C., Varo N., Diez J. Transforming growth factor-beta in hypertensives with cardiorenal damage. *Hipertension* 2000; 36: 517-522.
116. Lee TS., Chau LY. Fas/Fas ligand-mediated death pathway is involved in oxLDL-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: 709-718.
117. Levine T.B., Kalman J., Mayer J. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New Engl. J Med.* 1993; 323: 236-241.

118. Levine T.B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* 1990; 323: 236-252.
119. Li Y.Y., Kadokami T., Wang P. et al. MMP inhibition modulates TNF- α transgenic mouse phenotype early in the development of heart failure. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol.* 2002; 282: 983-989.
120. Lyson K., McCann S.M. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 262-266.
121. Mallat Z., Tedgui A., Fontaliran F. et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1190-1196.
122. Mann D.L. Angiotensin II as an inflammatory mediator: Evolving concepts in the role of the renin angiotensin system in the failing heart. *Cardiovasc. Drugs ther.* 2002; 16: 7-9.
123. Massion PB., Balligand J.L. Modulation of cardiac contraction, relaxation and rate by the endothelial nitric oxide synthase (eNOS): lessons from genetically modified mice. *J Physiol* 2003; 546: 63-75.
124. Massion PB., Feron O., Dessy C. et al. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res* 2003; 93: 388-398.
125. McKenna WJ., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218.
126. McMurray J., Abdullaian I., Dargie H.J. et al. Increased concentrations of tumor necrosis factor in "cachectic" patients with severe chronic heart failure. *Br. Heart J.* 1991; 66: 356 –358.
127. McMurray J., Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure. *Circ* 2002; 105: 2099-2106, 2223-2228.
128. Mert M., Korkmaz M., Temizel. et al. The level of ferritin in diabetic and nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Turk J Med Sci* 2005; 35: 24-34.

129. Michie H.R., Manogue K.R., Springs D.R. et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481-1486.
130. Moe G.W., Marin-Garcia J., Konig A. et al. In vivo TNF- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 1813-1820.
131. Mozaffarian D., Geelen A., Brouwer IA. et al. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ* 2005; 112: 1945-1952.
132. Netea MG., Demacker PN., Rulberg BJ. et al. Increased interleukin-1a and interleukin-1b production by macrophages of low density lipoprotein receptor Knock-out mice stimulated with lipopolysaccharide is CD 11/CD18-receptor mediated. *Immunology* 1998; 95: 466-472.
133. O'Callghan C.J., Williams B. Mechanical strain induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: role of transforming growth factor-beta I. *Hypertension* 2000; 36: 319-324.
134. O'Keefe J.H., Abuissa H., Sastre A. et al. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1127-1130.
135. Packard C.J. Apolipoproteins: The new prognostic indicator. *European Heart J Suppl.* 2003; 5: 9-16.
136. Packer M. The neurohumoral hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol* 1992; 20: 248-254.

137. Packer M. How should physicians view heart failure ? The philosophical and evolution of three conceptual models of the disease. *Amer. J. Cardiol* 1993; 71(9): 3-11.
138. Packer M., Carver J., Rodeherrer R. et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe heart failure. *New Engl. J. Med* 1991; 325: 1468-1475.
139. Packer M. Vasodilator and inotropic drugs for chronic heart failure: distinguishing hype from hope. *Amer. Coll. Cardiol* 1988; 12: 1299-1317.
140. Pagani E.D., Baker L.S., Hsi C. et al. left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor alpha in conscious dogs. *J. Clin investigation* 1992; 90: 389-398.
141. Pajkrt D., Doran J.E., Koster F. et al. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxaemia. *J Exp Med* 1996; 184: 1602-1608.
142. Papanicolaou D.A., Tsigos C., Torpy D. J. et al. Recombinant interleukin-6 effects on pituitary secretion in humans [Abstract]. *J Invest Med* 1996; 44: 266.
143. Parissis J., Adamopoulos S. Immunomodulatory effects of physical training in chronic heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2003; 44: 49-55.
144. Parissis J.T., Adamopoulos S., Karas S.M. et al. An overview of inflammatory cytokine cascade in chronic heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2002; 43: 18-28.
145. Parissis J., Filippatos G., Nikolau V. et al. Cytokines and anti-cytokines therapeutic approaches in chronic heart failure. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 356-364.
146. Parker T.S., Levine D.M., Chang J.C. et al. Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. *Infect Immun* 1995; 63: 253-258.

