

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ КАМҚОНЛИК БИЛАН КЕЧГАНДА ФИБРОЗ МАРКЕРЛАРИНИНГ НЕЙРОГУМОРАЛ ОМИЛЛАР БИЛАН ЎЗARO ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ

Жавохир Ихтиёр ўғли Ғаниев

2-курс магистранти, Тошкент тиббиёт академияси 3-сон ички касалликлар кафедраси

Матлуба Эшбаевна Рахимова

т.ф.н., доцент, Тошкент тиббиёт академияси 3-сон ички касалликлар кафедраси

Рустам Исматуллаевич Туракулов

Sc.D., катта ўқитувчи, Тошкент тиббиёт академияси 3-сон ички касалликлар кафедраси

Иброхим Аъзам ўғли Очилов

2-курс магистранти, Тошкент тиббиёт академияси 3-сон ички касалликлар кафедраси

Мунисахон Мажидовна Махкамова

2-курс магистранти, Тошкент тиббиёт академияси 1-сон ички касалликлар кафедраси

АННОТАЦИЯ

Ушбу мақолада сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда фиброз маркерлари – матрикс металлопротеиназа – 1 ва матрикс металлопротеиназа тўқима ингибитори – 1 нинг нейрогуморал омиллар билан ўзаро таъсирини баҳолаш ўрганилган. Шунингдек, фиброз маркерларини ўрганиш орқали сурункали юрак етишмовчилиги камқонлик билан кечганда антифибротик даво усулини танлаш ва касалликнинг ёмон оқибатларини олдини олиш тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Калит сўзлар: сурункали юрак етишмовчилиги, камқонлик, фиброз маркерлар.

ABSTRACT

This paper examines the interaction of fibrosis markers - matrix metalloproteinase - 1 and matrix metalloproteinase tissue inhibitor - 1 with neurohumoral factors in chronic heart failure with anemia. The study of fibrosis markers also provides information on the choice of antifibrotic treatment in chronic heart failure with anemia and the prevention of adverse effects of the disease.

Keywords: chronic heart failure, anemia, fibrosis markers.

КИРИШ

Сўнги йилларда сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ)га чалинган беморларнинг ҳаёт сифатини ёмонлаштириб, унинг давомийлигига салбий таъсир кўрсатувчи омиллар орасида камқонлик етакчи ўринлардан бирини эгаллашини тасдиқловчи бир қанча илмий ишлар мавжуд. «Ривожланган мамлакатларда СЮЕга чалинган беморларнинг 10-55% да камқонлик кузатилиб, ушбу кўрсаткич касалликнинг функционал синфлари (ФС) ошиб боришига ҳамоҳанг равишда кўпайиб боради ва юрак етишмовчилигининг IV ФС да 80% ни ташкил этади» [1,3]. Ҳозирги вақтда камқонликни асосий касалликнинг кечишига, оқибатига ҳамда даволаш натижасига салбий таъсир қилувчи мустақил хавф омили деб қаралмоқда. СЮЕ мавжуд беморларда камқонликнинг ривожланиш патогенези ва кечиши ҳақида турлича қарашлар мавжуд бўлиб, бу муаммони чуқур ўрганиш зарурлигини тақозо этади. СЮЕда камқонлик кузатилганда унинг ўзига хос кечиши, ўлим кўрсаткичини эса камқонлиги бўлмаган беморларга нисбатан икки баробар кўплиги, ушбу патологик жараёнда уни эрта ташхислаш, самарали даволаш ҳамда олдини олиш зарурлиги тиббиётнинг долзарб муаммоси ҳисобланади [12].

