

**დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი**

**ხელნაწერის უფლებით**

**ნინო ღულათავა**

**მალნუტრიცია-ანთების კომპლექსური სინდრომი  
გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს**

**მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი დისერტაციის**

**სამეცნიერო ხელმძღვანელი:**

**პროფესორი სერგო თაბაგარი**

**თბილისი, 2022**

# სარჩევი

დისერტაციის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა . . . . .	3
ცხრილები . . . . .	4
დიაგრამები . . . . .	5
დანართები . . . . .	6
შესავალი . . . . .	7
პრობლემის აქტუალობა . . . . .	7
კვლევის მიზანი . . . . .	9
კვლევის ამოცანები . . . . .	9
ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე . . . . .	10
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება . . . . .	11
თავი პირველი . . . . .	12
ლიტერატურის მიმოხილვა . . . . .	12
1.1 გულის ქრონიკული უკმარისობის თანამედროვე ასპექტები . . . . .	12
1.2 პროტეინ ენერგეტიკული მალნუტრიციის პრობლემა კლინიკურ პრაქტიკაში . . . . .	16
1.3 პროანთებითი ციტოკინების მნიშვნელობა გულის ქრონიკული უკმარისობის ფორმირებაში და მის პროგრესირებაში . . . . .	22
თავი მეორე . . . . .	29
კვლევის დიზაინი . . . . .	29
თავი მესამე . . . . .	34
კვლევის შედეგები . . . . .	34
თავი მეოთხე . . . . .	54
კვლევის შედეგების განხილვა . . . . .	54
დასკვნები . . . . .	58
პრაქტიკული რეკომენდაციები . . . . .	59
გამოყენებული ლიტერატურა . . . . .	60
დანართი 1 – ბიოელექტრული იმპენდასის მეთოდით განსაზღვრული სხეულის კომპოზიციური მაჩვენებლების საშუალო სიდიდეები, მათი ჯგუფში „განაწილების ფართი“ გქუ-ით პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში . . . . .	72
დანართი 2 – კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების საშუალო სიდიდეები, მათი ჯგუფში „განაწილების ფართი“ გქუ-ით პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში . . . . .	83

## დისერტაციის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა

1. Gulatava N., Tabagari S., Tabagari N. Aspects of nutrition in patients with congestive heart failure. Georgian Medical News, No 7-8 (304-305) 2020, 62-69
2. Gulatava N., Tabagari N., Talakvadze T., Nadareishvili I., Tabagari S. Demographic and clinical factors associated with increased il-6 levels in chronic heart failure ambulatory patients. Georgian Medical News, No 11 (308) 2020, 52-58
3. Gulatava N., Tabagari N., Tabagari S. Bioelectrical impedance analysis of body composition in patients with chronic heart failure. Georgian Medical News, No 6 (315) 2021, p. 94-98
4. ნ. ლულათავა. „გულის ქრონიკული უკმარისობით ამბულატორიულ პაციენტებში სისხლის მწვავე ფაზური რეაქტანტების შესწავლა. და მათი კორელაცია IL-6 კონცენტრაციასთან“. სამეცნიერო კონფერენცია „Covid 19-ის დიაგნოსტიკის საშუალებები და გამოწვევები“, საქართველოს ლაბორატორიული მედიცინის მართვისა და განვითარების ასოციაცია, 14 სექტემბერი 2021 წ. თბილისი, საქართველო
5. ნ. ლულათავა. „პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის შეფასება გულისქრონიკული უკმარისობის მქონე ამბულატორიულ პაციენტებში“. სამეცნიერო კონფერენცია „თანამედროვე მიდგომები ლაბორატორიულ დიაგნოსტიკაში“, „მეგალაბი“, 29 ივნისი 2021 წ. თბილისი, საქართველო

## **ცხრილები**

- ცხრილი 1.** მალნუტრიციის სტატუსის ხარისხის დაყოფა ალბუმინის, ლიმფოციტების და საერთო ქოლესტერინის ქულების მიხედვით.
- ცხრილი 2.** დემოგრაფიული მაჩვენებლები და თანმხლები დაავადებები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფებში.
- ცხრილი 3.** ანტროპომეტრიული და ბიოელექტრული იმპედანსის მაჩვენებლები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფებში.
- ცხრილი 4.** სხეულის კომპოზიციური მაჩვენებლები გქუ-ით და პრაქტიკულად ჯანმრთელ ქალებსა და კაცებში.
- ცხრილი 5.** სხეულის კომპოზიციური მახასიათებლები გქუ-ის სხვადასხვა ფუნქციური კლასის პაციენტებში.
- ცხრილი 6.** კვლევაში ჩართულთა პირთა ძირითადი დემოგრაფიული, კლინიკურ-ლაბორატორიული, ექოკარდიოგრაფიული მონაცემები.
- ცხრილი 7.** პაციენტთა ჯგუფში კლინიკურ-ლაბორატორიული, ექოკარდიოსკოპული მონაცემების გადანაწილება CONUT მიხედვით.
- ცხრილი 8.** პაციენტთა ჯგუფში კლინიკურ-ლაბორატორიული, ექოკარდიოსკოპული მონაცემების გადანაწილება GNRI მიხედვით.
- ცხრილი 9.** კლინიკურ-ლაბორატორიული, ექოკარდიოსკოპული მონაცემების გადანაწილება PNI მიხედვით.
- ცხრილი 10.** CONUT, GNRI და PNI ინდექსების კორელაცია.
- ცხრილი 11.** კორელაციური ანალიზი ნუტრიციული ინდექსებისა და სხვა პარამეტრებს შორის.
- ცხრილი 12.** პარამეტრების საშუალოების შედარება გულის ქრონიკული უკმარისობის და საკონტროლო ჯგუფს შორის დამოუკიდებელი t-test საშუალებით.
- ცხრილი 13.** ANOVA ინტერლეიკინ-6 დონის მიხედვით (IL-6 0-6.99pg/ml, IL-6 7-24.99 pg/ml, IL-6 >25 pg/ml) განაწილება პარამეტრების გქუ-ით პაციენტთა ჯგუფში.
- ცხრილი 14.** ტიუკის HSD ტესტი პარამეტრებისათვის სამ ჯგუფად დაყოფილი ინტერლეიკინი-6 დონის მიხედვით (IL-6 0-6.99 პგ/მლ, IL-6 7-24.99 პგ/მლ, IL-6 >25 პგ/მლ).

## **დიაგრამები**

**დიაგრამაზე #1.** CONUT ინდექსის მიხედვით პაციენტთა ჯგუფის პროცენტული განაწილება.

**დიაგრამაზე #2.** PNI ინდექსის მიხედვით პაციენტთა ჯგუფის პროცენტული განაწილება.

**დიაგრამა # 3.** GNRI ინდექსის მიხედვით პაციენტთა ჯგუფის პროცენტული განაწილება.

**დიაგრამაზე #4.** პაციენტთა ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემების გადანაწილება CONUT მიხედვით.

**დიაგრამაზე #5.** პაციენტთა ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემების გადანაწილება GNRI მიხედვით.

**დიაგრამაზე #6.** პაციენტთა ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემების გადანაწილება PNI მიხედვით.

**დიაგრამაზე #7.** პარამეტრების საშუალობების შედარება გქუ-ის და საკონტროლო ჯგუფს შორის დამოუკიდებელი t-test საშუალებით.

## **დანართები**

**დანართი 1.** ბიოელექტრული იმპენდასის მეთოდით განსაზღვრული სხეულის კომპოზიციური მაჩვენებლების საშუალო სიდიდეები, მათი ჯგუფში „განაწილების ფართი“ გქუ-ით პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში.

**დანართი 2.** კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების საშუალო სიდიდეები, მათი ჯგუფში „განაწილების ფართი“ გქუ-ით პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში.

## შესავალი

### პრობლემის აქტუალობა

გულის უკმარისობის (გუ) განვითარება დაკავშირებულია მიოკარდიუმის სისტოლური ან დიასტოლური ფუნქციის დარღვევებთან. გუ-ის განვითარებას და პროგრესირებას თან ახლავს მარცხენა პარკუჭის (მპ) რემოდელირება. ტერმინის ქვეშ იგულისხმება მპ-ის ფორმის, მასის, ღრუს ზომის ცვლილება და ასევე კარდიომიოციტების ულტრასტრუქტურის და მეტაბოლიზმის შეცვლა. ეს შედეგია იმ არაადექვატური ჰემოდინამიური პირობების, რომელშიც გულს უწევს ფუნქციონირება ან გულის კუნთის პირველადი დაზიანების გამო. გუ-ის და რემოდელირების განვითარების მექანიზმებზე თანამედროვე წარმოდგენებს საფუძვლად უდევს პათოგენეზში ნეიროჰუმორალური მარეგულირებელი სისტემების აქტივაციის მონაწილეობა. თუმცა ბოლო წლებში კვლევებმა მნიშვნელოვანწილად განაპირობა გუ-ის პათოგენეზური მექანიზმების გადახედვა; მათ შორის იმის გამოც, რომ არსებული ნეიროჰუმორალური მოდულატორებიდან არც ერთი არ ახდენს იმ ჰორმონალური სისტემების სრულ ბლოკირებას, რომლებიც დაკავშირებული არიან გუ-ის აღმოცენება/პროგრესირებასთან. ამასთან, დაგროვილი კლინიკური ფაქტების ახსნა სულ უფრო რთულდება ნეიროჰორმონების მომატებული აქტივობით.

დარწმუნებით შეიძლება ითქვას, რომ გულის უკმარისობით პაციენტთა ჩვილები არასრულფასოვან ჩასუნთქვაზე, სისუსტეზე, ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის შემცირებაზე, რაც ახასიათებს დაავადების პროგრესირებას, მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია განივზოლიან მუსკულატურაში განვითარებულ ცვლილებებზე ანუ გუ-ის პროგრესირებისას მდგომარეობის სიმძიმე განპირობებულია არა მხოლოდ ჰემოდინამიური ცვლილებებით. რიგი ლაბორატორიული მაჩვენებლები, აგრეთვე პროანთებითი ციტოკინების აქტივობის მომატება, ადასტურებს ქრონიკული (ასეპტიური) ანთების განვითარებას გულის უკმარისობისას. გუ-ის და ციტოკინების ექსპრესიის მომატებას შორის პათოგენეზური ურთიერთკავშირი (გუ-ის „ციტოკინური“ მოდელი) დღეისთვის ეჭვს არ იწვევს, მაგრამ ღიაა საკითხი ამ კავშირის მიზეზ-შედეგობრივი ხასიათის შესახებ. მაგალითისათვის, არსებობს გულის უკმარისობისას განვითარებული ცვლილებები, სადაც დასტურდება ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის განსაზღვრაში ციტოკინების მნიშვნელოვანი მონაწილეობა მხოლოდ დაბალი წონის პაციენტებში.

გუ-ით ავადმყოფთა მცირე ჯგუფზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ პაციენტთა სისხლში პროანთებითი ციტოკინების დონე და პროტეინ-ენერ-

გეტიკული მალნუტრიციის ზრდა კორელირდება ფუნქციური კლასის სიმ-  
დიმესთან და არ იყო დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე.

პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის (პემ) მიზეზები შეიძლე-  
ბა იყოს პირველადი (არაადექვატური კვება) ან მეორადი (ნუტრიენტების  
არაადექვატური აბსორბცია/უტილიზაცია, კვებითი მოთხოვნების გაზრდა  
ან ნუტრიენტთა კარგვის მატება) (1). რიგი დაავადებით ჰოსპიტალიზირე-  
ბულ პაციენტებში ცილისა და ენერგეტიკული მოთხოვნა შეიძლება 2-ჯერ  
და მეტჯერ იყოს გაზრდილი ჰიპერმეტაბოლიზმის გამო. პემ-ის პრევენციის,  
დიაგნოსტიკის და მკურნალობის ცენტრალური საკითხია ცილის სტატუსის  
შეფასება. ცხიმებისა და ნახშირწყლებისგან განსხვავებით, ის არ ინახება რაი-  
მე არაფუნქციონალური ფორმით და არ „ელოდება“ გამოყენებას. ამ აზრით,  
ცილის მატება/შემცირება გამოხატავს ფუნქციის ექვივალენტურ მატება/კარ-  
გვას და მისი შეფასება შესაძლოა ძალიან მნიშვნელოვანი იყოს (2).

