

თბილისის ივ.ჯავახიშვილის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მაია ჩიგოგიძე

**კორონარული კოლატერალური ცირკულაციის პრედიქტორები გულის  
იშემიური დაავადების მწვავე მიმდინარეობის დროს**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

ხელმძღვანელები: პროფესორი ნინო შარაშიძე  
პროფესორი ზურაბ ფაღავა

თბილისი  
2023

## შესავალი

### აქტუალობა

კორონარული კოლატერალური ცირკულაცია(კვც) კორონარული არტერიების დაავადების დროს წარმოადგენს სისხლის მიმოქცევის ალტერნატიულ საშუალებას მიოკარდის იშემიურ რეგიონში (Celik T. et al., 2010, Stoller M. et al., 2015). თუმცა, კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის განვითარების მექანიზმები კვლავ საკვლევიან.

ანგიოგენეზი და არტერიოგენეზი განიხილება იშემიის დროს მიოკარდიუმის სიცოცხლისუნარიანობის შესანარჩუნებელ ენდოგენურ მექანიზმებად, ხოლო კორონარული კოლატერალების არსებობა კორონარული არტერიის დაავადების მქონე პაციენტებში გრძელვადიანი სიცოცხლის უნარიანობის ერთ-ერთი პრედიქტორია (Spadaccio C. et al.,2022).

არტერიული ქსელების სტრუქტურის ოპტიმიზირება უზრუნველყოფს ეფექტური ნაკადის მიწოდება მეტაბოლურად აქტიურ ქსოვილებში. ნაკადის მიწოდების ოპტიმიზაცია უწყვეტი პროცესია, რომელიც მოიცავს მიკროცირკულაციის სტრუქტურისა და ფუნქციის სინქრონიზაციას (Kogame N. et al., 2020).

მრავალი წლის განმავლობაში ფიქრობდნენ, რომ კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის განვითარების ერთადერთი საფუძველი იყო იშემია. თუმცა კვლევებმა ვერ დაამტკიცა აღნიშნული ფაქტი (Meier P et al., 2013). კორონარული კოლატერალები აღმოჩენილია ინდივიდებში, კორონარული არტერიული დაავადების-ის გარეშეც (ე.წ. ნატიური კოლატერალები). კორონარული კოლატერალების (CC) განვითარება ავლენს ინდივიდუალურ ცვალებადობას. შემოვლითი არტერიული კავშირების ფორმირება იწყება ემბრიონულ პერიოდში და ძირითადად განპირობებულია გენეტიკური ფაქტორებით (Faber JE et al., Wang S et al., 2010), სტრუქტურულად კორონარული კოლატერალები ნანახი იქნა ახალდაბადებულთა 80%-ში. კორონარულ ცირკულაციას გააჩნია ანასტომოზების ქსელი კორონარული არტერიების დაავადების არ არსებობის პირობებშიც, საჭიროების შემთხვევაში ისინი გადაიქცევიან კორონარულ კოლატერალებად და შეუძლიათ მიოკარდიუმის იშემიის პრევენცია ხანმოკლე კორონარული ოკლუზიისას ინდივიდების 1/4-ში (Seiler C.2010). სიცოცხლის შემდგომ პერიოდში მნიშვნელოვანი როლი შესაძლებელია ჰქონდეთ სხვა ფიზიოლოგიურ ფაქტორებს, როგორცაა გულისცემის სიხშირე და არტერიული წნევა (De Marchi SF,2014). ნაჩვენებია ხილული კორონარული კოლატერალების 39%-მდე გავრცელება კად-ისგან თავისუფალ პოპულაციაში (Chu A.A. et al., 2019, Schaper W et al., 2012).

კლინიკური კვლევებით აღწერილია მრავალი დამოუკიდებელი ანგიოგრაფიული და კლინიკური ფაქტორის ვარიაბელობა, რომელიც კორელაციაშია კოლატერალური ქსელის განვითარების ხარისხთან. ჯანმრთელ ინდივიდებში კორონარული კოლატერული ცირკულაციის ინტენსივობა კორელირებს ჰიპერტენზიასა და მოსვენების გულისცემის სიხშირესთან. განსხვავებული მონაცემებია პაციენტებში კორონარული არტერიების დაავადების სიმძიმესა და კორონარული სტენოზის ხარისხს, ანგიური ტკივილის ხანგრძლივობასა და ხანდაზმულობას, სისხლძარღვის პროქსიმალური დაზიანების ლოკალიზაციასა და ხანგრძლივ ოკლუზიას შორის (Le Noble F. et al., 2022). ცნობილია, რომ კოლატერალების გამართული ფუნქციონირება ასოცირებულია გულისცემის დაბალ სიხშირესთან და არტერიული ჰიპერტენზიის არ არსებობასთან. კორონარული არტერიების დაავადების განვითარებასთან ერთად კოლატერალების განვითარება განაპირობებს იშემიის პრევენციას პაციენტების 1/3-ში, ხოლო ფუნქციურად კარგად განვითარებული კორონარული კოლატერალები აღნიშნულ პაციენტებში ამცირებენ სიკვდილობას (Schirmer SH et al. 2008).

ჩვეულებრივ, კარგი განვლადობის ეპიკარდიულ არტერიაში კოლატერალების მეშვეობით სისხლის ნაკადი მინიმალურია ან წულის ტოლია. რიგი კვლევების მიხედვით კორონარული არტერიის სტენოზი და ოკლუზია არის კორონარული კოლატერალური ზრდის/რემოდელირების დომინანტური ტრიგერი (Kalkan ME et al., 2014, Rentrop KP et al. 1988, Reto BM et al., 2019; Zhonghua L, et al., 2012). არტერიოგენეზი ანუ უკვე ჩამოყალიბებული ანასტომოზების რემოდელირება/რეკრუტირება კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის განვითარების წამყვანი მექანიზმია სტაბილური კორონარული არტერიების დაავადების დროს (Seiler C, 2013). კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის ძირითადი წყარო მწვავე იშემიის პირობებშიც წინასწარ ჩამოყალიბებული კოლატერალების მობილიზებას უკავშირდება. თუმცა, მწვავე იშემია ასევე დაკავშირებულია ანგიოგენეზთან – ახალი კაპილარული ცირკულაციის წარმოქმნასთან იშემიის ზონის გარშემო (Nacar A.B. et al., 2014). საინტერესოა, რომ ერთის მხრივ კორონარული კოლატერალების განვითარება ასახავს კორონარული არტერიული დაავადების სიმძიმეს, ხოლო მეორე მხრივ, განვითარებულ კოლატერალების ქსელს, როგორც სისხლის მიწოდების ალტერნატიულ წყაროს, აქვს დამცავი ეფექტი იშემიის დროს საფრთხის ქვეშ მყოფ მიოკარდთან მიმართებაში. მოიპოვება კვლევები კორონარული კოლატერალური ცირკულაციის პროგნოზულ როლთან დაკავშირებით მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს (Alsanjari O. et al. 2018, Cui K, et al., 2018; Elias J et al., 2017, Şen Ö, et al. 2017). გამოვლინდა კორონარულია კოლატერალური ცირკულაციის პრევენციული როლი კარდიოგენური შოკის და მარცხენა პარკუჭის

ანევრიზმის განვითარებისათვის მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტებში( Seiler C.et al. 2013). არსებობს ფაქტორები,(გარდა წნევის გრადიენტისა, დაზიანებულ სისხლძარღვებთან დამაკავშირებელი ძირითადი კოლატერალების გასწვრივ), რომლებმაც შეიძლება ხელი შეუწყოს კოლატერალური ქსელის რემოდელირებასა და განვითარებას. ვარაუდობენ, რომ კოლატერალური სისხლის მომოქცევის განვითარების პრედიქტორთა შორის მნიშვნელოვანია პერიფერიული სისხლის ზოგიერთი მაჩვენებელი, კერძოდ: ეოზინოფილების კონცენტრაცია პერიფერიულ სისხლში და ნეიტროფილ ლიმფოციტის ფარდობა(N/L Ratio) (S Werner G.2014 et al.), ანთებითი მედიატორების გამოყოფა, ზრდის ფაქტორები: სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი,  $\beta$ - [TGF- $\beta$ ], ქემოკინები( Stoller M,2014). ლიმფოციტები ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს მიოკარდიუმის რემოდელირების პროცესში ანთების დროს მაგალითად, CD4+ T მარეგულირებელი უჯრედები წარმოადგენს სპეციალურ ანთების საწინააღმდეგო იმუნური მარეგულირებელი ლიმფოციტების ქვეჯგუფს, რომელიც წარმოიქმნება თიმუსში და ძალიან გამდიდრებულია T უჯრედებისთვის აუტოანტიგენის სპეციფიკურობით (Stoller M,2014 et al.). T უჯრედები აუცილებელია პროანგიოგენური მაკროფაგებისა და კოლატერალური არტერიების ფორმირებისთვის (Tang T.T. et al., 2014, Yan X.,2013 et al.). ფაქტორებმა, რომლებიც გავლენას ახდენენ კორონარული კოლატერალების ფორმირებაზე, შეიძლება შეასრულონ პრედიქტორების როლი მწვავე და ქრონიკული კორონარული არტერიების დაავადების მქონე პაციენტებში დაავადების შემდგომ პროგნოზირებაში (Chen C. et al.). CAD-ით დაავადებულ პაციენტში კოლატერალური კორონარული ცირკულაციის დეტერმინანტები მრავალფაქტორულია (Chen C,2018, et al.; Xing Z,2018). რიგი კვლევების მიხედვით კარგი კოლატერალების მქონე პაციენტები იყვნენ უფრო ახალგაზრდა ასაკის (63.1 - 65.1 წლის,  $p < 0.05$ ), ჰქონდათ უფრო ხანგრძლივი იშემიის პერიოდი (628.5- 433.1 წთ,  $p < 0.0001$ ) და უფრო მეტად გამოხატული არტერიის ქრონიკული ტოტალური ოკლუზია, რაც არ იყო დაკავშირებული მიოკარდიუმის ინფარქტთან.

(Meier P. at al.) მიხედვით კოლატერალების არსებობა ასოცირებული იყო მარცხენა პარკუჭის ნორმალურ ან ზომიერად დაქვეითებულ განდევნის ფრაქციასთან (83.5% წინააღმდეგ 63.2%,  $p < 0.0001$ ) და დაბალ ჰოსპიტალურ სიკვდილიანობასთან (2.1% 7.6% წინააღმდეგ 7.6%,  $p < 0.0001$ )( Nelson G.I.et al.).

ზემოხსენებულიდან გამომდინარე დღემდე აქტუალური რჩება მიოკარდიუმის იშემიის მწვავე გამოვლინების მქონე პაციენტებში კორონარული კოლატერალური ცირკულაციის განვითარებასთან დაკავშირებული ფაქტორების კვლევა.

