

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თამარ ავალიანი

მიელოპეროქსიდაზა გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში:
კავშირი ნუტრიციული სტატუსის, ანთების, გულის რემოდელირების
მაჩვენებლებსა და დაავადების გამოსავალთან

მედიცინის დოქტორის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი სერგო თაბაგარი

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი თამარ თალაკვაძე

თბილისი
2019

სარჩევი

დისერტაციის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა	4
დიაგრამები	5
ცხრილები.....	6
შესავალი.....	8
პრობლემის აქტუალობა	8
კვლევის მიზანი	9
კვლევის ამოცანები.....	9
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე.....	10
შედეგების თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება	10
თავი პირველი	11
ლიტერატურული მიმოხილვა	11
გულის უკმარიობის ეპიდემიოლოგია, განვითარებისა და პროგრესირების მექანიზმები	11
ბიომარკერები.....	19
მიელოპეროქსიდაზა, მისი როლი სხვადასხვა დაავადებების განვითარებაში	22
მიელოპეროქსიდაზა და გულის უკმარისობა.....	24
თავი მეორე.....	29
კვლევის დიზაინი.....	29
ეთიკური თანხმობა	30
კვლევის მეთოდები.....	30
<i>პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიცია.....</i>	<i>30</i>
<i>გამოთვლითი სიდიდეები</i>	<i>32</i>
<i>ბიოქიმიური პარამეტრების განსაზღვრის მეთოდი.....</i>	<i>32</i>
<i>სტატისტიკური ანალიზი.....</i>	<i>33</i>
თავი მესამე.....	34

კვლევის შედეგები.....	34
3.1. მიელოპეროქსიდაზა გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში: კავშირი გულის უკმარისობასთან, ეტიოლოგიას, ფუნქციური კლასისა და გამოსავალთან	34
3.2. MPO, ანთება-ოქსიდაციური სტრესის მარკერები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში: კავშირი ფუნქციური კლასის სიმძიმესა და გამოსავალთან	48
3.3. MPO, გულის რემოდელირების მარკერები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში: კავშირი ფუნქციური კლასის სიმძიმესა და გამოსავალთან	56
თავი მეოთხე.....	64
კვლევის შედეგების განხილვა	64
დასკვნები	71
პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	73
გამოყენებული ლიტერატურა	75
დანართები	92

დისერტაციის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა

1. T.Avaliani, S.Tabagari, T.Talakvadze. „Assessment of myeloperoxidase levels in various severity congestive heart failure patient groups“. 11th International Medical Postgraduate Conference. Prague. Hradec Kralove. 2014, p.12-14.
2. T.Avaliani, S.Tabagari, T.Talakvadze. „Prognostic value of plasma myeloperoxidase in Chronic Heart Failure patients“. SYSSA Conference. Tbilisi. Georgia. 2015, p.20-24.
3. თ.ავალიანი. “მიელოპეროქსიდაზა გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში”. ქირურგიის ეროვნული ცენტრის მე-3 სამეცნიერო კონფერენცია - „ინოვაციებისა და თანამედროვე ტექნოლოგიების როლი სამედიცინო პრაქტიკის განვითარებაში“. 2017, გვ.28-29.
4. T.Avaliani, T.Talakvadze, S.Tabagari. “ Prognostic value of Plasma Myeloperoxidase Level’s and Echocardiographic Determinants in Chronic Heart Failure Patients“. Georgian medical news. March, vol.№3, 2019, p.55-60.
5. T.Avaliani, T.Talakvadze, S.Tabagari. “ “Influence of Nutritional State on Outcome in Patients with Chronic Heart Failure”. Georgian medical news. March, vol.№3, 2019. p.61-65.

დიაგრამები

დიაგრამა №1. MPO დონე ჯანმრთელ პოპულაციასა და პაციენტებში გულის ქრონიკული უკმარისობით

დიაგრამა №2. MPO-ს მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფსა და გულის ქრონიკული უკმარისობის იშემიური/არაიშემიური ეტიოლოგიის ჯგუფებში

დიაგრამა №3. კავშირი გულის უკმარისობის სიმძიმესა და MPO-ს მაჩვენებელს შორის

დიაგრამა №4. ანთების მარკერებისა და გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის ურთიერთდამოკიდებულება

დიაგრამა №5. ანთების მარკერების ურთიერთდამოკიდებულება გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში

დიაგრამა №6. გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში შემდგომი 6 თვის განმავლობაში გამოსავალთან (სიკვდილობა) სარწმუნო კორელაციის მქონე ექოსკოპიური და ანთების მარკერები

დიაგრამა №7. MPO-სა და მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრის ურთიერთდამოკიდებულება

ცხრილები

- ცხრილი №1.** გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტების შესწავლილი დემოგრაფიული და კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების საშუალო მნიშვნელობები
- ცხრილი №2.** მიელოპეროქსიდაზა, სხვა კლინიკურ-ლაბორატორიული და ექოკარდიოსკოპიული მონაცემები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში
- ცხრილი №3.** გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა მონაცემები ეტიოლოგიური ფაქტორის მიხედვით
- ცხრილი №4.** პაციენტთა დემოგრაფიული მაჩვენებლები და კლინიკურ-ლაბორატორიული დახასიათება ფუნქციური კლასის ჯგუფების მიხედვით
- ცხრილი №5.** MPO-ს ცვალებადობა გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციურ კლასებს შორის
- ცხრილი №6.** ძირითადი კლინიკური მახასიათებლები კარდიოვასკულური გამოსავლის მიხედვით
- ცხრილი №7.** MPO-ს დონე და სიკვდილობის რიცხვი გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა მალნუტრიციის სხვადასხვა ქვეჯგუფში (INA-ს მიხედვით)
- ცხრილი №8.** MPO-ს და ნუტრიციული პარამეტრების დამოკიდებულება (INA-ს მიხედვით)

- ცხრილი №9.** ანთება-ოქსიდაციური სტრესის მონაცემთა განაწილება
ლიმფოციტების აბსოლუტური მაჩვენებლის ქვეჯგუფებს შორის
- ცხრილი №10.** CONUT - ის მიხედვით შენარჩუნებული ნუტრიციული
სტატუსის და მალნუტრიციის ქვეჯგუფებში სტატისტიკურად
განსხვავებული მაჩვენებლები
- ცხრილი №11.** საერთო ჯგუფის დაყოფა RVDD კვანტილების მიხედვით
- ცხრილი №12.** საერთო ჯგუფის დაყოფა მარცხენა პარკუჭის განდევნის
ფრაქციის კვანტილების მიხედვით
- ცხრილი №13.** გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა დემოგრაფიული,
ანთების მარკერებისა და ექოკარდიოსკოპიული მონაცემების
განაწილება MPO კვანტილების ჯგუფებში

შესავალი

პრობლემის აქტუალობა

გულის უკმარისობის (გუ) კლინიკური სინდრომის ასახსნელად „ისტორიულად“ მოწოდებული მოდელებიდან (კარდიორენული, ჰემოდინამიკური, ნეიროჰორმონული, ბიომექანიკური) თითოეულს აქვს თავისი ძლიერი და სუსტი მხარეები. სამეცნიერო მონაცემების ანალიზი უფლებას გვაძლევს გუ განვიხილოთ, როგორც ბიომექანიკური მოდელი, რომლის მიხედვითაც იგი (გუ) ვითარდება და პროგრესირებს, როგორც გულის ფუნქციისა და კარდიული რემოდელირების შედეგი, რასაც ადგილი აქვს ნეიროჰორმონალური აქტივაციის საპასუხოდ. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი განსხვავება ამ ორ მოდელს (“ნეიროჰორმონალური” და “ბიომექანიკური”) შორის არის ის, რომ ბიომექანიკური გარკვეულ მომენტში გულისხმობს დაავადების პროგრესირებას პაციენტის ნეიროჰორმონალური სტატუსისგან დამოუკიდებლად.

გარდა ზემოთაღნიშნულისა ლიტერატურაში სულ უფრო მეტად გროვდება მონაცემები გუ-ის პათოფიზიოლოგიაში ანთებისა და ოქსიდაციური სტრესის შესახებ [19, 136]. მაგალითად, მჭიდრო კავშირი არსებობს ლიპიდების პეროქსიდაციის მატებას (პლაზმის და შარდის F2 იზოპროსტანის დონე), ანტიოქსიდანტების დონის დაქვეითებასა და გუ-ის სიმძიმის ზრდას შორის [3] [4]. ამ პროცესების ერთ-ერთი აქტიური მონაწილე არის ლეიკოციტური წარმოშობის ფერმენტი მიელოპეროქსიდაზა (MPO), რომელსაც შეუძლია რეაქტიული ოქსიდაციური სახეობების კასკადის პროდუქცია ჰიპოქლორმჟავის და ოქსიდანტური თვისების სხვა ნაერთთა ჩათვლით, რომლებიც მონაწილეობენ ლიპიდების პეროქსიდაციაში, აზოტის ქვეჟანგის (NO) პირდაპირ გადატანასა და NO სინთაზას ინჰიბირებაში [5]. სამეცნიერო მონაცემებზე დაყრდნობით MPO-ს დონე მომატებულია გულის ქრონიკული სისტოლური უკმარისობით პაციენტებში და არსებობს მონაცემები, რომ ტესტს შესაძლოა სკრინინგულ-დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ჰქონდეს გულის დისფუნქციის გამოვლენაში [6] [7].

ამასთან გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) დროს ზემოთაღნიშნული დაბალი დაჭიმულობის ანთებას, ოქსიდატურ სტრესსა და გულის რემოდელირების ურთიერთკავშირის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები და MPO-ს, როგორც ამ პროცესში მონაწილის, როლი ბოლომდე გარკვეული არ არის, რაც მნიშვნელოვანია, რადგან მომავალში ეს ურთიერთკავშირი შესაძლოა გახდეს გულის რემოდელირების მკურნალობის ახალი ფარმაკოლოგიური მიმართულების მეცნიერული დასაბუთების ერთ-ერთი საფუძველი. შესაბამისად ამ მიმართულების კვლევები სამეცნიერო და პრაქტიკული გამოყენების თვალსაზრისით უაღრესად ღირებულია, ასევე ავსებს გქუ-ით ავადმყოფებში MPO-ს პროგნოზული მნიშვნელობის შესახებ ამჟამად არსებულ ინფორმაციას და ასაბუთებს მისი პროგნოზული მნიშვნელობის პათოქიმიურ საფუძველს.

კვლევის მიზანი

ანთებისა და ოქსიდაციური სტრესის ბიომარკერის, მიელოპეროქსიდაზას, მნიშვნელობის/როლის გარკვევა გქუ-ის პროგრესირების პათოფიზიოლოგიაში, კორელაცია სხვა კლინიკურ და ექოკარდიოგრაფიულ ბიომარკერებთან, ასევე გქუ-ით ავადმყოფებში მისი პროგნოზული მნიშვნელობის შეფასება.

კვლევის ამოცანები

1. პლაზმის MPO-ს დონის შესწავლა იშემიური/არაიშემიური გენეზის გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში.
2. MPO-ს დონეთა შეფასება გულის ქრონიკული უკმარისობის სიმძიმის მიხედვით (II/III/IV ფუნქციური კლასი).
3. პლაზმის MPO-ს დონეთა ანალიზი ექოკარდიოგრაფიულ მაჩვენებლებთან ერთად.

4. MPO-ს დონეთა ანალიზი პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციისა და ანთების ბიომარკერებთან ერთად.
5. მიღებული მონაცემების გაანალიზება 6-12 თვის განმავლობაში ავადმყოფთა სიკვდილობის/განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების კუთხით.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

დაგეგმილი კვლევა გარკვეულ წვლილს შეიტანს გქუ-ის დროს ანთების, ოქსიდაციური სტრესისა და გულის რემოდელირების ურთიერთკავშირის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების კვლევაში. ეს ურთიერთკავშირი მომავალში შესაძლოა გახდეს გულის რემოდელირების დროს მკურნალობის ახალი ფარმაკოლოგიური მიმართულების მეცნიერული დასაბუთება. კვლევა შეავსებს გქუ-ით ავადმყოფებში MPO-ს პროგნოზული მნიშვნელობის შესახებ ამჟამად არსებულ ინფორმაციას.

შედეგების თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება

გულის ქრონიკული უკმარისობა ხშირი და ცუდი პროგნოზის მქონე მდგომარეობაა. დაგეგმილი შრომა გარკვეულ წვლილს შეიტანს გქუ-ის პროგრესირების მექანიზმების კვლევაში, კერძოდ, MPO-ს, როგორც გულის რემოდელირებაზე ერთ-ერთი პასუხისმგებელი გზის (ოქსიდატურ-მგრძნობიარე გზის) ფერმენტული მონაწილის როლის შესწავლაში. ამ მექანიზმების კვლევას მომავალში საინტერესო პრაქტიკული ღირებულება შეიძლება ჰქონდეს, როგორც გქუ-ის პაციენტთა პროგნოზისა და თერაპიული ჩარევის ბაზის გაფართოების, ასევე დეკომპენსირებულ ავადმყოფთა მკურნალობის ახალი პერსპექტივების შექმნის თვალსაზრისით.

თავი პირველი

ლიტერატურული მიმოხილვა

გულის უკმარობის ეპიდემიოლოგია, განვითარებისა და პროგრესირების მექანიზმები

გულის უკმარისობა (გუ) - ეს არის კლინიკული სინდრომი, რომლის დამახასიათებელი სიმპტომები (ქოშინი, ადვილად დაღლა, ქვედა კიდურების შეშუპება, საუღლე ვენებში წნევის მატება, სველი ხიხინი) ვითარდება გულის სტრუქტურული და/ან ფუნქციური დარღვევების შედეგად, რაც იწვევს გულის კუმშვადობის დაქვეითებას და/ან ინტრაკარდიალური წნევის მომატებას მოსვენებულ მდგომარეობაში ან ფიზიკური აქტივობის დროს [8] [9]. თუ განვიხილავთ ფიზიოლოგიური კუთხით, გუ ეს არის გულის კუმშვადობის დარღვევა, რაც არასაკმარისია მეტაბოლური მოთხოვნების დასაკმაყოფილებლად ან ადექვატური კუმშვადობა მიიღწევა მეორადად, ნეიროჰორმონული კომპენსატორული მექანიზმების აქტივაციის შედეგად (ძირითადად გამოვლენილი მარცხენა პარკუჭის ავსების წნევის მატებით) [10]. გუ-ის პათოფიზიოლოგია საკმაოდ რთულია. ის მულტისისტემური დარღვევაა, რომელიც მოიცავს არა მარტო კარდიოვასკულურ სისტემას, არამედ საყრდენ-მამოძრავებელ, ნეიროენდოკრინულ, შარდ-გამომყოფ და იმუნურ სისტემებს. ფაქტიურად გულის ნებისმიერმა დაავადებამ შესაძლოა გამოიწვიოს გუ-ის განვითარება, თუმცა ზოგიერთ შემთხვევაში ამ სინდრომის განვითარების საწყისი მიზეზი უცნობია. საბოლოო ჯამში გუ არის შედეგი გარკვეული პათოლოგიური პროცესისა და ეს დიაგნოზი არ შეიძლება განხილულ იქნას დამოუკიდებლად [11].

ცნობილია, რომ კარდიოვასკულური დაავადებები (კვდ) წარმოადგენენ ავადობისა და სიკვდილობის ყველაზე ხშირ მიზეზს მთელ მსოფლიოში. 2018 წლის მონაცემებით ამ მიზეზით ყოველდღიურად 2300 ამერიკელზე მეტი იღუპება, საშუალოდ სიკვდილობის 1 შემთხვევა 38 წამში. კვ სიკვდილობის

წლიური მაჩვენებელი აღემატება ერთად აღებულ ყველა სახის სიმსივნისა და სასუნთქი სისტემის ქრონიკული დაავადებებით გამოწვეულ სიკვდილობას [12].

მას შემდეგ, რაც გულის უკმარისობის 26 მილიონი შემთხვევა დაფიქსირდა მსოფლიოს მასშტაბით, იგი განხილულ იქნა როგორც გლობალური პანდემია [13] [14]. პროგნოზი სავალალოა, ვინაიდან 2030 წლისათვის ის მიაღწევს 8 მილიონ შემთხვევაზე მეტს [15]. გუ-ის მიზეზით დაავადების გამოსავლის შეფასებისას მეტი შემთხვევა ფიქსირდება ჩრდილოეთ ამერიკასა და ევროპაში, ნაკლები აფრიკას, აზიას, ახლო აღმოსავლეთსა და სამხრეთ ამერიკაში [16-18]. საქართველოს მონაცემებზე დაყრდნობით სისხლის მიმოქცევის სისტემის დაავადებათა წილი ქვეყანაში რეგისტრირებული ყველა დაავადების 17.2%-ს, ხოლო ახალი შემთხვევების 9.4%-ს შეადგენს. ავადმყოფობათა ამ ჯგუფში მაღალი ავადობით და სიკვდილიანობით ხასიათდება ჰიპერტენზიული, იშემიური და ცერებროვასკულური დაავადებები. 2000-2017 წლებში აღინიშნება სისხლის მიმოქცევის ავადმყოფობების ზრდის ტენდენცია [1].

გუ-ის კლინიკური სინდრომის ასახსნელად უნიფიცირებული ჰიპოთეზის შემუშავების მრავალი მცდელობის მიუხედავად დღემდე არ არსებობს ამ სინდრომის ერთიანი კონცეპტუალური პარადიგმა, რომელიც ყველა კითხვას გასცემდა პასუხს. თავიდან გუ განიხილებოდა, როგორც ნატრიუმისა და წყლის შეკავების შედეგი, რასაც საფუძვლად ედო თირკმლის პერფუზიის დაქვეითება (კარდიორენული მოდელი). ჰემოდინამიკური გაზომვების შედეგად ნათელი გახდა, რომ გუ დაკავშირებულია წუთმოცულობის დაქვეითებასა და ვაზოკონსტრიქციასთან. ამაზე დაყრდნობით შემუშავდა კარდიოცირკულატორული ან “ჰემოდინამიკური” მოდელი [20]. ორივე მოდელი აღწერს მარლისა და წყლის ჭარბი რაოდენობით შეკავებას, მაგრამ ვერც ერთი მათგანი ვერ ხსნის “დაავადების პროგრესირების” შეუქცევადობას, მეტიც, მიუხედავად იმისა, რომ კარდიორენულ მოდელზე დაყრდნობით ხდება დიურეტიკების, ხოლო კარდიოცირკულატორული მოდელის მიხედვით ინოტროპული და ინტრავენური ვაზოდilatატორების გამოყენება, ეს თერაპიული სატრატეგია არ არის საკმარისი არც დაავადების

პროგრესირების პრევენციისა და არც გუ-ის მქონე პაციენტების სიცოცხლის გახანგრძლივებისათვის [20] [21].

ცნობილია, რომ კომპენსატორული მექანიზმები, რომელთა გააქტივება ხდება გულის კუმშვადობის დაქვეითების საპასუხოდ, ახდენენ მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის მოდულირებას ფიზიოლოგიურ ფარგლებში იმგვარად, რომ პაციენტის ფუნქციური შესაძლებლობა შენარჩუნებულია ან მინიმალურადაა შეცვლილი [22]. ეს კომპენსატორული მექანიზმები გულისხმობს ადრენერგული და წყალ-მარილოვანი სისტემის ადრეულ აქტივაციას [23-25], ასევე ვაზოდილატაციური ოჯახის მოლეკულების აქტივაციას ნატრიურული პეპტიდების, პროსტაგლანდინების (PGE₂, PGEI₂) და აზოტის ქვეყანგის ჩათვლით, რათა მოხდეს ადრენერგული და რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის ჭარბი აქტივაციით გამოწვეული ვაზოკონსტრიქციის განეიტრალება [26] [27]. ამასთან, თანამედროვე ცოდნა ამ პროცესში ჩართული მოლეკულების შესახებ არასრულყოფილია და შესწავლას მოითხოვს.

გუ-ით პაციენტები დაქვეითებული სისტოლური ფუნქციით წლების განმავლობაში შეიძლება იყვნენ ასიმპტომური ან მცირედ სიმპტომური და გარკვეულ ეტაპზე გამოუვლინდეთ დაავადების გაშლილი სურათი გაზრდილი ავადობითა და სიკვდილობით. გუ-ის სიმპტომატიკის გამოვლენას თან ახლავს ნეიროჰორმონალური და ციტოკინური სისტემების შემდგომი აქტივაცია, ასევე მიოკარდიუმში ადაპტაციური ცვლილებების მთელი სერია, რომლებიც ერთობლიობაში იწვევს “მარცხენა პარკუჭის რემოდელირებას”. ამასთან ადგილი აქვს რა გულის ტუმბოს ფუნქციის შემდგომ დაქვეითებას, რიგი ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემები გვიჩვენებს, რომ გუ-ის პროგრესირება ხდება პაციენტის ჰემოდინამიკური სტატუსისგან დამოუკიდებლად. ამ პრობლემის ახსნას უკეთ ახერხებს “ნეიროჰორმონული მოდელი”, რომლის მიხედვითაც გუ-ის პროგრესირება ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების ჭარბი პროდუქციის შედეგია [28]. “ნეიროჰორმონი” ამჟამად უფრო ისტორიული ტერმინია და ასახავს, რომ გუ-ში ჩართული ბევრი მოლეკულა პროდუცირდება ნეიროენდოკრინული სისტემის მიერ და გულზე მათი ზემოქმედება ენდოკრინული ხასიათისაა. მოგვიანებით ცნობილი გახდა, რომ ძალიან ბევრი

ასეთი ნეიროჰორმონი, როგორცაა ანგიოტენზინ II, ენდოთელინი, ნატრიურული პეპტიდები და სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF), არიან ზრდის ფაქტორების პეპტიდები და/ან ციტოკინები, რომლებიც პროდუცირდება სხვადასხვა ტიპის უჯრედების მიერ, მათ შორის კარდიომიოციტის ჩათლით და მაშასადამე არ აქვთ ნეიროჰუმორალური ბუნება, მათი მოქმედება აუტოკრინული (სინთეზი მიოკარდიუმში) და პარაკრინული (ენდოკრინული სინთეზი) სახისაა. მიუხედავად ამისა, უმნიშვნელოვანესი თვალსაზრისი რაც ნეიროჰორმონული მოდელიდან გამომდინარეობს არის ის, რომ ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების ჭარბ პროდუქციას შეუძლია მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანოს დაავადების პროგრესირებაში პაციენტის ჰემოდინამიკური სტატუსისგან დამოუკიდებლად. ექსპერიმენტული კვლევების ნაწილი უჩვენებს, რომ ნეიროჰორმონების პათოფიზიოლოგიურად საკმარისი კონცენტრაციები [29-31] ან მათი სასიგნალო კასკადის ერთეული კომპონენტების ჭარბი პროდუქცია [32-34] საკმარისია გულის უკმარისობის ფენოტიპის ზოგიერთი ასპექტის შესაქმნელად. სხვა კლინიკურ კვლევებზე დაყრდნობით ნეიროჰორმონების ინჰიბიტორები [35-42] იწვევენ გუ-ით პაციენტთა კლინიკურ გაუმჯობესებას. ამგვარად, გუ-ის პროგრესირების ლოგიკური ახსნაა, რომ სამიზნე ორგანოთა დაზიანების მიზეზი ნეიროჰორმონული მექანიზმების ხანგრძლივი დროით აქტივაციაა და შესაბამისად, ამით შეიძლება აიხსნას თუ რატომ შეიძლება გუ ვითარდებოდეს მიოკარდიუმის ინფარქტიდან მრავალი წლის შემდეგ იშემიის მიმდინარეობის გარეშე. ამ მექანიზმით აიხსნება აგრეთვე ეტიოლოგიისგან დამოუკიდებლად გუ-ის ე.წ. ერთიანი ფენოტიპის არსებობა, რადგან ამ შემთხვევაში დაავადების პროგრესირება უპირობოდ უკავშირდება ძალზე მსგავსი ბიოლოგიური მოლეკულების აქტივაციას. [22]

მედიკამენტური თერაპია, რომელიც მოწოდებულია გულის უკმარისობის დროს, ახდენს დაავადების ცალკეული მექანიზმების რევერსიას, თუმცა უმეტესობა პაციენტებში ეს პროცესი ნელა, მაგრამ მაინც პროგრესირებს. გამოყოფენ სულ მცირე 5 პოტენციურ ახსნას, რომელიც განხილვის საგანია. მათგან ერთი აფგ-ინჰიბიტორებისა და β-ბლოკერების გვერდითი ეფექტებით

პირობადებული დოზის ლიმიტირებაა. მეორე - შესაძლებლობა არსებობდეს ნეიროჰორმონებისათვის ალტერნატიული სასიგნალო გზა, რომელიც არ იბლოკება მკურნალობის არსებული სტრატეგიით [43] [44]. მესამე - აფ-ინჰიბიტორები და β-ბლოკერები ვერ აინჰიბირებს გუ-ის დროს გააქტივებულ ბიოლოგიური სისტემების ყველა ცვლილებას. მეოთხე - გუ-ისას გააქტივებული ნეიროჰორმონულ/ციტოკინური სასიგნალო გზები, რომლებიც ახდენენ დამაზიანებელ ზემოქმედებას კარდიომიოციტებზე, არიან იზოლირებული სისტემები (მაგ: ენდოთელინი, TNF). მეხუთე შესაძლო ახსნაა, რომ გუ-ს შეუძლია პროგრესირება პაციენტის ნეიროჰორმონული სტატუსისგან დამოუკიდებლად. შესაბამისად, ისევე როგორც ჰემოდინამიკური მოდელი, ნეიროჰორმონულიც, როგორც ჩანს, შესაძლოა იყოს აუცილებელი, მაგრამ არასაკმარისი გუ-ის პროგრესირების ყველა ასპექტის ასახსნელად.

