



**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლატფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**

ელექტრონული სახელმძღვანელო

**გულის უკმარისობის ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის
მეთოდების სამეცნიერო საფუძვლები**

მონაწილეობა: ა(ა)იპ ჯანდაცვის ინოვაციებისა და იმპლემენტაციის კვლევითი პლატფორმა;

დანიშნულება: პროექტის შედეგის უზრუნველყოფა.

შესავალი

გულის უკმარისობა (გუ) არის გულსისხლძარღვთა სისტემის მზარდი პრევალენტობის დაავადებაა მაღალი სიკვდილიანობის მაჩვენებლებით. გუ ასოცირდება სხვადასხვა გართულებებთან, როგორცაა ჰოსპიტალიზაცია, დაავადების პროგრესირების დროს ლეტალური არითმია და სიკვდილი, ა. შ. გარდა ამისა, ის შეიძლება იყოს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების, მათ შორის მიოკარდიუმის ინფარქტის, გულის სარქლოვანი დაავადებების და სხვადასხვა კარდიომიოპათიების ტერმინალური მდგომარეობის შემდგომ განვითარებული¹. აღსანიშნავია, რომ გუ-ით პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ დეკომპენსაცია და ვითარდება თანმხლები დაავადებები, როგორცაა მაგ. ქრონიკული თრკმლის უკმარისობა, სხვ².

გუ-ის ეპიდემიოლოგია იყო მუდმივი ინტერესის საგანი, განსაკუთრებით მას შემდეგ, რაც იგი დასახელდა როგორც ახალი ეპიდემია 1997 წელს³. გულის უკმარისობის გავრცელება მერყეობს მოსახლეობის დემოგრაფიისა და შემადგენლობის (მათ შორის ასაკის, თანმხლები დაავადებების, სქესის, რასის და ეთნიკური წარმომავლობის) განსხვავებების მიხედვით. 45 წლის (ასაკი) შემდეგ გუ-ს ინციდენტობა შეადგენდა 6.0 ყოველ 1000 ადამიანზე წელიწადში. 65 წლის ზემოთ ინციდენტობა იყო გაცილებით მაღალი 21 ტოვებ 1000 მოსახლეზე წელიწადში (ეს მონაცემები გამოქვეყნებული იყოს CHS კვლევის საფუძველზე (1989-2004) და 26.5 1000 მოსახლეზე 2016 წლის მონაცემებით^{4 5}.

¹ Hong-Mi Choi, Myung-Soo Park, and Jong-Chan Youn. Update on heart failure management and future directions Korean J Intern Med. 2019 July; 34(4): 944

² Yukiteru Nakayama, Katsuhito Fujiu, Tsukasa Oshima at. Heart failure promotes multimorbidity through innate immune memory. Science Immunology Vol. 9, No. 95

³ Braunwald E. Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med. 1997; 337: 1360–1369

⁴ Huffman, MD · Berry, JD · Ning, H ... Lifetime risk for heart failure among White and Black Americans: cardiovascular lifetime risk pooling project J Am Coll Cardiol. 2013; 61:1510-1517

⁵ Khera, R · Kondamudi, N · Zhong, L. Temporal trends in heart failure incidence among Medicare beneficiaries across risk factor strata, 2011 to 2016 JAMA Netw Open. 2020; 3, e2022190



**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**

2019 წლის მონაცემებით დაფიქსირებულია გულის უკმარისობის დაახლოებით 56,19 მილიონი შემთხვევა⁶. ბოლო წლებში განსაკუთრებით გაიზარდა ტენდენციები გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკის ახალგაზრდებში, რომელიც შეიძლება დაკავშირებული იყოს სიმსუქნესთან⁷. ასევე მეცნიერები ვარაუდობენ, რომ მომავალში გულის უკმარისობით პაციენტები შეიძლება გაიზარდოს დაბალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებში. ჰოსპიტალში ჩანაწერების მიხედვით ვერ ხერხდება გულის უკმარისობის ყველა შემთხვევის დაფიქსირება, რადგან უფრო ხშირად ასეთი პაციენტები მიმართავენ ამბულატორიულ სერვისს⁸.

ასაკის მატებასთან ერთად გუ-ის პრევალენტობა იზრდება. 2030 წლისთვის, სავარაუდოდ, ეს რიცხვი გაიზრდება 8 მილიონით⁹. გუ დაიგნოზის დასმის შემდეგ, სიკვდილიანობის რისკი მაღალია - 50% 5 წლის განმავლობაში ილუპება, ხოლო 90% კი ილუპება 10 წლის განმავლობაში.

გქუ არ წარმოადგენს დაავადებას, არამედ წარმოადგენს კომპლექსურ პროცესს, რომელიც მოიცავს სტრუქტურულ, ფუნქციურ და ბიოქიმიურ დარღვევებს, რაც ხელს უწყობს მისი დიაგნოზისა და მართვის სირთულეს.

ბიომარკერების როლი გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს

შემდგომ თავებში დეტალურად აღწერილი იქნება ბიოლოგიური მარკერების პროგნოზული პოტენციალის შეფასება განსხვავებული გენეზის გულის უკმარისობის შესაძლო მექანიზმების წარმოდგენისათვის.

მეცნიერთა მთელი ძალისხმევა მიმართულია გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) დიაგნოსტიკის ახალი და პერსპექტიული მარკერების ძიებაზე. უკვე არსებული კვლევის მეთოდები (მაგ: დოპლერ-ექოკარდიოგრაფია, რენტგენოგრაფია, მიოკარდის ემისიური ტომოგრაფია, სპირომეტრია) ყოველთვის არ არის ინფორმაციული, განსაკუთრებით მარცხენა პარკუჭის შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციის მქონე ან ასიმპტომურად მიმდინარე სისტოლური დისფუნქციის მქონე პაციენტებში. მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს ის ფაქტი, რომ გქუ-ს კლინიკური გამოვლინებები არასაკმარისად სპეციფიურია, ხოლო ექოკარდიოგრაფიული კვლევით ყოველთვის არ ხერხდება დაავადების დამდინარეების და /ან პროგნოზისთვის ღირებული ცვლილებების გამოვლენა.

⁶ Yan T, Zhu S, Yin X, et al. Burden, trends, and inequalities of heart failure globally, 1990 to 2019: a secondary analysis based on the Global Burden of Disease 2019 study. J Am Heart Assoc 2023;12: e027852

⁷ Amy Groenewegen, Frans H Rutten, et al. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020 Jun 1;22(8):1342–1356

⁸ Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Quan H, McAlister FA. Trends in heart failure care: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department and outpatient clinics? Eur J Heart Fail 2011; 13:142–147



**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**

ალტერნატიულ დიაგნოსტიკურ მიდგომას წარმოადგენს ბიომარკერების კვლევა, რომელთა შორის გქუ-ს დროს მნიშვნელოვანია ნატრიურული პეპტიდები, ხსნადი ST2 რეცეპტორი, MPO, კოპეპტინი, გალექტინი-3 და სხვა. გუ-ის დიაგნოსტიკისა და პროგნოზის გაუმჯობესების მიზნით, ბოლო წლებში დიდი ყურადღება დაეთმო ბიომარკერების შესწავლას. ამ მიმოხილვაში განვიხილავთ ბიომარკერების MPO (myeloperoxidase), ST2 (suppressor of tumorigenicity BNP-ს), BNP (brain natriuretic peptide) როლს გქუ-ს დიაგნოსტიკასა და პროგნოზირებაში. მსოფლიოში მილიონობით ადამიანთან დიაგნოსტიკდება გქუ, რაც პირდაპირ კავშირშია ამ ჯგუფის პაციენტებში სიკვდილობის ზრდასთან.

რამოდენიმე ნოვატორული ნაშრომებით ათწლეულების წინ გულის უკმარისობის ბიომარკერების ტესტირებაზე მუშობა დაიწყო Braunwald et al. ჯგუფმა¹⁰.

ამავე პერიოდში გამოქვეყნებული სხვა შრომებზე დაყრდნობით მეცნიერებმა (Ibrahim and Januzzi) აღწერეს გულის უკმარისობის დროს გამოყენებული ბიომარკერებისთვის წაყენებული მოთხოვნები, რომელიც ხაზს უსვამდა მათ სიზუსტეს, ხელმისაწვდომობას, ხარჯების ეფექტურობის მნიშვნელობას და დაავადების შესახებ სპეციფიკური ინფორმაციის შეთავაზების შესაძლებლობას დაავადების დიაგნოსტიკაში, რომლებიც დაეხმარებოდა კლინიკისტებს მისი რისკების განსაზღვრაში, სტრატეგიკაციასა და მართვაში^{11 12}.