წარმოდგენილი კვლევის მიზანია კორონარული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის განვითარების პრედიქტორების გამოვლენა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს.

### **კვლევის ამოცანები:**

1. კორონარული კოლატერალების განვითარების შეფასება გულის იშემიური დაავადების მწვავე მიმდინარეობის დროს Rentrop-ის კლასიფიკაციის მიხედვით
2. კორონარული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის გენდერული განსხვავებების დადგენა კორონარული დაავადების მწვავე მიმდინარეობის დროს.
3. დემოგრაფიულ-კლინიკურ მახასიათებლებსა და კორონარულ კოლატერალურ სისხლის მიმოქცევას შორის კავშირის შესწავლა.
4. კორელაციური კავშირის განსაზღვრა კორონარული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევასა და კორონარული დაზიანების ანატომიურ თავისებურებებს შორის მწვავე კორონარული სინდრომის დროს.
5. კავშირის დადგენა პერიფერიული სისხლის კომპონენტებსა და კორონარული კოლატერალების განვითარებას შორის მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტებში

### **სამეცნიერო სიახლე:**

პირველად ქართულ პოპულაციაში დადგინდა:

- კორონარული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის გენდერული თავისებურებები მწვავე კორონარული სინდრომის დროს
- დადგინდა კავშირი პერიფერიული სისხლის კომპონენტებსა და კორონარული კოლატერალების განვითარებას შორის; შეფასდა პერიფერიული სისხლის ინდექსების სადიაგნოსტიკო მგრძობელობა, სპეციფიურობა და პროგნოზული ღირებულება, კორონარული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის შესაფასებლად მწვავე კორონარული სინდრომის დროს.

- გამოვლინდა კორონარული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის განვითარების განამაპირობებელი რიგი პროგნოზული ფაქტორები მწვავე კორონარული სინდრომის დროს.

### **პრაქტიკული ღირებულება:**

შრომის შედეგების საფუძველზე დამყარებული პრაქტიკული რეკომენდაციები გამოყენებული იქნება კოლატერული სისხლის მიმოქცევის პროგნოზირებისათვის.

### **პუბლიკაციები და აპრობაცია:**

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო ნაშრომი, მათ შორის საერთაშორისო რეცენზირებად, რეფერირებად, იმპაქტ ფაქტორიან ჟურნალებში

### **სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა**

ნაშრომში წარმოდგენილია 131 გვერდზე და შედგება შემდეგი ნაწილებისაგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, საკუთარი კვლევის შედეგები, მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები. გამოყენებული ლიტერატურის სია, რომელიც მოიცავს 198 წყაროს. შედეგები ასახულია 18 დიაგრამასა და 21 ცხრილში.

კვლევა ჩატარდა 27-დან 94-წლამდე(64.7+11.48) ასაკის 673 პაციენტს, რომლებიც მკურნალობლენ 2014-წლის 28 იანვრიდან 2017წლის 28 ინავრამდე ქ თბილისში, შპს „სამგორი -მედის“---- კლინიკაში, გულის იშემიური დაავადების დიაგნოზით. მათ შორის 236 ქალი და და 437 მამაკაცი.

**ჩართვის კრიტერიუმები:** პაციენტები გულის მწვავე კორონარული დაავადებით. (STEMI, NSTEMI და არასტაბილური სტენოკარდია), ინფორმირებული თხნობა კვლევაში ჩართვაზე

**გამორიცხვის კრიტერიუმები:** ქრონიკული სისტემური და ონკოლოგიური დაავადებები.

**გამოკვლევის მეთოდები:** ანამნეზი, კორონაროანგიოგრაფია, სისხლის კლინიკურ-ლაბორატორიული და ბიოქიმიური გამოკვლევა. რომელიც სრულდებოდა შემდეგ აპარატურაზე:

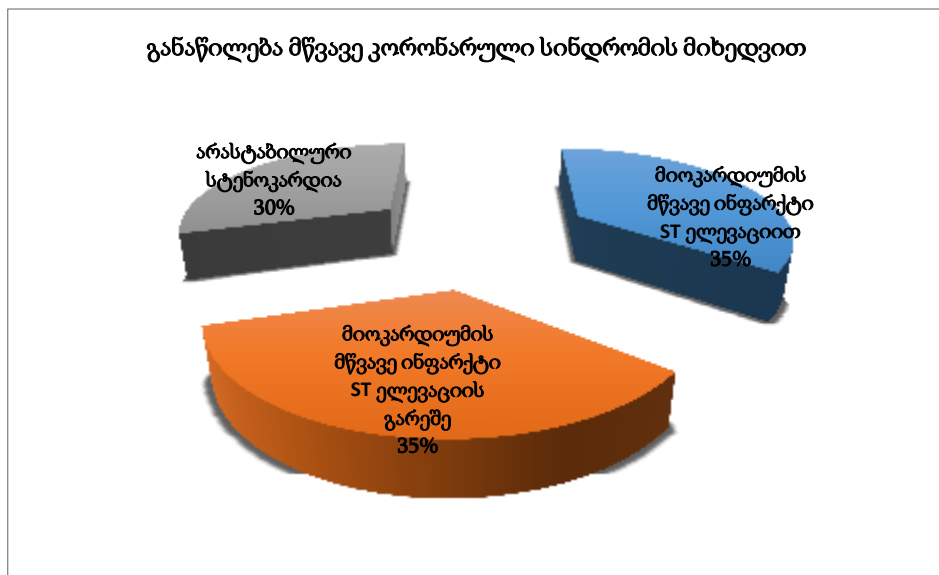
სისხლის საერთო- HumaCount 30. ტროპონინი i-STAT1. კრეატინინი mindray BA-88A.

კოლატერალური ცირკულაციის განსაზღვრა ხდებოდა რენტროპის კლასიფიკაციის მიხედვით. პაციენტები განაწილებულ იქნა ორ ჯგუფად: პირველ ჯგუფში მოხვდა პირობითად ცუდი კოლატერალების მქონე პაციენტები, რენტროპი 0-1 კლასიფიკაციით (456 პაციენტი), ხოლო მეორე ჯგუფში - პაციენტები კარგი კოლატერალებით რენტროპი 2-3 კლასიფიკაციით (217 პაციენტი). ორივე ჯგუფში შევისწავლეთ: პერიფერიული სისხლის კომპონენტების და ბიოქიმიური მახასიათებლების საშუალო მნიშვნელობები. აგრეთვე - სქესი, ასაკი, კარდიოვასკულური რისკფაქტორები მწვავე საკუთრივ კორონარული დაავადების მიმდინარეობა – კორონარული სინდრომი, სტაბილური სტენოკარდია, გადატანილი კარდიოლოგიური ჩარევები, თანმხლები დაავადებები, ანგიოგრაფიული მახასიათებლები, მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქცია, რეგიონული კუმშვადობა და დიასტოლური ფუნქცია;

**სტატისტიკური ანალიზი:** რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის ვსაზღვრავდით საშუალოს და საშუალო კვადრატულ გადახრას, ხარისხობრივი მაჩვენებლებისათვის სიხშირეს და %-ს. სარწმუნო განსხვავებას რაოდენობრივი მაჩვენებლებისათვის ვსაზღვრავდით სტუდენტის t კრიტერიუმით დამოუკიდებელი მაჩვენებლებისათვის, ხოლო ხარისხობრივის შემთხვევაში - ფიშერის F კრიტერიუმით. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, როდესაც  $p < 0.05$ . ფარდობითი შანსის გამოსათვლელად გამოვიყენეთ მულტივარიაციული ბინარული ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზი, განვსაზღვრეთ პროგნოზული სისხლის კომპონენტების მგრძნობელობა და სპეციფიურობა ROC ანალიზის საშუალებით. სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS 23-ის გამოყენებით.

#### 4.1.საკუთარი მასალის დახასიათება

ჩვენს მიერ შესწავლილ 673 პაციენტს შორის ასაკი ვარირებდა 27-94 წწ ფარგლებში, საშუალო ასაკი - 64.7+11.5. მწვავე კორონარული სინდრომის მიხედვით პაციენტების განაწილება მოცემულია 4.1.1 დიაგრამაზე.



დიაგრამა 4.1.1

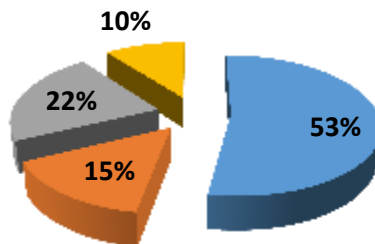
პაციენტთა 35-35%-ს ჰქონდა მძიმე ST-ით და ST-ს გარეშე, 30%-ს არასტაბილური სტენოკარდია.

განაწილება კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის მიხედვით მოცემულია 4.1.2 დიაგრამაზე. პაციენტთა უმრავლესობას (53%) აღმოაჩნდა ცუდად განვითარებული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევა, 15%-ს - rentrop 1, 22%-ს - rentrop 2 , ხოლო 10%-ს - rentrop 3.



## განაწილება რენტროპის მიხედვით

■ rentrop0 ■ rentrop1 ■ rentrop2 ■ rentrop3



დიაგრამა 4.1.2

### 4.2. პაციენტთა მახასიათებლების შეფასება კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის და ასაკის მიხედვით

პაციენტთა მახასიათებლების შეფასება კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის და ასაკის მიხედვით მოცემულია 4.2.1. ცხრილში

ცხრილი 4.2.1. საშუალო ასაკობრივი განაწილება rentrop-ის მიხედვით

კოლატერალები	N	Mean	StD	Min.	Max.	F	P
rentrop 0	355	62.85	12.01	27	92	<b>8.40</b>	<0.0001
rentrop 1	101	64.90	10.79	40	94		
rentrop 2	147	66.84	10.49	41	87		
rentrop 3	70	69.04	9.68	47	87		
Total	673	64.67	11.47	27	94		

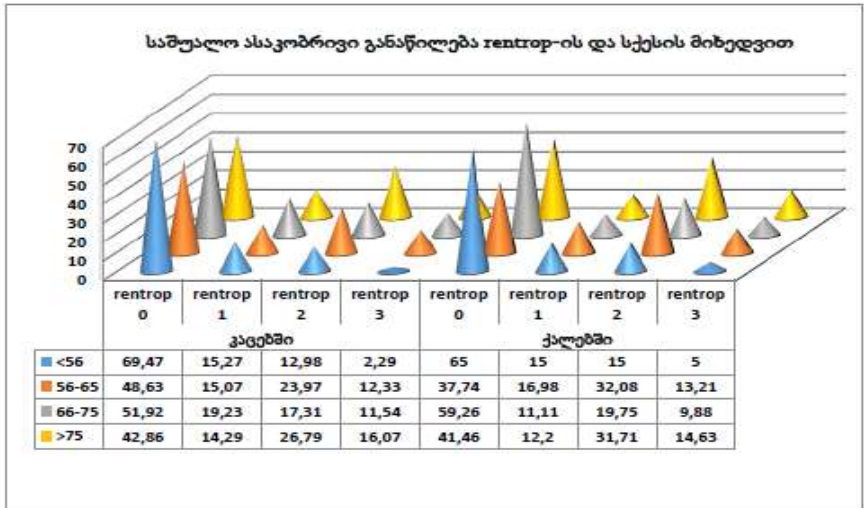
როგორც ცხრილიდან ჩანს, კოლატერალური სისხლის მიმოქცევა უმჯობესდება ასაკთან ერთად.

