

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Vaida

BALTRŪNIENĖ

Adiponektino reikšmė širdies nepakankamumo dėl neišeminės kardiomiopatijos progresavimui

DAKTARO DISERTACIJOS SANTRAUKA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina M 001

VILNIUS 2020

Disertacija rengta 2015–2019 metais Vilniaus universitete.

Moksliniai tyrimai buvo finansuojami Lietuvos mokslo tarybos lėšomis (stipendijos Nr. MIP-086/2012, MIP-011/2014) ir Europos Sąjungos struktūrinių fondų lėšomis pagal projektus EU-FP7 ir SarcoSi (sutarties Nr. 291834).

Mokslinė vadovė:

prof. dr. Virginija Grabauskienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001)

Mokslinė konsultantė:

dr. Daiva Bironaitė (Inovatyvios medicinos institutas, gamtos mokslai, biochemija – N 004)

Gynimo taryba:

Pirmininkė – **prof. dr. Janina Tutkuvienė** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001)

Nariai:

prof. dr. Jelena Čelutkienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

dr. Algirdas Grevys (Oslo universitetas, gamtos mokslai, biochemija – N 004),

prof. dr. Aušra Kavoliūnienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Aurelija Žvirblienė (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, biochemija – N 004)

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2020 m. liepos 2 d. 14 val. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Didžiojoje auditorijoje. Adresas: M. K. Čiurlionio g. 21/27 Vilnius, Lietuva, tel. +370 5 239 8701, +370 5 239 7800; el. paštas: mf@mf.vu.lt

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendariu>

VILNIUS UNIVERSITY

Vaida

BALTRŪNIENĖ

The role of adiponectin in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and chronic heart failure

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and health sciences,

Medicine M 001

VILNIUS 2020

This dissertation was written between 2015 and 2019 at Vilnius University. The research was supported by grants (No. MIP-086/2012 and MIP-011/2014) from the Research Council of Lithuania and the European Union, EU-FP7, SarcoSi project (No. 291834).

Academic supervisor:

Prof. Dr. Virginija, Grabauskienė (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine M 001).

Academic consultant:

Dr. Daiva, Bironaitė (Vilnius University, Natural sciences, Biochemistry, N 004).

This doctoral dissertation will be defended in a public/closed meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Janina, Tutkuvienė (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine M 001).

Members:

Prof. Dr. Jelena, Čelutkienė (Vilnius University, Medicine and health sciences, Medicine M 001),

Dr. Algirdas, Grevys (Oslo University, Natural sciences, Biochemistry N 004),

Prof. Dr. Aušra, Kavoliūnienė (Lithuanian University of Health sciences, Medicine and health sciences, Medicine – M001),

Prof. Dr. Aurelija, Žvirblienė (Vilnius University, Natural sciences, Biochemistry – N004).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 14.00 on the 2nd of July 2020 in the Didžioji auditorija of the Medical faculty, Vilnius University.

Address: M. K. Čiurlionio street, 21/27, Vilnius, Lithuania.

Tel. +3705 239 8701, +370 5 239 7800; e-mail: mf@mf.vu.lt

The text of this dissertation can be accessed at the libraries of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

TURINYS

| | |
|--|----|
| SANTRUMPOS | 8 |
| 1. ĮVADAS..... | 9 |
| 1.1 Darbo aktualumas | 9 |
| 1.2 Mokslinio darbo tikslas | 12 |
| 1.3 Mokslinio darbo uždaviniai | 12 |
| 1.4 Mokslinis darbo naujumas | 13 |
| 1.5 Mokslinio darbo praktinė reikšmė | 13 |
| 1.6 Ginamieji disertacijos teiginiai | 13 |
| 2. TYRIMO METODIKA..... | 14 |
| 2.1 Tyrime vartotų sąvokų apibrėžimai | 14 |
| 2.2 Pacientų atranka ir stebėjimas..... | 15 |
| 2.3 Adiponektino ir kitų serologinių biožymenų nustatymas biocheminiais testais | 17 |
| 2.4 Echokardiografinis ištyrimas | 19 |
| 2.5 Širdies kateterizavimas ir endomiokardo biopsija | 19 |
| 2.6 T kadherino nustatymas endomiokardo biopstatuose..... | 21 |
| 2.7 Statistinė analizė | 21 |
| 2.8 Bioetikos komiteto leidimai | 23 |
| 3. REZULTATAI..... | 24 |
| 3.1 Pacientų aprašomoji charakteristika..... | 24 |
| 3.2 Sąsajos tarp serumo adiponektino lygio ir kitų širdies nepakankamumo žymenų, atspindinčių ligos sunkumą | 26 |
| 3.3 Serumo adiponektino koncentracijos vaidmuo prognozuojant vėlyvasias ligos baigtis..... | 28 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.3.1 | Serumo adiponektino koncentracija blogos baigties pacientų grupėje..... | 28 |
| 3.3.2 | Serumo adiponektino koncentracija ir vėlyvosios baigtys..... | 32 |
| 3.3.3 | Išgyvenamumo medžiai ir ribinė adiponektino reikšmė | 37 |
| 3.3.4 | Pacientų ligos baigčių skirtumai atsižvelgus į ribinę serumo adiponektino reikšmę | 41 |
| 3.3.5 | Serumo adiponektinas kaip adityvus prognozės žymuo | 44 |
| 3.4 | Sąsajos tarp serumo adiponektino koncentracijos ir sisteminio bei lokalaus (miokardo) uždegimo biožymenų | 49 |
| 3.5 | T kadherino kiekis miokarde kaip potencialus prognozės žymuo pacientams, sergantiems neišemine DKMP ir lėtiniu širdies nepakankamumu..... | 55 |
| 3.5.1 | T kadherino sąsajos su kitais širdies nepakankamumo biožymenimis | 56 |
| 3.5.2 | T kadherinas kaip potencialus širdies nepakankamumo sunkumo biožymuo pacientams, sergantiems neišemine DKMP ir lėtiniu širdies nepakankamumu..... | 58 |
| 3.5.3 | Miokardo T kadherino koncentracijos vaidmuo prognozuojant ligos baigtis pacientams, sergantiems neišemine DKMP ir lėtiniu širdies nepakankamumu | 61 |
| 4. | IŠVADOS | 65 |
| 5. | PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS | 66 |
| 6. | PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS..... | 67 |
| 7. | LITERATŪROS SĄRAŠAS | 69 |
| 8. | TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĘ | 75 |

SANTRUMPOS

| | |
|---------------|--|
| APN | adiponektinas |
| AdipoR1 | adiponektino receptorius 1 |
| AdipoR2 | adiponektino receptorius 2 |
| BNP | B tipo natriuretinis peptidas |
| CRB | C reaktyvusis baltymas |
| djTnT | didelio jautrumo troponinas T |
| DKMP | dilatacinė kardiomiopatija |
| DPS | dešiniojo prieširdžio spaudimas |
| EMB | endomiokardo biopsija |
| GFG | glomerulų filtracijos greitis |
| HLA-DR | žmogaus leukocitų antigenas, DR izotipas |
| HR | rizikos santykis (angl. <i>Hazard Ratio</i>) |
| IL-6 | interleukinas 6 |
| KMI | kūno masės indeksas |
| KS | kairysis skilvelis |
| KSGDD | kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis |
| KSIF | kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija |
| KSPP | kairįjį skilvelį pavaduojantis prietaisas |
| KŠL | koronarinė širdies liga |
| LŠN | lėtinis širdies nepakankamumas |
| NI-DKMP | neišeminė dilatacinė kardiomiopatija |
| NYHA | Niujorko širdies asociacija |
| PAS | plaučių arterijos spaudimas |
| PI | pasikliautinis intervalas |
| PKPS | plaučių kapiliarų pleištinis slėgis |
| ŠN | širdies nepakankamumas |
| ŠNsIF | širdies nepakankamumas su sumažėjusia išstūmimo frakcija |
| TNF- α | naviko nekrozės faktorius α |

1. ĮVADAS

1.1 Darbo aktualumas

Lėtinis širdies nepakankamumas (LŠN) yra vienas iš dažniausių sindromų, kurio paplitimas pasauliniu mastu, priešingai nei kitų kardiologinių ligų, vis dar auga. LŠN samprata per pastaruosius metus labai pasikeitė. Tapo akivaizdu, kad tai nėra tik paprastas hemodinamikos sutrikimas ir ne tik sutrikusios neuroendokrininės aktyvacijos rezultatas. Dabar vyrauja nuomonė, kad LŠN yra kompleksinė sisteminė liga, apimanti imuninės sistemos aktyvaciją, metabolizmo pokyčius, procesus skeleto skersaruožiuose raumenyse bei lokalų ir sisteminį uždegimą (1-3). LŠN patogenezėje svarbus vaidmuo tenka matrikso metaloproteinazių aktyvacijai, kolageno apykaitos pokyčiams, sisteminiam ir lokaliajam uždegimui, beta 2 adrenoreceptoriams bei kitiems molekuliniais mechanizmais, nulemiantiems kardiomiocitų funkcijos sutrikimus. Šių procesų patologiniai fiziologiniai mechanizmai yra intensyviai tyrinėjami.

Dilatacinės kardiomiopatijos (DKMP) samprata per pastaruosius metus taip pat smarkiai evoliucionavo. Šiandien DKMP įvardijama kaip pirminė (idiopatinė ar šeiminė) ar antrinė, o DKMP rūšis – atsižvelgiant į širdies raumens pažeidimo priežastį: hipertenzinė, išeminė, vožtuvinė, uždegiminė, dešinio skilvelio ir t. t. Įrodyta, kad 20–30 % DKMP yra šeiminės, genetiškai nulemtos (4). Tarp pirminių įgytų DKMP kaip atskiras nozologinis vienetas išskiriama uždegiminė DKMP, taip pabrėžiant intramiokardinio uždegimo reikšmę DKMP patogenezėje. Neišeminė dilatacinė kardiomiopatija (NI-DKMP) išlieka viena iš svarbiausių LŠN su sumažėjusia išstūmimo frakcija (ŠNsIF) priežasčių, sąlygojančių būtinybę atlikti širdies transplantaciją (4). NI-DKMP eiga yra sunkiai nuspėjama: vienu pacientų būklė ilgai išlieka stabili, kitų – blogėja staiga (5). Kardiologai neturi patikimų priemonių, kurios leistų diferencijuoti šiuos ligos eigos variantus. Tiksliai įvertinti prognozę yra ypač svarbu

pacientams, sergantiems NI-DKMP ir pažengusiu širdies nepakankamumu, nes širdies donorų trūksta. Geriau numačius prognozę, būtų galima priimti optimalius sprendimus atrenkant pacientus širdies transplantacijai, rikiuojant transplantacijų sąrašą pagal prioritetą. Dėl minėtos priežasties išlieka poreikis turėti naujų biožymenų ar jų derinių su jau naudojamais žymenimis. Vienas iš tokių galimų žymenų – kraujo serume cirkuliuojantis adiponektinas.

Adiponektinas (APN) – adipocitų kilmės citokinas (adipokinas). Jis gaminamas ne tik riebaliniame audinyje, tačiau ir kardiomiocituose bei širdies jungiamajame audinyje (6). Manoma, jog APN yra signalą perduodanti miokardo molekulė, atliekanti svarbų vaidmenį toli pažengusio lėtinio širdies ir inkstų funkcijos nepakankamumo atvejais (7). Tyrimų duomenimis, širdies raumenyje APN pasižymi antiapoptoziniu, antihipertrofiniu, antifibrozinu ir oksidacinį stresą mažinančiu poveikiu (8-10). Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad APN didina jautrumą insulinui, slopina uždegimą ir pasižymi kardioprotekciniu poveikiu (11-14). Atsižvelgus į gautus eksperimentinių ir klinikinių tyrimų duomenis, APN laikytas išskirtinai sveikatai palankiu adipokinu. Sumažėjusi serumo APN koncentracija siejama su padidėjusia kardiovaskulinių įvykių rizika ir uždegimu pacientams, sergantiems hipertenzija, koronarine širdies liga, nutukimu ir insulino rezistenzija (15-17), bei koreliuoja su kairiojo skilvelio hipertrofija (18, 19). Be to, subklinikinę aterosklerozę ar metabolinį sindromą turintiems pacientams APN koncentracija yra sumažėjusi, palyginti su sveikais kontroliniais asmenimis (20, 21).

Kita vertus, nemažai klinikinių tyrimų parodė, jog padidėjusi LŠN sergančių pacientų APN koncentracija, palyginti su sveikais asmenimis, koreliuoja su ligos sunkumu ir, maža to, rodo didesnę pakartotinių kardiovaskulinių įvykių (22) ir mirties riziką (23-25). Patologiniai fiziologiniai mechanizmai, aiškinantys tokį APN koncentracijos padidėjimą sergant LŠN, išlieka neaiškūs. Duomenys apie APN vaidmenį vykstant uždegimui taip pat yra nevienareikšmiai. Vienu tyrimų duomenimis, APN turi uždegimą slopinantį poveikį, kitų – visiškai priešingą (26). Iki šiol neaišku, ar APN praranda savo

kardioprotekcinį ir uždegimą slopinantį poveikį, ar kompensacinis APN padidėjimas nebeužtikrina ligos kontrolės progresuojant LŠN (27).

Nors atrodytų, kad APN turi pridėtinę vertę numatant LŠN eigą (28-30), tačiau jis nėra pripažintas ŠNsIF biožymeniu (27). Žinoma, kad APN gali būti padidėjusio mirtingumo biožymuo pacientams, sergantiems išemine DKMP (30). Duomenų apie prognozinį APN vaidmenį sergant NI-DKMP trūksta. Mūsų žiniomis, APN vaidmuo etiologiškai vienalytėje NI-DKMP kohortoje analizuotas tik viename tyrime, kuriame nustatyta, jog APN yra nepriklausomas širdies transplantacijos ir sudėtinės baigties (širdies transplantacija ir mirtis) prognozinis veiksnys pacientams, sergantiems NI-DKMP (31). Iki šiol nėra klinikinių duomenų apie serumo APN koncentracijos įtaką ilgalaikiai NI-DKMP ir LŠN sergančių pacientų prognozei.

Be klasikinių APN receptorių, adiponektino receptoriaus 1 (AdipoR1) ir adiponektino receptoriaus 2 (AdipoR2), skiriamas dar vienas APN receptorius – T kadherinas (T-kad). Jo raiška yra gausi širdies ir kraujagyslių audiniuose (32). Eksperimentiniai tyrimai leidžia manyti, jog T-kad būtinas paskirstant APN į kardiovaskulinius audinius ir veikia kaip neigiamas cirkuliuojančio ANP kiekio reguliatorius (33). Duomenys iš eksperimentinių tyrimų su gyvūnais leidžia manyti, kad APN, sąveikaudamas su savo receptoriumi T-kad, apsaugo širdį nuo streso sukeltos pataloginės miokardo remodeliacijos, be to, ši sąveika būtina užtikrinant APN poveikį kraujagyslėms (34, 35). APN kardioprotekcinis vaidmuo buvo visiškai eliminuotas pelių be T-kad miokarde, nepaisant didelės APN koncentracijos kraujo plazmoje (34, 35).

Pasitelkę pelių be T-kad širdies nepakankamumo modelį X. Wang ir kolegos parodė, jog APN receptorių, įskaitant T-kad, raiška sumažėja esant LŠN (36). T-kad raiškos sumažėjimas paaiškintų menkesnį kardioprotekcinį APN aktyvumą sergant LŠN. Literatūroje aptikti duomenų apie T-kad raišką žmonių miokarde sergant LŠN ir tos raiškos pokyčius priklausomai nuo ligos sunkumo nepavyko.

Šiame tyrime analizavome serumo APN ir miokardo T-kad kiekio sąsajas su kitais ŠN sunkumo biožymenimis bei įvertinome jų kiekio įtaką NI-DKMP ir LŠN kohortos pacientų penkerių metų ligos baigtims.

1.2 Mokslinio darbo tikslas

Hipotezė: serumo adiponektinas ir jo receptorius miokarde – T kadherinas yra širdies nepakankamumo sunkumo biožymenys, leidžiantys prognozuoti sudėtinę baigtį (kairįjį skilvelį pavaduojančios sistemos implantavimas, širdies transplantacija, mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių) pacientams, sergantiems NI-DKMP ir LŠN.

Mokslinio darbo tikslas: įvertinti serumo adiponektino ir miokardo T kadherino sąsajas su kitais širdies nepakankamumo sunkumo biožymenimis ir nustatyti jų įtaką pacientų, sergančių NI-DKMP ir LŠN, penkerių metų ligos baigtims.

1.3 Mokslinio darbo uždaviniai

1. Įvertinti serumo adiponektino sąsajas su B tipo natriuretiniu peptidu (BNP) ir kitais širdies nepakankamumo sunkumo biožymenimis.
2. Nustatyti serumo adiponektino kiekio kaip prognozės žymens vaidmenį numatant vėlyvąsias (penkerių metų) ligos baigtis pacientams, sergantiems NI-DKMP ir LŠN.
3. Išanalizuoti serumo adiponektino sąsajas su sisteminio ir lokalaus (miokardo) uždegimo biožymenimis.
4. Įvertinti miokardo T kadherino kiekio ir širdies raumens uždegimo sąsajas bei T kadherino kaip potencialaus širdies nepakankamumo sunkumo ir prognozės žymens vaidmenį sergant NI-DKMP ir LŠN.

1.4 Mokslinis darbo naujumas

Serumo adiponektino kaip potencialaus prognozės žymens nauda buvo įvertinta etiologiškai vienalytėje NI-DKMP ir LŠN sergančių pacientų kohortoje, kuri stebėta penkerius metus. Mūsų žiniomis, tai pirmasis tyrimas, nagrinėjantis serumo adiponektino kiekio sąsajas su bendra išilgine miokardo deformacija, leidžiantis manyti, kad adiponektinas galėtų būti papildomas miokardo funkcijos sutrikimo žymuo. Pirmą kartą buvo įvertintas T kadherino kiekis žmogaus miokarde bei galimas nuo adiponektino priklausomas kardioprotekcinis jo vaidmuo sergant NI-DKMP ir LŠN.

1.5 Mokslinio darbo praktinė reikšmė

NI-DKMP yra reikšminga ŠN bei širdies transplantacijos priežastis. Ligos progresavimą sunku numatyti, todėl reikalingi nauji biožymenys, kurie leistų geriau prognozuoti pacientų ligos baigtis ir padėtų parinkti optimalų gydymą. Serumo adiponektino koncentracijos padidėjimas ir T kadherino kiekio pokyčiai miokarde leistų geriau diferencijuoti blogiausią prognozę turinčius pacientus ir padėtų atrinkti tuos, kuriems būtina širdies transplantacija.

1.6 Ginamieji disertacijos teiginiai

1. Serumo adiponektino kiekis yra susijęs su širdies nepakankamumo sunkumu ir ligos progresavimu pacientams, sergantiems NI-DKMP ir LŠN.
2. Padidėjusi serumo adiponektino koncentracija yra blogos sudėtinės NI-DKMP ir LŠN baigties rizikos veiksnys.
3. Serumo adiponektino lygis yra susijęs su sisteminiu ir miokardo uždegimu.
4. Miokardo T kadherino koncentracija yra susijusi su miokardo uždegimu, atspindi širdies nepakankamumo sunkumą ir yra potencialus prognozės žymuo pacientams, sergantiems NI-DKMP ir LŠN.