ამჟამად პემ-ის შეფასებისათვის არ არსებობს ერთი ცალკე აღებული ტეს-  
ტი ან ბიოქიმიური ტესტების ჯგუფი. მოწოდებულია შეფასების მეთოდების  
კომპლექსი, რომელიც მოიცავს ანტროპომეტრიულ გაზომვის, ლაბორატო-  
რიულ, კლინიკურ და ფუნქციურ კვლევებს (3). მალნუტრიციის ზოგიერთი  
ყველაზე ხშირად შესწავლილი ინდიკატორები, რომლებიც კავშირშია კლი-  
ნიკურ გამოსავალთან, მოიცავს ცილის დაბალი შემცველობისა და ენერგეტი-  
კულად ღარიბ დიეტას (4); სხეულის მასის ინდექსი, სხეულის კომპონენტები  
(ცხიმოვანი და კუნთოვანი მასა), ცილის ვისცერული ნაკადის შესაფასებ-  
ლად: საერთო ცილა, ალბუმინი, ტრანსფერინი; ლიმფოციტების აბსოლუტუ-  
რი რიცხვი - იმუნური სისტემის შესაფასებლად; აზოტის ბალანსის კვლევა  
ცილოვანი მეტაბოლიზმის მიმართულების დასადგენად და სხვა.

ზოგიერთი ლაბორატორიული მაჩვენებლის (ედს-ი, ნეიტროფილური  
ლეიკოციტოზი, C-რეაქტიული ცილა) მომატება ადასტურებს ქრონიკული  
ანთების განვითარებას გუ-ის დროს (6, 7). მწვავე - ფაზური პასუხი (რეაქ-  
ცია) არის ანთების თანხმლები უმთავრესი პათოფიზიოლოგიური ფენომენი  
და დაკავშირებულია პროანთებითი ციტოკინების მომატებულ აქტივობას-  
თან (6). ანთება თანდათან შეიძლება ნაკლებად ორგანო სპეციფიური გახ-  
დეს, პროცესში ჩაერთოს ბევრი ორგანო ან მთლიანი ორგანიზმი. თუ ანთება  
ხანგრძლივდება და პერსისტირებს ე.წ. ქრონიკულ მწვავე-ფაზური რეაქციის  
ფორმაში, ის შეიძლება გახდეს მადის შემცირების, ჩონჩხის კუნთთა და სხვა  
ქსოვილებში ცილის გამოფიტვის, ცხიმისა და კუნთოვანი მასის შემცირების,  
ჰიპერკატაბოლიზმის, ენდოთელური დაზიანების, ათეროსკლეროზის სა-  
ფუძველი (5). მნიშვნელოვანია, რომ რიგი მწვავე-ფაზური რეაქტანტები ასე-  
ვე ცნობილი კვებითი მარკერებია, ვინაიდან შრატში მათი რაოდენობა მცირ-  
დება კვებითი სტატუსის შემცირებასთან ერთად. ამასთან არ არის ნათელი,



აქვს თუ არა ამ მარკერებს სპეციფიურობა რომელიმე ამ ორი მდგომარეობის დეტექციისთვის. თანამედროვე მონაცემებით, პროანთებითი ციტოკინებიდან ინტერლეიკინ-6-ს აქვს ცენტრალური როლი გქუ-ით პაციენტებში ანთებით გამოწვეულ უარყოფითი ეფექტების პათოფიზიოლოგიურ პროცესში. ამასთან, ამ პროანთებითი ციტოკინების მომატება როგორც მინიმუმ ხდება ოქსიდაციური სტრესის დროს, რასაც ადგილი აქვს პემ-ის შემთხვევაში.

ამგვარად, მალნუტრიციასა და ანთებას შორის კავშირი არსებობს, ამას ადასტურებს თუნდაც რიგი მარკერების ამ ორივე პროცესში მონაწილეობა. გქუ-ით პაციენტებში ასეპტიური ანთების პროდუქტების უწყვეტი ტოქსიური ზემოქმედების გარდა, ნაწლავის ჰიპოქსია, რომელსაც მოსდევს მალაბსორბცია, ქსოვილოვანი მეტაბოლიზმის დარღვევა, ღვიძლის დეტოქსიკაციური ფუნქციის შემცირება ხელს უწყობს სისხლის საშუალო მოლექულური მასის ნივთიერებების გამოჩენას, ანუ ხდება ენდოტოქსიკოზის პოტენცირება. ცნობილია, რომ ანთების მარკერების და ტოქსინების უმრავლესობა ტრანსპორტირდება ალბუმინით. მისი რაოდენობა გქუ-ით ავადმყოფებში შემცირებულია, ეს მის (ალბუმინის) სატრანსპორტო პოტენციალს კიდევ უფრო არასაკმარის ხდის. ამგვარად, ურთიერთკავშირი ამ პროცესებს შორის უნდა არსებობდეს, ღია საკითხი მიზეზ-შედეგობრიობის შესახებ. ამ საკითხების კვლევა შეავსებს გქუ-ის განვითარებისა და პროგრესირების მექანიზმებზე ამჟამად არსებულ ცოდნას.

## **კვლევის მიზანი**

კვლევის მიზანს შეადგენს გქუ-ით ავადმყოფებში პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის და სისტემური ანთების მარკერების კვლევა; ამ დაავადებით პაციენტებში მალნუტრიცია-ანთების კომპლექსური სინდრომის შესაფასებელი ყველაზე უფრო ადექვატური ინდიკატორების შესამუშავებლად.

## **კვლევის ამოცანები**

- პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის შესწავლა გქუ-ით პაციენტთა ჯგუფში:
  - ა) სხეულის შემადგენლობა:
    - ✓ წონაზე დაფუძნებული გაზომვები
    - ✓ სხეულის მასის ინდექსი
    - ✓ წელის გარშემოწერილობა
    - ✓ თეძოს გარშემოწერილობა
    - ✓ წელის გარშემოწერილობა/თეძოს გარშემოწერილობა
    - ✓ ენერგეტიკულ წონასწორებაზე დაფუძნებული ბიოელექტრული იმპედანსის ანალიზი

ბ) ლაბორატორიული სიდიდეები: ალბუმინი, პრეალბუმინი, ტრანსფერინი, კრეატინინი, შარდოვანას აზოტი, ლეპტინი; სრული ლიპიდური სპექტრი

გ) ლიმფოციტების დიფერენციალური დათვლა

- გქუ-ით პაციენტებში სისხლში მწვავე-ფაზური რეაქტანტების შესწავლა:
  - ✓ C-რეაქტიული ცილის მაღალმგრძობიარე მეთოდით
  - ✓ ფერიტინი
  - ✓ ფიბრინოგენი
  - ✓  $\alpha 1$ - მჟავე გლიკოპროტეინი
  - ✓ IL-6
  - ✓ ჰაპტოგლობინი
- მალნუტრიცია-ანთების კომპლექსური სინდრომის შეფასება გქუ-ის ეტიოლოგიისა და ფუნქციური კლასის სიმძიმის მიხედვით.

### **ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე**

გუ-ის განვითარებისას მიოკარდიუმი გადის ე.წ. „ადაპტაციური ცვლილებების“ სერიას, რაც ემსახურება განდევნის შემცირების კომპენსაციას და რაშიც ჩართულია ადრენერგული და ნეიროჰორმონალური მარეგულირებელი სისტემების რიგი ცვლილებები. ამასთან ეს ადაპტაციური ცვლილებები დროის რაღაც პერიოდში გაუმართავ მუშაობას იწყებს და საბოლოო ჯამში არასაკმარისი ხდება. დღეს აღიარებულია, რომ გუ არის მდგომარეობა სხვადასხვა კლინიკური მანიფესტაციებით: პაციენტები დაბალი განდევნით შესაძლოა ასიმპტომურნი იყვნენ, როცა მკ-ის მეტნაკლებად შენახული სისტოლური ფუნქციისას მძიმე უკმარისობის კლინიკური სიმპტომები იყოს გამოვლენილი. შესაბამისად, სისტოლური დისფუნქციის სიმძიმესა და ფუნქციური უკმარისობის დონეს შორის დისკორდანტობა რჩება თანამედროვე მედიცინის ინტენსიური კვლევის საგნად. ჩვენი აზრით გქუ-ით პაციენტებში ქრონიკული ანთების, აგრეთვე პემ მარკერების კვლევა, მათი ანალიზი, მალნუტრიცია-ანთების კომპლექსური სინდრომის კომპონენტების შესწავლა, და ამ უკანასკნელის შესაფასებელი კრიტერიუმების დადგენა ხელს შეუწყობს არა მარტო გქუ-ის განვითარება/პროგრესირების მექანიზმების შევსებას, არამედ გააფართოვებს „თერაპიული ჩარევის ბაზას“ და შექმნის კონკრეტულ ავადმყოფთა მკურნალობის ეფექტურობას, გაზრდის ახალი კვლევითი იდეების შემუშავების პერსპექტივებს.

## **ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება**

მალნუტრიცია-ანთების კომპლექსური სინდრომი გქუ-ით ავადმყოფებში შეიძლება გახდეს მათი სიცოცხლის გახანგრძლივების გადაულახავი დაბრკოლება. შესაბამისად, ამ სინდრომის კომპონენტების კვლევას, მისი შესაფასებელი ადექვატური კრიტერიუმების შემუშავების გარდა საინტერესო სამეცნიერო ღირებულებისა პრაქტიკული მნიშვნელობაც ექნება, ვინაიდან ეს შექმნის ამ ავადმყოფთა მკურნალობის ეფექტურობის გაზრდის ახალ შესაძლებლობებს.

## თავი პირველი

### ლიტერატურის მიმოხილვა

#### 1.1 გულის ქრონიკული უკმარისობის თანამედროვე ასპექტები

გულის ქრონიკული უკმარისობა მოზრდილ მოსახლეობაში ჰოსპიტალიზაციის და სიკვდილობის ერთ-ერთი წამყვანი მიზეზია, რის გამოც ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ გულის ქრონიკული უკმარისობა (გქუ) აღიარებულია ჯანმრთელობის გლობალურ პრობლემად (8, 9).

დაავადების გამოვლინების მაღალი ტენდენცია რჩება დასავლეთის ქვეყნებში, სადაც გქუ-ს გავრცელება შეადგენს 1-2%-ს (5-10 ადამიანი ყოველ 1000 მოსახლეზე), ეს მაჩვენებელი ასაკთან ერთად მატულობს და 70 წლის ზევით 10%-ს აღწევს (9, 10, 11).

ზოგადად გულის ქრონიკული უკმარისობა „ითვის“ 38 მილიონ ადამიანს მთელი მსოფლიოს მასშტაბით. მრავალრიცხოვანი ფართომასშტაბიანი ეპიდემიოლოგიური კვლევები და ყოველდღიური პრაქტიკის მონაცემები

მსოფლიოს უმრავლეს ქვეყანაში გქუ-ს ფართო გავრცელებაზე მეტყველებს და სავარაუდოდ მოსალოდნელია სიხშირის შემდგომი მატება (12).

2000-2018 წლებში საქართველოში გამოვლინდა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების ზრდის ტენდენცია, რაც განპირობებული იყო არა მხოლოდ ინციდენტობის რეალური მატებით, არამედ საყოველთაო ჯანდაცვის პროგრამის ამოქმედების შედეგად, მოსახლეობის ცალკეული ჯგუფებისთვის სამედიცინო სერვისებისადმი ხელმისაწვდომობის გაზრდით და წინა წლებთან შედარებით დაავადებათა მონიტორინგის გაუმჯობესებით. პრევალენტობის მატებაში არანაკლებ მნიშვნელოვანი იყო ძირითადი რისკ-ფაქტორების მართვის პრობლემები, პოპულაციის გათვითცნობიერების და ასიმპტომურ პირებში ინტერვენციების დეფიციტი (13).