147. Pelat M., Massion P.B., Balligand J.L. Nitric oxide “at heart”: amarging paradigms after a decade. *Arch Mal Coeur* 2005; 98: 242-248.
148. Pitt B., Chang P., Timmermans P. Angiotensin 11 receptor antagonist in heart failure: Rationale and design of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) trail. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1995; 9: 693-700.
149. Phinney SD. The assessment of protein nutrition in the hospitalized patient. *Clinics in Laboratory Medicine* 1981; 1: 767-774.
150. Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R. et al. β -adrenergic blokade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circ* 2000; 101: 2103-2109.
151. Pye M., Rae A.P., Cobbe S.M. Study of serum CRP concentration in cardiac failure. *Br. Heart J.* 1990; 63: 228-230.
152. Radin M.J., Holycross B.J., Dumitrescu C. et al. Leptin opposes the negative inotropic effects of IL-1 β . *Vet. Pathol.* 2002; 39: 616-523.
153. Ravel R. Clinical application of laboratory data, 5 th ed. St Louis: Mosby 1989.
154. Rauchhaus M., Doehner W., Francis DP. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patientes with chronic heart failure. *Circ* 2000; 102: 3060-3067.
155. Rauchhaus M., Koloczek V., Florea V. et al. The relationship between tumor necrosis factor alpha and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure. *Eur J heart failure* 1991; 1: 203-209.
156. Rauchhaus M., Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypotesis. *Lancet* 2000; 356: 930-933.
157. Remme W. J. Prevention of worsening heart failure: future focus. *Europ. Heart J.* 1998; 19: 47-53.

158. Rifal N., Ballantyne C.M., Cushman M. et al. High-sensitivity C-Reactive protein and cardiac C-Reactive protein assays: is there a need to differentiate? *Clinical chemistry* 2006; 1254-1257.
159. Rich MW. Heart failure disease management: a critical review. *J Card Fail* 1999; 5: 64-75.
160. Roberi N, Friedlander MD. Apoptosis and Caspases in Neurodegenerative Diseases.
161. Rossig L., Fichtlscherer S., Heeschen C. et al. The pro-apoptotic serum activity is an independent mortality predictor of patients with heart failure. *European Heart Journal* 2004; 25: 1620-1625.
162. Scorrano L., Korsmeyer S.J. Mechanisms of cytochrome c release by preapoptotic BCL-2 family members. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 304-437.
163. Sharma R., Anker S.D. Cytokines, apoptosis and cachexia: The potential for TNF antagonism. *Int J Cardiol* 2002; 85: 161-171.
164. Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Mol; Cell* 2002; 9: 459-470.
165. Shinke T., Takaoka H., Takeuchi M. et al. Nitric oxide spares myocardial oxygen consumption through attenuation of contractile response to β -adrenergic stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J of Physiology* 1991; 439: 1-14.
166. Sniderman AD., Furberg Cd., Keech A. et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 362: 777-780.
167. Steorova A., Racek J., Stozicky F. et al. Antibodies against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-887.
168. Stewart S., Jenkins A., Buchan S. et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur. J Heart Fail* 2002; 4: 361-371.

169. Swedberg K., Help P., Kjekshus S. et al. Effect of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction- results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study 11(CONSENSUS). *New Engl. J. Med* 1992; 327: 678-684.
170. Takashi T., Takayoshi T., Atuyuki W. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 957-962.
171. Tan MH., Johns D., Glaser NB. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. 2004; 50: 1184-1188.
172. The Acute infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
173. The TRACE Study Group The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design and baseline characteristics of the screened population. *Amer. J. Cardiol* 1994; 73: 44-50.
174. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New Engl. J. Med* 1991; 325: 293-302.
175. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New Engl. J. Med* 1992; 327: 685- 691.
176. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction. A report from the Studies of left ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1201 –1206.

177. Torun B., Chew F. Protein-energy malnutrition. In Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern nutrition in health and disease*, 8 th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1994.
178. Toth M. J., Matthews D.E. Whole-body protein metabolism in chronic heart failure: Relationship to anabolic and catabolic hormones. *J of Parenteral and Enteral Nutrition* 2006; 3: 194-201.
179. Train TN., Eubanks SK., Schaffer KJ. et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997; 90: 4979-86.
180. Tran T., Trail J.A, Birdsall H. et al. Site and source of cytokine overexpression in heart failure: The role of immune activation. *Circ* 2000; 102(2): 415-420.
181. Tsigos C., Papanicolaou D.A., Defensor R. et al. Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology* 1997; 66: 54-62.
182. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Angiotensin 11 type receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, IL-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J AM Coll Cardiol* 2000; 35: 714-721.
183. Tuchschnid Y., Tschantz P. Complications in gerontologic surgery: Role of nutritional status and serum albumin. *Helvetica Chirurgica Acta* 1992; 58: 771-774.
184. Vescivo G., Zennaro R., Sandri M. et al. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. *Heart* 2000; 84: 431-437.
185. Vescovo G., Ravara B., Gobbo V. et al. L-Carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure. *Amer. J. Physiol Cell Physiol* 2002; 283: 802-810.

