

ARTERIAL TƏZYİQİ YÜKSƏK OLAN XƏSTƏLƏRDƏ XRONİK ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞININ İNKİŞAFINDA HEMOSTAZ SİSTEMİ POZĞUNLUQLARININ VƏ SİTOKİN FƏALLAŞMASININ PATOGENETİK ROLU

Qurbanova X.İ., Alimetov S.N., İbrahimova Ş.S., Muradova S.R.
Azərbaycan Tibb Universiteti. I Daxili xəstəliklər kafedrası, Bakı, Azərbaycan

*Əlaqə üçün məlumatlar: AZ 1022, Bakı şəhəri, Bakıxanov küçəsi, 23. Elektron poçt: xumarqurbanova55@gmail.com

Xronik ürək çatışmazlığı (XÜÇ) konsepsiyası bu gün ürəyin normal nasos funksiyası modelindən poliorqan çatışmazlığı modelinə çevrilmişdir. Bu pozğunluq nəinki ürək-damar sistemini, həm də dayaq-hərəkəti, böyrək, endokrin və immun sistemlərini əhatə edir. Beləliklə, məlum olur ki, neyrohormonların və proiltihab sitokinlərinin aktivləşməsi, xronik ürək çatışmazlığının proqressivləşməsi zamanı həm ürəyin zədələnməsi ilə, həm də genetik proqramda mutasiya ilə nəticələnir. Arterial hipertenziya fonunda xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə simpatik adrenal sistemin aktivliyinin yüksəlməsi, sitokin sisteminin aktivləşməsinin "işəsalıcı mexanizm"idir. İmmun-iltihabi cavabın aktivləşmiş SAS ilə assosiasiyası, bu qrup xəstələrdə β -adrenoblokatorların təyini nəzəri cəhətdən əsaslandırılmasına imkan verir. XÜÇ olan xəstələrdə β -adrenoblokatorların tətbiqi sitokinlərin miqdarının azalmasına səbəb olur. Göründüyü kimi, bu qrup xəstələrdə β -adrenoblokatorların tətbiqini patogenetik düzgün hesab etmək olar, belə ki, SAS aktivləşməsi immunoloji iltihab reaksiyası ilə sıx əlaqəlidir. β -adrenoblokatorlardan biri olan Karvedilol XÜÇ olan pasiyentlərdə sitokin sisteminin aktivləşməsinə modulyasiya edir. Müalicə proqramında AÇF ingibitorlarının, β -adrenoblokatorların və statinlərin təyini əhmiyyətli effekt yaradır.

Açar sözlər: Arterial hipertenziya, xronik ürək çatışmazlığı, hemostaz, trombofiliya, kardial remodelləşmə.

PATHOGENETIC ROLE OF CYTOKINE ACTIVATION AND DISORDERS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Gurbanova X.I., Alimetov S.N., Ibrahimova S.S., Muradova S.R.
*Azerbaijan Medical University. Department of Internal Medicine I
Baku, Azerbaijan*

*Contact information: AZ 1022, Baku city, Bakukhanov stree 23.
E-mail: xumarqurbanova55@gmail.com

The concept of chronic heart failure (CHF) has today shifted from a model of normal heart function to a multi-organ disorder. This disorder affects not only the cardiovascular system, but also the musculoskeletal, renal, neuroendocrine and immune systems. Thus, it appears that the activation of neurohormones and proinflammatory cytokines in the progression of CHF leads to both heart damage and mutations in the genetic program. Increased SAS activity in patients with CHF against the background of arterial hypertension is a key "trigger" for the activation of the cytokine system. The association of the immune inflammatory response with activated SAS suggests that the use of β -blockers in this group of patients is theoretically justified.

The use of β -blockers in patients with CHF leads to a decrease in the amount of cytokines. As can be seen, the use of β -blockers in this group of patients may be considered pathogenetically correct because the activation of SAS is closely related to the immunological inflammatory response.

Carvedilol, one of the β -blockers in patients with CHF, modulates the activation of the cytokine system. The use of ACE inhibitors, β -blockers and statins in the treatment program has a significant effect.

Key words: Arterial hypertension, chronic heart failure, hemostasis, thrombophilia, cardiac remodeling.