ბიომარკერები, რომლებიც გვევლინება როგორც ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური პროცესების გაზომვის ინდიკატორი, გახდნენ პერსპექტიული ინსტრუმენტები გულის უკმარისობის ადრეული გამოვლენისა და პროგნოზირებისთვის. ბიომარკერებმა უდავოდ შეცვალეს გუ-ის დიაგნოსტიკა და მკურნალობა. ფართოდ გამოყენებულ ბიომარკერებს შორის BNP და NT-proBNP წარმოადგენენ კარდიოსპეციფიკურ მარკერებს, რომელიც გამოიყენება გუ-ს დიაგნოსტიკისთვის, რისკების სტრატეგიკაციასა და პროგნოზული შეფასებით¹³. ბევრი კვლევებით დადასტურებულია, რომ BNP სხვა მრავალ ბიომარკერს შორის წარმოადგენს ოქროს სტანდარტს, რომელიც ყველაზე მეტადაა შესწავლილია გუ-ს დროს მრავალი წლის განმავლობაში. კლინიკურ პრაქტიკაში მისმა დანერგვამ განაპირობა გუ-ს დროს უკეთესი შედეგების მისაღებად დროულ და ადრეულ ეტაპზე დაწყებული მკურნალობის საფუძველზე. მიუხედავად ამისა, ახალი და ზუსტი ბიომარკერების ძიება გრძელდება. მიმდინარე კვლევებმა აღმოაჩინა სხვადასხვა პოტენციური ბიომარკერები, მათ შორის გალექტინ-3,

¹⁰ Braunwald E, Harrison DC, Chidsey CA. The heart as an endocrine organ. Am J Med 1964;36: 1–4

¹¹ Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 1988; 332:78–81

¹² Moza A Alzaabi, Amin Abdelsalam, Majid Alhammadi, Hasan Bani Hani, Ali Almheiri, Nadya Al Matrooshi, Khaled Al Zaman, Evaluating Biomarkers as Tools for Early Detection and Prognosis of Heart Failure: A Comprehensive Review, Cardiac Failure Review 2024; 10: e06

¹³ Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. Heart Fail Rev 2022; 27:625–43

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლატფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**



ხსნადი ST2 და ზრდის ფაქტორი 15¹⁴ 15. ახალ ბიომარკერებზე მუშაობა გრძელდება, რომელიც მიმართულია გუ-ით პაციენტის გამოსავლის გასაუმჯობესებლად და ამ დაავადების ტვირთის შესამცირებლად ჯანდაცვის სისტემებისთვის.

**მიოლოპეროქსიდაზა (MPO), მისი როლი გულის ქრონიკულ უკმარისობის
განვითარებაში**

მიოლოპეროქსიდაზა (MPO) წარმოადგენს მნიშვნელოვან ბიომარკერს, რომელიც ასოცირდება გულის ქრონიკული უკმარისობის განვითარებასთან და პროგნოზირებასთან. MPO-ს როლი გულის დაავადებების მექანიზმებში, როგორც ანთების და ჟანგვითი სტრესის ინიციაციის, მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის ფუნქციონირებაზე. MPO-ის დონის გაზრდა ასოცირდება გუ-ს უფრო მძიმე ფორმებთან. არსებობს მრავალი ლიტერატურა, რომელიც ადასტურებს მის როლზე კარდიოვასკულური რისკის შეფასებაში¹⁶

MPO ასევე ხელს უწყობს მრავალი ქრონიკული ანთებითი დაავადების განვითარებას, ისეთების როგორიცაა რევმატოიდული ართრიტი, თირკმელების ქრონიკული დაავადება¹⁷, მეტაბოლური სინდრომი, ა. შ.¹⁸

მიოლოპეროქსიდაზა წარმოიქმნება ნეიტროფილების, მონოციტების და ენდოთელური უჯრედების მიერ ანთების და ჟანგვითი სტრესის შედეგად. იგი არის ჰემის შემცველი ცილა და პროანთებითი ფერმენტი, რომელიც ძირითადად ექსპრესირდება ნეიტროფილებში მიელოიდური უჯრედების დიფერენცირების დროს ძვლის ტვინში. მიოლოპეროქსიდაზა, როგორც ნეიტროფილის ძირითადი ცილა, შეადგენს მისი მშრალი მასის 5 %-ს. პირველად იგი როგორც ფერმენტულად აქტიური აღმოჩენილი იქნა ადამიანის ათერომაში. მისი აქტიური ფორმა მონაწილეობს ROS გამომუშავებაში და ბიოლოგიური მასალის ოქსიდაციაში. იგი იწვევს ქსოვილების დაზიანებას ანთი-პათოგენური აქტივობის გამო¹⁹ მიოლოპეროქსიდაზა და მისი რეაქტიული ოქსიდანტები ჩართული როგორც ქსოვილების დაზიანების ხელშემწყობი

¹⁴ Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 1988; 332: 78–81

¹⁵ Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. Heart Fail Rev 2022; 27: 625–43

¹⁶ Amirfakhryan, Hamideh; New, Karl James. The role of myeloperoxidase as a biomarker in atherosclerotic cardiovascular disease. Cardiology Plus 9(3):p 195-209, July-September 2024

¹⁷ Scott E. Janus, Jamal Hajjari, Tarek Chami at all. Myeloperoxidase is Independently Associated with Incident Heart Failure in Patients with Coronary Artery Disease and Kidney Disease. Current Problems in Cardiology. Volume 47, Issue 11, November 2022, 101080

¹⁸ Arnhold J. The dual role of myeloperoxidase in immune response. Int J Mol Sci 2020;21(21): 8057

¹⁹ Van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. Antioxid Redox Signal 2009;11(11):2899–2937

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**



ანთებითი დარვევების დროს²⁰. MPO-ს დონის მატება ფართოდ არის დაკავშირებული ოქსიდაციური სტრესის და ანთების პირობებთან. ბოლოდროინდელმა რამდენიმე კვლევამ აჩვენა ძლიერი კორელაცია MPO-სა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებას შორის; მოცირკულირე MPO-ს მაღალი დონე დაკავშირებულია კვდ ცუდ პროგნოზთან (სიკვდილიანობის გაზრდილ რისკთან). შესაბამისად, MPO ითვლება "მაღალი რისკის" ბიომარკერად მწვავე კორონარული სინდრომის, ათეროსკლეროზის, გულის უკმარისობის, ჰიპერტენზიის და ინსულტის მქონე პაციენტებისთვის. მიუხედავად იმისა, რომ ამ კვლევების უმეტესობამ დაადგინა კავშირი MPO-სა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებას შორის, მექანიზმები რომლითაც MPO ახდენს თავის „მავნე“ ზემოქმედებას გულ-სისხლძარღვთა უკმარისობის დროს დღემდე გაურკვეველია²¹.

ყველა ანთებითი ბიომარკერებს შორის, MPO არის ერთ-ერთი ანთების ბიომარკერი, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნეს გულის უკმარისობის პროგნოზირებაში, დიაგნოსტიკასა და მართვაში. მიელოპეროქსიდაზას (MPO) საწყისი იდენტიფიკაცია მოხდა ქიმიურ რეაქციებზე ემპირიული დაკვირვებით. იგი წარმოადგენს რკინის შემცველი პროტეინს, რომელიც სუფთა ფორმით გამოყოფილ იქნა 1941 წელს²². მისმა მწვანე ფერმა და პეროქსიდაზას აქტივობამ მოუტანა ამ ფერმენტს ვეროქსიპეროქსიდაზას სახელი (Agner, K. 1941). ფერმენტის ამ დასახელებამ დროს ვერ გაუძლო. სახელწოდება მიელოპეროქსიდაზა შემოთავაზებული იქნა მეცნიერ თეორელის მიერ 1943 წელს და მოგვიანებით პირველად გამოიყენა სტატიაში „Methods in Enzymology“, რომელიც ეძღვნებოდა MPO-ს²³.

მისი სინთეზი იწყებოდა ძვლის ტვინში მიელოიდური დიფერენციაციის დროს და სრულდებოდა გრანულოციტში მისი ცირკულაციაში გადასვლამდე²⁴. ის მიეკუთვნება პეროქსიდაზების ოჯახს, რომელიც გამომუშავდება იმუნური უჯრედების, როგორცაა პოლიმორფონუკლეალური ლეიკოციტების (ნეიტროფილები) და ლიმფოციტების, მონოციტებისა და მაკროფაგების, ასევე ორგანიზმის სხვა უჯრედების მიერ. MPO მდებარეობს აზუროფილური გრანულების ციტოპლაზმურ მემბრანაში და სტიმულაციის დროს, დეგრანულაციის ან ეგზოციტოზი შედეგად გამოთავისუფლდება ექსტრაცელულურ

²⁰ Zhang R, Shen Z, Nauseef WM, et al. Defects in leukocyte-mediated initiation of lipid peroxidation in plasma as studied in myeloperoxidase-deficient subjects: systematic identification of multiple endogenous diffusible substrates for myeloperoxidase in plasma. *Blood* 2002; 99 (5): 1802–1810

²¹ Ramachandra CJA, Ja KPM, Chua J, Cong S, Shim W, Hausenloy DJ. Myeloperoxidase As a Multifaceted Target for Cardiovascular Protection. *Antioxid Redox Signal*. 2020 May 20; 32(15):1135–1149

²² K. Agner, Verdoperoxidase In *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* (1943), pp. 137 148

²³ A.C. Maehly MYELOPEROXIDASE. *Methods in Enzymology*, 2 (1955), pp. 794-801

²⁴ Stankovic S, Majkic-Singh N. "Myeloperoxidase: new roles for an old molecule. " *J Med Biochem*, 30: 230–236, 2011



**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**

სივრცეში²⁵. აღმოჩენიდან მალევე მეცნიერ აგნერის მიერ ნანახი იქნა, რომ ფერმენტი გაქრა
ლეიკოციტიდან მძიმე ინფექციის დროს²⁶. მისი ფუნქციური როლი ნეიტროფილების
მეშვეობით ბაქტერიების განადგურებაში მიეკუთვნება მკვლევარ კლებანოფს²⁷.