მარცხენა პარკუჭის (მპ) პროგრესირებადი რემოდელირება პირდაპირ კავშირშია მომავალში მპ-ის ფუნქციის გაუარესებასა და დაავადების უფრო მძიმე კლინიკურ მიმდინარეობასთან [45-47]. ზოგიერთი მკვლევარი მპ-ის რემოდელირებას განიხილავს როგორც ნეიროჰორმონალური სტიმულაციის ხანგრძლივი აქტივაციის პასუხს. სხვები მიიჩნევენ, რომ მპ-ის რემოდელირება დამოუკიდებლად იწვევს გუ-ის პროგრესირებას [45-48]. მიუხედავად იმისა, რომ რემოდელირების პროცესის სხვადასხვა კომპონენტებიდან თითოეულს შეუძლია მნიშვნელოვანი წვლილის შეტანა გუ-ის განვითარება /პროგრესირებაში, თითქმის წარმოუდგენელია, რომ რემოდელირების პროცესის ნებისმიერი ერთი ასპექტი იყოს საკმარისი ახსნა გულის პროგრესირებადი დეკომპენსაციისა. ყურადღების ფოკუსირებაა საჭირო იმ ცვლილებებზე, რაც მიმდინარეობს კარდიომიოციტში, მიოკარდიუმში, მპ-ში რემოდელირების პროცესის იმ ასპექტებზე აქცენტირებით, რომლებიც შესაძლოა იყვნენ დაავადების პროგრესირების პოტენციური მონაწილენი [22].

ცნობილია, რომ ძუძუმწოვართა უჯრედებს აქვთ აპოპტოზის, ანუ პროგრამული უჯრედული სიკვდილის უნარი. ამ თეორიის თანახმად გუ-ის პროგრესირების ერთ-ერთი მიზეზი შესაძლოა იყოს სწორად აპოპტოზი. ეს დასტურდება ამ პროცესისათვის დამახასიათებელი ცვლილებების

აღმოჩენით დნმ-ში [49] [50]. ამის გარდა, გუ-ის პათოგენეზში მონაწილე მრავალ ფაქტორს, როგორცაა მიოკარდიუმის გაჭიმვა, ნორეპინეფრინი, TNF, ოქსიდაციური სტრესი და ანგიოტენზინ II, შეუძლია გამოიწვიოს აპოპტოზი in vitro და in vivo ექსპერიმენტულ მოდელში [51-53]. თუმცა, დღემდე გაურკვეველია აპოპტოზი არის გუ-ის პროგრესირების მონაწილე თუ იგი მხოლოდ გუ-ის საბოლოო სტადიის დროს არსებული ფენომენია.

“ციტოკინების ჰიპოთეზის” თანახმად დაავადების პროგრესირების მიზეზი მათი გულზე, სისტემურ ცირკულაციაში და სხვა პერიფერიულ ორგანოებზე ტოქსიური ზემოქმედების შედეგია. პროანთებითი ციტოკინების ასეთი შეფასება მომდინარეობს რიგი კვლევებიდან, რომელთა მიხედვითაც ეს ცილოვანი მოლეკულები გარკვეულ კონცენტრაციებში იწვევენ გუ-ის ფენოტიპის განვითარებას, რაც გულისხმობს მპ პროგრესირებად დისფუნქციას, ფილტვების შეშუპებას, მპ რემოდელირებას, ენდოთელიუმის დისფუნქციას, კუნთის ატროფიას და ხარჯვას [54].

კარდიომიოციტების მოცულობისა და სტრუქტურის ცვლილებებთან ერთად, რიგი მნიშვნელოვანი ცვლილებები მიმდინარეობს მიოკარდიუმის ექსტრაცელულარულ მატრიქსულ კომპონენტში [55-58], კერძოდ, ინტრამიოკარდიული სისხლძარღვთა გარშემო განვითარებული პერივასკულარული ფიბროზი, ასევე “ჩანაცვლებითი ფიბროზი”. ეს ტერმინი ასახავს კოლაგენის ჩალაგებას, რომელსაც ადგილი აქვს მიოციტის სიკვდილის შემდგომ. შეხედულება იმის შესახებ, რომ პროგრესირებადი ფიბროზი თამაშობს მნიშვნელოვან როლს გუ-ის განვითარებაში, დასტურდება ექსპერიმენტული კვლევებით, რომლებიც უჩვენებენ, რომ ანგიოტენზინ II, ენდოთელინი და ალდოსტერონი [59-61] იწვევენ ფიბროზს მიოკარდიუმში. ამასთან, თუმცა კოლაგენის ჭარბი ჩალაგება კუმშვადობის დისფუნქციის პროგრესირების ლოგიკური ახსნაა, მისი მეშვეობით რთული ასახსნელია მპ-ის პროგრესული დილატაცია, რომელსაც ადგილი აქვს მპ-ის რემოდელირებისას. მოგვიანებით აღმოჩნა, რომ გუ-ის დროს მიოკარდიუმში აქტიურდება კოლაგენოლიზური ენზიმების ოჯახი [55] [56] [58]. ერთად ეს ენზიმები განიხილება, როგორც მატრიქსული მეტალოპროტეინაზები (მმპ). მათი

პროგრესული აქტივაცია შესაძლოა იწვევდეს ექსტრაცელულარული მატრიქსის დეგრადაციას და საბოლოოდ გულის კუნთის დილატაციის განვითარებას. თუმცა ზუსტი ბიოქიმიური პროცესები, რომელიც პასუხისმგებელია მმპ-ს აქტივაციაზე, არაა ცნობილი. გასათვალისწინებელია ის, რომ TNF-ს, ისევე როგორც სხვა ციტოკინებს და ზრდის ფაქტორების პეპტიდებს, რომლებიც გულის უკმარისობის დროს გამოიყოფიან მიოკარდიუმში, შეუძლია გამოიწვიოს მმპ-ს აქტივაცია. მატრიქსული რემოდელოების პროცესი როგორც ჩანს, უფრო რთული უნდა იყოს, ვიდრე მარტივად მმპ-ს აქტივაციის არსებობა-არარსებობა, რადგან მატრიქსის დეგრადაცია ასევე კონტროლდება მმპ-ს ქსოვილოვანი გლიკოპროტეინების ინჰიბიტორების მიერ, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან მმპ-ს აქტივაციის რეგულირებაზე.

გულის უკმარისობის მოდელებიდან (კარდიორენული, ჰემოდინამიკური, ნეიროჰორმონული) ვერც ერთი მოდელი ბოლომდე ვერ ხსნის მისი განვითარების მექანიზმებს და ვერ იძლევა ეფექტური თერაპიის შესაძლებლობას. გუ შესაძლოა ასევე განხილულ იქნას, როგორც ბიომექანიკური მოდელი, რომლის მიხედვითაც გუ არის შედეგი კარდიალური დისფუნქციისა და რემოდელოებისა, რომელიც თავის მხრივ ნეიროჰორმონების აქტივაციის შედეგია. გარკვეულ ეტაპზე გუ შეიძლება პროგრესირებდეს პაციენტის ნეიროჰორმონალური სტატუსისგან დამოუკიდებლად. ამით აიხსნება ის ფაქტი, თუ რატომ კარგავს ნეიროჰორმონალური სტრატეგია თავის ეფექტურობას გუ-ის საბოლოო ეტაპზე [62].

გარდა ზემოთაღნიშნულისა ლიტერატურაში სულ უფრო მეტად გროვდება მონაცემები გუ-ის პათოფიზიოლოგიაში ანთებისა და ოქსიდაციური სტრესის როლზე [63]. მაგალითად, მჭიდრო კავშირი არსებობს ლიპიდების პეროქსიდაციის მატებას, (პლაზმისა და შარდის F2 იზოპროსტანის დონე), ანტიოქსიდანტების დონის დაქვეითებასა და გუ-ის სიმძიმის ზრდას შორის [3][4]. ოქსიდაციური სტრესის ძირითადი პათოლოგიური ეფექტი თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნაა, რომლებიც იწვევენ უჯრედის დისფუნქციას, ნეკროზს და/ან აპოპტოზს [64]. ეს ტერმინი გულისხმობს დისბალანსს

ჟანგბადის რეაქტიულ ფორმებს (ROS) და ენდოგენური ანტიოქსიდანტების დაცვით მექანიზმებს შორის [65]. გუ-ის ადრეულ ეტაპზე ანტიოქსიდანტური ენზიმების გაზრდილ აქტივობას თან ახლავს პირველადი კომპენსატორული მექანიზმები, რომლებიც უზრუნველყოფენ ადექვატურ სისხლის მიმოქცევასა და ქსოვილთა პერფუზიას. შემდგომში გუ-ის პროგრესირება ხელს უწყობს ანტიოქსიდანტური ენზიმების შემცირებას, თავისუფალი რადიკალების პროდუქციის გაზრდას და დაავადების შემდგომ პროგრესირებას [66, 67].

ROS ხასიათდება მალე რეაქტიულობით. მათ მიეკუთვნება თავისუფალი რადიკალები (სუპეროქსიდი O_2^- , ჰიდროქსილი OH^-) და არა-რადიკალები, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნაზე [64]. თავისუფალ რადიკალებს შეუძლიათ გამოიწვიონ დნმ, მემბრანების, პროტეინების და მაკრომოლეკულების ოქსიდაცია და დაზიანება. სუპეროქსიდის ანიონი არის აზოტის ოქსიდის მძლავრი ინაქტივატორი, რასაც მივყავართ ენდოთელიუმის დისფუნქციამდე და NO-ს სხვა ფიზიოლოგიური ეფექტების დაკარგვამდე. რეაქცია NO-სა და სუპეროქსიდს შორის წარმოქმნის პეროქსინიტრიტს, რომელიც თავის მხრივ ჟანგბადის ძლიერი რეაქტიული წარმოებულა. ROS ასევე გავლენას ახდენს უჯრედშიდა სასიგნალო გზებისა და მოლეკულების მოდულირებაზე, იწვევს რა ამით სპეციფიურ მწვავე და ქრონიკულ ეფექტებს [65,68], მოქმედებს უჯრედულ ენერგეტიკაზე, იწვევს ფიბრობლასტების პროლიფერაციას და კოლაგენის სინთეზს. თავისუფალი რადიკალები შესაძლოა წარმოიქმნას ნებისმიერი ქსოვილის მიერ სხვადასხვა მექანიზმის საშუალებით. ROS წყაროს წარმოადგენს ანთებითი უჯრედები, მიტოქონდრია, ქსანტინ ოქსიდაზა (პურინული კატაბოლიზმის საბოლოო ეტაპზე), ენდოთელიალური აზოტის ოქსიდის სინთაზა (eNOS), ნიკოტინამიდ ადენინ დინუკლეოტიდ ფოსფატ ჰიდროგენ ოქსიდაზა NADPH [69-72]. ბოლო წლების განმავლობაში რიგი კვლევები ჩატარდა თავისუფალი რადიკალების როლის შესაფასებლად გუ-ის დროს, თუმცა მათი როლი გუ-ის განვითარების პათოქიმიურ მექანიზმში არ არის სრულად შესწავლილი [71, 73, 74, 66]. კვლევები გუ-ის განვითარებისა და პროგრესირების

პათოფიზიოლოგიური პროცესების განმაპირობებელი მოლეკულური მექანიზმების შესასწავლად კვლავ რჩება მედიცინის აქტუალურ პრობლემად.

ბიომარკერები

ბიომარკერი ეს არის გაზომვადი და თვლადი ბიოლოგიური სუბსტანცია /მახასიათებელი/პარამეტრი, რომელიც ასახავს გარკვეულ პათოლოგიურ მდგომარეობას და იძლევა ინფორმაციას დაავადების აქტივობის ან სიმძიმის და საჭირო თერაპიული მკურნალობის შესახებ [75]. 1998 წელში NIH-ის (National Institute of Health) სამუშაო ჯგუფმა მოახდინა ბიომარკერის განმარტების სტანდარტიზაცია, როგორც “ნორმალური ბიოლოგიური თუ პათოლოგიური პროცესების ან თერაპიული ინტერვენციის მახასიათებლისა, რომელიც ობიექტურად ფასდება და იზომება“ [75] [76]. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ხელმძღვანელობით და გაერთიანებული ერების და შრომის საერთაშორისო ორგანიზაციის მიერ ბიომარკერი განისაზღვრა, როგორც ნებისმიერი სუბსტანცია, სტრუქტურა ან პროცესი, რომელიც ორგანიზმში შეიძლება იყოს გაზომილი, ან მათი (სუბსტანცია, სტრუქტურა ან პროცესი) პროდუქტები, რასაც გავლენა აქვს ან წინამორბედია შედეგის ან დაავადების შემთხვევის. მეცნიერების საერთაშორისო აკადემიამ განსაზღვრა ბიომარკერი, როგორც ინდიკატორი, რომელიც ასახავს მოვლენას ბიოლოგიურ ნიმუშსა და სისტემაში. საბოლოოდ FDA (food and drug association, US) მიხედვით ბიომარკერი შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც სამედიცინო ნიშნების სუბკატეგორია, რომელთა ზუსტი გაზომვების შედეგად შესაძლებელი ხდება პაციენტის მდგომარეობის ობიექტურად შეფასება [75, 77]. ყველა ეს ტერმინი, განმარტება და დახასიათება შემოღებულ იქნა ბიომარკერის აღსაწერად, რომლებიც უჩვენებდა, რომ მათ შესაძლოა დიდი მნიშვნელობა ქონოდათ ადრეულ ეტაპზე ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესაფასებლად, როგორცაა *in vitro* კვლევები ქსოვილის ნიმუშზე, *in vivo* კვლევები ცხოველის მოდელზე და კლინიკური კვლევების ადრეულ ეტაპზე.

ბიომარკერების დაყოფა ტრადიციულად ხდება მათი დანიშნულებისამებრ გამოყენების მიხედვით, როგორცაა სკრინინგული, დიაგნოსტიკური თუ პროგნოზული, თუმცა უფრო ხშირად მათი დაჯგუფება ხდება დაავადების სპეციფიკის გათვალისწინებით, როგორცაა მაგალითად *გულის უკმარისობის ბიომარკერები* (BNP, NT-proBNP, წინაგულოვანი ნატრიურული პეპტიდი [ANP], ST2 და სხვა), *ათეროსკლეროზული, კორონარული დაავადების ბიომარკერები* (ტროპონინი T ან I, CK-MB და სხვა), ასევე გამოყოფენ ბიომარკერებს კარდიოვასკულური (კვ) დაავადების *მწვავე* (კოპეპტინი, მაღალი მგრძნობელობის ტროპონინი, გალექტინი-3, ST2) და *ქრონიკული* მიმდინარეობის მიხედვით. მათი დაჯგუფება ხდება აგრეთვე იმ პათოლოგიური პროცესის გათვალისწინებით, რომელსაც ისინი წარმოადგენენ, როგორცაა *ანთება* (C-რეაქტიული ცილა [CRP], ინტერლეიკინი 6, ფიბრინოგენი, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა და სხვა), *ოქსიდაციური სტრესი* (იზოპროსტანები) და *მეტაბოლური* (ლიპოპროტეინი, HDL, ჰომოცისტეინი) [78]

გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკასა და მენეჯმენტში ბიომარკერებს დიდი მნიშვნელობა ენიჭებათ [75]. მნიშვნელოვანია იმის ცოდნა თუ რომელი მათგანია მკურნალობის ეფექტურობის, კლინიკურ სიმპტომების, ფუნქციურ სტატუსის, სიცოცხლის ხარისხის, გამოსავლისა თუ ჰოსპიტალიზაციის ამსახველი [75, 79]. გულის უკმარისობის პათოფიზიოლოგიური რგოლის გათვალისწინებით ყველაზე ცნობილ ქვეჯგუფს რისკის ჯგუფში მყოფთა გამოსავლენად წარმოადგენს ნეიროჰორმონები, როგორცაა ნატრიურული პეპტიდი, რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის სისტემის კომპონენტები, კატექოლამინები, არგინინ ვაზოპრესინი, ენდოთელინი, ადრენომედულინი, უროკორტინი. ეს ბიოლოგიურად აქტიური ენდოკრინული და/ან პარაკრინული და/ან აუტოკრინული ნაწარმები ასახავენ სისტემურ და/ან კარდიულ პასუხს გულის მწვავე და/ან ქრონიკულ დაზიანებაზე [80].

ბიომარკერების შემდეგ ქვეჯგუფს წარმოადგენენ ანთებისა და ოქსიდაციური სტრესის მარკერები, როგორცაა C რეაქტიული ცილა, სიმსივნის ნეკროზის მარკერი და სხვა ციტოკინები. ისინი მატულობენ გულის უკმარისობის დროს

და მიუთითებენ დაავადების ცუდ პროგნოზზე [81-83]. მიელოპეროქსიდაზას, შარდისა და პლაზმის იზოპროსტანის დონე და სხვა ოქსიდაციური სტრესის მარკერები ასევე მატულობს დაავადების სიმძიმის პარარელურად. CRP მაჩვენებლის ნორმიდან გადახრა კვ დაავადებების დროს დიდი ხანია ცნობილია, მაშინ როცა კავშირი ციტოკინებსა და გუ განვითარებას შორის აღიარებულია 1990-იანი წლებიდან. იმუნური სისტემის ამ პასუხებს შეუძლიათ მოახდინონ უარყოფითი ზეგავლენა არასასურველი ნეიროჰორმონული ფაქტორების სტიმულაციის გზით, როგორცაა მაგალითად ენდოთელინ 1, რაც საბოლოო ჯამში იწვევს კარდიომიოციტების ნეკროზსა და აპოპტოზს. რემოდელირების პროცესი (უპირატესად განპირობებული ნეიროჰორმონებისა და ციტოკინების კარდიოტოქსიური ეფექტით) აისახება ინტესტიციალური მატრიქსის დეგრადაციისა და ფორმირების ბიომარკერებში. ის გულისხმობს მატრიქსულ მეტალოპროტეინაზებს, მეტალოპროტეინაზების ქსოვილოვან ინჰიბიტორებს, პროკოლაგენს [84]. TNF- α შეუძლია გამოიწვიოს დილატაციის პროცესი მეტალოპროტეინაზების გაზრდილი ექსპრესიისა და აქტივობის ხარჯზე. კარდიომიოციტების ნეკროზის და აპოპტოზის ამსახველი არის მიოციტების დაზიანების მარკერები, როგორცაა ტროპონინი I და T. მათი როლი ცნობილია მწვავე კორონარული სინდრომის დიაგნოსტიკასა და მენეჯმენტში. გულის უკმარისობის დროს ტროპონინის დონეს აქვს პროგნოზული მნიშვნელობა და მისი მაღალი მგრძობელობის ტესტის გამოყენება ხელს შეუწყობს რისკის სტრატეფიკაციას აღნიშნული დიაგნოზის მქონე პაციენტებში. ამგვარად, რიგ პათოფიზიოლოგიურ პროცესებში მონაწილე „აქტორები“ (ცილები, ფერმენტები, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები და სხვა მოლეკულები), მათი სათანადო შესწავლის პირობებში, გვევლინებიან დაავადებათა სკრინინგის, დიაგნოსტიკის, პროგნოზის და მკურნალობაზე პასუხის შეფასების მძლავრ ინსტრუმენტად, შესაბამისად ბიომარკერთა სამეცნიერო კვლევების მნიშვნელობის გადაფასება მათი კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენების მნიშვნელობიდან გამომდინარე შეუძლებელია.

მიელოპეროქსიდაზა, მისი როლი სხვადასხვა დაავადებების

განვითარებაში

მიელოპეროქსიდაზა (MPO) - ეს არის რკინის შემცველი პროტეინი, რომელიც სუფთა ფორმით გამოყოფილ იქნა 1940 წელს [85]. თავდაპირველად მას უწოდეს ვერდოპეროქსიდაზა, მოგვიანებით კი მიელოპეროქსიდაზა, ვინაიდან მისი სინთეზი იწყებოდა ძვლის ტვინში მიელოიდური დიფერენციაციის დროს და სრულდებოდა გრანულოციტში მისი ცირკულაციაში გადასვლამდე [86]. ის მიეკუთვნება პეროქსიდაზების ოჯახს, რომელიც გამომუშავდება იმუნური უჯრედების, როგორცაა პოლიმორფონუკლეალური ლეიკოციტების (ნეიტროფილები) და ლიმფოციტების, მონოციტებისა და მაკროფაგების, ასევე ორგანიზმის სხვა უჯრედების მიერ [87]. MPO მდებარეობს აზუროფილური გრანულების ციტოპლაზმურ მემბრანაში და სტიმულაციის დროს, დეგრანულაციის ან ეგზოციტოზი შედეგად გამოთავისუფლდება ექსტრაცელულურ სივრცეში [88, 89]. ნეიტროფილების დეგრანულაციის ზუსტი მექანიზმი ჯერ არ არის ცნობილი, თუმცა ოქსიდაციურ სტრესს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება უჯრედიდან MPO-ს გამოთავისუფლებაში [90, 91].

ნეიტროფილები წარმოადგენენ ლეიკოციტებს, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ თანდაყოლილ იმუნიტეტსა და მიკროორგანიზმებისაგან თავდაცვაში [92]. ნეიტროფილების ანტიმიკრობული ეფექტი MPO-ს გარდა განპირობებულია სხვადასხვა პროტეინებითა და ენზიმებით, მაგ: დეფენსინი, სერინის პროტეაზა, კატეპსინი G, NADPH ოქსიდაზა, კოლაგენაზა, ლაქტოფერინი, ჟელატინაზა და სხვა [93]. ყველა ამ ანტიმიკრობულ აგენტებს შორის MPO შემცველობა ყველაზე მეტია, რაც წარმოადგენს ნეიტროფილების მშრალი წონის 5% და აზუროფილური გრანულების პროტეინების 25 % [94].

ნორმაში ნეიტროფილები განიცდიან დეგრანულაციას ინფექციის საპასუხოდ და ხელს უწყობენ დაავადებისგან განკურნებას, მაგრამ აქტივირებული ნეიტროფილებიდან MPO-ს ნებისმიერი სხვა უჩვეულო გამოთავისუფლება იწვევს ანთებასა და ქსოვილების დაზიანებას და შეუძლიათ გამოიწვიონ სხვა დაავადებები, მათ შორის ინფექციის არარსებობის პირობებშიც [92] [95].

MPO თავისი პეროქსიდაციული და ქლორინული აქტივობის გამო წარმოქმნის

ჟანგბადის რეაქტიულ ნაწარმებსა და თავისუფალ რადიკალებს. ის ერთადერთი პეროქსიდაზაა, რომელიც იწვევს ქლორიდის ოქსიდაციას HOCl-ში H₂O₂ მოხმარების შედეგად. HOCl ჭარბი რაოდენობით გამოყოფა ზოგიერთ პათოლოგიურ მდგომარეობაში იწვევს პროტეინებისა და/ან დნმ-ს ოქსიდაციურ დაზიანებას. ზოგიერთი დაავადება, როგორცაა ათეროსკლეროზი, სიმსივნე, თირკმლის დაავადება, ფილტვის დაზიანება, გაფანტული სკლეროზი, ალცჰეიმერის და პარკინსონის დაავადება პირდაპირ/არაპირდაპირ უკავშირდება MPO ოქსიდანტებს [92].