Kardiovaskulyar xəstəliklər ahi yaşlı şəxslərdə ən çox rast gəlinən patologiyadır və onlar 65 yaşdan yuxarı olan pasiyentlərin ölüm səbəbləri sırasında aparıcı yer tutur; sözügedənlərin 60%-də arterial hipertenziya qeyd edilir və özü də bu zaman sistolik arterial, həm də nəbz təzyiqi yüksəlir, aterosklerozla koronar qan dövranının çox saylı damar zədələnmələri ilə müşayiət olunur, ürək çatışmazlığı ilə fəsadlaşır [1].

Hal-hazırda arterial hipertenziya (AH) zamanı XÜÇ-ün inkişafında digər patogenetik konsepsiyalar qızgın müzakirə olunur. Bu nəzəriyyə sət periferiya problemi, yüklənmənin artması, damarların remodeləşməsi nəticəsində böyrəklərin və neyrohormonal aktivləşmənin eyni vaxtda işə qatılmasıdır. Bir çox müəlliflərin AH-nın etiologiyası və patogenezinə həsr olunmuş işləri xəstəliyin inkişafı, stabilizasiyası və proqnozunu tam izah edə bilmir [2].

Son dövrdə immun sisteminin fəallaşması və hemostaz pozğunluqları böyük maraq doğurur. Arterial hipertenzialı xəstələrdə sitokinlərin ifrazı simpatiko-adrenal sistemin (SAS) yüksək aktivliyi, intensivləşmiş katabolizm və toxumaların hipoksiyası hesabına inkişaf edən immunosupressiyanın təzahürüdür [1]. Sitokinlər iltihab hüceyrələrindən başqa, kardiomyositlər və endoteliositlər tərəfindən hasil olunur. AH-lı və XÜÇ-lü xəstələrdə sitokinlər miokardın yığılma qabiliyyətini azaldır, ürək əzələsinə zədələyici təsir edir, apoptozu sürətləndirir, induksiya olunmuş azot oksidini artırır, endotelium üzərində Angiotenzin-II (ATII) reseptorlarının sıxlığını artırır və buna görə də ürək kaxeksiyasının mediatoru adlandırılır [1,3].

Sistemik olaraq iltihab mediatorlarının öyrənilməsi xəstəliyin proqnozunu yaxşılaşdırmaq imkanları açır [4]. Ona görə də bu mövzunun araşdırılması və müasir baxışların bir daha gündəmə gətirilməsi hazırkı dövrdə böyük elmi-praktik əhəmiyyət kəsb edir.

Sitokinlərin bioloji fəal proteinlər olub, müxtəlif hüceyrələrdən sekresiya olunur, öz funksiyalarına autokrin və yanaşı hüceyrələrə parakrin təsir edir; bunlardan şiş nekrozlaşdırıcı α -amili, interleykin-1, interleykin-6 və monosit-xemo-atraktant protein-1 xronik ürək çatışmazlığının inkişafına və getdikcə proqressivləşməsinə səbəb olur [5,6,7,8]. Arterial hipertenziası olan xəstələrdə xronik ürək çatışmazlığının meydana çıxması zamanı qanın plazmasında yuxarıda göstərilən sitokinlərin və C-reaktiv proteinin yüksəlməsi, endotelial azot oksid sintaz (e-NOS) fer-

menti ekspressiyasının azalması müşahidə olunur [9,10,11,12,13].

Hazırda arterial hipertenziyaya düşər olmuş ahi yaşlı pasiyentlərdə xronik ürək çatışmazlığının inkişafını mexaniki və hemodinamik nəzəriyyələri ilə yanaşı, hemostaz sistemi pozğunluqları vasitəsilə də izah edirlər [13,17,18]. Buraya trombositlər, vaskulyar, plazmakoagulyasiya, fibrinolitik və hemoreoloji trombofilianı aid edirlər [14,15,16].