კვლევებით დადასტურდა, რომ ოქსიდაციურ სტრესს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება
უჯრედიდან MPO-ს გამოთავისუფლებაში.

ნეიტროფილების ანტიმიკრობული ეფექტი MPO-ს გარდა განპირობებულია სხვადასხვა
პროტეინებითა და ენზიმებით. ყველა ამ ანტიმიკრობულ აგენტებს შორის MPO შემცველობა
ყველაზე მეტია, რაც წარმოადგენს ნეიტროფილების მშრალი წონის 5% და აზუროფილური
გრანულების პროტეინების 25 %²⁸. ნორმაში ნეიტროფილები განიცდიან დეგრანულაციას
ინფექციის საპასუხოდ და ხელს უწყობენ დაავადებისგან განკურნების პროცესს, მაგრამ
აქტივირებული ნეიტროფილებიდან MPO-ს ნებისმიერი სხვა უჩვეულო გამოთავისუფლება
იწვევს ანთებასა და ქსოვილების დაზიანებას და შეუძლიათ გამოიწვიონ სხვა დაავადებები,
მათ შორის ინფექციის არარსებობის პირობებშიც²⁹.

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.

გულის უკმარისობა მსოფლიოში წანყვან ადგილს იკავებს ავადობისა და სიკვდილიანობის
მხრივ, რაც 65 წლის და მეტი ასაკის ადამიანებში ჰოსპიტალიზაციის ყველაზე ხშირი
მიზეზია³⁰.

²⁵ Lacy P. " Mechanism of degranulation in neutrophils. " Allergy Asthma Clin. Immunol. 2006, 2, 98–108

²⁶ Detoxicating effect of verdoperoxidase on toxins Nature, 159 (4034) (1947), p. 271

²⁷ S.J. Klebanoff Myeloperoxidase: contribution to the microbicidal activity of intact leukocytes Science, 169 (3950) (1970), pp. 1095-1097

²⁸ Segal A. W. "How neutrophils kill microbes." Annu. Rev. Immunol. 2005, 23, 197– 223

²⁹ Panasencko O.M, Gorudko I.V, Sokolov A.V. " Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. " Biochemistry. 2013, 78, 1466–1489

³⁰ Leah Rethy, Megan McCabe, Lindsay R. Pool at al. Contemporary Rates of Hospitalization for Heart Failure in Young and Middle-Aged Adults in a Diverse US State. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2020. Volume 13, Number.



**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**

მსოფლიოში მეცნიერებების მიერ მრავალი კვლევა ტარდება დაავადების სიმძიმისა და პროგრესირების მარკერების განსაზღვრის მიზნით, რათა უკეთ მოხდეს გუ მქონე პაციენტთა კონტროლი^{31 32}.

გულის უკმარისობის ბიომარკერების გამოყენება კლინიკურ კვლევებში ბოლო წლების განმავლობაში საკმაოდ გაიზარდა. როგორც ცნობილია MPO-ს მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ათეროსკლეროზის განვითარებაში³³. იგი გვხვდება ყველგან, სადაცაა ათეროსკლეროზული დაზიანებები და თავის მხრივ ხელს უწყობს დაავადების პტოგრესირებას, პირველ რიგში დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაჟანგვის გზით³⁴.

ამ ფერმენტს გააჩნია ასევე გულმკერდის არეში ტკივილით პაციენტებში პროგნოზული მნიშვნელობა^{35 36}. რამოდენიმე კვლევამ უჩვენა მისი პირდაპირი კავშირი ენდოთელიუმის დისფუნქციასთან NO-ზე ზემოქმედებით^{37 38 39}. ასევე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს

³¹ McMurray JJ, Pfeffer MA. "The year in heart failure. " J Am Coll Cardiol, 2004; 44:2398–405

³² 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

³³ Frangie C, Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). Biomed Rep. 2022 Jun;16(6):53

³⁴ Frangie C, Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). Biomed Rep. 2022 Jun;16(6):53

³⁵ Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. N Engl J Med. 2003 Oct 23;349(17):1595-604

³⁶ Yu Jia, Dongze Li, Jing Yujing Yu at al. Prognostic value of interleukin-33, sST2, myeloperoxidase, and matrix metalloproteinase-9 in acute aortic dissection. Front. Cardiovasc. Med., 06 January 2023 Sec. Intensive Care Cardiovascular Medicine Volume 9 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1084321>

³⁷ Celine L. Hartman and David A. Ford. MPO (Myeloperoxidase) Caused Endothelial Dysfunction: Not So Positive It Is About the Bleach, It May Be a Fatal Attraction. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2015. Volume 38, Number 8

³⁸ Cheng D, Talib J, Stanley CP, Rashid I, Michaëlsson E, Lindstedt EL, Croft KD, Kettle AJ, Maghazal GJ, Stocker R. Inhibition of MPO (Myeloperoxidase) Attenuates Endothelial Dysfunction in Mouse Models of Vascular Inflammation and Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Jul;39(7):1448-1457

³⁹ Simon Geissen, Simon Braumann, Joana Adler at al. Inhibition of myeloperoxidase to treat left ventricular dysfunction in non-ischaemic cardiomyopathy. European journal of Heart Failure. 30 August 2024. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.3435>

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**



MPO გამოიყოფოდა ნეკროზულ უბანზე ინფილტრირებული ლეიკოციტებიდან და იწვევდა პარკუჭის რემოდელირებას^{40 41 42}.

MPO უკავშირდება რა ენდოთელურ უჯრედებსა⁴³ და მატრიქსულ პროტეინებს, იწვევს აზოტის ოქსიდის მოხმარებასა და პერფუზიის დარღვევის ხარჯზე უჯრედის დაზიანებას^{44 45}. ექსპერიმენტულ მოდელში, იშემიის შემდგომ, MPO-ს არმქონე თაგვებში დაქვეითებული იყო ლეიკოციტალური ინფილტრაცია, ასევე ქვეითდებოდა მარცხენა პარკუჭის დილატაცია, ძლიერდებოდა პარკუჭის კუმშვადი ფუნქცია და ხდებოდა მიოკარდიუმის რუპტურით გამოწვეული სიკვდილობის შემთხვევათა შემცირება⁴⁶. ამასთან შედარებით, განსხვავება MPO-ს კონცენტრაციათა შორის არ იქნა ნაწიხი იშემიური და არაიშემიური გენების კარდიომიოპათიის მქონე პაციენტთა დახასიათების დროს. ეს ფაქტი ეთანხმება ჰიპოთეზას, რომლის მიხედვითაც MPO-ს დონე არ მატულობს, როგორც შედეგი კორონარული არტერიების დაზიანებისა (კად)⁴⁷. არამედ მატულობს, როგორც მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის განუყოფელი ნაწილი. კავშირი MPO-სა და კად-ს შორის არის დამოუკიდებელი ანთების სხვა მარკერებისგან, როგორიცაა ლეიკოციტების დონე ან CRP კონცენტრაცია, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ MPO-ს კონცენტრაცია არ არის ზოგადი ანთების შედეგი^{48 49}. კვლევები

⁴⁰ Vera B.M. Peters, Friederike Matheis et al. Myeloperoxidase induces monocyte migration and activation after acute myocardial infarction. *Front. Immunol.*, 26 April 2024 Sec. Inflammation Volume 15 - 2024 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1360700>

⁴¹ Zeller MWG, Wang C, Keliher EJ, Wojtkiewicz GR, Aguirre A, Maresca K, Su C, Buckbinder L, Wang J, Nahrendorf M, Chen JW. Myeloperoxidase PET Imaging Tracks Intracellular and Extracellular Treatment Changes in Experimental Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 16;24(6):5704

⁴² Lugin J., Parapanov, R., Milano, G. et al. The systemic deletion of interleukin-1 α reduces myocardial inflammation and attenuates ventricular remodeling in murine myocardial infarction. *Sci Rep* 13, 4006 (2023)

⁴³ Lee, W.E.; Genetzakis, E.; Barsha, G.; Vescovi, J.; Mifsud, C.; Vernon, S.T.; Nguyen, T.V.; Gray, M.P.; Grieve, S.M.; Figtree, G.A. Expression of Myeloperoxidase in Patient-Derived Endothelial Colony-Forming Cells—Associations with Coronary Artery Disease and Mitochondrial Function. *Biomolecules* 2024, 14, 1308.