186. Vescovo G., Libera G. Skelet muscle apoptosis in experimental heart failure: the only link between inflammation and skelet muscle wastage? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2006; 9: 416-422.
187. Walldius G., Jungner I., Holme I., et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction: a prisperspective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-2035.
188. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Gens Dev* 2001; 15: 2922-2933.
189. Werner C., Werdan K., Brodde O.E. Impaired β -adrenergic control of immune function in patients with chronic heart failure: reversal by β -bloker treatment. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 290-298.
190. Wiedermann C.J., Beimbold H., Herold M. et all Increased levels of serum neopterin and decreased production of neutrophil superoxide anions in chronic heart faiture with elevated levels of tumor necrosis factor- α . *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. 22; 1897 –1901.
191. Williams B. angiotensis II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *AM J of Cardiology* 2001; 87 (8A): 10-17.
192. Woods A., Brull D.J. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of IL-6. *Eur Heart J* 2000; 21: 1574-1583.
193. Yaoita G., Ogava L., Maehava F. et al. Attenuation of ischemia/reperfused injury. *Circ* 1998; 5: 276-281.
194. Yokogama T., Vaca L., Rossen R.D. et al. Cellular basic for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor alfa in the adult mammalian heart. *J Clin Investigation* 1993; 91: 2303-2313.
195. Yokogama T., Nakano M., Bednerczyk J.L. et al. Tumor necrosis factor alfa provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 95: 1247-1252.

196. Young VR., Marchini JS., Cortiella J. Assessment of protein nutritional status. *J of Nutrition* 1990; 120: 1469-1502.
1. Packer M. (1993). How should physicians view heart failure ? The philosophical and evolution of three conceptual models of the disease. *Amer. J. Cardiol*; 71(9): 3-11.
 2. Packer M. (1988). Vasodilator and inotropic drugs for chronic heart failure: distinguishing hype from hope. *Amer. Coll. Cardiol*; 12: 1299-1317.
 3. Packer M. Carver J. Rodeherrer R. et al. (1991) Effect of oral milrinone on mortality in severe heart failure. *New Engl. J. Med*; 325: 1468-1475.
 4. The SOLVD Investigators (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New Engl. J. Med*; 325: 293-302.
 5. The SOLVD Investigators (1992). Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *New Engl. J. Med*; 327: 685- 691.
 6. Swedberg K., Held P., Kjeldstrand S. et al. Effect of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction- results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS). *New Engl. J. Med* 1992; 327: 678-684.
 7. The Acute Myocardial Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. (1993) Effect of ramipril on mortality and morbidity in survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*; 342: 821-828.
 8. The TRACE Study Group The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study: rationale, design and baseline characteristics of the screened population. *Amer. J. Cardiol* 1994; 73: 44-50.
 9. Pitt B., Chang P., Timmermans P. (1995) Angiotensin II receptor antagonist in heart failure: Rationale and design of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) trial. *Cardiovasc Drugs Ther.*, 9: 693-700.

10. Cohn J.N. Physiological variables as markers for symptoms, risk and interventions in heart failure. *Circulation* 1993; 87: 110-114.
11. Levine T.B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New Engl. J. Med.* 1990; 323: 236-52.
12. Colucci W. S, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Heart disease. 5 th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1997: 394-420.
13. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-2018.
14. Mann D.L. Angiotensin II as an inflammatory mediator: Evolving concepts in the role of the renin angiotensin system in the failing heart. *Cardiovasc. Drugs ther.* 2002; 16: 7-9.
15. Holycross B.J, Radin M. J. Cytokines in heart failure: potential interactions with angiotensin II and leptin. *Molecular interventions* 2002; 424-427.
16. Packer M. The neurohumoral hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol* 1992; 20: 248-254.
17. Remme W. J. Prevention of worsening heart failure: future focus. *Europ. Heart J.* 1998; 19: 47-53.
18. Deveraux Q.L., Schendal S.L, Reed J.C. Antiapoptotic proteins: the bcl-2 and inhibitor of apoptosis protein families. *Cardiol Clin* 2001; 19: 57-74.
19. Werner C., Werdan K., Brodde O.E. Impaired β -adrenergic control of immune function in patients with chronic heart failure: reversal by β -blocker treatment. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 290-298.
20. Prabhu S.D., Chandrasekar B., Murray D.R. et al. β -adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circ* 2000; 101: 2103-2109.
21. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure. *Circ* 2002; 105: 2099-2106, 2223-2228.
22. Conraads VM, Bosmans JM, Vrints CJ. Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 33-49.