Маълумки, СЮЕ нинг патофизиологиясини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар натижасига кўра, ушбу асоратнинг юзага келиши ва кучайиб боришида муҳим ҳисобланган макро – ва ультраструктур, функционал, нейрогуморал ҳамда молекуляр даражадаги ўзгаришларга асосланган ҳолда унинг уч турдаги патогенетик фенотиплари фарқланади. Улардан биринчиси чап қоринчанинг қон отиш фракцияси (ЧҚҚОФ) пасайган (систолик ёки димланишли), иккинчиси ЧҚҚОФ сақланган (диастолик) ва учинчиси чап қоринча оралиқ қисқариш фракцияси билан [2,6]. СЮЕнинг патогенезига оид замонавий тушунчаларга кўра, унинг ривожланиш механизмида симпато-адренал (СА), Ренин ангиотензин – альдостерон (РААТ), эндотелин, фиброз маркерлари, иммун яллиғланиш тизимларининг фаоллашиши, коллагенлар алмашинуви мувозанатини бузилиши муҳим аҳамиятга эга. Коллагенлар алмашинуви мувозанатининг бузилиши систолик ва диастолик СЮЕ да турлича бўлиб, бу жараён кексалар [7,9], артериал гипертензияда [4,8], миокардни хажм билан зўриқишида [8,11], қандли диабет ва глюкозага толерантлик бузилган ҳолатларда тезлашиб кетади [13,14]. Ушбу жараёнга камқонликни кўшилиши юқорида қайд этилганларни барчасини янада оғирлашишига сабаб бўлади.

Тадқиқот мақсади – СЮЕнинг кечишида фиброз маркерлари – матрикс металлопротеиназа – 1 (ММП-1) ва унинг тўқима ингибитори-1 (ММПТИ-1) нинг нейрогуморал омиллар билан хамжихатликдаги таъсирини баҳолаш.

МАТЕРИАЛ ВА УСЛУБЛАР

Тадқиқот манбаси сифатида Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси кардиология ва кардиореабилитация бўлимларида даволанган 80 нафар СЮЕ камқонлик билан кечган беморлар олинди. Улар 2 гуруҳга бўлинган бўлиб, биринчи гуруҳни 40 нафар (19 нафар –СЮЕ II ФС, ўртача ёши $66,5 \pm 1,84$ ёш, 10 эркак ва 9 аёл; 21 нафар – СЮЕ III ФС, ўртача ёши $65,7 \pm 2,7$ ёш, 14 эркак ва 7 аёл) (ЧҚҚОФ₂) пасайган (систолик ЧҚҚОФ <40%) беморлар, иккинчи гуруҳни 40 нафар (21 нафар–СЮЕ II ФС, ўртача ёши $63,8 \pm 1,6$ ёш, 10 эркак ва 11 аёл; 19 нафар –СЮЕ III ФС, ўртача ёши $65,6 \pm 1,8$ ёш, 10 эркак ва 9 аёл) ЧҚҚОФ сақланган (диастолик ЧҚҚОФ > 50%) СЮЕ камқонлик билан кечган беморлар ташкил этди. СЮЕ нинг функционал синфлари беморларнинг клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи (Мареев В.Ю.модификацияси, 2000), 6 дақиқалик юриш синамаси ва Нью – Йорк кардиологлар ассоциацияси классификациясига асосан аниқланган. Шунингдек, беморларда камқонликн бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ) тавсиясига (гемоглобин эркаклар учун <13,0 г/дл ва аёллар учун <12,0 г/дл) асосланган ҳолда ташхисланган.

Кузатувдаги барча беморларда даволаш бошланишидан олдин ва 6 ойдан сўнг умумклиник – умумий қон ва пешоб таҳлили, қондаги қанд миқдори, биокимёвий – жигар трансферазалари, билирубин, мочевина, креатинин, қондаги липид спектри, каугулограмма, иммунофермент усулда – қон зардобадаги ММП-1, ММПТИ–1, альдостерон, интерлейкин-1, 6, альфа ўсманинг некроз омили аниқланди ва асбобий текширувлардан – ЭКГ, ЭКГ хольтер мониторинг, ЭХОКГ, кўкрак қафаси рентгенографияси (кардиоторакал индекс) ўтказилди. Беморларга ўтказилган иммунофермент таҳлилларнинг барчаси Республика Педиатрия илмий маркази биокимё лабораториясида бажарилди. Тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда MS Excel (2013) пакетли компьютер дастуридан фойдаланилди. Кўрсаткичларнинг ўртача арифметик ва стандарт оғишлари ($M \pm m$) ҳисобланилди. Таққосланаётган гуруҳлардаги фарқ ишоччилиги Стъудент мезони бўйича баҳоланди.