⁴⁴ 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

⁴⁵ 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

⁴⁶ Askari AT, Brennan ML, Zhou X, et al. “Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction. " *Exp Med.*, 2003; 197(5): 615–624

⁴⁷ 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

⁴⁸ Scharnagl H, Kleber ME, Genser B, Kickmaier S, Renner W, Weihrauch G, Grammer T, Rossmann C, Winkelmann BR, Boehm BO, Sattler W, März W, Malle E. Association of myeloperoxidase with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography--the LURIC study. *Int J Cardiol.* 2014 Jun 1;174(1):96-105. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.168. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24746542; PMCID: PMC4045190

⁴⁹ Scharnagl H, Kleber ME, Genser B, Kickmaier S, Renner W, Weihrauch G, Grammer T, Rossmann C, Winkelmann BR, Boehm BO, Sattler W, März W, Malle E. Association of myeloperoxidase with total and cardiovascular mortality

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**



აჩვენებს რომ, MPO და MPO-დან მიღებული ოქსიდანტები ხელს უწყობენ ენდოთელიუმის დისფუნქციას და აპოპტოზს, ლატენტური მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების გააქტიურებას და ქსოვილოვანი ფაქტორის აქტივაცია, რომელმაც შესაძლოა ხელი შეუწყოს ათეროსკლეროზული ფოლაქის განვითარებას. ამგვარად MPO-ს რაოდენობრივი განსაზღვრა გახდა მნიშვნელოვანი მარკერი გულისხმადრღვთა რისკის შეფასებისთვის: დაავადების მიმდინარეობის და ათეროსკლეროზული ფოლაქის მდგრადობის შეფასებისთვის⁵⁰.

ოცდამეერთე საუკუნის დასაწყისში კვლევით მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით დაყრდნობით ნანახ იქნა კავშირი MPO-ს გაზრდილ დონესა და მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციას შორის, რაც ექოკარდიოსკოპიულად იქნა შეფასებული⁵¹. MPO-ს დონე მატულობდა გუ-ით პაციენტებში რესტრიქციული ცვლილებების დროს⁵². ასევე MPO-ს დონე მომატებული იყო გულის ქრონიკული სისტოლური უკმარისობის დროს ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით. მისი დონე პირდაპირ კავშირში იყო გუ-ის ფუნქციურ კლასთან.

იმის მიუხედავად შენახულია თუ არა სისტოლური ფუნქცია, რისკ ფაქტორების ადრეული აღმოჩენა მნიშვნელოვანია გულის უკმარისობის განვითარების დროული პრევენციისა და ადეკვატური მკურნალობისათვის⁵³, რაც ასევე გულისხმობს ეტიოლოგიურ მკურნალობასაც. ბოლო ათწლეულების კვლევებმა, რომელიც შეეხებოდა გულის კუმშვადობის დარღვევებს, აჩვენა, რომ მიოკარდიუმის მუშაობა დამოკიდებულია მარცხენა პარკუჭს დიასტოლურ ფუნქციაზე, რომელიც თავის მხრივ კავშირშია გულის კუნთის რელაქსაციის შესაძლებლობასთან^{54 55 56}.

in individuals undergoing coronary angiography--the LURIC study. *Int J Cardiol.* 2014 Jun 1;174(1):96-105. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.168. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24746542; PMCID: PMC4045190

⁵⁰ Teng, N., Maghzal, G. J., Talib, J., Rashid, I., Lau, A. K., & Stocker, R. (2016). The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Report*, 22(2), 51–73

⁵¹ Sibille Lejeune, Audrey Ginion, Nassiba Menghoum, David Vancraeynest, Agnes Pasquet, Bernhard L. Gerber, Sandrine Horman, Christophe Beauloye, Anne-Catherine Pouleur. Association of Plasma Myeloperoxidase with Inflammation and Diabetic status in HFpEF. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2023, 24(2), 56

⁵² Tang W.H, Tong W, Troughton R.W. & quote; Prognostic Value and Echocardiographic Determinants of Plasma Myeloperoxidase Levels in Chronic Heart Failure. & quote; *Journal of the American College of Cardiology.* Vol. 49, No. 24 .2007

⁵³ Maxwell Quinn, Richard Y. K. Zhang, Idris Bello at all. Myeloperoxidase as a Promising Therapeutic Target after Myocardial Infarction. *Antioxidants* 2024, 13, 788

⁵⁴ Coculescu B.I, Dinc G.V. & quote; Myeloperoxidase, a possible biomarker for the early diagnosis of cardiac diastolic dysfunction with preserved ejection fraction. & quote; *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2018, vol. 33. no. 1, 1292–1298

⁵⁵ Manole G. *Clinical physiology.* Vol. 2. Bucharest (Romania): National Company Printers, Coresi S.A. Publishing; 2007

⁵⁶ Villars PS, Hamlin SK, Shaw AD, Kanusky JT. & quote; Role of diastole in left ventricular function, I: biochemical and biomechanical events.& quote; *Am J Crit Care* , 2004; 13:394–403.

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”**

პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024



პაციენტებს გუ-ით, რომელთაც აქვთ შენახული განდევნის ფრაქცია ან განდევნის ფრაქცია მცირედაა დაქვეითებული მკურნალობაში შეზღუდვები. თანამედროვე მეთოდები, რომელიც მიმართულია ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების გამოყენებაზე შეიძლება თამშობდეს მნიშვნელოვან როლს ზ/ა ჯგუფის პაციენტებში.

BNP და გულის ქრონიკული უკმარისობა

გქუ-ს კლინიკური სიმძიმის შეფასება, ხშირად არ კორელირებს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის მაჩვენებელსა და პროგნოზული მარკერების დონესთან, როგორიცაა გალექტინ-3, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი-15 და ტვინის ნატრიურეზული პეპტიდის (NT-pro) N-ტერმინალური ფრაგმენტი (N-terminal prohormone - NT-pro)^{57 58}.

ნატრიურეზული პეპტიდების სისტემა შეიცავს პოლიპეპტიდურ ჰორმონებს, რომელიც გამომუშავდება მიოკარდიუმის უჯრედების მიერ. გულის ენდოკრინული ფუნქცია 1964 წლიდანაა აღიარებული, მაშინ როცა ნატრიურეზული პეპტიდის საბოლოო, დეტალური დახასიათება პირველად გამოქვეყნდა გაცილებით გვიან⁵⁹. ეს მოლეკულები ავლენენ ფლეოტრობულ ეფექტებს და მისი შესწავლა კვლავაც გრძელდება, განსაკუთრებით მის კლინიკური, პროგნოზული და პრედიქტორული მნიშვნელობა.

NPs შორის შეიძლება გამოვყოთ წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდი (ANP) და B ტიპის ნატრიურეზული პეპტიდი (BNP), რომელიც უპირატესად სინთეზირდება წინაგულოვან კარდიომიოციტებში და შესაბამისად პარკუჭების კარდიომიოციტებში, ასევე სხვა ექსტრაკარდიალურ საიტებში, მათ შორის ტვინში (პირველი ლოკაციაა, სადაც იდენტიფიცირებული იქნა BNP, სახელწოდებაც ამიტომ მას უკავშირდება)., გონადებში და თირკმლებში. ორივე პეპტიდი გამონთავისუფლდება გულის კედლისმიერ სტრესზე, გამოწვეული ვოლემიური გაფართოებაზე, რასაც მივყავართ წნევის ზრდაზე გულის ავსების დროს. ProANP არის წინამორბედი ANP-ის და ძირითადად არის წინაგულების კარდიომიოციტებისშიგნით, სეკრეტორულ გრანულებში. ProANP-ის სისხლისშიმოქცევაში მოხვედრის შემდეგ ProANP იყოფა წინაგულოვანი პროტეაზული ფერმენტების ზემოქმედებით, წარმოიქმნება NT-proANP და ANP, ეს უკანასკნელი შედგება 28 ამინომჟავისგან. BNP პირველ რიგში გამონთავისუფლდება პარკუჭების მიოკარდიალური უჯრედებიდან პრეკურსორული ფორმით - pro BNP. ეს უკანასკნელი იყოფა პროტეალიზური ფერმენტით და მიიღება BNP, რომელიც თავის მხრივ შედგება 32 ამინომჟავისგან და N-

⁵⁷ Jarolim P. Overview of cardiac markers in heart disease. Clin. Lab. Med. 2014 May; 34 (1). p. 1–14.

⁵⁸ Yin QS, Shi B, Dong L, Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. J. Geriatr. Cardiol. 2014 may; 11(1). p. 79–82

⁵⁹ Jamieson, J.D.; Palade, G.E. Specific granules in atrial muscle cells. J. Cell Biol. 1964, 23, 151–172

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”**

პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024



ტერმინალურ არააქტიურ მონაკვეთზე NT-proBNP. BNP-ის აქვს უფრო ხანგრძლივი ნახევრადდაშლის პერიოდი, ვიდრე ANP-ს., რომელიც დაახლოებით შეადგენს 20 წუთს⁶⁰.