2. TYRIMO METODIKA

2.1 Tyrime vartotų sąvokų apibrėžimai

Pažengęs ŠN: kaip apibrėžta Europos kardiologų draugijos asociacijos rekomendacijose, tai: 1) sunkūs ir išliekantys ŠN simptomai (NYHA III ar IV funkcinė klasė), 2) sunki miokardo disfunkcija, apibrėžiama kaip KSIF $\leq 30\%$, izoliuotas dešiniojo skilvelio nepakankamumas (aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija) ar neoperabili sunki vožtuvų anomalija, įgimta anomalija arba nuolat padidėjęs (ar didėjantis) BNP ar N-terminalinio pro-B natriuretino peptido kiekis bei ryškios diastolinės disfunkcijos požymiai ar kairiojo skilvelio struktūriniai pakitimai, atitinkantys Europos kardiologų draugijos ŠNsIF bei ŠN su vidutiniškai sumažėjusia išstūmimo frakcija apibrėžimą; 3) stazės plaučių ar sisteminėje kraujotakoje epizodai, kuriems gydyti reikalingos didelės intraveninių diuretikų (ar jų kombinacijos) dozės, ar mažo minutinio širdies tūrio epizodai, kai prireikia inotropinių ar vazoaktyvių vaistų, piktybinės aritmijos, nulemiančios >1 neplanuotą apsilankymą pas gydytoją ar hospitalizaciją per pastaruosius 12 mėn.; 4) ženklus fizinio pajėgumo sumažėjimas, trikdamas darbingumą, arba trumpas per 6 min. nueinamas atstumas (<300 m) ar pikinio deguonies sunaudojimo (angl. *peak VO₂*) sumažėjimas ($<12-14$ ml/kg/min) dėl priežasčių, susijusių su širdimi (37).

NI-DKMP: širdies būklė, kuriai būdinga KS dilatacija ir sistolinė disfunkcija, nesant koronarinės širdies ligos (KŠL), hipertenzijos, vožtuvų ligų, įgimtų širdies ligų, galinčių sukelti miokardo anomalijas (38, 39).

Miokarditas: miokardo uždegimas, imunohistochemiškai apibrėžiamas kaip reikšminga židininė ar difuzinė ląstelių infiltracija endomiokardo bioplate (EMB): (≥ 14 leukocitų/mm², bet iš jų ne daugiau nei 4 monocitai/mm², bei ≥ 7 ląstelių/mm² CD3 teigiamų T limfocitų) (40).

Ūminis miokarditas – širdies nepakankamumo simptomai, išsivystantys per tris ar mažiau mėnesių (41), lydimi uždegiminių pakitimų miokarde, atitinkančių Europos kardiologų draugijos miokardo ir perikardo ligų darbo grupės apibrėžimą (40).

Jei lygiagrečiai su imunohistocheminiais uždegimo kriterijais nustatomi hemodinamikos sutrikimai, esant KS dilatacijai (KS galinis diastolinis dydis >55 mm) ir sumažėjusiai KSIF (<50 %), miokarditas priskiriamas **uždegiminei kardiomiopatijai**.

Uždegiminė DKMP: DKMP, kuriai būdingas miokardo uždegimas, patvirtintas EMB rastais pakitimais, atitinkančiais Europos kardiologų draugijos miokardo ir perikardo ligų darbo grupės apibrėžimą (40).

2.2 Pacientų atranka ir stebėjimas

Atliktas perspektyvusis kohortinis tyrimas. Į tyrimą paeiliui įtraukti Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose 2010–2013 m. hospitalizuoti pacientai, turintys kliniškai patvirtintą ŠN ir įtariamą NI-DKMP diagnozę. Įtraukimo kriterijai buvo širdies nepakankamumas su nepatikslinka kairiojo skilvelio dilatacija, ir echoskopiskai matoma kairiojo skilvelio sistoline disfunkcija (KSIF <45 %). Kairiojo skilvelio dydis vertintas remiantis Europos kardiologų draugijos nurodytais normos intervalais (42). Pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą, jei jiems konstatuota reikšminga koronarinė širdies liga (KŠL) (>50 % stenozė koronarografijos tyrime) ar miokardo infarktas, žinomas iš anamnezės. Neįtraukimo kriterijams taip pat priklausė ūminio miokardito diagnozė bei kitos širdies ligos, įskaitant pirmines vožtuvų ligas, toksinę DKMP, arterinę hipertenziją, pažengusią inkstų ligą (glomerulų filtracijos greitis (GFG) <30 ml/min), alkoholio ir narkotinių medžiagų vartojimą.

Visi pacientai kruopščiai apžiūrėti ir surinkta ligos anamnezė. Tyrimo pradžioje atlikti įprastiniai kraujo tyrimai, įskaitant bendrąjį kraujo tyrimą, serumo kreatinino, gliukozės, didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo (CRB), BNP, didelio jautrumo troponino T

(djTnT) kiekio tyrimus. ELISA metodu įvertintas serumo APN, naviko nekrozės faktoriaus α (TNF- α), interleukino 6 (IL-6) bei galektino 3 kiekis. Hospitalizuojant buvo atlika echokardiografija, kad būtų galima įvertinti įprastinius echokardiografinius parametrus. Funkcinio pajėgumo klasė pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (NYHA) įvertinta prieš echokardiografinį tyrimą. Visiems pacientams atlikta koronarografija reikšmingai KŠL atmesti, dešinėsios širdies kateterizavimas hemodinamai įvertinti ir endomiokardo biopsija uždegimiam infiltratui miokarde įvertinti.

Iš viso įtraukti 59 pacientai. Du pacientai iš tolesnio tyrimo pašalinti dėl koronarografijos būdu nustatytos KŠL. 57 pacientai, kuriems diagnozuota NI-DKMP, įtraukti į tyrimą. Simptomų iki įtraukimo į tyrimą trukmės mediana buvo 12 mėnesių. Visiems konstatuota ryškiai sutrikusi sistolinė KS funkcija (KSIF <45 %), ryški KS dilatacija – vidutinis KS galinis diastolinis dydis (KSGDD) $6,8 \pm 0,8$ cm. Tiriamąją kohortą sudarė pacientai, sergantys LŠN esant sumažėjusiai KSIF, kurią sukėlė neišeminės kilmės DKMP.

Visi pacientai gydyti remiantis Europos kardiologų draugijos asociacijos rekomendacijomis (43). Pacientams skirta angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) ar angiotenzino II receptorių blokatorių (ARB), mineralokortikoidų receptorių blokatorių, diuretikų. Jei buvo indikacijų, po koronarografijos ir dešinėsios širdies kateterizavimo taikyta širdies resinchronizacinė terapija, radiodažninė abliacija, kairįjį skilvelį pavaduojančio prietaiso (KSPP) ar kardioverterio-defibriliatoriaus implantavimas.

Pacientai buvo stebimi 5 metus nuo įtraukimo į tyrimą. Endomiokardo biopsijos (EMB) data laikoma pirmąja stebėjimo diena. Tyrimo baigtis buvo sudėtinė įtraukianti tris galimus kardiovaskulinius įvykius: mirtį dėl kardiovaskulinių priežasčių, KSPP implantavimą arba širdies transplantaciją. Šios baigtys reiškia arba mirtį, arba labai sunkią paciento širdies būklę, kai terapinės galimybės išnaudotos. Kai kurie iš šių pacientų patyrė kelis kardiovaskulinius įvykius, pirmojo iš jų data laikyta tyrimo sudėtinės baigties data. Stebėjimo duomenys buvo atnaujinami kasmet (tiksliai

įvykio data buvo įtraukiama į statistinę analizę). Duomenys apie stebėtus kardiovaskulinius įvykius buvo gaunami iš klinikinių įrašų bei nacionalinio mirties registro. Stebėjimo laikotarpiu 2 pacientai prarasti, nes daugiau nebuvo įmanoma gauti duomenų apie jų tolesnį likimą.

2019 m. atliktas tyrimo retrospektyvusis subtyrimas. Išanalizuoti likę 29 endomiokardo bioptatai, surinkti pirmoje tyrimo fazėje. Miokardo T-kad kiekis buvo įvertintas ELISA metodu. Šie 29 pacientai sudarė tiriamąją kohortą antroje tyrimo dalyje.

Tarpusavio palyginimui pacientai suskirstyti į grupes pagal baigtis: pacientų, kurie patyrė kurią nors iš tyrimo baigčių, ir pacientų, kurie jų nepatyrė. Lyginant miokardo T-kad kiekį esant skirtingam ŠN sunkumui, pacientai suskirstyti į grupes pagal vidutinį plaučių kapiliarų pleištinį slėgį (PKPS). Vidutinis PKPS, kaip netiesioginis galinio diastolinio KS spaudimo atitikmuo, buvo pasirinktas kaip ŠN sunkumo biožymuo pacientams, sergantiems neišemine DKMP. Vidutinio PKPS ribinis taškas nustatytas pasitelkus prognozavimo modeliavimui naudojamą išgyvenamumo medžių analizę R statistiniame pakete „party“ (44). Išgyvenamumo medžių analizė parodė, jog pacientai, kurių vidutinis PKPS >19 mmHg, statistiškai patikimai dažniau patyrė blogas baigtis, palyginti su tais, kurių vidutinis PKPS ≤ 19 mmHg ($p=0,003$). Ši ribinė vertė buvo naudojama tolesnei analizei. Pacientai taip pat palyginti pagal miokardo uždegimo intensyvumą, sudarius uždegiminės DKMP ir neuždegiminės DKMP grupes.

2.3 Adiponektino ir kitų serologinių biožymenų nustatymas biocheminiais testais

Kraujo tyrimai paimti tą pačią dieną, kai buvo atliekamas širdies kateterizavimas ir EMB. Kraujo mėginiai serumui surinkti į krešėjimo sistemos tyrimų mėgintuvėlius „Vacutainer“ be antikoagulianto ir laikyti kambario temperatūroje 30–45 min., leidžiant kraujui sukrešėti. Kraujo mėginiai plazmai paimti į mėgintuvėlius su EDTA

antikoaguliantu. Paskui mėginiai 15 min. centrifuguoti gamintojo nurodyta santykinė išcentrinė jėga (1000–2000 RCF). Viršutinis sluoksniš kruopščiai nusiurbtas, patikrintas jo drumstumas. Supernatantas išdalintas porcijomis į kriogeninius mėgintuvėlius ir užšaldytas $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Prieš matavimą serumo mėginiai atitirpinti ant ledo, centrifuguoti 12000 g jėga 5 min. ir prireikus praskiesti.

Bendras serumo APN kiekis išmatuotas žmogaus adiponektino ELISA testu, remiantis gamintojo instrukcijomis („Millipore“, JAV). Absorbcija buvo matuojama spektrofotometru („Spectramax®i3, Molecular Devices“), esant 450 nm bangos ilgiui. APN reikšmės apskaičiuotos iš kalibracinės kreivės ir pateiktos mikrogramais mililitre ($\mu\text{g/ml}$). Tikėtina vidutinė sveikų žmonių ADP vertė, kaip nurodyta gamintojo instrukcijoje, yra 10,2 $\mu\text{g/ml}$ moterims ir 6,8 $\mu\text{g/ml}$ vyrams.

Uždegimą skatinantys serumo citokinai TNF- α ir IL-6 išmatuoti chemiliuminescenciniu kietosios fazės imunometriniu tyrimu, naudojant „IMMULITE/Immulite 1000“ sistemą („Immulite Siemens“) pagal gamintojų instrukcijas: TNF- α (Katalogo Nr.: LKNFZ (50 testų), LKNF1 (100 testų)); IL-6 (Katalogo Nr.: LK6PZ (50 testų), LK6P1 (100 testų)).

Didelio jautrumo TnT kiekis serume įvertintas pasitelkus „Elecsys 2010“ analizatorių („Roche Diagnostics“, Indianapolis, Indiana) ir išreikštas pg/ml.

BNP kiekis kraujo plazmoje išmatuotas dviejų etapų imunofermentinės analizės būdu, pasitelkus chemiliuminescencinės mikrodalelių imunometrinės analizės technologiją (CMIA) bei chemiliuminescencijos nustatymo protokolus „Chemiflex“. Tiriamieji mėginiai buvo sumaišomi su paramagnetinėmis dalelėmis, dengtomis pirminiu antikūnu prieš BNP (anti-BNP). Po inkubacijos mėginiai buvo nuplaunami ir sumaišomi su antrinių antikūnų ir akridino konjugatu. Mėginiai vėl inkubuojami, paskui nuplaunami ir sumaišomi su chemiliuminescenciją inicijuojančiu mišiniu. Gauta

chemoluminescencinė reakcija išmatuojama chemoluminometru ir išreiškiama santykiniais šviesos intensyvumo vienetais.

2.4 Echokardiografinis ištyrimas

Transtorakalinė echokardiografija buvo atliekama hospitalizacijos metu. Ją atliko tyrėjas, kuriam tyrimo tikslai nebuvo žinomi. Tyrimui naudotos „GE Vivid 7“ ir „GE Vivid 9“ ultragarso sistemos. Buvo atliktas standartinis (įprastinis) echokardiografinis tyrimas, pagal mūsų echokardiografijos laboratorijoje naudojamą protokolą. Taip pat buvo surinkti įprastiniai viršūniniai KS vaizdai (viršūninis keturių, trijų ir dviejų kamerų vaizdai), registruojant 50–70 kadru/s dažniu. Gauti vaizdai buvo išsaugomi skaitmeniniu pavidalu tolesnei analizei. 2D „taškelių žymėjimo“ echokardiografija atlikta vertinant miokardo deformacijos parametrus, pasitelkus „Echo-Pac PCBT08“ (GE Healthcare) programinę įrangą. Endokardo riba buvo pažymima rankiniu būdu sistolės pabaigoje. Tuomet KS miokardas buvo automatiškai pažymimas programos ir, esant neatitikimui, rankiniu būdu koreguojamas tyrėjo. Jeigu segmentas nepatvirtinamas programos po tyrėjo korekcijos, jis neįtraukiamas į tolesnę analizę. Analizė buvo atlikta naudojant 16 segmentų modelį. Bendra miokardo išilginė deformacija nustatyta apskaičiavus vidurkį iš visų tinkamų segmentų išilginės deformacijos įverčių.

2.5 Širdies kateterizavimas ir endomiokardo biopsija

Visi pacientai, kurie buvo įtraukti į tyrimą, pasirašė informuoto asmens sutikimo formą atlikti širdies kateterizaciją, įskaitant koronarografiją ir endomiokardo biopsiją. Koronarografija atlikta visiems pacientams, siekiant atmesti reikšmingą KŠL (stenozę >50%). Hemodinamai įvertinti bei plautinės hipertenzijos diagnozei patikslinti kiekvienam pacientui atlikta dešinėsios širdies manometrija. Išmatuoti šie intrakardiniai hemodinamikos parametrai: vidutinis plaučių arterijos spaudimas (PAS), dešiniojo prieširdžio

spaudimas (DPS), vidutinis PKPS, plaučių kraujagyslių pasipriešinimas ir minutinis širdies tūris.

Endomiokardo biopsija paimta lanksčiu („West-med“) biopтому punktuojant dešiniąją šlaunies veną. Bioptatai paimti iš dešinėsios tarpkilvelinės pertvaros pusės. Bent trys bioptatai buvo siunčiami konvenciniam histologiniam ir imunohistocheminiam ištyrimui ir du bioptatai paliekami saugoti. Minėti mėginiai nedelsiant įdėti į –80 °C temperatūros šaldiklį.

EMB mėginiai histologiniam ištyrimui buvo fiksuojami 10 % formalino tirpalu ir parafinuojami. Tolesnei analizei ir dažymui bioptatai supjaustyti 3 µm storio pjūviais. Dažymas hematoksilinu ir eozinu atliktas remiantis standartiniu protokolu, kuris taikomas rutininiam histologiniam vertinimui. Patyręs patologas įvertino endokardą (jo storį, subendokardinį riebalinį audinį, fibrozę ir uždegimą), miokardą (raumeninių skaidulų skaičių, dydį ir jų pažeidimą), tarpląstelinį audinį (fibrozę, riebalinį audinį, edemą, uždegimą) ir intramuralines kraujagysles (jų dydį, uždegimo požymius, pažeidimą bei spindžio susiaurėjimą).

Imunohistocheminiam biopstatų vertinimui naudoti šie antikūnai („Santa Cruz Biotechnology, Inc.“): antikūnai prieš CD3 (T limfocitai; DAKO A0452 Rabbit 1, Hamburgas, Vokietija), antikūnai prieš CD45Ro (aktyvūs atminties T limfocitai; DAKO Hamburgas), antikūnai prieš CD68 (makrofagai; DAKO M0876 Mouse 1, Hamburgas), antikūnai prieš CD4 (T helperiai (pagalbininkai); DAKO Hamburgas, Vokietija); antikūnai prieš CD54 (tarpląstelinės adhezijos molekulė 1; Novocastra™ liofilizuoti pelių monokloniniai antikūnai CD54, klonas 23G12) ir antikūnai prieš HLA-DR (žmogaus leukocitų antigenas, DR izotipas; DAKO Hamburgas, Vokietija). Nusidažiusių ląstelių skaičių biopstate vertino patyręs patologas, rezultatą pateikdamas nusidažiusių ląstelių skaičiumi kvadratiniam milimetre.

Miokardo uždegimas buvo patvirtinamas, jei imunohistocheminis dažymasis parodė reikšmingą difuzinį ar lokalų uždegiminį infiltratą, atitinkantį Europos kardiologų draugijos miokardo ir perikardo ligų

darbo grupės kriterijus (≥ 14 leukocitų/mm², bet iš jų ne daugiau nei 4 monocitai/mm², bei ≥ 7 ląstelių/mm² CD3 teigiamų T limfocitų) (40).

2.6 T kadherino nustatymas endomiokardo biopstatuose

Endomiokardo biopstatai iki tyrimo pradžios buvo laikomi $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ šaldiklyje („Forma 900 Series, Thermo Fisher Scientific“). Prieš tyrimą audinių gabaliukai buvo pasverti ir užpylus atitinkamą kiekį šalto fosfatinio buferinio tirpalo (PBS) smulkiai sumalti FB15061 („Fisher brand“) sonifikatoriumi. Smulkinama 3 kartus po 10 min. mėginius laikant ant ledo. Gauti homogenizatai buvo centrifuguojami 12 000 g 15 min. naudojant Z 326 K centrifugą („HERMLE Labortechnik GmbH“). Gautas supernatantas buvo naudojamas tolesnei analizei. Bendras baltymų kiekis biopstatuose buvo nustatomas modifikuotu Lowry metodu, minėtam tyrimui skirtu rinkiniu („Thermo Scientific Inc.“, JAV). Žmogaus T-kad (Katalogo Nr.: abx051689) koncentracija endomiokardo biopstatuose buvo nustatoma naudojant komercinį ELISA rinkinį („Abbexa“, JK). Absorbicija buvo matuojama spektrofotometru („Spectramax®i3, Molecular Devices“), esant 450 nm bangos ilgiui. Bendra baltymo koncentracija išreikšta $\mu\text{g/ml}$. Galutinė T-kad koncentracija mėginiuose išreikšta ng/mg baltymo. Visos procedūros atliktos pagal gamintojų pateiktus protokolus ir rekomendacijas.