23. Cicoria M, Bolger AP, Doehner W., et al. High TNF- α levels are associated with the exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokine* 2001; 15: 80-86.
24. Pelat M, Massion P.B. , Balligand J.L. Nitric oxide “at heart”: emerging paradigms after a decade. *Arch Mal Coeur* 2005; 98: 242-248.
18. Massion PB, Feron O, Dessy C. , et al. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res* 2003; 93: 388-398.
19. Massion PB, Balligand J.L. Modulation of cardiac contraction, relaxation and rate by the endothelial nitric oxide synthase (eNOS): lessons from genetically modified mice. *J Physiol* 2003; 546: 63-75.
20. Feldman A.M, Combes A, Wagner D. , et al. The role of TNF- α in the pathophysiology of heart failure.
21. Damas J.K, Gullestad L, Aukrust P. Cytokines as new treatment target in chronic heart failure. *Cardiovasc. Med* 2001; 2: 271-277.
22. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 517-26.
23. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776.
24. Jortani S.A, Prabhy S.D, Valdes R. Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clinical Chemistry* 2004; 265-278.
25. Pitt B., Chang P., Timmermans P. Angiotensin II receptor antagonist in heart failure: Rationale and design of the Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) trial. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1995; 9: 693-700.
26. Wiedermann C.J. Beimpold H. Herold M. et al Increased levels of serum neopterin and decreased production of neutrophil superoxide anions in chronic heart failure with elevated levels of tumor necrosis factor- α . *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. 22; 1897 – 901.
27. Levine T.B., Kalman J., Mayer. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New Engl. J Med.* 1993; 323: 236-241.
28. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP. , et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circ* 2000; 102: 3060-3067.

29. Tran T, Trail J.A, Birdsall H. , et al. Site and source of cytokine overexpression in heart failure: The role of immune activation. *Circ* 2000; 102: Suppl II 415.
30. Birks E.J, Latif N, Owen V. , et al. Quantitative myocardial cytokine expression and activation of the apoptotic pathway in patients who require left ventricular assist devices. *Circ* 2001; 104: 1233-1240.
38. Li Y.Y, Kadokami T, Wang P., et al. MMP inhibition modulates TNF- α transgenic mouse phenotype early in the development of heart failure. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol.* 2002; 282: 983-989.
39. Ляшенко А.А., Варов В.Ю. К вопросу о систематизации цитокинов. *Успехи соврем. Биол.* 2001; 121(6): 589-603.
40. Mert M, Korkmaz M, Temizel. , et al. The level of ferritin in diabetic and nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Turk J Med Sci* 2005; 35: 24-34.
41. Vescovo G. , Ravara B. , Gobbo V. et al. L-Carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure. *Amer. J. Physiol Cell Physiol* 2002; 283: 802-810.
42. Vescovo, Libera G. Skelet muscle apoptosis in experimental heart failure: the only link between inflammation and skelet muscle wastage? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2006; 9: 416-422.
43. Kjekshus J. Debate: statins should be used in patients with heart failure. *Cardiovasc. Med* 2001; 2: 268-270.
44. Hasper D., Hummel L., Kleber F.X. et al. Systemic inflamation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761-765.
45. Anker S.D. , Egerer K. , Volk H-D. et al. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Amer. J. Coll Cardiol* 1997; 79: 1426-30.
46. Kanduc D, Mittelman A, Seprico R, et al. Cell Death: apoptosis versus necrosis. *Int J Oncol* 2002; 21: 165-170.
47. Бабак О.Я. Немунова В.Д. Шапошникова Ю.Н. Апоптоз и его роль в потогонезе сердечно-сосудистых заболеваний. Современное состояние вопроса. *Украинский терапевтический журнал* 2004; 2: 4-11.