НАТИЖАЛАР

Тадқиқотга жалб этилган хар иккала гуруҳдаги беморларнинг клиник таснифига эътибор қаратсак, СЮЕ ривожланишига барча ҳолатларда юрак ишемик касаллиги ва унга ҳамроҳ гипертония хасталиги сабаб бўлган. Шунингдек барча беморларда енгил даражали камқонлик кузатилган. Кузатувга олинган беморларнинг 1 – гуруҳида 6 ой олдин миокард инфаркти ўтказганлар сони 19 нафар (48%)ни, аорта коронар шунтлаш амалиёти ўтказганлар–5 нафар (13%)ни, ритм бузилиши қайд этилган беморлар сони 12 нафар (31%)ни ташкил этди. Шунингдек кузатувдагиларда каморбид ҳолатлар ҳам, яъни II тип қандли диабет – 12(30%), семизлик – 11 (28%) нафарида аниқланган. 2 – гуруҳдаги беморларда 6 ой олдин миокард инфаркти ўтказганлар сони 17 нафар (42%) ни, ритм бузилиши қайд этилган беморлар сони – 10 нафар (25%) ни ташкил этди. Ушбу гуруҳда каморбид ҳолатлар, яъни қандли диабет – 10 (25%), семизлик–17 (42%) нафарида аниқланган. Маълумки, СЮЕ етишмовчилигининг кечиши ва авж олиб боришида нейрогуморал омилларнинг фаоллашиши натижасида организмдаги коллагенлар алмашинуви мувозанати бузилиши муҳим аҳамият касб этади. Кузатувда бўлган беморларнинг хар иккала гуруҳида ҳам коллагенлар алмашинувида иштирок этувчи фиброз маркерлари ҳамда яллиғланиш цитокинларининг миқдорий кўрсаткичлари референс кўрсаткичлардан юқорилиги аниқланди.

2 – жадвал. Чап қоринча қисқариш фракцияси паст сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд (1 - гуруҳ) беморларнинг қон зардобадаги фиброз маркерлари билан нейрогуморал омиллар миқдорий кўрсаткичлари билан боғлиқлиги

Кўрсаткичлар	Референс миқдори	СЮЕ ФС II	СЮЕ ФС III	P
ММП -1, нг/мл	0,5-100	13,42±0,53	16,64±0,54	
ММПТИ – 1, нг/мл	87-118	412,0±8,22	513,81±7,78	<0,05
Альдостерон, нг/мл	10-160	493,6±57,4	519,94±24,56	<0,05
Интерлейкин – 1, нг/мл	0-7	19,91±1,69	23,71±0,94	
Интерлейкин – 6, нг/мл	0-7	21,41±0,7	26,8±0,76	<0,05
Альфа ЎНО, нг/мл	0-10	14,56±0,78	21,67±0,85	<0,05

Изох. Р – кўрсаткичлар фарқи ишончилиги. ММП – 1 – матрикс металлопротеиназа – 1, ММПТИ – 1 – матрикс металлопротеиназанинг тўқима ингибитори -1, альфа – ЎНО – альфа ўсманинг некроз омили