2.7 Statistinė analizė

Statistinis duomenų apdorojimas atliktas statistinės analizės programomis SPSS (23.0 versija Windows operacinei sistemai; IBM.SPSS statistics) ir R studio paketu (version 1.1.463; 2018 R Studio, Inc.), naudojant ne didesnę nei 5 % patikimumo lygmenį.

Du pacientai iškrito iš tolesnio stebėjimo po trejų metų. Jų duomenys išgyvenamumo analizėje cenzūruoti paskutinio jų stebėjimo data. Analizuojant T-kad sąsajas su miokardo uždegimu bei

vertinant jo galimą įtaką tolimosioms baigtims iš analizės pašalintas vienas pacientas, kurio T-kad vertė 161,54 ng/mg atitiko absoliučios išskirties kriterijus (z įvertis 3,45).

Šapiro ir Vilko (*Shapiro–Wilk*) testas buvo naudojamas patikrinti hipotezei apie išmatuotų kintamųjų reikšmių normalųjį skirstinį. Esant normaliajam skirstiniui, kintamieji aprašyti kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis, kitu atveju – kaip mediana \pm interkvartilinis plotis. Pacientų grupių skirtumai tarp tolydžiųjų kintamųjų vertinti neparametriniu Vilkoksono (*Wilcoxon*) rangų sumų kriterijumi. Chi kvadrato (χ^2) kriterijus naudotas lyginant grupių kategorinius kintamuosius. Jei tikėtina kintamojo vertė pogrupiuose būdavo <5 , kategoriniams kintamiesiems palyginti naudotas tikslusis Fišerio (*Fisher*) kriterijus. Koreliacijos tarp tolydžiųjų kintamųjų vertintos naudojant Spirmeno (*Spearman*) koreliacijos koeficientą. Daugialypės tiesinės regresijos modelis naudotas siekiant įvertinti, kurie iš kintamųjų susiję su serumo APN koncentracijos pokyčiais. Pasirinktas geriausiai tinkantis modelis atsižvelgiant į koreguotą determinacijos koeficientą (R^2).

Ribinių verčių paieškai (sprendimų medžiui konstruoti) naudotas sąlyginės išvados išgyvenamumo medžių metodas. Motininis medžio mazgas turėjo atitinkamai 57 pacientus, vertinant AP įtaką baigtims, ir 28 pacientus – T-kad atveju. Mazgams atskirti naudotas logranginis (angl. *log-rank*) testas. Rekursinė padalinimo procedūra skaidant į atžalų mazgus buvo atliekama tol, kol statistiškai reikšmingas padalinimas tapdavo nebeįmanomas. Gauto sprendimų medžio kiekvienas iš galinių mazgų atspindi skirtingo išgyvenamumo pacientų grupę.

Kaplano ir Mejerio (*Kaplan–Meier*) analizė naudota išgyvenamumo kreivėms braižyti. Skirtumas tarp išgyvenamumo funkcijų lygintas lograngine analize. Vienalypė Kokso (*Cox*) regresinė analizė naudota APN bei T-kad koncentracijos įtakai vėlyvosios ligos baigtims įvertinti. Daugialypė Kokso regresijos analizė pasitelkta vertinant logaritmuoto APN naudą prognozuojant vėlyvasias baigtis, koreguojant pagal kitus ligos baigtims turinčius

įtakos parametrus (lnBNP, lnIL-6 lygį ir miokardo CD3+ kiekį). Kadangi dalis kintamųjų neatitiko proporcingumo prielaidos, į Kokso modelį įtraukti nuo laiko priklausomi kintamieji. Naudota žingsninio atmetimo procedūra. Pasirinktas optimalus modelis, mažinantis *Akaike* informacijos kriterijų (AIC).

Faktorių analizė pasitelkta ieškant kintamųjų rinkinio, kuris atspindi globalesnį parametą ir galėtų būti kaip derinys kintamųjų, leidžiančių prognozuoti vėlyvąsias pacientų ligos baigtis. Kintamųjų tinkamumas faktorių analizei buvo įvertintas Kaizerio, Mejerio ir Olkino (angl. *Kaiser–Meyer–Olkin*) matu. Faktorių analizė atlikta remiantis pagrindinių komponentų principu. Faktorių skaičius pasirinktas vadovaujantis keliais kriterijais: faktoriaus tikrine reikšme, didesne už 1 (atitinkamos komponentės indėlis į bendrąją duomenų variaciją didesnis nei vidurkis); tikrinių reikšmių grafiko interpretavimu, gebėjimu interpretuoti faktorių ir jį paaiškinti mediciniais, biologiniais veiksniais. Atliktas faktorių sukimas (angl. *Varimax*), leidžiantis lengviau interpretuoti rezultatus. Faktorių reikšmių įverčiai skaičiuoti naudojant mažiausių kvadratų procedūrą.

2.8 Bioetikos komiteto leidimai

Tyrimui leidimus išdavė Lietuvos bioetiko komitetas (licencijos nr. 158200-09-382-103; nr. 158200-382-PP1-23, nr. 158200-17-891-413). Informuoto asmens sutikimo formą, patvirtintą Lietuvos bioetikos komiteto, pasirašė visi studijoje dalyvavę pacientai. Tyrimas atliktas laikantis Helsinkio deklaracijos principų.

3. REZULTATAI

3.1 Pacientų aprašomoji charakteristika

Vidutinis pacientų amžius buvo 47 ± 11 metų. Vyrai sudarė daugiau nei du trečdalius kohortos. 90 % pacientų priklausė NYHA III ir IV funkcinėms klasėms. Visiems pacientams nustatyta padidėjusi plazmos BNP koncentracija. Vidutinis KSGDD buvo $6,8 \pm 0,9$ cm, vidutinė KSIF – $26,08 \pm 9,5$ %, vidutinis PKPS – $21,8 \pm 8,9$ mm. Širdies nepakankamumo simptomų trukmės iki tyrimo mediana – 12 mėnesių. Pacientai atitiko NI-DKMP ir LŠN kriterijus (1 lentelė).

1 lentelė. Pacientų aprašomoji charakteristika

| Kintamasis | Įvertis | Pacientų skaičius |
|--|---------------------|--------------------------|
| Amžius (metai) | 47 ± 11 | 57 |
| Vyriškoji lytis, n (%) | 45 (79) | 57 |
| KMI (kg/m ²) | 26,84 (23,05–31,66) | 57 |
| GFG (ml/min) | $108,6 \pm 38,6$ | 54 |
| Simptomų trukmė iki įtraukiant į tyrimą (mėn.) | 12 (4,5–60) | 57 |
| NYHA funkcinė klasė, n (%) | | 55 |
| II | 6 (11) | |
| III | 38 (69) | |
| IV | 11 (20) | |
| Uždegiminė DKMP, n (%) | 30 (55) | 55 |
| ŠN nepakankamumo biožymenys serume | | |
| APN (μg/ml) | 14,2 (7,9–29) | 55 |
| BNP (pg/ml) | 727,7 (88,5–2074,6) | 56 |
| Uždegimo biožymenys serume | | |
| Il-6 (pg/ml) | 2,4 (2,0–6,9) | 55 |
| TNF-α (pg/ml) | 8,6 (6,6-8,6) | 55 |
| CRB (μg/ml) | 4,6 (1,4–16,4) | 52 |
| Miokardo nekrozės biožymenys | | |
| djTnT (pg/ml) | 29,9 (18,4–50,8) | 55 |
| Echokardiografiniai parametrai | | |
| KSIF (%) | $26,08 \pm 9,5$ | 57 |

| | | |
|--|---------------------|----|
| KSGDD (cm) | 6,8 ± 0,8 | 57 |
| Bendra išilginė deformacija | -8,07 ± 3,5 | 41 |
| Hemodinamikos parametrai | | |
| Vidutinis DPS (mmHg) | 11 (18,4–50,8) | 51 |
| Vidutinis PAS (mmHg) | 29 (21–40) | 53 |
| Vidutinis PKPS (mmHg) | 21,8 ± 8,9 | 54 |
| MŠT (l/min) | 4,00 ± 1,88 | 51 |
| ŠI (l/min/m ²) | 2,16 ± 1,14 | 51 |
| Miokardo imuninės infiltracijos žymenys (ląstelės/mm²) | | |
| CD3+ | 10 (7–16) | 55 |
| CD4+ | 4 (2–6) | |
| CD45ro+ | 7 (5–10) | 55 |
| CD68+ | 4 (3–5) | 55 |
| CD54+ | 0 (0–1) | 55 |
| HLA-DR+ | 5 (4–6) | 55 |
| Adiponektino receptorius miokarde (ng/mg) | | |
| T-kad | 41,16 (21,37–55,33) | 29 |
| Vartojami vaistai | | |
| AKFI, n (%) | 31 (54) | 57 |
| Beta blokatoriai, n (%) | 52 (91) | 57 |
| Mineralkortikoidų receptorių blokatoriai, n (%) | 51 (90) | 57 |
| Diuretikai, n (%) | 55 (96) | 57 |

Duomenys pateikti: vidurkiu ± SD, mediana (interkvartilinis plotis)* ar skaičiumi ir procentais – n (%). Santrumpos: KMI – kūno masės indeksas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, APN – adiponektinas, DKMP – dilatacinė kardiomiopatija, BNP – smegenų natriuretinis peptidas, Il-6 – interleukinas 6, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , CRB – C reaktyvusis baltymas, djTnT – didelio jautrumo troponinas T, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis distolinis dydis, DPS – dešiniojo prieširdžio spaudimas, PAS – plaučių arterijos spaudimas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis slėgis, MŠT – minutinis širdies tūris, ŠI – širdies indeksas, CD3+ – T limfocitų receptoriai, CD4+ – T pagalbinkų receptoriai, CD45ro+ – atminties T ląstelių receptoriai, CD68+ – monocitų/makrofaagų receptoriai, CD54+ – tarpląstelinės adhezijos molekulė 1, HLA-DR+ – žmogaus leukocitų antigenas, DR izotipas, T-kad – T kadherinas, AKF – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai.

3.2 Sąsajos tarp serumo adiponektino lygio ir kitų širdies nepakankamumo žymenų, atspindinčių ligos sunkumą

Viena iš tyrime tikrintų hipotezių teigia, jog padidėjęs cirkuliuojančio APN kiekis yra susijęs su blogesne pacientų, sergančių neišemine DKMP, prognoze. Teiginiui patvirtinti pirmiausia įvertintos koreliacijos tarp serumo APN kiekio ir kitų širdies nepakankamumo parametrų, atspindinčių ligos sunkumą (2 lentelė).

2 lentelė. Spirmeno koreliacija tarp serumo APN kiekio ir ŠN sunkumo žymenų

| Kintamasis | Rho | p reikšmė | Atvejų skaičius |
|--|--------|----------------|-----------------|
| Serumo biožymenys | | | |
| BNP (pg/ml) | 0,651 | < 0,001 | 54 |
| Echokardiografiniai parametrai | | | |
| KSIF (%) | -0,206 | 0,139 | 53 |
| Bendra išilginė deformacija | 0,472 | 0,002 | 40 |
| Hemodinamikos parametrai (mmHg) | | | |
| Vidutinis DPS | 0,31 | 0,03 | 49 |
| Vidutinis PAS | 0,434 | 0,001 | 51 |
| Vidutinis PKPS | 0,388 | 0,005 | 51 |
| ŠI (l/min/m ²) | -0,336 | 0,018 | 49 |

Statistiškai reikšmingos koreliacijos paryškintos. Santrumpos: BNP – B tipo natriuretinis peptidas, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, DPS – dešiniojo prieširdžio spaudimas, PAS – plaučių arterijos spaudimas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis slėgis, ŠI – širdies indeksas.

Nustatyta teigiama koreliacija tarp serumo APN lygio ir serumo BNP (rho=0,651, p≤0,001). APN reikšmingai koreliavo su vidutiniu PKPS (rho=0,338, p=0,005) ir kitais hemodinamikos parametrais, atspindinčiais ŠN sunkumą bei plautinę hipertenziją. Kuo ryškesnė miokardo disfunkcija, tuo didesnė serumo APN koncentracija.

Reikšmingos koreliacijos tarp APN kraujo serume ir KSIF nerasta, tačiau pastebėtas teigiamas ryšys tarp serumo APN ir kito

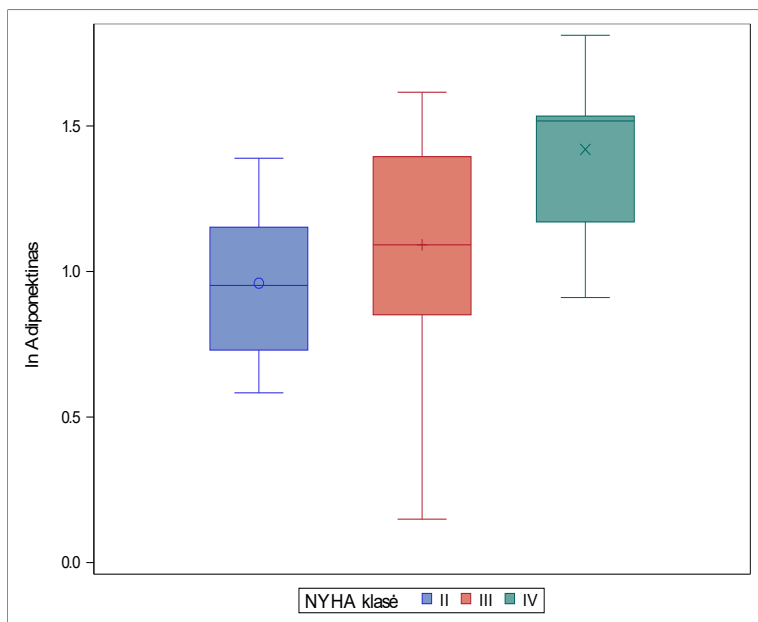
echoskopinio parametro – bendros išilginės miokardo deformacijos. Didėjanti bendra išilginė miokardo deformacija buvo susijusi su serumo APN koncentracijos padidėjimu (2 lentelė).

Taip pat pastebėtas serumo APN koncentracijos didėjimas blogėjant pacientų funkcinėi būklei pagal NYHA klasifikaciją. Didžiausia serumo APN koncentracija nustatyta tiems pacientams, kurie priklausė NYHA IV funkcinėi klasei. Progresuojantys klinikiniai širdies nepakankamumo simptomai buvo susiję su palaipsniui didėjančia APN koncentracija (3 lentelė).

3 lentelė. Serumo APN kiekis priklausomai nuo paciento NYHA funkcinės klasės

| NYHA funkcinė klasė | Serumo APN kiekis (µg/ml) | | | Pacientų skaičius |
|---------------------|---------------------------|--------|-----------------------------------|-------------------|
| | Vidurkis | SD | Mediana (interkvartilinis plotis) | |
| II | 11,125 | 7,716 | 9,43 (5,65–13,47) | 6 |
| III | 16,486 | 11,692 | 12,35 (7,3–24,75) | 38 |
| IV | 31,413 | 18,447 | 32,00 (16,9–33,86) | 11 |

Kadangi serumo APN koncentracija nebuvo pasiskirsčiusi pagal normalųjį skirstinį, ji buvo transformuota logaritmuojant ir tuomet atlikta dispersinė analizė (ANOVA). Pastebėtas statistiškai reikšmingas serumo APN koncentracijos augimas atitinkamai pagal NYHA klasę. Siekiant nustatyti, kurie vidurkiai statistiškai reikšmingai skiriasi, pritaikytas daugkartinio palyginimo (*post hoc*) kriterijus. Gauta, kad serumo ln APN koncentracija statistiškai reikšmingai didesnė NYHA IV funkcinės klasės pacientų, palyginti su NYHA III klasės pacientais ($p=0,019$), bei NYHA IV funkcinės klasės pacientų, palyginti su NYHA II klasės pacientais ($p=0,011$). Statistiškai reikšmingo APN koncentracijos skirtumo tarp NYHA II ir III funkcinės klasės pacientų negauta ($p=0,650$) (1 pav.).



1 pav. In APN lygis, priklausomai nuo NYHA funkcinės klasės

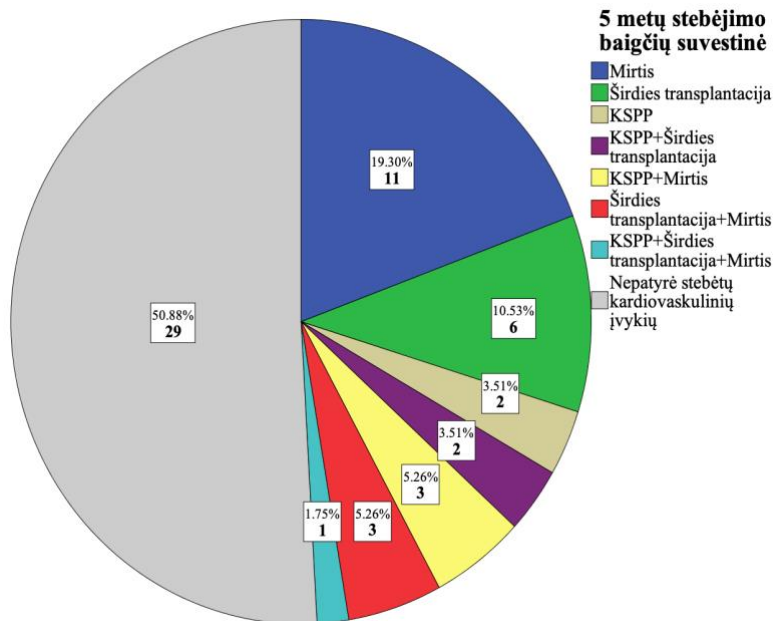
APN kiekis serume tiesiogiai koreliavo su kraujo plazmos BNP koncentracija, bendra išilgine deformacija ir vidutiniu PKPS bei buvo susijęs su NYHA funkicine klase. Minėti rezultatai leistų manyti, kad serumo APN koncentracija gali būti papildomas ligos sunkumo žymuo pacientams, sergantiems NI-DKMP ir LŠN.

3.3 Serumo adiponektino koncentracijos vaidmuo prognozuojant vėlyvąsias ligos baigtis

3.3.1 Serumo adiponektino koncentracija blogos baigties pacientų grupėje

Siekiant įvertinti serumo APN vaidmenį prognozuojant vėlyvąsias baigtis, pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal tai, ar patyrė sudėtinę tyrimo baigtį (KSPP implantavimas, širdies transplantacija ar mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių) per penkerius metus nuo

įtraukimo į tyrimą. Išskirtos geros ir blogos baigties grupės. 28 (49,12 %) pacientai iš 57 patyrė tyrime aprašomą ligos baigtį. Per penkerius metus nuo įtraukimo į tyrimą 18 pacientų mirė, 8-iems implantuotas KSPP, 11-ai atlikta širdies transplantacija. Stebėjimo baigties data buvo laikoma pirmojo tyrime patirto kardiovaskulinio įvykio data. Keletas pacientų patyrė ne vieną įvykį (2 pav.).



2 pav. Penkerių metų stebėjimo baigčių suvestinė. KSPP – kairįjį skilvelį pavaduojantis prietaisas

Pacientų aprašomosios charakteristikos skirtumai pateikiami 4-oje lentelėje.

