

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თამარ თალაკვაძე

აპოპტოზის ზოგიერთი კომპონენტი და ცილოვანი ცვლის
მაჩვენებლები გულის ქრონიკული უკმარისობით
ავადმყოფებში

14.00.05-შინაგანი სნეულებანი

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი, 2006 წელი

ნაშრომი შესრულებულია თერაპიის ეროვნულ ცენტრში
(თერაპიის ს/კ ინსტიტუტში)

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: -- ნოდარ ყიფშიძე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, აკადემიკოსი,
საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიისა და
რუსეთის სამედიცინო მეცნიერებათა აკადემიის
ნამდვილი წევრი

-- სერგო თაბაგარი

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი, დოცენტი

ოფიციალური ოპონენტები: -- ვახტანგ ჭუმბურიძე

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი
14.00.06

--რევაზ თაბუკაშვილი

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი
14.00.05

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006წლის----- ----- სთ-ზე თბილისის
სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტში სადისერტაციო საბჭოს
მ 14.03 №9 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზირი 33).

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა ფშაველას გამზირი 29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006წლის -----

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი

/ნ. კაკაურიძე/

Тбилисский государственный медицинский университет

На правах рукописи

ТАЛАКВАДЗЕ ТАМАРА ВАХТАНГОВНА

14.00.05- Внутренние болезни

А в т о р е ф е р а т

дисертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тбилиси, 2006 год

Работа выполнена в Национальном Центре Терапии
(НИИ Терапии)

Научные руководители: - Н. Кипшидзе
заслуженный деятель наук Грузии,
доктор медицинских наук, академик

- С. Табагари
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: - В. Чумбуридзе – доктор медицинских наук,
профессор
(14.00.06)
- Р. Табукашвили – доктор медицинских наук,
профессор
(14.00.05)

Защита диссертации состоится -----2006г. в-----часов
на заседании диссертационного совета (в 14.03 №9) в Тбилисском Государственном
медицинском университете (0177, Тбилиси, пр. Важа- Пшавела №33).

Ознакомление диссертации возможно в библиотеке Тбилисского Государственного
медицинского университета (0160, Тбилиси, пр Важа- Пшавела №29).

Автореферат разослан-----2006г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Н. Какауридзе

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის 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 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, აუტოანტისხეულები, აზოტის ოქსიდი და ენდოთელინი.

ციტოკინებს შეუძლიათ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციების მოდულირება, რომლებიც განაპირობებენ გულის ქრონიკული უკმარისობის ცენტრალურ და პერიფერიულ გამოვლინებებს. პროანთებითი ციტოკინების არასასურველ ეფექტებს წარმოადგენენ 1) უარყოფითი ინოტროპული მოქმედება, 2) გულის რემოდელირება-ღრუების 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 ჩივილები 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 დარღვევას, ნაწლავის კედლის ჰიპოქსიას, 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 ავადმყოფთა მკურნალობის ეფექტურობის გაზრდის ახალ პერსპექტივებს.

კვლევის მიზანი

TNF - α და IL-6-ის აქტივობის შესწავლა სხვადასხვა ეტიოლოგიის გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში დაავადების სიმძიმის და “ცილოვან-ენერგეტიკული” სტატუსის შესაფასებელ რიგ ბიოქიმიურ მაჩვენებლებთან ერთად.

კვლევის ამოცანები

ზემოთ აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახული იქნა შემდეგი პარამეტრების შესწავლა:

- TNF - α და IL-6-ის აქტივობის შესწავლა გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში ეტიოლოგიის და დაავადების სიმძიმის გათვალისწინებით;
- პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის შესწავლა გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში:
 - ცილოვანი სტატუსის მაჩვენებლები;
 - ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები;
 - 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 ავადმყოფთა 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--კუნთოვანი მასის კარგვა, მეტაბოლური დარღვევები--გამოჩენა 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-ჩართვა. სასურველია LDL-C-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-

შემცირება და HDL-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.

ნაშრომის აპრობაცია

ნაშრომის ფრაგმენტები მოხსენებულა საერთაშორისო კონფერენციაზე “იშვიათი შემთხვევებიდან გლობალურ საკითხებამდე”. 10-11 ოქტომბერი 2005 წელი, თბილისი.

ნაშრომი აპრობაცია ჩატარდა თერაპიის ეროვნული ცენტრის სამეცნიერო საბჭოს სხდომაზე 2006 წლის 15 მარტს (ოქმი 2).

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა

დისერტაცია მოიცავს 112 ნაბეჭდ გვერდს. შედგება შესავლის, IV თავის, დასკვნების, პრაქტიკული რეკომენდაციების და გამოყენებული ლიტერატურის ჩამონათვალისაგან. ლიტერატურა მოიცავს 196 წყაროს. დისერტაცია ილუსტრირებულ 6 ცხრილითა და 9 დიაგრამით.

კვლევის დიზაინი და მეთოდები:

კვლევაში ჩართული იყო გულის ქრონიკული უკმარისობით 95 პაციენტი, მათ შორის გულის იშემიური დაავადებით (გიდ) ეტიოლოგიით 50, არაიშემიური გენეზით 45. პაციენტების დემოგრაფიული, კლინიკურ-ლაბორატორიული დახასიათება მოცემულია ცხრილ 1-ში. ავადმყოფები იმყოფებოდნენ სტანდარტულ მედიკამენტოზურ მკურნალობაზე: აგფ (42%), ბეტა-ბლოკერი (34%); სპირონოლაქტონი (5%); შარდმდენი (68%); გლიკოზიდი (35%); კორდარონი (12%).

კვლევაში არ იყვნენ ჩართულნი ავადმყოფები უახლოესი 3 თვის განმავლობაში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით, თირკმლის დეკომპენსირებული უკმარისობით (შრატის კრეატინინის კონცენტრაცია $\geq 2\text{მგ}\%$), თანმხლები ინფექციური დაავადებებით.

მკურნალობა ფიბრატებით ან სტატინებით საწყის პერიოდში არ ტარდებოდა.

სისხლის შრატში ალბუმინი, საერთო ცილა, ბილირუბინი, გლუკოზა, შრატის რკინა, კრეატინინი, საერთო ქოლესტეროლი (TC), ტრიგლიცერიდები (TG), მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების ქოლესტეროლი (HDL-C) ისაზღვრებოდა ფოტომეტრულად ფერმენტული მეთოდით. ApoB და ApoA1-ტურბოდიმეტრიულად ადამიანის ApoB და ApoA1 ანტისხეულებთან პრეციპიტაციის რეაქციით. ფერიტინი-იმუნოფერმენტულად. 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. ითვლებოდა სხეულის მასის ინდექსი (BMI) და ლიმფოციტების აბსოლუტური რიცხვი (IS) ფორმულით (ლიმფოციტები% X ლეიკოციტები) /100. TNF- α და IL-6 ისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტულად (BenderMedSystems GmbH, Austria). მეტაბოლური ადაპტაციის ინდექსი ითვლებოდა შრატში ტრიიოდთირონინის (T3) ფარდობით თიროქსინთან (T4). T3 და T4 ისაზღვრება იმუნოფერმენტულად. სტატისტიკურად დამუშავდა SPSS- 13 ვერსიით. ჯგუფებს შორის განსხვავების სარწმუნოება დათვლილია student-ის ტ კრიტერიუმით.

ცხრილი 1 შესასწავლ ავადმყოფთა დემოგრაფიული და კლინიკურ-ლაბორატორიული დახასიათება.

საშუალო ასაკი	61.3±2.4
სქესი (მამაკაცი/ქალი)	52 / 43
გუ-ის ფ.კ. (NYHA) II/III/IV	32 / 40 / 23
ეტიოლოგია (იშემიური / არაიშემიური)	50 / 45
სისტოლური არტ. წნევის საშ. მაჩვენებელი	125±3.6
LVEF (%)	41.4±6.2
BMI	27.0±4.1
IS (იშემიური სტატუსი)	1545±372
კრეატინინი(მკმოლ/ლ)	110.5±18.2
ალბუმინი გ/ლ	34.5±2.3
საერთო 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-ჩ მგ%	42.7 ±1.0
TG მგ%	114.9 ± 8.6
LDL-ჩ 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(TG/HDL-G)	0.5 ± 0.02
ApoB მგ%	105.1 ± 7.8
ApoA 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

კვლევის შედეგები და განხილვა:

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგები შეჯამებულია ცხრილში (ცხრილი 2), რომლის ცალკეული ფრაგმენტების აღწერა მოცემულია დიაგრამების მეშვეობით.

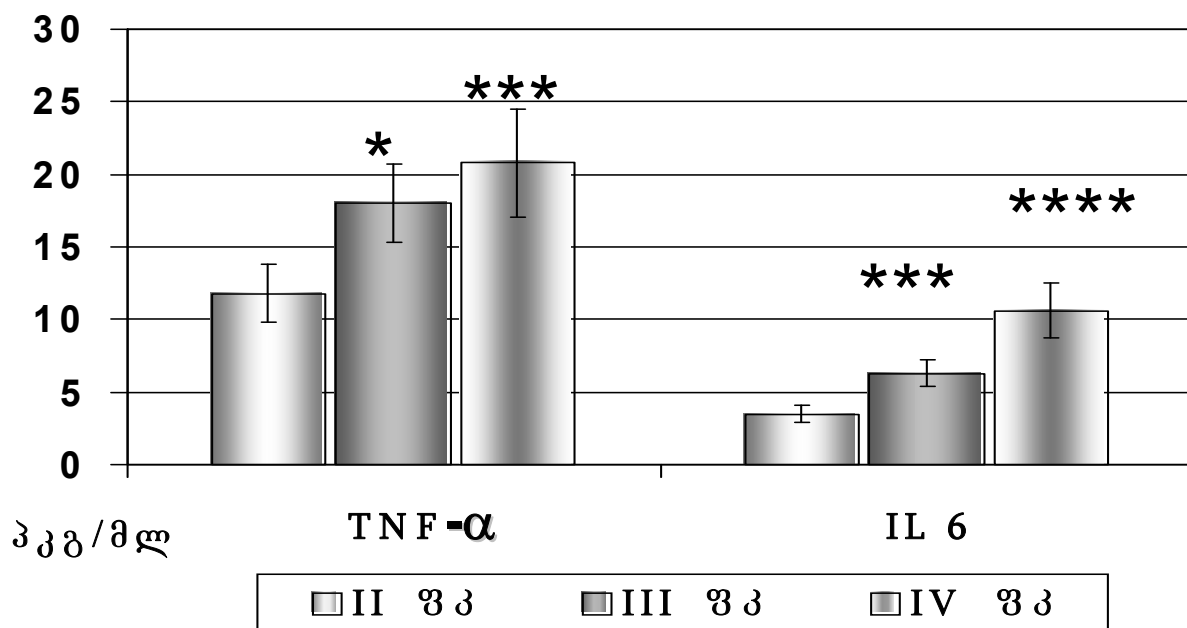
ცხრილი 2 კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლები გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის და ეტიოლოგიის მიხედვით

