

ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ  
ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԼԱՌԻՐԱ ԳԱԳԻԿԻ ՍԱՀԱԿՅԱՆ

ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՍՐՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՄԲ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ  
ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՌԵՄՈԴԵԼԱՎՈՐՄԱՆ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ  
ՓՈԽԿԱՊԱԿՑՎԱԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀՈՒՄՈՐԱԼ ՄԱՐԿԵՐՆԵՐԻ ՀԵՏ

ԺԴ.00.04- «Սրտաբանություն» մասնագիտությամբ  
բժշկական գիտությունների թեկնածուի  
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2016

---

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ  
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. М. ГЕРАЦИ

ЛАУРА ГАГИКОВНА СААКЯН

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА С  
ГУМОРАЛЬНЫМИ МАРКЕРАМИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
По специальности 14.00.04–«Кардиология»

ЕРЕВАН 2016

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ԵՊԲՀ Գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստում:

Գիտական ղեկավար՝  
Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բ.գ.դ., պրոֆեսոր Հ.Ս. Սիսական  
բ.գ.դ. Ա.Լ. Չիլինգարյան  
բ.գ.թ. Պ.Հ. Զելվեյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

<<<< ԱՆ Կուրորտաբանության և ֆիզիկական  
բժշկության ԳՀԻ>>

Ատենախոսության աշտպանությունը կայանալու է 2016թ. մարտի 17-ին ժ. 14:00  
Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող ՀՀ  
ԲՈՀ-ի <<Թերապիա-028>> մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, ք.Երևան,  
0025, Կորյունի փող.2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2016թ. փետրվարի 15-ին:

Մասնագիտական խորհրդի

գիտական քարտուղար՝

բ.գ.թ. Լ.Գ. Թունյան

---

Тема диссертации утверждена на заседании научно-координационного совета ЕрГМУ.

Научный руководитель:

д.м.н. профессор А.С. Сисакян

Официальные оппоненты:

д.м.н. А.Л. Чилингарян

к.м.н. П.А. Зелвеян

Ведущая организация:

НИИ Курортологии и физической медицины МЗ РА

Защита диссертации состоится 17 марта 2016г. в 14:00 на заседании  
специализированного совета ВАК РА «Терапия-028» при Ереванском государственном  
медицинском университете им. М.Гераци (РА, г.Ереван, 0025, ул. Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕрГМУ.

Автореферат разослан 15 февраля 2016г.

Ученый секретарь

специализированного совета

к.м.н. Л.Г. Тунян

## ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

### Թեմայի արդիականությունը

Խրոնիկական սրտային անբավարարությունը (ԽՍԱ) բարդ կլինիկական համախտանիշ է, որը չնայած վերջին քսանամյակի դեղորայքային բուժման ձեռքբերումներին, օժտված է բարձր մահացությանը [V. Roger et al., 2012]: Զարգացած երկրների հասուն բնակչության մոտավորապես 1-2% տառապում է սրտային անբավարարությամբ, իսկ 70-ից բարձր տարիքային խմբում առկա է դրա տարածվածության աճ  $\geq 10\%$  [A. Mosterd, A. Hoes, 2007]: Չնայած ԽՍԱ ապրելիությունը բարելավվել է, ախտորոշումը հաստատելուց 5 տարի անց մահացության բացարձակ ցուցանիշը կազմում է 50% [D. Levy et al., 2002; V. Roger et al., 2004]: Նեյրոհումորալ գերակտիվացումը զգալի ախտաֆիզիոլոգիական դեր է կատարում սրտամկանի ռեմոդելավորման, ֆիբրոզի, ինչպես նաև խրոնիկական սրտային անբավարարության հարաճման գործընթացում [C. Benedict et al., 1994; M. Komajda et al., 1998]: Ըստ Ամերիկյան սրտաբանների ասոցիացիայի ուղեցույցերի (“2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure”) [W. Yancy et al., 2013] հնցի առկայությամբ ամբուլատոր հիվանդների մոտ կլինիկորեն հասանելի թեստերի կատարումը, ինչպիսիք են սրտամկանի վնասման [T. Horwich et al., 2003; M. Hudson et al., 2004] կամ ֆիբրոզի [D. Lok et al., 2010; R. de Boer et al., 2011] կենսամարկերների որոշումը, կարող է կիրառվել ԽՍԱ հիվանդների ռիսկի աստիճանի գնահատման նպատակով (IIb դաս, ապացուցողական մակարդակ B) [Y. Sato et al., 2001; W. Tang et al., 2011]:

Խրոնիկական սրտային անբավարարությունն իրենից ներկայացնում է հարաճուն հիվանդություն, իսկ նեյրոհումորալ գերակտիվացումը կարևոր դեր է կատարում ԽՍԱ պաթոգենեզում [E. Braunwald, 2008]: Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրված, որ ԽՍԱ հարաճման ընթացքում տեղի է ունենում ռենին-անգիոտոնզին-ալդոստերոնային և սիմպաթիկ համակարգերի գերակտիվացում, որը վերջին տարիներին զարգացրեց նեյրոհումորալ գերակտիվության ընկճման ֆարմակոթերապևտիկ մոտեցումը ԽՍԱ բուժման գործընթացում [M. Konstam et al., 1993, C. Brilla et al., 2000; G. Francis, 2011]: Բազմաթիվ ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտություններ ցույց տվեցին, որ բետա-ադրենալապաշարիչներով, անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտի ներհակորդներով, անգիոտենզինային ընկալիչների անտագոնիստներով, միներալկորտիկոիդային ընկալիչների բլոկատորներով տևական բուժումը նվազեցնում է սրտանոթային մահացությունը և բարելավում է սրտային անբավարարության կլինիկական ընթացքը [C. Brilla et al., 2000; A. Coletta et al., 2002]:

Բացի վերոնշյալ նեյրոհումորալ գերակտիվացումից ԽՍԱ ժամանակ նկատվում է նաև տեղային հումորալ գործոնների գերակտիվացում, բորբոքային և հակաբորբոքային ցիտոկինների ֆիզիոլոգիական փոխհարաբերության խանգարում, այլ անոթասեղմիչ գործոնների գերակտիվացում: Ներկայումս էնդոգեն անոթասկտիկ գործոնների կլինիկական նշանակությունը ենթարկվում է լայնածավալ ուսումնասիրությունների [I. Dixon, J. Wagle, 2015]:

Վերջին երկու տասնամյակների հետազոտությունները հստակորեն ցույց են տվել բորբոքային գերակտիվության կարևոր պաթոգենետիկ նշանակությունը ԽՍԱ

հարաճման գործընթացում [W. Tang et al., 2010]: Կան որոշակի կլինիկական տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս որոշ ցիտոկինների բարձր կոնցենտրացիայի առկայությունը արյան պլազմայում ԽՍԱ հիվանդների մոտ, սակայն ցիտոկինների գերակտիվության ընկճմանն ուղղված ֆարմակոթերապևտիկ միջամտությունները առ այսօր կատարված կլինիկական հետազոտություններում չեն դրսևորվել հիվանդության կլինիկական ընթացքի և կանխատեսման լավացմամբ [H. Krum et al., 2001; M. Gheorghade et al., 2005]: Մի շարք հետազոտություններում ցույց է տրված էնդոթելին 1-ի, ազոտի օքսիդի, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի ակտիվության բարձրացումը ԽՍԱ ժամանակ [P. Aukrust et al., 1998; J. Cotton et al., 2002; M. Jiménez-Navarro et al., 2005; F. Böhm]. Pernow, 2007]: Ուշադրության է արժանի դիաստոլիկ սրտային անբավարարության զարգացման գործընթացում սրտամկանի կոլագենի վերարտադրողության խանգարումների դերը, որը կարող է նպաստել դիաստոլիկ ռելաքսացիայի խանգարմանը: Առկա են տվյալներ, որ պրոկոլագեն 1-ի և պրոկոլագեն 3-ի ամինոտերմինալ պրոպեպտիդների կոնցենտրացիան բարձր է դիաստոլիկ սրտային անբավարարությամբ հիվանդների արյան պլազմայում [R. Martos et al., 2007]: Ինչպես ցույց են տալիս հետազոտությունները, պրոկոլագենի արտահայտված սինթեզ, ուստի նաև սրտամկանի ֆիբրոզ նկատվում է ինչպես ճախ փորոքի պահպանված սիստոլիկ ֆունկցիայով սրտային անբավարարության դեպքում, այնպես էլ նվազած սիստոլիկ ֆունկցիայի դեպքում [M. Jiménez-Navarro et al., 2005]: Կարելի է ենթադրել, որ ռեմոդելավորման հարաճման ընթացքում տեղի է ունենում պրոկոլագենի տարբեր տեսակների սինթեզի և քայքայման գործընթացների փոփոխություններ, որոնք նպաստում են ֆիբրոզի զարգացմանը: ԽՍԱ հիվանդների մոտ պրոկոլագենային պրոպեպտիդների ակտիվության և ռեմոդելավորման ցուցանիշների հետ նրանց փոխկապակցվածության գնահատումը հնարավոր նոր պարզաբանումներ կարող է մտցնել ԽՍԱ պաթոգենեզի ուսումնասիրման մեջ, ինչպես նաև կարող է նպաստել նոր ֆարմակոլոգիական մոտեցումների զարգացմանը:

Անոթային էնդոթելը կարևոր դեր է կատարում անոթային ֆունկցիայի կարգավորման մեջ՝ արտազատելով բազմաթիվ կենսաբանորեն ակտիվ նյութեր, որոնք մասնակցում են անոթային տոնուսի, բջիջների աճի, բորբոքման, թրոմբոզի և հեմոստազի կարգավորմանը: Անոթային էնդոթելի դիսֆունկցիան նպաստում է մի շարք սրտանոթային հիվանդությունների հարաճման գործընթացին և սերտորեն կապված է ԽՍԱ կլինիկական դրսևորումների հետ աթերոսկլերոզով և զարկերակային հիպերտենզիայով հիվանդների մոտ: Ուստի շատ կարևոր է էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի մեխանիզմների բացահայտումը և էնդոթել-պաշտպանիչ ազդեցությամբ նոր դեղորայքային միջամտությունների մշակումը:

Համալիր գրականության վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ներկայումս դեռ ոչ լիարժեք ուսումնասիրված է մտում մի շարք հումորալ անոթաակտիվ գործոնների դերը և կլինիկական նշանակությունը ԽՍԱ հարաճման գործընթացում:

### **Հետազոտության նպատակը**

Ուսումնասիրել որոշ անոթաակտիվ, ցիտոկինային, կախեկտիկ հումորալ գործոնների փոխկապակցվածությունը սրտամկանի կառուցվածքային ձևափախման հետ

խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ և այդ գործոնների ախտածին նշանակությունը սրտի ռեմոդելավորման հարաճման գործընթացում:

### **Հետազոտության խնդիրները**

1. Ուսումնասիրել էնդոթելին 1-ի, ազոտի օքսիդի, N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի մակարդակը խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների արյան պլազմայում:
2. Ուսումնասիրել վերոնշյալ գործոնների մակարդակի բարձրացման սեռային տարբերությունները խրոնիկական սրտային անբավարարության դեպքում:
3. Ուսումնասիրել վերոնշյալ գործոնների փոխկապակցվածությունը սրտի ռեմոդելավորման հետևյալ ցուցանիշների՝ ձախ փորոքի վերջնադիաստոլիկ չափի, ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի, աջ փորոքի առաջահետին չափի հետ կորելյացիոն վերլուծության միջոցով:
4. Ուսումնասիրել վերոնշյալ գործոնների փոխկապակցվածությունը 6 ռուպե տևողությամբ քայլի թեստի հետ:

### **Աշխատանքի գիտական նորույթը**

- Ցույց է տրված ազոտի օքսիդի և N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի զգալի բարձրացումը խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ:
- Ուսումնասիրվել և պարզաբանվել է որոշ նեյրոհումորալ կենսամարկերների գերակտիվացման փոխկապակցվածությունը սրտամկանի ռեմոդելավորման ցուցանիշների հետ: Ապացուցվել է ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի և ազոտի օքսիդի դերը աջ փորոքի ռեմոդելավորման գործընթացում:
- Հայտնաբերվել է, որ արտամղման ֆրակցիայի իջեցման աստիճանը փոխկապակցված չէ էնդոթելին 1-ի, ազոտի օքսիդի, N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի մակարդակի հետ:
- Ցույց է տրված, որ խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ կանանց մոտ առկա է էնդոթելին 1-ի և N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի ավելի բարձր մակարդակ տղամարդկանց համեմատ, այսինքն առկա են վերոնշյալ հումորալ մարկերների բարձրացման սեռային տարբերություններ:

### **Աշխատանքի գործնական նշանակությունը**

- Ստացված արդյունքների տվյալները կարող են կիրառվել գործնական սրտաբանության մեջ ԽՍԱ հիվանդների սրտամկանի ռեմոդելավորումը կանխատեսող նոր հումորալ մարկերների գնահատմամբ:
- Ստացված արդյունքների տվյալները կարող են կիրառվել խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների սրտի ռեմոդելավորումը կանխող բուժական նոր մոտեցումների զարգացման նպատակով:
- Սրտային անբավարարության բուժման արդյունավետությունը կարող է գնահատվել ուսումնասիրված կենսամարկերների կոնցենտրացիայի փոփոխության հսկողության միջոցով:

- Հումորալ մարկերների մակարդակի բարձրացման և ռեմոդելավորման ցուցանիշների սեռային տարբերությունները պետք է հաշվի առնվեն սրտային անբավարարության բուժման մոտեցումներում՝ ելնելով անոթային տոնուսի կարգավորման, ֆիբրոզի և ռեմոդելավորման գործընթացների առանձնահատկություններից կանանց և տղամարդկանց մոտ:

### **Աշխատանքի նախնական փորձաքննությունը**

Աշխատանքի նախնական փորձաքննությունը կատարվել է 25.12.2015թ. Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ գիտակոորդիանցիոն խորհրդի նիստում:

Ատենախոսության հիմնական դրույթները ներկայացվել և քննարկվել են՝ Սրտաբանների Եվրոպական Միության «Սրտային անբավարարություն» 2013թ. (HEART FAILURE congress 2013 Լիսաբոն, Պորտուգալիա) և 2014թ. (HEART FAILURE congress 2014 Աթենք, Հունաստան) համաժողովներին, Հայաստանի սրտաբանների X վեհաժողովին, 15-17 ապրիլ, 2015թ, որի արդյունքում աշխատանքը ճանաչվել է հաղթող «Երիտասարդ գիտնականների» մրցույթում:

### **Հրապարակումները**

Ատենախոսության թեմայով տպագրվել է 9 գիտական աշխատանք՝ 7 գիտական հոդված, որից 3-ը առանց համահեղինակների և 2 թեզիս, տարբեր տեղական և արտասահմանյան պարբերականներում:

### **Ատենախոսության կառուցվածքը**

Ատենախոսությունը կազմված է համակարգչային տեքստի 105 էջից, բաղկացած է ներածությունից, 5 գլուխներից (գրականության տեսություն, հետազոտության նյութը և մեթոդները, հետազոտության արդյունքներ և արդյունքների վերլուծություն), եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից, գրականության 186 աղբյուր պարունակող ցանկից: Աշխատանքում ներկայացված է 4 աղյուսակ և 26 նկար:

## **ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ**

Հետազոտության մեջ ընդգրկվել է կոմպենսացված ԽՍԱ II-IV ֆ (NYHA) 80 հիվանդ, որոնք ստացել են ստացիոնար կամ ամբուլատոր բուժում ԵՊԲՀ թիվ 1 համալսարանական հիվանդանոցի սրտաբանական կլինիկայում 2009-2011թթ.: Հետազոտության մեջ հիվանդներն ընդգրկվել են՝ հաշվի առնելով ներառման և բացառման չափանիշները:

Հետազոտության մեջ ներառման չափանիշներն են՝

- 18 տարեկանից բարձր տարիք
- փաստագրված ստացիոնար բուժում վերջին 12 ամիսների ընթացքում ԽՍԱ ախտորոշմամբ
- ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիա (ԱՖ) <45%
- ԽՍԱ համապատասխան դեղորայքային բուժում առնվազն վերջին երկու ամիսների ընթացքում

Հետազոտությունից բացառման չափանիշներն են՝

- սրտանոթային հիվանդությունների սրացման շրջան
- կլինիկորեն նշանակալի խրոնիկական երիկամային անբավարարություն
- սուր բորբոքային հիվանդության առկայություն
- օնկոլոգիական հիվանդության առկայություն

Հիվանդները ստացել են ԽՍԱ ստանդարտ դեղորայքային բուժում համաձայն ԽՍԱ բուժման համաշխարհային ուղեցույցերի (C. Yancy et al., 2013): Հիվանդների միջին տարիքը կազմել է  $67 \pm 10$  տ., որոնցից 33%՝ իգական սեռի: Հսկիչ խումբը կազմել է 21 առողջ անձ՝ համադրելի ԽՍԱ հիվանդների հետ սեռային և տարիքային ցուցանիշներով:

Բոլոր հիվանդները ենթարկվել են մանրամասն կլինիկական զննման և գործիքային հետազոտությունների, որոնց հիման վրա հաստատվել է ԽՍԱ ախտորոշումը: Ըստ ԽՍԱ ֆունկցիոնալ դասի հիվանդները բաշխվել են հետևյալ կերպ՝ ԽՍԱ II ՖԴ 42 հիվանդ (52,5%), ԽՍԱ III ՖԴ 34 հիվանդ (42,5%), ԽՍԱ IV ՖԴ 4 հիվանդ (5%): ԽՍԱ առաջացման հիմքում ընկած են եղել հետևյալ հիվանդությունները՝ սրտի իշեմիկ հիվանդություն 73 (91,25%) դեպքերում, որից 54% (40 հիվանդ) կազմել է իշեմիկ կարդիոմիոպաթիան, իսկ դիլատացիոն կարդիոմիոպաթիան հայտնաբերվել է 7 հիվանդի մոտ (8,75%): Ըստ ուղեկցող հիվանդությունների հիվանդների խումբը բաշխվել է հետևյալ կերպ՝ զարկերակային հիպերտենզիա՝ 23 հիվանդ (29%), նախասրտերի շողացում՝ 13 հիվանդ (16%), շաքարային դիաբետ՝ 18 հիվանդ (22,5%):

Հետազոտության բոլոր մասնակիցները ենթարկվել են ԷխոՍԳ հետազոտության («HP 1000», ԱՄՆ): Կատարվել է ձախ փորոքի վերջնադիաստոլիկ չափի, արտամղման ֆրակցիայի ըստ Սիմպսոնի մեթոդի, աջ փորոքի առաջահետին չափի որոշում: ԷխոՍԳ չափումները կատարվել են համաձայն Ամերիկյան Էխոսրտագրական ասոցիացիայի 2005թ. ուղեցույցերի [R. Lang et al., 2005]: Հետազոտության մեջ ընդգրկվել են 45%-ից ցածր ԱՖ ունեցող հիվանդներ: Ձախ փորոքի լայնացում է համարվել ձախ փորոքի վերջնադիաստոլիկ չափի (2Փ ՎԴ2) գերազանցումը 5,6սմ ավելի, իսկ աջ փորոքի դեպքում՝ աջ փորոքի առաջահետին չափի գերազանցումը (ԱՓ ԱՀ2) 3,0սմ ավելի: Կատարվել է նաև արյան պլազմայում հետևյալ հումորալ գործոնների որոշում՝ էնդոթելին-1 (Էթ-1), ազոտի օքսիդ (ԱՕ), ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոն (ՈՒՆԳ-ալֆա), պրոկոլագեն (P1NP): Կենսամարկերների մակարդակը որոշվել է հետևյալ մեթոդներով՝ ազոտի օքսիդի մետաբոլիտների (նիտրիտ իոն) որոշում միկրոդիֆուզիայի մեթոդով Գրիսսի ռեագենտի միջոցով, P1NP որոշում քեմիլյումինեսցենտային մեթոդով, Էթ-1 որոշում իմունաֆերմենտային հետազոտությամբ (ELISA), ՈՒՆԳ-ալֆա որոշում իմունաֆերմենտային հետազոտությամբ (ELISA):

Ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ տանելիության որոշումը կատարվել է 6 րոպե քայլի թեստի միջոցով (6ՐԶԹ): Թեստն իրականացվել է հիվանդանոցի 30մ երկարություն ունեցող միջանցքում համաձայն 6ՐԶԹ ամերիկյան ուղեցույցերի [ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test, 2002]:

Հումորալ մարկերների փոխկապակցվածությունը սրտի ռեմոդելավորման ԷխոՍԳ ցուցանիշների հետ ուսումնասիրվել է Պիրսոնի կորելյացիոն վերլուծության և գծային ռեգրեսիայի մեթոդներով: Հիվանդների և հսկիչ խմբի ցուցանիշների տարբերակիչ

վերլուծությունը կատարվել է Mann-Whitney U թեստի և անկախ նմուշների պարամետրիկ Ստյուդենտի T թեստի միջոցով: Արդյունքները ներկայացված են որպես միջին  $\pm$  ստանդարտ շեղում: Արդյունքները գնահատվել են նշանակալի  $p < 0,05$  մակարդակի դեպքում: Բոլոր վիճակագրական վերլուծությունները կատարվել են SPSS 20 ծրագրի միջոցով (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA):

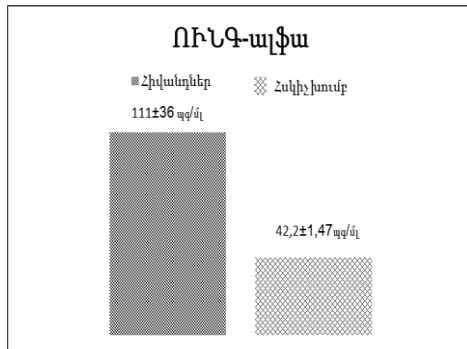
### ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

#### Հիվանդների և հսկիչ խմբի էխոսրտագրական և լաբորատոր տվյալների վերլուծությունը

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց էխոՍԳ ցուցանիշների հավաստի տարբերություն հիվանդների և հսկիչ խմբերի միջև: Ըստ ցուցանիշների վերլուծության ԱՖ միջին արժեքը կազմել է  $33,4 \pm 7,9\%$  հիվանդների խմբում և  $56 \pm 2,8\%$  հսկիչ խմբում ( $p < 0,001$ ), ՁՓ ՎԴՉ միջին չափը՝  $5,3 \pm 0,7$  սմ հիվանդների խմբում և  $4,0 \pm 0,3$  սմ հսկիչ խմբում ( $p < 0,001$ ): Ինչ վերաբերում է աջ փորոքի տվյալներին, ապա արդյունքները հետևյալն են՝ ԱՓ ԱՀՉ կազմել է  $3,3 \pm 0,4$  սմ հիվանդների և  $2,8 \pm 0,2$  սմ հսկիչ խմբում ( $p < 0,001$ ):

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց կենսամարկերների շիճուկային մակարդակների հավաստի տարբերություն հիվանդների և հսկիչ խմբերի միջև:

ՈՒՆԳ-ալֆայի միջին մակարդակը արյան պլազմայում կազմել է  $111 \pm 36$  պգ/մլ հիվանդների խմբում և  $42,2 \pm 1,47$  պգ/մլ հսկիչ խմբում ( $p < 0,001$ ) (նկար 1):



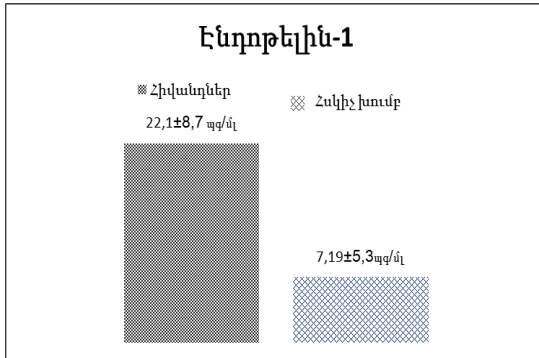
#### Նկար 1. ՈՒՆԳ-ալֆայի մակարդակի տարբերությունը ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև

Էթ-1 միջին մակարդակը կազմել է  $22,1 \pm 8,7$  պգ/մլ հիվանդների խմբում և  $7,19 \pm 5,3$  պգ/մլ հսկիչ խմբում ( $p < 0,001$ ) (նկար 2):

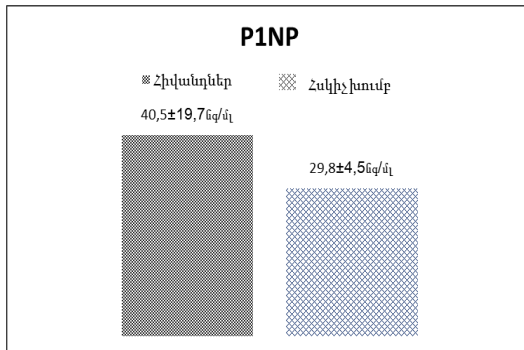
Հայտնաբերվել է նաև P1NP կենսամարկերի միջին շիճուկային մակարդակների հավաստի տարբերություն հիվանդների խմբում՝ կազմելով  $40,5 \pm 19,7$  նգ/մլ, իսկ հսկիչ խմբում  $29,8 \pm 4,5$  նգ/մլ ( $p = 0,004$ ) (նկար 3):

Ինչ վերաբերում է ազոտի օքսիդին, ապա արդյունքները հետևյալն են՝ հիվանդների խմբում  $18,02 \pm 10,2$  մկմոլ/լ և հսկիչ խմբում  $7,9 \pm 0,7$  մկմոլ/լ ( $p < 0,001$ ) (նկար 4):