საშუალო ასაკის პაციენტებში სარწმუნოდ მაღალია rentrop 0-ის სიხშირე.ი. ე.ი., აღნიშნულ ასაკობრივ ჯგუფში ნაკლებად არის განვითარებული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევა.

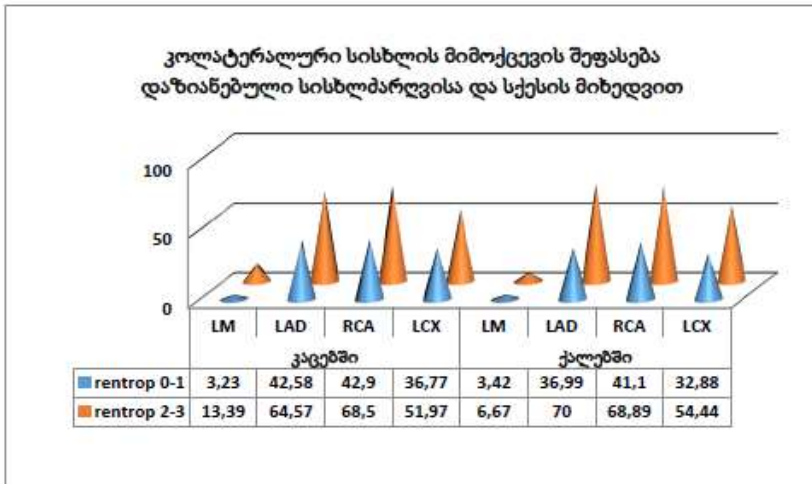
მაღალ ასაკობრივ ჯგუფში ჭარბობს მდედრობითი სქესი , ამავე ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალია ჰიპერტენზიის, STელევაციის გარეშე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის , CABG-ის შემთხვევები. ამასთანავე, როგორც მსუბუქად ასევე მნიშვნელოვნად დაქვეითებული განდევნის ფრაქციის სიხშირე, (45-55%, 35-45%, 35-მდე,) სარწმუნოდ მეტია მაღალ ასაკობრივ ჯგუფებში. მრავალსისხლპარღვოვანი კორონარული დაზიანება უფრო ხშირად ვლინდება ასაკის მატებასთან ერთად. ალკოჰოლის და თამბაქოს მოხმარების სიხშირე სარწმუნოდ ნაკლებია მაღალ ასაკობრივ ჯგუფებში .იგივე ტენდენცია ვლინდება ნორმალურ განდევნის ფრაქციასთან (EF% - 54 > )დაკავშირებით ,

საკვლევ პირებში კორონარული კოლატერალიზაციის ხარისხის ზრდასთან ერთად ( 0-3 მდე) იზრდება - შრატის კრეატინინის დონე , N/L-ის, ეოზინოფილის%-ის, სეგმენტბირთვიანი ნეიტროფილის %-; საერთო ნეიტროფილის % და მცირდება ლიმფოციტების საშუალო პროცენტული მნიშვნელობა.

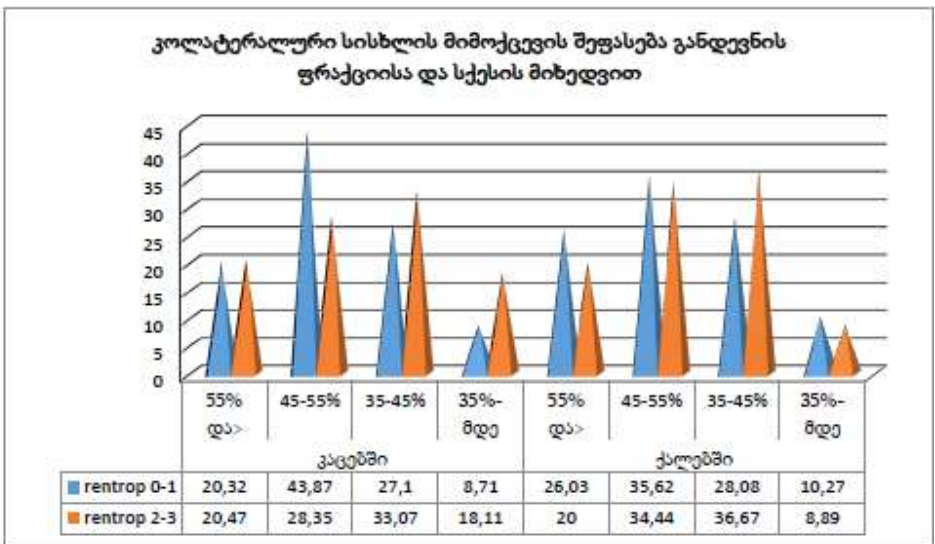
დიაგრამებზე(4.3.1-4.3.4) მოცემულია ქალებისა და მამაკაცების შედარებითი მონაცემები კოლატერული სისხლის მიმოცევის მიხედვით.



დიაგრამა 4.3.1.



დიაგრამა 4.3.2.



დიაგრამა 4.3.3

ამრიგად, მამაკაცებსა და ქალებს შორის კოლატერალური ცირკულაციის პრედიქტორებს შორის გამოვლინდა გარკვეული განსხვავება: კაცებში კარგი კოლატერალური ცირკულაციის დროს ქალებისაგან განსხვავებით მომატებულია შემდეგი ფაქტორების სიხშირე: კორონარული ღეროს

დაზიანება, მკვეთრად დაქვეითებულია განდევნის ფრაქცია( EF -35%-მდე) , დიასტოლური ფუნქციის რესტრიქციული ტიპი, ხოლო ზომიერად დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია( EF> 45-55%) შედარებით იშვიათია.

მამაკაცებისაგან განსხვავებით ქალებში კარგი კოლატერალური ცირკულაციის დროს ხშირია დაინტერესებული არტერიის სტენოზი.

განსხვავებულია კოლატერალური სისხლის მიმოქცევა გენდერულ ჯგუფებში ასაკის მიხედვითაც, მამაკაცებში ე,წ “კარგი “კოლატერალური ცირკულაციის (rentrop3) სიხშირე იზრდება ასაკის მატებასთან ,ხოლო „ ცუდი” (rentrop0) კოლატერალების სიხშირე მცირდება.

ქალებში არ გამოვლინდა სარწმუნო კავშირი კოლატერალიზაციის ხარისხსა და ასაკს შორის ,

#### **4.4. კორელაციები კარდიოვასკულურ რისკ ფაქტორებს, გულის სტრუქტურულ-ფუნქციურ მახასიათებლებსა და კოლატერალურ ცირკულაციასა შორის გენდერული ჯგუფების მიხედვით**

კვლევის შედეგად გამოვლინდნა განსხვავებებმა სქესის მიხედვით გვიბიძგა კოლატერალური ცირკულაციის მახასიათებლებს შორის კავშირები გამოგვეკვლია ცალკ-ცალკე ქალებსა და მამაკაცებს შორის. ცუდი კოლატერალების ჯგუფში დიფერენცირებულად გაანალიზებულია( rentrop0 და rentrop1).

კაცებში -„ცუდ“ კოლატერალებთან (rentrop0) სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს:ნორმული განდევნის ფრაქცია(EF>=55%) , ნორმალური დიასტ.ფუნქცია; ალკოჰოლის და თამბაქოს მოხმარება

-„ცუდ“ კოლატერალებთან ( rentrop0) სარწმუნო უარყოფით კორელაციას ამჟღავნებს: შაქრიანი დიაბეტითან, 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის სტენოკარდიასთან ,გადატანილი მი-თან,კორონარული ღეროს, რომელიმე ძირითადი კორონარული არტერიის და მრავალსისხლძარღვოვანი კორონარული დაზიანებასთან , N/L <2.7

rentrop1-თან სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს მსუბუქად დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია ( EF%>=45-55% )

rentrop1-თან სარწმუნო უარყოფით კორელაციას ამჟღავნებს: არასტაბილური სტენოკარდია; მრავალსისხლძარღვოვანი კორონარული დაზიანება - და ნორმული განდევნის ფრაქცია(EF= 55 %)

ასევე კარგი კოლატერალების ჯგუფში დიფერენცირებულად გაანალიზებულია (rentrop2 და rentrop3)

„კარგ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop2) -თან სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: რომელიმე ძირითადი კორონარული არტერიის სტენოზი, მრავალსისხლმარღვოვანი კორონარული დაზიანება, დამნაშავე სისხლმარღვის (Culprit vessel) სტენოზი .

„კარგ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop3-თან) სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: >5 წელზე ხანგრძლივობის სტენოკარდია, მიოკარდიუმის გადატანილი ინფარქტი, რომელიმე ძირითადი კორონარული არტერიის სტენოზი, მრავალსისხლმარღვოვანი კორონარული დაზიანება, დამნაშავე სისხლმარღვის (Culprit vessel) სტენოზი. ზომიერად დაქვეითებული სისტოლური ფუნქცია (EF=35-45%); ვსევდონორმალური ტიპის დიასტოლური დისფუნქცია; ეოზინოფილების რაოდენობა  $>0.18 \cdot 10^9/ლ$ ; N/L <2.7

„კარგ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop3-თან) სარწმუნო უარყოფით კორელაციას ამჟღავნებს - ნორმალური დიასტოლური ფუნქცია და დიასტოლური ფუნქციის მოშლა-მონოფაზური მრუდით გედნერული ჯგუფების მიხედვით ქალებში „ცუდ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop0-თან) სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: გულის კუნთის ნორმალური სისტოლური (EF $\geq$ 55%) და ნორმალური დიასტოლური ფუნქცია.