4 lentelė. Pacientų aprašomosios charakteristikos skirtumai geros ir blogos baigčių grupėse

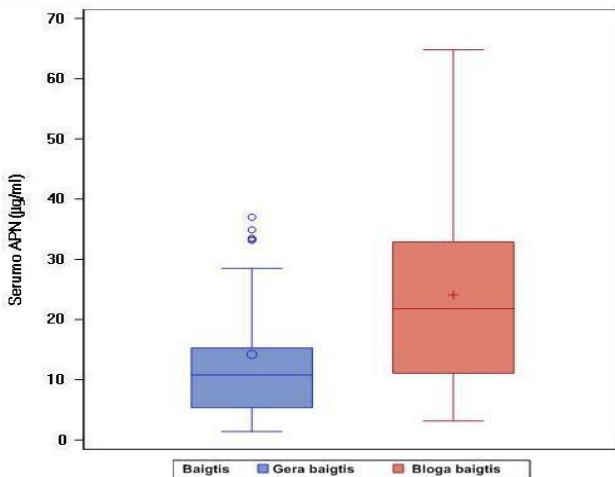
| Kintamieji | Gera baigtis | | Bloga baigtis | | P reikšmė |
|--|------------------------|-----|-----------------------|-----|------------------|
| | Mediana (IQR) | Sk. | Mediana (IQR) | Sk. | |
| Amžius (metai) | 48 (46–53) | 29 | 46 (37,8–54,8) | 28 | 0,192 |
| KMI (kg/m ²) | 27,8 (22,6–32,7) | 29 | 26,6 (23,5–31,2) | 28 | 0,811 |
| GFG (ml/min) | 104,3(91,1–122,8) | 26 | 111,2 (98,1–138,5) | 27 | 0,292 |
| Echokardiografiniai parametrai | | | | | |
| KSIF (%) | 30 (20–36) | 29 | 23 (19–30) | 28 | 0,029 |
| KSGDD (cm) | 6,5 (6,2–7,2) | 29 | 6,9 (6,5–7,5) | 28 | 0,177 |
| Bendra išilginė deformacija | -9,64 (-12,70–(-7,87)) | 21 | -5,86 (-7,33–(-3,84)) | 20 | <0,001 |
| Hemodinamikos parametrai (mmHg) | | | | | |
| Vidutinis AKS aortoje | 100 (90–104,8) | 24 | 93 (83,3–99,3) | 24 | 0,028 |
| Vidutinis DPS | 9 (5,3–12) | 28 | 13,0 (7–19) | 24 | 0,070 |
| Vidutinis PAS | 25 (21–37,8) | 28 | 34,0 (26–43) | 25 | 0,064 |
| Vidutinis PKPS | 18 (14,3–26,3) | 28 | 23 (15,5–34,0) | 25 | 0,117 |
| ŠN biožymenys serume | | | | | |
| BNP (pg/ml) | 247,7 (46,1–939,0) | 28 | 1280,0 (266,3–2786,8) | 28 | 0,007 |
| APN (µg/ml) | 10,80 (5,24–19,94) | 29 | 21,80 (11,04–33,23) | 26 | 0,01 |
| Sisteminio uždegimo žymenys | | | | | |
| CRB (µg/ml) | 2,4 (1,3–17,8) | 25 | 6,6 (1,9–16,8) | 27 | 0,272 |
| IL-6 (pg/ml) | 2,01 (2,00–4,11) | 29 | 5,24 (2,01–14,30) | 26 | 0,002 |
| TNF-α (pg/ml) | 7,54 (6,01–9,41) | 29 | 9,02 (7,91–13,01) | 26 | 0,034 |
| Miokardo imuninė infiltracija (ląstelės/mm²) | | | | | |
| CD3+ | 10 (7–14) | 27 | 10 (5–11) | 28 | 0,394 |
| CD4+ | 4 (2–6) | 27 | 3 (1–8) | 28 | 0,570 |
| CD45Ro+ | 7 (5–10) | 27 | 7 (5–11) | 28 | 0,715 |
| CD68+ | 4 (3–5) | 27 | 4 (3–5) | 28 | 0,966 |
| Miokardo adiponektino receptoriai (ng/mg) | | | | | |
| T-kad | 38,01 (22,06–54,83) | 18 | 41,42 (18,72–75,37) | 11 | 0,707 |
| Vartojami vaistai | | | | | |
| AKFI / ARB, n (%) | 19 (65,5) | 29 | 17 (60,7) | 28 | 0,707 |
| Beta blokatoriai, n (%) | 28 (96,6) | | 26 (92,9) | 29 | 0,611 |
| Mineralkortikoidų receptorių blokatoriai, n (%) | 24 (82,8) | 29 | 27 (96,4) | 28 | 0,08 |
| Diuretikai, n (%) | 26 (89,7) | 29 | 27 (96,4) | 28 | 0,306 |

Reikšmingi skirtumai paryškinti (Vilkoksono rangų sumų kriterijus, χ^2 testas proporcijų lygumui, Fišerio tikslusis testas, jei tikėtinas dažnis <5).

Reikšminga, jei $p < 0,05$ (dvipusė kritinė sritis).

Santrumpos: IQR – interkvartilinis plotis, KMI – kūno masės indeksas, GFR – glomerulų filtracijos greitis, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, AKS – arterinis kraujo spaudimas, DPS – dešiniojo prieširdžio spaudimas, PAS – plaučių arterijos spaudimas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas, BNP – B tipo natriuretinis peptidas, APN – adiponektinas, CRB – C reaktyvusis baltymas, IL-6 – interleukinas 6, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , CD3+ – T limfocitų receptorius, CD4+ – T pagalbininkų receptorius, CD45Ro+ – atminties T ląstelių receptorius, CD68+ – monocitų / makrofagų receptorius, T-kad – T kadherinas, AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai.

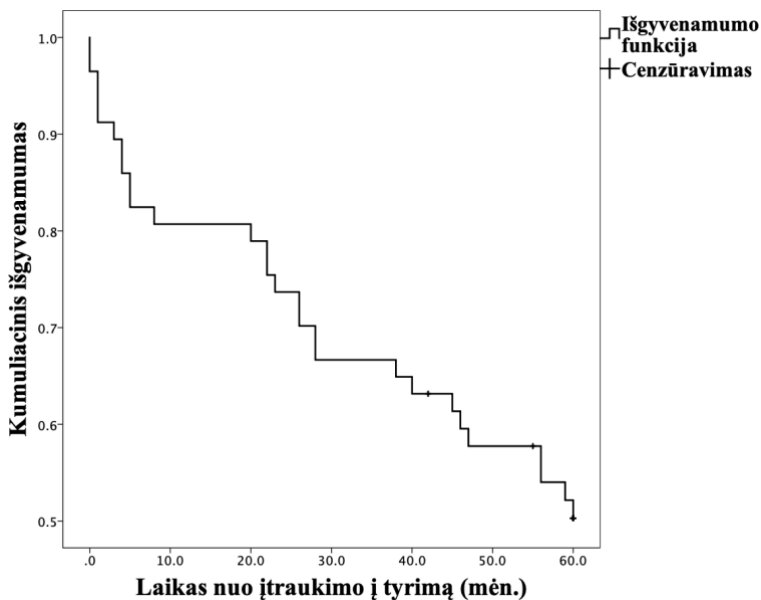
Blogos baigties grupės pacientų KSIF buvo mažesnė, bendra išilginė miokardo deformacija blogesnė ir serumo BNP bei sisteminio uždegimo žymenų (IL-6, TNF- α) koncentracija didesnė, palyginti su geros baigties grupės pacientais. Reikšmingų skirtumų tarp vartojamų vaistų abiejose grupėse nepastebėta (žr. 4 lentelę). Serumo APN koncentracija buvo reikšmingai didesnė blogos baigties grupėje (3 pav.).



3 pav. Serumo APN koncentracijos skirtumai pagal skirtingos ligos baigties grupes

3.3.2 Serumo adiponektino koncentracija ir vėlyvosios baigtys

Penkerių metų Kaplano ir Mejerio (*Kaplan–Meier*) išgyvenamumo kreivės kombinuotai baigčiai pateikiamos 4 paveiksle.



4 pav. Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo kreivė. Penkerių metų stebėjimas

Iš vienalypės Kokso (*Cox*) regresinės analizės paaiškėjo, jog serumo lnAPN koncentracija buvo susijusi su labai padidėjusia reliatyvia rizika patirti kombinuotą baigtį per penkerius metus (HR 5,991, $p=0,006$, 95 % PI 1,671–21,482). Minėtu metodu įvertinta ir kitų kintamųjų įtaka pacientų baigtims (5 lentelė). Kadangi dalis kintamųjų netenkino proporcingumo prielaidos, buvo transformuoti į nuo laiko priklausomus kintamuosius. Serumo ln BNP ir miokardo CD3+ kiekis didino riziką patirti tyrime stebėtus kardiovaskulinius įvykius. Minėtų žymenų įtaka šiai rizikai mažėjo bėgant laikui. Jie buvo tinkami rizikai vertinti tik tam tikrą laiką nuo įtraukimo į studiją.

5 lentelė. Įvairių kintamųjų įtaka kombinuotai baigčiai per penkerius metus. Vienalypė Kokso regresijos analizė

| Kintamasis | HR | p reikšmė | 95 % pasikliautinis intervalas HR reikšmei |
|------------|--------|-----------|--|
| ln APN | 5,991 | 0,006 | 1,671–21,482 |
| ln BNP | 7,98 | <0,001 | 2,581–24,708 |
| ln BNPt | 0,956 | 0,007 | 0,926–0,988 |
| ln IL-6 | 3,627 | 0,001 | 1,655–7,945 |
| ln KSIF | 0,259 | 0,007 | 0,096–0,697 |
| ln CD3+ | 41,567 | 0,004 | 3,276–527,369 |
| ln CD3+t | 0,905 | 0,020 | 0,832–0,984 |

Santrumpos: ln – natūrinis logaritmas, HR – rizikos santykis, BNP – B tipo natriuretinis peptidas, IL-6 – interleukinas 6, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, CD3+ – T limfocitų receptoriai.

Norint patikslinti, ar APN įtaka vėlyvosios ligos baigtims išlieka, atsižvelgus į kitus prognozę lemiančius faktorius atlikta daugialypė Kokso regresijos analizė (6 lentelė).

6 lentelė. Serumo adiponektino įtaka rizikai patirti tyrimo baigtis, atsižvelgus į kitas reikšmingas kovariantes

| Modelis: įtraukti kintamieji | HR | p reikšmė | 95 % pasikliautinis intervalas HR reikšmei |
|------------------------------|-------|--------------|--|
| 1-asis modelis | | | |
| ln APN | 5,089 | 0,026 | 1,215–21,317 |
| ln BNP | 4,434 | 0,035 | 1,114–17,649 |
| ln BNP_t | 0,954 | 0,009 | 0,920–0,988 |
| ln IL-6 | 4,197 | 0,007 | 1,469–11,992 |
| 2-asis modelis | | | |
| ln APN | 5,528 | 0,031 | 1,169–26,153 |
| ln BNP | 3,814 | 0,069 | 0,903–16,106 |
| ln BNP_t | 0,959 | 0,024 | 0,924–0,995 |
| ln IL-6 | 3,849 | 0,012 | 1,344–11,021 |
| CD3+ | 1,072 | 0,028 | 1,008–1,140 |
| CD3+_t | 0,997 | 0,131 | 0,994–1,001 |

Santrumpos: ln – natūrinis logaritmas, HR – rizikos santykis, APN – adiponektinas, BNP – B tipo smegenų natriuretinis peptidas, BNP_t – BNP nuo laiko priklausomas kintamasis, IL-6 – interleukinas 6, CD3+ – T limfocitų receptorius, CD3+_t – CD3+ nuo laiko priklausomas kintamasis.

Daugialypė Kokso regresinė analizė atskleidė, kad lnAPN lygis išlieka reikšmingas prognozės žymuo net ir atsižvelgus į serumo lnBNP, lnIL-6 kiekį ir miokardo CD3+ infiltracijos intensyvumą (6 lentelė). LnIL-6 išliko kaip dar vienas statistiškai reikšmingas faktorius prognozuojant baigtis pagal minėtą modelį. Taigi didesnė serumo APN bei IL-6 koncentracija reikšmingai didino reliatyvią riziką patirti blogą baigtį per penkerius metus.

APN kaip potencialaus prognozės žymens vaidmuo buvo atskirai įvertintas ir uždegiminės ir neuždegiminės DKMP pacientų grupėse. Aprašomoji šių pacientų charakteristika pateikiama 7-oje lentelėje.

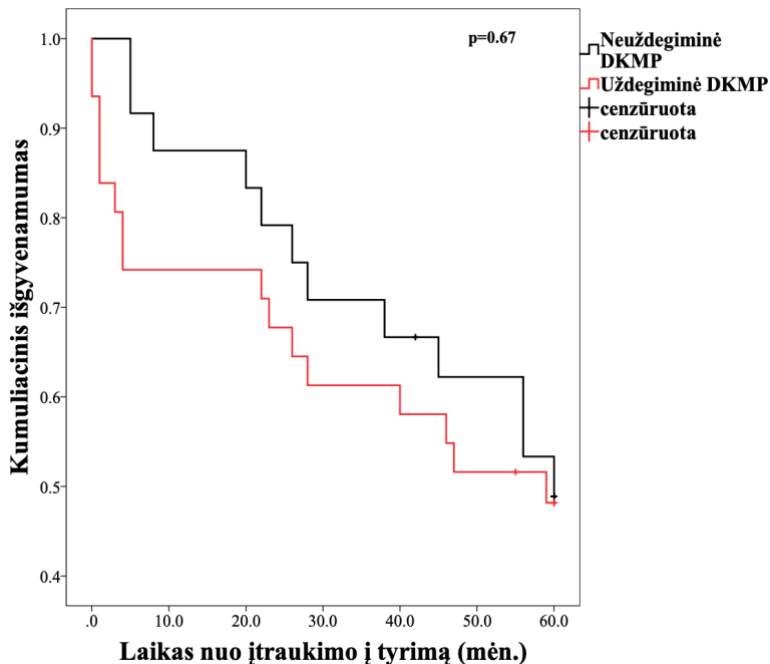
7 lentelė. Skirtumai pacientų grupėse pagal miokardo uždegimą

| Kintamasis | Uždegiminė DKMP | | Neuždegiminė DKMP | | p reikšmė |
|--|---------------------|-----|----------------------|-----|--------------|
| | Mediana (IQR) | Sk. | Mediana (IQR) | Sk. | |
| Amžius (metai) | 48 (43–53) | 31 | 47 (42–55) | 24 | 0,64 |
| Vyriškoji lytis, n (%) | 26 (83,49) | 31 | 17 (70,8) | 24 | 0,328 |
| KMI (kg/m ²) | 25,7(22,7–31,6) | 31 | 27,3 (23,1–34,0) | 24 | 0,54 |
| GFG (ml/min) | 112,4(91,9–138,2) | 28 | 104,9 (91,4–120,9) | 23 | 0,256 |
| NYHA funkcinė klasė, n (%) | | 31 | | 24 | 0,455 |
| II | 2 (6,5) | | 4 (16,7) | | |
| III | 23 (74,2) | | 15 (62,5) | | |
| IV | 6 (19,4) | | 5 (20,8) | | |
| Echokardiografiniai parametrai | | | | | |
| KSIF (%) | 25(21–30) | 31 | 23 (16–34) | 24 | 0,428 |
| KSGDD, cm | 6,9 (6,4–7,3) | 31 | 7,0 (6,2–7,5) | 24 | 0,966 |
| Bendra miokardo deformacija | -6,2 (-8,99–(-4,48) | 23 | -9,63 (-2,70–(-7,27) | 17 | 0,012 |
| Hemodinamikos parametrai (mmHg) | | | | | |
| Vidutinis AKS aortoje | 90 (81–100) | 23 | 98 (90–103) | 23 | 0,051 |
| Vidutinis DPS | 11 (5–16) | 27 | 10 (7–13) | 23 | |
| Vidutinis PAS | 29 (23–38) | 28 | 20 (20–43) | 23 | 0,538 |
| Vidutinis PKPS | 21 (16–31) | 28 | 19 (13–32) | 23 | 0,489 |

| Serumo biožymenys | | | | | |
|--|----------------------|----|---------------------|----|------------------|
| BNP (pg/ml) | 1017,1(260,0–2802,5) | 30 | 213,7 (49,9–1696,2) | 24 | 0,051 |
| CRB (µg/ml) | 4,5 (1,4–17,3) | 29 | 5,2 (1,4–11,5) | 21 | 0,738 |
| APN (µg/ml) | 14,8 (10,6–32,85) | 29 | 13,2 (6,5–27,5) | 24 | 0,372 |
| IL-6 (pg/ml) | 2,85 (2,01–11,83) | 29 | 2,23 (2,00–5,35) | 24 | 0,215 |
| TNF-α (pg/ml) | 8,87 (6,76–10,85) | 29 | 7,95 (6,62–9,74) | 24 | 0,372 |
| hsTnT (pg/ml) | 35,4 (21,4–52) | 29 | 21,5 (17,8–40,9) | 24 | 0,108 |
| Miokardo imuninės infiltracijos žymenys (ląstelės/mm²) | | | | | |
| CD3+ | 15 (12–20) | 31 | 7 (5–8) | 24 | <0,001 |
| CD4+ | 4 (2–8) | 31 | 4 (2–6) | 24 | 0,521 |
| CD45Ro+ | 10 (6–12) | 31 | 5 (3–6) | 24 | <0,001 |
| CD68+ | 5 (3–7) | 31 | 3 (2–4) | 24 | 0,001 |
| Miokardo ADP receptoriai (ng/mg) | | | | | |
| T-kad | 26,81 (16,80–44,1) | 13 | 50,36 (34,87–56,33) | 15 | 0,058 |
| Vartojami vaistai n (%) | | | | | |
| AKFI / ARB, n (%) | 18 (58,1) | 31 | 17 (70,8) | 24 | 0,329 |
| Beta blokatoriai, n (%) | 28 (90,3) | 31 | 24 (100) | 24 | 0,117 |
| Mineralkortikoidų receptorių blokatoriai, n (%) | 30 (96,8) | 31 | 20 (83,3) | 24 | 0,081 |
| Diuretikai, n (%) | 30 (96,8) | 31 | 21 (87,5) | 24 | 0,189 |

Reikšmingi skirtumai paryškinti (Vilkoksono rangų sumų kriterijus). Reikšminga, jei $p < 0,05$ (dvipusė kritinė sritis). Santrumpos: IQR – interkvartilinis tarpas, KMI – kūno masės indeksas, GFR – glomerulų filtracijos greitis, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, AKS – arterinis kraujo spaudimas, DPS – dešiniojo prieširdžio spaudimas, PAS – plaučių arterijos spaudimas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas, BNP – B tipo natriuretinis peptidas, CRB – C reaktyvusis baltymas, APN – adiponektinas, IL-6 – interleukinas 6, TNF-α – naviko nekrozės faktorius α, CD3+ – T limfocitų receptoriai, CD4+ – T pagalbininkų receptoriai, CD45Ro+ – atminties T ląstelių receptoriai, CD68+ – monocitų / makrofagų receptoriai, T-kad – T kadhernas, AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai.

Daugumos parametru reikšmės, išskyrus bendrą išilginę miokardo deformaciją, šiose grupėse nesiskyrė. Serumo APN kiekis taip pat buvo be reikšmingų skirtumų. Nesiskyrė ir minėtų pacientų grupių Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo kreivės (5 pav.).