Хўжайралар ташқариси матриксида коллагенлар деградациясида иштирок этувчи матрикс ММП -1 нинг миқдорий кўрсаткичлари биринчи гуруҳнинг II ва III ФС ларида референс кўрсаткичлардан ошмаганлиги (тегишлилиги бўйича $13,42 \pm 0,53$ ва $16,64 \pm 0,54$ нг/мл га тенг) аниқланган. Бироқ, ММП – 1 нинг фаоллашиши ёки қамал қилинишини унинг табиий антогонисти ММПТИ – 1 га боғлиқ бўлиб, бизнинг текширувимида ММПТИ – 1 нинг миқдорий кўрсаткичлари биринчи гуруҳнинг II ва III ФСларида референс кўрсаткичлардан статистик аҳамиятга эга даражада юқорилиги, яъни ЧҚҚФ пасайган II ФС ли беморларда $412,0 \pm 8,22$ (4,8 баробар), III ФС ли беморларда $513,81 \pm 7,78$ нг/мл (5,9 баробар)га ошганлиги аниқланди ($p < 0,05$). 2 –жадвалдан кўриниб турибдики, биринчи гуруҳдаги беморларда СЮЕ функционал синфларини ошиши қон зардобидаги нейрогуморал омилларнинг миқдорий кўрсаткичларини кўтарилиши билан ўзаро боғлиқ. Бунда альдостерон $493,6 \pm 57,4$ дан $519,94 \pm 24,56$ ($p < 0,05$) га, интерлейкин – $19,91 \pm 1,69$ дан $23,71 \pm 0,94$ га, интерлейкин – 6 эса $21,41 \pm 0,7$ дан $26,8 \pm 0,76$ ($p < 0,05$) га, альфа ЎНО $14,56 \pm 0,78$ дан $21,67 \pm 0,85$ ($p < 0,05$) га ошган.

Иккинчи гуруҳ, ЧҚҚОФ сақланган беморларда СЮЕнинг функционал синфлари ошиб борган сари қон зардобидаги ММПТИ – 1 нинг миқдорий кўрсаткичлари референс кўрсаткичлардан статистик аҳамиятга эга даражада юқорилиги, яъни II ФС да $654,2 \pm 13,35$ (7,7 баробар), III ФС да $844,75 \pm 17,56$ нг/мл (9,7 баробар) га ошганлиги аниқланди ($p < 0,05$). Аксинча, ММП -1 нинг миқдори эса ММПТИ -1га боғлиқ равишда $21,42 \pm 0,77$ дан $14,65 \pm 1,37$ гача камайган. Шу билан бир қаторда қон зардобидаги бошқа нейрогуморал омилларнинг миқдорий кўрсаткичлари – альдостерон $534,58 \pm 39,67$ дан $598,4 \pm 22,14$ ($p < 0,05$) га, интерлейкин – $15,04 \pm 1,44$ дан $21,1 \pm 1,03$ га, интерлейкин – 6 эса $16,73 \pm 0,65$ дан $20,75 \pm 0,74$ ($p < 0,05$) га, альфа ЎНО $11,25 \pm 0,57$ дан $17,4 \pm 0,45$ ($p < 0,05$) га ошганлиги кузатилди. Қон зардобидаги экстрацеллюляр матриксидаги коллагенларнинг ортиқча тўпланишига сабаб бўлган ММПТИ– 1 ни юқорида келтирилган нейрогуморал омиллар билан ўзаро корреляцион боғлиқлиги ўрганилганда қуйидагилар аниқланди. Бунда ММПТИ – 1 ни бошқа нейрогуморал омиллар билан корреляцион боғлиқлиги таҳлил қилинганда, 1 – гуруҳдаги беморларда ММП -1 билан кучсиз манфий ($r = -0,27$), 2 – гуруҳдаги беморларда статистик аҳамиятга эга бўлган кучли

салбий ($r=-0,64;-0,66$), альдостерон билан фақат 2– гуруҳдаги беморлар билан ўртача мусбат ($r=0,42;0,45$), интерлейкин – 1 ва – 6 билан 1 – гуруҳда ўртача мусбат ($r=0,35; 0,51$ ва $r=0,35; 0,39$), 2 –гуруҳда кучли мусбат ($r=0,52; 0,57$ ва $r=0,38;0,7$), альфа – ЎНО омили билан 1 – гуруҳда ўртача мусбат ($r=0,37$), 2 – гуруҳда эса кучли мусбат ($r=0,52; 0,58$) корреляцион боғлиқлик аниқланди.