„ცუდ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop0-თან) სარწმუნო უარყოფით კორელაციას ამჟღავნებს: შაქრიანი დიაბეტის არსებობა, >5 წელზე ხანგრძლივობის სტენოკარდია, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი, რომელიმე ძირითადი კორონარული არტერიის სტენოზი, მრავალსისხლმარღვოვანი კორონარული დაზიანება, დამნაშავე სისხლმარღვის (Culprit vessel) სტენოზი

„ცუდ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop1-თან) სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: გულის კუნთის მსუბუქად დაქვეითებული სისტოლური ფუნქცია (EF $\geq$ 45- 55%)

„ცუდ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop1-თან) სარწმუნო უარყოფით კორელაციას ამჟღავნებს: არასტაბილური სტენოკარდიის არსებობა, მრავალსისხლმარღვოვანი კორონარული დაზიანება; გულის კუნთის შენახული სისტოლური ფუნქცია (EF $\geq$ 55%) .

„კარგ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop2-თან) სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: 2 ძირითადი კორონარული არტერიის სტენოზი LAD და RCA, დამნაშავე სისხლმარღვის (Culprit vessel) სტენოზი, მრავალსისხლმარღვოვანი კორონარული დაზიანება,

„კარგ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop2-თან) სარწმუნო უაროვით კორელაციას ამჟღავნებს: ნორმალური დიასტოლური ფუნქცია და დიასტოლური დისფუნქცია მონოფაზური მრუდით

„კარგ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან (rentrop3-თან) სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: >5 წელზე ხანგრძლივობის სტენოკარდია, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი, რომელიმე ძირითადი კორონარული არტერიის სტენოზი, მრავალსისხლმარღვოვანი კორონარული დაზიანება, ზომიერად დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია (35-45%); დიასტოლური ფუნქციის მმოშლის ფსევდონორმალური ტიპი; ეოზინოფილების რაოდენობა > 0.18\*10<sup>9</sup>/ლ და N/L < 2.7

„კარგ“ კოლატერალურ ცირკულაციასთან ( rentrop3 -თან ) სარწმუნო უარყოფით კორელაციას ამჟღავნებს: ნორმალური დიასტოლური ფუნქცია და დიასტოლური დისფუნქციის ტიპი მონოფაზური მრუდით

#### 4.5. კორონარული კოლატერალების განვითარების პროგნოზი

კარგი კოლატერალების განვითარების პროგნოზული მახასიათებლები რეგრესიული ანალიზის მიხედვით სქესის გათვალისწინებით მოცემულია 4.5.1. ცხრილში

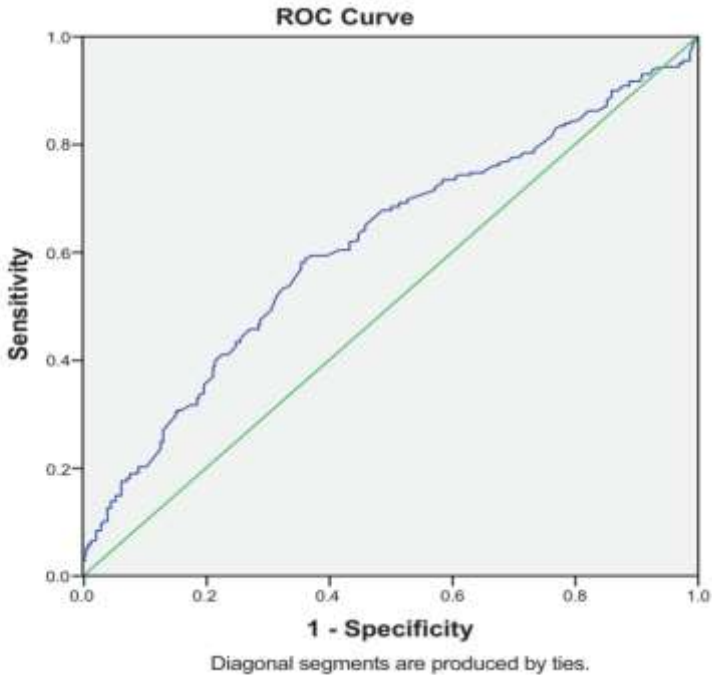
ცხრილი 4.5.1

ფაქტორები	B	S.E.	Wald	p	OR	95% C.I.for OR	
ეოზინოფილები(აბს)	2.85	0.86	11.13	0.0009	17.36	3.25	92.86
N/L(აბს)	-1.00	0.10	108.05	<0.0001	0.37	0.31	0.45
მამრობითი სქესი	-0.81	0.21	14.82	0.0001	0.44	0.29	0.67
გადატანილი MI	0.57	0.23	6.22	0.0126	1.76	1.13	2.75
მრავალსისხლმარღვოვანი დაზიანება	2.28	0.28	66.09	<0.0001	9.78	5.65	16.96
დაინტერესებული არტერიის სტენოზი	1.36	0.26	27.36	<0.0001	3.91	2.35	6.52
სტენოკარდია > 5 წ	1.71	0.37	20.92	<0.0001	5.55	2.66	11.57

რეგრესიულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ჩვენს მიერ განხილული ფაქტორებიდან კარგი კოლატერალური ცირკულაციის ფარდობით შანსს ზრდის: ეოზინოფილები, ხუთ წელზე მეტი ხანგრძლივობის სტენოკარდია, მიოკარდიუმის გადატანილი ინფარქტი ანამნეზში, დაინტერესებული არტერიის სტენოზი (culprit vessel), მრავალსისხლმარღვოვანი დაზიანება, ამცირებს ნეიტროფილურ-ლიმფოციტური ფარდობა. ამასთანავე ცუდი კოლატერალების ფარდოვითი შანსის შემამცირებელი ფაქტორია მამრობითი სქესი.

#### **4.6. ეოზინოფილების და ნეიტროფილ-ლიმფოციტური ფარდობის მგრძნობელობა და სპეციფიურობა კოლატერალური ცირკულაციის პროგნოზისათვის**

როგორც ჩვენმა კვლევამ აჩვენა, კარგი კოლატერალური ცირკულაციისათვის მაღალი პროგნოზული მნიშვნელობა გააჩნიათ ეოზინოფილებს, უნივარიაციული ლოგისტიკური ანალიზის მიხედვით ეოზინოფილების აბსოლუტური მაჩვენებელი წარმოადგენს მაღალი ხარისხის კოლატერალური ცირკულაციის პრედიქტორს - OR: (48.57, 95% CI: 11.30-208.7 (p=0.0011). ამიტომ განვსაზღვრეთ ეოზინოფილების მგრძნობელობა და სპეციფიურობა. მაღალი კორონარული ცირკულაციის განმსაზღვრელი როკ-მრუდი მოცემულია დიგრამა 3.6.1-ზე.

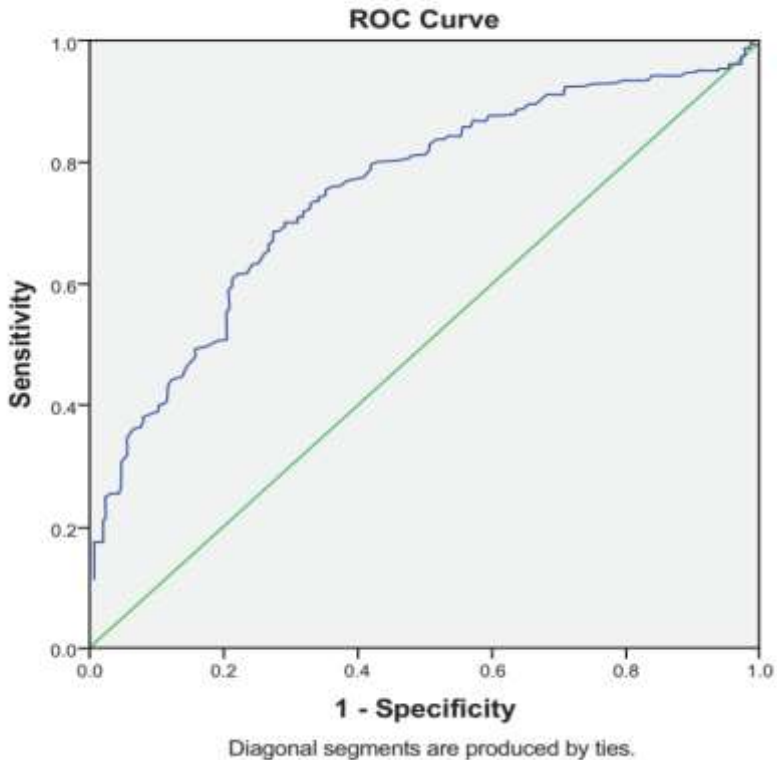


**დიგრამა 4.6.1.ROC მრუდი - მაღალ ხარისხის კორონარული კოლატერული ცირკულაციისთვის ეოზინოფილების პრედიქტორული მნიშვნელობა**

ეოზინოფილების მაჩვენებელი პროგნოზირებს კარგ კოლატერულ სისხლის მიმოქცევას 59.0% მგრძნობელობით და 63.6% სპეციფიურობით. (Cutoff:>0.18\*10<sup>9</sup>)

უნივარიაციული ლოგისტიკური ანალიზის მიხედვით მაღალი N/L წარმოადგენს ცუდი კოლატერალური ცირკულაციის პრედიქტორს OR: (1.47, 95% CI: 1.26-1.7(p<<0.0001). ცუდი კოლატერალური ცირკულაციისათვის პროგნოზული ფაქტორია N/L (დიგრამა 3.6.2), 68.4 მგრძნობელობით და 72.8% სპეციფიურობით. (Cutoff:>2.73\*10<sup>9</sup>)





#### დიგრამა 4.6.2

კვლევის შემდეგ ეტაპზე ჩავატარეთ კორელაციური ანალიზი ეოზინოფილების, N/L -სა და მწვავე კორონარული სინდრომის სხვა მახასიათებლებს შორის. რაოდენობის გათვალისწინებით გამოვყავით ეოზინოფილების ორი განსხვავებული პროგნოზული ჯგუფი (ეოზინოფილების რაოდენობა  $\geq 0.18 \cdot 10^9/\text{ლ}$  და  $< 0.18 \cdot 10^9/\text{ლ}$ ). კორელაციები მოცემულია 4.6.1. ცხრილში.

ცხრილი 4.6.1.კავშირი ეოზინოფილებისა და ნეიტროფილ-ლიმფოციტური სხვაობის პროგნოზულ მაჩვენებლებსა და მწვავე კორონარული სინდრომის სხვა მახასიათებლებს შორის.