5 pav. Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo kreivės esant uždegiminei ir neuždegiminei dilatacinei kardiomiopatijai. DKMP – dilatacinė kardiomiopatija

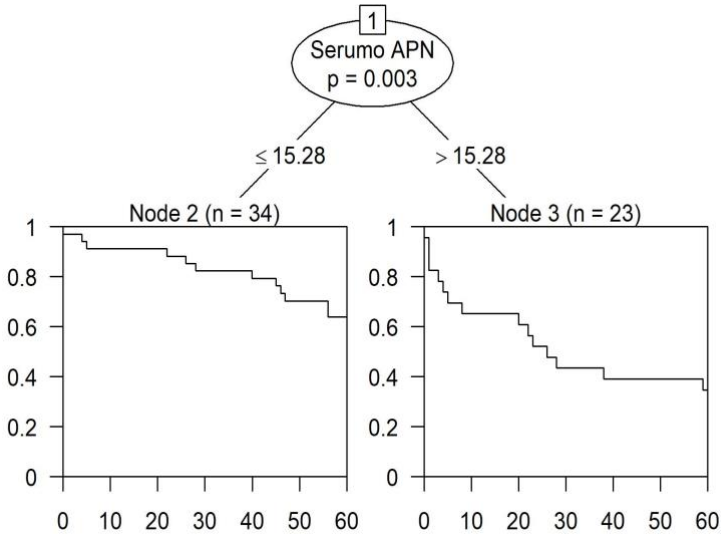
Kokso vienalypė regresija parodė, kad didesnė serumo ln APN koncentracija reikšmingai didina reliatyvią blogos baigties riziką per 5 metus pacientams, sergantiems uždegimine DKMP (HR=2,708, HR 95 % PI 1,197–6,125, $p=0,017$), bet ne neuždegimine DKMP (HR=1,762, HR 95 % PI 0,787–3,947, $p=0,169$).

Apibendrinant pirmiau minėtus duomenis teigtina, kad serumo APN kiekis išliko reikšmingas prognozės rodiklis net ir atsižvelgus į serumo BNP, Il-6 kiekį ir miokardo CD3+ infiltracijos intensyvumą.

3.3.3 Išgyvenamumo medžiai ir ribinė adiponektino reikšmė

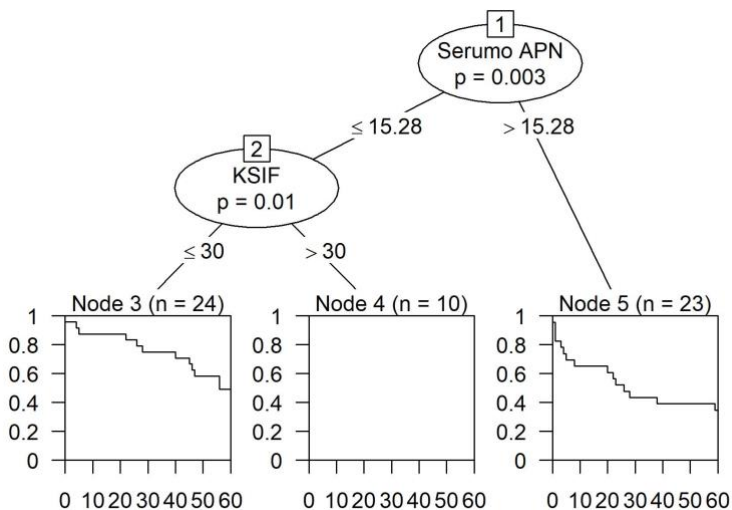
Išgyvenamumo medžių analizė leidžia rasti parametrus, kurie pacientų kohortą padalija į maksimaliai skirtingos baigties grupes. Šis metodas taip pat leidžia rasti parametrų ribines vertes bei įvertinti galimus nelinijinio pobūdžio sąryšius tarp kintamųjų. Į analizę buvo įtraukiamas vis daugiau kintamųjų. Sudaryti trys skirtingi modeliai palaipsniui didinant kintamųjų skaičių: 1) tik APN; 2) APN ir kitos kovariantės, galinčios daryti įtaką pacientų baigtims; 3) APN, kovariantės iš antrojo modelio ir bendroji išilginė miokardo deformacija.

Išgyvenamumo medžio analizė, į kurią įtrauktas vien tik APN, atskleidė, jog pacientai, kurių serumo APN koncentracija viršija 15,28 $\mu\text{g/ml}$, statistiškai reikšmingai dažniau patyrė blogas baigtis ($p=0,003$) (6 pav.). Ši APN reikšmė naudota ir tolesnei analizei lyginant pacientų Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo kreives praėjus įvairiam laikui nuo stebėjimo pradžios.



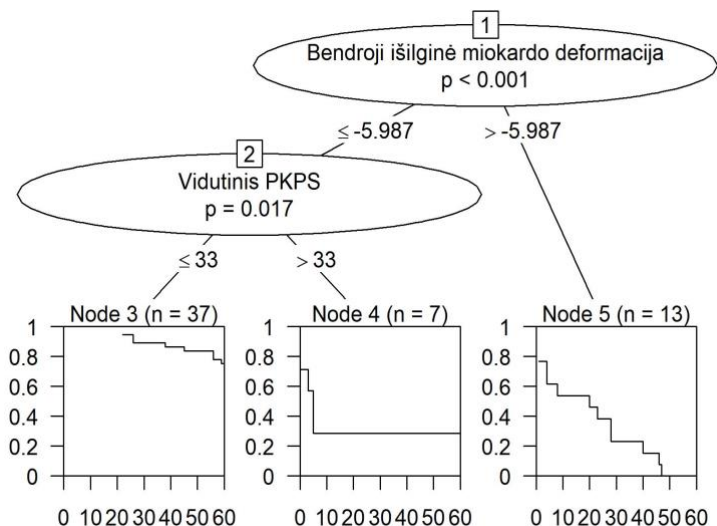
6 pav. Pirmasis modelis. Išgyvenamumo medžių analizė kombinuotai baigčiai. Penkerių metų stebėjimas. Įvesties duomenys: APN

Į modelį įtraukus kitus kintamuosius, susijusius su pacientų prognoze, įskaitant ir tuos, kurie buvo reikšmingi Kokso vienalypėje regresinėje analizėje, statistškai patikimai blogiausios baigtys liko tiems pacientams, kurių serumo APN viršijo 15,28 $\mu\text{g/ml}$. Jei serumo APN koncentracija $\leq 15,28 \mu\text{g/ml}$, blogesnė prognozė nustatyta tiems, kurių KSIF buvo mažesnė nei 30 % (7 pav.). Taigi, APN išliko informatyviausias kriterijus prognozuojant pacientų, sergančių NIDKMP ir LŠN, baigtis, net ir atsižvelgus į tokius kintamuosius kaip amžius, lytis, NYHA klasė, glomerulų filtracijos greitis (GFG), kūno masės indeksas (KMI), serumo BNP koncentracija, cirkuliuojančių uždegimą sukeliančių žymenų IL-6, TNF- α lygis, KSIF, vidutinis PKPS ir miokardo CD3+ infiltracijos intensyvumas, vartojami vaistai (AKFI/ARB, beta blokatoriai, mineralkortikoidų receptorių blokatoriai, diuretikai).



7 pav. Antrasis modelis. Išgyvenamumo medžių analizė kombinuotai baigčiai. Penkerių metų stebėjimas. Įvesties duomenys: amžius, lytis, NYHA klasė, glomerulų filtracijos greitis, kūno masės indeksas, serumo APN, BNP, IL-6 ir TNF- α koncentracija, KSIF, vidutinis PKPS, miokardo CD3+ limfocitų skaičius, vartojami vaistai (AKFI / ARB angiotenzino receptorių blokatoriai, beta blokatoriai, mineralkortikoidų receptorių blokatoriai, diuretikai)

Į antrąjį modelį, be jau minėtų faktorių, papildomai įtraukus bendrą išilginę miokardo deformaciją, kuri nėra įprastai naudojamas prognozės žymuo, situacija pasikeitė. Šiuo atveju pagrindiniu kintamuoju, padalijančiu pacientus į maksimaliai skirtingas grupes pagal baigtis, tapo bendra išilginė miokardo deformacija. Ribinė šio parametro reikšmė buvo $-5,987$. Vidutinis PPKS buvo svarbus toliau skirstant pacientus į pogrupius pagal baigtis. Pacientai, kurių bendra išilginė miokardo deformacija buvo mažesnė ar lygi $-5,987$, statistiškai reikšmingai dažniau patyrė blogas baigtis, kai vidutinis PPKS buvo >33 mmHg. Serumo APN koncentracija neteko reikšmingumo (8 pav.).



8 pav. Trečiasis modelis. Išgyvenamumo medžių analizė kombinuotai baigčiai. Penkerių metų stebėjimas. Įvesties duomenys: amžius, lytis, NYHA klasė, glomerulų filtracijos greitis, kūno masės indeksas, serumo APN, BNP, IL-6 ir TNF- α koncentracija, KSIF, vidutinis PKPS, miokardo CD3+ limfocitų skaičius, vartojami vaistai (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai / angiotenzino receptorių blokatoriai, mineralkortikoidų receptorių blokatoriai, diuretikai plus bendra išilginė miokardo įtampa

Apibendrinant teigtina, jog serumo APN išliko reikšmingas prognozės žymuo net ir atsižvelgus į tokius prognozę lemiančius veiksnius kaip lytis, amžius, NYHA klasė, GFG, KMI, serumo BNP, IL-6 ir TNF- α koncentracija, KSIF, vidutinis PKPS, miokardo CD3+ skaičius bei vartojami vaistai. Bendra išilginė miokardo deformacija išryškėjo kaip svarbiausias prognozę nuspėjantis parametras.

3.3.4 Pacientų ligos baigčių skirtumai atsižvelgus į ribinę serumo adiponektino reikšmę

Toliau pacientai suskirstyti į grupes remiantis ribine serumo APN reikšme (15,28 µg/ml), apskaičiuota atliekant išgyvenamumo medžių analizę (6 pav.). Skirtumai tarp šių grupių vaizduojami 8 lentelėje.

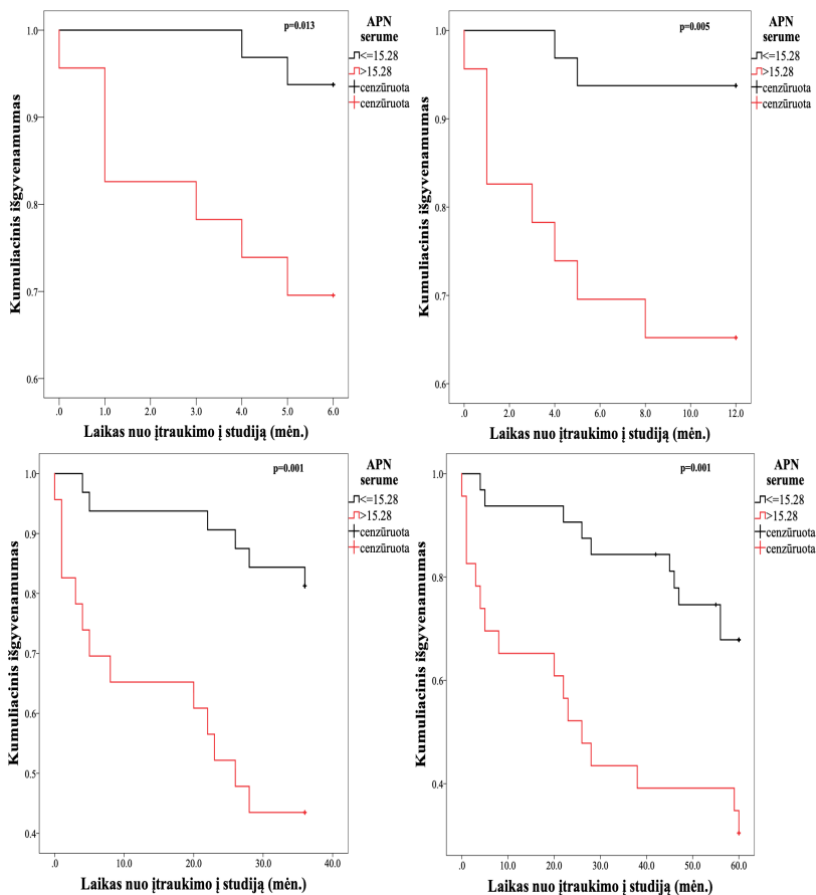
8 lentelė. Pacientų grupių skirtumai atsižvelgus į ribinę serumo APN (15,28 µg/ml) reikšmę

| | APN ≤15,28 µg/ml | | APN >15,28 µg/ml | | p reikšmė |
|---|----------------------|-----|-----------------------|-----|------------------|
| | Mediana (IQR) | Sk. | Mediana (IQR) | Sk. | |
| Amžius (metai) | 48 (45–52,8) | 32 | 47 (40–57) | 23 | 0,918 |
| KMI (kg/m ²) | 28,23 (25,18–32,23) | 32 | 24,41 (21,06–29,96) | 23 | 0,058 |
| GFG (ml/min) | 110,4 (94,3–130,9) | 30 | 107,97 (80,1–124,4) | 21 | 0,605 |
| Echokardiografiniai parametrai | | | | | |
| KSIF (%) | 28 (21–35) | 32 | 24 (20–30) | 23 | 0,208 |
| KSGDD (cm) | 6,7 (6,2–7,3) | 32 | 6,9 (6,5–7,4) | 23 | 0,321 |
| Bendra išilginė miokardo deformacija | -8,99 (-11,3–(-7,1)) | 23 | -6,20 (-8,89–(-3,65)) | 17 | 0,016 |
| Hemodinamikos parametrai (mmHg) | | | | | |
| Vidutinis AKS aortoje | 100 (89,5–104,3) | 26 | 93 (84,5–98,0) | 21 | 0,03 |
| Vidutinis DPS | 11 (5,3–13) | 28 | 10,5 (7–20,5) | 22 | 0,332 |
| Vidutinis PAS | 26 (21–34) | 29 | 38 (23,2–43,7) | 22 | 0,038 |
| Vidutinis PKPS | 19 (14,5–23,5) | 29 | 25,5 (14,7–34,0) | 22 | 0,135 |
| Širdies nepakankamumo žymenys serume | | | | | |
| BNP (pg/ml) | 142,8 (46,0–829,8) | 31 | 1619,2 (839,9–3245,7) | 23 | <0,001 |
| Sisteminio uždegimo žymenys | | | | | |
| CRB (µg/ml) | 2,4 (0,95–7,90) | 29 | 6,5 (2,7–16,5) | 21 | 0,099 |
| IL-6 (pg/ml) | 2,01 (2,00–6,42) | 32 | 4,41 (2,0–8,6) | 23 | 0,069 |
| TNF-α (pg/ml) | 7,65 (5,70–9,42) | 32 | 9,25 (7,9–10,9) | 23 | 0,039 |
| Miokardo imuninės infiltracijos žymenys | | | | | |
| CD3+ | 10 (7–15) | 30 | 10 (7–16) | 23 | 0,746 |
| CD4+ | 4 (2–6) | 30 | 4 (1–8) | 23 | 0,850 |
| CD45Ro+ | 7 (5–8) | 30 | 6 (4–12) | 23 | 0,691 |
| CD68+ | 4 (3–5) | 30 | 4 (3–6) | 23 | 0,797 |
| Miokardo nekrozės biožymenys | | | | | |
| djTnT (pg/ml) | 22,88 (14,93–44,38) | 32 | 32,98 (24,2–62,0) | 23 | 0,180 |
| Miokardo adiponektino receptoriaus (ng/mg) | | | | | |
| T-kad | 32,13 (19–52,4) | 18 | 49,39 (36,48–78,38) | 10 | 0,119 |
| Vartoti vaistai | | | | | |

| | | | | | |
|---|-----------|----|-----------|----|-------|
| AKFI / ARB, n(%) | 22 (66,8) | 32 | 12 (52,5) | 23 | 0,212 |
| Beta blokatoriai, n (%) | 31 (96,9) | 32 | 21(91,3) | 23 | 0,565 |
| Mineralkortikoidų receptorių blokatoriai, n (%) | 27 (84,4) | 32 | 22 (95,7) | 23 | 0,163 |
| Diuretikai | 30 (93,8) | 32 | 23 (100) | 23 | 0,136 |

Reikšmingi skirtumai paryškinti (Vilkoksono rangų sumų kriterijus, χ^2 testas proporcijų lygumui, Fišerio tikslusis testas, jei tikėtinas dažnis <5). Reikšminga, jei $p < 0,05$ (dvipusė kritinė sritis). Santrumpos: IQR – interkvartilinis plotis, KMI – kūno masės indeksas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, AKS – arterinis kraujo spaudimas, DPS – dešiniojo prieširdžio spaudimas, PAS – plaučių arterijos spaudimas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas, BNP – B tipo natriuretinis peptidas, CRB – C reaktyvusis baltymas, IL-6 – interleukinas 6, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , CD3+ – T limfocitų receptorius, CD4+ – T pagalbininkų receptorius, CD45Ro+ – atminties T ląstelių receptorius, CD68+ – monocitų / makrofagų receptorius, djTnT; didelio jautrumo širdies troponinas T, T-kad – T kadherinas, AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai.

Pacientams, kurių serumo APN koncentracija viršijo ribinę 15,28 $\mu\text{g/ml}$ reikšmę, buvo būdinga blogesnė miokardo funkcija: labiau teigiama bendra išilginė miokardo deformacija, didesni intrakardiniai spaudimai ir didesnis serumo BNP lygis. Šios grupės pacientams nustatyta aukštesnė sisteminio uždegimo biožymenų (TNF- α ir IL-6) koncentracija. Didesnės nei ribinė serumo APN koncentracijos pacientai turėjo didesnę ir blogos sudėtinės baigties reliatyvią riziką įvairiu stebėjimo laiku. Blogesnės baigtys šiems pacientams nustatytos pradedant šeštu stebėjimo mėnesiu ir baigiant penktais stebėjimo metais (9 pav.).



9 pav. Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo kreivės suskirsčius pacientus pagal ribinę APN reikšmę. Įvairios trukmės stebėjimas. Išgyvenamumo funkcijai palyginti naudotas logranginis (*log-rank*) testas

Vienalypė Kokso regresijos binarinei serumo APN reikšmei analizė parodė, jog pacientų, kurių serumo APN viršijo 15,28 $\mu\text{g/ml}$, reliatyvi rizika patirti kombinuotą baigtį per penkerius metus yra daugiau nei tris kartus didesnė, palyginti su tais pacientais, kurių APN buvo mažesnė nei ribinė reikšmė (9 lentelė).

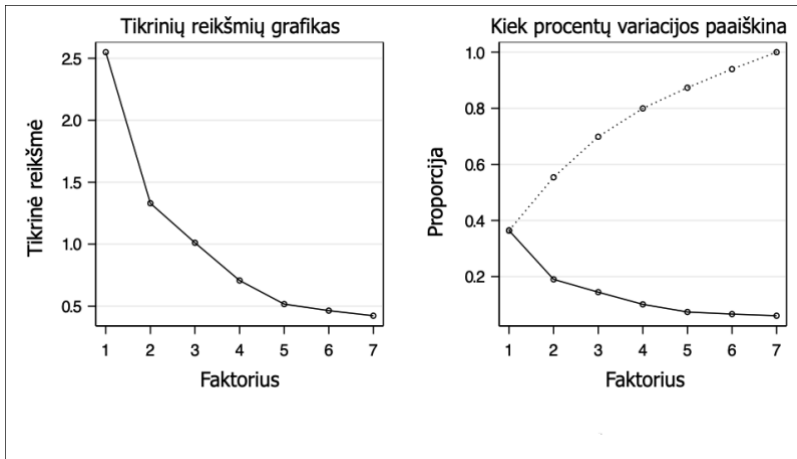
9 lentelė. Vienalypė Kokso regresijos analizė. Reliatyvi rizika patirti kombinuotą baigtį, kai serumo APN >15,28μg/ml

| Stebėjimo trukmė | HR | p reikšmė | 95 % pasiklovimo intervalas HR reikšmei |
|------------------|-------|-----------|---|
| 6 mėn. | 5,680 | 0,030 | 1,178–27,382 |
| 1 metai | 6,591 | 0,017 | 1,397–31,083 |
| 3 metai | 4,239 | 0,004 | 1,604–11,200 |
| 5 metai | 3,364 | 0,003 | 1,520–7,444 |

Santrumpos: HR – rizikos santykis.