მულტიფაქტორული ეტიოლოგიის მიუხედავად, გქუ-ს ყველაზე ხშირ მიზეზს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგია წარმოადგენს. განსაკუთრებით მაღალი ხვედრითი წილით არის წარმოდგენილი არტერიული ჰიპერტენზია (88%) და გულის იშემიური დაავადება (გიდ) (59%) ან მათი კომბინაცია. ევროპელი მკვლევარების მონაცემებით, გქუ-ს განვითარების რისკი ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების დროს შეადგენს 13%-ს, სისხლისმიმოქცევის მწვავე დარღვევის შემთხვევებში - 10,3%-ს, ხოლო შაქრიანი დიაბეტის დროს - 12,0%-ს (14).

დასახელებული ეტიოლოგიური და რისკის ფაქტორების ერთობლივი მოქმედება იწვევს ჰემოდინამიკის შეცვლას, პარკუჭების რემოდელირებას და ჰიპერტროფიას, მარცხენა წინაგულის დილატაციას, პროანთებითი, ნეიროჰუმორალური და ფიბროზული პროცესების გააქტიურებას და შედეგად მარცხენა

პარკუჭის სისტოლური და დიასტოლური ფუნქციების დარღვევას. აღნიშნულ პათოლოგიურ მდგომარეობათა სინერგიული ეფექტი განაპირობებს გქუ-ს ფორმირებას.

გქუ-ს ქრონიკული პროგრესირებადი მიმდინარეობა და გართულებები ხშირად ხდება პაციენტების ჰოსპიტალიზაციის მიზეზი, რაც შეადგენს ერთ მილიონ ადამიანს წელიწადში (15). ფარმაკოლოგიის დარგში არსებული მიღწევების და მედიკამენტების სიმრავლის მიუხედავად, რომლებიც აუმჯობესებენ გქუ-ს კლინიკურ მიმდინარეობას, პაციენტების ცხოვრების ხარისხს და დაავადების პროგრესირების ტემპს, განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე რჩება განვითარებული ქვეყნების ჯანდაცვის სისტემის ერთ-ერთ სერიოზულ პრობლემად, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში (8). გქუ-ს დეკომპენსაციის გამო, ყოველი მესამე პაციენტი ხვდება სტაციონარში, ხოლო ყოველი მეოთხე საჭიროებს განმეორებით ჰოსპიტალიზაციას მომდევნო ერთი თვის განმავლობაში. სტაციონარიდან გაწერის პირველ 2 კვირაში განმეორებით ჰოსპიტალიზაციას საჭიროებს პაციენტების 10-19%, შემდგომი 3 თვის განმავლობაში – 50% (16, 17).

ამგვარად, გქუ ხასიათდება ავადმყოფთა ცხოვრების ხარისხის მნიშვნელოვანი გაუარესებით და ლეტალობის ზრდის მაღალი ტემპით. სიცოცხლის 5 წლიანი მაჩვენებლის არსებითი დაქვეითება პრობლემას სოციალურ მნიშვნელობას ანიჭებს (18). სამწუხაროდ გქუ-ს მკურნალობის თანამედროვე მეთოდები, პაციენტების ასაკის და დაავადების ეტიოლოგიური ბუნების მიუხედავად, ვერ უზრუნველყოფენ ლეტალობის შემცირებას პოპულაციურ ზღვრამდე (19, 20). აღნიშნულიდან გამომდინარე, მსოფლიო სამეცნიერო ასოციაციების და ექსპერტების მიერ შემუშავებული რეკომენდაციები ძირითადად მიმართულია გქუ-ს მქონე პაციენტებში არაკეთილსაიმედო პროგნოზის, ჰოსპიტალიზაციის ტვირთის და ლეტალობის შემცირებაზე.

უკანასკნელი წლების პუბლიკაციებში ფართოდ შეისწავლება გულის ქრონიკული უკმარისობის მძიმე მიმდინარეობასა და/ან არაკეთილსაიმედო პროგნოზთან ასოცირებული მარკერები. განსაკუთრებული ყურადღება არის გამახვილებული თანარსებული პათოლოგიის, ბიომარკერების და სპეციფიური გენური მუტაციების მიმართ (21, 22).

კომორბიდული სომატური პათოლოგია და გერიატრიული სინდრომები ართულებენ გქუ-ს მიმდინარეობას და გამოსავალს, განსაკუთრებით სარკოპენია და ხანდაზმულთა ასთენია (frailty), რომლის კლინიკური მახასიათებლები აღინიშნება გქუ-ს მქონე პაციენტების 25%-ს, ხოლო 80 წლის ზევით - 75%-ს (25). რიგ ავტორთა მონაცემებით გენეტიკას, ფიზიკურ ინერტულობას, დაბერებას და ჰორმონულ ცვლილებებს მნიშვნელოვანი ადგილი ენიჭება გულის ქრონიკული უკმარისობის ფორმირებაში, თუმცა მათი როლი შესაძლოა გან-

სხვაგვარი იყოს სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში (23, 24). Q. Denfeld და თანავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო გქუ-ს მქონე 6896 პაციენტი, ხანდაზმულთა ასთენია აღენიშნებოდა 44,5%-ს (95% სი 36,2–52,8%;  $p < 0,001$ ), მაგრამ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი გულის ქრონიკულ უკმარისობასა და ასაკობრივ ასთენიას შორის არ გამოვლინდა (25).

გულის ქრონიკული უკმარისობით დაავადებულ პაციენტებში ხანდაზმულთა ასთენიის განვითარება ძირითადად უკავშირდება ანაბოლიზმისა და კატაბოლიზმის პროცესების ბალანსის დარღვევას (24). არსებობს მტკიცებულება ასთენიის სინდრომის პათოგენეზში ქრონიკული ანთების (ინტერლეიკინი-6, ინტერლეიკინი-1, პროანთებითი ციტოკინების, C-რეაქტიული ცილის, ნეოპტერინი და სხვა), იმუნური სისტემის რეგულაციის დარღვევის (ლეიკოციტები, მონოციტები, T - ლიმფოციტები), სომატოტროპული ჰორმონების, ვიტამინ-D-ს დეფიციტის, შარდმჟავას და სასქესო ჰორმონის-დიჰიდროეპიანდროსტერონის-სულფატის მონაწილეობის შესახებ (26, 27).

თანამედროვე ეტაპზე მეცნიერთა მთელი ძალისხმევა მიმართულია გქუ-ს დიაგნოსტიკის ახალი და პერსპექტიული მარკერების ძიებაზე. ძვირადღირებული კვლევის მეთოდები (დოპლერ-ექოკარდიოგრაფია, რენტგენოგრაფია, მიოკარდის ემისიური ტომოგრაფია, ერგოსპირომეტრია) ყოველთვის არ არის ინფორმაციული, განსაკუთრებით მარცხენა პარკუჭის შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციის მქონე პაციენტებში ან ასიმპტომურად მიმდინარე სისტოლური დისფუნქციის დროს. მნიშვნელოვან ასპექტს წარმოადგენს ფაქტი, რომ გქუ-ს კლინიკური გამოვლინებები არასაკმარისად სპეციფიურია, ხოლო ექოკარდიოგრაფიული კვლევით ყოველთვის არ ხერხდება დაავადების დამძიმების და/ან პროგნოზისთვის ღირებული ცვლილებების გამოვლენა.

ალტერნატიულ დიაგნოსტიკურ მიდგომას ბიომარკერების კვლევა წარმოადგენს, რომელთა შორის მნიშვნელოვანია ნატრიურეზული პეპტიდები, ხსნადი ST2 რეცეპტორი, კოპეპტინი, გალექტინი-3 და სხვა. ცალკეული ნეიროჰორმონალური მარკერის დონის მატების ან დაქვეითების შეფასება შემდგომი შესწავლის ეტაპზეა.

გქუ-ს კლინიკური სიმძიმის შეფასება, რომელიც ეფუძნება ფუნქციური კლასების ვერიფიკაციას ნიუ-იორკის კარდიოლოგთა ასოციაციის კლასიფიკაციის მიხედვით (New York Heart Association - NYHA), ხშირად არ კორელირებს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის მაჩვენებელსა და ბიოლოგიური პროგნოზული მარკერების დონესთან, როგორცაა გალექტინ-3, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი-15 და ტვინის ნატრიურეტიული პეპტიდის (NT-pro) N-ტერმინალური ფრაგმენტი (N-terminal prohormone - NT-pro) (28, 29).

B-ტიპის ნატრიურეზული პეპტიდი ფიზიოლოგიურად მოქმედებს, როგორც რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონის ანტაგონისტი, იწვევს პერიფე-

რიული ვასკულარული რეზისტენტობის შემცირებას, არტერიულ ჰიპოტენზიას, ნატრიუმის კონცენტრაციის და დიურეზის გაზრდას. პლაზმის BNP-ის მომატებული დონე ( $> 400$  ნანოგრამი/ლ ან  $> 400$  პიკოგრამი/მლ) პარკუჭების ფუნქციის დარღვევაზე ან გულის სიმპტომური უკმარისობის გამომწვევ ჰემოდინამიკურ დარღვევაზე მიუთითებს (30). BNP-ის დონის მატებას უკავშირდება მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითება, მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია, მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი და იშემია (31). მაღალი მგრძნობელობის გამო (97%) BNP და NT-proBNP-ს კონცენტრაციის განსაზღვრა ფართოდ გამოიყენება გქუ-ს დიაგნოსტიკის, პროგნოზირებისა და მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად (32).

ცილოვანი ხსნადი ST2 რეცეპტორი მიეკუთვნება ინტერლეიკინების ჯგუფს და წარმოდგენილია 2 ძირითადი ფორმით: ტრანსმემბრანული (ST2L) და ხსნადი (sST2). ტრანსმემბრანული ფორმა უკავშირდება IL-33-ს და მონაწილეობს IL-33/ST2L კომპლექსის შექმნაში, რომელსაც ახასიათებს პროტექტორული მოქმედება კარდიომიოციტების მიმართ და ფიბროზის, მიოკარდის ჰიპერტროფიის და აპოპტოზის საწინააღმდეგო ეფექტი (33, 34). ST2 რეცეპტორის ხსნადი ფორმა მოქმედებს IL-33/ST2L კომპლექსის საწინააღმდეგოდ, რაც განაპირობებს დაცვითი ეფექტების ნიველირებას, მიოკარდის ჰიპერტროფიას, ფიბროზს, პარკუჭების დილატაციას და მიოკარდის კონტრაქტილური შესაძლებლობების დაქვეითებას (34). მზარდი ინტერესი ხსნადი ST2 რეცეპტორის მიმართ განპირობებულია გქუ-ს არაკეთილსაიმედო გამოსავალის შეფასების მარკერების გამოვლენის აუცილებლობით. ნაჩვენებია, რომ ხსნადი ST2 რეცეპტორის კონცენტრაციის შესწავლა შესაძლოა გამოყენებული იქნას გქუ-ს ხანგრძლივი მონიტორინგის პროცესში. მაღალი დიაგნოსტიკური ღირებულების მიუხედავად, გასათვალისწინებელია ის ფაქტი, რომ ხსნადი ST2 რეცეპტორის დონის მატება ვლინდება მთელი რიგი ანთებითი და აუტოიმუნური დაავადებების დროს (35).

კოპეპტინი (არგინინ-ვაზოპრესინის წინამორბედი) წარმოადგენს ვაზოპრესინის სუროგატულ მარკერს სისხლში და მწვავე ენდოგენური სტრესის უფრო ნატიფ მარკერს, ვიდრე კორტიზოლი. გქუ-ს მქონე პაციენტებში კოპეპტინის პროგნოზული შესაძლებლობების შესწავლით გამოვლინდა, რომ კოპეპტინი წარმოადგენს არაკეთილსაიმედო გამოსავალის პრედიქტორს (36). Maisel A. და თანავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევაში BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure), რომელშიც მონაწილეობდა 340 პაციენტი, შესწავლილი იქნა კოპეპტინის მაღალი კონცენტრაციის მნიშვნელობა გულის მწვავე უკმარისობის დროს. დადგინდა, რომ კოპეპტინის დონე მატულობდა დაავადების ფუნქციურ კლასთან ერთად და განსაკუთრებით მაღალი იყო მეორე და მესამე ფუნქციურ კლასებში. ამავე დროს გამოვლინდა კოპეპტინის მეტი მგრძნობელობა BNP და NT-proBNP -თან შედარებით (37).