K.Agner-მა ივარაუდა [96, 97], რომ MPO-ს აქვს დამცავი ფუნქცია ისეთი ტოქსინების გაუვნებელყოფაში, როგორცაა დიფტერიის და ტეტანუსის ტოქსინი. F.Lanza და სხვებმა [98-101] აჩვენეს მალიგნიზაციის მაღალი სიხშირე ავადმყოფებში, სადაც აღინიშნებოდა MPO-ს სრული დეფიციტი. ყოველივე ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარე დგებოდა აუცილებლობა პრევენციული ღონისძიებების გაზრდისა MPO დამოკიდებული სიმსივნეების დროს დაავადების პროგრესირების შესამცირებლად. MPO ჩართულია თირკმლის დაავადებების პათოგენეზში [102]. არსებობს მნიშვნელოვანი მონაცემები, რომლის მიხედვითაც ნეიტროფილები იწვევენ გლომერულების დაზიანებას ნეფრიტის ზოგიერთ ექსპერიმენტულ მოდელში [103]. MPO-ს შეუძლია გამოიწვიოს ფილტვების დაზიანება, იწვევს რა ინტესტიციული ფიბროზის განვითარებას [104]. MPO აღმოჩენილია გაფანტული სკლეროზის დროს მიკროგლია/მაკროფაგებში უშუალოდ დაზიანებული უბნის შიგნით და მის გარშემო, რაც დასტურდება იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით. მოგვიანებით ნანახ იქნა, რომ G ალელი 463 G/A MPO პოლიმორფიზმის, რომელიც ასოცირებულია MPO-ს პროდუქციის გაზრდასთან, ადრეულ ეტაპზე უჩვენებს გაფანტული სკლეროზის არსებობას ქალებში [105]. ასევე ის აღმოჩენილია სენილური ფოლაქების ახლოს მიკროგლიაში ალცჰეიმერის დაავადების დროს [106]. პარკინსონის დაავადების დროს ადგილი აქვს დოფამინერგული ნეირონების რაოდენობის შემცირებას. NADPH ოქსიდაზას დონე მომატებულია ტვინის ამ უბანში. ექსპერიმენტმა უჩვენა, რომ თავგები NADPH დეფიციტით ნაკლებად კარგავდნენ ასეთ ნეირონებს. MPO-ს არსებობა გარკვეული

ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დროს და მისი არარსებობა ნორმალურ ნერვულ ქსოვილში ბადებს კითხვას ამ დაავადებებში მის მონაწილეობაზე [107].

მიელოპეროქსიდაზა და გულის უკმარისობა

პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების ცოდნისა მიუხედავად, გულის უკმარისობა იწვევს მნიშვნელოვან ავადობასა და სიკვდილობას, რაც ხდება ჰოსპიტალიზაციის ხშირი მიზეზი 65 წელზე ზემოთ მყოფ ადამიანთა შორის. მრავალი მცდელობა ტარდება დაავადების სიმძიმისა და პროგრესირების მარკერების განსაზღვრის მიზნით, რათა უკეთ მოხდეს გუ მქონე პაციენტთა კონტროლი [108-111].

გულის უკმარისობის ბიომარკერების გამოყენება კლინიკურ კვლევებში ბოლო წლების განმავლობაში საკმაოდ გაიზარდა. B ტიპის ნატრიურული პეპტიდის და მისი პრეკურსორის N ტერმინალური proBNP გამოყენებას მოჰყვა გულის ახალი ბიომარკერების გაჩენა, რომლების განსხვავებულ პათოფიზიოლოგიურ კავშირებს ასახავდა და იძლეოდა დიაგნოსტიკის უკეთეს საშუალებას [112-115].

როგორც ცნობილია MPO-ს მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ათეროსკლეროზის განვითარებაში, მას ენიჭება პროგნოზული მნიშვნელობა პაციენტებში გულმკერდის ტკივილით [116-118], რამოდენიმე კვლევამ უჩვენა მისი პირდაპირი კავშირი ენდოთელიუმის დისფუნქციასთან NO-ზე ზემოქმედებით და მისი მოხმარებით [119-121]. მოგვიანებით ცხოველის მოდელზე ნანახ იქნა, რომ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს MPO, რომელიც გამოიყოფოდა ნეკროზულ უბანზე ინფილტრირებული ლეიკოციტებიდან, შესაძლოა იწვევდა პარკუჭის რემოდელირებას [122, 123]. გარდა ამისა ანტი-ოქსიდირებული LDL ანტისხეულების განსაზღვრამ, რომელიც ასახავს MPO-ს მიერ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL)

ოქსიდაციას, უჩვენა გულის უკმარისობით პაციენტების კლინიკური კონტროლის შესაძლებლობა [124].

MPO უკავშირდება რა ენდოთელურ უჯრედებსა და მატრიქსულ პროტეინებს, იწვევს აზოტის ოქსიდის მოხმარებასა და პერფუზიის დარღვევის ხარჯზე უჯრედის დაზიანებას [125-127]. ჟანგბადის რეაქტიული ნაწარმები, როგორცაა სუპეროქსიდი და ჰიდროგენ პეროქსიდი, იწვევენ სისხლძარღვოვან და მიოკარდიუმის დისფუნქციას. სუპეროქსიდის ყველაზე დიდი წყარო არის პოლიმორფონუკლეალური გრანულოციტებიდან გამოთავისუფლებული MPO [126]. გარკვეული მტკიცებულებების მიხედვით MPO-ს კონცენტრაცია არის რეგულირებული გულის უკმარისობის დროს და დამატებით მიელოპეროქსიდაზით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესი კი მნიშვნელოვანი ფაქტორია გულის უკმარისობის პროგრესირებისათვის [126,128,129].

ექსპერიმენტულ მოდელში, იშემიის შემდგომ, MPO-ს არმქონე თაგვებში დაქვეითებული იყო ლეიკოციტალური ინფილტრაცია, ასევე ქვეითდებოდა მარცხენა პარკუჭის დილატაცია, ძლიერდებოდა პარკუჭის კუმშვადი ფუნქცია და ხდებოდა მიოკარდიუმის რუბტურით გამოწვეული სიკვდილობის შემთხვევათა შემცირება [122]. ამასთან შედარებით, განსხვავება MPO-ს კონცენტრაციათა შორის არ იქნა ნანახი იშემიური და არაიშემიური გენეზის კარდიომიოპათიის მქონე პაციენტთა დახასიათების დროს [126]. ეს ფაქტი ეთანხმება ჰიპოთეზას, რომლის მიხედვითაც MPO-ს დონე არ მატულობს, როგორც შედეგი კორონარული არტერიების დაავადებისა (კად) [130], არამედ მატულობს, როგორც მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის განუყოფელი ნაწილი. საბოლოოდ, კავშირი MPO-სა და კად-ს შორის არის დამოუკიდებელი ანთების სხვა მარკერებისგან, როგორცაა ლეიკოციტების დონე ან CRP კონცენტრაცია, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ MPO-ს კონცენტრაცია არ არის ზოგადი ანთების შედეგი [126].

ბოლო მონაცემებზე დაყრდნობით ნანახ იქნა კავშირი MPO-ს გაზრდილ დონესა და მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციას შორის, რაც ექოკარდიოსკოპიულად იქნა შეფასებული [126, 131]. MPO-ს დონე მატულობდა გუ-ით პაციენტებში რესტრიქციული ცვლილებების დროს [136]. ასევე MPO-ს დონე მომატებული იყო გულის ქრონიკული სისტოლური უკმარისობის დროს

ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით. მისი დონე პირდაპირ კავშირში იყო გუ-ის ფუნქციურ კლასთან [128].

იმის მიუხედავად შენახულია თუ არა სისტოლური ფუნქცია, რისკ ფაქტორების ადრეული აღმოჩენა მნიშვნელოვანია გულის უკმარისობის განვითარების დროული პრევენციისა და ადეკვატური მკურნალობისათვის, რაც ასევე გულისხმობს ეტიოლოგიურ მკურნალობასაც. კვლევებმა, რომელიც შეეხებოდა გულის კუმშვადობის დარღვევებს, აჩვენა, რომ მიოკარდიუმის მუშაობა დამოკიდებულია მარცხენა პარკუჭს დიასტოლურ ფუნქციზე, რომელიც თავის მხრივ კავშირშია გულის კუნთის რელაქსაციის შესაძლებლობასთან [131-133]. ძირითადი პათოგენური მექანიზმი, რომელიც იწვევს გულის კუმშვადობის დარღვევებს შენახული განდევნის ფრაქციის დროს, არის მიოკარდიუმის იშემია, რომელიც ანელებს გულის კუნთის რელაქსაციის პროცესს, ამცირებს დიასტოლურ ჭიმვადობას და ახდენს გულის რემოდელირებას. კლინიკურმა კვლევამ, რომელიც ჩატარდა იშემიური გენეზის გულის დიასტოლური დისფუნქციის მქონე 91 პაციენტზე (შენახული განდევნის ფრაქციით), აჩვენა, რომ შესაძლებელი იყო MPO-ს გამოყენება დიასტოლური დისფუნქციის დიაგნოსტიკისა და რისკის შესაფასებლად, როგორც დამოუკიდებლად, ასევე ექსკოპიურ მონაცემთან კომბინაციაში [131]. NT-proBNP-ის როლი, როგორც გულის უკმარისობის პროგნოზული ბიომარკერისა, დიდი ხანია აღიარებულია [134, 135, 108]. გულის უკმარისობის პათოგენეზი მულტიფაქტორულია, მას საფუძვლად უდევს მრავალი მექანიზმის აქტივაცია და დისრეგულაცია, რომელთაგან ბევრი არ გულისხმობს ნეიროჰორმონული სისტემის აქტივაციას, პარკუჭის კედლის გაჭიმვასა და NT-proBNP-ის პროდუქციას. MPO შესაძლოა ასახავდეს გზას, როგორცაა ანთება, ენდოთელიუმის დისფუნქცია და ოქსიდაციური სტრესი. ეს შედეგები იქნა სწორედ მიღებული Y. Michowitz და სხვათა მიერ ჩატარებულ კვლევაში, რომელიც განხორციელდა გულის უკმარისობით 285 პაციენტზე, როგორც შენახული, ასევე დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით; MPO-ს მაჩვენებელზე ასევე არ ახდენდა ზეგავლენას მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია, გქუ-ის გენეზი (იშემიური / არაიშემიური). MPO კორელირებდა გუ-ის ფუნქციურ

კლასთან და hs-CRP-სთან. ზემოთაღნიშნული კვლევის მიხედვით კავშირი არ იქნა ნანახი ასევე NT-proBNP-თან [108]. NT-proBNP დამოუკიდებლად ჰქონდა პრედიქტორული მნიშვნელობა. მისგან განსხვავებით W.Tang და სხვებმა ჩაატარეს კვლევა სტაბილური გულის უკმარისობით 140 ამბულატორიულ პაციენტში ($EF \leq 35\%$), სადაც MPO კორელაცია სტატისტიკურად სარწმუნო იყო მარჯვენა პარკუჭის სისტოლურ დისფუნქციასა და მარცხენა პარკუჭის დისტოლურ დისფუნქციასთან. კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით გამოვლინდა კავშირი MPO-სა და დაავადების პროგნოზს შორის [136]. შედეგები ასევე უჩვენებდა პირდაპირ მექანიკურ კავშირს ლეიკოციტარულ ანთებას, გულის სტრუქტურულ და ფუნქციური დარღვევის ხარისხსა და კლინიკურ გამოსავალს შორის. შესაძლოა, რომ პარკუჭის პროგრესული რემოდელირება და ანტიოქსიდანტური სისტემის დისრეგულაციის კომბინაცია იწვევდეს ოქსიდაციური სტრესის გაზრდას მძიმედ მიმდინარე მარცხენა და მარჯვენა პარკუჭის სისტოლური და დიასტოლური დისფუნქციის დროს.

Leong L.Ng და სხვების მიერ ჩატარებული კვლევის საფუძველზე ხაზგასმულია MPO-ს როლი (BNP და CRP ერთად) ჯანმრთელ პოპულაციაში ადრეულ ეტაპზე მარცხენა პარკუჭის სისტოლური დისფუნქციის დიაგნოსტიკისათვის [7].

SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) კვლევაზე დაყრდნობით, სუბკლინიკური ანთება, რაც ვლინდება ლეიკოციტების საერთო რაოდენობისა და ნეიტროფილების დონის მატებით, დაკავშირებულია გუ-ის ცუდ გამოსავალთან [137]. იგივე შედეგი იყო ნაჩვენები კვლევაში, რომელიც შეეხებოდა ნეიტროფილების დონის მატებასა და უეცარ სიკვდილს [138]. შესაძლოა, რომ ლეიკოციტების ქრონიკული აქტივაცია იწვევდა გუ-ის პროგრესირებას, რაც ნანახ იქნა ცხოველების ექსპერიმენტულ მოდელში [139, 140].

Reichlin და სხვებმა გამოაქვეყნეს მონაცემები, რომლის მიხედვითაც MPO წარმოადგენდა 1 წლიანი სიკვდილობის დამოუკიდებელ პრედიქტორს გულის მწვავე უკმარისობით პაციენტებში [141], თუმცა ის არ იყო ინფორმატიული მისი დიაგნოსტიკისათვის, ვინაიდან ის ასევე მატულობდა არაკარდიოგენული გენეზის სუნთქვის უკმარისობის დროს (ფქოდ, ბრონქული ასთმა, პულმონური ემბოლია, პნევმონია და სხვა).

გარკვეულ მონაცემებზე დაყრდნობით [142] MPO-ს დონე არ განსხვავდებოდა ფუნქციური კლასის მიხედვით, ასევე არ იქნა ნანახი კავშირი ექოსკოპიურ პარამეტრებთან და გამოსავალთან. მხოლოდ კავშირი დიაბეტთან, არტერიულ ჰიპერტენზიასთან და გულის იშემიურ დაავადებასთან იქნა აღწერილი. განსხვავებული მონაცემი აღნიშნულ კვლევაში შესაძლოა განპირობებული ყოფილიყო მცირე საკვლევო ჯგუფით, რომელიც მოიცავდა გულის ქრონიკული უკმარისობით 50 პაციენტს.

ამგვარად გქუ-ით პაციენტთა შეფასებაში MPO-ს შესახებ ამჟამად არსებული მონაცემები არაერთგვაროვანია და შემდგომ კვლევას საჭიროებს.

თავი მეორე

კვლევის დიზაინი

კვლევა ჩატარდა ქართული პოპულაციის 86 პაციენტში გულის ქრონიკული უკმარისობით (გქუ). ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა ყველა პაციენტი გულის ქრონიკული უკმარისობით II, III, IV ფუნქციური კლასის (New York Heart Association-ის მიხედვით). გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა ბოლო 3 თვის განმავლობაში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი ან სხვა მწვავე პათოლოგია, თირკმლის უკმარისობა (კრეატინინი > 250 მმოლ/ლ). დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდებოდა კრიტერიუმების მიხედვით, რომელიც მოიცავდა გულის უკმარისობის სიმპტომებს (განვითარებულს დატვირთვის ან მოსვენებულ მდგომარეობაში) და გულის კუნთის დისფუნქციის (სისტოლური ან დიასტოლური) ობიექტურ დასაბუთებას (შეფასებულს ექოკარდიოსკოპიულად).

6 თვის შემდეგ პაციენტთა გამოსავლის შესაფასებლად განხორციელდა ინფორმაციის შეგროვება სატელეფონო კავშირის საშუალებით, სპეციალურად შემუშავებული კითხვარის მეშვეობით (დანართი 1). იგი ეფუძნებოდა დაავადების სიმძიმეს, ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობის შეფასებას, მკურნალობას, ხოლო პაციენტის სიკვდილობის შემთხვევაში ოჯახის წევრისაგან ხდებოდა ინფორმაციის მიღება სიკვდილის მიზეზის, ადგილმდებარეობისა და ავადმყოფის მდგომარეობის შესახებ. დაკავშირება მოხდა საკვლევი პოპულაციის 79 %-თან (68 პაციენტი).

მიღებული შედეგები დაყოფილ იქნა გქუ-ის ფუნქციური კლასის, ეტიოლოგიური ფაქტორის (იშემია/არაიშემია), MPO კვანტილების, ასევე პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის მაჩვენებლების [Instant Nutritional Assessment (INA); CONUT-ის კლასიფიკატორი; ლიმფოციტების აბსოლუტური რიცხვი (TLC)], გულის ექოსკოპიური მონაცემების [მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრის (RVDD) და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (LVEF) კვანტილები] მიხედვით.

ეთიკური თანხმობა

კვლევა ნებადართული იყო დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკური კომიტეტის მიერ. კვლევაში ჩართული ყველა პაციენტი აწერდა ხელს ინფორმირებული თანხმობის წერილობით ფორმას.

კვლევის მეთოდები

პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიცია

ზემოთაღნიშნულის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა რამოდენიმე კლასიფიკატორი:

- **Instant Nutritional Assessment (INA) (Seltzer HM)**, რომელიც დაფუძნებული იყო ალბუმინისა და ლიმფოციტების აბსოლიტურ რაოდენობაზე. პირველი ქვეჯგუფი მოიცავდა პაციენტებს ალბუმინის მაჩვენებლით >3.5 გ/დლ, ლიმფოციტების აბსოლიტური მაჩვენებლით <1500 უჯრედი/მმ³, მეორე ქვეჯგუფი - ალბუმინი <3.5 გ/დლ, ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობა <1500 უჯრედი/მმ³, მესამე ქვეჯგუფი - ალბუმინი <3.5 გ/დლ, ლიმფოციტების აბსოლუტური რაოდენობა > 1500 უჯრედი/მმ³.
- **CONUT-ის კლასიფიკატორი (Controlling Nutritional Status)**, რომლისთვისაც გამოიყენებოდ ალბუმინი, ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობა და საერთო ქოლესტეროლი. დისნუტრიციული მდგომარეობის შეფასება ხდებოდა შემდეგი კრიტერიუმით:
ნორმალური ნუტრიცია - ალბუმინი (გ/დლ) ≥ 3.5 (0 ქულა), TLC (უჯრედი/მმ³) ≥ 1600 (0 ქულა), საერთო ქოლესტეროლი (მგ/დლ)- >180 (0 ქულა).

მსუბუქი მალნუტრიცია - ალბუმინი (გ/დლ) - 3.0-3.49 (2 ქულა), TLC (უჯრედი/მმ³) - 1200-1599 (1 ქულა), საერთო ქოლესტეროლი (მგ/დლ) - 140-180 (1 ქულა).

საშუალო მალნუტრიცია - ალბუმინი (გ/დლ) 2.5-2.99 (4 ქულა), TLC (უჯრედი/მმ³) - 800-1199 (2 ქულა), საერთო ქოლესტეროლი (მგ/დლ) - 100-139 (2 ქულა).

მძიმე მალნუტრიცია - ალბუმინი (გ/დლ) < 2.5 (6 ქულა), TLC (უჯრედი/მმ³) < 800 (3 ქულა), საერთო ქოლესტეროლი (მგ/დლ) < 100 (3 ქულა).

ნორმალური ნუტრიცია - 0-1 ქულა, მსუბუქი მალნუტრიცია-2-4 ქულა, საშუალო-5-8 ქულა, მძიმე-9-12 ქულა.

- ლიმფოციტების აბსოლიტური რიცხვი (TLC), რომელიც გამოიყენებოდა მალნუტრიციით გამოწვეული იმუნური დეფიციტის შესაფასებლად, ითვლებოდა ფორმულით $TLC = \text{ლეიკოციტი} \times \text{ლიმფოციტი} / 100$ (უჯრედი/მმ³).

საერთო ჯგუფი ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობის მიხედვით (Grant-ის კლასიფიკაცია) დაყოფილ იქნა შემდეგ ჯგუფებად:

ნორმალური - $TLC > 1800$ უჯრედი/მმ³,

მსუბუქი - TLC 1200-1800 უჯრედი/მმ³,

საშუალო - TLC 800-1199 უჯრედი/მმ³,

მძიმე - $TLC < 800$ უჯრედი/მმ³ .

ინსტრუმენტული პარამეტრების განსაზღვრა

ექოკარდიოგრაფიული კვლევა ტარდებოდა სტანდარტული მეთოდების გამოყენებით. მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია და გულის კამერები იზომებოდა სტანდარტული პარასტერნალური და მწვერვალიდან განხორციელებული მიდგომით სიმპსონის მეთოდის გამოყენებით. მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი, მარჯვენა წინაგული და

მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია იზომებოდა აპიკალური ოთხკამერიანი გამოსახულებით. მარჯვენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი და მარცხენა წინაგული იზომებოდა გრძელ ღერძზე პარასტერნალური მიდგომით.

გამოთვლითი სიდიდეები

გქუ-ით პაციენტებში ხდებოდა სხეულის მასის ინდექსის გამოთვლა ფორმულით $BMI = \text{წონა (კგ)} / \text{სიმაღლე (მ}^2\text{)}$.

წონის დეფიციტი - $BMI < 18.5 \text{ კგ/მ}^2$

ნორმა - $BMI 18.5-24.9 \text{ კგ/მ}^2$

ჭარბწონიანი - $BMI 25-29.9 \text{ კგ/მ}^2$

სიმსუქნე - $BMI \geq 30 \text{ კგ/მ}^2$

დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდის ქოლესტეროლი ითვლებოდა ფორმულით $TC-HDL - (TG/5)$

ათეროგენობის ინდექსი: ა.მ.კლიმოვის ინდექსი $AI = TC-HDL / HDL$, მ.დობიასოვას ინდექსი $(AIP) = \log TG/HDL$.

კრეატინინის კლირენსი = სქესი x $((140 - \text{ასაკი}) / (\text{კრეატინინი})) \times (\text{წონა} / 72)$.

QTc = $QT / \sqrt{(RR \text{ წმ})}$.

სისხლის საერთო ანალიზი ისაზღვრებოდა გამდინარე ციტომეტრული მეთოდით.

ბიოქიმიური პარამეტრების განსაზღვრის მეთოდი

ბიოქიმიური კვლევებისათვის ხდებოდა სისხლის ცენტრიფუგირება სტანდარტული მეთოდით. ანალიზის ჩატარებამდე შრატები ინახებოდა -70°C -ზე. ალბუმინი, საერთო ცილა, საერთო ქოლესტეროლი, ტრიგლიცერიდები, მაღალი სიმკვრივის ქოლესტეროლი, კრეატინინი ისაზღვრებოდა კოლორიმეტრული მეთოდით, მაღალი მგრძნობელობის C-რეაქტიული ცილა

(მგ/ლ)-ტურბიდიმეტრული მეთოდით, მიელოპეროქსიდაზა - ELISA მეთოდით (ნგ/მლ), რომელიც დამატებით შესწავლილ იქნა 10 პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირში.

სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკული ანალიზის წარმოება ხდებოდა IBM SPSS statistics 16.0 გამოყენებით. მონაცემთა საშუალო მნიშვნელობების შედარება ხდებოდა student's t-test და ANOVA მეთოდის გამოყენებით. MPO-სა და სხვა პარამეტრებს შორის კორელაციის დასადგენად გამოიყენებოდა Pearson-ის ბივარიეტული კორელაცია და ხაზოვანი რეგრესიის მეთოდი.

თავი მესამე

კვლევის შედეგები

3.1. მიელოპეროქსიდაზა გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში:

კავშირი გულის უკმარისობასთან, ეტიოლოგიას, ფუნქციური კლასისა და გამოსავალთან

კვლევა ჩატარდა ქართული პოპულაციის გქუ-ით 86 პაციენტში და 10 პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირში. დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდებოდა ანამნეზურ, ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით. პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 65.8 ± 13 წელს, მათგან 55 იყო კაცი (64%), 31 - ქალი (36%). ავადმყოფთა განაწილება გქუ ფუნქციური კლასის მიხედვით იყო შემდეგი: II ფუნქციურ კლასს მიეკუთვნებოდა 28 პაციენტი (32.5%), III ფუნქციურ კლასს - 44 პაციენტი (51.2%), ხოლო IV ფუნქციურ კლასს - 14 პაციენტი (16.3%). საერთო ჯგუფიდან გუ-ის მიზეზად გულის იშემიური დაავადება ვერიფიცირებული იყო 43 შემთხვევაში (50%), თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 აღმოჩნდა 23 პაციენტში (26.7%), არტერიული ჰიპერტენზია 42 პაციენტში (48.8%).