МУХОКАМА

Маълумки, физиологик ҳолатларда миокарднинг интерстициал коллагенлари синтези ва деградацияси ҳисобига хўжайралар аро матрикс оксиллари мувозанати таъминланади. Бунда матрикс металапротеиназалар (ММП) хужайра ташқарисидаги матриксда ортиқча коллагенлар парчаланишини таъминласа, унинг тўқима ингибитори (ММПТИ -1) қарама - қарши таъсир кўрсатиб, экстрацелюляр матриксда керагидан ортиқ коллагенлар тўпланишига сабаб бўлади. Сўнгги йилларда ўтказилган таъдқиқотлар натижасига кўра, қатор патологик ҳолатлар (АГ, ЮИК, СЮЕ)да ММПТИ-1 миқдорининг ошиши юрак қон-томир касаллиги оқибатида ўлимнинг эрта белгиси ҳисобланган [3, 4, 7]. СЮЕнинг эрта белгиларсиз давридан бошлаб, клиник белгилари яққол намоён бўлган, қоринчаларнинг систолик ва диастолик фаолиятининг бузилиши юзага келган босқичда нафақат ренин – ангиотензин – альдостерон ва симпато – адренал тизимдаги патологик ўзгаришлар, балки организмдаги иммун тизимининг фаоллашиши ва тизимли яллиғланиш жараёни ҳам сабаб бўлади. Цитокинлар вакили интерлейкин 1 ва – 6 ҳамда альфа тўқима некрози омиллари ушбу жараённинг асосий иштирокчилари ҳисобланади [7, 11, 12]. Биз кузатган ҳар иккала гуруҳдаги СЮЕ мавжуд функционал синфлари юқори бўлганд беморларнинг қон зардобдаги коллаген алмашинувида бевосита иштирок этувчи нейрогуморал омиллар фаоллашганлиги аниқланган бўлсада, бу жараён 2 – гуруҳдаги беморлар (ЧҚҚОФ сақланган, диастолик СЮЕ)да яққолроқ намоён бўлганлиги кузатилди. Тадқиқотларда аниқланишича, СЮЕмавжуд беморларда қон зардобдаги ММП -1/ММПТИ – 1 нисбатини аниқланиши организмда коллаген алмашинуви бузилиши даражасини баҳолашда муҳим аҳамият касб этади. Ушбу нисбатнинг динамикада пасайиши миокардда фиброз жараёни кучаяётганлиги, чап қоринчанинг диастолик дисфункцияси чуқурлашганлигидан далолат беради (Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V. et al., 2006). Бизнинг назоратимиздаги беморларда ММП-1/ММПТИ – 1 нисбати