კლინიკურ ლაბორატორიული მაჩვენებლები	II ფ.კ.	III ფ.კ.	IV ფ.კ.	იშემიური	არა იშემიური
BMI	28.3 ± 4.5	27.6 ± 5.1	26.5 ± 7.6	26.5 ± 4.2	27.5± 5.8
IS	1817.3±520	1702.9±581	1169.8±458	1442.6±633	1619±499
EF%	53.5 ± 8.7	50.6 ± 9.2	30.3±7.****	44.0± 10.7	39.5± 12.9
ბილირუბინი (მმოლ/ლ)	10.8 ± 1.2	18.5 ± 1.6	14.5± 2.6	15.0 ± 1.5	14.5 ± 1.4
კრეატინინი (მკმოლ/ლ)	82.8 ± 3.4	93.8 ± 3.4	114±4****	88.6 ± 3.0	94.1± 4.2
საერთო ცილა (გ%)	6.9 ± 0.1	8.4 ± 1.6	6.8 ± 0.5	8.0 ± 1.2	6.6 ± 0.1
ალბუმინი (გ/ლ)	37.1 ± 1.4	34.0± 2.0	24.7±3****	36.2 ± 1.5	32.0 ± 1.9
შრატის რკინა (მკმოლ/ლ)	21.1 ± 2.0	20.2 ± 1.7	22.3 ± 5.5	19.8 ± 1.5	22.0 ± 2.4
გლუკოზა (მმოლ/ლ)	5.4 ± 0.3	5.6 ± 0.2	4.6 ± 0.3	5.6 ± 0.2	5.1 ± 0.2
ფერიტინი (პკმოლ/ლ)	38.7± 5.3	71.2± 18.2	84.9±14.3**	55.3± 12.0	65.2± 2.1
TC (მგ%)	177.3±12.9	196.0±14.1	207.6±22.9	190.1±10.9	198.4±18.4
HDL-C (მგ%)	45.1± 1.7	41.3± 1.3	44.6± 2.0	43.0± 1.26	42.4± 1.7
TG (მგ%)	104.5±13.0	126.7±12.1	89±15***	122.0±11.7	104.0±12.3
LDL-C (მგ%)	129.8±12.1	137.6±14.1	152.0±23.8	137.7±10.5	140.3±18.7
VLDL-C (მგ%)	20.5± 2.6	25.3 ± 2.4	17.8 ± 3.1	24.3± 2.3	20.7± 2.4
IA	2.9± 0.3	3.9± 0.4	3.7 ± 0.7	3.5 ± 0.3	3.8 ± 0.6
TC/HDL-C	3.9± 0.9	4.9± 1.9	4.7± 1.6	4.7± 1.8	4.5± 1.4
log(TG/HDL-C)	0.46± 0.04	0.43 ± 0.04	0.2±0.04***	0.44 ± 0.03	0.38 ± 0.03
ApoB (მგ%)	84.6 ± 7.1	104.2 ± 9.9	132.4±24.0*	102.8 ± 9.6	108.3±13.5
ApoA1 (მგ%)	108.8±23.2	100.8 ± 6.5	96.6± 20.3	97.1± 7.2	108 ± 13.9
TNF -α (პკგ/მლ)	11.8± 2.2	18.0 ± 4.0*	20.8± 4.0***	20.5 ± 4.8	17.3 ± 1.7
IL-6(პკგ/მლ)	3.5 ± 1.3	6.3± 0.6***	10.6±1.6*****	6.0± 0.8	5.8 ± 0.9
T3 (მკგ/დლ)	0.15± 0.01	0.19± 0.07	0.06 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.17 ± 0.05
T4(მკგ/დლ)	8.9± 0.7	8.4 ± 1.2	10.3± 1.3	8.8± 1.9	8.7± 0.6
T3/T4	0.01 ± 0.001	0.06±0.002	0.006±0.001	0.07±0.002	0.02±0.003

p<0,05(*),p<0,02(**),p<0,01(***),p<0,001(****),p<0,0001(*****)

განვიხილოთ ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემები უფრო დაწვრილებით დიაგრამების მეშვეობით.

დიაგრამა 1 TNF- α -ას და IL-6-ის კონცენტრაცია ავადმყოფთა სისხლის შრატში გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით

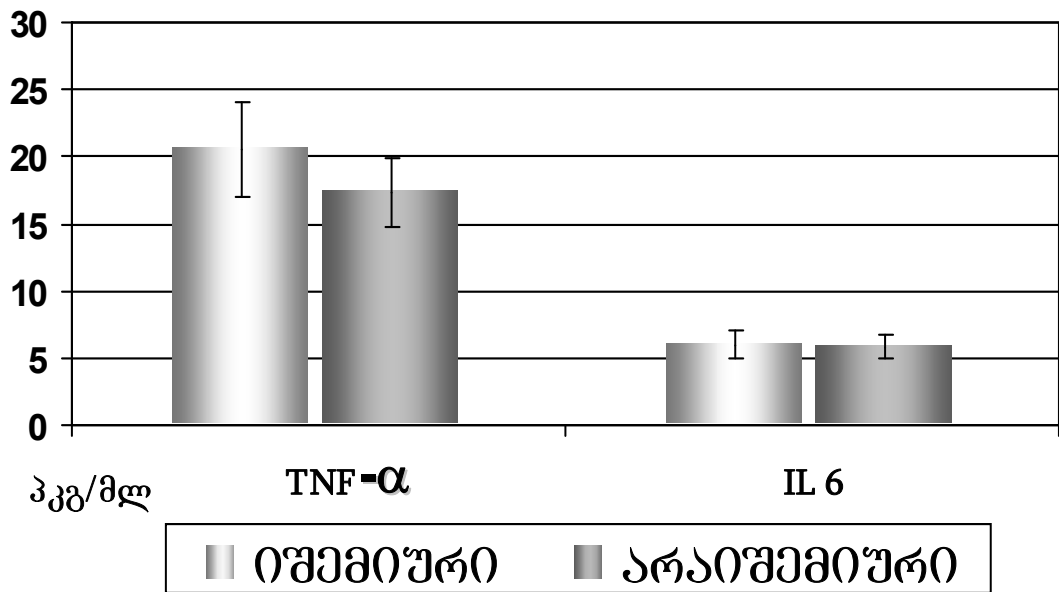


$p < 0,05 (*)$, $p < 0,01 (***)$, $p < 0,0001 (****)$.

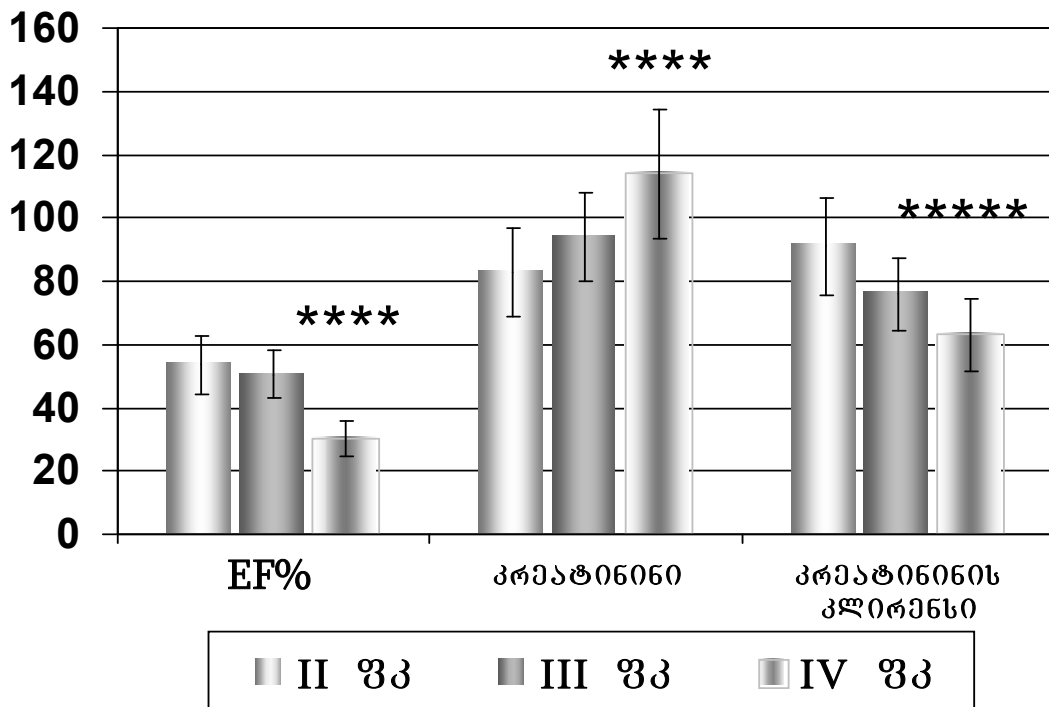
დიაგრამა №1-დან ჩანს, რომ რაც უფრო მაღალია გუ-ის ფუნქციური კლასი, მით უფრო მაღალია ციტოკინების დონე. როგორც დიაგრამიდან ჩანს, განსხვავება ფკ-ს მიხედვით ორივე ციტოკინისათვის სტატისტიკურად სარწმუნოა. ამასთან, ჩვენს მიერ ჩატარებულ კვლევაში აღნიშნული მაჩვენებლების მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ არის ნანახი იშემიური და არაიშემიური გენეზის გუ-ით ავადმყოფებში (დიაგრამა №2)

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 №2). როგორც დიაგრამა № 3-დან ჩანს 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 2 TNF- α –ს და IL-6-ის კონცენტრაცია ავადმყოფთა სისხლის შრატში გუ-ის ეტიოლოგიის მიხედვით