გქუ-ს დიაგნოსტიკის და პროგნოზის პერსპექტიულ ბიომარკერად განიხილება გალექტინ-3, რომელიც არაკეთილსაიმედო კლინიკური გამოსავალის მაღალი რისკის ჯგუფების სტრატეგიკაციის მიზნით, ამერიკის გულის ასოციაციის მიერ ჩართული იქნა გქუ-ს პროფილაქტიკის და მკურნალობის კლინიკურ პროტოკოლში (38). გალექტინ-3 ააქტიურებს ფიბრობლასტებს, იწვევს ფიბროზის განვითარებას, გულის რემოდელირებას და მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის პროგრესირებას, რაც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გქუ-ს პათოგენეზში (39). სადღეისოდ დაგროვილია საკმაო ინფორმაცია გალექტინ-3-ის მნიშვნელობაზე წინაგულების ფიბროზის პროგრესირებისა და გულის რემოდელირების პროცესში (29). დადგენილი იქნა, რომ გქუ-ს ეტიოლოგიის მიუხედავად, გალექტინ-3-ის ექსპრესია ძლიერდება მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებში (40, 39).

სხვადასხვა კვლევაში შესწავლილი იქნა ადრენომოდულინი, რომელიც მონაწილეობს გულის რემოდელირების პროცესში ფიბრობლასტებში კოლაგენის ინჰიბირების გზით (41), ენდოთელინ-1, რომლის კონცენტრაციის მატება გქუ-ს დროს დადასტურდა ექსპერიმენტულ და კლინიკურ კვლევებში (42), მელატონინი, რომლის კონცენტრაციის დაქვეითება გქუ-ს დროს უკავშირდება ადრენერგული სისტემების გააქტიურებას (43).

ჩატარებული კვლევების სიმრავლის მიუხედავად, გქუ-ს მაღალსპეციფიური დიაგნოსტიკური ბიომარკერის ან რამდენიმე ბიოლოგიური ინდიკატორის კომბინაციის შემუშავება კვლავ დისკუსიის საგანია, რაც ამ მიმართულებით ძიების გაგრძელების აუცილებლობას განსაზღვრავს.

## **1.2 პროტეინ ენერგეტიკული მალნუტრიციის პრობლემა კლინიკურ პრაქტიკაში**

სამედიცინო პრაქტიკაში ხშირად გამოიყენება ტერმინი „პროტეინ-ენერგეტიკული-მალნუტრიცია“ (პემ), რომელიც სრულად ასახავს დარღვევებს ენერგეტიკულ და მეტაბოლურ რგოლებში (ცილების, ცხიმების, ნახშირწყლების, ვიტამინების, მაკრო-და მიკროელემენტების მეტაბოლიზმი) და განაპირობებს არასასურველ კლინიკურ ეფექტებს. ჯანმოს მონაცემებით მალნუტრიცია მსოფლიოში აღენიშნება 462 მილიონ ადამიანს და ვარაუდობენ, რომ ამ უნივერსალური პრობლემის გადაჭრა ავადობის გლობალურ ტვირთს შეამცირებს 32%-ით (44, 45).

პირველადი, ეგზოგენური მალნუტრიცია ვითარდება იმ შემთხვევებში, როდესაც სოციალურ-ეკონომიკური ფაქტორების გამო მოსახლეობა ვერ იღებს საკვების საკმარის რაოდენობას (საკვების დაბალი ენერგეტიკული და ბიოლოგიური ღირებულება), ხოლო მეორად მალნუტრიციას იწვევს მწვავე



და ქრონიკული დაავადებები (ონკოლოგიური პათოლოგია, ჰეპატიტი, ღვიძლის ციროზი, კრონის დაავადება, წყლულოვანი კოლიტი, ცელიაკია, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება, გულის უკმარისობა, ენდოკრინული პათოლოგია და სხვა). ქრონიკული დიფუზური დაავადებების ფონზე განვითარებული მალნუტრიცია მნიშვნელოვნად აუარესებს დაავადების მიმდინარეობას და პროგნოზს, განაპირობებს ჰოსპიტალიზაციის და ლეტალობის მაღალ სიხშირეს (46).

საკვები ნივთიერებების არასაკმარისი მიწოდების, გადამუშავებისა და შეწოვის დარღვევას თან ახლავს პათოლოგიური პროცესების მთელი სპექტრი, რომელთა დასახასიათებლად გამოიყენება ტერმინები: მალნუტრიცია, მალდიგესტია, მალაბსორბცია, მალასიმილაცია და სხვა. ზოგადად მალნუტრიციას განპირობებს საკვების მიწოდების ფიზიოლოგიური ან ანატომიური დარღვევა, საკვების გადამუშავების ან შეწოვის პრობლემები, მეტაბოლური დარღვევები, ზოგიერთი დაავადების დროს მიმდინარე კატაბოლური პროცესები (47).

საწყის ეტაპებზე იფიტება გლიკოგენის და ცხიმების მარაგი, იწყება ცილების დაშლა კუნთოვან ქსოვილში, ქვეითდება ცილების (ტრანსფერინი, ცერულოპლაზმინი და სხვა) დონე სისხლში, მცირდება საერთო ცილის და ალბუმინის კონცენტრაცია. თავის მხრივ ცილების მეტაბოლიზმის დარღვევა იწვევს იმუნიტეტის დაქვეითებას, იმუნოგლობულინების სინთეზის და ანტიოქსიდანტური აქტივობის შეცვლას, ტრანსპორტული ცილების სეკრეციის შემცირებას, უჯრედული მემბრანების დაზიანებას და ენერჯის უჯრედშიდა დეფიციტს (25).

კვების დეფიციტთან დაკავშირებული სტრესი განაპირობებს კორტიზოლის რაოდენობის მკვეთრ ზრდას, რაც ინსულინის შემცირების პირობებში ცვლის კორტიზოლი/ინსულინის თანაფარდობას. ფერმენტების აქტივობის დაქვეითებას უკავშირდება ინსულინის და ინსულინისმსგავსი ზრდის ფაქტორის სეკრეციის და ინსულინრეზისტენტობის შემცირება, ფიბრინოგენის სისხლის შედედების ფაქტორების სინთეზის დარღვევა. ყოველივე აღნიშნული აძლიერებს კატაბოლურ პროცესებს, რომლის დროსაც განვითარებული მორფო-ფუნქციური ცვლილებები აისახება ყველა ორგანოსა და სისტემაზე (48).

2020 წელს ჩატარდა ობსერვაციული კვლევა, რომელშიც ავტორების მიერ, 22 პროსპექტული კვლევის შედეგების საფუძველზე შესწავლილი იქნა პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის პოტენციური დეტერმინანტები. დადგინდა, რომ პემ-თან სარწმუნო კორელაციაში იყო ფიზიკური აქტივობის დაქვეითება, ასთენია, მოდუნება, ზოგადი მდგომარეობის გაუარესება და ჰოსპიტალიზაცია. ავტორების მიერ გამოთქმული იქნა მოსაზრება, რომ პემ წარმოადგენს

მრავალფაქტორულ პრობლემას, რომლის განვითარებაში მონაწილეობენ სხვადასხვა დომენები (49, 50).

რიგ შრომებში შესწავლილი იქნა კავშირი მალნუტრიციის გამომწვევ ფაქტორებს, კუნთების მასასა და ორგანიზმის ფიზიკურ შესაძლებლობებს შორის. დადგინდა, რომ სხეულის მასის დეფიციტის პრევენცია და მაღალხარისხოვანი ცილის საკმარისი რაოდენობა მნიშვნელოვანია კუნთოვანი მასის შესანარჩუნებლად და კუნთოვანი პროტეინის სინთეზის ოპტიმალური სტიმულირებისათვის (51, 52, 53).

ნუტრიციული დეფიციტის დროს, ორგანიზმში ირთვება კომპენსაციის მექანიზმები, რომლებიც პლასტიკური და ენერგეტიკული რესურსების გადანაწილების გზით, მიმართულია სასიცოცხლო მნიშვნელობის მქონე ფუნქციების შენარჩუნებაზე; რამაც შესძლოა:

- შეამციროს გულის განდევნის ფრაქცია და მიოკარდის კუმშვითი შესაძლებლობა, შესაძლოა განვითარდეს გულის ატროფია და ინტერსტიციური შეშუპება;
- გამოიწვიოს სასუნთქი კუნთების სისუსტე და ატროფია, რაც იწვევს სუნთქვის დარღვევას და პროგრესირებად ქოშინს;
- გამოიწვიოს საჭმლისმომნელებელი სისტემის დაზიანება წვრილი ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ატროფიით, რაც იწვევს მალაბსორბციის სინდრომს;
- შეამციროს T- და B - ლიმფოციტების რაოდენობა და ფუნქციური შესაძლებლობები;
- „დააზარალოს“ ჰიპოთალამურ-ჰიპოფიზარული სისტემა (51, 50).

ამასთან მნიშვნელოვანია, რომ მალნუტრიციის მიმართ ადაპტაცია ხორციელდება ანაბოლური ჰორმონების (ინსულინის) შემცირების და კატაბოლური ჰორმონების (სომატოტროპინი, გლუკაგონი, ადრენალინი, სომატოტროპინი) მეშვეობით. ღვიძლი უზრუნველყოფს გლუკოზის 75%-ს სინთეზს გლიკოგენის დაშლის ხარჯზე. იზრდება გლუკონეოგენეზის, ლიპოლიზის და კეტოგენეზის დონე. სისხლში იზრდება ამინომჟავების კონცენტრაცია (ვალინი, ლეიცინი, იზოლეიცინი), რაც ხელს უწყობს ვისცერალური ორგანოებში ცილების მარაგის შენარჩუნებას. იქმნება მარაგის ინსულინდამოკიდებული ქსოვილების მხარეს გადანაწილების მეტაბოლური ვითარება. დეკომპენსაციის პერიოდში ძლიერდება ვისცერალური ცილების დაშლა, რაც არღვევს ორგანოების ფუნქციას. შრატის და ღვიძლის ცილების სინთეზის შემცირება აქვეითებს მოცირკულირე ცილების რაოდენობას. განსაკუთრებით ზიანდება ცხიმების და ნახშირწყლების დეპო ორგანოები (54).

ამგვარად, მალნუტრიციის სინდრომი იწვევს სერიოზულ დარღვევებს ნივთიერებათა ცვლაში, იმუნური დაცვის დაქვეითებას და ენდოკრინულ დისფუნქციას. სხვადასხვა მონაცემებით, გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში მალნუტრიცია აღენიშნება 60-69%-ს, ხოლო მისი უკიდურესი ხარისხი - გულის კახექსია - 6-16%-ს. გქუ-ს დროს მალნუტრიციის განვითარების ძირითადი მიზეზებია საკვების არასაკმარისი რაოდენობით მიღება (ანორექსია), ცენტრალური გენეზის ღებინება, მედიკამენტური მკურნალობის გვერდითი ეფექტები, ნაწლავის შეშუპებით გამოწვეული მალაბსორბცია, სისტემური ანთება და ციტოკინების ჭარბი რაოდენობა, ჰიპერმეტაბოლიზმი (49, 55, 56).

მრავალრიცხოვანი კვლევა ადასტურებს, რომ გქუ-ით დაავადებულ პაციენტებში მალნუტრიცია იწვევს ზოგადი მდგომარეობის გაუარესებას (საერთო სისუსტე, ასთენია, მოდუნება) და არაკეთილსაიმედო პროგნოზს. რიგ შემთხვევაში, გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში მალნუტრიცია პროგრესირებს მკაფიო „გულის კახექსიამდე“, რომელსაც ახასიათებს ცილოვან-კალორიული დეფიციტი, კუნთების გამოფიტვა და პერიფერიული შეშუპებები (57, 58).