კვლევაში ჩართულ პაციენტთა დემოგრაფიული, ძირითადი კლინიკურ-ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევის მონაცემები მოცემულია ცხრილში №1.

ცხრილი №1. გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტების შესწავლილი დემოგრაფიული და კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების საშუალო მნიშვნელობები

	n = 86, M±SD, Range	
საშუალო ასაკი (წელი)	65.8 ± 13	(24-88)
სქესი (ქალი/კაცი)	31/55	
გქუ-ის ფუნქციური კლასი (NYHA) II/III/IV	28 / 44 / 14	
გულის იშემიური დაავადება (%)	50%	
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (%)	26.7%	
არტერიული ჰიპერტენზია (%)	48.8%	
LVEF (%)	36 ± 9.6	(15-56)
LA (სმ)	4.2±0.7	(3.4-6.8)
RA (სმ)	3.6±0.7	(2.8-5.4)
LVDD (სმ)	5.7±0.7	(3.9-8.0)
RVDD (სმ)	3.6±0.4	(2.7-4.9)
IVS (სმ)	1.3±0.2	(0.8-2.3)
PW (სმ)	1.12±0.1	(0.7-2.0)
TLC (უჯრედი/მმ ³)	1414.5 ± 606	(530-2923)
კრეატინინი (მმოლ/ლ)	94± 31	(51-197)
კრეატინინის კლირენსი (მლ/წთ)	89±44	(32.4-275.1)
ალბუმინი (გ/ლ)	39.8 ± 4,5	(30.9-49.4)
საერთო ცილა (გ/ლ)	69.7 ± 7	(54.4-85.0)
TC (მგ/დლ)	171.6± 50.3	(56.8-303.0)
HDL-C (მგ/დლ)	40.7±12.4	(17.4 – 88.2)
TG (მგ/დლ)	114±50,3	(54.7 – 402)

LDL-C (მგ/დლ)	109.9±39.9	(35.9-226.2)
AI	3.8±2.9	(1.5-5.2)
BMI (კგ/მ ²)	29.3± 8	(20.1-45.7)
hs-CRP (მგ/დლ)	12.6 ±15.6	(0.2-50.6)
ლეიკოციტი x 10 ⁹ /ლ	7.3±1.8	(3.0-14.4)
QTc (წმ)	0.4±0.06	(0.3-0.63)

როგორც ცხრილიდან ჩანს, გქუ-ით პაციენტთა ჯგუფის განდევნის ფრაქციის საშუალო (ჯგუფური) მაჩვენებელი შეადგენდა 36 ± 9.6 %. სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით ჯგუფის დახასიათებისას საყურადღებოა, რომ საერთო პოპულაციიდან BMI < 18.5 კგ/მ², რაც შეესაბამება წონის დეფიციტს / კახექსიას, არ დაფიქსირდა არც ერთ პაციენტში, 29 პაციენტის (33.3%) მაჩვენებელი შეესაბამებოდა ნორმას (BMI 18.5 - 24.9 კგ/მ²), 24 შემთხვევა იყო (28.1%) ჭარბწონიანობის ფარგლებში (BMI 25 - 29.9 კგ/მ²) და 33 შემთხვევაში (38.6%) აღინიშნა სიმსუქნე (BMI ≥ 30 კგ/მ²).

პლაზმის მიელოპეროქსიდაზა განსაზღვრულ იქნა გქუ-ით საერთო ჯგუფის 68 პაციენტსა და 10 პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირში. აღნიშნული ქვეჯგუფიდან 45 იყო კაცი (66.2%) და 23 - ქალი (33.8%). ფუნქციური კლასის მიხედვით (II/III/IV ფ.კ.) პაციენტთა განაწილება იყო შესაბამისად 19/37/12. საშუალო ასაკი შეადგენდა $64,3 \pm 13.4$ წელს. გულის ქრონიკული უკმარისობის ეტიოლოგიის იშემიური გენეზი დიაგნოსტრებული იყო 50% შემთხვევაში, თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 აღინიშნებოდა 29.4%, არტერიული ჰიპერტენზია - შემთხვევათა 55.9%. გქუ საკვლევ ჯგუფში განდევნის ფრაქციის საშუალო მაჩვენებელი იყო 35 ± 10 % (ცხრილი №2). პაციენტთა ამ ჯგუფის დასახასიათებლად ასევე საჭიროა აღინიშნოს, რომ ლიპიდური სპექტრის მონაცემთა შეფასებისას შემთხვევათა 27.9%-ში გამოვლინდა საერთო ქოლესტეროლის (TC) გადახრა ნორმიდან, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) ქოლესტეროლი შემთხვევათა

51.5%-ში, ტრიგლიცერიდები (TG) - 8.8%-ში, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (HDL) ქოლესტეროლი 45.6 %-ში იყო გადახრილი ნორმული მაჩვენებლიდან. ანთების მარკერების (hs-CRP და ლეიკოციტი) საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი იყო მომატებული (hs-CRP) და/ან ფიქსირდებოდა მაღალი ნორმის (ლეიკოციტი) ფარგლებში.

ცხრილი №2. მიელოპეროქსიდაზა, სხვა კლინიკურ-ლაბორატორიული და ექოკარდიოსკოპიული მონაცემები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში

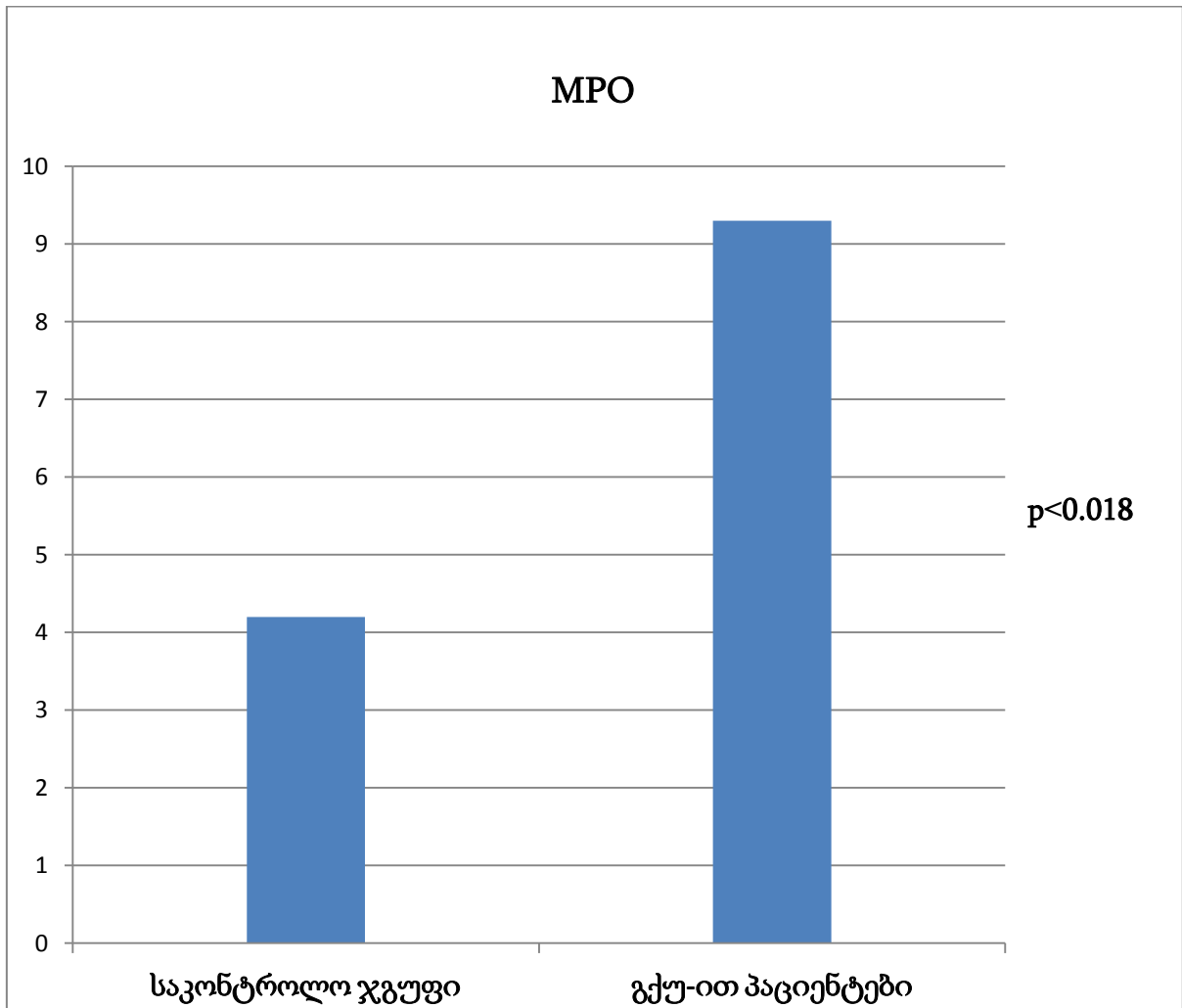
	n = 68, M±SD, Range
საშუალო ასაკი (წელი)	64,3 ± 13.4 (24-86)
სქესი (ქალი/კაცი)	23/45
გქუ-ის ფუნქციური კლასი (NYHA) II/III/IV	19/ 37 / 12
გულის იშემიური დაავადება (%)	50%
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (%)	29.4%
არტერიული ჰიპერტენზია (%)	57.3%
LVEF (%)	35 ± 10 (15-56)
LA (სმ)	4.4±0.5 (3.4-5.6)
RA (სმ)	3.8±0.7 (2.8-5.4)
LVDD (სმ)	5.8±0.9 (3.9-8.0)
RVDD (სმ)	3.8±0.5 (2.9-4.8)
IVS (სმ)	1.2±0.2 (0.9-2.3)
PW (სმ)	1.14±0.2 (0.8-1.9)
TLC (უჯრედი/მმ ³)	1420.7 ± 483.1 (538-2848)
MPO (ნგ/მლ)	9.3±7 (1.4-35.3)
hs-CRP (მგ/დლ)	12.4 ±16.9 (0.2-50.6)

კრეატინინი (მმოლ/ლ)	93.4± 29.7	(51-190)
კრეატინინის კლირენსი (მლ/წთ)	92.2±45.8	(32.4-270)
ალბუმინი (გ/ლ)	38.8± 4,8	(30.9-49.4)
საერთო ცილა (გ/ლ)	68.6 ± 7.5	(54.4-85)
TC (მგ/დლ)	165.9± 50.9	(56.8-303)
HDL-C (მგ/დლ)	38.9± 13.2	(17.4-88.2)
TG (მგ/დლ)	112.5± 46.2	(54.7-402)
LDL-C (მგ/დლ)	104.6 ± 39.8	(40.7-226.2)
AI	3.9 ± 3.7	(1.5-5.2)
AIP	0.46±0.23	(0.1-1.61)
BMI (კგ/მ²)	29.8± 9.9	(20.3-41.2)
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	7.4±2.0	(3.89-14.4)
QTc (წმ)	0.4±0.06	(0.3-0.63)

LVEF-მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია, LA-მარცხენა წინაგული, RA-მარჯვენა წინაგული, LVDD-მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი, RVDD- მარჯვენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი, IVS-პარკუჭთაშუა ძგიდე, PW-მარცხენა პარკუჭის უკანა კედელი, MPO-მიელოპეროქსიდაზა, hs-CRP-მაღალი მგრძნობელობის C-რეაქტიული ცილა, TC-საერთო ქოლესტეროლი, HDL-C-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი, TG-ტრიგლიცერიდი, LDL-C-დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი, IA-ათეროგენობის ინდექსი, AIP-პლაზმის ათეროგენობის ინდექსი.

გქუ-ით პაციენტთა MPO-ს საშუალო მაჩვენებელი ($M \pm SD$ 9.3±7 ნგ/მლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდა ($p < 0.018$) ამავე ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირთა ჯგუფის MPO-ს საშუალო მაჩვენებლისგან ($M \pm SD$ 4.2±2 ნგ/მლ) (იხ. დიაგრამა 1).

დიაგრამა №1. MPO დონე ჯანმრთელ პოპულაციასა და პაციენტებში გულის ქრონიკული უკმარისობით



MPO-ს საშუალო მაჩვენებელი გულის ქრონიკული უკმარისობით 68 პაციენტში (გამოსავლის მიხედვით) და 10 პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირში.

პაციენტთა შესწავლილ ჯგუფში MPO არ კორელირებდა ასაკთან, არტერიულ ჰიპერტენზიასთან, ასევე სქესთან და შაქრიანი დიაბეტის არსებობასთან.

გჭუ-ის ჯგუფის ეტიოლოგიური ფაქტორის მიხედვით დაყოფამ და ამ ქვეჯგუფების (იშემიური / არაიშემიური) შედარებამ (ცხრილი №3) აჩვენა, რომ შესწავლილი კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლები ჯგუფებს შორის ერთმანეთისგან სარწმუნოდ არ განსხვავდებიან, თუ არ ჩავთვლით ასაკს, რომელიც სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია ($p < 0.05$) იშემიური გენეზის გჭუ-ის ჯგუფში და ლეიკოციტების რაოდენობას, რომელიც არაიშემიური ეტიოლოგიის ჯგუფში სარწმუნოდ ($p < 0.05$) უფრო მაღალი აღმოჩნდა.

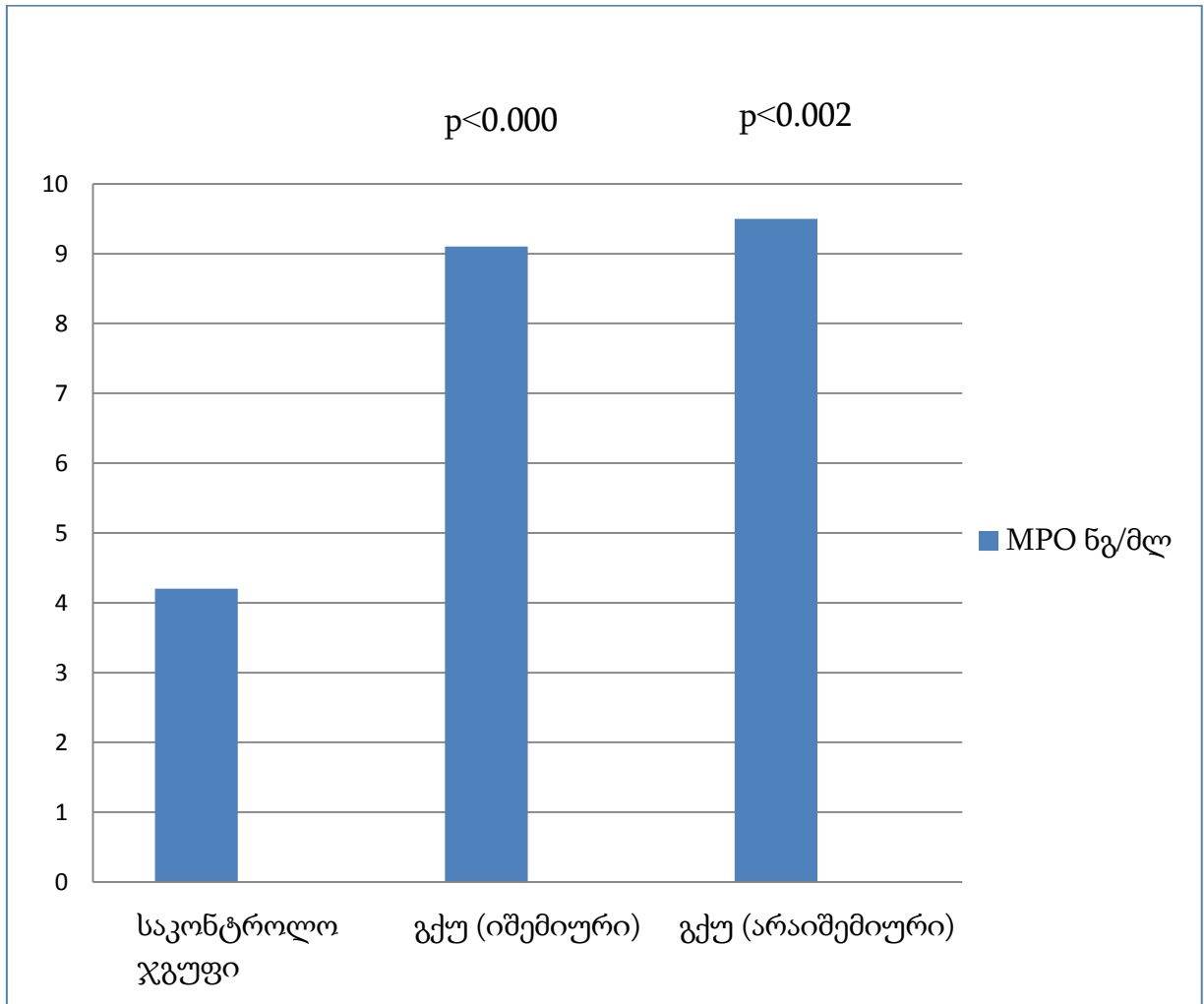
ცხრილი № 3. გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა მონაცემები ეტიოლოგიური ფაქტორის მიხედვით

	იშემიური n=34	არაიშემიური n=34
ასაკი (წელი)	69.7±9.6 *	58.9±14.5
სქესი (ქალი/კაცი)	10/24	13/21
გქუ II/III/IV ფუნქციური კლასი	9/20/5	10/17/7
შაქრიანი დიაბეტი (%)	44.1%	14.7%
არტერიული ჰიპერტენზია (%)	64.7%	50%
BMI (კგ/მ ²)	28.2±5.1	30.8±10.9
LVDD (სმ)	5.8±0.8	5.9± 1.1
RVDD (სმ)	3.7±0.6	3.9±0.4
LA (სმ)	4.5±0.5	4.3±0.6
RA (სმ)	3.9±0.7	3.8±0.8
IVS (სმ)	1.15±0.15	1.28±0.3
PW (სმ)	1.08±0.13	1.25±0.3
LVEF (%)	34.8±8.6	35.1±11.3
MPO (ნგ/მლ)	9.1±4.9	9.5±8.6
hs-CRP (მგ/დლ)	13.3±18.4	11.5±15.5
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	7±1.6	7.8±2.4 *

*p<0.05.

მნიშვნელოვანია, რომ MPO-ს დონე როგორც იშემიური გენეზის ($M\pm SD$ 9.1 ± 4.9 ნგ/მლ), ასევე არაიშემიური გენეზის ($M\pm SD$ 9.5 ± 8.6 ნგ/მლ) გქუ-ით პაციენტებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($M\pm SD$ 4.2 ± 2 ნგ/მლ) სარწმუნოდ მაღალია ($p<0.000$ და $p<0.002$ შესაბამისად), რაც ნაჩვენებია ასევე დიაგრამა №2-ზე.

დიაგრამა №2. MPO-ს მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფსა და გულის ქრონიკული უკმარისობის იშემიური/არაიშემიური ეტიოლოგიის ჯგუფებში



საკვლევი ჯგუფის მონაცემთა ფუნქციური კლასის მიხედვით (II/III/IV – 19/37/12) განხილვამ (ცხრილი №4) აჩვენა, რომ ჯგუფებს შორის ასაკის, თანმხლები დაავადებების პრაქტიკულად თანაბრად განაწილების პირობებში აღინიშნებოდა დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის სტატისტიკურად სარწმუნო ($p<0.024$) კლება IV ფუნქციური კლასის ჯგუფში ($M\pm SD$ 90.4 \pm 34.2 მგ/დლ) II ფუნქციური კლასის ჯგუფთან შედარებით ($M\pm SD$ 126.3 \pm 43.3 მგ/დლ).

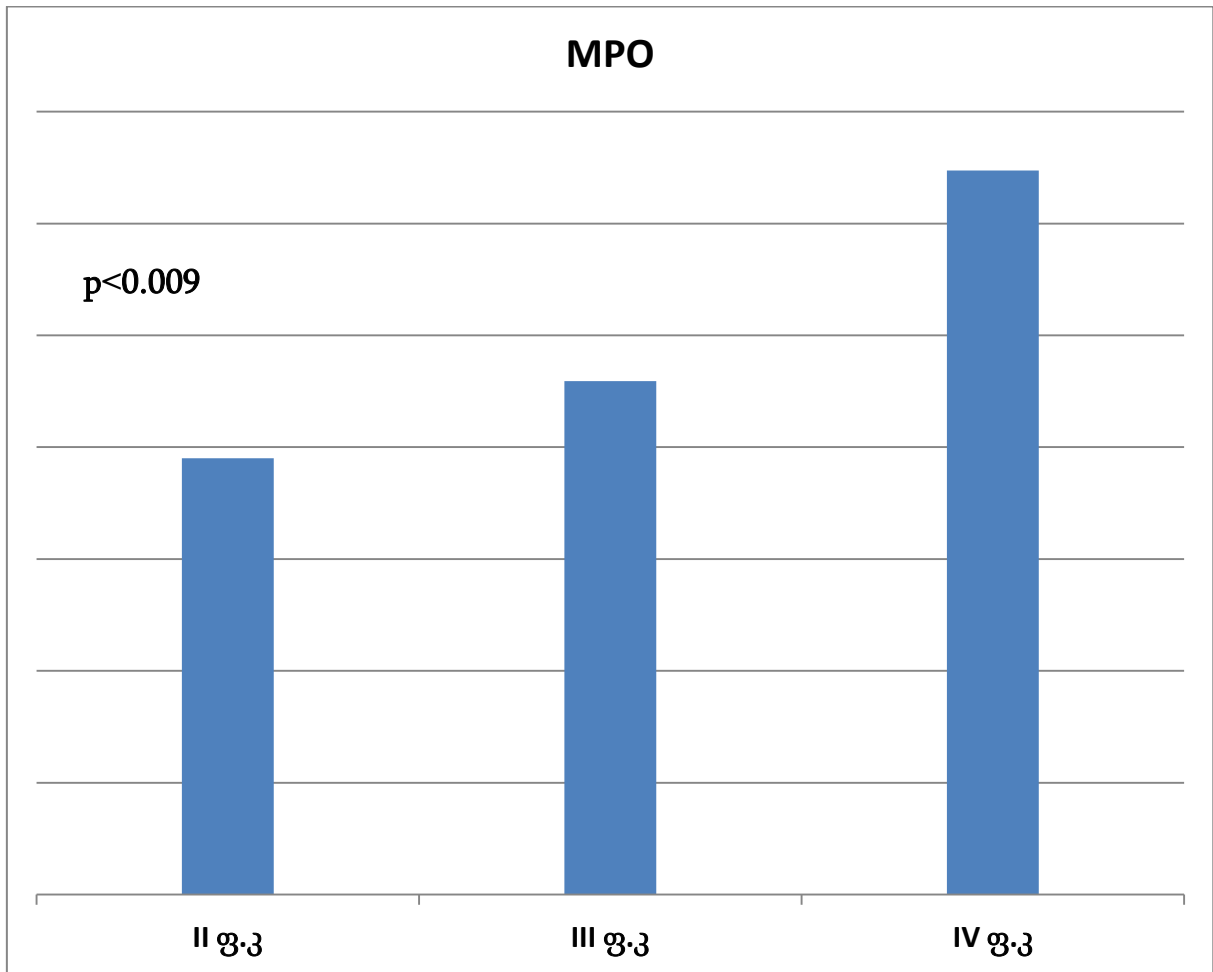
ცხრილი №4. პაციენტთა დემოგრაფიული მაჩვენებლები და კლინიკურ-ლაბორატორიული დახასიათება ფუნქციური კლასის ჯგუფების მიხედვით

	საერთო ჯგუფი	II ფ.კ (n=19)	III ფ.კ (n=37)	IV ფ.კ (n=12)
ასაკი (წელი)	64.3 \pm 13.4	64.5 \pm 16.5	64.6 \pm 13.3	63 \pm 7.8
სქესი (ქალი/კაცი)	23/45	9/10	12/25	2/10
არტრიული ჰიპერტენზია (%)	81.3%	86.7%	87%	60%
მწევლობა (%)	18.8%	23.5%	17.4%	12,5%
იშემია/ არა იშემია	34/ 34	9/10	19/18	6/6
შაქრიანი დიაბეტი (%)	29.4%	21,1%	32.4%	33.3%
საერთო ცილა (გ/ლ)	69.8 \pm 7.1	69.4 \pm 7.5	69.9 \pm 6.7	69.8 \pm 7.9
ალბუმინი (გ/ლ)	39.9 \pm 4,5	40.9 \pm 4.8	39,6 \pm 3.9	38,6 \pm 5,6
TC (მგ/დლ)	172.3 \pm 50	191.7 \pm 50.9	168.9 \pm 47.4	149.4 \pm 48.3
LDL (მგ/დლ)	109.2 \pm 39.4	126.3 \pm 43.3 *	105.3 \pm 35.6	90.4 \pm 34.2 *
HDL (მგ/დლ)	40.6 \pm 12.7	42.8 \pm 14.4	40.9 \pm 11.3	35.8 \pm 12.9
TG (მგ/დლ)	115.5 \pm 49.2	113.2 \pm 32.3	116.6 \pm 62.1	116.2 \pm 32.5
MPO (ნგ/მლ)	9.3 \pm 7	7.7 \pm 4 *	8.9 \pm 6,4 *	11.8 \pm 7.8 *

hs-CRP (მგ/ლ)	7,6±7,3	13.6 ± 19.1	9.4 ± 12,0	19.3 ± 24.0
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	7.4±2.0	7,3±2.04	7.1±1.98	8.46±2.04
კრეატინინი (მმოლ/ლ)	93.4± 29.7	90.1±26.8	89.4±22,8	111,2±46,2
TLC (უჯრედი/მმ ³)	1420.7 ± 483.1	1363.3 ± 611.5	1445.2± 402.7	1435.7 ±524.3
LVEF (%)	35 ± 10	44.9±4,7	33.7±7.7	22.8±5.8
QTc (წმ)	0.4±0.06	0.41±0.05	0.41±0.04	0.45±0.08
BMI (კგ/მ ²)	29.4± 8.3	30.3±11.7	29.6±7.0	26.8±4.0

ასევე სხვა კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების “გაუარესების” (თუმცა სტატისტიკურად არასარწმუნო ცვლილებები) საერთო ფონზე აღსანიშნავია MPO დონის სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი მაჩვენებელი ფუნქციური კლასის ზრდის პარალელურად (ცხრილი №4), რაც ასევე ასახულია დიაგრამა №3-სა და ცხრილ №5-ში.