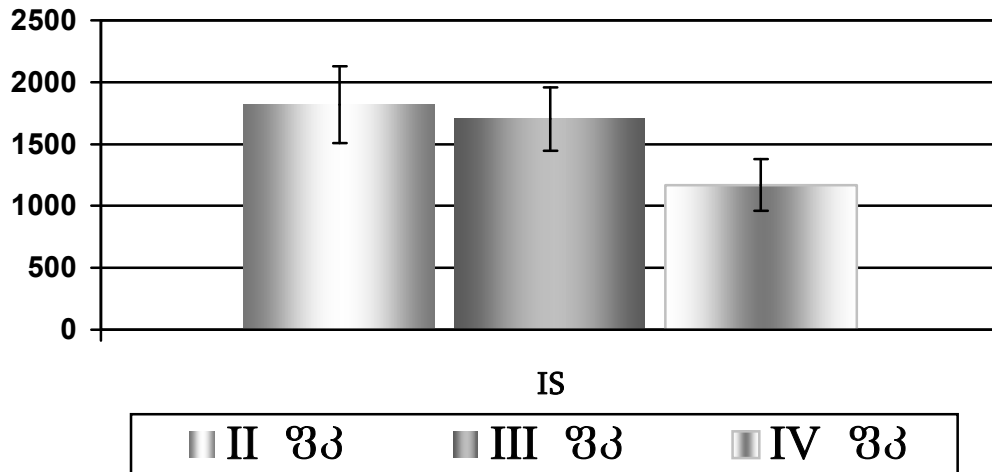
დიაგრამა №3 განდევნის ფრაქცია, კრეატინინის კონცენტრაცია და კრეატინინის კლირენსი გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით



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

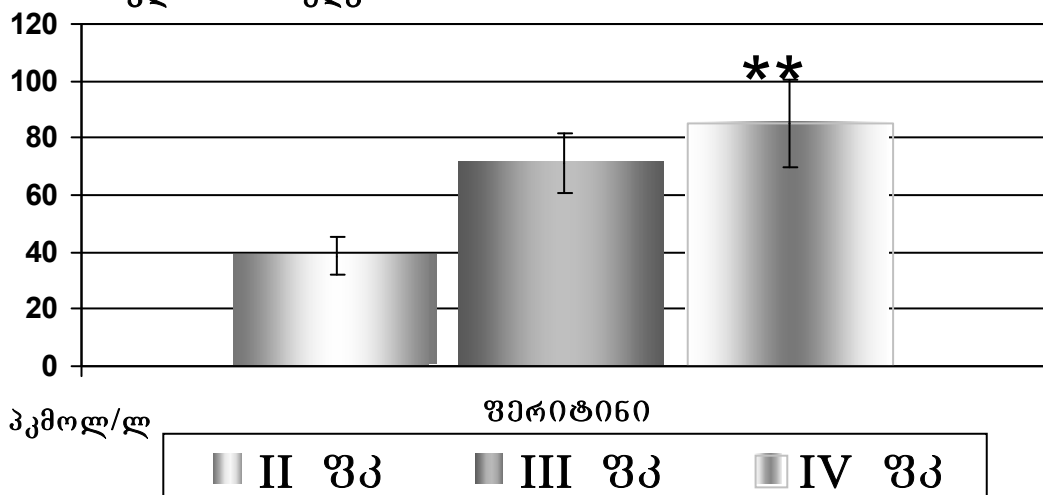
იმუნური სისტემის სუპრესია კორელირებს ცილოვანი უკმარისობის ხარისხთან და გუ-ის ფკ-ის სიმძიმესთან და მიღებული მონაცემებით IV ფკ-ში ახლოა მძიმე კვებითი უკმარისობის მაჩვენებელთან (დიაგრამა №4).

დიაგრამა 4 იმუნური სტატუსი გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით



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 №5).

დიაგრამა №5 ფერიტინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით

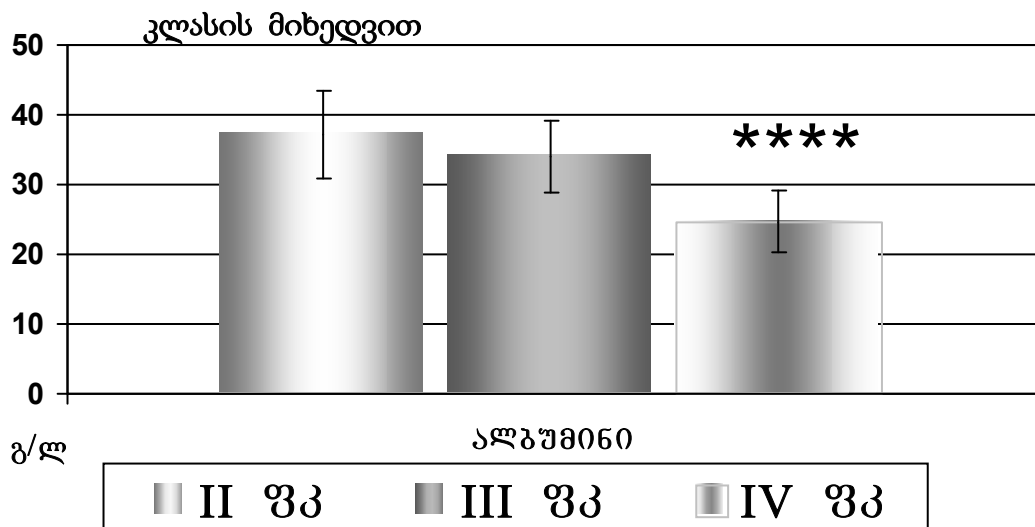


$P < 0,02 (**)$

ლიტერატურული და მოპოვებული მონაცემებით ალბუმინის კონცენტრაციის შემცირება (დიაგრამა №6) სარწმუნოდ კორელირებს გუ-ის ხარისხთან. ამასთან თუ გავითვალისწინებთ, რომ ანთების მარკერების

უმრავლესობა და ტოქსინები ტრანსპორტირდება ალბუმინით, მისი რაოდენობის შემცირება გუ-ით ავადმყოფებში ორგანიზმში ტოქსინების ჭარბი რაოდენობის დროს ამცირებს არსებული ალბუმინის სატრანსპორტო პოტენციალსაც. აგრეთვე ცნობილია, რომ ცხიმოვანი მჟავების ტრანსპორტირებისათვის, რომლებიც ყველა უჯრედისათვის წარმოადგენს ენერჯის ძირითად სუბსტრატს, აუცილებელია ალბუმინი, აქედან გამომდინარე მისი დეფიციტი კიდევ უფრო გააღრმავებს უჯრედის ენერგეტიკულ შიმშილს.

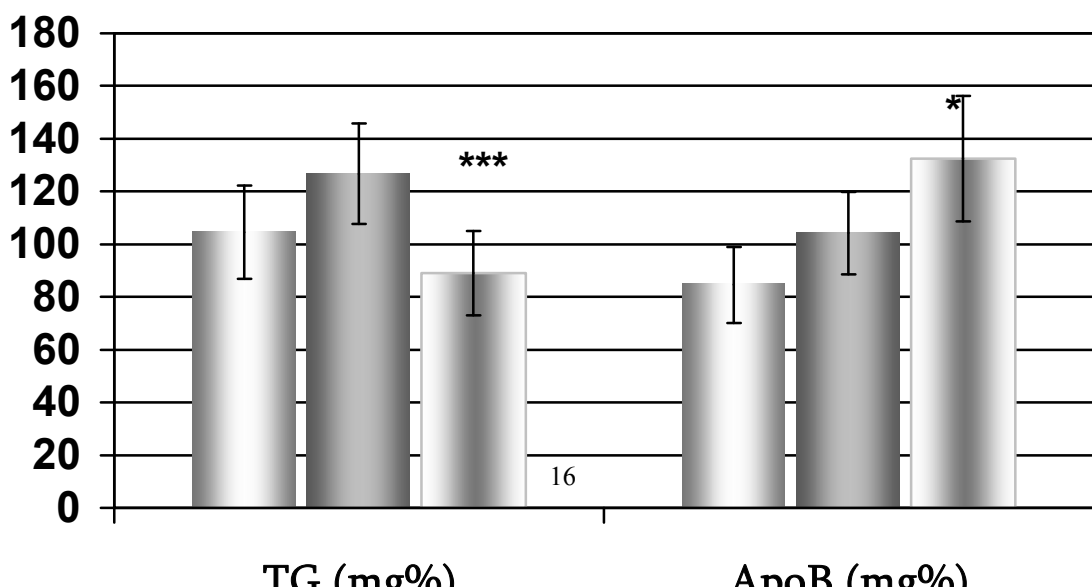
დიაგრამა №6 ალბუმინის კონცენტრაცია სისხლის შრატში გუ-ის ფუნქციური



$P < 0,001$ (****)

ითვლება, რომ სისხლის შრატში TG, TC და ლპ-ის (უპირატესად VLDL-C) მომატება წარმოადგენს ფაქტორს, რომელიც ხელს უწყობს დეტოქსიკაციას, ეგზოგენური და ენდოგენური ტოქსინების შებოჭვას და მათ გამოტანას ორგანიზმიდან,

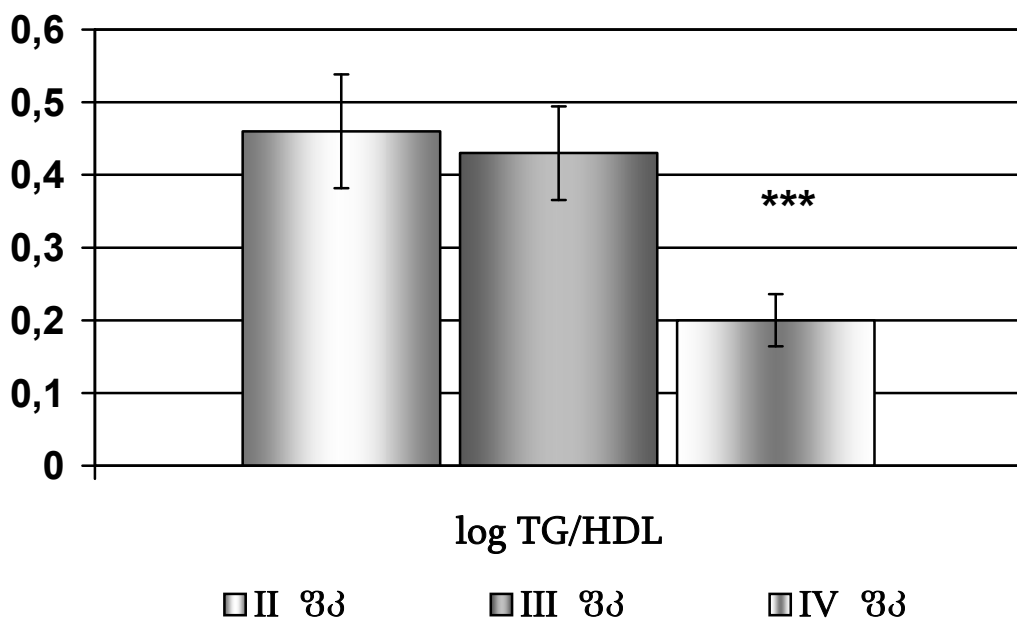
დიაგრამა №7 TG-სა და ApoB-ის კონცენტრაცია სისხლის შრატში გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით



P<0,05(*),P<0,01(*)**

როგორც დიაგრამა 7 ჩანს ეს მაჩვენებლები ნორმის, ან მაღალი ნორმის ფარგლებშია 11-111 ფკ-ში, ზემო აღნიშნულის გათვალისწინებით კი IVფკ-ში TG და VLDL-C სარწმუნო შემცირება ორგანიზმის ამ რეზერვის ამოწურვაზე მიუთითებს, თუმცა ჩვენი აზრით ლიპიდების შედარებით დაბალი დონე ციტოკინების მომატების ფონზე (მძიმე ფკ-ში) აუცილებლად არ ადასტურებს ენდიტოქსინ-ლიპოპროტეინით პირობადებულ ურთიერთობას და სავარაუდოთ შეიძლება უბრალოდ მარკერია მძიმე დაავადების. საინტერესოა ამ ფონზე ათეროგენობის ახალი მაჩვენებლის $\log TG/HDL-C$ განხილვა, რომელიც ლიტერატურული მონაცემებით კორელირებს LDL ნაწილაკის ზომასთან და ქოლესტეროლის ესთერიფიკაციის დონესთან ApoB-ლიპოპროტეინისაგან განთავისუფლებულ პლაზმაში (FERHDL).

დიაგრამა №8 $\log TG/HDL-C$ გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით

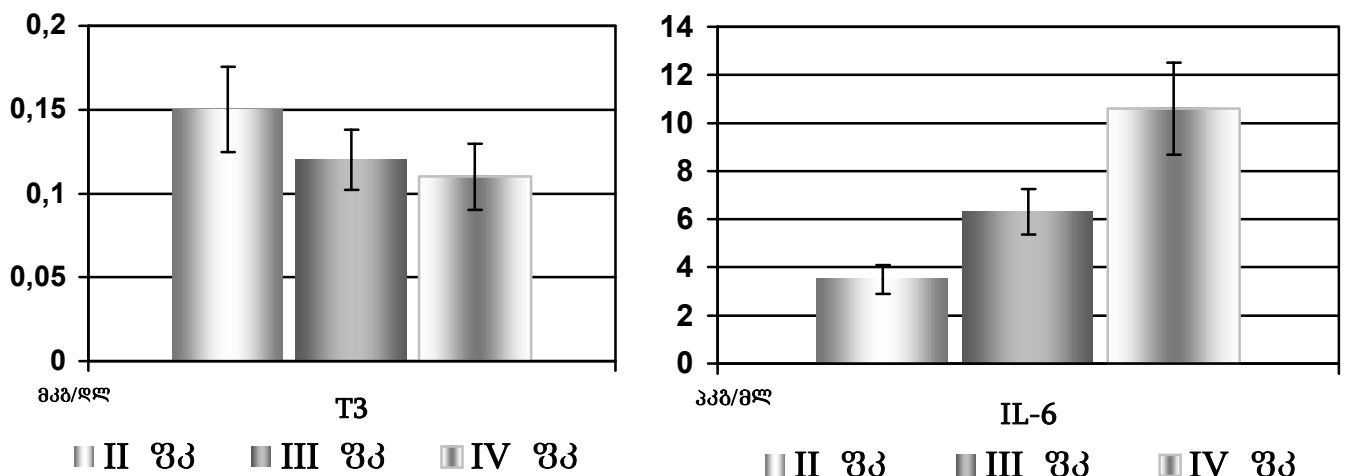


P<0,01(*)**

დიაგრამა №8-ზე აღწერილია ამ ინდექსის ცვლილება გუ-ით ავ-თა ჯგუფში და მისი „ცრუ“ გაუმჯობესება IV ფკ-ში, ჩვენი აზრით, საექვოს ხდის ამ მაჩვენებლის გამოყენების შესაძლებლობას გუ-ით ავადმყოფებში სისხლის შრატის ათეროგენობის შესაფასებლად და დამატებით კვლევას საჭიროებს. ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევით (დიაგრამა №7) გუ-ის სიმძიმესთან სარწმუნოდ კორელირებს მხოლოდ ApoB-ის დონე და ავადმყოფთა ამ ჯგუფში შესაძლო თერაპიულ სამიზნეს უნდა წარმოადგენდეს არა იმდენად LDL-C-ის შემცირება და HDL-C-ის მომატება რამდენადაც ApoB-სა და ApoA1-ზე ზემოქმედება.

ცნობილია, რომ 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. ჩვენი მონაცემებით IL-6 დონის მომატება სარწმუნოდ კორელირებს ($p < 0,001$) ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან, ამასთან ადგილი არა აქვს ზემოთ აღნიშნულ უკუკორელაციას T3 დონესთან. მეტიც, როგორც ეს დიაგრამა №9-ზე ჩანს, მეტაბოლური ადაპტაციის ინდექსი მომატებულია კონტროლთან შედარებით (II-III ფკ), რაც უნდა ნიშნავდეს, რომ ორგანიზმის “მცდელობა შეინახოს ენერჯია” არ მუშაობს.

დიაგრამა №9 თვდა IL-6-ის კონცენტრაცია სისხლის შრატში გუ-ის ფუნქციური კლასის მიხედვით



ამგვარად, დღეისთვის არსებული სამი ჰიპოთეზიდან, რომელიც ხსნის ციტოკინების მომატების მიზეზებსა და მექანიზმებს გულის ქრონიკული უკმარისობისას, სულ მცირე ორში შეიძლება მონაწილეობდეს ცილოვან-ენერგეტიკული მალნუტრიცია. კერძოდ აპოპტოზის და მაშასადამე ციტოკინების ექსპრესიის ერთი მიზეზი შეიძლება იყოს უჯრედულ კვებაში ცილის დეფიციტი, რომელიც გუ-ით ავადმყოფებში პირობადებულია სხვადასხვა მიზეზით.

დასკვნები

1. ჩატარებული კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფთა სისხლში შესწავლილი პროანთებითი ციტოკინების დონის დაპროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის ზრდა კორელირებს ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან და არ არის დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე.
2. TNF- α და IL-6 –ის კონცენტრაცია გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფთა სისხლში სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან და არ არის დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე.
3. ალბუმინის კონცენტრაცია სარწმუნოდ კორელირებს გუ-ის ხარისხთან. Iმ-ის სუპრესია კორელირებს ცილოვანი უკმარისობის ხარისხთან და IVფკ-ში ახლოა მძიმე კვებით უკმარისობის მაჩვენებელთან.
4. ფერიტინის საშუალო დაბალი მაჩვენებელი გუ-ით ავადმყოფებში ფკ-ის დამძიმებასთან ერთად სტატისტიკურად სარწმუნოდ მატულობს, რაც უკავშირდება არა რკინის მარაგის მომატებას, არამედ ანთებას.

5. სხვადასხვა ეტიოლოგიის გუ-ით ავადმყოფებში ლიპიდური სპექტრის მაჩვენებლებიდან დაავადების სიმძიმესთან სარწმუნოდ კორელირებს ApoB-ის დონის მომატება.
6. ჰიპოლიპიდემიური საშუალებებით არანამკურნალებ ავადმყოფებში TG და VLDL-C-ის შემცირება მდგომარეობის სიმძიმის მაჩვენებელია.
7. 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.
8. აპოპტოზის და ციტოკინების ექსპრესიის ერთ-ერთი მიზეზი შეიძლება იყოს უჯრედულ კვებაში ცილის დეფიციტი, რომელიც გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში პირობადებულია სხვადასხვა მიზეზით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. 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.
2. 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.
3. გუ-ით ავადმყოფებში ჰიპოლიპიდემიური თერაპიის დანიშვნის სასარგებლოდ გადაწყვეტილების მიღებისას. სამიზნეს უნდა წარმოადგენდეს არა მხოლოდ (ჩვენი მონაცემებით გუ-ით ავადმყოფებში არა იმდენად) LDL-შემცირება და HDL- მომატება, რამდენადაც მათი ფუნქციური ხარისხის (ApoB და ApoA1 ზემოქმედებით) გაუმჯობესება.

4. “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.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული სამეცნიერო შრომების სია

- 1) “ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები სხვადასხვა ეტიოლოგიის გულის უკმარისობით ავადმყოფებში”. კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI №1 (XIII) 2006წ. გვ. 9-14. (თანაავტ. ნ.ყიფშიძე, ნ.ბრეგვაძე, ი.მამაცაშვილი, ს. თაბაგარი).
- 2) “გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებთა კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების შესწავლა და მათი ანალიზი დაავადების ეტიოლოგიის და ფუნქციური კლასის გათვალისწინებით”. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა. №2 (27) 2006წ. გვ. 44-49 (თანაავტ. ნ.ყიფშიძე, ნ.ბრეგვაძე, ი.მამაცაშვილი, ს. თაბაგარი).
- 3) “პროანთებითი ციტოკინების ზოგიერთი მაჩვენებელი გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში ეტიოლოგიის და ფუნქციური კლასის გათვალისწინებით”. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა. №4 (28) 2006წ. გვ. 9-15 (თანაავტ. ნ.ყიფშიძე, ნ.ბრეგვაძე, ი.მამაცაშვილი, ს. თაბაგარი).

- 4) “ცილოვანი ცვლის სტატუსი გულის ქრონიკული უკმარისობით ავადმყოფებში”. იშვიათი შემთხვევებიდან გლობალურ საკითხებამდე. საერთაშორისო კონფერენცია. 10-11 ოქტომბერი 2005წელი, თბილისი.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Эволюция основных патофизиологических механизмов хронической сердечной недостаточности все еще не выяснена полностью. В связи с этим предложены различные концепции патофизиологических реакций, предопределяющих сердечную недостаточность и последующую лечебную тактику.