48. Brizton M.R. Tumor necrosis factor and cardiomyopathy. *Circulation*. 1999; 97: 1340-1341.
49. Hacker G. The morphology of apoptosis. *Cell Tissue Res*. 2000; 301(1): 5 – 17.
50. Залеский В.Н. Фильченков А.А. Перспективы патогенетически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато-, нефроцитопротекторов 2004;
51. Владимирская Е.Б. Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия. 2002; 25-31.
52. Shi Y. Mechanism`s of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Mol; Cell* 2002; 9: 459-470.
53. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Gens Dev* 2001; 15: 2922-2933/
54. Roberi N, Friedlander MD. Apoptosis and Caspases in Neurodegenerative Diseases.
55. Deveraux QL, Schendal SL, Reed JC. Antiapoptotic proteins: the bcl-2 and inhibitor of apoptosis protein families. *Cardiol Clin* 2001; 19: 57-74.
56. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science* 1998; 281: 1305-1308.
57. Lee TS, Chau LY. Fas/Fas ligand-mediated death pathway is involved in oxLDL-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: 709-718.
58. Белушкина Н.Н., Али Х.Х., Северин С.Е. Молекулярные основы апоптоза. *Вопросы биологической медицины и фармакологии*. 1998; 4: 15-23.
59. James TN, Nichols MM, Sapire DW, Dipatre PL, Lopes SM. Complete heart block and fatal right ventricular failure in an infant. *Circulation* 1996; 93: 1588-1600.
60. Новикова Д.С, Бекбосинова М.С, Лоладзе Н.В. С-реактивный белок и интерлейкин-6 у больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий. *Кардиология* 2004; 63-66.

61. Kowalewski M. , Urban M. et al. Proinflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha) and cardiac troponin I in serum of young people with ventricular arrhythmias. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108: 647-651.
62. Sniderman AD, Furberg Cd, Keech A. , et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 362: 777-780.
63. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Gens Dev* 2001; 15: 2922-2933.
64. Barry WH. Molecular Inotrophy. A future approach to the treatment of heart failure? *Circulation* 1999; 100: 2303-2304
65. Shinke T, Takaoka H, Takeuchi M. , et al. Nitric oxide spares myocardial oxygen consumption through attenuation of contractile response to β -adrenergic stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J of Physiology* 1991; 439: 1-14.
66. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1190-1196.
67. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218.
68. Чазов Е.Н. Сегодня и завтра кардиологии. *Тер. Архив* 2003; 9: 11-18.
69. Williams B. angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *AM J of Cardiology* 2001; 87 (8A): 10-17.
70. Barry WH. Molecular Inotrophy. A future approach to the treatment of heart failure? *Circulation* 1999; 100: 2303-2304
71. Arstall MA, Sawyer DB, Fukazawa R. , et al. Cytokine-mediated apoptosis in cardiac myocytes: the role of inducible nitric oxide synthase induction and peroxynitrite generation. *Circ res* 1999; 85: 829-840.
72. Yaoita H, Ogawa K, Maehara K, Maruima Y, Attenuation of ischemia/reperfused injury. *Circulation* 1998; 5: 276-281.
73. Gottlieb RA, Bursleson KO, Kloner RA, et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994; 94: 1621-1628.

74. de Blois D, Tea B.S., Than V.D. Tremblay J, Hamet P. Smooth muscle cells apoptosis during vascular regression in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29 (2): 340-349.
75. Janicke R.U., Sprengart M.L., Wati M.R., Porter A.C. Caspase-3 is required for DNA fragmentation and morphological changes associated with apoptosis. *J.Biol. Chem.*1998; 273: 9357-9360.
76. Kim H.S., Hwang K.K., Seo J-W et al Apoptosis and regulation of Bax and Bcl-X proteins during human neonatal vascular remodeling // *Arterioscler. Thromb. Vasc.Biol.* 2000; 20: 957.
77. Scorrano L, Korsmeyer S.J. Mechanisms of cytochrome c release by preapoptotic BCL-2 family members. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 304-437.
78. Devlin T.M. Textbook of biochemistry with clinical correlations. Part 2006: 1014-1032.
79. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. *Рус. Мед. Журн.* 1999; 5: 4-8.
80. Hogg N., Browning J., Howard T. et al. Apoptosis in vascular endothelial cells caused by serum deprivation, oxidative stress and transforming growth factor-beta. *Endothelium* 1999; 35-
81. Шевченко А. О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки. *Клиническая лабораторная диагностика* 2006; 6: 23-34.
82. Kanda T, Takahashi T. IL-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J* 2004; 45: 183-193.
83. Ябучанский Н.И. Атеросклероз больше чем воспаление. *Medicus Amicus* – 2002 #1-1- in rats by caspase inhibitors4.
84. Скварцов А.А. Агеев Ф.Т. Мареев В.Ю. Беленков Ю.Н. Ингибиторы АПФ при миокардиальном поражении сердца и хронической сердечной недостаточности. *РМЖ* 2000; 15-16: 12-17.
85. Adamopoulos S, Parissis J, Kremastinos D. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3;517-526.

86. Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 2001; 52: 15-27.
87. Laviades c., Varo N., Diez J. Transforming growth factor-beta in hypertensives with cardiorenal damage // *Hipertension*. 2000; 36: 517-522.
88. O. Callghan C.J, Williams B. Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: role of transforming growth factor-beta I. *Hypertension* 2000; 36: 319-324.
89. Michie H.R, Manogue K.R, Spriggs D.R, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N English journal of medicine* 1988, 318, 1481-1486.
90. Pagani E.D, Baker L.S. Hsi C et al. left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor alpha in conscious dogs. *J. Clin investigation*. 1992, 90, 389-398.
91. Geng Y, J, Libby P, Evidence for apoptosis in advanced human atheroma, colocalization with interleukin-1 beta converting enzyme. *Am J Pathology* 1995; 147: 251-. 266.
92. Yokogama T, Vaca L, Rossen R.D, et al, Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Investigation* 1993; 91: 2303-2313.
93. Yokogama T, Nakano M, Bednarczyk J.L, et al. Tumor necrosis factor alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 95: 1247-1252.
94. Bozkurt B, Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97: 1382 – 1391.
95. Dimmeler S, Haendeler J, Galle J, Zeiher AM, Oxidized low density lipoprotein induces apoptosis of human endothelial cells By activation of CPP-32 like protease. *Circulation*, 1997, 95, 1760-1763.

96. Goldhaber J.L, Kim K.H, Natterson P.D, et al. effects of TNF alfa on $[Ca^{2+}]$ and contractility in isolated adults rabbit ventricular myocytes. *Am J physiology*, 1996, 271, 1449-1455.
97. Briant D., Becker L., Richardson J. et al . Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor. *Circ* 1996; 94: 2930-7.
98. Kubota t. , Me Tiernan C. , Erye C. S. et al Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Circ. Res.* 1997; 81: 627 – 35.
99. Blum A., Miller H. Role of cytokines in heart failure. *Am Heart J.* 1998; 135: 181 – 186.
100. McMurrey J., Abdulaian I., Dargie H.J. et al. Increased concentrations of tumor necrosis factor in “cachectic” patients with severe chronic heart failure. *Br. Heart J.* 1991; 66: 356 –358.
101. Torre-Amione G. Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction. A report from the Studies of left ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1201 –1206.
102. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D., et al. Physical training modulates Proinflammatory cytokines and the soluble Fas/ soluble Fas Ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 29: 653-663.
103. Damas JK, Gullestad L, Aurkust P. Cytokines as new treatment target in chronic heart failure. *Curr Control Trials Cardiovasc med* 2001; 2: 271-277.
104. Parissis J, Filippatos G, Nikolau V. , et al. Cytokines and anti-cytokines therapeutic approaches in chronic heart failure. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 356-364.
105. Parissis J, Adamopoulos S. Immunomodulatory effects of physical training in chronic heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2003; 44: 49-55.
106. Ameisen J.C., Programed cell death (apoptosis) and cell survival regulation relevance to AIDS and cancer AIDS 1994; 8: 1197 – 1213.

107. Li Y.Y., Kadokami T., Wang P. MMP inhibition modulates TNF- α transgenic mouse phenotype early in the development of heart failure. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol.* 2002; 282: 983-989.
108. Moe G.W, Marin-Garcia J., Konig A. et al. In vivo TNF- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 1813-1820.
109. Kaneko K, Kanda T., et al. C-reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1999; 91: 215-219.
110. Rifal N, Ballantyne C.M, Cushman M. , et al. High-sensitivity C-Reactive protein and cardiac C-Reactive protein assays: is there a need to differentiate? *Clinical chemistry* 2006; 1254-1257.
111. Woods A., Brull D.J. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of IL-6. *Eur Heart J* 2000; 21: 1574-1583.
112. Danish J, Whincup P. , et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
113. Edmin M, Passino C, Prontera C. , et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clinical Chemistry and Laboratory Med* 2004; 42: 627-636.
114. Parissis J. T, Adamopoulos S, Karas S. M. , et al. An overview of inflammatory cytokine cascade in chronic heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2002; 43: 18-28.
115. Phinney SD. The assessment of protein nutrition in the hospitalized patient. *Clinics in Laboratory Medicine* 1981; 1: 767-774.
116. Young VR. , Marchini JS. , Cortiella J. Assessment of protein nutritional status. *J of Nutrition* 1990; 120: 1469-1502.
117. Gibson RS. *Nutritional Assessment*. New York: Oxford University Press 1990.