BNP და ANP თავის მოქმედებს ახდენს ორი განსხვავებული რეცეპტორთან კავშირით: ნატრიურეზული პეპტიდის რეცეპტორი A (NPRA) და ნატრიურეზული პეპტიდის რეცეპტორი B (NPRB), მათგან ორივე წარმოადგენს ტრანსმემბრანულ გუანილატიკლასას. ნატრიურეზულ პეპტიდთან დაკავშირების შემდეგ NPRA და NPRB აქტივირდება, რომელსაც მიყვავართ ციკლური გუანოზამინოფოსფატის (cGMP) უჯრედში და ღონის მომატება. cGMP ითვლება ძირითად მეორად მესენჯერად, რომელიც პასუხისმგებელია უმრავლეს ფიზიოლოგიურ ეფექტებზე. NPRC - არის მესამე რეცეპტორი ნატრიურეზული პეპტიდის, რომელიც ანალოგიურია NPRA და NPRB-ის მის უჯრედგარე დომენში, მაგრამ არ აქვს საკუთარი ფერმენტული აქტივობა, რომელიც უზრუნველყოფს მის მონაწილეობას ნატრიურეზული პეპტიდის კლირენში. ნატრიურეზული პეპტიდი ავლენს სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ ეფექტებს, რომელიც დამოკიდებულია მის სპეციფიურ მსგავსებასთან NPRA და NPRB-თან. ნატრიურეზული პეპტიდი გავლენას ახდენს ენდოთელიუმზე, რომელიც თრგუნავს ენდოთელიუმის სეკრეციას და აქტივაციას უკეთებს რიგირე პერიფერიულ, ასევე ვენტრალურ ნერვულ სისტემას. ნატრიურეზული პეპტიდის საერთო ეფექტები მოიცავს ნატრიურეზის და დიურეზის გაძლიერებას, არტერიული წნევის დაქვეითებას, ანტიაპოპტოზურ და ანტიფიბროზულ მოქმედებას, რომელიც იცავს გულის კუნთს რემოდელირებისგან, შემდგომი გულის უკმარისობის განვითარებით; ასევე სისტემური ვაზოკონსტრუქციის შემცირება და გულსისხლძარღვთა სისტემის სიმპტომური სტიმულაციის შესუსტება⁶¹.

ჯანმრთელ პირებში BNP და ANP (წინაგულოვანი ნატრიურეზული პეპტიდი) მოლეკულების თანაფარდობა შეადგენს დაახლოებით ერთს. მაშინ როცა გულის უკმარისობით პაციენტებში მათი თანაფარდობა მნიშვნელოვნად მომატებულია⁶².

შესაბამისად BNP აქვს უფრო მაღალი მგრძნობელობა და დიაგნოსტიკური სიზუსტე ვიდრე ANP-ს. რაც შეეხება პეპტიდებს, რომელიც მიღებულია proBNP-დან, ჯანმრთელ პირებში BNP და proBNP-ის მნიშვნელობები მსგავსია. ამჟამად BNP და N-ტერმინალური proBNP (NT-proBNP) ფართოდ გამოიყენება, როგორც გულის უკმარისობის და გულის დისფუნქციის დიაგნოსტიკური ბიომარკერები⁶³. ორივე ბიომარკერი ასევე ფართოდ გამოიყენება

⁶⁰ Della Corte, V.; Pacinella, G.; Todaro, F.; Pecoraro, R.; Tuttolomondo, A. The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 9642

⁶¹ McGrath, M.F.; Kuroski De Bold, M.L.; De Bold, A.J. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol. Metab.* 2005, 16, 469–477

⁶² Clerico, A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: Are they merely markers of cardiac disease? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002, 40, 752–760

⁶³ Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 12; 20(8):1820



**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**

მკურნალობასა და რისკის შეფასებითვის. ასევე ამ მარკერების განსაზღვრით, მათი დონეების მიხედვით საშუალება არის არასაპეციფიკური სიმპტომების შემთხვევაში მოხდეს გულის დიგნოზის გამორიცხვა⁶⁴.

მაგრამ მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის დრო NT-proBNP-ის დონე იზრდება უფრო მნიშვნელოვნად, ვიდრე BNP; ამასთან NT-proBNP-ის კონცენტრაცია დაახლოებით ოთხჯერ მეტია ვიდრე BNP-ს. ასეთი განსხვავებული პეპტიდების კონცენტრაცია ახსნილია სხვადასხვა ნახევარდაშლის პერიოდით (BNP-ის შემთხვევაში 21 წუთი და NT-proBNP-ის შემთხვევაში 70 წუთი). კიდევ უფრო მეტიც, NT-proBNP ოთახის ტემპერატურაზე სტაბილურია, რომელიც აიოლებს ლაბორატორიაში ნიმუშების დამუშავებას, ვიდრე BNP-ის შემთხვევაში⁶⁵. ამის გაარდა არ არეობს გადათვლის უნივერსალური კოეფიციენტი ამ ორი პეპტიდის მნიშვნელობების შედარების დროს. ამერიკის კარდიოლოგიის კოლეჯის - ამერიკის გულის ასოციაცია-ამერიკის გულის უკმარისობის საზოგადოებამ (ACC/AHA/HFSA) 2022 წელს და ევროპის კარდიოლოგთა ასოციაციამ (ESC) გამოაქვეყნა რეკომენდაცია, სადაც წერია, რომ ნატრიურეზული პეპტიდი თამაშობს ძირითად როლს გულის უკმარისობის დიაგნოსტიკას, პროგნოზსა და მკურნალობაში⁶⁷.

ნატრიურეზული პეპტიდები პოლიპეპტიდური ჰორმონებია, რომლებიც მონაწილეობენ გულისსისხლძარღვთა სისტემის ჰომეოსტაზში. ისინი გამომუშავდებიან კარდიომიოციტებში და არეგულირებენ მოცირკულირე სისხლის მოცულობას და ნატრიუმის კონცენტრაციას.

კლინიკური თვალსაზრისით, ტვინის ნატრიურეზული პეპტიდის (BNP) და N-ტერმინალური პრო-BNP (NT-proBNP) დონეების გაზომვა რეკომენდირებულია საერთაშორისო სახელმძღვანელოებით, რამდენადაც გროვდება მტკიცებულებები მათი სარგებლიანობის შესახებ.

2023 წელს ევროპული კარდიოლოგიის საზოგადოების მიერ შემუშავებული კონსენსუსი გვთავაზობს ამ ბიომარკერის ზღვრულ სიდიდეებს დიაგნოსტიკის დროს მათი ჩართვისთვის. ეს მნიშვნელობები ასევე დაკავშირებულია გულის სისხლძარღვთა დაავადებით

⁶⁴ Olga A. Goryacheva, Tatiana D. Ponomaryova et al. Heart failure biomarkers BNP and NT-proBNP detection using optical labels. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, Volume 146, January 2022, 116477

⁶⁵ Christenson, R.H.; Azzazy, H.M.E.; Duh, S.H. Stability of B-type natriuretic peptide (BNP) in whole blood and plasma stored under different conditions when measured with the Biosite Triage or Beckman-Coulter Access systems. *Clin. Chim. Acta* 2007, **384**, 176–178

⁶⁶ Pemberton, C.J.; Johnson, M.L.; Yandle, T.G.; Espiner, E.A. Deconvolution Analysis of Cardiac Natriuretic Peptides during Acute Volume Overload. *Hypertension* 2000, **36**, 355–359

⁶⁷ Heidenreich, P.A.; Bozkurt, B.; Aguilar, D.; Allen, L.A.; Byun, J.J.; Colvin, M.M.; Deswal, A.; Drazner, M.H.; Dunlay, S.M.; Evers, L.R.; et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022, **145**, e876–e894

“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”

პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024



მაღალ რისკთან, გულისხმადრღვთა სიტემის დაავადებებთან დაკავშირებულ სიკვდილობასთან⁶⁸.

B-ტიპის ნატრიურეზული პეპტიდი ფიზიოლოგიურად მოქმედებს, როგორც რენინ-ანგიოტენზინ -ალდოსტერონის ანტაგონისტი, იწვევს პერიფერიული ვასკულარული რეზისტენტობის შემცირებას, არტერიულ ჰიპოტენზიას, ნატრიუმის კონცენტრაციის და დიურეზის გაზრდას. პლაზმის BNP-ის მომატებული დონე (> 400 ნანოგრამი/ლ ან > 400 პიკოგრამი/მლ) პარკუჭების ფუნქციის დარღვევაზე ან გულის სიმპტომური უკმარისობის გამოძწევე ჰემოდინამიკურ დარღვევაზე მიუთითებს⁶⁹. BNP-ის დონის მატებას უკავშირდება მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითება, მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი და იშემია^{70 71}. მაღალი მგრძნობელობის გამო (97%) BNP და NT-proBNP-ს კონცენტრაციის განსაზღვრა ფართოდ გამოიყენება გქუ-ს დიაგნოსტიკის, პროგნოზირებისა და მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად⁷².