Исследования последних лет послужили предпосылкой для пересмотра патогенетических механизмов сердечной недостаточности, а также роли нейрогуморальной активации в ее формировании. Тем более, что ни один из существующих нейрогуморальных модуляторов не обладает способностью полностью блокировать сопряженную с формированием и прогрессированием сердечной недостаточности гормональной системы. Более того, при длительном применении отмечается снижение их эффективности (феномен альдостеронового криза при применении ингибиторов АПФ и синдром «привыкания » в случае применения β -блокаторов. Данное положение предполагает наличие и других действенных механизмов формирования сердечной недостаточности (в частности иммунных) , ставящих под сомнение абсолютную компетентность нейрогуморальной теории хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Выделяют несколько взаимозависимых патогенетических компонентов иммунной системы, причастных к патогенезу хронической сердечной недостаточности. Основными из них являются провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, аутоантитела, оксид азота и эндотелин.

Цитокинам свойственна способность модулировать функции сердечно-сосудистой системы, тем самым определять центральные и периферические симптомы хронической сердечной недостаточности. К неблагоприятным эффектам цитокинов относят: 1) отрицательный инотропный эффект, 2) ремоделирование сердца - необратимая дилатация полостей сердца и гипертрофия кардиомиоцитов, 3) нарушение дилатации эндотелин-зависимых артериол, 4) апоптоз кардиомиоцитов, 5) активация периферических миоцитов.

В настоящее время наличие патогенетической взаимосвязи СН с повышением экспрессии цитокинов не вызывает сомнений, но, тем не менее, открытым остается вопрос причинно-следственного характера взаимодействия рассматриваемых патогенетических звеньев механизма формирования ХСН.

Сердечная недостаточность ассоциируется с нарушением систолической функции миокарда (СН с гипертрофированным миокардом и сниженной фракцией выброса). Но, тем не менее, СН наблюдается также при сохраненной фракции выброса и нормальных размерах сердца.

Несомненно, что жалобы пациентов с СН, таковые как неполноценный вдох, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, указывающие на прогрессирование заболевания, связаны с изменениями поперечно-полосатой мускулатуры. Данное положение указывает на то, что прогрессирование СН связано не только с гемодинамическими изменениями.

Данные лабораторного анализа, а также повышение активации провоспалительных цитокинов подтверждают наличие хронического асептического воспаления при ХСН. Токсическое воздействие воспалительных факторов сопровождается нарушением тканевого метаболизма, гипоксией стенки тонкого кишечника с последующей малабсорбцией. Нарушение же детоксикационной функции печени сопровождается появлением в сыворотке крови продуктов средней молекулярной массы (фенол, мочевины и др.), тем самым происходит потенцирование эндотоксикоза, усугубляющее органную патологию.

Предложенная новая « цитокиновая » модель патогенеза ХСН не противоречит всемирно известной нейрогуморальной теории, напротив, дополняет представления о механизмах формирования и прогрессирования ХСН. Вместе с тем она расширяет « базу

терапевтического вмешательства и создает новые перспективы роста эффективности лечения декомпенсированных больных.

Цель исследования

Изучение активности TNF- α и IL-6 у больных ХСН различной этиологии с рядом биохимических показателей оценки « белково-энергетического статуса » с учетом тяжести заболевания.

Задачи исследования

Для достижения данной цели намечено исследование следующих параметров:

- Изучение активности TNF- α и IL-6 у больных ХСН с учетом этиологии и степени тяжести заболевания,
 - Изучение белково-энергетической малнутриции у больных с ХСН:
 - Оценка белкового статуса,
 - Изучение липидного обмена,
- Изучение апопротеинов, как критерия оценки функционального качества липопротеинов у больных с ХСН,
- Оценка индекса «метаболической адаптации », как критерия адаптационных возможностей организма,
- Оценка изученных провоспалительных цитокинов и « протеин-энергетического статуса » у больных с ХСН с учетом этиологии и функционального класса тяжести заболевания.

Научная новизна

- Впервые в грузинской популяции изучена концентрация TNF- α и IL-6 у больных с ХСН,
- Впервые статистически достоверное повышение провоспалительных цитокинов в крови больных с ХСН различных функциональных классов рассмотрено в комплексе с показателями « протеин-энергетического статуса ».
- На фоне повышения нейрого르몬ов при СН появление нового синдрома – потеря мышечной массы, метаболические нарушения – по нашим данным

подтверждает, что патологический процесс переходит в новое состояние – в неконтролируемый и саморегулирующийся процесс распада органов и систем.

- « Протеин-энергетической малнутриция » принимает участие в причинах и механизмах повышения цитокинов при ХСН.

Практическая значимость работы

Наряду с общепризнанными показателями оценки тяжести состояния больных с ХСН (фракция выброса, Т/А, уровень креатинина), по нашим данным, практическое значение имеет исследование ряда клиничко – лабораторных показателей, в том числе альбумина, IS, BMI, ферритина, липидного профиля.

Для полной оценки состояния липидного спектра у пациентов с ХСН необходимо определение ApoB и ApoA1, а также желательно LDL-C определять прямым методом в этой группе пациентов.

При принятии решения в пользу назначения гиполипидемической терапии больных с СН, мишенью должно быть не только (по нашим данным не столько) уменьшение LDL-C и повышение HDL-C, а улучшение их функционального состояния (воздействуя на ApoB и ApoA1).

Наличие белково-энергетической малнутриции у больных с ХСН следует рассматривать как показание к дополнительному энтеральному или парэнтеральному питанию пациентов в качестве эффективного симптоматического лечения.

Апробация работы

Отдельные фрагменты представленной работы доложены на Международной конференции « От редких случаев до глобальных вопросов », проходившей в г. Тбилиси, 10-11 октября 2005 г.

Апробация работы проведена на заседании Ученого Совета Национального центра Терапии 15 марта 2006 г. (протокол № 2)

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 112 стр. печатного текста и состоит из вступления, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и библиографии. Использовано 196 литературных источников. Диссертация иллюстрирована 6 таблицами и 9 диаграммами.

Материал и методы исследования

В исследование включены 95 пациентов с разной степенью тяжести ХСН и разной этиологией, их них 50 пациентов с ишемической болезнью сердца и 45 больных ХСН неишемической этиологии. Клинико-лабораторная и демографическая характеристика больных представлена в таблице №1.

Пациентам проводилось стандартное медикаментозное лечение: 42% - ИАПФ, 34% - бета-блокаторы, 5%- спиронолактоны, 68%- диуретики, гликозиды – 35% и в 12% - кордарон.

В исследование не включены больные с перенесенным в течение предыдущих 3-х месяцев инфарктом миокарда, нарушением почечной функции (концентрация креатинина сыворотки ≥ 2 мг/%) и наличием сопутствующих инфекционных заболеваний.

Пациентам в начальном периоде наблюдения не проводилось лечение статинами или фибратами.

ТАБЛИЦА №1 Клиническая характеристика больных

Средний возраст	61.3±2.4
Пол (мужской/женский)	52 / 43
Функциональный класс ХСН(NYHA) II/III/IV	32 / 40 / 23
Этиология (ишемическая, неишемическая)	50 / 45
Систолическое артериальное давление	125±3.6
ФВ ЛЖ % (Фракция выброса левого желудочка)	41.4±6.2
ИМТ (Индекс массы тела)	27.0±4.1
ИС (Иммунный статус)	1545±372
Креатинин (мкмоль/л)	110.5±18.2
Альбумин (г\л)	34.5±2.3
Общий белок (г\%)	8.1±2.2
Глюкоза (ммоль/л)	5,37 ± 1,3
Ферритин (мкмоль/л)	59.2 ± 18.8
Железо (мкмоль/л)	20.8 ± 2.6
ФНО-α (пкг/мл)	18.7 ± 2.1
ИЛ-6 (пкг/мл)	6.5 ±1.0
T3 (мкг /дл)	1.1 ± 0.8
T4 (мкг /дл)	8.7 ± 0.8
T3 / T4	0.9 ± 0.8

Содержание в сыворотке крови альбумина, общего белка, билирубина, глюкозы, железа, креатинина, общего холестерина (TC), триглицеридов (TG) холестерина липопротеидов высокой плотности (HDL-C) определялось фотометрически ферментным методом, ApoB и ApoA1 – турбодиметрически по реакции преципитации с человеческими ApoB и ApoA1 антителами, ферритин – иммуноферментным методом. Холестерин липопротеидов низкой плотности (LDL-C) рассчитывали по формуле $\text{LDL-C} = \text{HDL-C} + \text{TG}/5$. Расчет коэффициента атерогенности проводился по общепринятой формуле $\text{TG}/\text{HDL-C}$, по Климову $(\text{TC}-\text{HDL})/\text{HDL}$, а также с использованием нового индекса $-\log \text{TG}/\text{HDL-C}$. Для оценки атерогенности сыворотки крови использовали соотношение Apo-B/ApoA1.

Производили расчет индекса массы тела (BMI) и абсолютное число лимфоцитов (IS) по формуле: лимфоциты в % \times на количество лейкоцитов. TNF-α и IL-6 определялись

иммуноферментным методом с помощью тест – наборов фирмы MedSystem GmbH, (Austria). Индекс метаболической адаптации рассчитывали по соотношению в сыворотке крови трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), которые определялись иммуноферментным методом. Статистическая обработка материала проведена по системе SPSS- 13 с использованием критерия достоверности Student - t.

Результаты исследований и обзор

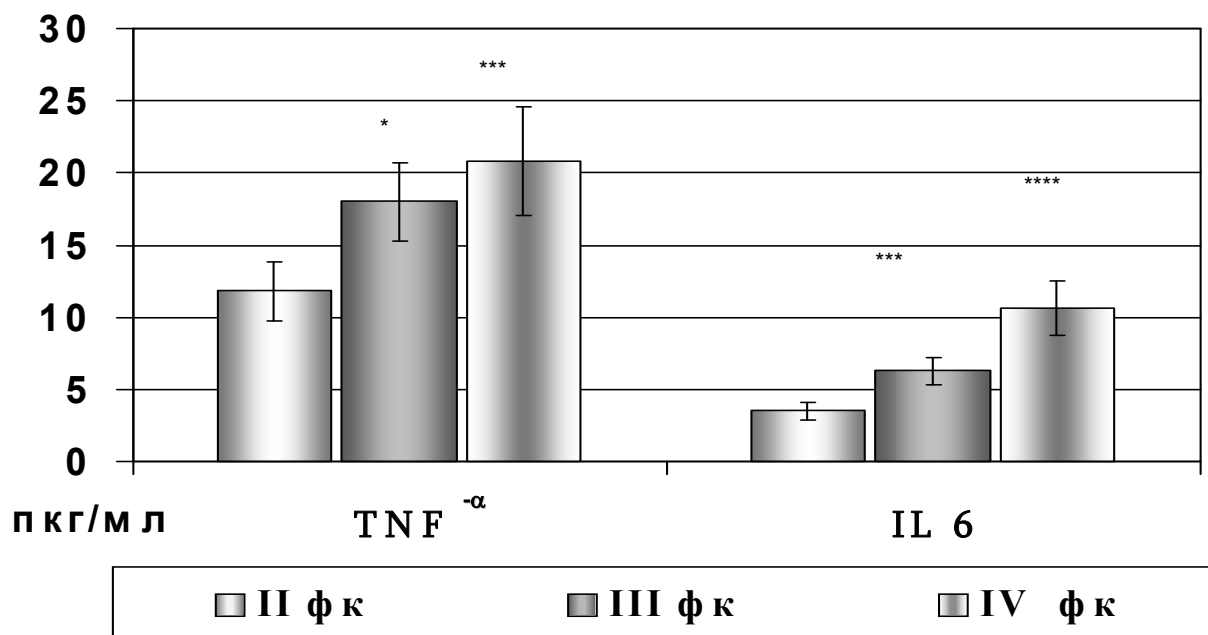
Результаты проведенных нами исследований суммированы в таблице (табл.№2), описание же отдельных его фрагментов приведены на диаграммах.