დიაგრამა.№ 3. კავშირი გულის უკმარისობის სიმძიმესა და MPO-ს მაჩვენებელს შორის



MPO-ს სტატისტიკურად სარწმუნო მაჩვენებელი გულის უკმარისობის ფუნქციური კლასის მიხედვით

როგორც დიაგრამა №3-დან ჩანს II ფ.კ-ის პაციენტებში MPO-ს საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ უფრო დაბალია ($p < 0.009$) გუ-ის უფრო მძიმე (III ფ.კ და IV ფ.კ) ფუნქციური კლასის ჯგუფებთან შედარებით. კერძოდ სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არის II vs III ფ.კ და II vs IV ფ.კ შორის (ცხრილი №5).

ცხრილი №5. MPO-ს ცვალებადობა გქუ-ის ფუნქციურ კლასებს შორის

	Mean Difference	95% CI	P-value
HF IV vs II	4.08	(1.44-6.72)	<0.003
HF III vs II	2.99	(0.618-5.36)	<0.014

კვლევის ამოცანებზე დაყრდნობით, როგორ ეს მითითებული იყო მასალა და მეთოდებში, 6 თვის შემდეგ შეფასებულ იქნა დაავადების გამოსავლი (სიკვდილობა). ინფორმაციის შეგროვება განხორციელდა სატელეფონო კითხვარის შევსების შედეგად (დანართი 1). გამოკითხვა ჩატარდა პაციენტთა/მათ ახლობელთა 79 %-თან (68 პაციენტი). დაფიქსირდა სიკვდილობის 10 შემთხვევა. აქედან 1 იყო სუიციდის შემთხვევა, 1 - სიკვდილობა სიმსივნური პათოლოგიის გამო, ხოლო დანარჩენი 8 იყო კარდიოვასკულური სიკვდილობა.

6 თვის შემდგომ გამოსავლის (კვ სიკვდილობა / შემთხვევის არმქონე ჯგუფი) მიხედვით პაციენტის მონაცემთა შედარებითმა ანალიზმა (ცხრილი №6) აჩვენა, რომ კვ სიკვდილობის ჯგუფში ფუნქციური კლასის მიხედვით პაციენტები განაწილებულები იყვნენ შემდეგნაირად II/III/IV - 1/2/5. მათი უმეტესობა (62.5%) გულის უკმარისობის IV ფუნქციური კლასს მიეკუთვნებოდა, ყველა მათგანი მამრობითი სქესის. მნიშვნელოვანია, რომ ამ ჯგუფში (სიკვდილობის შემთხვევები) მხოლოდ 1 შემთხვევა იყო II ფუნქციური კლასის პაციენტი, რომელსაც აღენიშნებოდა გახანგრძლივებული QTc ინტერვალი (QTc=0.5 sec).

ცხრილი №6. ძირითადი კლინიკური მახასიათებლები კარდიოვასკულური გამოსავლის მიხედვით

	საერთო ჯგუფი n=68	33 სიკვდილობა n=8	შემთხვევის არმქონე n=58	P
ასაკი (წელი)	64.3±13.4	63.5±11	64,2±14,3	p< 0.893
კაცი	45	8	35	
გქუ II/III/IV ფ.კ	19/37/12	1/2/5	18/34/6	
MPO (ნგ/მლ)	9.3±7	14.8±10.5	7,9±5.5	p<0,007 *
Hs-CRP (მგ/დლ)	12.4±16.9	32.7±29.1	9,8±12,8	p< 0.001 *
ლეიკოციტიx10 ⁹ /ლ	7.4±2.0	8.4±1.6	7,3±2,2	p< 0.185
LVEF (%)	35±10	32±15	36,1±9,0	p< 0.488
LVDD (სმ)	5.8±0.9	6±1.3	5,6±0.79	p <0.313
RVDD (სმ)	3.8±0.5	4.2±0.4	3,6±0.4	p<0.005 *
LA (სმ)	4.4±0.5	4.6±0.8	4.4±0.5	p< 0.582
RA (სმ)	3.8±0.7	4.4±0.8	3.7±0.7	p<0.042 *
IVS (სმ)	1.2±0.2	1.4±0.4	1.2±0.2	p< 0.211
PW (სმ)	1.14±0.2	1.36±0.3	1.1±0.1	p< 0.112
TC (მგ/დლ)	165.9±50.9	133.5±40.1	177.8±44.8	p< 0.012 *
LDL (მგ/დლ)	104.6±39.8	83.3±33.0	112.6±36.2	p< 0.039 *
HDL (მგ/დლ)	38.9±13.2	28.2±14.7	42.6±12.1	p< 0.004 *

TG (მგ/დლ)	112.5±46.2	110.2±17.9	113.5±36.4	p< 0.801
AI	3.9±3.7	6.5±7.3	3.3±1.2	p< 0.253
AIP	0.45±0.23	0.69±0.39	0.4±0.16	p< 0.088
ალბუმინი (გ/ლ)	38.8±4.8	33.6±1.7	41.3±3.9	p< 0.000 *
საერთო ცილა (გ/ლ)	68.6±7.5	62.2±4.3	71.8±6.7	p< 0.000 *
TLC (უჯრედი/მმ ³)	1420.7±483.1	1134.3±286.9	1403.3±474.6	p< 0.131
BMI (კგ/მ ²)	29.8± 9.9	33.2 ± 20.2	28.8±5.7	p< 0.619

როგორც ცხრილიდან ჩანს კვ სიკვდილობის ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ ნაკლებია საერთო ცილის (p<0.000), ალბუმინის (p<0.000), საერთო ქოლესტეროლის (p<0.012), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდის (p<0.039) და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (p<0.004) ქოლესტეროლის დონე შემთხვევის არმქონე ჯგუფთან შედარებით. ამავე ჯგუფში ანთების მარკერები, როგორცაა MPO და hs-CRP სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია. მნიშვნელოვანია ასევე გულის რემოდელირების ექოსკოპიურ მაჩვენებელთა განსხვავება ჯგუფებს შორის. შესაბამისად სიკვდილობის (შემდგომი 6 თვის განმავლობაში) შემთხვევათა ჯგუფში გქუ-ით დანარჩენ პაციენტთა ჯგუფთან შედარებით მაღალია ანთება-ოქსიდაციური სტრესის, MPO-სა და hs-CRP-ის, მაჩვენებლები და სახეზეა გულის უფრო მეტად გამოხატული (მარჯვენა გულის) ცვლილებები.

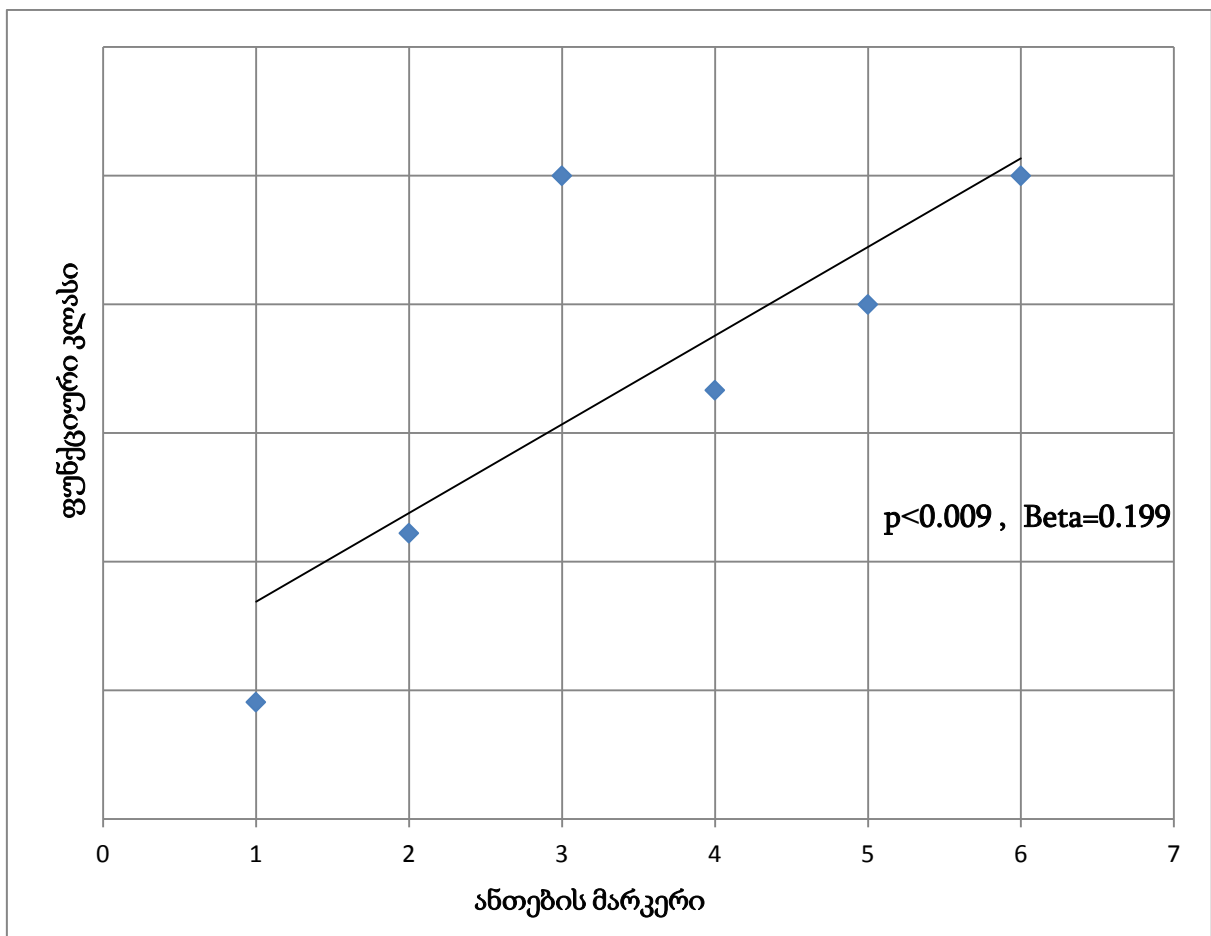
ამგვარად, გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში მაღალია MPO დონე, როგორც იშემიური, ასევე არაიშემიური გენეზის შემთხვევაში; ბიომარკერის დონე მატულობს ფუნქციური კლასის სიმძიმის შესაბამისად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია შემდგომი 6 თვის განმავლობაში კვ სიკვდილობის ჯგუფში.

3.2.MPO, ანთება-ოქსიდაციური სტრესის მარკერები გულის ქრონიკული

უკმარისობით პაციენტებში: კავშირი ფუნქციური კლასის სიმძიმესა და გამოსავალთან

გუ-ის ფუნქციური კლასის დამძიმებისა და გამოსავლის კონტექსტში MPO-ს და ანთება-ოქსიდაციური სტრესის შესწავლილი მაჩვენებლების სიღრმისეული ანალიზი აჩვენებს ასეთი კავშირის (ანთებასა და ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან/გამოსავალთან) არსებობას. კერძოდ, ლეიკოციტების და hs-CRP-ს მატება გუ-ის სიმძიმესთან ასოცირდება მათი მხოლოდ MPO-სთან ერთობლივი განსჯის (კომპლექსური ინდიკატორი) შემთხვევაში, რაც ასახულია დიაგრამა №4-ზე.

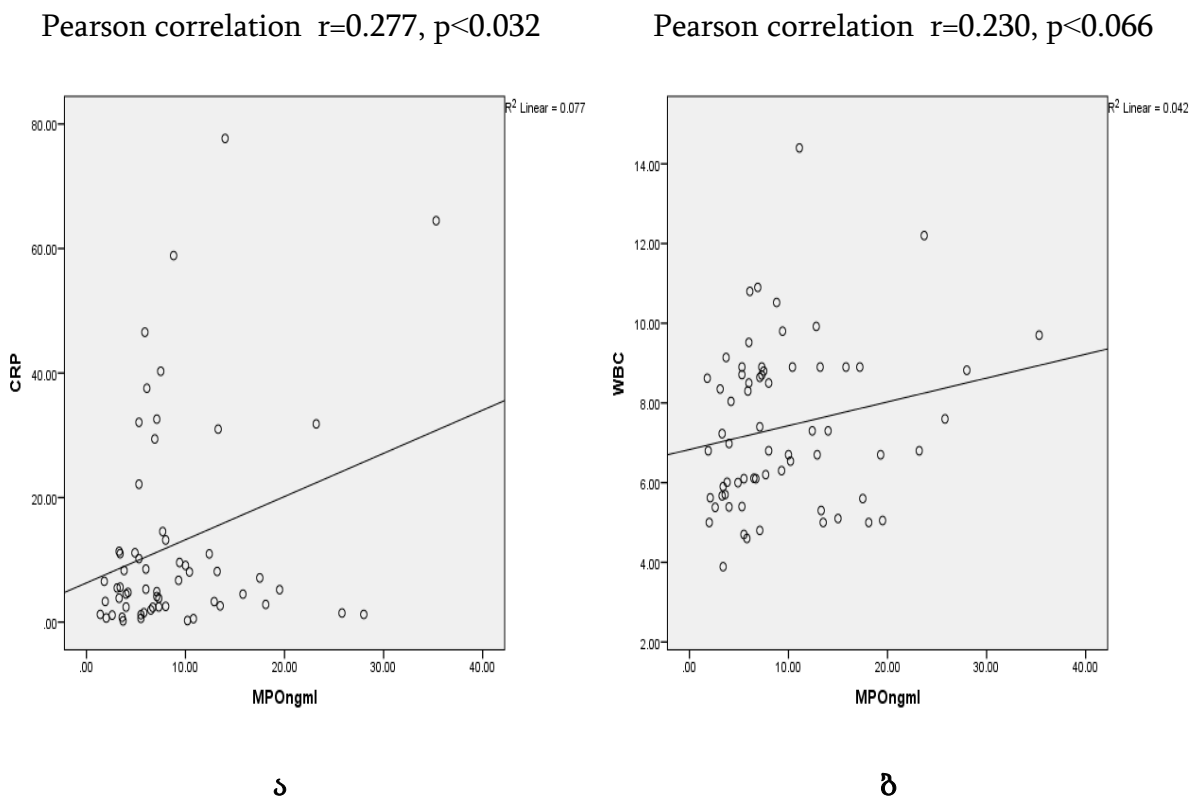
დიაგრამა №4. ანთების მარკერებისა და გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის ურთიერთდამოკიდებულება



ანთების მარკერების (MPO, hs-CRP, ლეიკოციტი) სტატისტიკურად სარწმუნო მატება გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის ზრდის პარალელურად

ამასთან, ანთების შესწავლილი მარკერებიდან (ლეიკოციტი, hs-CRP, MPO) მხოლოდ MPO (მისი მატება) ავლენს დამოუკიდებელ კავშირს გუ-ის სიმძიმესთან (იხ.დიაგრამა №3 და ცხრილი №5). ასევე მნიშვნელოვანია, რომ გქუ-ით პაციენტებში MPO კორელირებს hs-CRP-თან (დიაგრამა 5 – ა) და მისი დონე არ კორელირებს ლეიკოციტების რიცხვთან (დიაგრამა 5-ბ).

დიაგრამა №5. ანთების მარკერების ურთიერთდამოკიდებულება გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში



გქუ-ით პაციენტებში შესწავლილი ბიომარკერის (MPO) მაჩვენებლის შეფასება სხვა პარამეტრებთან მიმართებაში მოხდა Pearson-ის კორელაციის გამოყენებით. კორელაცია (უარყოფითი) ნანახი იქნა ისეთ ლაბორატორიულ მაჩვენებლებთან, როგორცაა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის HDL ქოლესტეროლი ($p<0.002$), ალბუმინის საშუალო მაჩვენებელი ($p<0.016$) და საერთო ცილა ($p<0.042$). ასეთი კორელაცია არ იქნა ნანახი ლიპიდური პროფილის სხვა მაჩვენებლებსა და ბიოქიმიურ (შესწავლილ) მარკერებთან.

ნუტრიციული სტატუსის შესაფასებლად საერთო ჯგუფი დაყოფილ იქნა სამ ქვეჯგუფად [Instant Nutritional Assessment (INA), Seltzer HM]. პაციენტთა 36.7%-ის (25 პაციენტი) შემთხვევა განეკუთვნებოდა ამ კლასიფიკაციით განსაზღვრულ შენარჩუნებული ნუტრიციული სტატუსის კატეგორიას (კერძოდ ლიმფოციტების საერთო რიცხვი >1500 უჯრედი/მმ³ და ალბუმინი >3.5 გ/ლ) და შესაბამისად ამ კლასიფიკატორით განისაზღვრა, როგორც ნორმული. პაციენტთა განაწილება მალნუტრიციის ქვეჯგუფებში მოცემულია ცხრილში №7.

ცხრილი №7. მიელოპეროქსიდაზას დონე და სიკვდილობის რიცხვი გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა მალნუტრიციის სხვადასხვა ქვეჯგუფში (INA-ს მიხედვით)

	TLC (უჯრედი/მმ ³)	ალბუმინი (გ/ლ)	n	MPO ნგ/მლ (M±SD)	სიკვდილობა n
I ქვეჯგუფი	< 1500	> 35	30	7.5±4.8 *	1
II ქვეჯგუფი	< 1500	< 35	8	9.4±3.14 *	4
III ქვეჯგუფი	> 1500	< 35	5	12.6±6.0	2

ცხრილი №7-დან ჩანს, რომ გქუ-ით შესწავლილი პაციენტების 63.2% (43 პაციენტი) სხვადასხვა სიმძიმის მალნუტრიციის ჯგუფს განეკუთვნება, კერძოდ მალნუტრიციის ჯგუფიდან 69.8% - I ქვეჯგუფს, 18.6% - II ქვეჯგუფს, 11.6% - III ქვეჯგუფს. ამავდროულად აღმოჩნდა, რომ MPO-ს დონის მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არსებობს I და II სახის მალნუტრიციის ქვეჯგუფის საშუალო მაჩვენებლებს შორის (II vs I $p<0.008$). როგორც ცხრილიდან (ცხრილი №7) ჩანს ამ ქვეჯგუფში სიკვდილობის რიცხვი (50%) ყველაზე მაღალია. პაციენტებში, სადაც დაბალია ალბუმინი, მაგრამ მეტ-ნაკლებად შენარჩუნებულია იმუნური სტატუსი (ლიმფოციტების აბსოლუტური რიცხვით განსაზღვრული) (III ქვეჯგუფი), MPO-ს კორელაცია ალბუმინთან შენარჩუნებულია ($p<0.012$) ისევე,

როგორც საერთო ჯგუფში. ამასთან კორელაცია არ ნარჩუნდება, მეტიც, ჩნდება ახალი კორელაცია MPO-სა და იმუნურ სტატუსს შორის (II ქვეჯგუფი) ($p < 0.01$). მონაცემთა შორის აღინიშნება უკუპროპორციული დამოკიდებულება. (ცხრილი №8)

ცხრილი №8. MPO-სა და ნუტრიციული პარამეტრების დამოკიდებულება (INA-ს მიხედვით)

		Pearson's r	P
II ქვეჯგუფი	MPO vs TLC	-0.465	0.01
III ქვეჯგუფი	MPO vs ალბუმინი	-0.698	0.012

სიკვდილობის მაჩვენებელი მაღალია ნუტრიციული დეფიციტის პირობებში (7 შემთხვევა 1 საწინააღმდეგოდ) (ცხრილი №7). აღსანიშნავია, რომ ამ ერთ ე.წ. ნორმის (შენარჩუნებული ნუტრიციული სტატუსის) შემთხვევაში MPO-ს დონე 25.8 ნგ/მლ შეადგენდა.

შემდგომი ანალიზისათვის კვლევაში ჩართული პაციენტების საერთო ჯგუფი ლიმფოციტების აბსოლუტური მაჩვენებლის მიხედვით დაყოფილ იქნა 4 ქვეჯგუფად. მონაცემთა განაწილება ზემოთაღნიშნული ქვეჯგუფებს შორის მოცემულია ცხრილში №9.

ცხრილი №9. ანთება-ოქსიდაციური სტრესის მონაცემთა განაწილება ლიმფოციტების აბსოლუტური მაჩვენებლის ქვეჯგუფებს შორის

	ნორმა >1800 N=13	მსუბუქი 1200-1800 N=31	საშუალო 800-1199 N=18	მძიმე <800 N=6
MPO (ნგ/მლ)	9.96±7.8	8.7±6	9.1±7.8	8.7±6.5
hs-CRP (მგ/დლ)	12±19.7	11.1±16.9	16.2±18.5	6.8±3.5
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	8.8±2.5 *	6.9±1.5 *	6.9±1.9	7±1.95
LVEF (%)	32.5±12.1	35.4±8.72	33.4±8.8	41.8±10.8
BMI (კგ/მ ²)	27.7±3.7	29.6±6.7	30.9±12.7	30.2±6.7
ალბუმინი (გ/ლ)	40.4±3.4	40.4±4.2	38.7±4.5	39.1±6.8
საერთო ცილა (გ/ლ)	71.6±6.3	70.4±5.9	67.4±7.9	70.2±10.1
TC (მგ/დლ)	200.3±57.6 *	185.0±47.1	149.3±39 *	151.8±48
LDL (მგ/დლ)	132.6±52.3	117.6±38.1	96.6±29.9	84.3±28.5
HDL (მგ/დლ)	39.0±6.6	42.1±10.6	36.6±12.8	49.4±23.1
TG (მგ/დლ)	158.2±95.2 *	120.5±34.2	97±20.8 *	90.3±25.6 *
AI	4.3±1.8	3.4±0.95	4.7±5.4	2.2±0.7
სიკვდილობა	0	3	4	1

*p<0.05

გქუ-ის გამოსავლის (სიკვდილობის) შეფასების შედეგად შემთხვევათა 50% (4) დაფიქსირდა საშუალო იმუნური დეფიციტის ქვეჯგუფში, სადაც იმუნური სტატუსის გაუარესება სტატისტიკურად სარწმუნოდ უკავშირდებოდა საერთო ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდის დონის დაქვეითებას (TC p<0.041,

TG - $p < 0.013$). მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინი, ისევე როგორც ალბუმინის და საერთო ცილის დონე ასევე კლებულობდა, hs-CRP საშუალო მაჩვენებელი, MPO-ს საშუალო მნიშვნელობა მატულობდა, მაგრამ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოება განსხვავება არ იქნა ნანახი. ნორმალური იმუნური სტატუსის ჯგუფთან შედარებით მსუბუქი იმუნური დეფიციტის ჯგუფში სარწმუნოდ ქვეითდებოდა ლეიკოციტების დონე. ზემოთაღნიშნული მხოლოდ აღწერაა შესწავლილი მაჩვენებლების (ნუტრიციულ სტატუსთან კავშირში მყოფი და/ან ანთების მაჩვენებლების). ერთი მნიშვნელოვანი შედეგი რაც ამ ცხრილიდან ჩანს არის შემდეგი: გქუ-ით შესწავლილ პაციენტთა ჯგუფში მომავალი 6 თვის მანძილზე ცუდი გამოსავალი (სიკვდილობა) უკავშირდება ამა თუ იმ ხარისხით გამოხატულ იმუნურ დეფიციტს.