ამბულატორიულ პირობებში ნატრიურეზული პეპტიდის ანალიზი შეიძლება იყოს სასარგებლო დიაგნოზის დასმის სირთულის დროს. პაციენტები, რომლებიც ხვდებიან კლინიკაში არასპეციფიკური სიმპტომებით, რომლის შესახებ პირადი ექიმს ჰქონდა ინფორმაცია, შესაძლებელი იყო ნატრიურეზული პეპტიდის განსაზღვრით პოტენციურად აგვეცილებინა პაციენტის ჰოსპიტალიზაცია. ამ საკითხის გადასაჭრელად ESC-ის მიერ მოწოდებული კონსესუსის დოკუმენტი რეკომენდაციას უწევს გულის უკმარისობის სიმპტომების (მაგ: ქედა კიდურების შეფასება, ხიხინი ფილტვები, ა. შ.) დროს განისაზღვროს NT-proBNP, რათა მოხდეს გქუ-ს ადრეული დიაგნოსტიკა⁷³

პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ გულის უკმარისობა, BNP და NT-proBNP მნიშვნელობების მატება დაკავშირებულია გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ გაზრდილ რისკთან, სიკვდილიანობის გაზრდილ რისკთან, როგორც გრძელვადიან, ისე მოკლევადიან პერიოდში.

⁶⁸ Michela Vergani, Rosa Cannistraci et al. The Role of Natriuretic Peptides in the Management of Heart Failure with a Focus on the Patient with Diabetes. J. Clin. Med. 2024, 13(20), 6225; <https://doi.org/10.3390/jcm13206225>

⁶⁹ Maisel A. The coming of age of natriuretic peptides: the emperor does have clothes! J Am Coll Cardiol. 2006 Jan; 47(1). p. 61-4

⁷⁰ Edvinsson ML, Ahnstedt H. et al. Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo. Microcirculation. 2016 Aug; 23 (6). p. 438-446

⁷¹ O.S. Dhillon, H.K. Narayan, P.A. Quinn, I.B. Squire, J.E. Davies, L.L. Ng, Interleukin 33 and ST2 in non-ST-elevation myocardial infarction: comparison with global registry of acute coronary events risk scoring and NT-proBNP, Am. Heart J. 161 (6) (2011 Jun) 1163–1170

⁷² Wong LL, Wee AS, Lim JY, et al. Natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) is regulated by microRNA-100. J. Mol. Cell Cardiol. 2015 May; (82): p. 13-21

⁷³ Bayes-Genis, A.; Docherty, K.F.; Petrie, M.C.; Januzzi, J.L.; Mueller, C.; Anderson, L.; Bozkurt, B.; Butler, J.; Chioncel, O.; Cleland, J.G.F.; et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. Eur. J. Heart Fail. 2023, 25, 1891–1898

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**



აქედან გამომდინარე, გაიდლაინები რეკომენდაციას უწევენ ბიომარკერების შეფასებას რისკის სტრატეგიკაციისთვის პაციენტებში გუ-ით, რაც მიზნად ისახავს დაავადების ოპტიმალურ მართვას დროთა განმავლობაში⁷⁴. მიუხედავად ამისა, ნატრიურული პეპტიდის გაზომვა არ არის რეკომენდებული გარკვეული პაციენტებისთვის, განსაკუთრებით მათთვის, ვისაც აქვს შორსწასული გულის უკმარისობა და ცუდი პროგნოზი, ან მათთვის, ვისაც აქვს მუდმივად მომატებული ნატრიურული პეპტიდის დონე. გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ნატრიურული პეპტიდის გამოყენების დიფერენცირებას სტაციონარულ და ამბულატორიის პირობებში.

კვლევებმა აჩვენა, რომ BNP ან NT-proBNP დონის შემცირება გულის უკმარისობის მედიკამენტოზური მკურნალობის შემდეგ (ოპტიმიზირებული რეკომენდაციების შესაბამისად) მივყავართ უფრო კეთლსაიმედო კლინიკურ შედეგებთან^{75 76 77 78}. ნატრიურული პეპტიდის შესაძლო პროგნოზულ მნიშვნელობის გამო იწვევს მათი გამოყენების განხილვას გქუ-ს თერაპიულ მართვის დროს. რამდენიმე კლინიკურმა კვლევამ შეისწავლა ბიომარკერების, განსაკუთრებით BNP და/ან NT-proBNP მედიკამენტოზური

⁷⁴ Heidenreich, P.A.; Bozkurt, B.; Aguilar, D.; Allen, L.A.; Byun, J.J.; Colvin, M.M.; Deswal, A.; Drazner, M.H.; Dunlay, S.M.; Evers, L.R.; et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022, *145*, e876–e894.

⁷⁵ Cohen-Solal, A.; Logeart, D.; Huang, B.; Cai, D.; Nieminen, M.S.; Mebazaa, A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, *53*, 2343–2348

⁷⁶ Bayés-Genís, A.; Lopez, L.; Zapico, E.; Cotes, C.; Santaló, M.; Ordonez-Llanos, J.; Cinca, J. NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality. *J. Card. Fail.* 2005, *11*, S3–S8

⁷⁷ Mark, D.B.; Cowper, P.A.; Anstrom, K.J.; Sheng, S.; Daniels, M.R.; Knight, J.D.; Baloch, K.N.; Davidson-Ray, L.; Fiuzat, M.; Januzzi, J.L.; et al. Economic and Quality-of-Life Outcomes of Natriuretic Peptide-Guided Therapy for Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, *72*, 2551–2562

⁷⁸ Januzzi, J.L.; Ahmad, T.; Mulder, H.; Coles, A.; Anstrom, K.J.; Adams, K.F.; Ezekowitz, J.A.; Fiuzat, M.; Houston-Miller, N.; Mark, D.B.; et al. Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, *74*, 1205–1217

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**



მკურნალობის სახელმძღვანელოდ HFrEF-ის დროს. აქვე აღსანიშნავია, რომ შედეგები ურთიერთგამომრიცხავია^{79 80 81 82 83 84}.

მიუხედავად იმისა, რომ მტკიცებულებები მხარს ადასტურებენ მათ გამოყენებას, როგორც პროგნოზულ მარკერების, მაინც გაურკვეველია მკურნალობა უნდა ეფუძნებოდეს თუ არა ბიომარკერებს და რა დამატებით უპირატესობა აქვს მკურნალობის იმ მიდოგმებთან შედარებით, რომელიც ეფუძნება რეკომენდაციებს. ამიტომ, BNP და/ან NT-proBNP-ის რუტინული განსაზღვრა თერაპიული მართვის დროს არ არის სრულად მხარდაჭერილი. ამ ასპექტს დიდი მნიშვნელობა აქვს ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში და აუცილებელია დამატებითი მტკიცებულება კონკრეტულ რეკომენდაციებამდე იმის შესახებ, თუ როგორ უნდა შეიცვალოს პაციენტის მკურნალობა ნატრიურული პეპტიდების სიდიდების ცვლილებების შესაბამისად.

ლაბორატორიული ვარიაბელობა - სხვადასხვა ტესტებმა შეიძლება მიგვიყვანოს ნატრიურული პეპტიდის მნიშვნელობის არასწორ ინტერპრეტაციამდე და აუცილებელია ამ ვარიაბელობის გათვალისწინება მიღებული შედეგების ინტერპრეტაციის დროს. ანალიტიკური ვარიაბელობა NT-proBNP-ის ჩვეულებრივ უფრო ნაკლებიას, ვიდრე BNP-ის^{85 86}.

⁷⁹ Troughton, R.W.; Frampton, C.M.; Yandle, T.G.; Espine, E.A.; Nicholls, M.G.; Richards, A.M. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000, *355*, 1126–1130.

⁸⁰ Berger, R.; Moertl, D.; Peter, S.; Ahmadi, R.; Huelsmann, M.; Yamuti, S.; Wagner, B.; Pacher, R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, *55*, 645–653

⁸¹ Jourdain, P.; Jondeau, G.; Funck, F.; Gueffet, P.; Le Helloco, A.; Donal, E.; Aupetit, J.F.; Aumont, M.C.; Galinier, M.; Eicher, J.C.; et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: The STARS-BNP Multicenter Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, *49*, 1733–1739

⁸² Lainchbury, J.G.; Troughton, R.W.; Strangman, K.M.; Frampton, C.M.; Pilbrow, A.; Yandle, T.G.; Hamid, A.K.; Nicholls, M.G.; Richards, A.M. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: Results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, *55*, 53–60

⁸³ Porapakkham, P.; Porapakkham, P.; Zimmet, H.; Billah, B.; Krum, H. B-Type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2010, *170*, 507–514

⁸⁴ Troughton, R.W.; Frampton, C.M.; Rocca, H.-P.B.-L.; Pfisterer, M.; Eurlings, L.W.M.; Erntell, H.; Persson, H.; O'Connor, C.M.; Moertl, D.; Karlström, P.; et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: An individual patient meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2014, *35*, 1559–1567

⁸⁵ Wu, A.H.B. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: The role of biologic variation in the interpretation of results. *Am. Heart J.* 2006, *152*, 828–834.

⁸⁶ Clerico, A.; Zucchelli, G.C.; Pilo, A.; Passino, C.; Emdin, M. Clinical relevance of biological variation: The lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006, *44*, 366–378

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”**

პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024



გულის უკმარისობის სიმძიმესთან შეუსაბამოდ მომატებული NT-proBNP-ის ციფრები, ამასთანავე ამავე დროს მუდმივად მომატებული ტროპონინი, უნდა ეჭვი გაგვიჩნდეს, რომ შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს გულის ამილოიდოზს და გაგრძელდეს უნდა შემდგომი რელევანტური კვლევები⁸⁷.