ფაქტორები	კორელაცია	>0.18*10 <sup>9</sup> /ლ	N/L <2.7
N/L <2.7	R	0.190**	1.000
	P	0.000	
ქალი	R	0.070	-0.069
	P	0.053	0.073
ალკოჰოლი	R	-0.098	0.053
	P	0.011	0.168
სიგარეტის წვევა	R	-0.076*	0.070
	P	0.049	0.069
DM	R	0.077*	0.063
	P	0.045	0.103
NSTEMI	R	0.054	0.109**
	P	0.158	0.005
UA	R	-0.049	-0.108**
	P	0.207	0.005
> 5 წ	R	0.258**	0.045
	P	0.000	0.245
TIA	R	0.087*	0.018
	P	0.023	0.637
გადატანილი MI	R	0.145**	0.089*
	P	0.000	0.021
LM	R	0.179**	0.034
	P	0.000	0.382
LAD	R	0.243**	0.135**
	P	0.000	0.000
RCA	R	0.229**	0.097*
	P	0.000	0.011
LCX	R	0.194**	0.079*
	P	0.000	0.042
ინფარქტ დამოკიდებული არტერიის სტენოზი	R	0.090*	0.016
	P	0.020	0.677
მრავალსისხლმარღვოვანი კორონარული დაზიანება	R	0.405**	0.169**
	P	0.000	0.000
Rentrop 0	R	-0.944**	-0.153**
	P	0.000	0.000

Rentrop 1	R	0.163**	-0.055
	P	0.000	0.154
Rentrop 2	R	0.574**	0.134**
	P	0.000	0.000
Rentrop 3	R	0.578**	0.134**
	P	0.000	0.000
EF<36	R	0.095*	-0.037
	P	0.013	0.337
რეგიონალური ასინერჯის უზნები	R	0.087*	0.060
	P	0.023	0.119
ნორმალური დიასტოლური ფუნქცია	R	0.111**	-.017
	P	.004	.653

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ეოზინოფილები >18 სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: N/L <2.7; რომელიმე ძირითადი კორონარული არტერიის დაზიანებასთან, მრავალსისხლძარღვოვან დაზიანებასთან, მდედრობით სქესთან, რეგიონული ასინერჯის უზნების არსებობასთან, ფსევდონორმალური და რესტრიქციული ტიპის დიასტოლურ დისფუნქციასთან, > 5 წელზე ხანდაზმულობის სტენოკარდიასთან, ჰიპერტენზიასთან, გადატანილ მიოკარდიუმის ინფარქტთან, დაბალ განდევნის ფრაქციასთან EF %<36, კარგ კოლატერალურ ცირკულაციასთან(Rentrop 2-3). ხოლო ეოზინოფილები >0.18\*10<sup>9</sup>/ლსარწმუნო უარყოფით კორელაციას ამჟღავნებს: ნორმალური ტიპის დიასტოლურ ფუნქციასთან, ალკოჰოლის ჭარბ მოხმარებასთან, ცუდ კორონარულ კოლატერალურ(Rentrop 0 ) ცირკულაციასთან. N/L <2.7-თან დადებით კორელაციას ამჟღავნებს : მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი ST ელევაციის გარეშე, გადატანილი მი, რომელიმე ძირითადი კორონარული არტერიის სტენოზი, კარგი კოლატერალური ცირკულაცია( rentrop2, rentrop3); N/L <2.7-თან უარყოფით კორელაციას ამჟღავნებს - არასტაბილური სტენოკარდიის არსებობა და „ცუდი“ კორონარული კოლატერალური ცირკულაცია( rentrop0)

## დასკვნები

### გულის კორონარული დაავადების მწვავე მიმდინარეობის დროს:

1. კარგად განვითარებული კორონარული კოლატერალური ცირკულაცია ასოცირებულია მიოკარდიუმის გადატანილ ინფარქტთან, რომელიმე ძირითადი სისხლძარღვის (LM, LAD, RCA, LCX) დაზიანებასთან, დაქვეითებულ განდევნის ფრაქციასთან (EF 35-მდე%), მრავალსისხლძარღვოვან კორონარულ დაავადებასთან, ეოზინოფილების რაოდენობასთან  $>0.18 \cdot 10^9$ /ლ N/L-თან  $<2.7$ , ანამნეზში სტენოკარდიის 5 წელზე მეტ ხანგრძლივობასთან.

2. საკვლევ ჯგუფებში კოლატერალების განვითარების ხარისხის მატების პარალელურად (0-დან 3-მდე Rentrop-ის მიხედვით) ვლინდება შრატის კრეატინინის დონის, N/L-ის, ეოზინოფილების (%-ის), სეგმენტირთვიანი ნეიტროფილების (%-ის), ნეიტროფილების (%-ის) ზრდის ტენდენცია და მცირდება ლიმფოციტების (%-ის) საშუალო მნიშვნელობა.

3. კორონარული კოლატერალიზაციის ხარისხი უმჯობესდება ასაკის მატებასთან ერთად და ასოცირებულია კარდიოვასკულური რისკის ფაქტორების სიხშირის ზრდასთან.

4. მამრობითი სქესის ინდივიდებში:

- კორონარული კოლატერალების განვითარების მაჩვენებელთან Rentrop 0 სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: განდევნის ნორმალური ფრაქცია, ნორმალური დიასტოლური ფუნქცია, ალკოჰოლის ჭარბი მოხმარება და თამბაქოს მოწევა.
- კორონარული კოლატერალების განვითარების მაჩვენებელთან Rentrop 1 სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს ზომიერად დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია (EF%  $\geq 45-55\%$ ).
- კორონარული კოლატერალების განვითარების მაჩვენებელთან Rentrop 2 სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: LAD, RCA დზიანება; დაინტერსებული (Culprit vessel) არტერიის სტენოზი; მრავალსისხლძარღვოვანი კორონარული დაზიანება; N/L  $<2.7$ ;
- კორონარული კოლატერალების განვითარების მაჩვენებელთან Rentrop 3 სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: ანამნეზში 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის სტენოკარდია; გადატანილი

მიოკარდიუმის ინფარქტი, რომელიმე ძირითადი სისხლძარღვის - LM - LAD - RCA ,LCX დაზიანება, მრავალსისხლძარღვოვანი კორონარული დაზიანება,; დიასტოლური ფუნქციის ფსევდონორმალური ტიპი ,ეოზინოფილების რაოდენობა  $>0.18 \cdot 10^9 / \text{ლ}$  N/L  $<2.7$

5. მდედრობითი სქესის ინდივიდებში;

- კორონარული კოლატერალების განვითარების მაჩვენებელთან Rentrop 0 სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: ნორმალური განდევნის ფრაქცია და ნორმალური დიასტოლური .ფუნქცია.
- კორონარული კოლატერალების განვითარების მაჩვენებელთან Rentrop 1 სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს განდევნის ზომიერად დაქვეითებული ფრაქცია
- კორონარული კოლატერალების განვითარების მაჩვენებელთან Rentrop 2 სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: LAD, RCA დაზიანება, დინტერსებულ არტერიის სტენოზი (Culprit vessel), მრავალსისხლძარღვოვანი კორონარული დაზიანება, N/L  $<2.7$
- კორონარული კოლატერალების განვითარების მაჩვენებელთან Rentrop 3 სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: ანამნეზში 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის სტენოკარდია,; გადატანილი მი; რომელიმე ძირითადი სისხლძარღვის LM LAD RCA LCX დაზიანება, მრავალსისხლძარღვოვანი კორონარული დაზიანება, დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია, დიასტოლური ფუნქციის ფსევდონორმალური ტიპი, ეოზინოფილების რაოდენობა  $>0.18 \cdot 10^9 / \text{ლ}$  ; N/L  $<2.7$

6. რეგრესიული ანალიზის მიხედვით კარგი კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის ფარდობით შანსს ზრდის ეოზინოფილების რაოდენობის მატება, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტის ისტორია, მრავალსისხლძარღვოვანი დაავადება, დაინტერსებული არტერიის სტენოზი, ანამნეზში 5 წელზე მეტი ხანგრძლივობის სტენოკარდიის არსებობა.

7. მაღალი N/L არის “ ცუდი კორონარული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის“ პრედიქტორი, 68.4 მგრძნობელობით და 72.8% სპეციფიკურობით.

## პრაქტიკული რეკომენდაციები:

მწვავე კორონარული სინდრომის დროს საჭიროა განისაზღვროს კორონარული კოლატერალური სისხლის მიმოქცევის განვითარების პრედიქტორები და გათვალისწინებულ იქნეს მკურნალობისას.

შემდგომი კვლევების დროს განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს კოლატერიზაციის მექანიზმზე მოქმედ და გამოსავლის პროგნოზულ ფაქტორებს, ასაკს, სქესს, ჩარევის ტიპს და თანმხლებ დაავადებებს.

Ivane Javakishvili Tbilisi State University

Maia Chigogidze

**Predictors of coronary collateral circulation during acute ischemic heart  
disease**

Extended Abstract of the Dissertation Thesis

Submitted to obtain the Doctor of Medicine (Ph.D. in Medicine) Academic Degree

Supervisor: Professor Nino Shrashidze  
Supervisor: Professor Zurab Faghava

Tbilisi  
2023

## Introduction

### Rationale

Coronary collateral circulation (CCC) is an alternative method for blood circulation in the ischemic area of the myocardium during coronary artery disease (Celik T. et al., 2010, Stoller M. et al., 2015). However, the mechanisms of collateral circulation development remain to be studied.

Angiogenesis and arteriogenesis, biologically are considered one of the endogenous mechanisms for maintaining myocardial viability during ischemia, while the presence of coronary collateralization is one of the predictors of long-term survival in patients with coronary artery disease (Spadaccio C. et al.,2022).

The optimization of the arterial network structure ensures optimal blood flow delivery to metabolically active tissues. Blood flow delivery optimization is a continual process that involves synchronizing the structure and function of the microvasculature (Kogame N. et al., 2020).

For many years, it was assumed that ischemia was the source of collateral blood flow development. The studies, however, did not support this claim (Meier P et al., 2013). Coronary collaterals are found in individuals without coronary artery disease (the so-called native collaterals). The development of coronary collaterals (CC) is characterized by individual variability. The initial formation of bypass arterial connections starts during the embryonic period and is mainly determined by genetic factors (Faber JE et al., Wang S et al., 2010), The structure of coronary collaterals is detected in 80% of newborns. Coronary circulation has an extensive network of anastomoses even in the absence of coronary artery disease; when needed, they become coronary collaterals and can prevent myocardial ischemia during short-term coronary occlusion in ¼ of patients (Seiler C.2010). Other physiological parameters, such as heart rate and blood pressure, may play a crucial role in later life (De Marchi SF,2014). In the CAD-free population, a prevalence of up to 39% of visible coronary collaterals has been shown (Chu A.A. et al., 2019, Schaper W et al., 2012).