ძირითადი ჯგუფი ასევე დაყოფილ იქნა CONUT -ის (Controlling Nutritional Status) კლასიფიკაციის მიხედვით. ამ კლასიფიკაციით საკვლევი ჯგუფი დაიყო 4 ქვეჯგუფად. ამ წესით გქუ-ით შესწავლილ პაციენტთა ჯგუფიდან არც ერთი პაციენტი არ მოხვდა მძიმე მალნუტრიციის ჯგუფში (9-12 ქულა). პაციენტთა 11.8% (8 შემთხვევა) შეფასდა, როგორც საშუალო მალნუტრიციის მქონე (5-8 ქულა). მათი უმეტესობა იყო მამაკაცი. მსუბუქ მალნუტრიციის ჯგუფში მოხვდა შემთხვევათა 45.6%. სიკვდილობის 8 შემთხვევიდან 3 იყო მსუბუქი და 5 შემთხვევა იყო საშუალო მალნუტრიციის ჯგუფიდან. სიკვდილობის არც ერთი შემთხვევა არ იყო ნორმალური ნუტრიციული სტატუსის ჯგუფში. ძირითადი ნუტრიციული და ექოკარდიოგრაფიული პარამეტრები, რომელიც ასევე განხილულ იქნა ამ ქვეჯგუფების ფარგლებში, მოცემულია ცხრილში №10.

ცხრილი №10. CONUT - ის მიხედვით შენარჩუნებული ნუტრიციული სტატუსის და მალნუტრიციის ქვეჯგუფებში სტატისტიკურად განსხვავებული მაჩვენებლები

	Comut 0-1 n=29 ნორმა	Conut 2-4 n=31 მსუბუქი	Conut ≥5 n=8 საშუალო
ასაკი (წელი)	64±13.5	65.2±14.5	64.8±9.3
კაცი	17	21	7
NYHA II/III/IV	9/ 16 / 4	8/ 18 / 5	2 / 3 / 3
BMI (კგ/მ ²)	29.2±5.4	28.3±6.7	35.3±18.3
MPO (ნგ/მლ)	8.5±6.1	8.8±6.3	13.1±10.1
CRP (მგ/დლ)	11.6±15.9 *	9±10.9 *	32.3±30.8 *
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	7.6±2.3	6.8±1.6	8.2±1.7
LVEF (%)	35.9±10	34.9±9.9	34.1±10.9
LA (სმ)	4.3±0.4	4.4±0.6	4.6±0.6
RA (სმ)	3.5±0.6 *	4.1±0.8 *	4.1±0.6
LVDD (სმ)	5.9±0.8	5.7±0.9	5.8±1.15
RVDD (სმ)	3.6±0.4	3.9±0.5	4±0.6
IVC (სმ)	1.22±0.14	1.17±0.3	1.2±0.19
PW (სმ)	1.14±0.14	1.11±0.25	1.2±0.3
TC (მგ/დლ)	209.9±42.4 *	152.4±30.4 *	117.7±40.1 *
LDL (მგ/დლ)	137.8±37.1 *	92.8±23.4 *	74.6±36.9 *
HDL (მგ/დლ)	45.3±10.3 *	40.1±11.8 *	25.9±13.9 *

TG (მგ/დლ)	139.9±65.2 *	97.8±22.2 *	101.4±24.2
ალბუმინი (გ/ლ)	41.3±4 *	40.3±3 *	32.9±1.1 *
TLC	1788±388.5 *	1170.2±342 *	995±247.6 *
სიკვდილობა	0	3	5

ამ ჯგუფებში ანთების მარკერები იყო მაღალი, თუმცა სარწმუნო მატება ნანახი იქნა hs-CRP შემთხვევაში (III vs I $p < 0.015$, III vs II $p < 0.005$), სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი იყო ალბუმინის დონე (III vs I $p < 0.000$, III vs II $p < 0.000$), ისევე როგორც საერთო ქოლესტეროლის (II vs I $p < 0.000$, III vs I $p < 0.000$, III vs II $p < 0.057$), LDL ქოლესტეროლის (II vs I $p < 0.000$, III vs I $p < 0.000$), HDL ქოლესტეროლის (III vs I $p < 0.001$, III vs II $p < 0.013$), TG (II vs I $p < 0.003$), TLC (II vs I $p < 0.000$, III vs I $p < 0.000$) საერთო მაჩვენებელი, მარჯვენა წინაგულის ზომა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მატულობდა მსუბუქი მალნუტრიციის ჯგუფში ნორმალურ ჯგუფთან შედარებით ($p < 0.035$).

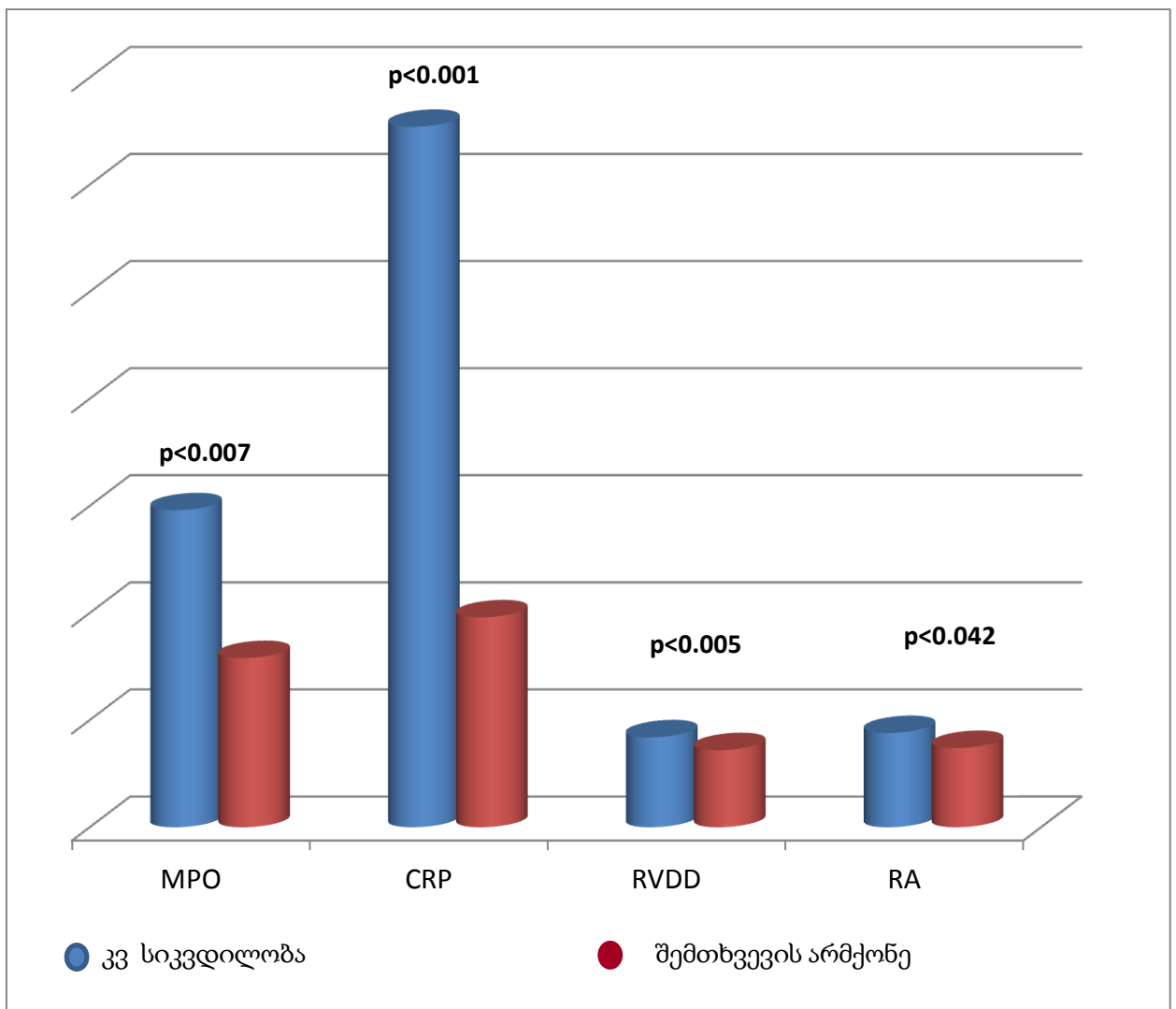
გეუ-ით პაციენტთა ჯგუფში მაღალია მალნუტრიციის შემთხვევები (63.2% სხვადასხვა სიმძიმის მალნუტრიციის), რაც ასევე კავშირშია პაციენტთა ამ ჯგუფში (გეუ) სიკვდილობის (შემდგომი 6 თვის განმავლობაში გამოსავალი) შემთხვევებთან. MPO ახდენს გარკვეულ კორელაციას ანთება-ოქსიდაციური სტრესის და მალნუტრიციის რიგ მარკერებთან, ამასთან სრულიად დამოუკიდებელია მისი კავშირი გეუ-ის სიმძიმესთან.

3.3. MPO, გულის რემოდელირების მარკერები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში: კავშირი ფუნქციური კლასის სიმძიმესა და გამოსავალთან

გქუ-ით საერთო ჯგუფში შესწავლილ იქნა ექოკარდიოსკოპიული მონაცემები და მათი კავშირი ანთება-ოქსიდაციური სტრესის მარკერ მიელოპეროქსიდაზასთან. შესწავლილ პოპულაციაში ექოსკოპიური მონაცემების დეტალური შეფასებისას გამოვლინდა მათი როგორც ნორმალური მაჩვენებლები, ასევე ნორმიდან გადახრა. როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ ჰოსპიტალიზაციიდან 6 თვის შემდგომ მოხდა დაავადების გამოსავლის შეფასება.

სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ნანახი იქნა RVDD ($p < 0.005$) და RA -ის ($p < 0.042$) შემთხვევაში, რომელთა მაჩვენებელი სარწმუნოდ მატულობდა სიკვდილობის ჯგუფში. (ცხრილი № 6 იხ. ზემოთ, დიაგრამა № 6).

დიაგრამა №6. გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში შემდგომი 6 თვის განმავლობაში გამოსავალთან (სიკვდილობა) სარწმუნო კორელაციის მქონე ექოსკოპიური და ანთების მარკერები



ზემოთაღნიშნული მონაცემებიდან (ცხრილი №6) გამომდინარე გულის მარჯვენა ღრუების დეტალური შეფასებისათვის მოხდა პაციენტთა ძირითადი მაჩვენებლების განაწილება RVDD კვანტილებზე დაყრდნობით (ცხრილი №11), რომლის მიხედვითაც მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია და ლეიოკოციტების დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ ცვალებადობდა (ლეიოკოციტი მატულობდა - IV vs I $p<0.037$, IV vs III $p<0.025$, განდევნის ფრაქცია კლებულობდა - IV vs I, IV vs II $p<0.002$). სხვა განსხვავება აღნიშნულ კვანტილებს შორის არ იქნა ნანახი, მაგრამ ზემოთაღნიშნული შედეგები ნათლად უჩვენებს, რომ 6 თვის შემდგომ RVDD-ის მატება უკავშირდება გამოსავალს (სიკვდილობას) RVDD > 4.2 ქვეჯგუფში - მომატებული ანთების მარკერებითა და გულის სტრუქტურული და ფუნქციური დაზიანებით.

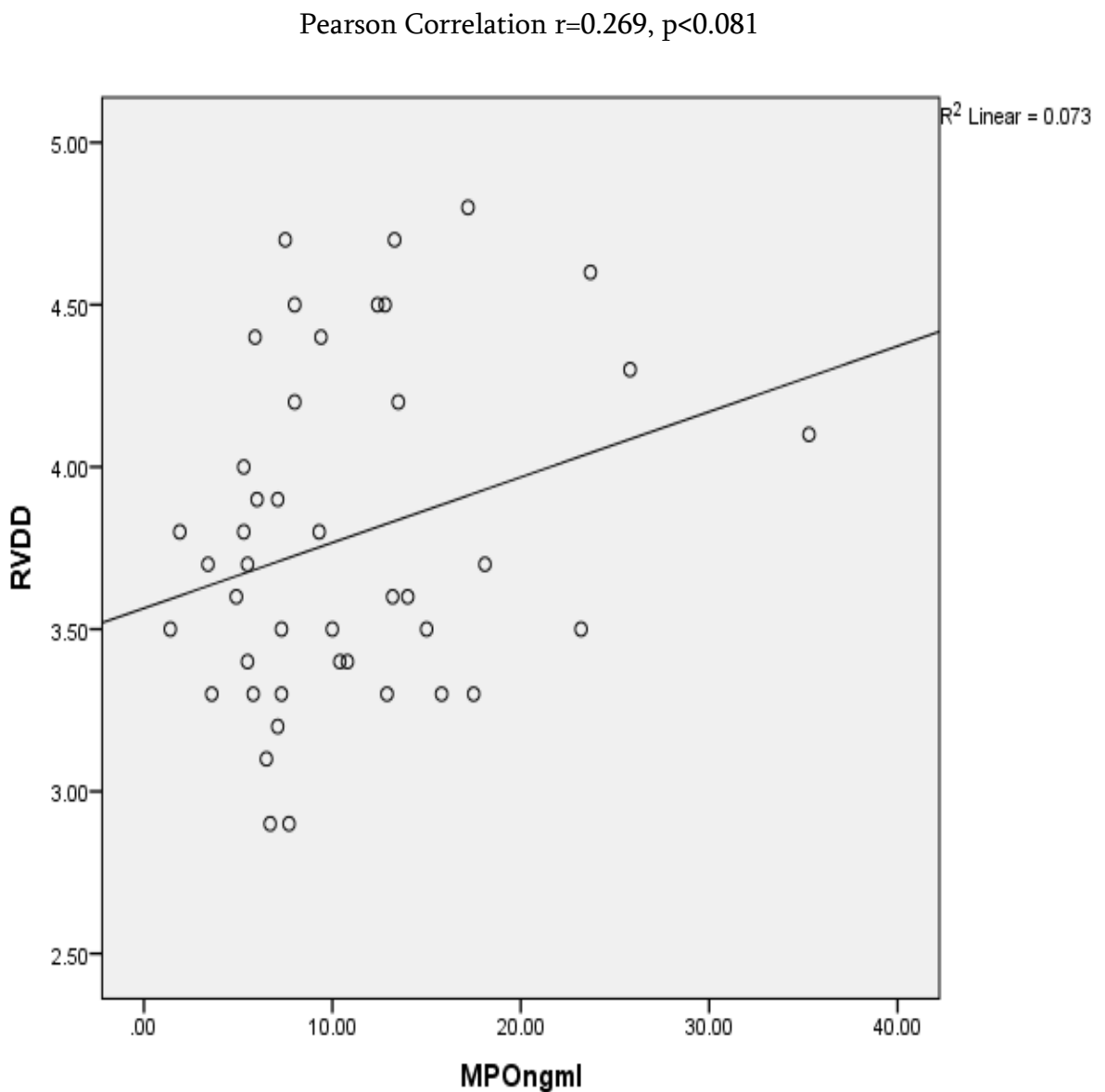
ცხრილი №11. საერთო ჯგუფის დაყოფა RVDD კვანტილების მიხედვით

	< 3.37	3.37-3.64	3.65-4.2	>4.2
MPO (ნგ/მლ)	9.1±4.6	10.5±5.9	9.89±9.14	13.7±7.2
CRP (მგ/დლ)	4.3±4	15.27±23.7	11.65±17.6	21.9±17.3
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	6.6±1.4 *	7.0±1.6	6.6±1.6 *	8.7±1.8 *
EF (%)	41.8±5.7 *	41.36±6.12 *	35±6.9	29.4±11.5 *
LVDD (სმ)	5.6±0.6	5.86±0.7	5.6±0.9	6.4±1.1
LA (სმ)	4.2±0.4	4.2±0.6	4.49±0.4	4.7±0.7
RA (სმ)	3.2±0.4	3.38±0.28	4.2±0.35	4.8±0.4
IVC (სმ)	1.18±0.15	1.15±0.2	1.19±0.2	1.3±0.4
PW (სმ)	1.05±0.11	1.12±0.15	1.18±0.2	1.2±0.3
სიკვდილობა	0	1	2	5

* $p<0.05$

მნიშვნელოვანია, რომ RVDD მიხედვით ჯგუფებს შორის MPO-ს ცვალებადობა არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო, რაც ასევე დასტურდება გქუ-ით პაციენტთა საერთო ჯგუფში MPO-სა და RVDD შორის კორელაციის არარსებობით (Pearson-ის კორელაცია), (დიაგრამა №7). შესაბამისად, გქუ-ით პაციენტთა შეფასებაში ეს ორი მარკერი, MPO და RVDD, დამოუკიდებლად განხილვას საჭიროებს.

დიაგრამა №7. MPO-სა და მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრის ურთიერთდამოკიდებულება.



კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით საერთო ჯგუფში გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია MPO - ს დონის მატებასა და მარცხენა პარკუჭს განდევნის ფრაქციის დაქვეითებას შორის (Beta -0.79, t -8.295, p<0.000). ამასთან მნიშვნელოვანია, რომ გულის ფუნქციური მდგომარეობის ამ მნიშვნელოვანი ინტეგრალური მარკერის (EF%) კავშირი პაციენტთა შესწავლილ ჯგუფში შემდგომი 6 თვის განმავლობაში გამოსავალთან კავშირში არ აღმოჩნდა. ამის მიუხედავად საჭიროდ ჩაითვალა მონაცემთა ანალიზი მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის კვანტილების მიხედვით, რომელიც მოცემულია ცხრილში №12. პაციენტთა ჯგუფში დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია (<26%) სტატისტიკურად სარწმუნოდ უკავშირდებოდა გაზრდილ RVDD მაჩვენებელს. ამასთან, მნიშვნელოვანია, რომ სიკვდილობის 3 შემთხვევა (8 შემთხვევიდან) ნანახ იქნა შედარებით შენახული განდევნის ფრაქციის მქონე პაციენტებში (EF > 42).

ცხრილი №12. საერთო ჯგუფის დაყოფა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის კვანტილების მიხედვით

	EF <26	EF 26-35	EF 36-42	EF > 42
ასაკი	58.7±10.7	68.8±11.9	61.7±16.2	69±11
MPO ნგ/მლ	8±6.4	9.6±6.5	8.2±5.6	11.9±9.1
CRP მგ/დლ	12.8±14.3	14.1±22.6	7.8±7.3	16.3±21.6
ლეიკოციტი×10 ⁹ /ლ	8±1.8	7.1±2.6	6.9±1.4	7.57±2
RVDD (სმ)	4.45±0.2 *	4.06±0.5	3.4±0.3	3.5±0.4 *
LVDD (სმ)	6.8±0.8	6.1±0.8	5.7±0.7	5±0.7
LA (სმ)	5.1±0.4	4.5±0.5	4.4±0.5	4±0.3

RV (სმ)	4.8±0.7	4.1±0.6	3.6±0.4	3.4±0.6
PW (სმ)	1.18±0.13	1.11±0.14	1±0.16	1.27±0.3
IVS (სმ)	1.2±0.14	1.16±0.16	1.16±0.19	1.3±0.4
სიკვდილობა	4	1	0	3

*p<0.05

მნიშვნელოვანია, რომ ყველა ჯგუფში და მათ შორის შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციის პირობებში MPO-ს საშუალო ჯგუფური დონე მედიანაზე მეტია (7.1 ნგ/მლ). შესაბამისად, ჩვენთვის საინტერესო იყო მონაცემთა ანალიზი შესწავლილი ბიომარკერის MPO-ს კვანტილების მიხედვით დაყოფილ ჯგუფში (ცხრილი №13), რომელიც აჩვენებს, რომ MPO დონის მატება კავშირშია სიკვდილობასთან, კერძოდ სიკვდილობის მეტი შემთხვევა დაფიქსირდა MPO >7.1 ნგ/მლ (მედიანა) მაღალი მაჩვენებლის ჯგუფში (III და IV კვანტილი). ლეტალობის ერთი შემთხვევა მეორე კვანტილის ჯგუფიდან შესაძლოა კავშირში ყოფილიყო გახანგრძლივებულ QTc ინტერვალთან (MPO-5.3 ნგ/მლ, QTc-0.5 წმ.). ანთების სხვა მარკერი hs-CRP MPO-ს კვანტილების მიხედვით მატულობდა, მაგრამ კორელაცია არ იქნა ნანახი. ასევე მატულობდა ლეიკოციტების საშუალო მონაცემები, რომელიც სარწმუნოდ მაღალი იყო III კვანტილში I კვანტილთან შედარებით (p< 0.023).

ცხრილი №13. გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა დემოგრაფიული, ანთების მარკერებისა და ექოკარდიოსკოპიული მონაცემების განაწილება MPO კვანტილების ჯგუფებში

	საერთო ჯგუფი n=68	I კვანტილი n=17	II კვანტილი n=18	III კვანტილი n=16	IV კვანტილი n=17
MPO ნგ/მლ	9.3±7	≤4.3	>4.3-7.1	>7.1-12.875	>12.875
ასაკი (წელი)	64.3±13.4	64±11	65.1±15.6	63.4±14.8	65±12.9
სქესი (ქალი/კაცი)	23/45	7/10	6/12	6/10	4/13
გქუ II/III/IV ფ.კ.	19/37/12	2 /12/3	9/8/1	5/ 6/5	3/11/3
გულის იშემიური დაავადება (%)	50%	17.6	26.5	29.4	26.5
შაქრიანი დიაბეტი (%)	25.3%	35%	25%	25%	15%
არტერიული ჰიპერტენზია (%)	49.4%	30.8%	33.3%	15.4%	20.5%
hs-CRP მგ/ლ	12.4±16.9	4.4±3.5	14.8±15.1	13±16.6	18.6±25.6
ლეიკოციტიx10 ⁹ /ლ	7.4±2.0	6.5±1.5	7.4±2.1	8.6±2.1 *	7.3±2.1
LVEF (%)	35±10	33.3±7.4	36.9±10.1	33.1±11.1	36.2±11.1
LVDD (სმ)	5.8±0.9	6.1±1	5.5±0.9	6.2±0.8	5.7±0.8
RVDD (სმ)	3.8±0.5	3.6±0.2	3.6±0.4	3.8±0.6	3.8±0.5
LA (სმ)	4.4±0.5	4.1±0.5	4.3±0.4	4.6±0.6	4.4±0.6
RA (სმ)	3.8±0.7	3.4±0.7	3.7±0.7	4.1±1	3.8±0.5
IVS (სმ)	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.1	1.3±0.4

PW (სმ)	1.14±0.2	1.1±0.2	1.2±0.2	1.1±0.1	1.2±0.3
სიკვდილობა	8	0	1	4	3

*p<0.05

მონაცემთა შემდგომი ანალიზი უჩვენებს, რომ ჯგუფები განდევნის ფრაქციისა და სხვა ექოსკოპიური მონაცემების მიხედვით არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან, თუმცა ბუნებრივია, რომ მათი მაჩვენებელი ნორმიდან გადახრილი იყო. მნიშვნელოვანია, რომ MPO-ს დაბალი კვანტილის ჯგუფში ($MPO \leq 4.3$) 6 თვის შემდგომ სიკვდილობის შემთხვევა არ დაფიქსირებულა, მიუხედავად იმისა, რომ ჯგუფში იყვნენ პაციენტები მძიმე ფუნქციური კლასით (შემთხვევათა 88% - III,IV ფ.კ), რაც ასევე მიუთითებს გქუ-ით პაციენტებში მდგომარეობის სიმძიმის შესაფასებლად მარკერის (MPO) განსაზღვრის მნიშვნელობაზე.