ТАБЛИЦА №2 Клинико-лабораторные показатели ХСН в зависимости от функционального класса и этиологии

Клинико-лабораторные показатели	II Ф.К.	III Ф.К.	IV Ф.К.	ишемическая	неишемическая
ИМТ	28.3 ± 4.5	27.6 ± 5.1	26.5 ± 7.6	26.5 ± 4.2	27.5 ± 5.8
ИС	1817.3 ± 520	1702.9 ± 581	1169.8 ± 458	1442.6 ± 633	1619 ± 499
ФВ ЛЖ %	53.5 ± 8.7	50.6 ± 9.2	30.3 ± 7.****	44.0 ± 10.7	39.5 ± 12.9
Билирубин (ммоль/л)	10.8 ± 1.2	18.5 ± 1.6	14.5 ± 2.6	15.0 ± 1.5	14.5 ± 1.4
Креатинин (мкмоль/л)	82.8 ± 3.4	93.8 ± 3.4	114 ± 4****	88.6 ± 3.0	94.1 ± 4.2
Общий белок (г/%)	6.9 ± 0.1	8.4 ± 1.6	6.8 ± 0.5	8.0 ± 1.2	6.6 ± 0.1
Альбумин (г/л)	37.1 ± 1.4	34.0 ± 2.0	24.7 ± 3****	36.2 ± 1.5	32.0 ± 1.9
Железо (мкмоль/л)	21.1 ± 2.0	20.2 ± 1.7	22.3 ± 5.5	19.8 ± 1.5	22.0 ± 2.4
Глюкоза (ммоль/л)	5.4 ± 0.3	5.6 ± 0.2	4.6 ± 0.3	5.6 ± 0.2	5.1 ± 0.2
Ферритин (мкмоль/л)	38.7 ± 5.3	71.2 ± 18.2	84.9 ± 14.3**	55.3 ± 12.0	65.2 ± 2.1
ТС	177.3 ± 12.9	196.0 ± 14.1	207.6 ± 22.9	190.1 ± 10.9	198.4 ± 18.4
HDL-C (мг / %)	45.1 ± 1.7	41.3 ± 1.3	44.6 ± 2.0	43.0 ± 1.26	42.4 ± 1.7
TG (мг / %)	104.5 ± 13.0	126.7 ± 12.1	89 ± 15***	122.0 ± 11.7	104.0 ± 12.3
LDL-C (мг / %)	129.8 ± 12.1	137.6 ± 14.1	152.0 ± 23.8	137.7 ± 10.5	140.3 ± 18.7
VLDL-C (мг / %)	20.5 ± 2.6	25.3 ± 2.4	17.8 ± 3.1	24.3 ± 2.3	20.7 ± 2.4
IA	2.9 ± 0.3	3.9 ± 0.4	3.7 ± 0.7	3.5 ± 0.3	3.8 ± 0.6
ТС/HDL-C	3.9 ± 0.9	4.9 ± 1.9	4.7 ± 1.6	4.7 ± 1.8	4.5 ± 1.4
log(TG/HDL-C)	0.46 ± 0.04	0.43 ± 0.04	0.2 ± 0.04****	0.44 ± 0.03	0.38 ± 0.03
АpoB (мг / %)	84.6 ± 7.1	104.2 ± 9.9	132.4 ± 24.0*	102.8 ± 9.6	108.3 ± 13.5
АpoA1 (мг / %)	108.8 ± 23.2	100.8 ± 6.5	96.6 ± 20.3	97.1 ± 7.2	108 ± 13.9
TNF-α (ркг / дл)	11.8 ± 2.2	18.0 ± 4.0*	20.8 ± 4.0***	20.5 ± 4.8	17.3 ± 1.7
IL-6 (ркг / дл)	3.5 ± 1.3	6.3 ± 0.6***	10.6 ± 1.6*****	6.0 ± 0.8	5.8 ± 0.9
T3 (мкг / дл)	0.15 ± 0.01	0.19 ± 0.07	0.06 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.17 ± 0.05
T4 (мкг / дл)	8.9 ± 0.7	8.4 ± 1.2	10.3 ± 1.3	8.8 ± 1.9	8.7 ± 0.6
T3/T4	0.01 ± 0.001	0.06 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.07 ± 0.002	0.02 ± 0.003

p<0,05(*),p<0,01(**),p<0,02(***),p<0,001(****),p<0,0001(*****)

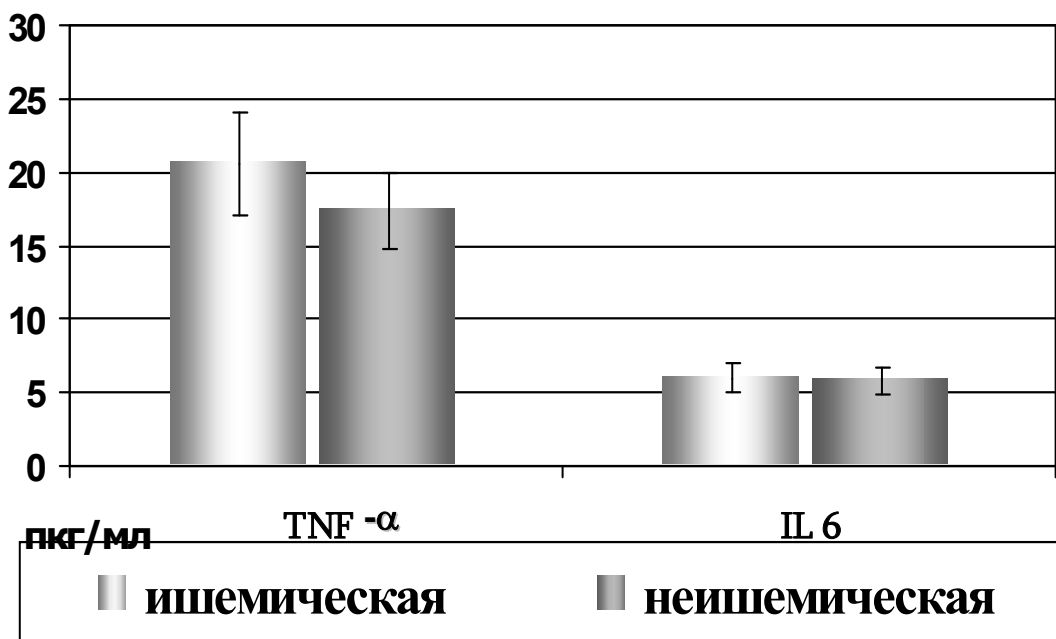
Диаграмма №1 Концентрация TNF- α и IL-6 у больных с ХСН различного функционального класса



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

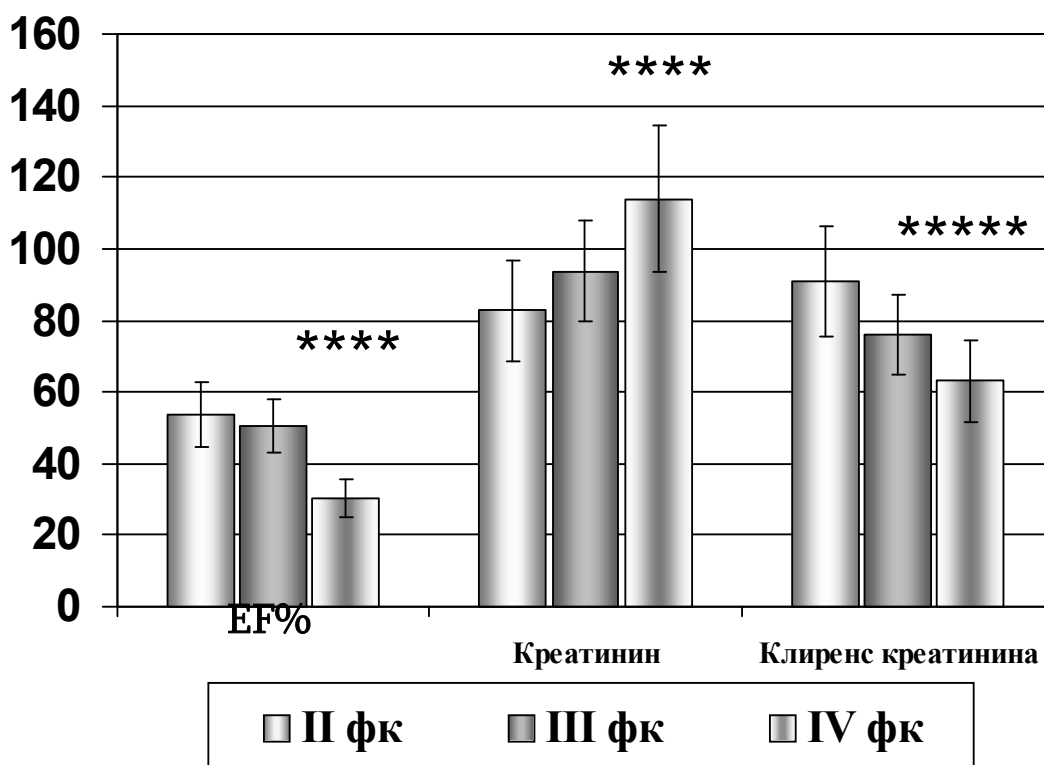
Полученные данные свидетельствуют о статистически достоверной взаимозависимости степени тяжести ХСН и концентрации цитокинов, (диаграмма №1), при этом не обнаружено таковой зависимости от этиологии заболевания (диаграмма №2)

Диаграмма №2 Концентрация ω NF- α и IL-6 у больных с ХСН разной этиологии



Результаты проведенных исследования подтверждают наличие положительной корреляционной зависимости показателей белкового статуса с функциональным классом ХСН, вне зависимости от этиологии, тем самым указывая на необходимость определения белкового статуса для оценки степени тяжести ХСН (таблица №2) приведенные на диаграмма №3 данные демонстрируют, что наряду с общепринятыми показателями оценки тяжести ФК СН, в частности EF%, концентрация креатинина в крови, клиренс креатинина достоверно коррелирует со степенью ФК.