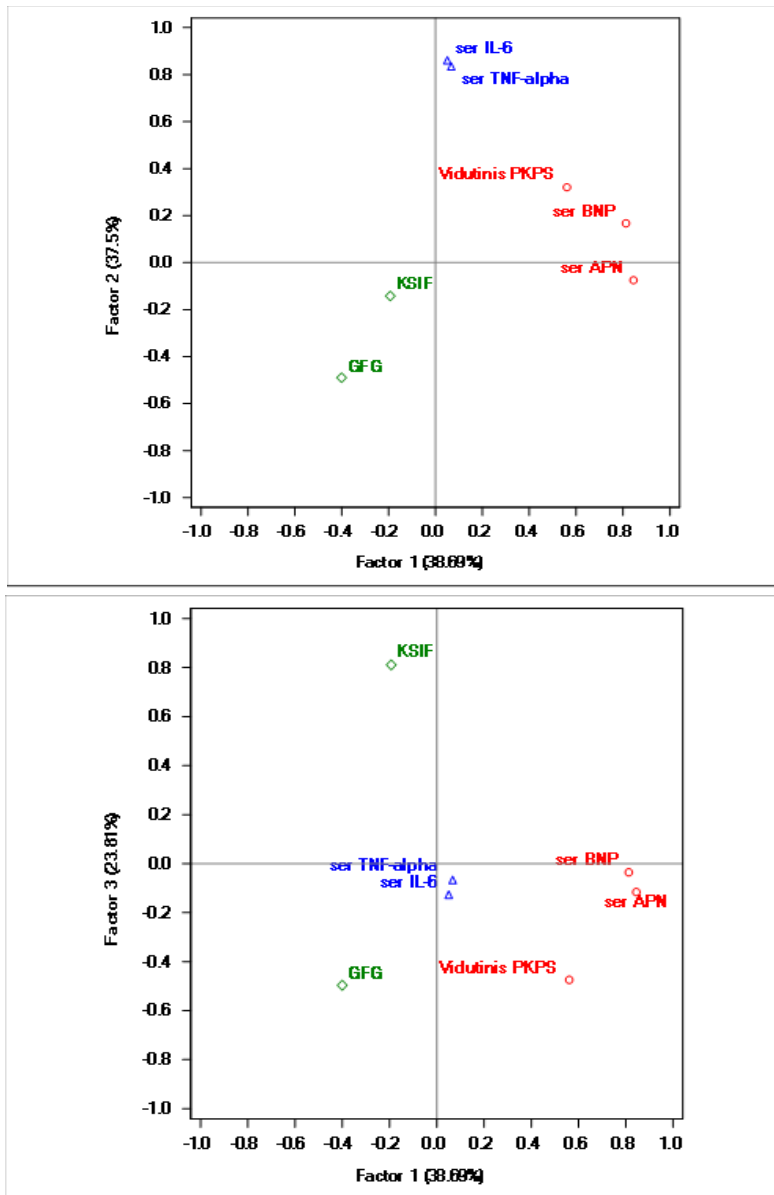
3.3.5 Serumo adiponektinas kaip adityvus prognozės žymuo

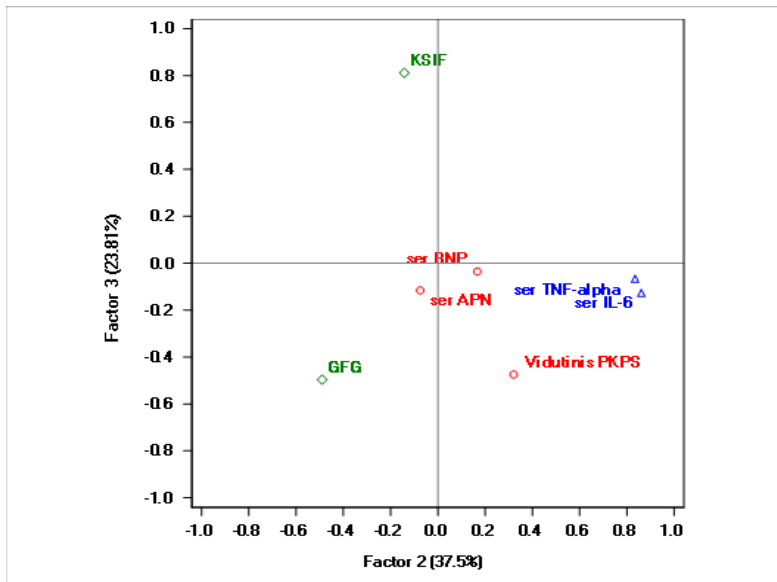
Faktorių analizė leido išryškinti tris faktorius, kurių tikrinė vertė viršijo 1 (10 pav.). Kartu jie paaiškino 69,34 % stebėtų kintamųjų sklaidos. Kiekvienas iš faktorių paaiškina tam tikrą kiekį stebėtų kintamųjų sklaidos ir pagal tai jie išdėstomi mažėjimo tvarka.



10 pav. Faktorių analizė: tikrinių reikšmių grafikas (kairėje) ir grafikas, kuriame pateikiama, kiek kintamųjų sklaidos paaiškina faktoriai (dešinėje)

Visi trys faktoriai, pažymėti skirtingomis spalvomis, vaizduojami 11 paveiksle.





11 pav. Faktorių analizė: pavaizduoti kintamieji, aprašantys kiekvieną faktorių. 1-asis faktorius – raudona, 2-asis faktorius – mėlyna, 3-iasis faktorius – žalia

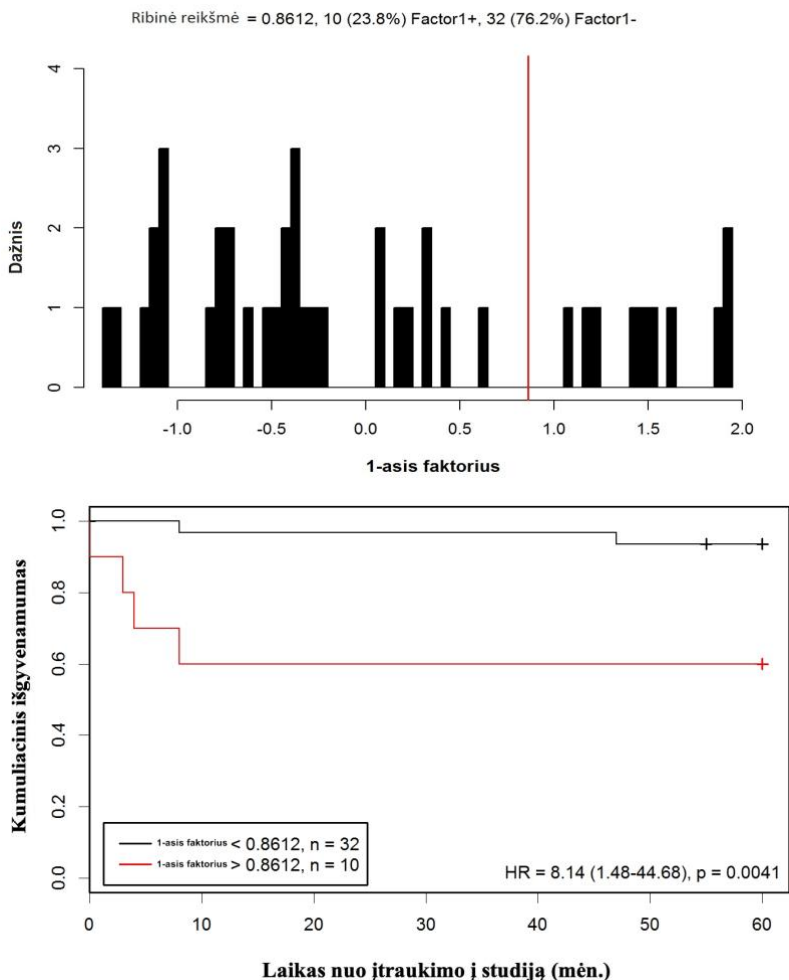
Pirmasis faktorius apima širdies nepakankamumo sunkumo parametrus: BNP, APN ir vidutinį PKPS. Šis faktorius panaudotas tolesnei analizei. Nustatyta ribinė 1-ojo faktoriaus reikšmė, pagal kurią pacientai padalinti į dvi grupes. BNP, APN ir vidutinio PKPS mediana buvo statistiškai patikimai didesnė tų pacientų, kurių 1-asis faktorius viršijo ribinę reikšmę (10 lentelė).

10 lentelė. Skirtumai tarp APN, BNP ir vidutinio PKPS medianos reikšmių, grupuojant pagal 1-ojo faktoriaus ribinę vertę

| Kintamieji, aprašantys 1-ąjį faktorių | 1 faktorius < ribinė reikšmė | 1 faktorius > ribinė reikšmė | p reikšmė |
|--|--|--|------------------|
| | Mediana (IQR) | Mediana (IQR) | |
| APN (µg/ml) | 19,92 (6,53–16,21) | 35,45 (33,56–41,05) | 0,0000003 |
| BNP (pg/ml) | 338,6 (74,6–1244,3) | 3541,7 (2707,7–4491,2) | 0,000007 |
| Vidutinis PKPS (mmHg) | 18 (15–23) | 34 (32–35) | 0,002 |

Duomenys pateikti kaip mediana (interkvartilinis plotis). Reikšmingi skirtumai paryškinti. Reikšminga, kai $p < 0,05$ (dvipusė kritinė sritis). Santrumpos: APN – adiponektinas, BNP – B tipo natriuretinis peptidas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas.

Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo analizė atskleidė, kad pacientai kurių 1-ojo faktoriaus reikšmė buvo didesnė nei ribinė, turėjo blogesnes baigtis (12 pav.). Didesnė BNP, APN ir vidutinio PKPS reikšmė buvo susijusi su didesne blogos baigties reliatyvia rizika (HR=8,14, PI 95 % 1,48–44,68, $p=0,004$).



12 pav. Pirmojo faktoriaus ribinė reikšmė ir išgyvenamumo analizė pacientus suskirsčius pagal šią reikšmę

Serumo BNP, APN ir vidutinio PKPS derinys, atspindintis ŠN sunkumą NI-DKMP pacientams, gali turėti didesnę prognostinę vertę nei bet kuris iš šių parametų pavieniui. Minėtų parametų padidėjimas kartu gali tapti geresniu prognozės žymeniu pacientams, sergantiems NI-DKMP ir LŠN.

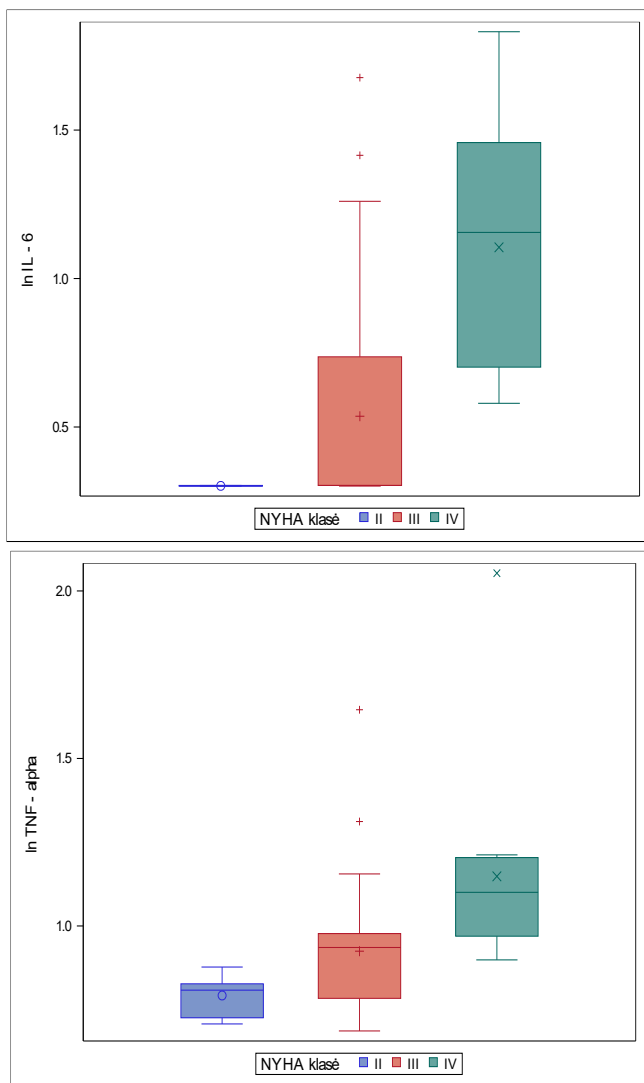
3.4 Sąsajos tarp serumo adiponektino koncentracijos ir sisteminio bei lokalaus (miokardo) uždegimo biožymenų

Nustatyta teigiama koreliacija tarp serumo APN ir uždegimą skatinančio citokino TNF- α (11 lentelė). Tiek lnTNF- α , tiek lnIL-6 koncentracija buvo didesnė blogėjant NYHA funkciniai klasei ($p \leq 0,001$ kiekvienam iš parametru) (13 pav.).

11 lentelė. Spirmeno koreliacijos tarp serumo APN ir sisteminio bei lokalaus (miokarde) uždegimo žymenų

| Kintamasis | Rho | p reikšmė | Pacientų skaičius |
|--|--------|--------------|-------------------|
| Uždegimo žymenys serume | | | |
| CRB ($\mu\text{g/ml}$) | 0,1706 | 0,2361 | 50 |
| IL-6 (pg/ml) | 0,2575 | 0,058 | 55 |
| TNF- α (pg/ml) | 0,311 | 0,021 | 55 |
| Galektinas-3 (ng/ml) | 0,303 | 0,092 | 32 |
| Miokardo imuninės infiltracijos žymenys (ląstelės/mm²) | | | |
| CD3+ | 0,144 | 0,305 | 53 |
| CD4+ | -0,023 | 0,71 | 53 |
| CD68+ | 0,051 | 0,715 | 53 |
| CD45ro+ | 0,113 | 0,422 | 53 |
| HLA-DR+ | 0,127 | 0,366 | 53 |
| CD54+ | 0,016 | 0,910 | 53 |

Santrumpos: CRB – C reaktyvusis baltymas, IL-6 – interleukinas 6, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , CD3+ – T limfocitų receptorius, CD45ro+ – atminties T ląstelių receptorius, CD68+ – monocitų / makrofagų receptorius, HLA-DR+ – HLA-DR+ – žmogaus leukocitų antigenas, DR izotipas, CD54+ – tarpląstelinės adhezijos molekulė 1.



13 pav. Serumo lnIL-6 ir TNF- α koncentracijos pokyčiai priklausomai nuo NYHA funkcinės klasės. ln – natūrinis logaritmas, Il-6 – interleukinas 6, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α

Rastas statistiškai reikšmingas uždegimą skatinančių citokinų, lnTNF- α ir lnIL-6, kiekio skirtumas lyginant NYHA IV ir NYHA II funkcinės klasės pacientus bei NYHA III ir NYHA IV klasės pacientus (12 lentelė).

12 lentelė. Daugkartinio palyginimo analizė. Uždegimą skatinančių citokinų kiekio skirtumai lyginant pacientus pagal NYHA funkcinę klasę

| NYHA klasė | p reikšmės | |
|------------|------------------|--------------|
| | ln TNF- α | ln IL-6 |
| II ir III | 0,149 | 0,95 |
| II ir IV | 0,000 | 0,000 |
| III ir IV | 0,005 | 0,001 |

Santrumpos: ln – natūralusis logaritmas, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , IL-6 – interleukinas 6.

ŠN progresavimas šiame tyrime buvo su susijęs su sisteminio uždegimo didėjimu. Pastebėta ir tiesioginė tarpusavio koreliacija tarp IL-6, TNF- α ir BNP koncentracijos serume (13 lentelė). Progesuojant ŠN serumo APN lygis augo lygia greta su didėjančiu sisteminiu uždegimu.

BNP tiesiogiai koreliavo su miokardo imuninės infiltracijos žymenimis CD3+ ir CD45ro+ (13 lentelė).

Tyrimo metu taip pat išanalizuotos galimos sisteminio uždegimo parametrų ir miokardo funkciją atspindinčių echoskopinių ir hemodinamikos parametrų sąsajos. KSIF atvirkščiai proporcingai koreliavo su serumo CRB ($\rho=-0,311$, $p=0,025$) ir IL-6 koncentracija. Padidėjęs vidutinis PKPS buvo susijęs su didesne serumo IL-6 koncentracija (14 lentelė).

14 lentelė. Koreliacijų matrica. Spirmeno koreliacija tarp uždegimo žymenų ir miokardo echoskopinių ir hemodinamikos parametrų

| | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|--------------------|
| | CRB | | | | | |
| CRB | 1,000 52 | IL-6 | | | | |
| IL-6 | 0,431 0,002 50 | 1,000 55 | TNF-α | | | |
| TNF-α | 0,212 0,139 50 | 0,488 <0,001 55 | 1,000 55 | KSIF | | |
| KSIF | -0,311 0,025 52 | -0,439 0,001 55 | -0,235 0,084 55 | 1,000 57 | Vidut. PAS | |
| Vidut. PAS | 0,189 0,192 49 | 0,483 0,000 51 | 0,391 0,005 51 | -0,344 0,012 53 | 1,000 53 | Vidut. PKPS |
| Vidut. PKPS | 0,172 0,237 49 | 0,416 0,002 51 | 0,247 0,081 51 | -0,330 0,016 53 | 0,902 0,000 53 | 1,000 53 |

Santrumpos: CRB – C reaktyvusis baltymas, IL-6 – interleukinas 6, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, PAS – plaučių arterijos spaudimas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas.

Progresuojantis ŠN pacientams, sergantiems NI-DKMP, buvo susijęs su didėjančiu sisteminiu bei miokardo uždegimu. Koreliacijos

tarp serumo APN koncentracijos ir miokardo imuninės infiltracijos intensyvumo šiame tyrime negauta.

Siekiant įvertinti, kurie parametrai labiausiai lemia serumo APN koncentracijos kitimą, atlikta daugialypė regresinė analizė. Sudaryti įvairūs modeliai, į kuriuos buvo įtraukta amžius, NYHA funkcinė klasė, KSIF, IL-6, TNF- α , CRB, bendra išilginė miokardo deformacija, vidutinis PKPS. Tinkamiausias modelis pasirinktas atsižvelgus į didžiausią determinacijos koeficientą, šiuo atveju – 0,55. NYHA funkcinė klasė, logaritmiškai transformuotos BNP ir IL-6 vertės buvo statistiškai reikšmingai susijusios su serumo APN koncentracija (15 lentelė).