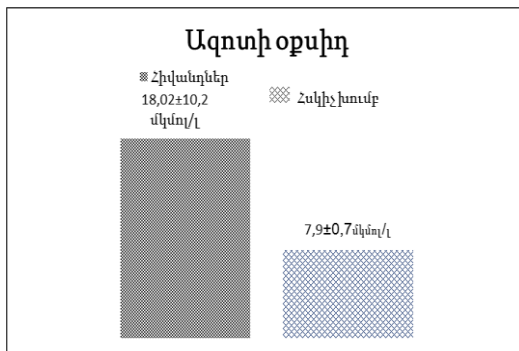




**Նկար 2.** Էթ-1 մակարդակի տարբերությունը ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև



**Նկար 3.** P1NP կենսամարկերի մակարդակի տարբերությունը ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև



**Նկար 4.** ԱՕ մակարդակի տարբերությունը ԽՍԱ հիվանդների և հսկիչ խմբի միջև

Այսպիսով, ինչպես ցույց տվեց հիվանդների և հսկիչ խմբի համեմատական վերլուծությունը, ԽՍԱ ժամանակ տեղի է ունենում վերոնշյալ կենսամարկերների մակարդակի զգալի բարձրացում ի համեմատ առողջ անհատների: Սա վկայում է այն մասին, որ ԽՍԱ ժամանակ տեղի է ունենում նեյրոհումորալ գերակտիվացում, ինչը կարող է հանդիսանալ որպես կարևոր ախտորոշիչ մարկեր:

**Սեռերի համեմատական վերլուծությունը հիվանդների խմբում**

Հիվանդների խմբում կանանց և տղամարդկանց լաբորատոր և կլինիկական ցուցանիշների համեմատական վերլուծությունը հայտնաբերել է նշանակալի տարբերություն էթ-1 ( $p=0,047$ ), P1NP ( $p=0,010$ ), ՁՓ ՎԴ-2 ( $p=0,003$ ), ԱՖ ( $p=0,004$ ) և 6 ՐՔԹ ( $p=0,008$ ) ցուցանիշների միջին տվյալների միջև: Մինչդեռ չի հայտնաբերվել վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն ՌԻՆԳ-ալֆայի ( $p = 0,317$ ), ԱՕ ( $p = 0,077$ ), ԱՓ ԱՀՀ ( $p=0,276$ ) ցուցանիշների միջև (աղյուսակ 1): Այս արդյունքները փաստում են, որ ՌԻՆԳ-ալֆայի և ԱՕ մակարդակի բարձրացումը տեղի է ունենում միևնույն չափով կանանց և տղամարդկանց խմբերում: Միևնույն ժամանակ առկա է հավաստի սեռային տարբերություն էթ-1 և P1NP մակարդակների միջև: Ընդ որում կանանց մոտ հայտնաբերվել է վերոնշյալ կենսամարկերների ավելի բարձր մակարդակ: Ինչ վերաբերում է ԷխՍԳ ցուցանիշներին, տղամարդկանց մոտ հայտնաբերվել են սրտի կառուցվածքի և ֆունկցիայի ավելի վատ ցուցանիշներ, սակայն ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիությունը տղամարդկանց մոտ եղել է ավելի բարձր ի հաշիվ 6 ՐՔԹ ավելի լավ ցուցանիշների:

**Աղյուսակ 1**

**Կանանց և տղամարդկանց լաբորատոր և կլինիկական ցուցանիշների տարբերությունը**

-	<b>Տղամարդիկ</b>	<b>Կանայք</b>	<b>p-արժեք</b>
<b>Էթ-1</b>	20,7±8,5	24,7±8,5	<b>0,047*</b>
<b>ՌԻՆԳ-ալֆա</b>	114,1±37,4	105,8±33,1	0,317
<b>P1NP</b>	36,4±14,7	48,1±25,3	<b>0,010*</b>
<b>ԱՕ</b>	16,5±9,9	20,7±10,5	0,077
<b>ՁՓ ՎԴ-2 (սմ)</b>	5.4±0,7	4,9±0,6	<b>0,003*</b>
<b>ԱՓ ԱՀՀ (սմ)</b>	3,4±0,4	3,3±0,5	0,276
<b>ԱՖ (%)</b>	31,6±8,2	36,8±6,1	<b>0,004*</b>
<b>6 ՐՔԹ (մ)</b>	233,4±114,3	166,1±91,4	<b>0,008*</b>

\* $p<0,05$

Այսպիսով, հետաքրքրություն է ներկայացնում սեռերի համեմատական վերլուծությունը, որը ցույց տվեց կենսամարկերների և ԷխՍԳ ցուցանիշների տարբերություններ կանանց և տղամարդկանց մոտ: Կանանց մոտ հայտնաբերվեց էթ-1 մակարդակի հավաստի գերակշռում տղամարդկանց համեմատ: Ավելանում են վկայությունները այն մասին, որ իգական սեռական հորմոններն ընկճում կամ փոփոխում են էթ-1 արտադրությունը և ազդեցությունները: Էստրոգենների ազդեցությամբ տեղի է ունենում էթ-1 մակարդակի իջեցում: Այս տվյալները կարող են

նշանակալիորեն նպաստել աթերոսկլերոտիկ սրտանոթային հիվանդության սեռային տարբերությունները բացատրելուն:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց ՌՆԼԳ-ալֆայի վիճակագրորեն ոչ հավաստի, բայց ավելի բարձր մակարդակ տղամարդկանց արյան պլազմայում, քան կանանց արյան պլազմայում: ՌՆԼԳ-ալֆայի վերաբերյալ կատարվել են մի շարք հետազոտություններ ճարպակալումով, ինսուլինառեզիստենտությամբ, շաքարային դիաբետի առկայությամբ հիվանդների մոտ: Այդ հետազոտությունները վկայում են այն մասին, որ ՌՆԼԳ-ալֆայի ազդեցությունը բերում է ավելի արտահայտված ինսուլինառեզիստենտության և էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի գեր տղամարդկանց, քան կանանց մոտ: Մեր հետազոտական ընտրանքում ՌՆԼԳ-ալֆայի մակարդակի սեռային տարբերության բացակայության հավանական բացատրություն է հանդիսանում վերոնշյալ պաթոլոգիական վիճակների առկայության ցածր մակարդակը:

PINP կենսամարկերի մակարդակի վերաբերյալ մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց հավաստի տարբերություն կանանց և տղամարդկանց միջև, ընդ որում կանանց մոտ հայտնաբերվեց ավելի բարձր մակարդակ:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ ֆիբրոզը հետևանք է կոլագենի արտադրության և քայքայման հավասարակշռության խանգարման, կոլագեն I արտադրության բարձրացումը և մետալոպրոտեինազների քանակի իջեցումը հարանոթային ֆիբրոզի զարգացման հետ միասին հայտնաբերվել է միայն իզական սեռի մոտ: Այս մեխանիզմը կարող է բացատրվել էստրոգենի ազդեցությամբ կոլագենի առաջացման գործընթացում, որը կարող է բարենպաստ ազդեցություն ունենալ նախադաշտանադադարային շրջանում գտնվող կանանց մոտ: Այս ազդեցությունը կարող է նվազել կամ վերանալ դաշտանադադարից հետո: Մեր հետազոտական ընտրանքում առկա են եղել դաշտանադադարի փուլում գտնվող կանայք, ուստի ինչպես էթ-1, այնպես էլ PINP կենսամարկերի պարագայում կանանց մոտ այդ հումորալ մարկերների ավելի բարձր մակարդակը կարելի է բացատրել այս հանգամանքով:

Ինչ վերաբերում է ԱՕ մակարդակին, ապա կանանց մոտ դրա գերակշռությունը եղել է ոչ հավաստի:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց էխՍԳ ցուցանիշների սեռային տարբերություններ հիվանդների խմբում: Տղամարդկանց մոտ հայտնաբերվեց ՁՓ ՎԴՉ ավելի արտահայտված մեծացում և ԱՖ իջեցում կանանց համեմատ: Տղամարդկանց մոտ էխՍԳ ավելի վատ ցուցանիշները կարելի է բացատրել նրանց մոտ սրտի ավելի արտահայտված ռեմոդելավորման առկայությամբ: Սեռն ունի կարևոր կանխորոշիչ նշանակություն սրտամկանի ռեմոդելավորման գործընթացում, որն իրենից ներկայացնում է սրտի խոռոչների ձևի, չափերի և ֆունկցիայի փոփոխություն ի պատասխան սրտամկանի վնասման, նեկրոզի, ծերացման, ճնշումային և ծավալային գերբեռնվածության: Փորձարարական հետազոտությունները ցույց են տվել սրտամկանի ռեմոդելավորման սեռային տարբերություններ: Արական սեռի մոտ առկա է սրտամկանի բջիջների միջին ծավալի մեծացում, որն իրենից ներկայացնում է սրտամկանի ռեակտիվ գերաճային պատասխան ծերացման