ამრიგად ნატრიურული პეპტიდების განსაზღვრა შეიძლება გამოყენებული იქნას როგორც დიაგნოსტიკური და პროგნოზული მიზნებისთვის, ასევე შეიძლება სასარგებლო იყოს პროფილაქტიკური მიზნებისთვის. ნატრიურული პეპტიდების რეგულარულმა შეფასებამ შეიძლება მოგვცეს პაციენტის ადრეული გაგზავნა დიგნოსტიკურ კვლევებზე და გულისხმობდა თერაპიული მკურნალობის ოპტიმიზაცია, რასაც საბოლოოდ მივყავართ გულის უკმარისობის თავიდან აცილებამდე და მისი პროგრესირების შეწყვეტამდე.

ST2 და გულის ქრონიკული უკმარისობა

ცილოვანი ხსნადი ST2 რეცეპტორი მიეკუთვნება ინტერლეიკინების (ინტერლეიკინ 1) რეცეპტორების ჯგუფს⁸⁸, არის ხსნადი იზოფორმა და პირველად აღწერილია 1989 წელს დაკავშირებული ანთებითი პროცესების საპასუხოდ⁸⁹. ამ იზოფორმამ კარდიოლოგიური საზოგადოების ყურადღება მიიპყრო 2001 წელს. როცა კვლევამ აჩვენა, რომ ST2 გენის ინდუცირება უკავშირდებოდა მოციტების მექანიკურ გადამაბვას⁹⁰.

აღნიშნული ბიომარკერი წარმოდგენილია 2 ძირითადი ფორმით: ტრანსმემბრანული (ST2L) და ხსნადი (sST2). ტრანსმემბრანული ფორმა უკავშირდება IL-33-ს და მონაწილეობს IL-33/ST2L კომპლექსის შექმნაში, რომელსაც ახასიათებს პროტექტორული მოქმედება კარდიომიოციტების მიმართ და ფიბროზის, მიოკარდის ჰიპერტროფიის და აპოპტოზის საწინააღმდეგო ეფექტი⁹¹. ST2 რეცეპტორის ხსნადი ფორმა მოქმედებს IL-33/ST2L კომპლექსის საწინააღმდეგოდ, რაც განაპირობებს დაცვითი ეფექტების ნიველირებას, მიოკარდის ჰიპერტროფიას, ფიბროზს, პარკუჭების დილატაციას და მიოკარდის კონტრაქტილური შესაძლებლობების დაქვეითებას.

⁸⁷ McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021, *42*, 3599–3726, Correction in *Eur. Heart J.* 2021, *42*, 4901

⁸⁸ Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005; *23*: 479–490

⁸⁹ S. Tominaga. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett.*, (1989), 258 pp. 301-304

⁹⁰ Domingo Pascual -Figal, Antonio Lax et al. Circulating ST2, from biomarker to pathogenic mediator. *Rev. Esp. Cardiol.* 2023; *76* (9): 672-674

⁹¹ Memon A.A, Sundquist K, PirouziFard M. et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br.J. Haematol.* 2018 May;181(3). p. 378- 385

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**



ხსნადი ST2 (sST2) მონაწილეობს ბიოლოგიური პროცესების ფართ სპექტრში, რომელიც დაკავშირებულია გულისხილმარღვრა დაავადებასთან⁹²⁻⁹³. sST2 მჭიდროდაა დაკავშირებული მიოკარდიუმის ფიბროზსა და რემოდელირებასთან⁹⁴⁻⁹⁵, როგორც საიმედო პროგნოზული ბიომარკერი გქუ-ს დროს⁹⁶.

მზარდი ინტერესი ხსნადი ST2 რეცეპტორის მიმართ განპირობებულია გქუ-ს არაკეთილსაიმედო გამოსავალის შეფასების მარკერების გამოვლენის აუცილებლობით. ნაჩვენებია, რომ ხსნადი ST2 რეცეპტორის კონცენტრაციის შესწავლა შესაძლოა გამოყენებული იქნას გქუ-ს⁹⁷ ხანგრძლივი მონიტორინგის პროცესში⁹⁸. მაღალი დიაგნოსტიკური ღირებულების მიუხედავად, გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ხსნადი ST2 რეცეპტორის დონის მატება ვლინდება მთელი რიგი ანთებითი და აუტოიმუნური დაავადებების დროს⁹⁹.

Arrieta et al. ავტორობით ბოლო სტატია გვაწვდის ახალ შეხედულებებს გულისხილმარღვრა დაავადებებში ST2-ის როლის შესახებ¹⁰⁰. ამ კვლევის თანახმად ST2 განიხილება არა მხოლოდ როგორც პროგნოზული ბიომარკერი, არამედ როგორც პოტენციური პათოგენური მედიატორი, რომელიც მონაწილეობს დაავადების განვითარებაში. 2002 წელს Weinberg et al-მა¹⁰¹ აღწერდა მოცირკულირე ST2 დონის მატებას მიოკარდიუმის ინფექტიდან პირველი რამოდენიმე საათის განმავლობაში. ცოტა ხნის შემდეგ იგივე ჯგუფმა დაადგინა ST2, როგორც

⁹² Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 consensus panel. *Am J Cardiol.* (2015) 115 (7 Suppl):26b-31b

⁹³ Sharim J, Daniels LB. Soluble ST2 and soluble markers of fibrosis: emerging roles for prognosis and guiding therapy. *Curr Cardiol Rep.* (2020) 22: 41

⁹⁴ Eileen O'Meara, MD, Margaret F. Prescott et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *AHA/ASA Journals. Circulation: Heart failure.* Volume 11, Number 5

⁹⁵ Januzzi JL Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013 Aug;6(4):493-500

⁹⁶ Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarone P, Passino C, et al. Clinical and prognostic significance of sST2 in heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* (2019) 74:2193-203

⁹⁷ C G Bahuleyan, George Koshy Alummootil, Jabir Abdullakutty et al. M N Dilip Prognostic value of soluble ST2 biomarker in heart failure patients with reduced ejection fraction - A multicenter study, *Indian Heart J* 2018 Jul; 70 Suppl 1(Suppl 1): S79-S84

⁹⁸ C.P. McCarthy, J.L. Januzzi Jr., Soluble ST2 in heart failure, *Heart Fail. Clin.* 14 (1) (2018) 41-48

⁹⁹ Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M. et al. Increased Soluble ST2 Predicts Longterm Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem.* 2014 Mar; 60 (3): 530-540.

¹⁰⁰ V. Arrieta, E. Jover, A. Navarro, et al. Soluble ST2 levels are related to replacement myocardial fibrosis in severe aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol.*, (2022)

¹⁰¹ E.O. Weinberg, M. Shimpo, G.W. de Keulenaer, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.*, (2002), 106 pp. 2961-2966

“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024



გულის უკმარისობის ახალი ბიომარკერი¹⁰². ამ კვლევიდან 20 წლის განმავლობაში მრავალმა ავტორმა გამოქვეყნებულ სტატიებში დააფიქსირა ST2 დონის გაზრდასა და სიკვდილობის უფრო მაღალ რისკს შორის მჭიდრო კორელაცია¹⁰³. ST2-ის გასაზომად გამოყენებული მეთოდები ასევე შეიცვალა წლების განმავლობაში, მრავალფეროვანი მექანიკური იმუნოანალიზებიდან დაწყებული ხარისხის უზრუნველყოფილი ავტომატური ლაბორატორიული ტესტებით დამთავრებული. 2013 წელს აშშ-ს კლინიკური პრაქტიკის გაიდლაინები გულის უკმარისობის მართვის შესახებ რეკომენდაციას უწევდა ხსნადი ST2 დონის გაზომვას მიოკარდიუმის ფიბროზის რისკის შესაფასებლად¹⁰⁴. მაგრამ მიუხედავად ამ მიმართულებით გამოქვეყნებული მრავალი კვლევებისა მისი კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენება ევროპაში მაინც რჩება დაბალი.

sST2 სიდიდეები მოცირკულირე სისხლში დაკავშირებული აღმოჩნდა დღიურ რიტმთან. მისი შედარებით დაბალი დონე აღინიშნება დილით და შედარებით მაღალი შუადღის შემდეგ უფრო საღამოს. ამან შეიძლება გამოიწვიოს სინჯების განსაზღვრული და თანმიმდევრული დროის მეშვეობით განმეორებითი გაზომვებით. მაგალითად, შუადღისას sST2-ის გაზომვით, როდესაც დონეები ყველაზე მაღალია, ცრუ უარყოფითი შედეგების თავიდან აცილების მიზნით¹⁰⁵.