15 lentelė. Daugialypė regresinė analizė. Adiponektinas – priklausomas kintamasis

| | Įvertis | Standartinė paklaida | t reikšmė | p reikšmė |
|------------------------|---------|----------------------|-----------|-------------------|
| Laisvasis narys | 0,206 | 0,452 | 0,46 | 0,65 |
| NYHA klasė II–III | -0,278 | 0,11 | -2,51 | 0,015 |
| ln BNP | 0,374 | 0,059 | 6,31 | <0,0001 |
| ln IL-6 | -0,397 | 0,111 | -3,56 | 0,001 |
| ln KSIF | 0,293 | 0,246 | 1,19 | 0,241 |

Santrumpos: ln – natūralusis logaritmas, BNP – B tipo natriuretinis peptidas, IL-6 – interleukinas 6, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija.

Apibendrinant reikia pasakyti, kad didesnė serumo ANP koncentracija buvo reikšmingai susijusi su NYHA IV funkcinė klase, didesniu plazmos BNP ir IL-6 lygiu. Serumo APN kiekis tiesiogiai koreliavo su sisteminio uždegimo žymenimis ir didėjo progresuojant klinikiniam širdies nepakankamumui. Progresuojantis ŠN, kurį atspindi blogėjanti NYHA funkcinė klasė, didėjantis BNP kiekis, didesni vidutiniai PAS ir PKPS rodikliai, buvo susijęs su augančiu uždegimą skatinančių citokinų kiekiu serume, ryškėjančiu sisteminiu uždegimu.

3.5 T kadherino kiekis miokarde kaip potencialus prognozės žymuo pacientams, sergantiems neišemine DKMP ir lėtiniu širdies nepakankamumu

T-kad koncentracija vertinta endomiokardo biopstatuose, kurie buvo sukaupti nuo 2010–2013 metų ir užšaldyti. Likę 29 biopsijos mėginiai buvo panaudoti esnei analizei. Pacientai, kurių mėginiuose buvo papildomai ištirtas T-kad kiekis, ir sudarė tolesnio retrospektyviojo tyrimo kohortą. Jų aprašomoji charakteristika pateikiama 16 lentelėje.

16 lentelė. Pacientų, kuriems nustatyta miokardo T-kad koncentracija, aprašomoji charakteristika

| Kintamasis | Mediana (IQR) | Pacientų sk. |
|--|-------------------|--------------|
| Amžius (metai) | 53 ± 8 | 29 |
| Vyriškoji lytis, n (%) | 22 (75,9) | 29 |
| KMI (kg/m ²) | 28,8 ± 5,6 | 29 |
| GFG (ml/min) | 104,2 ± 32 | 25 |
| Simptomų trukmė iki įtraukiant į tyrimą (mėn.) | 12 (6–60) | 29 |
| NYHA funkcinė klasė, n (%) | | 29 |
| II | 4 (13,79) | |
| III | 19 (65,52) | |
| IV | 6 (20,69) | |
| Uždegiminė DKMP, n (%) | 13 (46,4) | 28 |
| Nuolatinis PV, n (%) | 8 (27,59) | 29 |
| Echokardiografiniai parametrai | | |
| KSIF (%) | 28,28 ± 11,44 | 29 |
| KSGDD (cm) | 6,5 (6,2–7,3) | 29 |
| Bendra išilginė miokardo sienelės įtampa | -9,97 ± 3,67 | 17 |
| Hemodinamikos parametrai | | |
| Vidutinis AKS aortoje (mmHg) | 100 ± 13 | 27 |
| Vidutinis DPS (mmHg) | 11 (7–14) | 29 |
| Vidutinis PAS (mmHg) | 28 (21–38) | 28 |
| Vidutinis PKPS (mmHg) | 19 (15–30) | 29 |
| Serumo biožymenys | | |
| BNP (pg/ml) | 305 (56,8–1496,2) | 28 |
| APN (µg/ml) | 10,6 (5,30–27,54) | 28 |
| Uždegimo žymenys serume | | |
| CRB (µg/ml) | 2,4 (1,3–11,5) | 27 |

| | | |
|--|------------------------|----|
| TNF- α (pg/ml) | 8,73 (6,62–9,82) | 28 |
| IL-6 (pg/ml) | 2,38 (2–5,14) | 28 |
| Miokardo imuninės infiltracijos žymenys (ląstelės/mm²) | | |
| CD3+ | 9 (7–14,5) | 28 |
| CD4+ | 4 (3,75–6) | 28 |
| CD45Ro+ | 6 (4,75–8) | 28 |
| CD68+ | 4 (2,75–5) | 28 |
| Miokardo APD receptoriai (ng/mg) | | |
| T-kad | 41,160 (22,747–54,338) | 29 |
| Vartojami vaistai | | |
| AKFI / ARB, n (%) | 24 (82,8) | 29 |
| Beta blokatoriai, n (%) | 28 (96,5) | 29 |
| Mineralkortikoidų receptorių blokatoriai, n (%) | 26 (89,7) | 29 |
| Diuretikai | 27 (93,1) | 29 |

Duomenys pateikti kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis, mediana (interkvartilinis tarpas) arba n (%). Santrumpos: KMI – kūno masės indeksas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, NYHA – Niujorko širdies asociacija, DKMP – dilatacinė kardiomiopatija, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, AKS – arterinis kraujo spaudimas, DPS – dešiniojo prieširdžio spaudimas, PAS – plaučių arterijos spaudimas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas, BNP – B tipo prieširdžių natriuretinis peptidas, APN – adiponektinas, CRB – C reaktyvusis baltymas, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , IL-6 – interleukinas 6, CD3+ – T limfocitų receptoriai, CD4+ – T pagalbininkų receptoriai, CD45Ro+ – atminties T ląstelių receptoriai, CD68+ – monocitų / makrofagų receptoriai, AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai.

3.5.1 T kadherino sąsajos su kitais širdies nepakankamumo biožymenimis

Siekdami įvertinti miokardo T-kad kaip biožymens tinkamumą pacientams, sergantiems neišemine DKMP ir LŠN, įvertinome T-kad koreliacijas su kitais gerai žinomais ŠN biožymenimis (17 lentelė).

17 lentelė. Spirmeno koreliacija tarp miokardo T-kad koncentracijos ir kitų širdies nepakankamumo biožymenų

| Kintamieji | rho | p reikšmė | Pacientų sk. |
|--|------------|------------------|---------------------|
| Amžius (metai) | 0,015 | 0,940 | 28 |
| Echokardiografiniai parametrai | | | |
| KSIF (%) | -0,098 | 0,621 | 28 |
| KSGDD (cm) | -0,079 | 0,689 | 28 |
| Bendra išilginė miokardo įtampa | -0,297 | 0,248 | 17 |
| Hemodinamikos parametrai (mmHg) | | | |
| Vidutinis AKS aortoje | 0,015 | 0,943 | 26 |
| Vidutinis DPS | -0,047 | 0,814 | 28 |
| Vidutinis PAS | -0,221 | 0,257 | 28 |
| Vidutinis PKPS | -0,397 | 0,036 | 28 |
| Serumo širdies nepakankamumo biožymenys | | | |
| BNP (pg/ml) | -0,013 | 0,947 | 27 |
| APN (μg/ml) | -0,027 | 0,897 | 27 |
| Miokardo nekrozės biožymenys | | | |
| djTnT (pg/ml) | 0,016 | 0,937 | 27 |
| Sisteminio uždegimo žymenys | | | |
| CRB (μg/ml) | 0,354 | 0,076 | 26 |
| TNF-α (pg/ml) | 0,124 | 0,537 | 27 |
| Il-6 (pg/ml) | 0,185 | 0,356 | 27 |
| Miokardo imuninės infiltracijos žymenys (ląstelės/mm²) | | | |
| CD3+ | -0,423 | 0,028 | 27 |
| CD4+ | 0,032 | 0,874 | 27 |
| CD45Ro+ | -0,220 | 0,279 | 26 |
| CD68+ | -0,074 | 0,719 | 26 |

Santrumpos: KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, AKS – arterinis kraujo spaudimas, DPS – dešiniojo prieširdžio spaudimas, PAS – plaučių arterijos spaudimas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas, BNP – B tipo prieširdžių natriuretinis peptidas, APN – adiponektinas, djTnT – didelio jautrumo troponinas T, CRB – C reaktyvusis baltymas, TNF-α – naviko nekrozės faktorius α, IL-6 – interleukinas 6, CD3+ – T limfocitų receptorius, CD4+ – T pagalbininkų receptorius, CD45Ro+ – atminties T ląstelių receptorius, CD68+ – monocitų / makrofagų receptorius.

Nustatyta neigiama koreliacija tarp T-kad kiekio miokarde ir vidutinio PKPS (17 lentelė). Labiau pažengęs ŠN, kurį atspindi didesnis vidutinis PKPS, buvo susijęs su mažesniu miokardo T-kad kiekiu.

Žinant gerai aprašytą priešuždegiminį APN poveikį, galima manyti, kad miokardo T-kad koncentracija turi įtakos miokardo uždegimui. Koreliacinė analizė parodė, kad miokardo T-kad kiekis atvirkščiai proporcingai susijęs su T limfocitų (CD3+) infiltracijos intensyvumu (17 lentelė).

Daugelyje eksperimentinių modelių pastebėta teigiama atgalinio ryšio reguliacija tarp serumo APN ir audinių T-kad kiekio (34, 35, 45). Vis dėlto reikšmingos koreliacijos tarp serumo APN ir miokardo T-kad koncentracijos šiame tyrime negauta (17 lentelė).

Apibendrinant pasakytina, kad didesnė miokardo T-kad koncentracija buvo susijusi su mažesne miokardo CD3+ infiltracija, o tai rodo potencialų T-kad vaidmenį reguliuojant lokalių uždegimą miokarde. Atvirkščiai proporcinga koreliacija tarp miokardo T-kad koncentracijos ir vidutinio PKPS leistų manyti, kad T-kad koncentracija yra mažesnė NI-DKMP sergančių pacientų, kurių širdies nepakankamumas yra labiau pažengęs.

3.5.2 T kadherinas kaip potencialus širdies nepakankamumo sunkumo biožymuo pacientams, sergantiems neišemine DKMP ir lėtiniu širdies nepakankamumu

Siekdami patikrinti, ar miokardo T-kad koncentracija skiriasi esant skirtingo laipsnio širdies nepakankamumui, pacientus suskirstėme į dvi grupes remdamesi vidutinio PKPS ribine verte (19 mmHg), kuri gauta išgyvenamumo medžių metodu (18 lentelė).

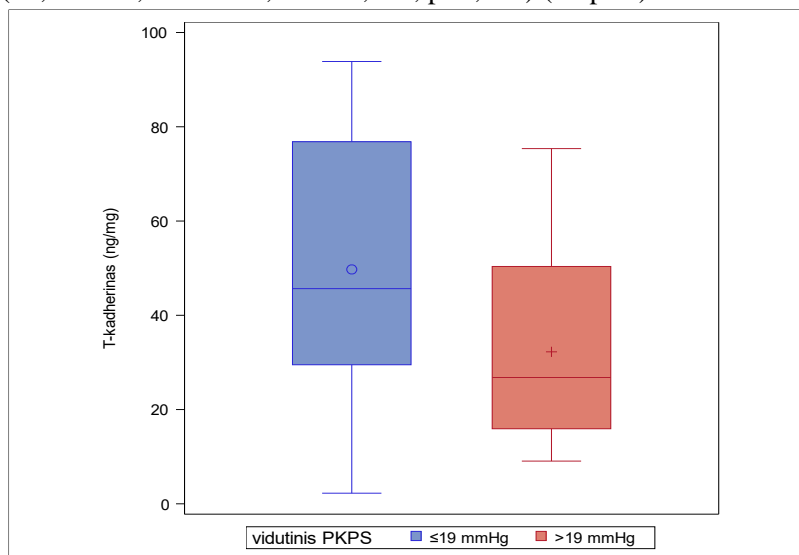
18 lentelė. Aprašomosios charakteristikos skirtumai lyginant pacientų grupes, suskirstytas pagal vidutinio PKPS ribinę reikšmę

| Kintamasis | Vidutinis PKPS ≤19 mmHg | | Vidutinis PKPS >19 mmHg | | p reikšmė |
|--|--------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|--------------|
| | Mediana (IQR) | Pacientų skaičius | p reikšmė | Pacientų skaičius | |
| Amžius (metai) | 52 (48–54) | 15 | 53 (48–58) | 13 | 0,474 |
| Vyriškoji lytis, n (%) | 11 (73,3) | 15 | 10 (76,9) | 13 | 1 |
| KMI (kg/m ²) | 28 (25,3– 34,9) | 15 | 28 (25,2– 31,8) | 13 | 0,872 |
| GFG (ml/min) | 103,7 (91,5– 119,7) | 14 | 104 (74,8– 132,9) | 10 | 0,931 |
| NYHA funkcinė klasė, n (%) | | 15 | | 13 | 0,731 |
| II | 3 (20,0) | | 1 (7,7) | | |
| III | 10 (66,7) | | 9 (69,2) | | |
| IV | 2 (13,3) | | 3 (23,1) | | |
| Uždegiminė DKMP, n (%) | 6 (46,2) | 14 | 6 (42,9) | 13 | 1 |
| Echokardiografiniai parametrai | | | | | |
| KSIF (%) | 35 (30–42) | 15 | 20 (17–30) | 13 | 0,003 |
| KSGDD, cm | 6,3 (6,2–6,9) | 15 | 6,9 (6,5–7,5) | 13 | 0,047 |
| Bendra išilginė miokardo deformacija | 12,46 (-13,377–(-9,583)) | 10 | -8,54 (-9,45–(-5,15)) | 7 | 0,007 |
| Serumo biožymenys | | | | | |
| BNP (pg/ml) | 75 (30,75–304,7) | 15 | 1134 (335,8–2653,4) | 12 | 0,005 |
| CRB (μg/ml) | 3,0 (1,2–13,3) | 14 | 3,3 (1,4–9,45) | 12 | 0,959 |
| APN (μg/ml) | 6,6 (5,1–16,3) | 15 | 14,9 (7,73–27,57) | 12 | 0,213 |
| IL-6 (pg/ml) | 2,00 (2–3,3) | 15 | 4,83 (2–14,44) | 12 | 0,056 |
| TNF-α (pg/ml) | 6,72 (6,01–9,6) | 15 | 9,21 (8,65–10,61) | 12 | 0,075 |
| djTnT (pg/ml) | 25,8 (13,5–45,7) | 15 | 23,4 (13,5–63,6) | 12 | 0,867 |
| Miokardo imuninės infiltracijos žymenys (ląstelės/mm²) | | | | | |
| CD3+ | 9 (7–11) | 14 | 8 (7–17) | 13 | 0,450 |
| CD4+ | 5 (4–6) | 14 | 4 (3–6) | 13 | 0,472 |
| CD45Ro+ | 6 (4–8) | 14 | 6 (5–7) | 13 | 0,961 |
| CD68+ | 5 (2–5) | 14 | 3 (3–5) | 13 | 0,920 |
| CD54+ | 0 (0–1) | 14 | 0 (0–2) | 13 | 0,324 |
| HLA-DR+ | 5 (4–5) | 14 | 5 (4–6) | 12 | 0,921 |
| Miokardo APN receptoriai (ng/mg) | | | | | |
| T-kad | 45,654(32,184–65,583) | 13 | 26,805 (15,926–50,362) | 15 | 0,058 |
| Vartojami vaistai, n (%) | | | | | |
| AKFI / ARB | 13 (86,7) | 15 | 10 (76,9) | 13 | 0,639 |
| Beta blokatoriai | 15 (100) | 15 | 13 (100) | 13 | – |
| Mineralkortikoidų receptorių blokatoriai | 13 (86,7) | 15 | 12 (92,3) | 13 | 1 |
| Diuretikai | 13 (86,7) | 15 | 12 (92,3) | 13 | 0,627 |

Duomenys pateikti kaip mediana (interkvartilinis plotis) arba n (%).

Reikšmingi skirtumai paryškinti (Vilkoksono rangų sumų kriterijus, χ^2 proporcijų lygumo testas). Santrumpos: IQR – interkvartilinis plotis, KMI – kūno masės indeksas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, NYHA – Niujorko širdies asociacija, DKMP – dilatacinė kardiomiopatija, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, BNP – B tipo prieširdžių natriuretinis peptidas, CRB – C reaktyvusis baltymas, APN – adiponektinas, IL-6 – interleukinas 6, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , djTnT – didelio jautrumo troponinas T, CD3+ – T limfocitų receptorius, CD4+54+ – tarpląstelinės adhezijos molekulė 1, T pagalbininkų receptorius, CD45Ro+ – atminties T ląstelių receptorius, CD68+ – monocitų / makrofagų receptorius, CD54+ – tarpląstelinės adhezijos molekulė 1, HLA-DR+ – žmogaus leukocitų antigenas, DR subtipas, AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai.

Pacientams, kurių vidutinis PKPS viršijo ribinę 19 mmHg reikšmę, pastebėta mažesnės T-kadherino koncentracijos miokarde tendencija ($26,805 \pm 34,436$ vs. $45,654 \pm 33,398$, $p=0,058$) (14 pav.).



14 pav. Miokardo T kadherino koncentracijos skirtumai priklausomai nuo vidutinio PKPS ribinės reikšmės (19 mmHg)

Miokardo T-kad kiekis buvo mažesnis esant labiau pažengusiam širdies nepakankamumui, kartu ir didesniai BNP kiekiu, mažesnei KSIF, didesnei bendrajai išilginei miokardo deformacijai. Tai leistų manyti, kad mažesnė miokardo T-kad koncentracija galėtų būti susijusi su ŠN sunkumu. Visgi sąsaja tarp vidutinio PKPS ir kitų gerai žinomų širdies nepakankamumo žymenų (BNP, KSIF, bendros išilginės miokardo deformacijos) buvo gerokai stipresnė (18 lentelė).

Pacientams, kurių vidutinis PKPS viršijo 19 mmHg ir buvo mažesnis miokardo T-kad kiekis, nustatytos ir mažesnės sisteminio uždegimo žymenų IL-6 ir TNF- α koncentracijos, palyginti su tais, kurių PKPS buvo ≤ 19 mmHg (atitinkamai 4,83 ir 2,00 pg/ml, $p=0,056$; 9,21 ir 6,72 pg/ml, $p=0,075$) vertės. Skirtumas statistinio patikimumo nesiekė (18 lentelė).

3.5.3 Miokardo T kadherino koncentracijos vaidmuo prognozuojant ligos baigtis pacientams, sergantiems neišemine DKMP ir lėtiniu širdies nepakankamumu

Vienalypė Kokso regresijos analizė nepatvirtino miokardo T-kad kiekio kaip biožymens, turinčio įtakos pacientų prognozei: HR=1, $p=0,944$, PI 95 % (0,973–1,026). Patikrinta ir T-kad kaip binarinio kintamojo įtaka prognozei. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal T-kad medianą (39,984 ng/mg) (19 lentelė).