Trombositlər trombofiliya, trombositlərin adgeziya və aqreqasiyasının, A2 trombositin, β -tromboqlobulinin, 4 saylı trombositlər amilinin hüceyrələrin membranlarında integrin reseptorlarının artması hesabına güclənə bilər. Sistolik hipertenzialı pasiyentlərdə fəal trombositlərin sayı 2,5 dəfə artmış olur [1,2,6]. Damar mənşəli trombofiliya, endotelial disfunksiya, hemodinamikanın pozulması, hiperxolesterinemiya, hipersitokinemiya, hiperhomosisteinemiya, Villebrand amilinin, A2 trombositin, trombositlər fəallaşdırıcı ADF amilinin, plazminogen aktivatoru inhibitorunun, hemoreoloji amillərin artması və anti-trombotogen amillərin (plazminogenin toxuma aktivatorunun, prostasiklinin, azot oksidinin, trombomodulinin, proteolitiklər) azalması nəticəsində baş verir [1,9,10].

Plazmakoagulyasiya trombofiliya təbii antiqoaqulyantlar olan trombin III, S və C proteinlərin qazanılma defisiti ilə əlaqədardır (məsələn: qara ciyər, böyrək xəstəliklərində və s.).

Fibrinolitik trombofiliya, plazminogen defisiti, plazminogenin toxuma aktivatorunun hiposintez və hiposekresiya, antiplazminin və α 2-antiplazminin hipersintezində rast gəlinir [1, 10]. Hemoreoloji trombofiliya polisitemiya, hipoksiya, dehidratasiya, hemoyapışqanlığın artması (paraproteinemiya, hiperfibrinogenemiya) zamanı təkamül tapır.

Ədəbiyyatda iltihab sitokinlərinin stimulyasiyasının iki mexanizmi göstərilir: miokardial hipotezə görə sitokinlərin ifrazı sol mədəcikdə son diastolik təzyiqin artması hesabına baş verir. Ekstramiokardial hipotezə görə isə, XÜÇ-lü xəstələrdə toxuma hipoksiyası, artmış sərbəst radikallar periferik toxuma və skelet əzələsinə təsir etməklə sitokin ifrazını artırır. XÜÇ-lü xəstələrdə sitokinlərin ifrazı miokardial, ekstramiokardial yollarla baş verir və bu iki hipotezi ayırtmaqla qəbul etmək olmaz. Göründüyü kimi, nəzəri olaraq neyrohormonal aktivləşməni azaldan dərmanlar sitokin sisteminin aktivliyini azaltmalıdır [17].

XÜÇ-ün proqnozu angiotenzinəverici fermentin inhibitoru (AÇFİ), angiotenzin reseptorlarının (AT1) blokatorları və β -blokatorların istifadəsinə baxmayaraq, bu gün də pessimist olaraq qalır. Bu, kardiologiyada mümkün ola biləcək digər müalicə üsullarının istifadə zərurətini doğurur. Belə müalicə prinsiplərindən biri də sitokin sisteminin effektivliyini moduləsiya olunmasıdır. Eksperimental ŞNF α -nın XÜÇ-də rolu müəyyən olunsada, bu gün onun antaqonisti olan etanersept və infliximabın tətbiqi öz istifadəsinə hələ də tapmamışdır. Əksinə bu dərmanların qəbulu ölüm faizini artırır ki, bu da onlarla immun sistem arasında şəbəkə əlaqəsinin mövcudluğunu göstərir [10]. Qeyd olunan faktlar gələcəkdə AH və XÜÇ-lü xəstələrdə ŞNF α -nın fərdi və ya reseptorlarının fərdi dəyişməsi prinsipini, eyni zamanda sitokinlərin plazmada miqdarının dəyişməsinə hökmən nəzərə almağı qarşıya qoymur. Arterial hipertenziya fonunda XÜÇ-lü xəstələrdə SAS-ın fəallaşmasının yüksəlməsi sitokin sisteminin fəallaşması üçün əsas "trigger" hesab olunur. İmmun iltihabi reaksiyanın aktivləşmiş SAS ilə əlaqəsinin olması, bu qrup xəstələrdə β -blokatorların işlədilməsinin nəzəri cəhətdən əsaslı olduğunu göstərir. XÜÇ-lü və AH-lı xəstələrdə β -blokatorların tətbiqi sitokinlərin miqdarının azalmasına gətirib çıxarır. Göründüyü kimi, SAS-ın aktivləşməsi immunoloji iltihab reaksiyası ilə sıx əlaqəsi olduğu üçün, bu qrup xəstələrdə β -blokatorların işlədilməsi patogenetik düzgün hesab oluna bilər. XÜÇ-lü xəstələrdə β -blokatorlar sırasından olan karvedilol sitokin sisteminin aktivləşməsinə moduləsiya edir [10]. Alınan bu nəticə β -adrenergik sistem, neyrohormonal və iltihabi sitokin sisteminin əlaqəli kompleks aktivləşməsinə sübut edir. Bu aktivləşmə isə öz növbəsində ürək çatışmazlığı zamanı β -adrenoreseptorların daim rəqulyasiya olunmasına səbəb olur [1]. Digər tərəfdən statinlərin pleyotrop effektivliyinin olması onun XÜÇ-də immun iltihab prosesə təsir mümkünlüyünü gündəmə gətirmişdir. Statinlərin qəbulu XÜÇ-lü xəstələrdə CRP-ni, SNF α və IL-6-nın səviyyəsini azaldır [11,15]. Statinlər qaraciyərdə və başqa toxumalarda xolesterin sintezini azaltmaqla yanaşı həm də makrofaqlardan SNF α , IL-1, IL-6 ifrazını azaldır. Statinlərin XÜÇ-lü xəstələrdə immun-korreksiyaedici xüsusiyyəti onun uzun müddətli qəbulu ilə düz korrelyasiya olunur [14].