რიგ კვლევაში კვების დეფიციტის შესაფასებლად რეკომენდებულია ანთროპომეტრული (სმი, მხრის შუა ნაწილის, წვივის და სამთავიანი კუნთის გარშემოწერილობა) და ბიოქიმიური მაჩვენებლების გამოყენება (59). ლიტერატურული მონაცემებით გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის იდეალური აღმოჩნდა სხეულის მასის ინდექსის მერყეობა 27-29-ის ფარგლებში, დიაპაზონის ცვლილება ორივე მხარეს მკვეთრად ზრდიდა ლეტალობას (60, 61).

ბიოქიმიური მაჩვენებლებს შორის ყველაზე ინფორმაციული აღმოჩნდა შრატის ალბუმინი (62). ნაჩვენებია, რომ მისი დონე კორელირებს ავადობის მატებასთან და გამოსავლთან, რის გამოც ალბუმინი რჩება მთავარ ლაბორატორიულ ტესტად კვების სტატუსის შეფასების დროს (63, 62). პრეალბუმინი კვების სწრაფი ცვლილებების უფრო მგრძობიარე მაჩვენებელია, ვიდრე ალბუმინი და გამოიყენება ორგანიზმის საერთო ცილოვანი სტატუსის შესაფასებლად.

კვების სტატუსის შესაფასებლად შემოთავაზებულია მრავალი ლაბორატორიული მაჩვენებელი, მაგრამ კლინიკურ პრაქტიკაში უფრო ხშირად განისაზღვრება სისხლის საერთო ცილა, ალბუმინი, პრეალბუმინი, გლუკოზა, ტრანსფერინი, ლიმფოციტები, საერთო ქოლესტერინი, კალიუმი, ნატრიუმი, კრეატინინი შარდში, შარდოვანა, რომელთა გრადაციები შეესაბამება მალნუტრიციის ხარისხს. დამატებით შესაფასებელ პარამეტრებს მიეკუთვნება ტრანსფერინი, ლაქტატი, ტრიგლიცერიდები, მაგნიუმი, კალციუმი, ფოსფორი, კრეატინინი, კრეატინინ-სიგრძის ინდექსი (64).

კლინიკურ პრაქტიკაში აქტიურად გამოიყენება ინტეგრალური შეფასების სისტემები. ერთ-ერთ ყველაზე მარტივ და ამავე დროს საკმარისად ობიექტურ შეფასების სკალას გარკვეულ პოპულაციაში წარმოადგენს გერიატრიული ნუტრიციული რისკის ინდექსი - GNRI, რომელიც გამოითვლება ფორმულით:

$$\text{GNRI} = 14.89 \times \text{ალბუმინი (გ/დლ)} + 41.7 + (\text{წონა/იდეალურ წონაზე}).$$

GNRI > 98 ფასდება, როგორც ნორმალური მაჩვენებელი,  $92 \leq \text{GNRI} < 98$  - როგორც მალნუტრიციის დაბალი რისკი,  $82 \leq \text{GNRI} < 91$  - მალნუტრიციის საშუალო რისკი, ხოლო  $\text{GNRI} < 82$  - მალნუტრიციის მაღალი რისკი (65, 66). ზოგიერთი ავტორის მონაცემებით გულის ქრონიკული უკმარისობის და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითების მქონე გერიატრიულ პაციენტებში GNRI წარმოადგენს სიცოცხლის ხანგრძლივობის დამოუკიდებელ პრედიქტორს. კლინიკურ/ლაბორატორიულ მოდელთან ერთად GNRI განიხილება, როგორც მნიშვნელოვანი პროგნოზული ინფორმაციის მქონე დამატებითი კრიტერიუმი (56).

„ოქროს სტანდარტის“ არარსებობის გამო, მალნუტრიციის შესაფასებლად შემუშავებული იქნა რამდენიმე სკრინინგული მეთოდი (MEREC, HH, NRS, MST, MNA tool, SGA, URS). NRS გამოიყენება კვების სტატუსის შესაფასებლად ჰოსპიტალურ სექტორში, SGA - ქირურგიულ განყოფილებებში, ხოლო MST - მწვავე მდგომარეობების დროს. ბოლო წლებში მეტი პოპულარობით სარგებლობს MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), რომელიც სხვა მეთოდებთან შედარებით ხასიათდება რიგი უპირატესობებით: სიმარტივე, პროგნოზული ღირებულება, ჰოსპიტალიზაციის და გაწერის ხანგრძლივობის განსაზღვრა, ლეტალობის რისკის პროგნოზი (67, 68).

ლიტერატურული მონაცემების განზოგადების დროს ყურადღებას იპყრობს ფაქტი, რომ ნუტრიციული უკმარისობის შესაფასებლად სადღეისოდ გამოიყენება სხვადასხვა სისტემა, ამასთან, ზოგჯერ იზოლირებულად სმი ან შრატის ალბუმინი, რაც ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში დაკავშირებულია ექიმის შესაძლებლობებსა და მოთხოვნილებებთან (69, 70).

ბოლო წლებში, დაავადებათა პროგნოზირების დარგში ჩატარებული კვლევების შედეგად შემუშავებული იქნა ნუტრიციული რისკის პროგნოზული ინდექსები (71, 72). პროგნოზულ ინდექსებს მიეკუთვნება: ნუტრიციული უკმარისობის ინდექსი, ჰიპოტროფიის პროგნოზული ინდექსი, პროგნოზული ნუტრიციული ინდექსი და სხვა (71, 73).

პროგნოზული ნუტრიციული ინდექსის მნიშვნელობა შესწავლილი იქნა მთელი რიგი დაავადებების, მათ შორის ონკოლოგიური პათოლოგიის, თირკმლების და საჭმლის მომნელებელი სისტემის მრავალი დაავადების, ქირურგიული ჩარევების და გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს (74, 75, 76, 77, 78, 79).

მოწოდებულია ნუტრიციული სტატუსის კონტროლის მეთოდი (CONUT), რომელიც საშუალებას იძლევა ლაბორატორიული მონაცემების საფუძველზე (შრატის ალბუმინი, ქოლესტერინის საერთო დონე, ლიმფოციტების საერთო (აბსოლუტური რაოდენობა/მმ3) ყოველდღიურად შეფასდეს სტაციონარული პაციენტების კვების სტატუსი (80). ითვლება, რომ CONUT წარმოადგენს ეფექტურ ინსტრუმენტს სტაციონარის პირობებში მალნუტრიციის დროული გამოვლენის და მუდმივი კონტროლის განხორციელებისთვის (81, 82). გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე ამბულატორიული პაციენტების შესწავლის საფუძველზე დადგინდა, რომ CONUT-ის მაღალი მაჩვენებელი ატარებდა პროგნოზულ დატვირთვას, განსაკუთრებით მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითების შემთხვევებში. ამასთან, ავტორთა უმრავლესობა თვლის, რომ მხოლოდ ერთი ინდიკატორის გამოყენება არ არის საკმარისი ადექვატური პროგნოზული ინფორმაციის მისაღებად და მიზანშეწონილია სამივე კვებითი ინდექსის (CONUT, PNI, GNRI) გამოყენება, ვინაიდან სამივე ინდექსი ერთის მხრივ მოიცავს ხელმისაწვდომ მარკერებს (შრატის ალბუმინი, ლიმფოციტების საერთო რაოდენობა, შრატის ცილის საერთო რაოდენობა და სხვა), ხოლო მეორეს მხრივ წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ინდიკატორს გქუ-ის მქონე პაციენტებში (83, 84). აღნიშნული მოსაზრება დადასტურდა Narumi T. და თანაავტორების მიერ ჩატარებულ კვლევაში, სადაც ნუტრიციული სტატუსის შესასწავლად გამოყენებული იქნა CONUT, PNI და GNRI ინდექსები. კვლევის შედეგებმა აჩვენა მკაფიო კავშირი კვების დეფიციტსა და გულის ქრონიკული უკმარისობის სიმძიმეს შორის. კვების სტატუსი ასახავდა პაციენტების ზოგად მდგომარეობას, ფიზიკური მდგომარეობის ჩათვლით, ცილოვან ცვლას და იმუნოკომპეტენტურობას (77).

Takikawa-ს მონაცემებით გქუ-ს გართულებები, პროგრესირებადი მიმდინარეობა, განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციის აუცილებლობა მატულობს ნუტრიციული სტატუსის გაუარესებასთან ერთად (85). დადგენილი იქნა კავშირი ცალკეულ ინდექსსა და გქუ-ს არაკეთილსაიმედო გამოსავალს შორის, რომლის მაღალი რისკი უფრო მეტად დაკავშირებული იყო CONUT-ის მონაცემთან, ვიდრე PNI და GNRI ინდექსებთან (86, 87, 88, 89).

თანამედროვე ლიტერატურული წყაროების მიმოხილვა აჩვენებს, რომ გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს მალნუტრიციის არსებობა ახანგრძლივებს ჰოსპიტალიზაციის ვადას, ართულებს დაავადების მიმდინარეობას და პროგნოზს, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში; ამასთან, მნიშვნელოვანია ნუტრიციული სტატუსის შეფასების ინფორმაციული, ხელმისაწვდომი და მაღალი პრედიქტული ღირებულების მქონე მეთოდების გამოყენება, რაც ექიმს ნუტრიციული დეფიციტის დროული კორექციის განხორციელების საშუალებას მისცემს.

### 1.3 პროანთებითი ციტოკინების მნიშვნელობა გულის ქრონიკული უკმარისობის ფორმირებაში და მის პროგრესირებაში

გულის ქრონიკული უკმარისობა წარმოადგენს რთულ კლინიკურ სინდრომს მულტიფაქტორული პათოგენეზით, რომელიც ფორმირდება მიოკარდის დაზიანების შედეგად და იწვევს მარცხენა პარკუჭის პროგრესირებად სისტოლურ ან დიასტოლურ დისფუნქციას, დისბალანსს ორგანიზმის ჰემოდინამიურ მოთხოვნილებებსა და გულის შესაძლებლობებს შორის, ნეიროჰუმორალური სისტემების ქრონიკულ ჰიპერაქტიურობას (90).

მიუხედავად იმისა, რომ ნეიროენდოკრინული კონცეფცია წარმოადგენს წამყვან რგოლს გქუ-ს პათოგენეზში, შემადგენელი კომპონენტების ჭეშმარიტი დიაგნოსტიკური ღირებულება საბოლოოდ დადგენილი არ არის. რიგ კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ნორადრენალინის, რენინის, ანგიოტენზინ II-ის, ალდოსტერონის, ენდოთელინ 1-ის და ადრენომოდულინის დონე მკაფიოდ კორელირებს გქუ-ს სიმძიმესა და პროგნოზთან, მაგრამ ხშირად ნეიროჰორმონების კონცენტრაცია არ შეესაბამება დაავადების სიმძიმეს. გარდა ამისა, ნეიროჰორმონების შემცველობა იცვლება შარდმდენი პრეპარატების, ვაზოდილატატორების, აგგ-ინჰიბიტორების და ბეტაბლოკატორების ზემოქმედების შედეგად, რაც ქმნის პრობლემებს ლაბორატორიული მონაცემების ინტერპრეტაციის დროს და ზღუდავს მათ დიაგნოსტიკურ ღირებულებას.