19 lentelė. Pacientų grupių skirtumai pagal T-kad medianą (39,984 ng/mg)

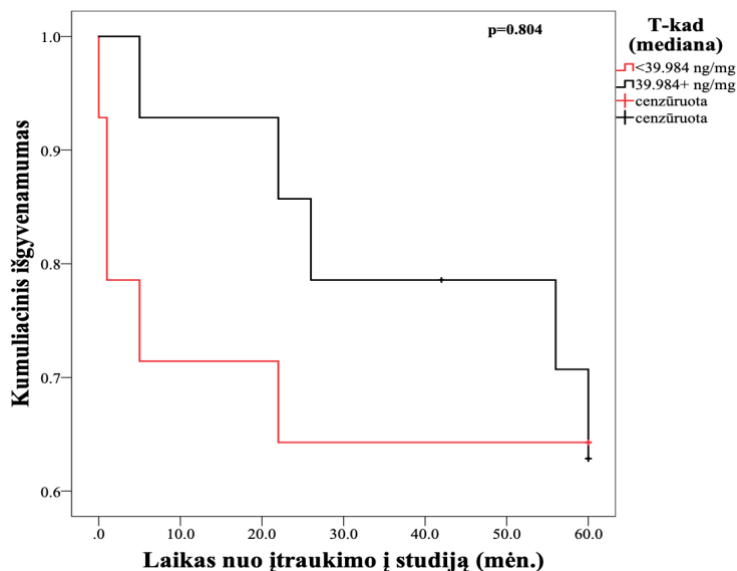
| | T-kad $\leq 39,984$ ng/mg | | T-kad $> 39,984$ ng/mg | | P reikšmė |
|--------------------------|---------------------------|-----|------------------------|-----|--------------|
| | Mediana (IQR) | Sk. | Mediana (IQR) | Sk. | |
| Amžius (metai) | 53 (50–58) | 14 | 50,5 (46–55) | 14 | 0,322 |
| Vyriškoji lytis, n (%) | 11 (78,6) | 14 | 10 (71,4) | 14 | 1 |
| KMI (kg/m ²) | 27,8 (25,2–31,7) | 14 | 28,6 (25,6–33,9) | 14 | 0,696 |
| GFG (ml/min) | 105,8(83,7–122,2) | 11 | 103,1(91,4–120,6) | 13 | 0,733 |

| | | | | | |
|--|---------------------|----|----------------------|----|--------------|
| NYHA funkcinė klasė, n (%) | | 14 | | 14 | 0,540 |
| II | 3 (21,4) | | 1 (7,1) | | |
| III | 8 (57,1) | | 11 (78,6) | | |
| IV | 3 (21,4) | | 2 (14,3) | | |
| Uždegiminė DKMP, n (%) | 10 (71,4) | 14 | 2 (15,4) | 13 | 0,003 |
| Serumo biožymenys | | | | | |
| BNP (pg/ml) | 381 (74,8–1793,6) | 13 | 160 (38,2–764,1) | 14 | 0,43 |
| CRB (µg/ml) | 1,8 (1,1–4,2) | 13 | 6,7 (1,5–20,6) | 13 | 0,106 |
| APN (µg/ml) | 10,8 (6,5–15,3) | 13 | 7,3 (4,3–30,71) | 14 | 0,867 |
| IL-6 (pg/ml) | 2,00 (2–4,62) | 13 | 2,38 (2–4,86) | 14 | 0,8 |
| TNF-α (pg/ml) | 8,47 (6,72–9,80) | 13 | 8,94 (6,62–9,74) | 14 | 0,981 |
| Echokardiografiniai parametrai | | | | | |
| KSIF (%) | 30 (21–34) | 14 | 30 (20–39) | 14 | 0,889 |
| KDGDS (cm) | 6,7 (6,3–7,2) | 14 | 6,5 (6,2–6,9) | 14 | 0,503 |
| Bendra išilginė miokardo deformacija | -8.97 (-10.41-6.14) | 8 | -12.25 (-13.59-9.01) | 9 | 0.093 |
| Hemodinamikos parametrai (mmHg) | | | | | |
| Vidutinis AKS aortoje | 97 (90–107) | 12 | 101 (100–104) | 14 | 0,587 |
| Vidutinis DPS | 10 (7–16) | 14 | 10 (6–13) | 14 | 0,612 |
| Vidutinis PAS | 34 (28–38) | | 24 (21–34) | | |
| Vidutinis PKPS | 23 (18–31) | 14 | 16 (13–21) | 14 | 0,062 |
| Miokardo imuninės infiltracijos žymenys (ląstelės/mm²) | | | | | |
| CD3+ | 13 (8–17) | 14 | 7 (5–8) | 13 | 0,005 |
| CD4+ | 5 (4–6) | 14 | 4 (3–6) | 13 | 0,503 |
| CD45Ro+ | 7 (5–8) | 14 | 5 (3–8) | 13 | 0,13 |
| CD68+ | 4 (2–5) | 14 | 4 (3–5) | 13 | 0,67 |
| Vartojami vaistai | | | | | |
| AKFI / ARB, n (%) | 11 (78,6) | 14 | 12 (85,7) | 14 | 1 |
| Beta blokatoriai, n (%) | 14 (100) | 14 | 14 (100) | 14 | – |
| Mineralkortikoidų receptorių blokatoriai, n (%) | 13 (92,9) | 14 | 12 (85,7) | 14 | 1 |
| Diuretikai, n (%) | 13 (92,9) | 14 | 13 (92,9) | 14 | 1 |

Duomenys pateikti kaip mediana (interkvartilinis plotis) arba skaičius ir

procentai – n (%). Reikšmingi skirtumai paryškinti (Vilkoksono rangų sumų kriterijus, χ^2 proporcijų lygumo testas). Santrumpos: IQR – interkvartilinis plotis, KMI – kūno masės indeksas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, NYHA – Niujorko širdies asociacija, DKMP – dilatacinė kardiomiopatija, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija, KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis, BNP – B tipo prieširdžių natriuretinis peptidas, CRB – C reaktyvusis baltymas, APN – adiponektinas, IL-6 – interleukinas 6, TNF- α – naviko nekrozės faktorius α , djTnT – didelio jautrumo troponinas T, CD3+ – T limfocitų receptorius, CD4+54+ – tarpląstelinės adhezijos molekulė 1, T pagalbininkų receptorius, CD45Ro+ – atminties T ląstelių receptorius, CD68+ – monocitų / makrofagų receptorius, CD54+ – tarpląstelinės adhezijos molekulė 1, HLA-DR+ – žmogaus leukocitų antigenas, DR subtipas, AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai.

Pacientai, kurių T-kad koncentracija buvo mažesnė kaip mediana, patyrė blogesnes penkerių metų ligos baigtis (15 pav.).



15 pav. Kaplano ir Mejerio išgyvenamumo kreivės pacientus suskirsčius pagal T-kad medianą. Penkerių metų stebėjimas

Išgyvenamumo kreivės minėtose grupėse statistiškai patikimai nesiskyrė, todėl gauta išvada negali būti pritaikyta bendrai pacientų, sergančių NI-DKMP ir LŠN, populiacijai. Pastebėta tendencija analizuotų pacientų kohortoje galėtų tapti tolesnių tyrimų objektu didesnės imties tyrimuose.

4. IŠVADOS

1. Adiponektino koncentraciją serume būtų galima laikyti papildomu LŠN sunkumo žymeniu pacientams, sergantiems NI-DKMP. Serumo adiponektinas tiesiogiai koreliavo su plazmos BNP koncentracija, bendra išilgine miokardo deformacija, vidutiniu PKPS ir buvo susijęs su širdies nepakankamumo sunkumu.
2. Didesnė adiponektino koncentracija tyrimo pradžioje leido numatyti blogesnę penkerių metų ligos baigtį pacientams, sergantiems NI-DKMP ir LŠN: APN koncentracija $>15,28 \mu\text{g/ml}$ buvo susijusi su tris kartus didesne rizika patirti sudėtinę tyrimo baigtį (KSPP, širdies transplantacija ar mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių).
3. Padidėjusi serumo adiponektino koncentracija tiesiogiai siejosi su sisteminiu uždegimo žymeniu $\text{TNF-}\alpha$ pacientams, sergantiems NI-DKMP ir LŠN. Adiponektino koncentracija didėjo lygia greta su serumo citokinais, skatinančiais uždegimą (IL-6, $\text{TNF-}\alpha$), ryškėjant klinikiniam ŠN. Koreliacijos tarp serumo APN koncentracijos ir miokardo uždegiminės infiltracijos negauta.
4. Didesnė miokardo T kadherino koncentracija buvo susijusi su mažesne miokardo CD3^+ infiltracija. Tai leistų daryti prielaidą, kad T kadherinas yra svarbus reguliuojant miokardo uždegimą. Neįrodyta, jog T kadherinas būtų LŠN sunkumo ar prognozės žymuo pacientams, sergantiems NI-DKMP.

5. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Padidėjusi serumo adiponektino koncentracija ($>15,28 \mu\text{g/ml}$) galėtų būti papildomas prognozės žymuo atrenkant NI-DKMP ir LŠN sergančius pacientus, turinčius blogiausią prognozę ir širdies transplantacijos būtinybę.
2. Kaip tolesnis žingsnis toliau tyrinėjant adiponektino vaidmenį NI-DKMP ir LŠN patogenezėje būtų tikslinga atlikti tyrimą, palyginantį miokardo T kadherino koncentraciją pacientams, sergantiems lengvu ir pažengusiu ŠN. Toks tyrimas leistų patikrinti hipotezę, jog miokardo T-kad kiekis yra sumažėjęs sergant NI-DKMP ir pažengusiu širdies nepakankamumu. Gauti duomenys leistų geriau suprasti šių ligonių adiponektino sumažėjusio kardioprotekcinio poveikio priežastis bei suteiktų prasmės tyrinėti T kadheriną kaip potencialų terapinį taikinį.

6. PUBLIKACIJŲ IR PRANEŠIMŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

Publikacijų sąrašas:

1. **Baltruniene V**, Bironaite D, Kazukauskienė I, Bogomolovas J, Vitkus D, Rucinskas K, et al. **The Role of Serum Adiponectin for Outcome Prediction in Patients with Dilated Cardiomyopathy and Advanced Heart Failure**. BioMed research international. Hindawi. 2017, Vol. 2017, Article ID 3818292, [p. 1–13]. ISSN: 2314-6133; eISSN: 2314-6141; DOI: 10.1155/2017/3818292.
2. **Baltruniene V**, Rinkunaite I, Bogomolovas J, Bironaite D, Kazukauskienė I, Simoliunas E, et al. **The Role of Cardiac T-Cadherin in the Indicating Heart Failure Severity of Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy**. Medicina (Kaunas). 2020 Jan 9; 56(1): 27. DOI: 10.3390/medicina56010027 PMID: PMC7023024; PMID: 31936691
3. **Baltruniene V**, Vitkus D, Jablonskiene V, Grabauskienė V. **Serumo adiponektinas – galimas lėtinio sistolinio širdies nepakankamumo prognozės žymuo**. Laboratorinė medicina. Vilnius: Lietuvos laboratorinės medicinos draugija. ISSN 1392-6470. 2019, t. 21, Nr. 4, p. 187–193. [DB: Index Copernicus (IC)]

Pranešimai publikacijos tema:

1. **Baltrūnienė V**, Žąsytytė I, Bironaitė D, Grabauskienė V. Adiponectin can predict mortality and readmission for heart failure. In: The 8th Baltic Morphology Conference: Interdisciplinary Nature of Contemporary Morphology. Vilnius, 2015. P. 76.
2. Bironaitė D, **Baltrūnienė V**, Žąsytytė I, Grabauskienė V. The role of collagen and adiponectin in virus induced dilated cardiomyopathy. In: The 8th Baltic Morphology Conference:

- Interdisciplinary Nature of Contemporary Morphology. Vilnius, 2015. P. 79.
3. Kažukauskienė I, **Baltrūnienė V**, Čelutkienė J, Grabauskienė V. Pulmonary hypertension is associated with readmission due to heart failure in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. In: *Evoliucinė medicina: šiuolaikinių sveikatos problemų evoliuciniai mechanizmai ir dėsningumai: 3-ioji tarptautinė konferencija, 2016 m. birželio 14–19 d., Vilniaus universitetas, Lietuva. Vilnius, 2016. P. 93. ISBN 978-609-459-720-6*
 4. **Baltrūnienė V**, Bironaitė D, Kažukauskienė I, Augulis R, Grabauskienė V. Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with inflammatory cardiomyopathy and advanced heart failure. In: *Baltic Conference Series 2017 (online)*. Published online by the VBRI Press in 2017, p. 7. <http://www.vbripress.com/bcs17winter/abstractsbook/ch7tissueengineeringandemhealthcaredtechnology.pdf>
 5. Kažukauskienė I, Balčiūnaitė G, **Baltrūnienė V**, Ručinskas K, Maneikienė V, Grabauskienė V. Left ventricle global longitudinal strain is an independent predictor of poor outcome in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *EuroEcho Imaging*, 2018, Milan, Italy. *European heart journal cardiovascular imaging*. Oxford: Oxford University Press. ISSN 2047-2404. eISSN 2047-2412. 2019, vol. 20, suppl. 1, i627. DOI: 10.1093/ehjci/jey267.
 6. Kažukauskienė I, **Baltrūnienė V**, Bironaitė D, Čibiras S, Ručinskas K, Grabauskienė V. Prognostic significance of carboxy-terminal telopeptide (ICTP) and Caspase-3 in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. In: *ESC Congress 2019 365: Paris, France, 31 August-4 September 2019 / European Society of Cardiology. Paris. 2019, abstract no. P5447, p. 1-2.*

7. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sente T, Gevaert A, Van Berendoncks A, Vrints CJ, Hoymans VY. The evolving role of adiponectin as an additive biomarker in HFrEF. *Heart Fail Rev.* 2016;21(6):753-69.
2. Van Linthout S, Tschope C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(4):251-65.
3. Warriner D, Sheridan P, Lawford P. Heart failure: not a single organ disease but a multisystem syndrome. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005).* 2015;76(6):330-6.
4. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2018;39(20):1784-93.
5. Jasaityte R, Dandel M, Lehmkuhl H, Hetzer R. Prediction of short-term outcomes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for transplantation using standard echocardiography and strain imaging. *Transplant Proc.* 2009;41(1):277-80.
6. Pineiro R, Iglesias MJ, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J, et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Lett.* 2005;579(23):5163-9.
7. Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. *Endocrinology.* 2017;158(7):2022-34.
8. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, et al. Adiponectin Cardioprotection After Myocardial Ischemia/Reperfusion Involves the Reduction of Oxidative/Nitrative Stress. *Circulation.* 2007;115(11):1408-16.
9. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26.

10. Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, Ohashi K, Ghobrial J, Shibata R, et al. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(3):H984-H93.
11. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012;55(9):2319-26.
12. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med*. 2005;11(10):1096-103.
13. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2007;380(1-2):24-30.
14. Shinmura K. Is adiponectin a bystander or a mediator in heart failure? The tangled thread of a good-natured adipokine in aging and cardiovascular disease. *Heart Failure Reviews*. 2010;15(5):457-66.
15. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
16. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43(6):1318-23.
17. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(1):85-9.
18. Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. *Blood Press*. 2004;13(4):236-42.
19. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Otsuka R, Wada K, et al. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension*. 2007;49(6):1448-54.

20. Juarez-Rojas JG, Posadas-Sanchez R, Martinez-Alvarado MDR, Torres-Tamayo M, Jorge-Galarza E, Mancilla-Valenzuela EY, et al. Association of Adiponectin with Subclinical Atherosclerosis in a Mexican-Mestizo Population. *Arch Med Res.* 2017;48(1):73-8.
21. Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, Jeppesen J, et al. Low adiponectin levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2017;43(2):134-9.
22. Wilson SR, Sabatine MS, Wiviott SD, Ray KK, De Lemos JA, Zhou S, et al. Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: observations from the Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22). *Am Heart J.* 2011;161(6):1147-55 e1.
23. Bobbert P, Scheibenbogen C, Jenke A, Kania G, Wilk S, Krohn S, et al. Adiponectin expression in patients with inflammatory cardiomyopathy indicates favourable outcome and inflammation control. *Eur Heart J.* 2011;32(9):1134-47.
24. Maresca F, Di Palma V, Bevilacqua M, Uccello G, Tagliatalata V, Giaquinto A, et al. Adipokines, vascular wall, and cardiovascular disease: a focused overview of the role of adipokines in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Angiology.* 2015;66(1):8-24.
25. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma Adiponectin, Body Mass Index, and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2005;112(12):1756-62.
26. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine.* 2013;64(1):1-10.
27. Sente T, Gevaert A, Van Berendoncks A, Vrints CJ, Hoymans VY. The evolving role of adiponectin as an additive biomarker in HF_rEF. *Heart Failure Reviews.* 2016:1-17.

28. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2006;92.
29. Celik T, Yaman H. Elevated adiponectin levels in patients with chronic heart failure: An independent predictor of mortality or a marker of cardiac cachexia? *International Journal of Cardiology*.144(2):319-20.
30. Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R, Sato Y, Ono K, Horiuchi H, et al. Serum Adiponectin Level as an Independent Predictor of Mortality in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation Journal*. 2007;71(5):623-30.
31. Wojciechowska C, Jachec W, Romuk E, Nowalany-Kozielska E, Tomasik A, Sieminska L. The effect of BMI, serum leptin, and adiponectin levels on prognosis in patients with non-ischaeamic dilated cardiomyopathy. *Endokrynologia Polska*. 2017;68(1):26-34.
32. Ivanov D, Philippova M, Antropova J, Gubaeva F, Iljinskaya O, Tararak E, et al. Expression of cell adhesion molecule T-cadherin in the human vasculature. *Histochemistry and cell biology*. 2001;115(3):231-42.
33. Schoenenberger AW, Pfaff D, Dasen B, Frismantiene A, Erne P, Resink TJ, et al. Gender-Specific Associations between Circulating T-Cadherin and High Molecular Weight-Adiponectin in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131140.
34. Denzel MS, Scimia M-C, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(12):4342-52.
35. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Kikuchi R, Tigges U, Yoshida S, et al. T-cadherin Is Essential for Adiponectin-mediated Revascularization. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(34):24886-97.
36. Wang Y, Ma XL, Lau WB. Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017;28(7):519-30.

37. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35.
38. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal.* 2008;29(2):270-6.
39. Cannata A, Artico J, Gentile P, Merlo M, Sinagra G. Myocarditis evolving in cardiomyopathy: when genetics and offending causes work together. *Eur Heart J Suppl.* 2019;21(Suppl B):B90-b5.
40. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
41. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1914-31.
42. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
43. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the

Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2012;33(14):1787-847.

44. Hothorn T, Hornik K, Zeileis A. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. Journal of Computational and Graphical Statistics. 2006;15(3):651-74.

45. Matsuda K, Fujishima Y, Maeda N, Mori T, Hirata A, Sekimoto R, et al. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. Endocrinology. 2015;156(3):934-46.

8. TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĘ

Vaida Baltrūnienė gimė 1982 m. balandžio 25 d. Panevėžyje, Lietuvoje. 2000 m. baigė Panevėžio 5-ąją vidurinę mokyklą. 2006 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakultete įgijo medicinos gydytojos specialybę. 2013 m. Pabaigė neurologijos rezidentūrą ir įgijo gydytojos neurologės specialybę. Nuo 2013 m. dirba Vilniaus miesto klinikinės ligoninės Antakalnio filialo gydytoja neurologe. Nuo 2006 m. Patologijos teismo medicinos ir farmakologijos katedros asistentė, lektorė, o nuo 2015 m. ir šios katedros doktorantė.

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p.: info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas 30 egz.