Many independent angiographic and clinical variables that correlate with the quality of the collateral network have been described in clinical trials. In healthy individuals, the intensity of the coronary collateral circulation correlates with arterial hypertension and resting heart rate. There are different data in patients in terms of the severity of coronary artery disease and the severity of coronary stenosis, the duration of angina and age, the location of proximal vascular injury, and prolonged occlusions (le Noble F et al.,,2022). It has been determined that proper collateral functioning is associated with a low heart rate and the absence of arterial hypertension. In the event of the development of coronary artery disease, the formation of collaterals prevents ischemia in one-third of patients, and functionally well-developed coronary collaterals decrease mortality in these individuals (Schirmer SH et al. 2008).



Normally, blood flow through collaterals in an epicardial artery with good permeability, is minimal or zero. According to a number of studies, coronary artery stenosis and occlusion are dominant triggers for the growth/remodeling of coronary collaterals (Kalkan ME et al., 2014, Rentrop KP et al., Reto BM et al., 2019; Zhonghua L, et al., 2012). Arteriogenesis, or remodeling/recruiting of previously developed anastomosis, is the driving mechanism for the development of collateral circulation in cases of stable coronary artery disease (Seiler C, 2013). The main source of collateral circulation in conditions of acute ischemia is also associated with the mobilization of preformed collaterals. Still, acute ischemia is also associated with angiogenesis, the formation of new capillary circulation around the area of ischemia (Nacar AB, 2014). Interestingly enough, on the one hand, the development of coronary collaterals reflects the severity of coronary artery disease, and on the other hand, the developed collateral network, as a secondary source of blood supply, has a protective impact on the myocardium at risk during ischemia. There are a number of studies concerning the predictive value of coronary collateral circulation in acute myocardial infarction (Alsanjari O et al. 2018, Cui K, et al., 2018; Elias J et al., 2017, Şen Ö, et al. 2017.). The preventive role of coronary collateral circulation in the development of cardiogenic shock and left ventricular aneurysm in patients with myocardial infarction was revealed (Seiler C, et al. 2013). There are a number of factors (in addition to the pressure gradient, along the major collaterals linking the injured vasculature) that may promote remodeling and development of the collateral network. The concentration of eosinophils in peripheral blood, the neutrophil-lymphocyte ratio (N/L Ratio) (S Werner G. 2014 et al.), the release of inflammatory mediators, growth factors like vascular endothelial growth factor,  $\beta$ -[TGF- $\beta$ ], and chemokines are thought to be important predictors of the development of coronary collateral circulation (Stoller M et al. 2014). Lymphocytes play an essential role in remodeling the myocardium following inflammation; for example, CD4+ T regulatory cells are a special subset of anti-inflammatory immunoregulatory lymphocytes that originate in the thymus and are enriched by autoantigen specificity for T cells (Stoller M. et al, 2015). T cells are essential for the formation of pro-angiogenic macrophages and collateral arteries (Tang T.T. et al., 2014, Yan X. et al. 2013). Factors influencing the formation of coronary collaterals may play a role as predictors in the subsequent prognosis of the condition in patients with acute and chronic coronary artery disease (Chen C. et al. 2018). The determinants of collateral coronary circulation in patients with CAD are multifactorial (Chen C, et al. 2018, Xing Z, et al. 2018). According to a number of studies, patients with good collaterals were younger, had a longer ischemia period (628.5-433.1 min,  $p < 0.0001$ ) and more chronic total occlusion of the artery, which was not associated with myocardial infarction.

According to Meier P et al., the presence of collaterals was associated with average or moderately decreased left ventricular ejection fraction (83.5% vs. 63.2%,  $p < 0.0001$ ) and lower in-hospital mortality (2.1% vs. 7.6%,  $p < 0.0001$ ) (115).

Based on the aforementioned, the study of the factors that contribute to the formation of coronary collateral circulation in patients with acute myocardial ischemia remains relevant.

The goal of the present study is to determine the predictors of coronary collateral circulation in acute coronary syndrome.

**Research objectives:**

1. Assessment of the development of coronary collaterals during the acute course of ischemic heart disease according to the Rentrop classification;
2. Determination of gender differences in coronary collateral circulation during acute coronary disease;
3. Study of the connections between demographic and clinical features and coronary collateral circulation;
4. Determining the correlation between collateral circulation and anatomical features of coronary lesions among the parameters of acute coronary syndrome;
5. Determination of the connection between peripheral blood components and the development of coronary collaterals in patients with acute coronary syndrome.

**Scientific novelty:**

The following was determined in the population of Georgia for the first time:

- Gender-related peculiarities of coronary collateral circulation in cases of acute coronary syndrome in the population of Georgia
- A connection between peripheral blood components and the development of coronary collaterals has been established; the diagnostic sensitivity, specificity, and prognostic value of peripheral blood parameters for assessing coronary collateral circulation in acute coronary syndromes have been assessed
- A number of determining factors for the development of coronary collateral circulation in acute coronary syndrome have been identified.

**Practical value:**

The practical recommendations, based on the thesis results, will be used to predict collateral circulation.

**Publications and evaluation:**

On the topic of the dissertation thesis, there have been published four scientific articles, including in international peer-reviewed, referenced, impact factor journals.

**Dissertation thesis structure**

The 131-page dissertation thesis consists of the following parts: introduction, literature review, research material and methods, the author's research findings, discussion of the

research outcomes, conclusions, practical recommendations, and the reference list, which includes 200 sources. The results are presented in 15 diagrams and 20 tables.

The study was conducted on 673 patients aged 27 to 94 years (64.7+11.48) who were diagnosed with ischemic heart disease (coronary artery disease) and had received medical treatment since January 28, 2014, to January 28, 2017 at the hospital Samgori-Medi LLC in Tbilisi. The study participants included 236 women and 437 men.

**Eligibility criteria:** Patients with acute coronary heart disease (STEMI, NSTEMI and unstable angina), informed consent for participation in the study

**Exclusion criteria:** Informed consent for participation in the study

**Examination techniques:** A medical history (anamnesis) was taken, and coronary angiography, clinical laboratory, and biochemical blood counts were performed, which were carried out on the following equipment: complete blood count - *HumaCount 30*; troponini-*STAT1*; creatinine *mindray BA-88A*.

The Rentrop classification was used to determine collateral circulation. The patients were split into two groups: the first group included patients with weak collaterals conditionally, representing Rentrop classification 0–1 (456 patients), and the second group was made up of patients with good collaterals, representing Rentrop classification 2-3 (217 patients). In both groups, mean values of peripheral blood components and biochemical parameters were studied, as well as gender, age, CvRF, coronary syndrome (the acute course of coronary disease itself), stable angina, past cardiac surgery, comorbidities, angiographic features, systolic LV function, regional contractility, and diastolic function;

**Statistical analysis:** For quantitative indicators, the mean value and mean root square deviation were determined; for qualitative indicators, the frequency and percentage were determined. We determined the significant difference for quantitative indicators by Student's t criterion for independent indicators and, in the case of qualitative indicators, by Fisher's f criterion. The difference was considered significant at  $p < 0.05$ . We calculated the relative odds through multivariate binary logistic regression and determined the sensitivity and specificity of prognostic blood components by means of ROC analysis. Statistical analysis was performed using SPSS 23.

#### 4.1 Characterization of own material

The average age of the 673 patients examined by us, whose ages ranged from 27 to 94, was 64.7+11.5. The Diagram 4.1.1 illustrates the distribution of the patients according to acute coronary syndrome.

**Distribution according to acute coronary syndrome.**

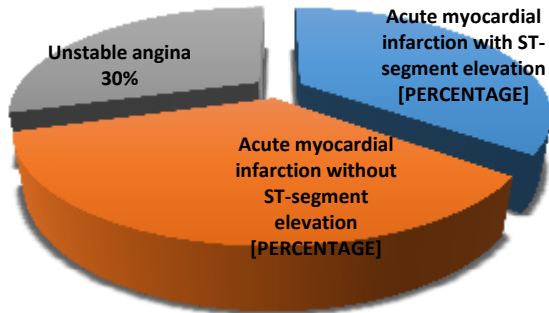


Diagram 4.1.1

While 35–35% of patients had AMI with and without ST-segment, 30% had unstable angina.

Diagram 4.1.2 illustrates distribution by collateral circulation. In most patients (53%), poorly developed collateral circulation was observed, while Rentrop 1 was detected in 15% of cases, Rentrop 2 in 22%, and Rentrop 3 in 10%.

**Distribution according to Rentrop**

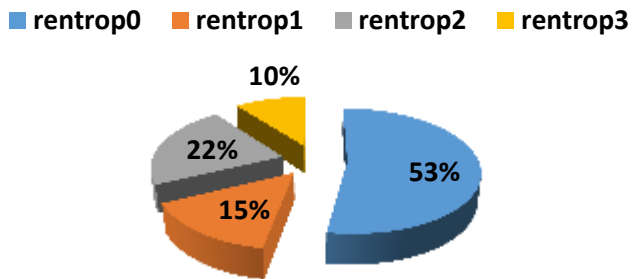


Diagram 4.1.2

## 4.2. Assessment of patient attributes according to collateral circulation and age

Assessment of patient attributes in terms of collateral blood circulation and age is given in the Table 4.2.1.

Table 4.2.1. Average age distribution according to Rantop

Collaterals	N	Mean	StD	Min.	Max.	F	P
Rentrop 0	355	62.85	12.01	27	92	<b>8.40</b>	<0.0001
Rentrop 1	101	64.90	10.79	40	94		
Rentrop 2	147	66.84	10.49	41	87		
Rentrop 3	70	69.04	9.68	47	87		
Total	673	64.67	11.47	27	94		

As the table shows that collateral circulation increases with aging.

In middle-aged patients, the frequency of Rentropclassification group 0 is significantly high, i.e., collateral circulation in this age group is less developed.

The group of elderly is dominated by women. In the same group, incidences of arterial hypertension, acute myocardial infarction without ST-segment elevation, and CABG are significantly higher. In addition, the frequency of both moderately and significantly reduced ejection fractions (45-55%, 35-45%, up to 35) is significantly higher in elderly groups. Multivessel disease of the coronary arteries occurs more often in the elderly population. The frequency of alcohol and tobacco consumption is much lower in elderly groups. The same trend is observed in connection with the normal ejection fraction (EF% - 54).

In the examined individuals, with an increase in the degree of coronary collateralization (up to 0-3), the levels of serum creatinine, N/L, eosinophil%, segmented neutrophil%, and total neutrophil% increase, while the average percentage of lymphocytes decreases.

Diagrams (4.3.1-4.3.4) demonstrate comparative data for females and males according to collateral blood circulation.