თავი მეოთხე

კვლევის შედეგების განხილვა

ჩვენი კვლევის მიხედვით MPO-ს დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფისგან, მისი დონე კორელირებდა გქუ-ის სიმძიმესთან, რაც ნიშნავს იმას, რომ რაც უფრო მძიმეა გქუ, MPO-ს მით უფრო მაღალი მაჩვენებელია მოსალოდნელი. ეს მონაცემები ძირითადად ეთანხმება სხვა მკვლევართა მონაცემებს [128, 2]. ჩვენი მონაცემებით MPO-ს მომატებული დონე უკავშირდება გქუ-ის გამოსავალს (სიკვდილობას 6 თვის შემდგომ). ეს მონაცემი ეთანხმება Tang-ის და სხვათა მონაცემებს, რომლებმაც უჩვენეს MPO-ს პროგნოზული მნიშვნელობა გქუ-ით ამბულატორიულ პაციენტებში (განმეორებითი ვიზიტი 33 ± 16 თვე) [136]. ჩვენი კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით MPO-ს მომატება კორელირებს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შემცირებასთან, ამასთან ეს უკანასკნელი არ არის კავშირში გამოსავალთან, თუმცა ასეთი კავშირი ნანახი იქნა RVDD და RA-ის მაჩვენებლებთან. ეს მონაცემები ნაწილობრივ ეთანხმება სხვა მკვლევართა მონაცემებს, სადაც ნაჩვენებია MPO-ს კავშირი უფრო მეტად გამოხატულ რესტრიქციულ დიასტოლურ დისფუნქციას და მარჯვენა პარკუჭის სისტოლურ დისფუნქციას შორის, რასაც ავტორთა აზრით შესაძლოა ქონოდა პროგნოზული მნიშვნელობა შორეული გამოსავლის შესაფასებლად [136]. აღნიშნული კვლევის მიხედვით მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია და მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრი არ განსხვავდებოდა MPO-ს კვანტილების ჯგუფებში. ამრიგად, ჩვენი კვლევა ნაწილობრივ ეთანხმება ამ მონაცემებს, კერძოდ MPO - ს დონე მეტი 7.1 ნგ/მლ კავშირში იყო სიკვდილობასთან 6 თვის შემდგომ, განსხვავება არ იქნა ნანახი MPO-სა და მარცხენა პარკუჭის დიასტოლურ ფუნქციასთან. კვლევათა შორის არსებული გარკვეული განსხვავებების ასახსნელად მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული, რომ ჩვენს კვლევაში იყვნენ გქუ-ით პაციენტები როგორც შენახული, ასევე დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით, მაშინ როცა Tang-ის კვლევა მოიცავდა მხოლოდ პაციენტებს დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით.

ჩვენს კვლევაში RVDD დამოუკიდებლად უკავშირდებოდა სიკვდილობას. იგივე შედეგები იქნა მიღებული სხვა მკვლევარების მიერ [143], სადაც $RVDD \geq 42\text{mm}$ სარწმუნოდ უკავშირდებოდა უეცარ კარდიულ სიკვდილს. V.Melenovsky და სხვათა მიერ ჩატარებული კვლევა უჩვენებს, რომ RV დისფუნქცია არის სიკვდილობის ძლიერი პრედიქტორი გქუ-ის შენახული განდევნის ფრაქციით პაციენტებში მარჯვენა პარკუჭის დილატაციით, პულმონური ჰიპეტრტენზიით, თანხმლები დაავადებებით და მარცხენა გულის სტრუქტურული და ფუნქციური დარღვევებით [144].

ზოგადად, მომატებული MPO, როგორც ბიომარკერი, უკავშირდება გუ-ის სიმძიმეს, რაც გულისხმობს მის მაღალ მაჩვენებელს გქუ-ის უფრო მძიმე ფუნქციურ კლასში, მაგრამ პაციენტთა განაწილებამ MPO-ს მიხედვით უჩვენა, რომ მარკერი არ განსაზღვრავს გუ-ის ფუნქციურ კლასს, პაციენტები სხვადასხვა სიმძიმით შესაძლოა იყვნენ განაწილებულნი MPO-ს სხვადასხვა კვანტილებში, რაც აჩვენებს MPO-ს დამატებით ღირებულებას მდგომარეობის სიმძიმის და გამოსავლის თვალსაზრისით პაციენტის შეფასებაში.

მიმდინარე კვლევები უჩვენებენ პირდაპირ კორელაციას MPO-სა და სიკვდილობის მაღალ რისკს შორის. ჩვენი შედეგები ასევე იზიარებს ამ შეხედულებას, რომლის მიხედვითაც MPO სარწმუნოდ არის მომატებული სიკვდილობის ჯგუფში $p < 0,007$, ისევე როგორც hs-CRP $p < 0.001$. შესწავლილ პაციენტთა ჯგუფში MPO-ს განსაზღვრული დონე (> 7.1 ნგ/მლ) წარმოადგენს სამიზნეს ცუდი გამოსავლის (სიკვდილობის) მქონე პაციენტთა გამოსავლენად. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით ნაჩვენებია ორივე მარკერის დამოუკიდებელი მნიშვნელობა კლინიკური გამოსავლი შეფასებაში და მათ შორის კორელაცია არ იქნა ნანახი [145]. ამის მიზეზი შესაძლოა იყოს ამ მარკერთა განსხვავებული წყარო. MPO წარმოიქმნება ლეიკოციტიდან და დაკავშირებულია ლეიკოციტით-მედიატორულ ანთებით პროცესთან, hs-CRP-ს წყარო ღვიძლია, რომელიც პროდუცირდება როგორც მწვავე ფაზური რეაქტანტი და ასახავს გლობალურ ანთებით პასუხს. MPO-სა და hs-CRP კორელაცია დაავადების გამოსავალთან, ლეიკოციტებით მედიაცირებული ანთების (MPO-ს წყარო) კორელაცია

დაავადების სიმძიმესთან, შესაძლოა უჩვენებდეს დაავადების პროგრესირების განსხვავებულ გზას.

საერთო ჯგუფის მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის კვანტილების მიხედვით დაყოფამ უჩვენა, რომ MPO-ს დონე მაღალია ყველა კვანტილში (მეტი ვიდრე მედიანა MPO 7.1 ng/ml). მნიშვნელოვანია, რომ სიკვდილობის მეტი შემთხვევა გვხვდება მაღალი MPO, დაბალი LVEF და გაზრდილი RVDD ჯგუფში. მაგრამ ასევე მნიშვნელოვანია, რომ სიკვდილობის შემთხვევა აღინიშნება შენახული განდევნის პირობებშიც (EF>42) და ამ მონაცემთა ერთად აღება უჩვენებს MPO-ს პროგნოზულ მნიშვნელობას აღნიშნულ პაციენტებში. საბოლოოდ, დამატებით, MPO-ს პროგნოზული ღირებულებაა იმ პაციენტთა იდეტიფიცირება, სადაც RVDD -ის მომატება არ არის დაკავშირებული პოსტდატვირთვასთან და წარმოაჩენს მარჯვენა პარკუჭის სტრუქტურულ/ფუნქციურ დარღვევებს იმ სხვა მექანიზმებისგან დამოუკიდებლად, რომლებიც იწვევენ გადატვირთვას. ჩვენი შედეგების მიხედვით MPO დონე >7.1 ნგ/მლ და გაზრდილ RVDD -ს აქვს დამოუკიდებელი მნიშვნელობა გუ-ით პაციენტებში პროგნოზის შეფასების თვალსაზრისით.

SD.Anker და სხვებმა აჩვენეს, რომ მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქცია მსგავსი იყო კახექსიურ და არაკახექსიურ გუ-ით პაციენტებში [146]. M.Valentova და სხვათა მიხედვით შემდგომში ნანახ იქნა, რომ კარდიალური კახექსია უკავშირდებოდა მარჯვენა პარკუჭის დისფუნქციას, რაც უფრო ხშირად იწვევდა ნაწლავის შეშუპებას, ვიდრე მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია [147, 148]. ჩვენს კვლევაში ნანახი იქნა სარწმუნო განსხვავება მარჯვენა ღრუების ზომებს შორის CONUT-ის მიხედვით დაყოფილ ნუტრიციულ ჯგუფებში.

კავშირმა ნუტრიციულ სტატუსს, კერძოდ მალნუტრიციასა და კარდიოვასკულური დაავადების მქონე პაციენტთა პროგნოზს შორის მოიპოვა მზარდი სამეცნიერო ინტერესი [149]. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ მიუხედავად იმისა რომ კახექსია უკავშირდება წონის დაკარგვას, არ არსებობს ზუსტი გაყოფა მალნუტრიციასა და კახექსიას შორის გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში, განსაკუთრებით მას შემდეგ რაც ანთება, ოქსიდაციური სტრესი ან სხვა ფაქტორები, რომელიც იწვევენ ორივე პროცესს,

ვითარდება გქუ-ით პაციენტებში. მიუხედავად იმისა, რომ გქუ-ით პაციენტები შესაძლოა BMI-ის მიხედვით ჭარბწონიანების ან სიმსუქნის კატეგორიას იყვნენ მიკუთვნებულნი და ამავე პაციენტებში აღინიშნებოდა მალნუტრიციის ისეთი მონაცემი, როგორცაა ჰიპოალბუმინემია [150]. შესაბამისად მოცემულ მომენტში სხეულის „გაზომვის“ მონაცემებმა შესაძლოა შეცდომაში შეგვიყვანოს. მსგავსი შედეგი იქნა მიღებული ჩვენს კვლევაში, სადაც მიუხედავად გაზრდილი BMI მაჩვენებლისა 60% პაციენტში გამოვლინდა საშუალო-მძიმე მალნუტრიცია, ალბუმინის დაქვეითებული დონე, ისევე როგორც მალნუტრიციის სხვა ბიოქიმიური მარკერები.

A.Cabassi და სხვათა კვლევაში ალბუმინის და პრეალბუმინის დაქვეითებული დონე გუ-ით პაციენტებში უჩვენებდა ცუდ ნუტრიციულ სტატუსს [151]. Oreopoulos და სხვებმა უჩვენეს მაღალი სიკვდილობა გქუ-ით პაციენტებში დაბალი BMI-ით და წონის კლებით, რომელიც შესაძლოა განპირობებული ყოფილიყო პროტეინებისა და ენერჯის დაქვეითებული მიღებით, მალნუტრიციითა და კარდიალური კახექსიით [152]. ჩვენმა კვლევამ უჩვენა ჰიპოალბუმინემიის ასოცირება დაავადების გამოსავალთან, საერთო ჯგუფში მისი დონის უკუპროპორციული კორელაცია MPO-ს დონესთან.

საერთო ქოლესტეროლის დონე და სხვა ლიპიდური მაჩვენებლები შესწავლილ იქნა, როგორც ენერგეტიკული მარაგის მაჩვენებელი. ჩვენი კვლევის მონაცემებით ლიპიდური პროფილის მაჩვენებლებიდან MPO-ს დონე კორელირებს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის მაჩვენებლის შემცირებასთან, რაც ასევე ეთანხმება სხვა ლიტერატურულ წყაროებს [153] და ამ „ურთიერთობის“ ბიოქიმიურ საფუძვლად შეიძლება იყოს in vivo HDL-ის ოქსიდაციურ მოდიფიკაციაში MPO-ს დადასტურებული როლი [153, 154, 155].

მალნუტრიცია იწვევს იმუნოლოგიურ ცვლილებებს, როგორცაა ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობის დაქვეითება, რომელიც თავის მხრივ ზრდის ინფექციის სიხშირესა და მისი მძიმე მიმდინარეობის ალბათობას. ლიმფოციტების აბსოლიტური რიცხვი არის სასარგებლო ინდიკატორი ნუტრიციული სტატუსის და გამოსავლის შესაფასებლად, ისევე როგორც BMI [156]. ჩვენი მონაცემებით საერთო ჯგუფში MPO-თან ლიმფოციტების აბსოლიტური რიცხვის კორელაცია

არ იქნა ნანახი, თუმცა დაბალი ალბუმინის პირობებში ლიმფოციტების რიცხვის შემცირება სარწმუნო კავშირშია MPO-ს მატებასთან.

მალნუტრიციის გაღრმავების პარალელურად მიმდინარეობს ლიპიდური პროფილის მაჩვენებლების დაქვეითება, ასევე ცილის აქტიური და იმუნური სტატუსის დაქვეითება. მალნუტრიციის საშუალო სიმძიმის (CONUT-ით) ჯგუფში იყო სიკვდილობის მეტი შემთხვევა. ანთების მარკერები მატულობდა და სარწმუნოება ნანახ იქნა მხოლოდ hs-CRP-ს შემთხვევაში.

ჩვენს მონაცემებზე დაყრდნობით, 6 თვის შემდეგ სიკვდილობის შემთხვევები დაფიქსირდა მსუბუქი და საშუალო მალნუტრიციის ქვეჯგუფში (CONUT). ამ ქვეჯგუფების კლინიკური დახასიათება უჩვენებს გქუ-ით სხვადასხვა სიმძიმის პაციენტების არსებობას დაბალი განდევნის ფრაქციით, გაზრდილი მარჯვენა წინაგულით, დაბალი ალბუმინის, საერთო ცილის, საერთო ქოლესტეროლის, HDL, LDL-ქოლესტეროლის, ტრიგლიცერიდების დონით და გაზრდილი hs-CRP მაჩვენებლით. ეს შედეგები უჩვენებენ ამ მონაცემთა მნიშვნელობას გქუ-ით პაციენტებში და ასევე აჩვენებს, რომ გქუ-ით პაციენტებში ცუდი კლინიკური გამოსავალი არ შეიძლება გადაჭრილ იქნას მხოლოდ ტრადიციულ კარდიოვასკულურ რისკ ფაქტორების არსებობით. მალნუტრიცია და ანთება ასევე არის გქუ-ით პაციენტთა სიკვდილობის პრედიქტორი, რაც საჭიროებს დამატებით (პერსონალიზებულ) მენეჯმენტს ამ კატეგორია პაციენტებში, ისევე როგორც კვლევებს მკურნალობის ახალი სტრატეგიების შესამუშავლებად.

გქუ-ით ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების დაახლოებით 60%-ს აღენიშნებოდა სხვადასხვა (ზომიერიდან-მძიმემდე) ხარისხის მალნუტრიცია განსაზღვრული INA-თი (63.2%), CONUT-ის (57.4%) მიხედვით. პაციენტთა ამ ჯგუფში (მალნუტრიცია) იყო სიკვდილობის მაღალი რიცხვი (INA-თი 1vs7 შემთხვევა) ან სიკვდილობა აღინიშნებოდა მხოლოდ მალნუტრიციის ჯგუფში (CONUT-ით განსაზღვრული), რასაც ამ ჯგუფში თან ახლდა ანთების მარკერთა (MPO, hs-CRP) და მარჯვენა გულის ექოსკოპიურ მარკერთა (RVDD, RA) სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაუარესებული მაჩვენებელი.

ამგვარად, საკუთარი და ლიტერატურული მონაცემების განსჯის საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ ბიომარკერები შეიძლება ასახავდნენ სხვადასხვა

პათოფიზიოლოგიუ პროცესებს; მაშინაც კი, როცა ამ პათოფიზიოლოგიურ პროცესებს შორის ასეთი კავშირი არსებობს, ბიომარკერებს (განსაკუთრებით ანთების ბიომარკერებს) შეიძლება ჰქონდეთ სხვადასხვა ბიოლოგიური და ანალიტიკური მახასიათებელი და შესაბამისად, ისეთი კომპლექსური ბუნების მდგომარეობის შეფასებას, როგორცაა გულის ქრონიკული უკმარისობა, მისი პროგრესირება, გამოსავალი, ასევე კომპლექსური შეფასება სჭირდება. ამას (ასეთი მდგომარეობის აუცილებლობას) ადასტურებს ჩვენი კვლევის შედეგები: ნუტრიციული სტატუსის შეფასების, ანთების მარკერების და გულის რემოდელირების მონაცემთა ერთობლივი განხილვის აუცილებლობა; ამასთან, ბუნებრივად ისმის კითხვა, როგორია ამ კომპლექსურ მიდგომაში ბიომარკერთა (მათი განსაზღვრის) მნიშვნელობა.

ბიომარკერების, კერძოდ ანთების ბიომარკერების შემსწავლელ მკვლევარებს შორის არსებობს მოსაზრება, რომელსაც ჩვენც ვეთანხმებით, რომ საკითხთან მიმართებაში თანამედროვე სამედიცინო მეცნიერების გამოწვევაა უპასუხოს რამდენად შესაძლებელია ავადმყოფის საწოლთან ამ ტესტების დანიშვნა. ჩვენი და სხვათა კვლევების შედეგებით მცირე ნიმუშის ზომის და შემთხვევათა (გამოსავლის თვალსაზრისით) რაოდენობის მიუხედავად, ამგვარი კვლევების მნიშვნელოვანი სარგებელი მდგომარეობს ბიომარკერთა კომერციული კრებულების არსებობაში (ამასთან, არსებული ზღვრული სიდიდეები შეიძლება განსხვავდებოდეს ჩვენს მიერ მიღებულისგან სხვადასხვა კრებულებით განსაზღვრის გამო) და მათ ხელმისაწვდომობაში; რაც მიუხედავად რიგი შეზღუდვებისა საშუალებას იძლევა რიგ კლინიკურ სიტუაციებში გქუ-ით პაციენტებში დამატებით ბიომარკერთა მეშვეობით საფეხურეობრივად იქნას განსაზღვრული, კერძოდ, გქუ-ით პაციენტებში დაავადების პროგრესის რისკი და გამოსავლის თვალსაზრისით საშუალო, გარდამავალი და/ან მაღალი რისკის იდენტიფიცირებისათვის [145]. ასევე არანაკლებ მნიშვნელოვანია, რომ ბიომარკერების (ჩვენს შემთხვევაში MPO-ს) მომატების „არ არსებობა“ შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც თანაბარი მნიშვნელობის პაციენტის კლინიკურ სტაბილურობაში დასარწმუნებლად ან პოტენციური კლინიკური გაუარესების მოსაზრების გამოსარიცხად. კერძოდ, არაერთმნიშვნელოვან სიტუაციებში. ამ

მოსაზრებას ასევე მხარს უჭერს ჩვენი მონაცემებიც; გქუ-ით პაციენტებში გამოსავლის (მომავალი 6 თვის) პრედიქციის მიზნით MPO-ს შესწავლისას ნანახი იქნა, რომ MPO დაბალი (ნორმული) კვანტილის ჯგუფში სიკვდილობის არც ერთი შემთხვევა არ დაფიქსირდა.

დასკვნები

- გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტების სისხლში მიელოპეროქსიდაზას დონე მაღალია; პაციენტთა ამ ჯგუფში მისი მომატება დამოკიდებული არ არის გულის ქრონიკული უკმარისობის ეტიოლოგიაზე, არ არის კავშირში სქესთან, ასაკთან, არტერიული ჰიპერტენზიისა და შაქრიანი დიაბეტის არსებობასთან.
- სისხლში მიელოპეროქსიდაზას დონის მატება კავშირშია გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან და სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია შემდგომი 6 თვის განმავლობაში ცუდი გამოსავლის პაციენტთა ჯგუფში.
- გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში შემდგომი 6 თვის განმავლობაში ცუდი გამოსავლის ჯგუფი შეიძლება შეფასდეს, როგორც პროტეინ-ენერგეტიკული თვალსაზრისით მალნუტრიციული, რაც პაციენტთა ამ ჯგუფში დაკავშირებულია ანთება-ოქსიდაციურ სტრესსა და იმუნური სტატუსის დაქვეითებასთან.
- მიელოპეროქსიდაზას დონის მატება გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა ჯგუფში სარწმუნო კორელაციაშია მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შემცირებასთან, ამასთან ეს უკანასკნელი არ უკავშირდება მომავალი 6 თვის განმავლობაში პაციენტთა სიკვდილობას.
- გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში გულის ფუნქციური და სტრუქტურული მახასიათებლების ექოსკოპიური მაჩვენებლებიდან ცუდი გამოსავლის მაჩვენებელია მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრისა და მარჯვენა წინაგულის მატება.
- მიელოპეროქსიდაზას დონესა და მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრის მომატებას შორის კორელაცია არ იქნა დადგენილი, შესაბამისად ჩვენი მონაცემებით, გამოსავლის თვალსაზრისით მდგომარეობის სიმძიმის

შესაფასებლად, აღნიშნული მარკერები დამოუკიდებელ განხილვას საჭიროებს.

- გულის ქრონიკული უკმარისობით ჰოსპიტალიზირებულ ქართული პოპულაციის პაციენტებში მაღალია (60%) მალნუტრიციული მდგომარეობის სიხშირე; ცუდი გამოსავლის (მომავალი 6 თვის განმავლობაში სიკვდილობის) სიხშირე მაღალია ან გვხვდება გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა მალნუტრიციულ ჯგუფში, რასაც ამ ჯგუფში თან ახლავს სისტემური ანთების და მარჯვენა გულის ექოსკოპიურ მარკერთა სტატისტიკურად სარწმუნო გაუარესებული მაჩვენებლები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. კვლევამ აჩვენა ქართული პოპულაციის გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში (როგორც ჰოსპიტალიზირებული, ასევე ამბულატორიული) ნუტრიციული სტატუსის შეფასებისათვის მუდმივი მონიტორინგის აუცილებლობა.
2. კვლევამ აჩვენა, რომ ასეთი მონიტორინგისათვის არსებობს იაფი და სრულიად ხელმისაწვდომი კალკულატორები (მაგ: CONUT), რომელთა რუტინული გამოყენება გააუმჯობესებს გულის ქრონიკული უკმარისობის მართვის პროტოკოლებს. სხვა კვლევებთან ერთად ჩვენი კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ ნუტრიციული ინდექსების (INA, განსაკუთრებით CONUT-ით) გამოყენება უმჯობესია ვიდრე ცალკეული მარკერის (ალბუმინი, საერთო ქოლესტეროლი, ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობა და სხეულის მასის ინდექსი), რომელთა განსაზღვრა “ისედაც” მიმდინარეობს და ექიმის მიერ მხოლოდ “კალკულაციას” და სწორ ინტერპრეტაციას საჭიროებს.
3. გულის ქრონიკული უკმარისობით მალნუტრიციულ პაციენტებში დამატებითი ექოკარდიოგრაფიული კონტროლის საჭიროებას განაპირობებს მალნუტრიციის ასოციაცია გულის მარჯვენამხრივ მოცულობით გადატვირთვასთან (უფრო მეტად, ვიდრე მარცხენა პარკუჭის სისტოლურ დისფუნქციასთან). ჩვენი კვლევით ეს ჯგუფი ასოცირდება ცუდი გამოსავლის რისკთან; ეს ასევე მნიშვნელოვანია გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს პაციენტთა კონტროლისათვის, რადგან ამ ჰემოდინამიკურ ცვლილებებს მოჰყვება ნეიროჰორმონალური პასუხები, რაშიც ჩართული იქნება გასტროინტესტინალური, ღვიძლის ფუნქციები, ანორექსია, უარყოფითი ენერგეტიკული ბალანსი, სისტემური ანთება/კატაბოლიზმი, რასაც კუნთური მასის შემცირება და ფიზიკური აქტივობის შეზღუდვა მოჰყვება ამ პაციენტებში.

4. თანამედროვე ექიმს ზემოთაღნიშნულის გაცნობიერება სჭირდება ასევე, როგორც მინიმუმ (ამ ეტაპზე) საკუთარი პროფესიული ზრდისათვის; ვგულისხმობთ სამედიცინო სამეცნიერო კვლევებს, როცა მეცნიერები ცდილობენ გულის ქრონიკული უკმარისობის მართვაში ასევე ალტერნატიული მიდგომების “შემოტანას” - გულის ქრონიკული უკმარისობის ფიზიკური რეაბილიტაციისა და კატაბოლური მდგომარეობების შემცირების გზით.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. სტატისტიკური ცნობარი. დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი. 2017.
2. Avaliani T, Tabagari S, Talakvadze T. „Assessment of myeloperoxidase levels in various severity congestive heart failure patient groups. 11th International Medical Postgraduate Conference. Prague. Hradec Kralove. 2014.p.12-14.
3. Nonaka-Sarukawa M, Yamamoto K, Aoki H, et al. "Increased urinary 15-F2t-isoprostane concentrations in patients with non-ischaemic congestive heart failure: a marker of oxidative stress." Heart. 89:871–4. 2003.
4. Polidori CM, Pratico D, Savino K. "Increased F2 isoprostane plasma levels in patients with congestive heart failure are correlated with antioxidant status and disease severity." J Card Fail.10:334–8. 2004.
5. Nicholls SJ, Hazen SL. "Myeloperoxidase and cardiovascular disease." Arterioscler Thromb Vasc Biol. 25:1102–11. 2005.
6. Abu-Soud HM, Hazen SL. "Nitric oxide modulates the catalytic activity of myeloperoxidase." J Biol Chem. 275:5425–30, 2000.
7. Ng LL, Pathik B, Loke IW. "Myeloperoxidase and C-reactive protein augment the specificity of B-type natriuretic peptide in community screening for systolic heart failure." Am Heart J.152:94–101.2006.
8. "Heart failure guidelines: What you need to know about the 2017 focused update." Cleveland Clinic Journal of Medicine. Vol. 86. 2019.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. "2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC Developed with the special contribution of the HFA of the ESC." Eur Heart J, 2016; 37:2129–200 .