референс кўрсаткичи 0,057 ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткич 1 - гуруҳдаги беморларнинг II ФС да – 0,031, III ФСда – 0,30, 2 - гуруҳдаги беморларнинг II ФС да – 0,028, III ФС да – 0,017 ни ташкил этди. Шу билан бир қаторда 2 – гуруҳдаги беморларда ММПТИ– 1 миқдорини 1 – гуруҳдаги беморлардаги кўрсаткичларидан юқори бўлиши (тегишлилиги бўйича, $654,2 \pm 13,35$; $844,75 \pm 17,56$, $p < 0,05$, $412,0 \pm 8,22$; $513,81 \pm 7,78$, $p < 0,05$), ЧҚҚОФ нинг 2 – гуруҳдаги беморларда 1 - гуруҳдаги беморлар кўрсаткичларига қараганда меёридалиги (тегишлилиги бўйича, ЧҚҚФ 58,4 – 53,7 %; 38,4 – 36,3%), 2 – гуруҳдаги беморларнинг 36 нафари (90%) да миокарднинг концентрик гипертрофияси ва ремодулланиши аниқланганлиги ЧҚҚОФ сақланган (диастолик) СЮЕ мавжуд беморларда чап қоринчанинг диастола пайтида бўшашишига тўсқинлик қилувчи миокардиал фиброз яққол ривожланганлигидан далолат беради. Кузатувдаги 2 – гуруҳ беморларда экстрацеллюляр матриксада ортиқча коллагенлар тўпланишига сабабчи бўлган ММПТИ – 1 билан бир қаторда қон зардобидаги альдостерон, интерлейкин 1 ва -6 ҳамда альфа ўсманинг некрози омилларининг статистик аҳамиятли тарзда ошиши ва улар орасида мусбат кореляцион боғлиқликнинг мавжудлиги касалликнинг кечиши ва оқибатига бевосита сальбий таъсир кўрсатишидан далолат беради.

ХУЛОСА

СЮЕ камқонлик билан кечганда ММПТИ -1, альдостерон ва цитокинлар (интерлейкин – 1, -6, альфа - тўқима некроз омили)нинг ўзаро ҳамжиҳатликда таъсири натижасида касаллик авж олиб бориши ва инсон ҳаётига хавф солувчи асоратлар юзага келиши кузатилади. Шу билан бир қаторда ЧҚҚОФ паст СЮЕ га қараганда ЧҚҚОФ сақланган СЮЕ мавжуд беморларда фиброз жараёнлари яққол ривожланганлигини эътиборга олган ҳолда, даволаш самарадорлигини баҳолаш ва антианемик ҳамда антифибротик давони тўғри танланиши юқоридаги омилларнинг қон зардобидаги миқдорий кўрсаткичларини аниқлаб борилиши касалликнинг нохуш оқибатларини олдини олишда алоҳида аҳамият касб этади.

REFERENCES

1. А. К. Курбанов, А. Г. Гадаев, Р. И. Туракулов. Оценка взаимодействия фиброзных маркеров с

нейрогуморальными факторами на течение хронической сердечной недостаточности. Медицинский журнал Узбекистана. 2018; 1: 14-20.

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

3. Соломахина Н. И., Беленков Ю. Н. Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-I (TIMP-I) у больных ХСН. Сердечная недостаточность. 2010; 5: 281-285.

4. Свирида О. Н., Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2010; 5: 263-275.

5. Щербинина Е. В., Бадин Ю. В., Вайсберг А. Р. и др. Динамика этиологических причин формирования ХСН в репрезентативной выборке Нижегородской области за 9 лет наблюдения (1998–2007). Сердечная недостаточность, 2007: II Конгресс общества специалистов по сердечной недостаточности: тез. М., 2007: 38.

6. Gong K., Song G., Spiers J. et al. Activation of immune and inflammatory systems in chronic heart failure: novel therapeutic approaches. Int J Clin Pract. 2007; 61: 611-21.

7. Hedayat M. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. Heart Fail. Rev. 2010; 15 (6): 543–562.

8. Jordan A., Roldan V., Garcia M. et al. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis. J Intern Med. 2007; 262 (3): 385-392.

9. Kalogeropoulos A. Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. J Am Coll Cardiol. 2010; 55(19): 2129-2137.

10. Kosar F. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2008; 3: 270–274.

11. Martos R., Baugh J., Ledwidge M. et al. Evidence of increased Myocardial Collagen Turnover Linked to Diastolic Dysfunction. Circulation. 2007; 115: 888-895.

12. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2012; 14 (8): 803-869.
13. Ponikowski P. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2016; 37 (27): 2129-2200.
14. Ponikowski P. et al. Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolaemia and systemic arterial hypertension. Kardiologia Polska. 2016; 74(10): 103-1147.