118. Torun B., Chew F. Protein-energy malnutrition. In Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. Modern nutrition in health and disease, 8 th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1994.\
119. Heimsfield SB., Tighe A., Wang ZM. Nutritional assessment by anthropometric and biochemical methods. In Shils ME, Olson J, Shike M, eds. Modern nutrition in health and disease, 8 th ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1994.
120. Herrman FR., Safran C., Levkoff SF. et al. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission. Archives of internal Medicine 152: 125-130.
121. Tuchschnid Y., Tschantz P. Complications in gerontologic surgery: Role of nutritional status and serum albumin. Helvetica Chirurgica Acta 1992; 58: 771-774.
122. Benjamin DR. Laboratory tests and nutritional assessment: Protein-energy status. Pediatric Clinics of North America 1989; 36: 139-161.
123. Bingham SA The use of 24 th urine samples and energy expenditure to validate dietary assessments: American J of Clinical Nutrition 1994; 59: 227-231.
124. Ravel R. Clinical application of laboratory data, 5 th ed. St Louis: Mosby 1989.
125. Арутюнов Г.П. Кахексия у больных хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы ? Что мы знаем и что нам делать? Сердечной Недостаточность 2001; 2(3):
126. Бейтуганов А.А., Вершинин А.А. Нутритивная поддержка пациентов хронической сердечной недостаточностью и сниженной тощей массой тела в период прогрессии болезни. Сердечной Недостаточность 2001; 2(3):
127. Levine B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990; 323: 236-241.

128. Aukrust P, Ueland, Lein C. et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 376-382.
129. Kapadia S. Cytokines and heart failure. *Cardiol Rev* 1999; 7: 196-206.
130. Torre-Amone G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokines levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1202-1206.
131. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. Angiotensin II type receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, IL-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 714-21.
132. Rauchhaus M., Koloczek V., Florea V. et al. The relationship between tumor necrosis factor alpha and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure. *Eur J heart failure* 1991; 1: 203.
133. Ancari A. Syndrome of cardiac cachexia and the cachectic heart: current perspective. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1987; 45-60.
134. Arai K., Lee F et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann, Rev. Biochem.* 1990; 59: 783.
135. Rossig L., Fichtlscherer S., Heeschen C. et al. The pro-apoptotic serum activity is an independent mortality predictor of patients with heart failure. *European Heart Journal* 2004; 25: 1620-1625.
137. Aronow WS., Ahn C., Kronzon I. Prognosis of congestive heart failure in elderly patients with normal versus abnormal left ventricular systolic function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1257-1259.
138. Davie AP., Francis CM., Caruana L. et al. The prevalence of left ventricular diastolic filling abnormalities in patients with suspected heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 981-984.
139. Iriarte M., Murga N., Sagastagoitia D. et al. Congestive heart failure from left ventricular diastolic dysfunction in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 308-312.

140. Rich MW. Heart failure disease management: a critical review. J Card Fail 1999; 5: 64-75.

განხილვა

1. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. J of American College Cardiology 2001; 38(7): 2101-2113.
2. Krown KA., Page MT., Nguyen C. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. J Clin Invest 98: 2854-2865, 1996.
3. Levine B., Kalman J., Mayer L. et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1990; 323: 236-241.
4. Vescivo G., Zennaro R., Sandri M. et al. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. Heart 2000;84: 431-437.
5. Vescivo G., Ravara B., Gobbo V. et al. L-Carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure. Am J Physiol Cell Physiol 2002; 283: 802-810.
6. Parissis J.T., Adamopoulos S., Karas S.M. et al. An overview of inflammatory cytokine cascade in chronic heart failure. Hellenic J Cardiol 2002; 43: 18-28.
7. Young VR., Marchini JS., Cartiella J. et al. 1990 Assessment of protein nutritional status. Journal of Nutrition 120: 1469-1502.
8. Tuchschild Y., Tschantz P. 1992 . Complications in gerontologic surgery: Role of nutritional Acta 58: 771-774.
9. Насонов Е.Л., Самсонов М. Ю. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология 1999 №3. С 66-74.
10. Sharma R., Anker S.D. Cytokines, apoptosis and cachexia: The potential for TNF antagonism. Int J Cardiol 2002; 85: 161-171.
11. Haehling S., Genth-Zotz S., Anker S.D. et al. Cachexia: A therapeutic approach beyond cytokine antagonism. Int J Cardiol 2002; 85: 173-183.