### Average age-sex distribution according to Rentrop

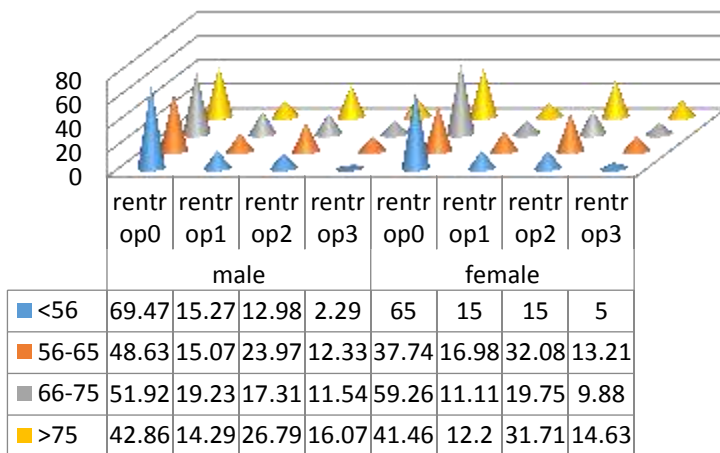


Diagram 4.3.1.

### Assessment of collateral circulation in terms of the damaged vessel and gender

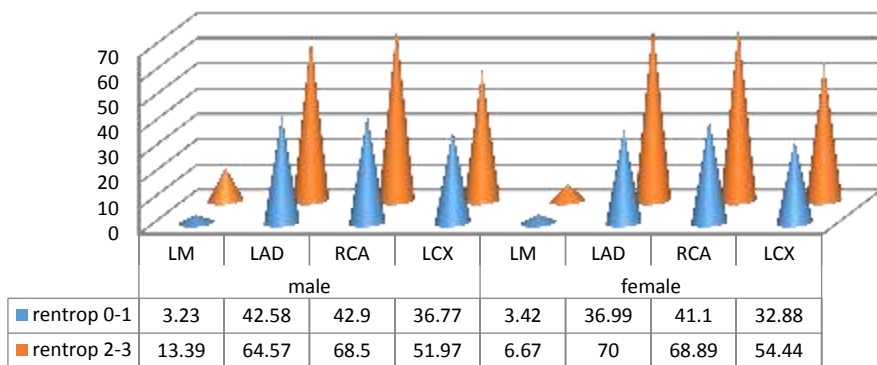


Diagram 4.3.2.

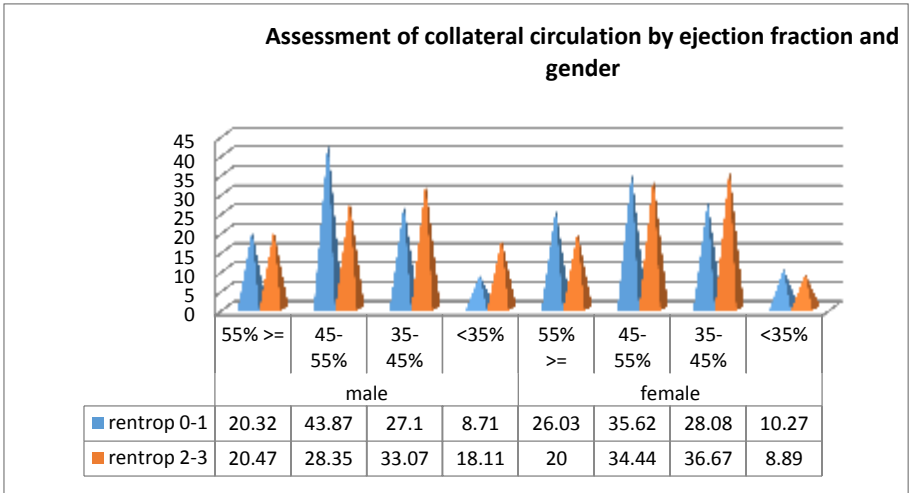


Diagram 4.3.3

Thus, a certain difference between the predictors of collateral circulation in men and women was revealed. In men with good collateral circulation, unlike women, the frequency of the following factors is increased: coronary trunk lesion, sharply decreased ejection fraction (EF up to 35%), restrictive type of diastolic function, while moderately decreased ejection fraction (EF > 45-55%) is relatively rare.

In women with good collateral circulation, the stenosis of the affected artery is high, unlike in men.

Collateral circulation also varies in age in terms of gender groups as well. Along with the age increase in men, the frequency of patients with “good” collateral circulation (Rentrop 3) increases and that of “poor” collaterals decreases (Rentrop 0).

In women, there was not revealed significant correlation between the degree of collateralization and age.

#### **4.4. Correlations between cardiovascular risk factors, structural and functional characteristics of the heart, and collateral circulation in terms of gender groups**

The gender differences identified during the research prompted us to consider the connections between the parameters of collateral circulation separately for women and men. In the group of “poor” collaterals, the analysis is provided in a differentiated manner (Rentrop 0 and Rentrop 1).

The following demonstrates a significant positive correlation with “poor” collaterals (Rentrop 0) in men: normal ejection fraction ( $EF \geq 55\%$ ), normal diastolic function, and alcohol and tobacco consumption.

The following demonstrates a significant negative correlation with “poor” collaterals (Rentrop 0): diabetes mellitus, angina lasting for more than 5 years; previous myocardial infarction; lesion of the coronary trunk or any main coronary arteries, and multivessel coronary artery disease;  $N/L < 2.7$ .

The slightly decreased ejection fraction ( $EF\% \geq 45-55\%$ ) demonstrates a significant positive correlation with Rentrop 1.

The following demonstrates a significant negative correlation with Rentrop 1: multivessel coronary artery disease and normal ejection fraction ( $EF = 55\%$ ).

In the group of "good" collaterals, the analysis is also provided in a differentiated manner (Rentrop 2 and Rentrop 3).

The following demonstrates a significant positive correlation with “good” collateral circulation (Rentrop 2): stenosis of any main coronary artery; multivessel coronary artery disease; stenosis of the culprit vessel.

The following demonstrates a significant positive correlation with “good” collateral circulation (Rentrop 3): angina, lasting for more than 5 years, previous myocardial infarction, stenosis of any main coronary artery, multivessel coronary artery disease, culprit vessel stenosis, moderately decreased systolic function ( $EF = 35-45\%$ ); diastolic dysfunction with pseudonormal pattern; count of eosinophils  $0.18 \cdot 10^9/L$ ;  $N/L < 2.7$ .

The following demonstrates a significant negative correlation with “good” collateral circulation (Rentrop 3): normal diastolic function and impaired diastolic function with a monophasic curve.

In women the following demonstrates a significant positive correlation with “bad” collateral circulation (Rentrop 0) in terms of gender groups: normal systolic ( $EF \geq 55\%$ ) and normal diastolic function of the heart muscle.

The following demonstrates a significant negative correlation with “bad” collateral circulation (Rentrop 0): presence of diabetes mellitus; angina lasting more than 5 years; previous myocardial infarction; stenosis of any main coronary artery; multivessel coronary artery disease; stenosis of the culprit vessel.

The following demonstrates a significant positive correlation with “bad” collateral circulation (Rentrop 1): slightly decreased systolic function of the heart muscle ( $EF\% \geq 45-55\%$ ).

The following demonstrates a significant negative correlation with “bad” collateral circulation (Rentrop 1): presence of unstable angina, multivessel coronary artery disease; preserved systolic function ( $EF \geq 55\%$ ).



The following demonstrates a significant positive correlation with “good” collateral circulation (Rentrop 2): stenosis of the two main coronary arteries, LAD and RCA; stenosis of the culprit vessel, multivessel coronary artery disease.

The following demonstrates a significant negative correlation with “good” collateral circulation (Rentrop 2): normal diastolic function and diastolic dysfunction with a monophasic curve.

The following demonstrates a significant positive correlation with “good” collateral circulation (Rentrop 3): angina lasting for more than 5 years, previous myocardial infarction, stenosis of any main coronary arteries; multivessel coronary artery disease; moderately decreased ejection fraction (35-34%); pseudonormal pattern of diastolic dysfunction; eosinophil count  $>0.18 \times 10^9/L$  and  $N/L < 2.7$ .

The following demonstrates a significant negative correlation with “good” collateral circulation (Rentrop 3): normal diastolic function and impaired diastolic function with a monophasic curve.

**4.5. Prediction of the development of coronary collaterals**

Predictive features for the development of good collaterals according to regression analysis, by gender, are given in Table 4.5.1.

Table 4.5.1

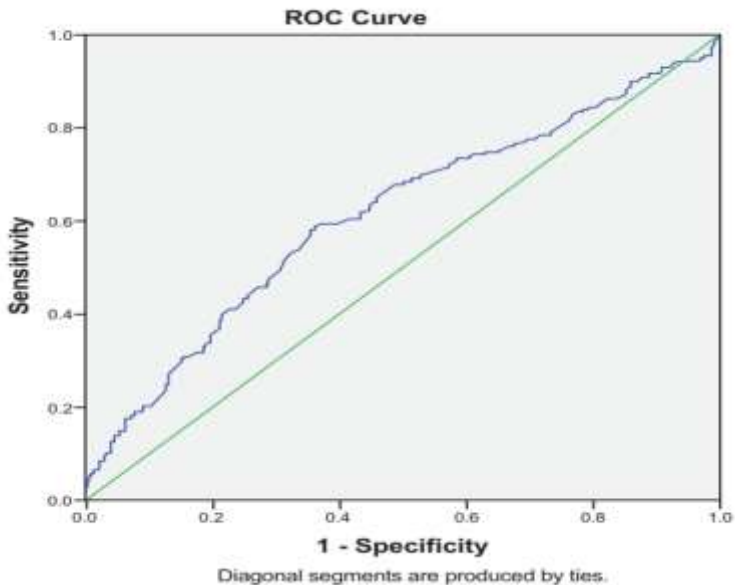
Factors	B	S.E.	Wald	P	OR	95% C.I.for OR	
Eosinophils (absolute)	2.85	0.86	11.13	0.0009	17.36	3.25	92.86
N/L(absolute)	-1.00	0.10	108.05	<0.0001	0.37	0.31	0.45
Male	-0.81	0.21	14.82	0.0001	0.44	0.29	0.67
Previous MI	0.57	0.23	6.22	0.0126	1.76	1.13	2.75
Multivessel disease	2.28	0.28	66.09	<0.0001	9.78	5.65	16.96
Stenosis of the affected artery	1.36	0.26	27.36	<0.0001	3.91	2.35	6.52
Angina > 5 years	1.71	0.37	20.92	<0.0001	5.55	2.66	11.57

Regression analysis revealed that eosinophils, duration of angina >5 years, previous myocardial infarction, stenosis of the affected vessel (culprit vessel), and multivessel disease increase the relative probability of good collateral circulation, while neutrophil-to-lymphocyte ratio decreases it. Besides, the factor decreasing the relative probability of the bad collaterals is the male gender.