Domingo Pascual-Figal at all. მკვლევართა ჯგუფი თავიდანვე დაინტერესდა ხსნადი ST2-ით და წარმოდგინა ახალი მტკიცებულება მისი ასოცირების შესახებ გულის უკმარისობის ცუდ გამოსავალთან. მათ მიერ წარმოდგენილი ორი დასკვნა განსაკუთრებით აქტუალური იყო: პირველი, ST2 აწვდიდა დამატებით პროგნოზულ ინფორმაციას ნატრიურულ პეპტიდებსა და ტროპონინებთან ერთად¹⁰⁶ ¹⁰⁷ და მეორე, იზოფორმა იყო სიკვდილიანობის

¹⁰² E.O. Weinberg, M. Shimp, S. Hurwitz, Tominaga S ichi, J.L. Rouleau, R.T. Lee. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation.*, (2003), 107 pp. 721-726

¹⁰³ D.A. Pascual-Figal, A. Lax, M.T. Perez-Martinez, M.D.C. Asensio-Lopez, J. Sanchez-Mas. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin Chem Lab Med.*, (2016), 54 pp. 29-35

¹⁰⁴ C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al.

2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *J Am Coll Cardiol.*, (2017), 70 pp. 776-803

¹⁰⁵ Sandra Crnko, Markella I. Printezi, Tijn P.J. at all. Prognostic biomarker soluble ST2 exhibits diurnal variation in chronic heart failure patients. *ESC Heart Failure* Volume 7, Issue 3 p. 1224-1233

¹⁰⁶ D.A. Pascual-Figal, S. Manzano-Fernández, M. Boronat, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: Complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* (2011), 13 pp. 718-725

¹⁰⁷ A. Bayes-Genis, D. Pascual-Figal, J.L. Januzzi, et al. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol.*, (2010), 63 pp. 1171-1178

**“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის
უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024**



პროგნოზირებადი მარკერი (განსაკუთრებით უეცარი სიკვდილის)¹⁰⁸. აღსანიშნავია, რომ სხვა კვლევებმა აჩვენა კავშირი ხსნად ST2-ს მომატება მიოკარდიუმის რემოდელირების დროს, განსაკუთრებით მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის შემდეგ^{109 110}.

აღსანიშნავია, რომ სხვა კვლევებმა აჩვენა კავშირი ხსნად ST2-სა და მიოკარდიუმის არასასურველ რემოდელირებას შორის, განსაკუთრებით მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის შემდეგ¹¹¹. ST2-ის არ უნდა იყოს აღქმული მხოლოდ რისკის განმსაზღვრელი ბიომარკერი, არამედ აღნიშნული იზოფორმა შეიძლება იყოს ჩართული ცალკეულ პათოფიზიოლოგიურ პროცესში. მტკიცებულებები აჩვენებს, რომ უფრო მოცირკულირე ST2-ის მაღალი დონე პროგნოზირებს გაზრდილ რისკს, არა მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ გულის უკმარისობა¹¹², არამედ პაციენტებში გულისხლმარღვა სხვა დაავადებებით - განსაკუთრებით მიოკარდიუმის ინფარქტით¹¹³.

Arrieta et al.¹¹⁴-ის მიერ გამოქვეყნებული დასკვნები საინტერესოა მრავალი მიზეზის გამო. პირველ რიგში, ისინი ამყარებენ მტკიცებულებებს, რომლებიც მხარს უჭერენ კავშირს უფრო მაღალი მოცირკულირე ST2 დონესა და მიოკარდიუმის რემოდელირებას შორის. ეს ასოციაცია კარგად იყო ჩამოყალიბებული წლების განმავლობაში, როგორც მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის შემდეგ, ასევე გულის უკმარისობის მექანე პაციენტებში, და ჩართული იყო არახელსაყრელი რემოდელირების რისკის სტრატეგიკაციის მოდელში¹¹⁵.

¹⁰⁸ A. Pascual-Figal, J. Ordoñez-Llanos, P.L. Tornel, et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. J Am Coll Cardiol., (2009), 54 pp. 2174-2179

¹⁰⁹ Kim MS, Jeong TD, Han SB, Min WK, Kim JJ. Role of soluble ST2 as a prognostic marker in patients with acute heart failure and renal insufficiency. J Korean Med Sci. (2015) 30:569-75

¹¹⁰ Sem David Timothy, Anggoro Budi Hartopo, et al. Association of soluble ST2 and infarct location within 12-24 h in STEMI: A cross-sectional study. Annals of Medicine and Surgery 70 (2021) 102844

¹¹¹ R.A.P. Weir, A.M. Miller, G.E.J. Murphy, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. (2010), 55 pp. 243-250

¹¹² A. Aimo, G. Vergaro, A. Ripoli, et al. Meta-analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. JACC Heart Fail., (2017), 5 pp. 287-296

¹¹³ T. Omland, C. Prebensen, C. Jonassen, et al. Soluble ST2 concentrations associate with in-hospital mortality and need for mechanical ventilation in unselected patients with COVID-19. Open Heart., (2021), 8 pp. e001884

¹¹⁴ V. Arrieta, E. Jover, A. Navarro, et al. Soluble ST2 levels are related to replacement myocardial fibrosis in severe aortic stenosis. Rev Esp Cardiol. (2022)

¹¹⁵ J. Lupón, H.K. Gaggin, M. de Antonio, et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. Int J Cardiol., (2015), 184 pp. 337-343

“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის”
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024



ბოლო 20 წლის განმავლობაში ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევებიდან^{116 117 118} მიღებული დასკვნები სულ უფრო მეტად მიუთითებს ST2-ის როლზე ფიბროზისა და ჰიპერტროფიის განვითარებაში, პროგრესირებადი რემოდელირებით და მოკარდიუმის დისფუნქციით.

ST2-თან დაკავშირებით, Zhang et al¹¹⁹. აღმოაჩინა, რომ პლაზმური sST2 დონეები მნიშვნელოვნად მაღალი იყო ACS პაციენტებში მძიმე დაზიანებით, ვიდრე მსუბუქი დაზიანებით, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ sST2 შეიძლება იყოს სასარგებლო ბიომარკერი ათეროსკლეროზული ფოლაქების სტაბილურობის შესაფასებლად. ასევე აჩვენა, რომ შრატში sST2-ის ამალღებული დონე კორელაციაშია დაფის დაუცველობასთან, რომელიც შეფასებულია კორონარული CT ანგიოგრაფიით არა-STEMI პაციენტებში. Galectin-3-ის ან sST2-ის ამ კლინიკური კვლევებისგან განსხვავებით ათეროსკლეროზის მოწინავე სტადიებთან დაკავშირებით, ამ ბიომარკერების როლი ათეროსკლეროზის ადრეულ სტადიებზე ბოლომდე არ არის გამოკვლეული.

უახლესი კვლევებით, რომელიც გამოქვეყნდა Luo et al¹²⁰ მკვლევართა ჯგუფის მიერ აჩვენა, რომ შრატში sST2-ის მაღალი დონე კორელაციაშია ფოლაქის სტაბილურობასთან, რომელიც შეფასებული იყო კორონარული CT ანგიოგრაფიით non-STEMI-ით პაციენტებში. ამ ბიომარკერების როლი ათეროსკლეროზის ადრეულ სტადიებზე ბოლომდე არ არის შესწავლილი¹²¹.

ამჟამად, კვლევები აქტიურად მიმდინარეობს ბიომარკერების კლინიკური აპლიკაციების გაფართოებისთვის: ხელმისაწვდომობის გაზრდის მიზნით, მიმდინარეობს სამუშაოები, რათა ბიომარკერების ტესტები უფრო ხელმისაწვდომი, იაფი გახდეს და კლინიკისტებს დაეხმაროს გქუ-ს დიაგნოსტიკას, რისკების შეფასებასა, მკურნალობის მართვასა და დაავადების პროგნოზირებაში.

¹¹⁶ D.A. Pascual-Figal, A. Lax, M.T. Perez-Martinez, M.D.C. Asensio-Lopez, J. Sanchez-Mas. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. Clin Chem Lab Med. (2016), 54 pp. 29-35

¹¹⁷ D.A. Pascual-Figal, J.L. Januzzi. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. Am J Cardiol. (2015), 115 pp. 3B-7B

¹¹⁸ A. Lax, J. Sanchez-Mas, M.C. Asensio-Lopez, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. JACC Heart Fail., (2015), 3 pp. 50-58

¹¹⁹ Zhang Y, Zhang L, Chen Z. Effect of combining sST2/HDL-C ratio with risk factors of coronary heart disease on the detection of angina pectoris in Chinese: a retrospective observational study. Cardiovasc Diagn Ther. 2023; 13: 345-54.

¹²⁰ Luo G, Qian Y, Sheng X, Sun J, Wu Z, Liao F, et al. Elevated serum levels of soluble ST2 are associated with plaque vulnerability in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Front Cardiovasc Med. 2021; 8:688522.

¹²¹ Ikeda, S. Is soluble ST2 an useful biomarker for early diagnosis of coronary atherosclerosis? Hypertens Res 48, 839-841 (2025)

ა(ა)იპ ჯანდაცვის ინოვაციებისა და იმპლემენტაციის კვლევითი პლათფორმის მიერ სსპი შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მხარდაჭერით განხორციელებული პროექტი FR-23-22382:

“ახალი ბიოლოგიური მარკერების კვლევის ეროვნული პლათფორმა გულის უკმარისობის პროგნოზის ოპტიმიზაციისათვის “
პროექტის I პერიოდის შუალედური ანგარიში - 2024