ორგანიზმის იმუნური დაცვა მუშაობს არა მარტო ინფექციური აგრესიის დროს, არამედ ნებისმიერი სტრესული ზემოქმედების შემთხვევებში (მიოკარდის იშემია, ჰემოდინამიური დატვირთვა, ინტოქსიკაცია და სხვა) ანუ იმ ფაქტორებზე, რომლების გქუ-ს განვითარების მიზეზს წარმოადგენენ. სადღეისოდ დადგენილია იმუნური სისტემის რამდენიმე ურთიერთდაკავშირებული კომპონენტი, რომლებიც სავარაუდოდ მონაწილეობენ გქუ-ს პათოგენეზში. მათ შორის განიხილება პროანთებითი ციტოკინები, ადჰეზიის მოლეკულები, აუტოანტისხეულები, აზოტის ოქსიდი, ენდოთელინები და სხვა. ბოლო წლებში გქუ-ს იმუნოლოგიურ კვლევებში დიდი ყურადღება ექცევა ქემოკინებს და სხვა მოლეკულურ ნაერთებს (ნეოპტერინი, შოკის ცილები, ოქსიდაციური სტრესის კომპონენტები), რომელთა როლი გქუ-ს ფორმირებაში ბოლომდე შესწავლილი არ არის (91, 92).

უკანასკნელ წლებში ჩატარებული კვლევების შედეგად ცხადი გახდა, რომ გქუ-ს დროს ნეიროჰუმორალური სისტემების გააქტიურების მექანიზმები გაცილებით უფრო რთულია, განსაკუთრებით მას შემდეგ, რაც გქუ-ს მქონე პაციენტების სისხლში, დაავადების ეტიოლოგიის მიუხედავად, აღმოჩენილი იქნა პროანთებითი ციტოკინების-სიმსივნის ნეკროზის ალფა ფაქტორის (TNF- $\alpha$ ), ინტერლეიკინი-1-ის (IL-1), ინტერლეიკინი-6-ის (IL-6), ბირთვული ტრანსკრიპციული ფაქტორის კონცენტრაციის მატება (93, 92, 94).

თანამედროვე კარდიოლოგიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ამოცანას გქუ-ს პათოგენეზში ციტოკინების როლის დადგენა წარმოადგენს. მოწოდებული იქნა გქუ-ს პროგრესირების ახალი კონცეფცია, რომელსაც საფუძვლად უდევს წარმოდგენა სისტემური ანთების, როგორც დაავადების არაკეთილსაიმედო მიმდინარეობის და მაღალი კარდიოვასკულარული რისკის პრედიქტორის შესახებ (72, 95). კონცეფციის თანახმად, მაკროფაგების და მონოციტების არასპეციფიური გააქტიურება წარმოადგენს პროანთებითი ციტოკინების (სიმსივნის ნეკროზის ალფა ფაქტორი, IL-1, IL-6) სინთეზის ინდუქტორს, რომლებიც აქტიურად მონაწილეობენ მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის ფორმირებაში (96, 97).

ლოკალურად ჰორმონების სინთეზის მატება იწვევს პროანთებითი ციტოკინების და პროტონკოგენების გააქტიურებას, რაც განაპირობებს კარდიომიოციტების ჰიპერტროფიას, მათი მემბრანების დაზიანებას, არტერიოლების დილატაციას, კარდიომიოციტების აპოპტოზის გაძლიერებას და მიოკარდის უჯრედგარეშე კოლაგენური მატრიქსის ჭარბ განვითარებას (98).

პროანთებითი ციტოკინები წარმოადგენენ ბიოლოგიურად აქტიური ცილების მნიშვნელოვან და კარგად შესწავლილ კლასს, რომლებიც ავლენენ იმუნურ და/ან ანთებით მოქმედებას და დაკავშირებული არიან გულის უკმარისობასთან (99). ციტოკინების დანიშნულებაა უჯრედული ელემენტების პროლიფერაციის, დიფერენცირების, აპოპტოზის და ფუნქციური აქტივობის პროცესების კონტროლი იმუნურ და სხვა სისტემებში. ციტოკინების სინთეზი და სეკრეცია ხორციელდება ცილოვანი და პოლიპეპტიდური უჯრედებიდან. დაუყოვნებელ რეაქციებს განაპირობებენ ლეიკოტრიანები, რაც ვლინდება ეოზინოფილური ინფილტრაციის და ანთების სახით. აღწერილია 300-მდე მოლეკულა, რომლებიც კლასიფიცირდება როგორც ციტოკინი. მათ შორის გამოყოფენ ინტერლეიკინებს, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორს და ჰემოკინებს. ამჟამად გამოყოფილია პროანთებითი ციტოკინების ორი კლასი, რომლებიც მონაწილეობენ გქუ-ს განვითარებაში: ვაზოკონსტრიქტორული ციტოკინები (ენდოთელინ-1, დიდი ენდოთელინი) და ვაზოდეპრესორული პროანთებითი ციტოკინები, რომელთაც მიეკუთვნება TNF- $\alpha$ , IL -1, IL-6 და IL-8 (100, 101, 94).

ჰორმონებისგან განსხვავებით, რომელთაც გააჩნიათ ორგანიზმის ნებისმიერ წერტილში ტრანსპორტირების უნარი, ციტოკინები მოქმედებენ მხოლოდ მათი ფორმირების ზონაში. ციტოკინების აქტიურობა აჭარბებს ისეთ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს, როგორცაა ჰისტამინი, სეროტონინი, ჰეპარინი, მაგრამ მათი მოქმედების არეალი შემოიფარგლება გვერდით განლაგებული უჯრედებით (პარაკრინული ეფექტი) ან უშუალოდ იმ უჯრედებით, სადაც მოხდა მათი წარმოქმნა (აუტოკრინული ეფექტი). მხოლოდ ზოგიერთ

ციტოკინს (TNF- $\alpha$ , IL-1) აქვს ზოგადი და წარმოქმნის ადგილიდან მოშორებულ ზონებზე ზემოქმედების უნარი (102).

ციტოკინების მოქმედება ხორციელდება მაღალსპეციფიური უჯრედული რეცეპტორების საშუალებით და მოიცავს უჯრედების ფუნქციების გააქტიურებას ან ინჰიბირებას. ამავ დროს, თითოეულ ციტოკინს გააჩნია სხვა ციტოკინთან მიმართებაში ჯვარედინი, სინერგიული და მაინჰიბირებელი მოქმედების უნარი, რაც უზრუნველყოფს იმუნური რეაქციების ოპტიმალურ განვითარებას ე.წ. „ციტოკინური ქსელის“ ფარგლებში. უკანასკნელი განიხილება, როგორც თვითრეგულირებადი სისტემა, რომლის ფუნქციონირებაში ციტოკინებთან ერთად მონაწილეობენ სხვა მოლეკულებიც, მათ შორის ციტოკინური რეცეპტორების ანტაგონისტები, ანტისხეულები, ინჰიბიტორული ცილები და სხვა. ფუნქციური აქტივობის მიხედვით პირობითად გამოყოფილია ციტოკინების 5 ძირითადი ჯგუფი: ჰემოპოეტური, იმუნომასტიმულირებელი, პროანთებითი, იმუნოსუპრესორული და ანთების საწინააღმდეგო (103).

გქუ-ს ფორმირებისთვის ყველაზე მეტად მნიშვნელოვანია პროანთებითი ციტოკინების გახანგრძლივებული ეფექტები, რაც ვლინდება მიოკარდის ექსტრაცელულარული კოლაგენური მატრიქსის თანდათანობითი დაზიანებით, პარკუჭების დილატაციით, კარდიომიოციტების ჰიპერტროფიით და გულის რემოდელირებით (104, 105). ქსოვილოვანი ნეიროჰორმონების ქრონიკულ გააქტიურებას თან ახლავს მარცხენა პარკუჭის სისტოლური და დიასტოლური დისფუნქციის პროგრესირებადი განვითარება, რაც კარდიომიოციტების ციტოკინ-ინდუცირებულ აპოპტოზთან ერთად განაპირობებს გქუ-ს ფორმირებას (106, 107).

გქუ-ს დროს ანთებითი ციტოკინების დონის მომატების მექანიზმები ბოლომდე დადგენილი არ არის. არსებობს რამდენიმე ჰიპოთეზა (108). ავტორთა რიგი, ციტოკინების დონის მატებას სისხლის პლაზმაში მაკროფაგების და მონოციტების არასპეციფიურ გააქტიურებას უკავშირებს, რაც განპირობებულია მიკროცირკულაციის დარღვევით, ქსოვილოვანი ჰიპოქსიით და თავისუფალი რადიკალების სიჭარბით. პროანთებითი ციტოკინების მომატებული კონცენტრაცია თავის მხრივ არღვევს პერიფერიული სისხლძარღვების ენდოთელდამოკიდებული რელაქსაციის მექანიზმს და კიდევ უფრო აძლიერებს ქსოვილოვან ჰიპოქსიას და ზეჟანგვით პროცესებს (109, 110).

მარცხენა პარკუჭის მძიმე დისფუნქციის შემთხვევებში, იმუნური პროცესების გააქტიურება შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ნაწლავებში მიკროორგანიზმების მიერ ენდოტოქსინების გაძლიერებულ პროდუქციასა და შეწოვასთან. მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითების დროს, ნაწლავებში ხდება ვენური შეგუბება, რაც იწვევს ბაქტერიების და მათი ტოქ-



სინების შეღწევადობის გაძლიერებას, რომლებიც ხვდებიან რა სისხლში, ურთიერთქმედებენ იმუნოკომპეტენტური უჯრედების CD-14 რეცეპტორებთან და წარმოადგენენ გამშვებ მექანიზმს ციტოკინების სინთეზის გაძლიერებისთვის (111). ციტოკინების დონის მატება მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური დისფუნქციის დროს წარმოადგენს ციტოკინების დისრეგულაციის და იმ მედიატორების გააქტიურების შედეგს, რომლებიც მონაწილეობენ მიოკარდის ფიბროზის პროცესში (97). უკანასკნელ ათწლეულში ჩატარებული კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ გქუ-ს განვითარების ერთ-ერთ კვანძოვან მექანიზმს ქრონიკული ანთებითი რეაქცია წარმოადგენს. ტრიგერების სახით გვევლინება გულ-სისხლძარღვოვანი რისკის კლასიკური ფაქტორები დაჯგუფებული მეტაბოლური სინდრომის ან სხვა სისტემური დაავადებების სახით, რომელთაც გააჩნიათ ანთებითი სუბსტრატი. მაგ. ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება. ტრიგერებმა შესაძლოა გამოიწვიონ მიოკარდის აპოპტოზი, შეამცირონ პარკუჭის კედლის ელასტიურობა და გააძლიერონ ციტოკინების გამონთავისფლება (112). ხანგრძლივი უჯრედული ჰიპოქსემია, ნეიროენდოკრინული და ვეგეტატიური ნერვული სისტემის დისფუნქცია ციტოკინების ჭარბ კონცენტრაციას უკავშირდება (113, 114).

ციტოკინების სისხლძარღვოვან ეფექტებში არსებული ინდივიდუალური განსხვავებების მიუხედავად, ციტოკინების ერთიანი ფუნქციური კომპლექსი (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 და IL-8) ქმნის ურთიერთდამოკიდებულ ციტოკინური ქსელს, რომელიც აქტიურად მონაწილეობს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიის პროგრესირებაში (96, 115, 116).

პათოგენეზური მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უდევს მიოკარდის ციტოკინ-ინდუცირებული პათოლოგიის ფორმირებას საკმაოდ განსხვავებულია.

ასევე, არც ერთი ჰიპოთეზა სრულად არ ასახავს გქუ-ს დროს ციტოკინების კონცენტრაციის მატების მიზეზებს და მექანიზმებს. ამასთან, კვლევათა უმრავლესობის შედეგები პროანთებითი ციტოკინების ექსპრესიას ანიჭებს პირველწყაროს როლს გქუ-ს განვითარებასა და პროგრესირებაში.

მრავალრიცხოვან კვლევათა შედეგების მოხედვით, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17 წარმოადგენენ ძირითად პროანთებით ციტოკინებს, რომლებიც ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს მთელი რიგი იმუნო-გაშუალეებული ანთებითი დაავადებების ფორმირებაში (72). IL-6-ს და TNF- $\alpha$ -ს ყველაზე ადრე დაუდგინდათ ნეგატიური ზემოქმედება სისხლძარღვთა ენდოთელიუმსა და მიოციტებზე, სადაც ისინი აძლიერებენ აპოპტოზს, იწვევენ ჰიპერტროფიას და დილატაციას (72).