10. Savarese G, Lars H Lund. "Global Public Health Burden of Heart Failure." *Cardiac Failure Review* , 2017; 3(1):7–11.
11. Stefan D Anker, Stephan von Haehling. "Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview." *Heart*, 2004; 90:464–470.
12. Emelia J. Benjamin, Salim S. Virani, Clifton W Callaway et al. "Heart Disease and Stroke Statistics 2018 At-a-Glance." American Heart Association, 2018. *Circulation*. 2018;137:e67–e492.
13. Ambrosy AP, Fonarow GC et al. "The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries." *J Am Coll Cardiol*. 2014.
14. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF. "Heart failure: preventing disease and death worldwide." *ESC Heart Fail* , 2014 Sep;1(1):4-25.
15. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS. "Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association." *Circulation*, 2016, 133(4):e38-360.
16. Moran AE, Oliver JT, Mirzaie M, et al. " Assessing the Global Burden of Ischemic Heart Disease: Part 1: Methods for a Systematic Review of the Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease in 1990 and 2010." *Glob Heart* , 2012: p. 7: 315–29.
17. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J. "Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. " *Int J Cardiol* , 2013: p.168: 1186–94.
18. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. "European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions." *Eur J Heart Fail* , 2016: p.18: 613–25.

19. Ungvári Z, Sachin A. Gupte et al. "Role of Oxidative-Nitrosative Stress and Downstream Pathways in Various Forms of Cardiomyopathy and Heart Failure." *Curr Vasc Pharmacol.* 3(3): 221–229. 2005 Jul.
20. Pasker M. "The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure." *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20:248 –254.
21. Massie BM. "15 years of heart-failure trials: what have we learned?". *Lancet.* 1998;352. p. 29–33.
22. Mann D.L, Bristow M.R. "Mechanisms and Models in Heart Failure. The Biomechanical Model and Beyond." *Circulation.* 2005; 111:2837-2849.
23. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B. "Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure." *Circulation.* 1996; 93:1677–1676.
24. Eichhorn EJ, Bristow M. " Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure." *Circulation.* 1997; 94:2285–2296.
25. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL. "Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. " *Circulation.* 1986; 73:615– 621.
26. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS. " Prostaglandins in severe congestive heart failure: relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia." *N Engl J Med.* 1984; 310:347–352.
27. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK. "Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure." *Circulation.* 1981;63:645– 651.
28. Bristow MR. "The adrenergic nervous system in heart failure." *N Engl J Med.,* 1984; 311:850–851.

29. Tan LB, Jalil JE, Pick R. "Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II." *Circ Res.* 1991; 69:1185–1195.
30. Mann DL, Kent RL, Parsons B. "Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte." *Circulation.* 1992; 85: 790–804.
31. Bozkurt B, Kribbs S, Clubb FJ Jr. "Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats." *Circulation.* 1998; 97: 1382–1391.
32. Adams JW, Sakata Y, Davis MG. "Enhanced G_q signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998. 95:10140 –10145.
33. Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeyer TJ. " Myocardial-directed overexpression of the human beta(1)-adrenergic receptor in transgenic mice." *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32:817– 830.
34. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F. "Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96:7059 –7064.
35. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S. " comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure." *N Engl J Med.* 1991; 325: 303–310.
36. Yusuf S, Pitt B, Davis CE et al, The SOLVD Investigators. " Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure." *N Engl J Med.* 1991; 325:293–302.
37. Yusuf S, Pitt B, Davis CE et al, The SOLVD Investigators. " Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. " *N Engl J Med.* 1992; 327:685– 691.

38. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT. " Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure." *Circulation*. 1996; 94:2807–2816.
39. Packer M, Bristow MR, Cohn JN. "Theeffect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. " *N Engl J Med*. 1996; 334:1350 – 1355.
40. MERIT-HF Study Group. "Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)." *Lancet*. 1999; 353:2001–2007.
41. Pitt B, Zannad F, Remme WJ. " The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure." *N Engl J Med*. 1999;341:709 –717.
42. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB. "Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme." *Lancet*. 2003; 362:759 –766.
43. Wolny A, Clozel J-P, Rein J. "Functional and biochemical analysis of angiotensin II – forming pathways in the human heart." *Circ Res*. 1997; 80:219 –227.
44. Hoit BD, Shao Y, Kinoshita A. "Effects of angiotensin II generated by an angiotensin converting enzymeindependent pathway on left ventricular performance in the conscious baboon. " *J Clin Invest*. 1995; 95:1519 –1527.
45. Cohn JN. "Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition." *Circulation* , 1995; 91:2504 –2507.
46. Douglas PS, Morrow R, Ioli A. "Left ventricular shape, afterload, and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy." *J Am Coll Cardiol*. 1989; 13:311–315.

47. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ. "Left ventricular dilation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction." *N Engl J Med.* 1997; 336:1350–1355.
48. Mann DL. "Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach." *Circulation.* 1999; 100:999–1088.
49. Narula J, Haider N, Virmani R. "Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure." *N Engl J Med.* 1996; 335:1182–1189.
50. Olivetti G, Abbi R, Quaini F. "Apoptosis in the failing human heart." *N Engl J Med.* 1997; 336:1131–1141.
51. Cheng W, Li B, Kajstura J, Li P, Wolin MS. „Stretch-induced programmed myocyte cell death." *J Clin Invest.* 1995; 96:2247–2259.
52. Leri A, Claudio PP, Li Q. "Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-toBax protein ratio in the cell." *J Clin Invest.* 1998; 101: 1326–13.
53. Krown KA, Page MT, Nguyen C. "Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death." *J Clin Invest.* 1996; 98:2854–2865.
54. Mconraads V, Mbosmans J, Jvrints C. "Chronic heart failure: an example of a systemic chronic inflammatory disease resulting in cachexia." *Int J Cardiol.*, 2002 Sep;85(1): 33-49.
55. Thomas CV, Coker ML, Zellner JL. "Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage heart failure." *Circulation.* 1998; 97:1708–1715.

56. Tyagi SC, Kumar S, Voelker DJ. "Differential gene expression of extracellular matrix components in dilated cardiomyopathy." *J Cell Biochem.* 1996; 63:185–198.
57. Tyagi SC, Campbell SE, Reddy HK. "Matrix metalloproteinase activity expression in infarcted, noninfarcted and dilated cardiomyopathic human hearts." *Mol Cell Biochem.* 1996; 155: 13–21.
58. Li YY, Feldman AM, Sun Y. "Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart." *Circulation.* 1998; 98:1728 –1734.
59. Weber KT. " Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. " *Circulation.* 1997; 96:4065– 4082.
60. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. "Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors." *Cardiovasc Res.* 1993; 27:341–348.
61. Weber KT, Sun Y, Guarda E. "Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. " *Hypertension.* 1994; 23:869–877.
62. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. "Medical management of advanced heart failure." *JAMA.* 2002; 287:628–640.
63. Ungvari Z, Gupte SA, Recchia FA. "Role of oxidative-nitrosative stress and downstream pathways in various forms of cardiomyopathy and heart failure." *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3: 221–9.
64. Seddon M, Yee H Looi, Ajay M Shah. "Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure." *Heart* 2007 93: 903-907.
65. David J. Grieve, Ajay M. Shah. "Oxidative stress in heart failure More than just damage." *European Heart Journal.* 2003. 24, 2161-2163.
66. Heymes C, Bendall JK, Ratajczak P. "Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. " *J Am Coll Cardiol,* 2003: p.41:2164–2171.

67. Dhalla AK, Hill MF, Singal PK. "Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure." *J Am Coll Cardiol.* 1996; p.28:506–514.
68. Finkel T. "Signal transduction by reactive oxygen species in non-phagocytic cells." *J leukoc Biol* 1999; 65:337-40.
69. Wioletta Szczurek, Bożena Szyguła-Jurkiewicz. "Oxidative stress and inflammatory markers – the future of heart failure diagnostics?" *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* , 2015: p.12 (2): 145-149.
70. Octavia Y, Brunner-La Rocca HP, Moens AL. "NADPH oxidase-dependent oxidative stress in the failing heart: From pathogenic roles to therapeutic approach. " *Free Radic Biol Med.* 2012: 52:291–297.
71. Murdoch CE, Grieve DJ, Cave AC. "NADPH oxidase and heart failure." *Curr Opin Pharmacol.* 2006: p.6:148–153.
72. Giordano FJ. "Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure." *J Clin Invest.* 2005: p. 115:500–508.
73. Maack C, Böhm M. "Targeting mitochondrial oxidative stress in heart failure throttling the afterburner." *J Am Coll Cardiol*, 2011: p. 58:83–86.
74. Díaz-Vélez CR, García-Castiñeiras S, Mendoza-Ramos E. "Increased malondialdehyde in peripheral blood of patients with congestive heart failure." *Am Heart J.* 1996: p.131:146–152.
75. Berezin A.E. "Circulating biomarkers in heart failure: diagnostic and prognostic importance." *Journal of Laboratory and Precision Medicine.* 3:36. 2018.
76. Biomarkers Definitions Working Group. "Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. " *Clin Pharmacol Ther*, 2001;69: 89 –95.

77. Mouhieddine TH, Leeanna E.H, Mirna Sabra. "CNS Trauma Biomarkers and Surrogate Endpoints Pipeline from Bench to Bedside: A Translational Perspective." Francis, 2015.
78. Ravi Dhingra, Ramachandran S. "Biomarkers in Cardiovascular Disease:Statistical Assessment and Section on Key Novel Heart Failure Biomarkers. " Trends Cardiovasc Med. 2017 February ; 27(2): 123–133.
79. Berezin AE. "Contemporary approaches of biological markers in heart failure." Germany, 2017.
80. Richards A.M. "New Biomarkers in Heart Failure: Applications in Diagnosis, Prognosis and Guidance of Therapy. " Rev Esp Cardiol., 2010; 63:635-9 - Vol. 63 .
81. Richards AM. "What we may expect from biomarkers in Heart Failure." Heart Fail Clin., 2009; 5:463-70.
82. Levine B, Kalman J, Mayer L. "Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure." N Engl J Med, 1990; 223:236-41.
83. Anker SD, von Haehling S. "Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview." Heart , 2004; 90:464-70.
84. Spinale FG, Coker ML, Krombach SR. "Matrix metalloproteinase inhibition during the development of congestive heart failure: effects on left ventricular dimensions and function." Circ Res.1999; 85:364-76.
85. Agner K. "Verboperoxidase. A ferment isolated from leucocytes." Acta Chem Scand, 1941; 2(8):1-62.
86. Stankovic S, Majkic-Singh N. "Myeloperoxidase: new roles for an old molecule." J Med Biochem , 30: 230–236, 2011.

87. Amjad A. Khan, Mohammad A. Alsahli, Arshad H. Rahmani. "Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Its Recent Biochemical and Pathological Perspectives." 2018.
88. Weiss S.J. "Tissue destruction by neutrophils." *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 365–376.
89. Chen Y, Hashiguchi N, Yip L et al. "Hypertonic saline enhances neutrophil elastase release through activation of P2 and A3 receptors." *Am. J. Physiol.* 2006; 290, C1051–C1059.
90. Lacy P. "Mechanism of degranulation in neutrophils." *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2006, 2, 98–108.
91. Naegelen N, Beaume N, Plançon S. "Regulation of neutrophil degranulation and cytokine secretion: A novel model approach based on linear fitting." *J. Immunol. Res.*, 2015.
92. Klebanoff S.J. "Myeloperoxidase: Friend and foe." *J. Leukoc. Biol.* 2005,77,598– 625.
93. Yamaguchi R, Kawata J, Yamamoto T. "Mechanism of interferon- γ production by monocytes stimulated with myeloperoxidase and neutrophil extracellular traps." *Blood Cells Mol. Dis.* 2015, 55, 127–133.
94. Segal A.W. "How neutrophils kill microbes." *Annu. Rev. Immunol.* , 2005, 23, 197–223.
95. Panasenko O.M, Gorudko I.V, Sokolov A.V. "Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems." *Biochemistry.* 2013, 78, 1466–1489.
96. Agner K. "Detoxicating effect of verdoperoxidase on toxins." *Nature* 159, 271–272, 1947.
97. Agner K. "Studies on peroxidative detoxification of purified diphtheria toxin." *J. Exp. Med.* 92, 337–347,1950 .

98. Lanza F, Musto P, Franze D. "Hereditary myeloperoxidase deficiency syndrome: clinical and haematological data of 10 cases." *Recenti Prog. Med.* 76, 71–78.1985.
99. Lanza F, Fietta A, Spisani S. "Does a relationship exist between neutrophil myeloperoxidase deficiency and the occurrence of neoplasms?" *Clin. Lab. Immunol.* 22, 175–180. 1987.
100. Lanza F. "Clinical manifestation of myeloperoxidase deficiency." *J. Mol. Med.* 76, 676– 681. 1998.
101. Lanza F, Giuliani A. L, Amelotti F. " Depressed neutrophil-mediated tumor cell cytotoxicity in subjects affected by hereditary myeloperoxidase deficiency and secondary neoplasia." *Haematologica* 73, 355–35, 1988.
102. Malle E, Buch T, Grone HJ. "Myeloperoxidase in kidney disease." *Kidney Int.* 2003; 64:1956 –1967.
103. Johnson R. J, Lovett D, Lehrer R.I. "Role of oxidants and proteases in glomerular injury." *Kidney Int.* 45, 352–359.1994.
104. Johnson K.J, Fantone J. C, Kaplan J. " In vivo damage of rat lungs by oxygen metabolites." *J. Clin. Invest.* 67, 983–993. 1981.
105. Nagra R. M, Becher B, Tourtellotte W. W. "Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis." *J. Neuroimmunol.* 78. 1997.
106. Reynolds W.F, Rhees J, Maciejewski D. " Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender-specific risk for Alzheimer's disease." *Exp. Neurol.* 155, 31–41. 1999.
107. Wu D.C, Teismann P, Tieu K, Vila M. "NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 6145–6150. 2003.

108. Michowitz Y, Kisil S, Guzner-Gur H. "Usefulness of Serum Myeloperoxidase in Prediction of Mortality in Patients with Severe Heart Failure." *IMAJ*. Vol 10., 2008.
109. McMurray JJ, Pfeffer MA. "The year in heart failure." *J Am Coll Cardiol* , 2004; 44:2398–405.
110. Amir O, Paz H, Ammar R. "Usefulness and predictive value of circulating NT-proBNP levels to stratify patients for referral and priority treatment in a specialized outpatient heart failure center." *IMAJ* , 2008; 10:109–12.
111. Garty M, Shotan A, Gottlieb S, et al. "The management, early and one year outcome in hospitalized patients with heart failure: a national Heart Failure Survey in Israel – HFSIS 2003." *IMAJ* , 2007; 9:227–33.
112. Ahmad T, Fiuzat M, Pencina MJ. "Charting a roadmap for heart failure biomarker studies." *JACC Heart Fail.*, 2014; 2:477–488.
113. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. "Emerging biomarkers in heart failure." *Clin Chem.* , 2012; 58:127–138.
114. Braunwald E. "Heart failure." *ACC Heart Fail.* 2013;1:1–20.
115. Nasrien E. Ibrahim, Hanna K. "Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure Clinical Trials." *Circ Heart Fail.* 2016;9:e002598.
116. Podrez EA, Schmidt D, Hoff HF. "Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro." *J Clin Invest*, 1999; 103:1547–60.
117. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. "Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7): a mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase." *J Biol Chem*, 2001; 276:41279–87.

118. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F. "Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain." *N Engl J Med* , 2003; 349:1595–604.
119. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, et al. "Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans." *Circulation* , 2004; 110:1134–9.
120. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML. "Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase." *Science* , 2002; 296:2391–4.127.
121. Baldus S, Eiserich JP, Mani A. "Endothelial transcytosis of myeloperoxidase confers specificity to vascular ECM proteins as targets of tyrosine nitration." *J Clin Invest* , 2001;108:1759–70.
122. Askari AT, Brennan ML, Zhou X, et al. "Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction." *J Exp Med.*, 2003; 197(5):615–624.
123. Vasilyev N, Williams T, Brennan ML, et al. "Myeloperoxidase-generated oxidants modulate left ventricular remodeling but not infarct size after myocardial infarction." *Circulation*, 2005;112: 2812–20.
124. George J, Wexler D, Roth A, et al. "Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure." *Eur J Heart Fail* , 2006;8:58–62.136.
125. Baldus S, Heitzer T, Eiserich JP, et al. "Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion." *Free Radic Biol Med.*, 2004; 37(6):902–911.
126. Rudolph V, Rudolph TK, Hennings JC, et al. " Activation of polymorphonuclear neutrophils in patients with impaired left ventricular function." *Free Radic Biol Med.*2007; 43(8):1189–1196.

127. Sinning C, Schnabel R, Peacock WF. "Up-and-coming markers: myeloperoxidase, a novel biomarker test for heart failure and acute coronary syndrome application?" *Congest Heart Fail.*, 2008 Jul-Aug;14(4 Suppl 1):46-8.
128. Tang WH, Brennan ML, Philip K, et al. "Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure. " *Am J Cardiol.* 2006; 98(6):796–799.
129. Cameron VA, Mocatta TJ, Pilbrow AP, et al. "Angiotensin type-1 receptor A1166C gene polymorphism correlates with oxidative stress levels in human heart failure." *Hypertension*, 2006; 47(6):1155–1161.
130. Baldus S, Rudolph V, Roiss M, et al. "Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase." *Circulation*, 2006; 113(15):1871–1878 .
131. Coculescu B.I, Dinc G.V. "Myeloperoxidase, a possible biomarker for the early diagnosis of cardiac diastolic dysfunction with preserved ejection fraction." *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2018, vol. 33. no. 1, 1292–1298.
132. Manole G. *Clinical physiology*. Vol. 2. Bucharest (Romania): National Company Printers, Coresi S.A. Publishing; 2007. [In Romanian].
133. Villars PS, Hamlin SK, Shaw AD, Kanusky JT. "Role of diastole in left ventricular function, I: biochemical and biomechanical events." *Am J Crit Care* , 2004; 13:394–403.
134. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, et al. "Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. " *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:1793–800.
135. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. "N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure ." *Eur Heart J.* 2003. 24:1735–43.

136. Tang W.H, Tong W, Troughton R.W. "Prognostic Value and Echocardiographic Determinants of Plasma Myeloperoxidase Levels in Chronic Heart Failure." *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 49, No. 24 .2007.
137. De Denus S, White M, Tardif JC, et al. "Temporal increases in subclinical levels of inflammation are associated with adverse clinical outcomes in patients with left ventricular dysfunction." *J Card Fail* , 2006; 12:353–9.
138. Shehab AM, MacFadyen RJ, McLaren M. "Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study." *Heart*, 2004; 90:1263–8.118.
139. Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B. "Increased chemiluminescence of polymorphonuclear leucocytes in dogs with volume overload heart failure." *Br J Exp Pathol*, 1989; 70:463–8.
140. Prasad K, Kalra J, Massey KL, Bharadwaj B. "Increased production of oxygen free radicals by polymorphonuclear leukocytes in heart failure due to aortic stenosis." *Angiology*, 1989; 40:472–8.
141. Reichlin T, Thenral Socrates, Patrick Egli. "Use of Myeloperoxidase for Risk Stratification in Acute Heart Failure." *Clinical Chemistry* 56:6. 944–951, 2010.
142. Garakyaraghi M, Mahshid Givi, Masoumeh Sadeghi. "Serum Myeloperoxidase Level in Patients with Chronic Heart Failure." *Iranian Heart Journal*, 2015; 16(1):20-25.
143. Yu Shengbo. "The prognostic value of right ventricular end-diastolic diameter in patients with chronic systolic heart failure." *Heart jnl*, 10.1136. 2011: 300867.624.
144. Melenovsky V, Hwang S, Lin G. "Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction." *Eur Heart J*, 2014 : Dec 21;35(48):3452-62.
145. Tang WH, Shrestha K, Troughton RW. "Integrating plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase for risk prediction in chronic systolic heart failure." *Congest Heart Fail*. 2011 : May-Jun;17(3):105-9.

146. Anker SD, Coats AJ. "Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation." *Chest* , 1999 Mar: 115(3):836-47.
147. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J. "Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure." *Eur Heart J*. 2016 Jun: 37(21):1684-91.
148. Valentova M, von Haehling S, Krause C. "Cardiac cachexia is associated with right ventricular failure and liver dysfunction." *Int J Cardiol*. 2013 : 169(3):219-24.
149. Luke JN, Schmidt DF, Ritte R. "Nutritional predictors of chronic disease in a Central Australian Aboriginal cohort: A multi-mixture modelling analysis." *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.2016 Feb: 26(2):162-8.
150. Kamyar Kalantar-Zadeh, Stefan D Anker, Tamara B Horwich. "Nutritional and Anti-Inflammatory Interventions in Chronic Heart Failure." *Am J Cardiol*. 2008 June 02: 101(11A): 89E–103E.
151. Cabassi A, Maurizio S.B., Tedeschi S. "Myeloperoxidase-Related Chlorination Activity Is Positively Associated with Circulating Ceruloplasmin in Chronic Heart Failure Patients: Relationship with Neurohormonal, Inflammatory, and Nutritional Parameters." *BioMed Research International*, 2015: Article ID 691693, 10 pages.
152. Oreopoulos A1, Padwal R, Kalantar-Zadeh K. "Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis." *Am Heart J*, 2008 Jul; 156(1):13-22.
153. Giovannini S, Onder G, Leeuwenburgh C. "Myeloperoxidase levels and mortality in frail community-living elderly individuals." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 2010 Apr: 65(4):369-76.
154. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML et al. "Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease." *J Clin Invest*, 2004: 114:529–541.

155. Zheng L, Settle M, Brubaker G et al. "Localization of nitration and chlorination sites on apolipoprotein A-I catalyzed by myeloperoxidase in human atheroma and associated oxidative impairment in ABCA1-dependent cholesterol efflux from macrophages." *J Biol Chem.* 2005; 280:38–47.
156. González Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ. "The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment." *Nutr Hosp,* 2011 May-Jun; 26(3):594-601.

დანართები

დანართი №1.

პაციენტი: _____ ასაკი: _____ სქესი: _____

ID: _____

კვლევაში ჩართვის თარიღი: _____

ინტერვიუს თარიღი: _____

დიაგნოზი (კვლევაში ჩართვის დროს) _____

ინტერვიუერი: 1. პაციენტი 2. ოჯახის წევრი _____

სიკვდილობა:

1. თარიღი _____

2. სად: ა) სახლი, უცარი სიკვდილი, სხვა _____

ბ) კლინიკა

3. ინტერვენცია: ა) კი ბ) არა

4. გარდაცვალების მიზეზი (დიაგნოზი) _____

5. იღებდა თუ არა მედიკამენტებს:

ა) კი _____

ბ) არა

6. მაქსიმალური არტერიული წნევის ციფრები _____

7. მწველი: ა) კი ბ) არა

8. მემკვიდრეობა _____

შემთხვევის არმქონე:

1. დასჭირდა ჰოსპიტალიზაცია:

ა) კი. რამდენჯერ _____

როდის _____

ჰოსპიტალიზაცია გეგმიური გადაუდებელი

ჩივილები _____

ბ) არა

2. მედიკამენტოზურ მკურნალობა:

ა) კი _____

ბ) არა

3. დასჭირდა ინტერვენცია

ა) კი. როდის _____

რა სახის _____

ბ) არა

4. ამჟამინდელი მდგომარეობა:

ჩივილები _____

5. ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობა

✓ ჩივილები არ აქვს ჩვეულ ფიზიკურ დატვირთვა

✓ ჩივილები აქვს ჩვეულ ფიზიკურ დატვირთვაზე

✓ ჩივილები აქვს მცირე ფიზიკურ დატვირთვაზე

✓ ჩივილები აქვს მოსვენებულ მდგომარეობაში

6. მაქსიმალური არტერიული წნევის ციფრები_____

7. მწველი: ა) კი ბ) არა

8. იმყოფება ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ: ა) კი ბ) არა

9. ბოლო ვიზიტი ექიმთან : _____

10. სხვა _____