Regression analysis results can be used to predict the development of good collaterals.

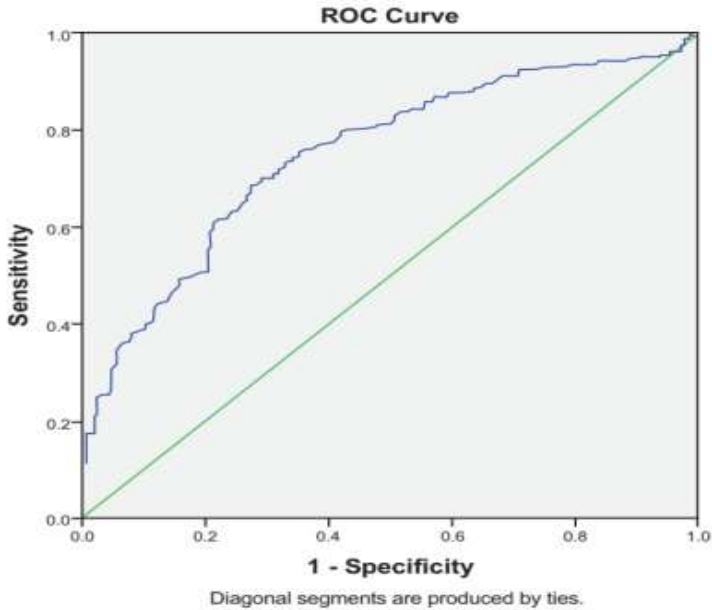
#### 4.6.Sensitivity and specificity of eosinophils and neutrophil-lymphocyte ratio for prediction of collateral circulation

As our study showed, eosinophils have a high predictive value for good collateral circulation. According to the univariate logistic analysis, the absolute rate of eosinophils is a predictor of high-grade collateral circulation - OR: (48.57, 95% CI: 11.30-208.7 (p=0.0011)).Therefore, we determined the sensitivity and specificity of eosinophils.The ROC curve determining high coronary circulation is given in **Diagram 4.6.1**.



**Diagram 4.6.1.ROC curves for EOSvalue in the prediction of high-grade coronary collateral circulation**

Eosinophil rate predicts good collateral circulation with 59.0% sensitivity and 63.6% specificity.(Cutoff:>0.18\*10<sup>9</sup>/L). High N/L is a predictor of poor collateral circulation, according to univariate logistic analysis OR: (1.47, 95% CI: 1.26-1.7(p<<0.0001). Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for poor collateral circulation (**Diagram 3.6.2**), considering a sensitivity of 68.4 and a specificity of 72.8%. (Cutoff:2.73\*10<sup>9</sup>)



**Diagram 4.6.2**

In the next phase of the study, we performed a correlation analysis between eosinophils, n/l, and other features of acute coronary syndrome. Taking into account the number of eosinophils, we identified two different prognostic groups (the number of eosinophils  $\geq 0.18 \times 10^9/L$  and  $< 0.18 \times 10^9/L$ ).

Correlations are given in the table 4.6.1.

Table 4.6.1. Correlation between prognostic indicators of eosinophilic and neutrophilic-lymphocytic differentials with other features of acute coronary syndrome

Factors	Correlation	EOS $\geq 0.18 \times 10^9/L$	n/l < 2.7
N/L < 2.7	r	0.190**	1.000
	p	0.000	
Female	r	0.070	-0.069
	p	0.053	0.073

Alcohol	r	-0.098*	0.053
	p	0.011	0.168
Smoking	r	-0.076*	0.070
	p	0.049	0.069
DM	r	0.077*	0.063
	p	0.045	0.103
NSTEMI	r	0.054	0.109**
	p	0.158	0.005
UA	r	-0.049	-0.108**
	p	0.207	0.005
> 5 years	r	0.258**	0.045
	p	0.000	0.245
TIA	r	0.087*	0.018
	p	0.023	0.637
Previous MI	r	0.145**	0.089*
	p	0.000	0.021
LM	r	0.179**	0.034
	p	0.000	0.382
LAD	r	0.243**	0.135**
	p	0.000	0.000
RCA	r	0.229**	0.097*
	p	0.000	0.011
LCX	r	0.194**	0.079*
	p	0.000	0.042
Stenosis of the infraction-dependent artery	r	0.090*	0.016
	p	0.020	0.677
Multivessel coronary artery disease	r	0.405**	0.169**
	p	0.000	0.000

Rentrop0	r	-0.944**	-0.153**
	p	0.000	0.000
Rentrop1	r	0.163**	-0.055
	p	0.000	0.154
Rentrop2	r	0.574**	0.134**
	p	0.000	0.000
Rentrop3	r	0.578**	0.134**
	p	0.000	0.000
EF<36	r	0.095*	-0.037
	p	0.013	0.337
Regional asynergy areas	r	0.087*	0.060
	p	0.023	0.119
Normal diastolic function	r	0-.111**	-.017
	p	.004	.653

As can be seen from the table, eosinophils  $>0.18 \cdot 10^9/L$  demonstrate a significant positive correlation with: N/L<2.7; lesion of any main coronary artery, multivessel disease, female gender, regional asynergy areas, pseudonormal pattern and restrictive type diastolic dysfunction, angina lasting more than 5 years, hypertension, previous myocardial infarction, low ejection fraction EF %<36, good collateral circulation (Rentrop 2-3). While eosinophils  $>0.18 \cdot 10^9/L$  demonstrate a reliable negative correlation with: normal diastolic function, excessive alcohol consumption, poor coronary collateral (Rentrop 0) circulation.

The following demonstrates positive correlation with N/L<2.7: acute myocardial infarction without ST-segment elevation, previous myocardial infarction, stenosis of any main coronary artery, good collateral circulation (Rentrop 2, Rentrop 3).

The following demonstrates negative correlation with N/L<2.7: presence of unstable angina and "poor" coronary collateral circulation (Rentrop 0).

## Conclusions

### During coronary heart disease:

1. Well-developed coronary collateral circulation is associated with previous myocardial infarction, injury of any large vessel (LM, LAD, RCA, LCX), reduced ejection fraction (EF up to 35%), multivessel coronary artery disease, count of eosinophils  $>0.18 \cdot 10^9/L$ ,  $N/L < 2.7$ , and angina in the medical history lasting more than 5 years.
2. In parallel with the increase in the degree of development of collaterals (from group 0 to group 3 according to Rentrop classification) in the studied groups, there is a trend towards an increase in the count of serum creatinine,  $N/L$ , eosinophils (%), segmented nuclei neutrophils (%), and neutrophils (%) and a decrease in the mean value of lymphocytes (%).
3. The degree of coronary collateralization improves with aging and is related to the increased incidence of cardiovascular risk factors.
4. In case of male patients:
  - The following demonstrate the significant positive correlation with the index of coronary collateral development, Rentrop 0: normal ejection fraction, normal diastolic function, excessive alcohol consumption and tobacco smoking.
  - Moderately reduced ejection fraction ( $EF\% \geq 45-55\%$ ) demonstrates a significant positive correlation with the index of the coronary collaterals development, Rentrop 1.
  - The following demonstrate the significant positive correlation with the index of coronary collateral development, Rentrop 2: lesions of LAD and RCA; Stenosis of the affected (culprit vessel) artery; multivessel coronary artery disease;  $N/L < 2.7$ .
  - The following demonstrate the significant positive correlation with the index of coronary collateral development, Rentrop 3: angina lasting for more than 5 years in the medical history; previous myocardial infarction; lesion of any of the large vessels like the LM, LAD, RCA, or LCX; multivessel coronary artery disease; pseudonormal pattern of the diastolic function; count of eosinophils  $>0.18 \cdot 10^9/L$ ;  $N/L < 2.7$ .
5. In case of female patients:
  - The following demonstrate the significant positive correlation with the index of coronary collateral development, Rentrop 0: normal ejection fraction and normal diastolic function.
  - Moderately reduced ejection fraction demonstrates a significant positive correlation with the index of the coronary collaterals development, Rentrop 1.
  - The following demonstrate the significant positive correlation with the index of coronary collateral development, Rentrop 2: lesions of LAD and RCA; Stenosis of the affected (culprit vessel) artery; multivessel coronary artery disease;  $N/L < 2.7$ .

- The following demonstrate the significant positive correlation with the index of coronary collateral development, Rentrop 3:angina lasting for more than 5 years in the medical history; previous myocardial infarction; lesion of any of the large vessels like the LM, LAD, RCA, or LCX; multivessel coronary artery disease; pseudonormal pattern of the diastolic function; count of eosinophils  $>0.18 \times 10^9/L$ ; N/L  $<2.7$ .
  - The following demonstrate the significant positive correlation with the index of coronary collateral development, Rentrop 3:angina lasting for more than 5 years in the medical history; previous myocardial infarction; lesion of any of the large vessels like the LM, LAD, RCA, or LCX; multivessel coronary artery disease; decreased ejection fraction; pseudonormal pattern of the diastolic function; count of eosinophils  $>0.18 \times 10^9/L$ ; N/L  $<2.7$ .
6. According to regression analysis, an increase in the count of eosinophils, previous myocardial infarction, multivessel disease, stenosis of the affected artery, and angina for more than 5 years in the medical history increase the relative probability of a good collateral circulation.
  7. A high count of N/L is a predictor of "poor coronary collateral circulation" with a sensitivity of 68.4 and a specificity of 72.8%.

### **Practical recommendations:**

In acute coronary syndrome, predictors of the development of coronary collateral circulation should be determined and considered during treatment.

In future studies, particular attention should be paid to aspects influencing the collateralization mechanism and such prognostic factors for the outcome as age, gender, intervention type, and comorbidities.

### **Publications on the topic of the thesis:**

1. Chigogidze M, Sharashidze N, Paghava Z. Gender differences in coronary collateral circulation during acute and stable ischemic heart disease. *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal*. 2018 Apr 22;3(1):25-31.
2. Chigogidze M, Sharashidze N, Pagava Z, Taboridze I. The correlation of collateral circulation and age during acute ischemic heart disease. *Eur Sci J*. 2020;16(18):335.
3. Chigogidze M, Mantskava M, Sanikidze T, Pagava Z, Urdulashvili T, Tsimakuridze M, Momtselidze N. Study of blood rheological parameters and NO in coronary artery disease patients with and without collaterals. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*.(Preprint):1-1.
4. Chigogidze M, Pagava Z, Taboridze I, Lomia N, Saatashvili G, Sharashidze N. Assessment of coronary collateral circulation predictors among patients with acute coronary syndrome in population Georgia. *Georgian Medical News*. 2023 Jan 1(334):57-64.