IL-6 განიხილება როგორც ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პროანთებითი მედიატორი, რომელიც ასრულებს ცენტრალურ როლს გქუ-ს ინიციაციასა და

პროგრესირებაში (117). წარმოადგენს რა პოლიფუნქციურ ციტოკინს, რომელიც პროდუცირდება ფიბრობლასტებით, მაკროფაგებით და სხვა უჯრედებით, IL-6-ის ბიოლოგიური მოქმედების სპექტრი ახლოა IL-1 და TNF- $\alpha$ -თან. IL-6 მონაწილეობს ანთების განვითარებაში, იმუნურ რეაქციებში, სისხლწარმოქმნის პროცესების რეგულაციაში, სისტემათა შორის ურთიერთქმედებაში და წარმოადგენს ზრდის ფაქტორს პლაზმური უჯრედებისთვის (118). IL-6-ს გააჩნია აგრეთვე ბიოლოგიური აქტივობის ფართო სპექტრი და სხვადასხვა ტიპის უჯრედებზე ზემოქმედების უნარი. ციტოკინის სპეციფიური აქტივობა დაკავშირებულია სამიზნე გენების გააქტიურებასთან, რომლებიც მონაწილეობენ უჯრედების დიფერენცირების, სიცოცხლისუნარიანობის, აპოპტოზის და პროლიფერაციის პროცესებში (119, 101).

17 პროსპექტული ეპიდემიოლოგიური კვლევის მეტანალიზის მონაცემებით, სადაც შეჯამებული იქნა IL-6-ის მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გართულებებზე სხვადასხვა პოპულაციურ კოჰორტებში, ნაჩვენებია გქუ-ს და გიდ-ის განვითარების რისკის მატება, როგორც IL-6-ის ბაზალური კონცენტრაციის მატების, ისე მისი ჰიპერპროდუქციის დროს, რისკის ტრადიციული ფაქტორების გათვალისწინებით (117, 120).

მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური დისფუნქცია, გქუ-ს ადრეული ნიშანი, ასევე ასოცირდება IL-6-ის და TNF- $\alpha$ -ს ჰიპერპროდუქციასთან, რაც ადასტურებს სუბკლინიკური ანთების მნიშვნელობას გულის რემოდელირების პროცესში (96). ექსპერიმენტულ კვლევათა შედეგებით, IL-6-ის ინფუზია იწვევს მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიას და კოლაგენის მოცულობითი ფრაქციის გაზრდას. სავარაუდოა, რომ IL-6-თან დაკავშირებულია გულის დაზიანების მომატება და კარდიომიოციტების ჰიპოქსიური სტრესი (121).

M. Mocan-ის და თანაავტორების კვლევით დადგინდა, რომ IL-6 წარმოადგენს მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დისფუნქციის დამოუკიდებელ პროგნოზულ მარკერს მეტაბოლური სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში (122). უფრო მეტიც, IL-6-ის მატება კორელირებს გქუ-ს სიმძიმესთან და ლეტალობის პროგნოზირების საშუალებას იძლევა ერთი წლის განმავლობაში (123).

ანთებითი ციტოკინები მნიშვნელოვანია, როგორც გულ-სისხლძარღვთა სისტემის პათოლოგიის სამეცნიერო კვლევისთვის, ისე პრაქტიკოსი ექიმებისთვის. რიგ კვლევებში ნაჩვენებია გქუ-თ დაავადებულ პაციენტებში IL-6-ის კონცენტრაციის, როგორც მოცირკულირე, ისე გულშიდა დონეების მატება, რაც კიდევ უფრო აძლიერებს მიოკარდის დაზიანებას და დისფუნქციის პროგრესირებას. უფრო მეტიც, კარდიომიპათიის და მიოკარდიტის დროს გქუ-ს ფორმირების ძირითად მიზეზად IL-6-ის მოცირკულირე კონცენტრაცია სახელდება (105, 124).

ცნობილია, რომ IL-6-ს გააჩნია, როგორც პროანთებითი, ისე ანთების სა-

წინააღმდეგო მოქმედება (125). მეტაანალიზში შესწავლილი იქნა IL-6-ის რეცეპტორის (Asp358Ala) ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი, რომლის მტარებლებშიც გულის იშემიური დაავადების რისკი შემცირებული იყო 3,4%-ით (119). IL-6-ის დონე ასაკთან ერთად მატულობს და მონაწილეობს გქუ-ს თანმხლებ დაავადებათა პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებში, როგორცაა ქრონიკული ანემია, თირკმლის უკმარისობა და წინაგულოვანი ფიბრილაცია (98, 126, 127). სხვა კვლევათა მონაცემებით, გქუ-ს გაუარესება დაკავშირებული იყო CG SNP 174G გენოტიპთან და IL-6-ს მოციკულირე დონესთან. მთელრიგ კოჰორტულ კვლევებში აღწერილია მკაფიო კავშირი IL-6-სა და გულის ქრონიკულ უკმარისობას შორის (128, 129, 130, 106).

გქუ-სთან მიმართებაში გარკვეული ინტერესის საგანს წარმოადგენს მკურნალობაში ფარმაკოლოგიური აგენტების (ტოცილიზუმაბი, სარილუმაბი, სილტუკსუმაბი) ჩართვა, რომლებიც წარმატებით გამოიყენება აუტოიმუნური დაავადებების დროს (100). ანტიციტოკინური თერაპიის შემუშავების მიმართულებით გრძელდება, როგორც ექსპერიმენტული, ისე კლინიკური კვლევები.

ქრონიკული ანთება წარმოადგენს გულის ქრონიკულ უკმარისობის დროს განვითარებული კახექსიის და მალნუტრიციის არასაკმარისად შესწავლილ ასპექტს (109). სადღეისოდ დადასტურებულია გქუ-ს დროს განვითარებული მალნუტრიციის კავშირი სიმსივნის ნეკროზის ალფა ფაქტორის დონის მკვეთრ მატებასთან, ისევე როგორც სხვა ეტიოლოგიის (სიმსივნე, ინფექცია, თირკმლის უკმარისობა ან სისხლძარღვოვანი დაავადება) კახექსიის შემთხვევებში. TNF- $\alpha$ -ს მოქმედება მალნუტრიციის ხარისხზე გაშუალებულია ენდოთელიუმზე ან აპოპტოზის კონტროლზე ზემოქმედებით. გქუ-ს დროს, ქრონიკული ანთება შესაძლოა განპირობებული იყოს ნაწლავის კედლის შეშუპებით და შეგუბებითი მოვლენებით, რასაც თან ახლავს ბაქტერიული ან ენდოტოქსინის ტრანსლოკაცია. თავის მხრივ, ანთებას უკავშირდება კახექსია და ჰიპოალბუმინემია (131). არ არის გამორიცხული, რომ სხეულის მასის დაქვეითებას განაპირობებს TNF- $\alpha$ -ს მაღალი კონცენტრაციით განპირობებული კატაბოლური მდგომარეობა და კორტიზოლ/დეჰიდროანდროსტერონის ბალანსის დარღვევა (132).

მალნუტრიცია და ანთება წარმოადგენენ ლეტალობის მომატების ძლიერ პრედიქტორებს გქუ-ით დაავადებულ პაციენტებში. აღნიშნულიდან გამომდინარე ანტიოქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო ჩარევები, შესაძლოა უფრო ეფექტური აღმოჩნდეს, ვიდრე „უბრალოდ“ ცილებით და ენერგიით უზუნველყოფა.

ამრიგად, პროანთებითი ციტოკინები წარმოადგენენ გულის ქრონიკული უკმარისობის არაკეთილსაიმედო გამოსავალის და ლეტალობის პრედიქტო-

რული მნიშვნელობის მქონე მარკერებს. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია ციტოკინების შესაძლო ასოციაციის დადგენა დაავადების პათოფიზიოლოგიისა და მალნუტრიციის ჭრილში, რაც უზრუნველყოფს ეფექტური მკურნალობის ხელშეწყობას და ავადობის ტვირთის შემცირებას.

## თავი მეორე

### კვლევის დიზაინი

#### პაციენტები და მონაცემთა შეგროვება

ჩატარებული კვლევა იყო პროსპექტული და ობსერვაციული, რომელშიც ჯამში ჩართული იქნა 96 კვლევის ამოცანის შესაბამისი პაციენტი და 34 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი. პაციენტთა კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები იყო გქუ-ის არსებობა, ინფორმირებული თანხმობა, კვლევაში ჩართვის სურვილი და ინფორმირებული თანხმობა პრაქტიკულად ჯანმრთელთა ჯგუფში. ყველა პაციენტი ჩართული იქნა „ნიუ ჰოსპიტალის“ (ქ. თბილისი) ამბულატორიული კლინიკიდან. დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდებოდა კარდიოლოგის მიერ ანამნეზის, კლინიკურ-ლაბორატორიულ მონაცემებზე დაყრდნობით. ყველა პაციენტს ჩატარდა გულის ექოსკოპიური გამოკვლევა ექოსკოპისტის მიერ. ფასდებოდა გქუ-ის ეტიოლოგია: იშემიური გენეზად განისაზღვრა პაციენტთა 47.3% და არაიშემიური - 52.7%. ავადმყოფები იმყოფებოდნენ გქუ-ის სტანდარტულ მკურნალობაზე (კვლევაში ჩართვამდე ავადმყოფები რამოდენიმე წელი იმყოფებოდნენ აღნიშნულ მკურნალობაზე).

კვლევაში გამორიცხვის (არ ჩართვის) კრიტერიუმები იყო პაციენტები უახლოესი სამი თვის განმავლობაში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით, მწვავე ინფექციების კლინიკური ნიშნებით, აუტოიმუნური დაავადებებით (შრატის კრეატინინის დონე  $>200$ მგ/%) ან მძიმე ღვიძლის დაავადებებით; ასევე მალიგნიზაციაზე ეჭვის მქონე პაციენტები არ იყვნენ ჩართულები აღნიშნულ კვლევებში.

#### ეთიკური თანხმობა

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

#### კვლევის მეთოდები

##### რეაქტივები და ლაბორატორიული გაზომვები

კვლევაში ჩართული პაციენტების ლაბორატორიული გაზომვები შესრულდა პერიფერიული ვენური სისხლიდან, რომელიც შეგროვებული იქნა ბიოქიმიური და იმუნოლოგიური კვლევებისათვის Vacuette ფირმის Clot Activator დანამატით გელით სეპარაციის ვაკუუმ სინჯარაში; ჰემატოლოგიური მონაცემების შესაფასებლად გამოყენებული იქნა Vacuette K2EDTA ვა-

კუმ სინჯარა, ფიბრინოგენის კონცენტრაციის განსაზღვრისათვის - Vacuette Citrate Solution 3.2% ვაკუმ სინჯარა.