12. Radin M.J., Holycross B.J., Dumitrescu C. et al. Leptin opposes the negative inotropic effects of IL-1 β . *Vet. Pathol.* 2002; 39:616.
13. Haper D. , Humel L. , KLeber F. et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761-65.
14. Rauchhaus M., Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypotesis. *Lancet* 2000; 356: 930-933.
15. Harris HW, Grunveld C, Feogold KR., et al. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect agaonst endotoxin-induced death in mice. *J Clin Invest* 1990; 86: 696-702.
16. Netea MG., Demacker PN., Rulberg BJ. et al. Increased interleikun-1a and interleikun-1b production by macrophages of low density lipoprotein receptor Knock-out mice stimulated with lipopolysaccharide is CD 11/CD18-receptor mediated. *Immunologg* 1998: 95: 466-72.
17. Pajkrt D., Doran JE., Koster F., et al. Intiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxaemia. *J Exp Med* 1996; 184: 1602-1608.
18. Parker TS., Levine DM., Chang JCC. et al. Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. *Infect Immun* 1995; 63: 253-258.
19. O'Keefe J.H, Abuissa H, Sastre A. , et al. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exerxive, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1127-1130.
20. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA. , et al. Effect of fish oil on heart rate in hummans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ* 2005; 112: 1945-1952.
21. Condraads V.M., Bosmans J.M., Schuerwegh A.J. , et al. Association of lipoprotein with cytokines and cytokine receptors in heart failure patientes. *Europen Heart J* 2003; 24: 2221-2226.
22. Packard C.J. Apolipoproteins: The new prognostic indicator. *European Heart J Supp.* 2003; 5: 9-16.

23. Averina M, Nilssen O, Breen T, et al. Factors behind the increase in Cardiovascular Mortality in Russia: Apolipoprotein AI and B Distribution in the Arkhangelsk Study 2000.
24. Kim B.J., Hwang S. T. et al. Comparison of the Relationships between Serum Apolipoprotein B and Serum Lipid Distributions. *American Association for Clinical Chemistry* 2005; 2257-2263.
25. Sniderman AD., Furberg Cd., Keech A. et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003; 362: 777-780.
26. Toth M. J, Matthews D. E. Whole-body protein metabolism in chronic heart failure: Relationship to anabolic and catabolic hormones. *J of Parenteral and Enteral Nutrition* 2006; 3: 194-201.
27. Edmin M, Passino C, Prontera C. , et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clinical Chemistry and Laboratory Med* 2004; 42: 627-636.
28. Lyson K. , McCann S.M. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 262-66.
29. Papanicolaou D.A. , Tsigos C., Torpy D. J. et al. Recombinant interleukin-6 effects on pituitary secretion in humans [Abstract]. *J Invest Med* 1996; 44:266.
30. Boelen A. , Ptevoet-Ter schiphorst M.C. , Wiersinga W. M. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1695-99.
31. Walldius G, Jungner I, Holme I. , et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-2033.
32. Kamalesh M, Rao R, Sawada S. , et al. Effect of 80 mg/day simvastatin therapy on cardiovascular outcomes in adults with versus without metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1487-1489.
33. Jungner I, Sniderman A.D, Furberg C. , et al. Does low-density lipoprotein size add atherogenic particle number in predicting the risk of fatal myocardial infarction? *Am J Cardiol* 2006; 97: 943-946.

34. Georg J, Wexler D, Roth A. , et al. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure. *The european J of Heart Failure* 2006; 8: 58-62.
35. Takashi T, Takayoshi T, Atuyuki W. , et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 957-962.
36. Steorova A, Racek J, Stozicky F. , et al. Antibodies against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-887.
37. Boelen A., Ptevoet-Ter schiphorst M.C., Wiersinga W.M. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1695-99.
38. Diana J Fleming, Paul F Jacques, Joseph M Massaro et al. Aspirin intake and the use of serum ferritin as a measure of iron status. *Am J Nutr* 2001; 74: 219-26.
39. Train TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997; 90: 4979-86.
40. Dobiasova M., Frohlich J. The plasma parameter $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$ as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in ApoB-lipoprotein-depleted plasma (FER_{HDL}). 2001; 34: 583-588.
136. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102: 14-23

შედეგები

1. Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [$\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$]: Theoretical and practical implications. **Error! Not a valid link.** 2004; 50: 1113-1115.
2. Dobiasova M., Raslova K., Rauchova H. et al. Atherogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction: fractional

esterification rate of cholesterol in plasma depleted of ApoB lipoproteins (FERHDL) and logarithmically transformed ratio of TG to HDL-C. *Physiol res* 2001; 50: 1-8.

3. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of TG to HDL-C are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. **Error! Not a valid link.**2003; 49: 1873-1880.
4. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in ApoB- lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). **Error! Not a valid link.**2001;34: 583-588.
5. Tan MH, Johns D, Glaser NB. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. **Error! Not a valid link.** 2004; 50: 1184-1188.