Nəticə: Beləliklə, immun aktivləşmə AH-lı və XÜÇ-lü xəstələrdə proqressivləşmə markeridir və xüsusi müalicə tələb edir. Proiltihab sitokinləri SNF α , IL-1, IL-6, IL-10, CEP və MXP-1 bu proseslərdə daha fəal iştirak edir. Müalicə proqramın-

da AÇFİ, β -blokatorlar və statinlərin tətbiqi əhəmiyyətli effektlə malikdir.

Maliyyə mənbəyi: Yoxdur

Maraqların toqquşması: Yoxdur.

Ədəbiyyat siyahısı.

1. Clinic Cardiology / G.Joseph, M.Murphy, A.Margaret [et al.], – Oxford: Concise Textbook, – 2018.
2. Волкова С.Ю. Диагностические возможности рьяла нейроморальных систем в определении систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС с сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. – 2018. №1, – с. 25-30.
3. Christian F. Camm., A. John Camm. Clinical guide to cardiology. – 2016.
4. Насонов Е.Л. Иммунопатология ЗСН / Е.Л.Насонов, М.Ю.Самсонов, Ю.Н.Беленков. [и др.], – Москва: Кардиология, – 2010. №3, – с. 66-73.
5. Packer M. The effect of carvedilol in patients CHF. // Eur. Heart J. – 1999, 20, – p.1348-1355.
6. Hedayat M. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords // Heart Fail Rev. – 2010. 15(6), – p. 543-562
7. William T., Abraham H. Heart failure. McGraw Hill, – 2017.
8. Калужин В.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы // Бюл. сиб. мед. – 2017. №4, – с. 71-79.
9. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Хроническая сердечная недостаточность. Москва: – 2001, – 344 с.
10. Braunwald E. Heart Disease. 11th edition Elsevier. – 2019.
11. Васюк Ю.А. Цитокиновая модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных // Рацион. фармакотер. в кардиологии. – 2006. №4. – с. 63-70.
12. Levine B. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B.Levine, J.Kalman, L.Mayer [et al.] // N. Engl. J. Med, – 2016. –p. 236-241.
13. Островского Ю.П. Сердечная недостаточность, – Минск. – 2016. – 210 с.
14. Gong K. Activation of immune and inflammatory systems in chronic heart failure: novel therapeutic approaches / K Gong., G Song.,

J.Spiers [et all.] // Int J Clin Pract – 2015. 61, – p. 611-621.

15. Мазур Е.С., Мазур В.В. Хроническая сердечная недостаточность. – Тверь, – 2018. – 230с.

16. Реброва Н.В., Долгалев И.В. Хроническая сердечная недостаточность, клиника, диагностика, лечение. – Томск. – 2019. с. 182

17. Bradham W. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. W Bradham, B.Bozkurt, H.Gunasinghe [et all.] // Cardiovasc Res – 2019. 53, – p. 822-30.

18, Mann D.L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in failing heart // Heart Fail. Rev. – 2016. 6, – p. 111-120.