ընթացքում տեղի ունեցող բջիջների քանակի նվազմանը զուգընթաց: Վերջինս կարող է բացատրվել տղամարդկանց շրջանում սրտի առավել արտահայտված ծանրաբեռնվածությամբ կյանքի ընթացքում:

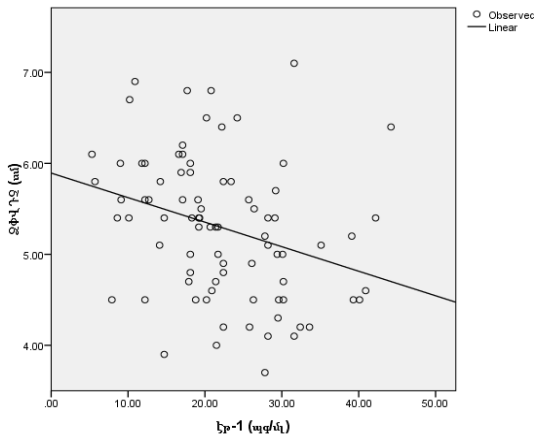
Նախադաշտանադադարային շրջանում գտնվող կանանց մոտ սրտանոթային հիվանդությունների ծանրությունն ավելի քիչ է արտահայտված տղամարդկանց համեմատ, ինչը պայմանավորված է էստրոգենների ազդեցությամբ անոթային ֆունկցիայի և սրտամկանի զանգվածի աճի կարգավորմամբ: Չնայած վերոնշյալ հանգամանքին, կանանց մոտ ռեմոդելավորման գործընթացն առհասարակ ավելի մեղմ ընթացք ունի տղամարդկանց համեմատ: Միևնույն ժամանակ կանանց մոտ առկա է դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի առաջացման և ֆիբրոզի գերակշռման ավելի բարձր ռիսկ ի պատասխան սրտամկանի վնասման, իսկ տղամարտկանց մոտ նշված գործընթացն ուղեկցվում է փորոքի լայնացմամբ:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց 6ԲՔԹ հավաստի ավելի բարձր ցուցանիշ տղամարդկանց մոտ, ինչը կարելի է բացատրել ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության նկատմամբ նրանց սրտանոթային համակարգի ավելի բարձր տոլերանտությամբ: Սակայն միևնույն ժամանակ կարևոր նշանակություն ունի նաև սրտամկանի ֆիբրոզի առկայության փաստը և դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի ավելի արտահայտված լինելը, ինչը նույնպես կարող է ունենալ սեռային տարբերություններ:

## ԿԵՆՍԱՄԱՐԿԵՐՆԵՐԻ ՀԱՄԱԴՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷԽՈՍԳ և 6 ԲՈՊԵ ՔԱՅԼՔԻ ԹԵՍԻՍԻ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՀԵՏ

### Էնդոթելին 1 փոխկապակցվածությունը ԷխոՍԳ և ֆիզիկական տանելիության ցուցանիշների հետ

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվել է հավաստի հակադարձ հարաբերակցություն էթ-1 և ՁՓՎԴ-2 ցուցանիշների միջև ( $R=-0,295$ ,  $p=0,008$ ):



Նկար 5. Էթ-1 և ՁՓ ՎԴ-2 հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր

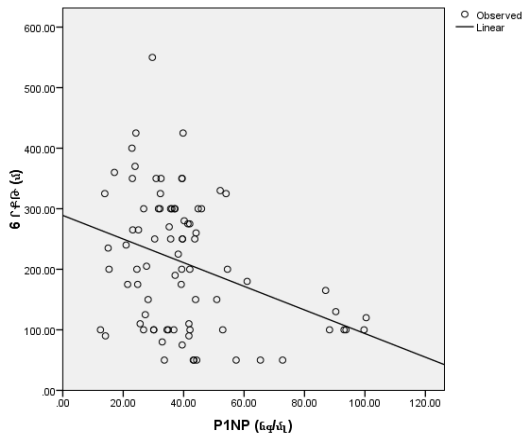
ՁՓ ՎԴՉ լայնացումը նկատվում է էնդոթելիոսի բավականին ցածր մակարդակի դեպքում: Մինչդեռ էնդոթելիոսի բարձր մակարդակը հիմնականում փոխկապված է ՁՓ նորմալ առաջահետին չափի հետ (նկար 5):

Մինևույն ժամանակ չի հայտնաբերվել հավաստի հարաբերակցություն էթ-1 և աջ փորոքի ԱՀՉ, ԱՖ, 6 բուպե քայլքի թեստի արդյունքների միջև ( $p=0,661$ ,  $p=0,143$ ,  $p=0,257$  համապատասխանաբար): Պետք է նշել, որ ԱՓ լայնացման դեպքում, որը հաճախ նկատվում է ԽՍԱ III-IV ֆունկցիոնալ դասերի դեպքում, էթ-1 խտության բարձր ցուցանիշներ չեն նկատվում:

Այսպիսով, էթ-1 մակարդակի հակադարձ փոխկապակցվածությունը ծախ փորոքի լայնացման աստիճանի հետ փաստում է այս անոթաակտիվ գործոնի ախտածին նշանակությունը ՁՓ ռեմոդելավորման գործընթացում: Մեր հետազոտության մեջ ընդգրկվել են ԽՍԱ II-IV ՖԴ պատկանող հիվանդներ: Ընդ որում, ԽՍԱ II ՖԴ պատկանող հիվանդների մոտ կլինիկական պատկերը հաճախ չի համապատասխանում թոքերի կանգային վիճակին: Հիվանդների լայն ընտրությունը ըստ արյան շրջանառության անբավարարության ծանրության աստիճանի և ԽՍԱ II-III ՖԴ պատկանող հիվանդների գերակշռումը կարող է հանդիսանալ էթ-1 և ՁՓ ՎԴՉ ոչ արտահայտված հակադարձ փոխկապակցվածության հնարավոր պատճառ: էթ-1 կենսասինթեզը հիմնականում տեղի է ունենում բրոնխների և այլեոլների էպիթելիալ բջիջներում, ուստի թոքային հյուսվածքի ախտահարման աստիճանը և նախաբորբոքային գործոնների ակտիվացումը պայմանավորում են էթ-1 մակարդակի բարձրացման և ՁՓ ռեմոդելավորման աստիճանը ԽՍԱ ժամանակ:

**P1NP կենսամարկերի հարաբերակցությունը ռեմոդելավորման էխսՍԳ ցուցանիշների և ֆիզիկական տանելիության հետ**

Մեր հետազոտությունների արդյունքում չի հայտնաբերվել վիճակագրորեն հավաստի հարաբերակցություն P1NP կենսամարկերի և ռեմոդելավորման էխսՍԳ ցուցանիշների հետ:



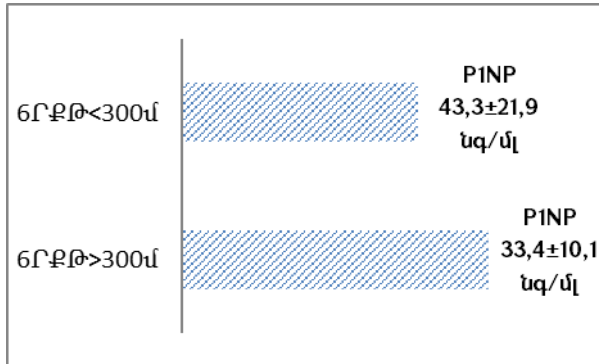
**Նկար 6. P1NP և 6 բուպե քայլքի թեստի հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր**

Չի հայտնաբերվել վիճակագրորեն հավաստի հարաբերակցություն P1NP կենսամարկերի և ՁՓ ՎԴՉ միջև ( $p=0,624$ ), P1NP կենսամարկերի և էխՍԳ այլ ցուցանիշների՝ աջ փորոքի ԱՀՉ և ԱՖ միջև ( $p=0,338$ ,  $p=0,487$  համապատասխանաբար):

Միննույն ժամանակ հայտնաբերվել է հավաստի հակադարձ հարաբերակցություն P1NP և 6 ռոպե քայքի թեստի արդյունքների միջև ( $R=-0,356$ ,  $p=0,001$ ) (նկար 6):

6ՐՔԹ հեռավորությունը նվազում է P1NP կենսամարկերի խտության բարձրացմանը զուգընթաց, որն ավելի արտահայտված է P1NP կենսամարկերի 60նգ/մլ ավելի բարձր խտության պայմաններում:

Կատարվել է նաև համեմատական վերլուծություն P1NP և 6ՐՔԹ միջև կախված վերջինիս հեռավորությունից: 6ՐՔԹ հեռավորությունը բաժանվել է 2 խմբի՝  $<300$  մ և  $>300$  մ: Վերլուծությունը ցույց է տվել, որ P1NP մակարդակի առավել արտահայտված բարձրացում նկատվում է ավելի ցածր ֆիզիկական տանելիության պայմաններում, այսինքն, որքան բարձր է P1NP մակարդակը, այնքան ցածր է 6ՐՔԹ հեռավորությունը ( $p=0,037$ ) (նկար 7):



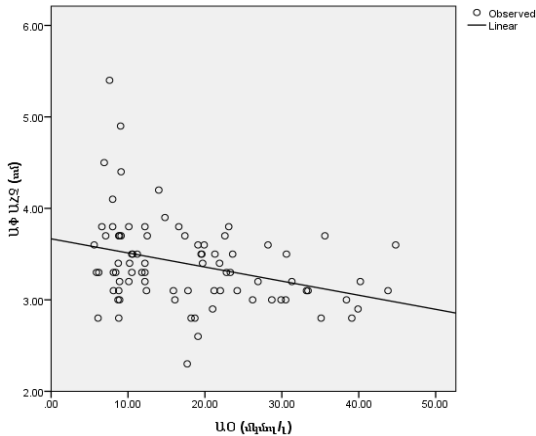
**Նկար 7. P1NP մակարդակի բարձրացման հարաբերակցությունը 6 ՐՔԹ հեռավորության հետ**

Այսպիսով, ելնելով վերոնշյալ տվյալներից, կարելի է փաստել, որ կոլագենի սինթեզի շրջանառող կենսամարկեր P1NP փոխկապակցված է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիության հետ ԽՍԱ ժամանակ: Ավելին, մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց P1NP կենսամարկերի և 6ՐՔԹ ցուցանիշների փոխկապակցվածությունը ըստ 6ՐՔԹ հեռավորության դասակարգման: Սա նշանակում է, որ կոլագենի առաջացման արտահայտվածության և դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի ծանրության, ուստի նաև ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիության միջև առկա է նշանակալի կապ:

Այս արդյունքները մատնանշում են այն հանգամանքը, որ դեղամիջոցների կիրառումը պետք է ուղղված լինի նաև դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի հիմքում ընկած մեխանիզմներն ընկճելուն:

## Աջ փորոքի ռեմոդելավորման փոխկապակցվածությունը ազոտի օքսիդի և ՌՆԼԳ-ալֆայի հետ

Մեր հետազոտական ընտրանքում հայտնաբերվել է հակադարձ փոխկապակցվածություն ԱՕ և աջ փորոքի ԱՀԶ ցուցանիշների միջև ( $R=-0,330$ ,  $p=0,003$ ) (նկար 8):



**Նկար 8. ԱՕ և աջ փորոքի ԱՀԶ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր**

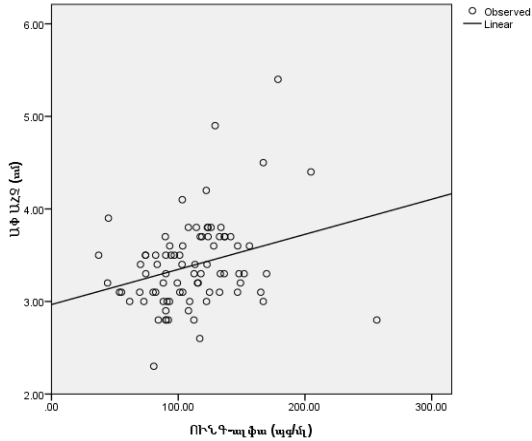
ԱՕ խտության իջեցումն ուղեկցվում է ԱՓ ԱՀԶ մեծացմամբ, ընդ որում ԱՕ մակարդակի բարձրացումը արյան պլազմայում փոխկապակցված է ԱՓ ԱՀԶ ավելի փոքր ցուցանիշների հետ: ԱՓ ԱՀԶ ավելի արտահայտված լայնացման առկայությամբ դեպքերի վերաբաշխումը նկատվում է ԱՕ 10 մկմոլ/լ խտության դեպքում:

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերված հակադարձ կապը ԱՕ և ԱՓ ԱՀԶ ցուցանիշների միջև կարող է ցույց տալ էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի նշանակությունը ԽՍԱ կոմպենսացված հիվանդների մոտ ԱՓ ախտահարման ավելի վաղ փուլերում: Այսպիսով, մեր հետազոտության արդյունքում ԱՕ և աջ փորոքի միջև ստացված հակադարձ հարաբերակցությունը ցույց է տալիս ԱՕ արտագատման իջեցման ազդեցությունը սրտային անբավարարության հարաճման և աջ փորոքի լայնացման գործընթացում:

Ինչ վերաբերում է ՌՆԼԳ-ալֆային, հայտնաբերվել է հավաստի փոխկապակցվածություն ՌՆԼԳ-ալֆայի և աջ փորոքի ԱՀԶ ցուցանիշների միջև ( $R=0,283$ ,  $p=0,011$ ) (նկար 9):

Առկա է ԱՓ ԱՀԶ լայնացման առկայությամբ դեպքերի ավելի խիտ վերաբաշխում ՌՆԼԳ-ալֆայի 100 պգ/մլ բարձր խտության պարագայում:

Մեր ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ՌՆԼԳ-ալֆայի և աջ փորոքի ԱՀԶ միջև առկա է հարաբերակցություն: ՌՆԼԳ-ալֆայի ԱՓ ԱՀԶ լայնացման հետ կապը կարող է կիրառվել որպես ԱՓ ախտահարման ախտորոշման վաղ ցուցանիշ ԽՍԱ ժամանակ:



**Նկար 9. ՈՒՆԳ-ալֆայի և աջ փորոքի ԱՀԶ հարաբերակցությունը ցուցադրող գծապատկեր**

Մեր հետազոտության արդյունքում չի հայտնաբերվել հավաստի հարաբերակցություն ԱՕ և ՁՓ ՎԴԶ, ԱՖ, 6 ռուպե քայլքի թեստի արդյունքների միջև ( $p=0,421$ ,  $p=0,208$ ,  $p=0,075$  համապատասխանաբար): ԱՕ խտության բարձրացում հանդիպում է ինչպես ՁՓ ՎԴԶ 5,5սմ փոքր ցուցանիշների, այնպես էլ ավելի մեծ ցուցանիշների դեպքում: ԱՕ խտության բարձրացումը չի տարբերվում ԱՖ 30% բարձր և ցածր ցուցանիշների դեպքում: ԱՕ խտության բարձրացումը նշանակալիորեն չի անդրադառնում նաև 6ՐՔԹ հեռավորության վրա:

Ինչ վերաբերում է ՈՒՆԳ-ալֆային, չի հայտնաբերվել հարաբերակցություն ՈՒՆԳ-ալֆայի և ՁՓ ՎԴԶ, ԱՖ, 6 ռուպե քայլքի թեստի ցուցանիշների միջև ( $p=0,807$ ,  $p=0,640$ ,  $p=0,535$  համապատասխանաբար):

**Արտամդան ֆրակցիայի հարաբերակցությունը էխոսրտագրական ցուցանիշների և ֆիզիկական տանելիության հետ**

Մեր հետազոտության արդյունքում հայտնաբերվեց հավաստի փոխկապակցվածություն ԱՖ և էխոՍԳ այլ ցուցանիշների՝ ՁՓ ՎԴԶ և ԱՓ ԱՀԶ միջև, ինչպես նաև 6 ռուպե քայլքի թեստի արդյունքների միջև (աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2

**Տարբեր մակարդակների ԱՖ իջեցման և կլինիկական ցուցանիշների հարաբերակցությունը**

-	ԱՖ>40% (35%)	ԱՖ=30-40% (36%)	ԱՖ<30% (29%)	P-արժեք
<b>6ՐՔԹ</b>	189,3±109,9	256,8±110,9	178,2±96,5	<b>0,016</b>
<b>ՁՓ ՎԴԶ</b>	4,7±0,49	5,3±0,6	5,9±0,6	<b>&lt;0,001</b>
<b>ԱՓ ԱՀԶ</b>	3,1±0,3	3,4±0,5	3,5±0,4	<b>0,003</b>



Ինչպես երևում է աղյուսակից, ԵՐԲ-ի հեռավորության նշանակալի նվազում տեղի է ունենում ԱՖ 30% ցածր ցուցանիշների դեպքում: Ինչ վերաբերում է ՁՓ ՎԴՉ և ԱՓ ԱՀՉ ցուցանիշներին, 30% ցածր ԱՖ դեպքում նկատվում է այդ ցուցանիշների նշանակալի մեծացում, որը հատկապես արտահայտված է ՁՓ լայնացման դեպքում:

ԷխՍԳ ցուցանիշների համադրական վերլուծությունը ցույց տվեց ուղիղ համեմատական կապ ձախ և աջ փորոքների լայնացման արտահայտվածության և արտամղման ֆրակցիայի իջեցման աստիճանի միջև: Հայտնաբերվեց նաև ԱՖ իջեցման աստիճանի և ԵՐԲ ցուցանիշների միջև փոխկապակցվածություն: Այսպիսով, ԱՖ իջեցումը 30% ցածր հանգեցնում է ԵՐԲ-ի հեռավորության նշանակալի կարճացման:

### **ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ**

1. Խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ տեղի է ունենում էնդոթելին 1-ի, ազոտի օքսիդի, N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի, ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի զգալի բարձրացում:
2. Առկա են էնդոթելին 1-ի և N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի մակարդակի բարձրացման սեռային տարբերություններ, այսինքն սրտային անբավարարությամբ կանանց մոտ առկա է այդ կենսամարկերների ավելի բարձր մակարդակ:
3. Խրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ էնդոթելին 1-ի մակարդակը արյան պլազմայում փոխկապակցված է ձախ փորոքի լայնացման աստիճանի հետ, ազոտի օքսիդի և ուռուցքի նեկրոզի ալֆա-գործոնի մակարդակը փոխկապակցված է աջ փորոքի ռեմոդելավորման աստիճանի հետ:
4. N-տերմինալ 1-ին տիպի պրոկոլագենային պրոպեպտիդի մակարդակի բարձրացման աստիճանը փոխկապակցված է ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության հանդեպ տոլերանտության իջեցման հետ, սակայն փոխկապակցված չէ ձախ և աջ փորոքների ռեմոդելավորման ցուցանիշների հետ:
5. Ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի իջեցումը փոխկապակցված չէ կենսամարկերների մակարդակի հետ, սակայն առկա է կապ ԱՖ իջեցման և հիվանդների ֆունկցիոնալ կարողությունների միջև՝ գնահատված 6 րոպե քայլքի թեստի միջոցով:

### **ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ**

- Որոշ նեյրոհումորալ գործոնների ախտածին ազդեցությունը սրտի ռեմոդելավորման հարաճման գործընթացում կարող է գնահատվել այդ գործոնների գերակտիվացման և փորոքների լայնացման աստիճանի փոխկապակցվածության առկայությամբ:
- Նեյրոհումորալ ակտիվացման տարբեր օղակները ընկճող դեղամիջոցների ազդեցությունների վերաբերյալ հետազոտությունները կարող են առաջ բերել սրտային անբավարարության բուժման նոր մոտեցումներ, քանի որ նեյրոհումորալ ակտիվացման դերը սրտային անբավարարության գործընթացում դեռ լիարժեք ուսումնասիրված չէ:

- Խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ նեյրոհումորալ գերակտիվացումն ընկճող դեղամիջոցները կարող են կիրառվել՝ հաշվի առնելով այդ գերակտիվացման սեռային տարբերությունները, ինչը մեծ հավանականությամբ նոր բուժական միջամտությունների ուղղություն կստեղծի:

#### **ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ԹԵՄԱՅՈՎ ՏՊԱԳՐՎԱԾ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻ ՑԱՆԿ**

1. Sisakian H.S., Sahakian L.G., Davtyan A.R., Sanosian A. A. Humoral markers imbalance and their relationships to myocardial remodeling in patients with congestive heart failure. The New Armenian Medical Journal 2010; Vol. 4, No. 3, p. 19
2. Sahakyan L.G., Sisakyan H.S. Relationship between neurohumoral activation and right ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. European Journal of Heart Failure. 2014; Volume 16, sup.2, p.336-337
3. Саакян Л.Г., Сисакян А.С. Взаимосвязь между гуморальными маркерами и эхокардиографическими параметрами ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. Թիվ 1 համալսարանական կլինիկական հիվանդանոցի հիմնադրման 100-ամյակին նվիրված գիտաժողովի հոդվածների ժողովածու-2014, էջ 207-211
4. Sisakian H.S., Sanosyan A.A., Sahakyan L.G., Sargsyan T.M. Prognostic importance of myocardial remodeling parameters in patients with severe chronic heart failure and ischemic cardiomyopathy. The New Armenian Medical Journal 2015; Vol.9, No 1, p. 27-30
5. Սահակյան Լ.Գ. Քրոնիկական սրտային անբավարարությամբ հիվանդների սրտի ռեմոդելավորման ցուցանիշների փոխկապակցվածությունը հումորալ մարկերների հետ: Հայաստանի սրտաբանների X վեհաժողով: Գիտական աշխատություններ 15-17 ապրիլ, 2015թ., էջ 110-120
6. Սահակյան Լ.Գ., Սիսակյան Հ.Ս. Նեյրոհումորալ ակտիվացման դերը աջ փորոքի ռեմոդելավորման գործընթացում քրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ: Գիտաբժշկական հանդես, 2015;10:1, էջ 16-20
7. Sisakian H.S., Sahakyan L.G. Role of endothelin-1 activation in left ventricular remodeling. The New Armenian Medical Journal 2015; Vol. 9, No 4, p. 102-105.
8. Սահակյան Լ.Գ. Նեյրոհումորալ ակտիվացման սեռային տարբերությունները խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ: Գիտաբժշկական հանդես, 2015;10:3, էջ 21-25.
9. Սահակյան Լ.Գ. Կոլագենի սինթեզը և ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության տանելիությունը խրոնիկական սրտային անբավարարության ժամանակ: Գիտաբժշկական հանդես, 2015;10:3, էջ 39-42.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА С ГУМОРАЛЬНЫМИ МАРКЕРАМИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЛАУРА ГАГИКОВНА СААКЯН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имеет высокую смертность, несмотря на достижения медикаментозного лечения последних 20 лет. Нейрогуморальная активация имеет значительную патофизиологическую роль в процессе ремоделировании миокарда, фиброза и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. При ХСН наблюдается активация местных гуморальных факторов, провоспалительных цитокинов, сосудосуживающих факторов. В настоящее время, однако, клиническое значение гуморальных факторов остается неисследованной.

Некоторые исследования выявили повышенную активацию эндотелина, оксида азота, фактора некроза опухоли альфа при ХСН. В соответствии с этими исследованиями, синтез проколлагена и, следовательно, фиброз миокарда наблюдался при ХСН как со сниженной систолической функцией, так и с сохранной функцией левого желудочка. Таким образом, комплексный анализ литературы показывает, что до сих пор не в полной мере исследованы роль и клиническая значимость ряда гуморальных маркеров в прогрессировании ХСН.

Целью данного исследования было определение взаимосвязи между активацией вазоактивных, кахектических гуморальных маркеров и структурными параметрами ремоделирования миокарда, которые вовлечены в прогрессировании сердечной недостаточности.

В исследование было включено 80 больных II-IV ФК с компенсированной ХСН, находящихся как на амбулаторном, так и стационарном лечении в клинике кардиологии 1-й Университетской больницы ЕргМУ; из них 33% женщин (средний возраст  $67 \pm 10$  лет). Контрольную группу составили 21 здоровых лиц. Причинами ХСН были следующие заболевания: ишемическая болезнь сердца у 73 (91,25%) больных (из них в 54% случаев (у 40 больных)-ишемическая кардиомиопатия) и дилатационная кардиомиопатия у 7 больных (8,75%). Все пациенты прошли рутинную эхокардиографию (ЭхоКГ) с измерением конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), передне-заднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ), фракции выброса левого желудочка с использованием дипланарного метода Симпсона. Пациенты с фракцией выброса (ФВ)  $< 45\%$  были включены в исследование. Проводилось также измерение плазменного уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), оксида азота (ОА), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), проколлагена типа 1 N-терминального пропептида (P1NP). Толерантность к физической нагрузке была изучена с помощью теста с 6-минутной ходьбой.