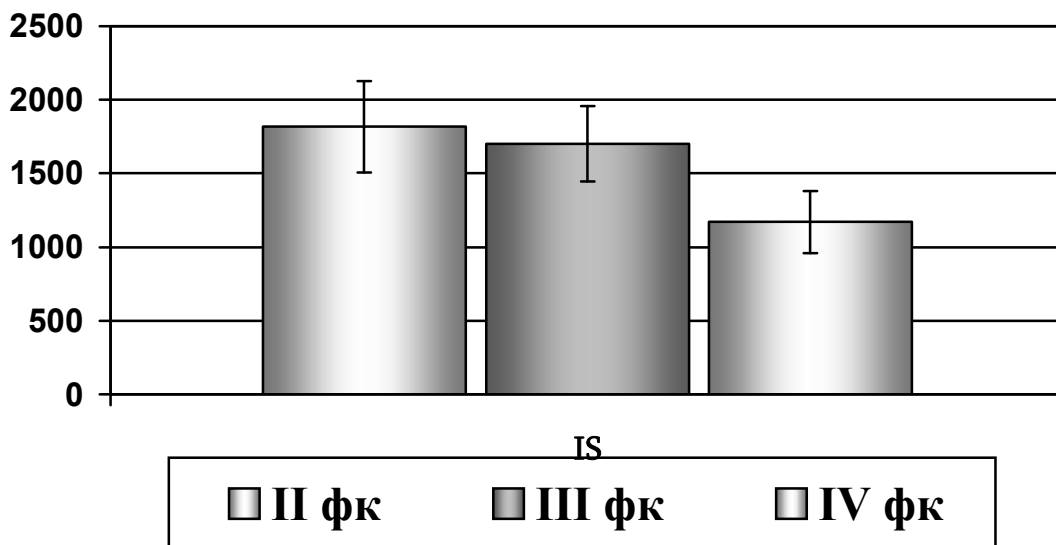
Диаграмма №3 Фракция выброса, концентрация и клиренс креатинина при ХСН разного функционального класса



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

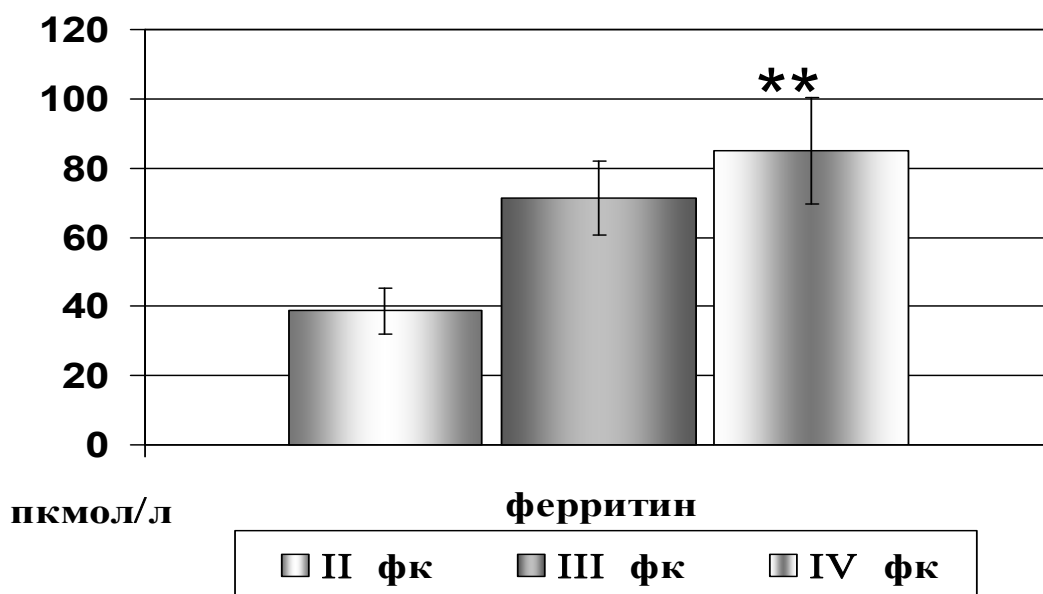
Супрессия иммунной системы коррелирует со степенью белковой недостаточности и тяжестью ФК СН и по полученным данным при IV функциональном классе ХСН уподобляется показателям тяжести пищевой недостаточности (диаграмма №4).

Диаграмма №4 Иммунный статус при различных функциональных классах ХСН



Следует отметить, что на фоне изначально низкого уровня ферритина (средняя норма ферритина у мужчин 170 мкмоль/л и 71 мкмоль/л – у женщин) статистически достоверное его повышение в связи с ухудшением ФК СН связано не с запасом железа, а с процессом воспаления.

Диаграмма №5 Концентрация ферритина при различных функциональных классах ХСН

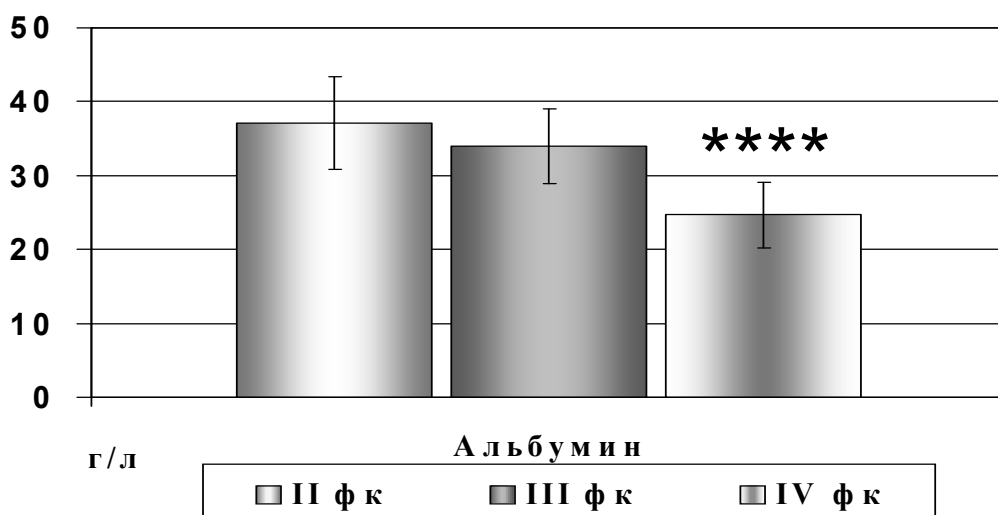


$p < 0,02 (**)$

Существующие литературные данные и результаты проведенных исследований подтверждают уменьшение концентрации альбумина при ХСН. Принимая во внимание,

что большинство маркеров воспаления и токсины транспортируются альбумином,

Диаграмма №6 Концентрация альбумина в зависимости от функционального класса ХСН

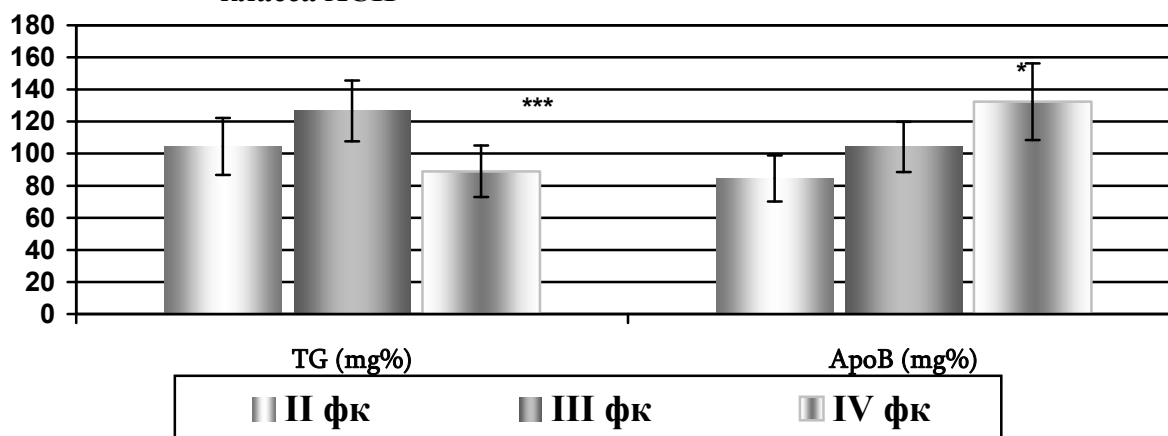


$p < 0,001$ (****)

уменьшение его у больных с ХСН на фоне возрастания токсемии, вызывает уменьшение транспортного потенциала существующего альбумина. Кроме того, известно, что альбумин необходим для транспорта жирных кислот, которые являются основным энергетическим субстратом для всех клеток. Таким образом, снижение концентрации альбумина при ХСН углубляет энергетический голод клеток.