Результаты нашего исследования показали значительную разницу в ЭхоКГ параметрах между пациентами с ХСН и контрольной группой. Среднее значение ФВ

составило  $33,4 \pm 7,9\%$  в группе пациентов с ХСН и  $56 \pm 2,8\%$  в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), средний КДР ЛЖ  $5,3 \pm 0,7$  см в группе пациентов и  $4,0 \pm 0,3$  см в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). По данным правого желудочка результаты следующие: ПЗР ПЖ составил  $3,3 \pm 0,4$  см в группе пациентов и  $2,8 \pm 0,2$  см в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Наше исследование показало существенное различие уровней биомаркеров между пациентами с ХСН и контрольной группой. Средний уровень ФНО-альфа у пациентов составил  $111 \pm 36$  пг/мл и  $42,2 \pm 1,47$  пг/мл в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Уровень ЭТ-1 был  $22,1 \pm 8,7$  пг/мл и  $7,19 \pm 5,3$  пг/мл соответственно ( $p < 0,001$ ), уровень проколлагена  $40,5 \pm 19,7$  нг/мл и  $29,8 \pm 4,5$  нг/мл соответственно ( $p = 0,004$ ). Что касается уровня ОА, то в группе пациентов он составил  $18,02 \pm 10,2$  мкмоль/л, а в контрольной группе  $7,9 \pm 0,7$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ показателей гуморальных маркеров и ЭхоКГ параметров обоих полов показал значительную разницу в уровнях ЭТ-1 ( $p = 0,047$ ), P1NP ( $p = 0,010$ ), в значениях КДР ЛЖ ( $p = 0,003$ ), ФВ ( $p = 0,004$ ) и теста с 6-минутной ходьбой ( $p = 0,008$ ). Тем не менее, не найдено статистически значимых различий в уровнях ФНО-альфа ( $p = 0,317$ ), ОА ( $p = 0,077$ ) и значениях ПЗР ПЖ ( $p = 0,276$ ).

Выявлена отрицательная, но статистически значимая корреляция между уровнем ЭТ-1 и конечно-диастолического размера левого желудочка ( $R = -0,295$ ,  $p = 0,008$ ) в группе пациентов с ХСН.

Сравнительный анализ активности проколлагена и результатов теста с 6-минутной ходьбой выявил умеренную корреляцию между P1NP и тестом 6-минутной ходьбы ( $R = -0,356$ ,  $p = 0,001$ ). Выявлена также отрицательная корреляция между ОА и ПЗР ПЖ ( $R = -0,330$ ,  $p = 0,003$ ), а также между ФНО-альфа и ПЗР ПЖ ( $R = 0,283$ ,  $p = 0,011$ ).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что при ХСН происходит значительное повышение уровней ЭТ-1, ОА, P1NP и ФНО-альфа, между прочим существуют половые различия повышения уровня эндотелина 1 и проколлагена типа 1 N-терминального пропептида при сердечной недостаточности. По данным нашего исследования уровень ЭТ-1 в плазме крови отрицательно коррелирует с конечным диастолическим размером ЛЖ, а уровень ОА и ФНО-альфа отрицательно коррелирует со степенью ремоделирования правого желудочка. Результаты нашего исследования показали, что уровень циркулирующего биомаркера синтеза коллагена P1NP коррелирует со степенью толерантности к физической нагрузке при ХСН. Важно также отметить, что снижение фракции выброса ЛЖ не связано с уровнем биомаркеров в крови.

Результаты данного исследования могут быть использованы для применения новых терапевтических подходов, предотвращающих ремоделирование сердца, а также оценки эффективности лечения при хронической сердечной недостаточности.

Половые различия в уровне повышения гуморальных маркеров могут быть использованы для лечения сердечной недостаточности, учитывая разницу в регуляции сосудистого тонуса, процесса фиброза и ремоделирования между мужчинами и женщинами.

**SUMMARY**  
**RELATIONSHIP BETWEEN MYOCARDIAL REMODELING PARAMETERS AND**  
**HUMORAL MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**  
**LAURA G. SAHAKYAN**

Chronic heart failure (CHF) is a cardiovascular disease with a high mortality rate despite advances in medical treatment of the past 20 years. Neurohormonal activation has considerable pathophysiological role in myocardial remodeling, fibrosis and progression of chronic heart failure. Local activation of humoral factors, disbalance of the physiological relationship of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, activation of vasoconstrictor factors occur in CHF. Currently, however, the clinical significance of humoral markers remains unexplored.

Some studies have revealed increased activation of endothelin, nitric oxide, tumor necrosis factor alpha in CHF. According to these studies, the synthesis of procollagen and therefore myocardial fibrosis was observed in CHF both with reduced systolic function and with preserved left ventricular function. Thus, a comprehensive analysis of the literature shows that the role and clinical significance of a number of humoral markers in the progression of heart failure is still not fully investigated.

The aim of this study was to determine the relationship between the activation of vasoactive, cachectic humoral markers and structural parameters of myocardial remodeling which are involved in the progression of heart failure.

We examined 80 patients with compensated heart failure II to IV class by New York Heart Association (NYHA) classification (mean age  $67 \pm 10$  years; 33% women) at the department of general and invasive cardiology, YSMU hospital No. 1. Outpatients and inpatients with compensated heart failure were included in the study. Twenty one healthy individuals were included from the hospital staff for comparison. The study inclusion criteria were: patients older than 18 years, documented hospital admission within the previous 12 months with discharge diagnosis of CHF, left ventricular ejection fraction (EF)  $< 45\%$ , CHF appropriate drug treatment for at least the last two months. The study exclusion criteria were: presence of acute cardiovascular disease, clinically significant chronic renal failure, presence of inflammatory and oncological disease. All patients underwent routine echocardiography and measurement of the left ventricular end-diastolic diameter (LV EDD), anterior-posterior size of the right ventricle (RV APS), left ventricular ejection fraction by the Simpson's method. Patients with ejection fraction (EF)  $< 45\%$  were included in the study. Plasma levels of endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP) were also measured. Exercise capacity was assessed by the 6-minute walk test.

There was a significant difference in echocardiographic parameters between patients and the control group. The mean value of EF was  $33,4 \pm 7,9\%$  in the group of patients and  $56 \pm 2,8\%$  in the control group ( $p < 0,001$ ), mean LV EDD was  $5,3 \pm 0,7\text{cm}$  in the patients and  $4.0 \pm 0,3\text{cm}$  in the control group ( $p < 0,001$ ). Parameters of right ventricle are as

follows: RV APS was  $3,3 \pm 0,4$  cm in the group of patients and  $2,8 \pm 0,2$  cm in the control group ( $p < 0,001$ ).

Our study demonstrated a significant difference in the levels of biomarkers between heart failure patients and the control group. The mean level of TNF-alpha in patients was  $111 \pm 36$  pg/ml and  $42,2 \pm 1,47$  pg/ml in the control group ( $p < 0,001$ ). ET-1 level was  $22,1 \pm 8,7$  pg/ml and  $7,19 \pm 5,3$  pg/ml respectively ( $p < 0,001$ ), the level of procollagen was  $40,5 \pm 19,7$  ng/ml and  $29,8 \pm 4,5$  ng/ml respectively ( $p = 0,004$ ). The level of NO was  $18,02 \pm 10,2$  mmol/l in the group of patients and  $7,9 \pm 0,7$  mmol/l in the control group ( $p < 0,001$ ).

Comparative analysis of humoral markers and echocardiographic parameters of both genders revealed a significant difference in the levels of ET-1 ( $p = 0,047$ ), P1NP ( $p = 0,010$ ), in the values of LV EDD ( $p = 0,003$ ), ejection fraction ( $p = 0,004$ ) and 6-minute walk test ( $p = 0,008$ ). However, no statistically significant differences were observed in the levels of TNF-alpha ( $p = 0,317$ ), NO ( $p = 0,077$ ) and RV APS ( $p = 0,276$ ).

Comparative analysis of humoral markers and echocardiographic parameters revealed:

- a negative, but statistically significant correlation between the level of ET-1 and LV EDD ( $R = -0,295$ ,  $p = 0,008$ ) in patients with CHF,
- a negative correlation between NO and RV APS ( $R = -0,330$ ,  $p = 0,003$ ),
- a correlation between TNF-alpha and RV APS ( $R = 0,283$ ,  $p = 0,011$ ).

Comparative analysis of the activity of procollagen and the results of 6-minute walk test revealed a moderate correlation between P1NP and 6-minute walk test ( $R = -0,356$ ,  $p = 0,001$ ).

The results of our study demonstrate that a significant increase in the levels of ET-1, NO, P1NP and TNF-alpha occurs in CHF. It is of great importance that significant differences were observed in plasma levels of endothelin-1 and P1NP between men and women. No significant gender-related differences were found in TNF-alpha and NO levels.

According to the results of our study plasma levels of ET-1 negatively correlate with left ventricular end-diastolic diameter, the levels of NO and TNF-alpha correlate with the degree of right ventricular remodeling. The results of our study demonstrated that the level of circulating biomarker of collagen synthesis P1NP correlates with the degree of exercise tolerance in CHF. It is also important to mention that the reduction in left ventricular ejection fraction is not related to the plasma levels of biomarkers.

The results of our study may offer new therapeutic approaches preventing cardiac remodeling, as well as to evaluate the effectiveness of treatment in chronic heart failure. We found biomarker-related differences between male and female heart failure patients. Gender differences in humoral markers levels may be applied in the treatment of heart failure, taking into account the difference in the regulation of vascular tone, fibrosis and remodeling process between men and women.

Further clinical studies are needed to determine the pathophysiological role of activation of humoral markers in the progression of heart failure and the effectiveness of treatment in CHF.