Существуют данные о детоксикационной роли TG, TC и липопротеидов, особенно, VLDL-C плазмы крови в отношении как экзогенных так и эндогенных токсинов. Как видно из диаграмма №7, проведенные исследования выявили нормальные или

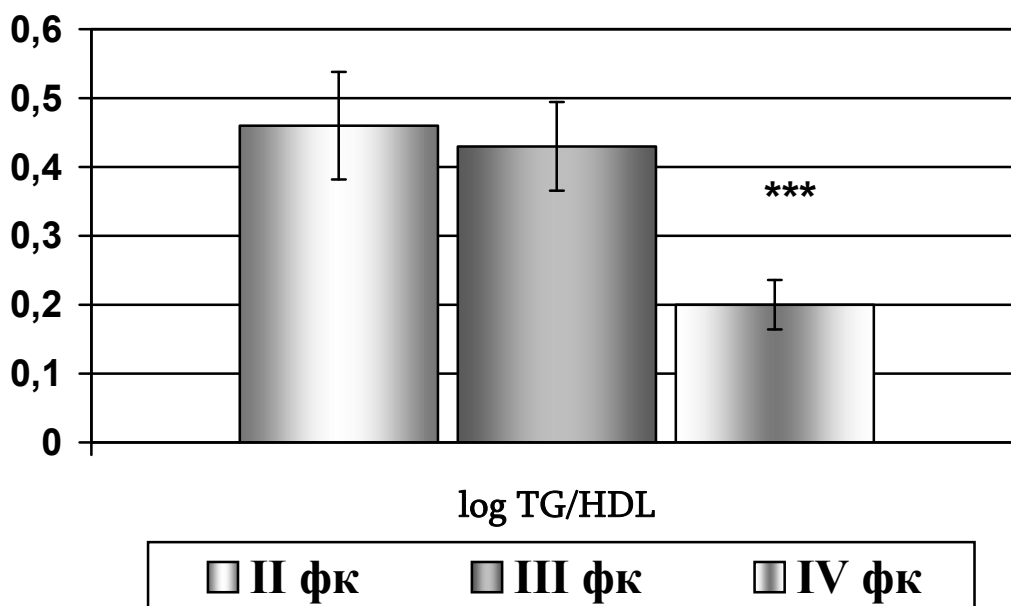
Диаграмма №7 Концентрация TG и ApoB в зависимости от функционального класса ХСН



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

повышенные значения TG и ApoB у больных ХСН II-II функционального класса, при этом при развитии IV степени недостаточности наблюдается статистически достоверное уменьшение их концентрации, как и концентрации VLDL-C, что, вероятно, указывает на истощение их резерва в организме. Хотя мы считаем, что относительно низкие концентрации липидов на фоне повышения цитокинов (в тяжелом ФК) не является обязательным доказательством эндотоксин-липопротеинового взаимодействия и предположительно может быть просто маркером тяжелого заболевания. С этих соображений интересным представляется анализ результатов нового индекса атерогенности $\log \text{ TG/HDL-C}$, который, согласно литературным данным, зависит от размера частиц LDL и уровня эстерификации холестерина в свободной от ApoB-липопротеина плазме (FER_{HDL}). На диаграмме №8 приведены изменения этого индекса в группе больных с ХСН. Сомнительное улучшение индекса атерогенности $\log \text{ TG/HDL-C}$ в группе лиц с тяжелой недостаточностью сердца, на наш взгляд, свидетельствует о несостоятельности данного параметра в использовании его для верификации

Диаграмма №8 $\log \text{ TG/HDL-C}$ в зависимости от функционального класса ХСН



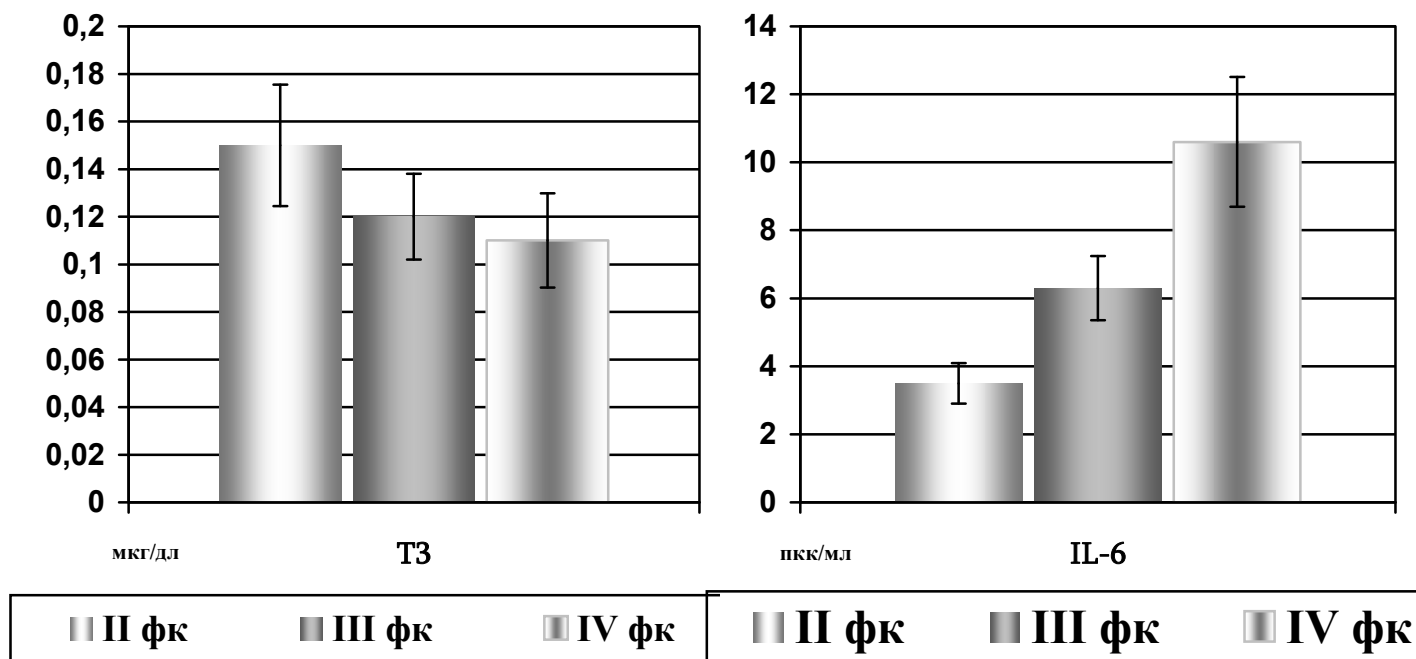
$p < 0,01(***)$

атерогенности и, тем самым, нуждается в дальнейшем изучении. Результаты представленного исследования (диаграмма №7) свидетельствуют, что с тяжестью СН достоверно коррелирует только уровень АроВ и следовательно, в этой группе больных терапевтической мишенью должно быть не столько уменьшение LDL-C и повышение HDL-C, а воздействие на АроВ и АроА-1.

Признанно, что во время эутиреоидного гипотиреоза которым сопровождаются многие воспалительные и стрессовые патологии (инфекционные, воспалительные, травматические и др.) в крови повышен уровень ИЛ-6, при этом выявлена его обратная корреляция с концентрацией Т₃.

Согласно нашим данным, повышение уровня ИЛ-6 прямопропорционально степени тяжести ХСН ($p < 0,001$), вместе с тем не наблюдается выше указанная обратная корреляция с уровнем Т₃. Более того, индекс метаболической адаптации (диаграмма №9) при сердечной недостаточности II-III степени повышается по сравнению с контролем, что должно означать – попытка организма “сохранить энергию” не работает.

Диаграмма №9 Концентрация ИЛ-6 и Т₃ в различных классах ХСН



Таким образом, из существующих по сей день трех гипотез, объясняющих причины и механизмы повышения цитокинов при ХСН, по крайней мере в двух может участвовать белково-энергетическая малнутриция. В частности, одной из причин

апоптоза и следовательно экспрессии цитокинов может быть белковое голодание в клеточной питании, которая при СН обусловлено разными причинами.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенных исследований показали, что в крови больных с ХСН повышение уровня изученных провоспалительных цитокинов и увеличение протеин-энергетической малнутриции коррелирует с функциональным классом сердечной недостаточности и не зависит от этиологии заболевания.
2. Концентрация TNF- α и IL-6 у больных с ХСН статистически достоверно коррелирует со степенью тяжести ФК и не зависят от этиологии заболевания.
3. Концентрация альбумина статистически достоверно зависит от тяжести ХСН. Супрессия IS коррелирует со степенью белковой недостаточности и у больных IV ФК ХСН приближается к показателю тяжелого белкового голодания.
4. Средненизкие значения концентрации ферритина больных с СН статистически достоверно возрастает с увеличением ФК, что связано не с увеличением запасов железа, а с воспалением.
5. Из показателей липидного спектра больных с СН разной этиологии с тяжестью болезни достоверно коррелирует уровень повышения ApoB.
6. Уменьшение TG и VLDL-C, у больных не леченных гиполипидемическими средствами, показатель тяжести состояния.
7. По нашим данным нарушения обратной корреляции между IL-6 с T₃, повышение ИМА по сравнению с контролем (II-III ФК) один аргумент для рассмотрения СН как болезни дисадаптации.
8. Одна из причин апоптоза и экспрессии цитокинов может быть дефицит белка в клеточной питании, что у больных с ХСН обусловлено разными причинами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки степени тяжести ХСН представляется целесообразным определение альбумина, IS, BMI, ферритина и липидного спектра наряду с общепринятыми клинико-лабораторными параметрами (креатинин, фракция выброса, Т/А).
2. С целью полноценной оценки липидного спектра при ХСН необходимо в схему исследования включить определение уровня ApoB и ApoA1, желательно определение LDL-C прямым методом в этой группе больных.
3. При принятии решения в пользу назначения гиполипидемической терапии больным СН мишенью должна быть не только (по нашим данным при СН не столько) уменьшение LDL-C и повышение HDL-C, а улучшение их функционального качества (путем воздействия на ApoA1 и ApoB).
4. «Белково-энергетическая » малнутриция у больных с ХСН может быть непреодолимым препятствием увеличения продолжительности их жизни. Следовательно, дополнительное питание (энтеральное и парэнтеральное) этих больных может быть рассмотрено как эффективное симптоматическое лечение.

Список публикаций по теме диссертации

1. «Показатели липидного обмена у больных с сердечной недостаточностью разной этиологии ». Ж. « Кардиология и внутренняя медицина ». XXI. 2006, №1 (XIII) стр. 9-14. Соавт. Н.Н.Кипшидзе, Н. Брегвадзе, И. Мамацашвили, С. Табагари. (на груз. языке)
2. «Изучение клинико-лабораторных показателей и их анализ в зависимости от этиологии и функционального класса у больных с ХСН». Ж. «Экспериментальная и клиническая медицина». 2006. №2 (27)., стр. 44-49. Соавт. Н.Н.Кипшидзе, Брегвадзе, И. Мамацашвили, С. Табагари. (на груз. языке)
3. «Некоторые показатели провоспалительных цитокинов у пациентов различных функциональных классов и этиологии ХСН». Ж. «Экспериментальная и клиническая медицина». 2006. №4 (28)., стр.9-15. Соавт. Н.Н.Кипшидзе, Брегвадзе, И. Мамацашвили, С. Табагари (на груз. языке)
4. «Статус белкового обмена у больных с хронической сердечной недостаточностью». Материалы Международной конференции «От редких случаев до глобальных вопросов». Тбилиси. 2005 г., 10-11 октября. Соавт. Н.Н.Кипшидзе, Брегвадзе, И. Мамацашвили, С. Табагари. (на груз. языке)