ბიოქიმიური გამოკვლევები შესრულდა Roche Diagnostics რეაქტივებით cobas c311 (Roche Diagnostics, Switzerland) ავტომატიზირებული ბიოქიმიური ანალიზატორის გამოყენებით: საერთო ქოლესტეროლი (CHOL2) - ფერმენტული მეთოდი, HDL - ქოლესტეროლი (HDL3) - ფერმენტული მეთოდი, LDL - ქოლესტეროლი (LDLC) - ფერმენტული მეთოდი, ტრიგლიცერიდები (TRIGL) - ფერმენტული მეთოდი, hs CRP (CRPHS) – იმუნოტურბიდიმეტრიული მეთოდი, ფერიტინი (Ferr4) - იმუნოტურბიდიმეტრიული მეთოდი, ტრანსფერინი (TRANSF2) - იმუნოტურბიდიმეტრიული მეთოდი, UREA (UreaL) – კინეტიკური ტესტი ურეაზით და გლუტამატდეჰიდროგენაზით, კრეატინინი (CREP2) – ფერმენტული მეთოდი, ალბუმინი (ALB) – კოლორომეტრიული მეთოდი, პრეალბუმინი (PREA) - იმუნოტურბიდიმეტრიული მეთოდი, მჟავე გლიკოპროტეინი (AAGP2) - იმუნოტურბიდიმეტრიული მეთოდი. თირკმლის ქრონიკული დაავადება შეფასდა გლომერული ფილტრაციის სიჩქარით (eGFR) < 60 მლ/წთ/1.73 სმ<sup>2</sup>. eGFR-ის (გლომერული ფილტრაციის შეფასება) დონის გამოთვლა განხორციელდა eGFR თირკმლის ფუნქციის კალკულატორით:

$$186 \times (\text{კრეატინინი}/88.4) - 1.154 \times (\text{ასაკი}) - 0.203 \times (0.742 \text{ ქალის შემთვევაში}).$$

იმუნოლოგიური გამოკვლევა IL-6 შესრულდა Roche Diagnostics (Switzerland) რეაქტივებით cobas e411 (Roche Diagnostics, Switzerland) ავტომატიზირებული იმუნოლოგიური ანალიზატორის გამოყენებით. ჰემოგლობინის კონცენტრაცია, ერითროციტების განაწილების ფართის სტარდარტული დევიაცია და ერითროციტების განაწილების ფართის ვარიაციის კოეფიციენტი, ლიმფოციტების აბსოლუტური რაოდენობა გაიზომა ხუთმაგი დიფერენციაციის ავტომატიზირებული ჰემატოლოგიური ანალიზატორის გამოყენებით (Sysmex XT 2000i, Japan). ლეპტინის კონცენტრაციის განსაზღვრა შესრულდა Leptin Sandwich ELISA ( DRG Instruments GmbH, Germany) რეაქტივით და ავტომატური რიდერის გამოყენებით iMark ( Bio-Rad).

### **ნუტრიციული სტატუსის შეფასება და კლასიფიკაცია**

GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) გამოთვლა შესრულდა შემდეგი ფორმულის გამოყენებით:

$$\text{GNRI} = 14.89 \times \text{ალბუმინი (გ/დლ)} + 41.7 + (\text{წონა/ იდეალურ წონაზე}).$$

$$\text{იდეალური წონა} = 22 \times \text{სიმაღლე მ}^2.$$

პაციენტები GNRI > 98 - შეფასდა, როგორც ნორმალური, 92 ≤ GNRI < 98 – როგორც მალნუტრიციის დაბალი რისკი, 82 ≤ GNRI < 91 – მალნუტრიციის საშუალო რისკი და GNRI < 82 – მალნუტრიციის მაღალი რისკი.

PNI (Prognostic Nutritional Index) გამოთვლა შესრულდა ფორმულით:

$PNI = 10 \times \text{ალბუმინი (გ/დლ)} + 0.005 \times \text{საერთო ლიმფოციტების რიცხვი პერიფერიულ სისხლში (მმ}^3\text{)}$ .

პაციენტები  $PNI \geq 38$  – ფასდება როგორც ნორმალური,  $PNI 35 - 38$  - მალნუტრიციის საშუალო რისკი,  $PNI < 35$  – მალნუტრიციის მაღალი რისკი.

CONUT (Controlling Nutritional Status) დათვლა შესრულდა ფორმულით:

$CONUT = \text{ალბუმინის ქულა} + \text{საერთო ლიმფოციტების ქულა} + \text{საერთო ქოლესტერინის ქულა}$ .

ალბუმინის, ლიმფოციტების და საერთო ქოლესტერინის ქულების დათვლა სრულდება ქვემოთ მოცემული ცხრილის მიხედვით:

**ცხრილი #1 – მალნუტრიციის სტატუსის ხარისხის დაყოფა ალბუმინის, ლიმფოციტების და საერთო ქოლესტერინის ქულების მიხედვით**

პარამეტრები	მალნუტრიციის სტატუსის ხარისხი			
	ნორმა	მსუბუქი	საშუალო	მძიმე
ალბუმინი შრატში, გ/დლ	$\geq 3.50$	3.00 – 3.49	2.50 – 2.99	$< 2.50$
ქულა	0	2	4	6
ლიმფოციტების საერთო რაოდენობა (მმ <sup>3</sup> )	$\geq 1600$	1200 -1599	800 - 1199	$< 800$
ქულა	0	1	2	3
ქოლესტერინი, საერთო (მგ/დლ)	$\geq 180$	140 - 179	100 - 139	$< 100$
ქულა	0	1	2	3

პაციენტები CONUT ქულით 0-1 შეფასდა როგორც ნორმალური, CONUT ქულით 2- საშუალო რისკი, ხოლო  $CONUT \geq 3$  - როგორც მალნუტრიციის მძიმე რისკი.

## სხეულის კომპოზიცია

### ანტროპომეტრიული გაზომვები

სხეულის წონა გაიზომა 0.1 კგ-მდე სიზუსტით, დაბალანსირებული სასწორით. სხეულის მდგომი სიმაღლე და წელის გარშემოწერილობა გაიზომა დილით, სიზუსტით 0,5 სმ-მდე, მსუბუქი ტანსაცმლით. თეძოს გარშემოწერილობა გაიზომა ფართო წრის დონეზე, ხოლო შეფარდება წელის/თეძოს გარშემოწერილობის გამოთვლილი იყო ფორმულით: წელის გარშემოწერილობა (სმ)/თეძოს გარშემოწერილობასთან (სმ).

სხეულის მასის ინდექსი (სმი) დათვლილი იქნა როგორც წონის ფარდობა სიმაღლის კვადრატთან. სმი-ს კატეგორიზაცია: წონის ნაკლებობა ( $< 18.50$  კგ/

მ2), ნორმალური წონა (< 18.50 – 24.99 კგ/მ2), წონის სიჭარბე (< 25.00 – 29.99 კგ/მ2) და სიმსუქნე (≥ 30 კგ/მ2) .

### სხეულის კომპოზიციური გაზომვა BIA მეთოდით

ბიოლექტრული იმპედანსი გაიზომა BIA 450, BIODYNAMICS (USA) გამოყენებით და სტანდარტული პროცედურების შესაბამისად, რაც საყოველთაოდაა აღწერილი: პაციენტი იწვა ზურგზე, ორი წყვილი სენსორული ბალიშები მოთავსებული იყო პაციენტზე - ერთი მარჯვენა მაჯაზე და ხელზე, ხოლო მეორე წყვილი - მარჯვენა ფეხსა და ტერფზე. 50kHz და 800μA ელექტროენერგიას წარმოქმნის ანალიზატორის გენერატორი და გადაადის კანზე წებოვანი ელექტროდების მეშვეობით. კანი წინასწარ იყო გაწმენდილი 70% სპირტით. პაციენტი წინასწარ ასრულებდა მითითებებს - არ ევარჯიშა, არ მიეღო კოფეინი, საკვები - ტესტამდე 4 საათის განმავლობაში, გამოკვლევამდე 2 საათით ადრე მხოლოდ შეძლო მიეღო 2 - 4 ჭიქა წყალი.

Fat Free Mass განსაზღვრული იქნა BIA მეთოდით. ეს მაჩვენებელი ასევე გამოთვლილი იქნა Prediction equation-ით BIA-სა და ანტროპომეტრიული პარამეტრებზე დაფუძნებით:

$$FFM (\text{კგ}) = 11.78 + (0.499 \times H^2/R) + (0.134 \times \text{წონა}) + (3.449 \times \text{სქესზე}),$$

სადაც H არის სიმაღლე სმ-ში, R არის რეზისტენზი  $\Omega$  - ში, წონა – კგ-ებში და სქესი = 0 ქალებისათვის და 1 – მამაკაცებისათვის. FFMI – ითვლება FFM (კგ) ფარდობით სიმაღლის კვადრატზე; FMI – FM (კგ) ფარდობით სიმაღლის კვადრატზე.

### ექოკარდიოგრაფია

ექოკარდიოგრაფია შესრულებული იქნა გამოცდილი ექოკარდიოსკოპისტის მიერ სტანდარტული ტექნიკის, ულტრაბგერითი აპარატის Aplio XG (Toshiba, Japan) გამოყენებით. შეფასებული იქნა მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი (LVDD), პარკუჭთაშუა ძგიდე (IVS), მარცხენა პარკუჭის უკანა კედელი (LVPW), მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF), მარჯვენა პარკუჭი (RV), პულმონალური ჰიპერტენზია (PASP max).

### სტატისტიკური ანალიზი

ნორმალური განაწილების მონაცემების აღწერითი სტატისტიკა წარმოდგენილია საშუალოებით  $\pm$  SD და მათი დისპერსიული ანალიზით ANOVA, student t-ტესტი.

კატეგორიული მონაცემებისათვის და იმ მონაცემებისათვის რომელთა კატეგორიზაციაც მოხდა (ჰემოგლობინი, ლიმფოციტები, პრეალბუმინი, ალბუმინი, შარდოვანა, eGFR, ინტერლეიკინი-6, ლიპიდური ცვლის მონაცემები, hs



CRP, ტრანსფერინი, ჰაპტოგლობინი, ფერიტინი) ჩატარდა როგორც უნივარიაციული - სიხშირული ანალიზი, ასევე ბივარიაციული - სხვა მონაცემებთან მიმართებით მათი შედარებითი ანალიზი, პირსონის  $\chi^2$ -ის გამოყენებით.

შეიქმნა PNI, GNRI, CONUT - კოეფიციენტები, რომელთა მიხედვითაც მოხდა დანარჩენ მონაცემების დისპერსული ანალიზი.

ჩატარდა სპირმანის კორელაციური ანალიზი მონაცემებს შორის. ყველა შედარებისთვის  $P < 0.05$  ითვლებოდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად. სტატისტიკურად დამუშავდა პროგრამული პაკეტის (SPSS V.24.0 IBM) გამოყენებით.

## თავი მესამე

### კვლევის შედეგები

კვლევაში ჩართული იქნა 130 პირი; 63 ქალი და 67 კაცი. გულის ქრონიკული უკმარისობით (გქუ) 96 პაციენტმა შეადგინა საკვლევი ჯგუფი, 34 საკონტროლო. გქუ-ის სიმძიმის (NYHA II/III/IV) მიხედვით პაციენტთა ჯგუფში შესაბამისად ჩაერთო - 31/59/6.

კვლევაში ჩართულ პირთა მონაცემთა ანალიზმა აჩვენა ამ პირებში ხშირი და მნიშვნელოვანი (კლინიკური თვალსაზრისით) კო-მორბიდული დაავადებები (არტერიული ჰიპერტენზია, შაქრიანი დიაბეტი); ორივე ჯგუფში მაღალია ჭარბწონიანობა და სიმსუქნე, გვხვდება წონის ნაკლებობით პირებშიც (ცხრილი #2).

#### ცხრილი #2 – დემოგრაფიული მაჩვენებლები და თანმხლები დაავადებები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფებში

პარამეტრები	პაციენტები	საკონტროლო ჯგუფი
რაოდენობა (ქალი/კაცი)	96 (43/53)	34 (20/14)
ასაკი	69.85 (±12.46)	58.74 (±12.46)
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	30.01(±8.93)	28.7(±5.13)
წონის ნაკლებობა, n (%)	1 (1 %)	1 (2.94 %)
ნორმალური წონა, n (%)	21 (21.9 %)	8 (23.53 %)
წონის სიჭარბე, n (%)	27 (28.1%)	11 (32.35 %)
სიმსუქნე, n (%)	47 (49 %)	14 (41.18%)
გქუ ((II/III/IV)	31/59/6	0
არტერიული ჰიპერტენზია (%)	84.4%	44.11%
შაქრიანი დიაბეტი, II ტიპი (%)	23.1%	1%

პაციენტთა (ასევე საკონტროლო) ჯგუფის შესწავლილ პირთა ზოგადი (და კვლევის საკითხისთვის ღირებული) დახასიათება ასევე მოცემულია ცხრილ #3-ში. კვლევამ აჩვენა, რომ როგორც პაციენტთა, ასევე საკონტროლო ჯგუფში გვხვდება როგორც წონის ნაკლებობით, ასევე სიჭარბით პირები; ამასთან, ორივე ჯგუფში სიმსუქნე, როგორც სხეულის მასის ინდექსის (სმი) კატეგორია პროცენტულად ყველაზე ხშირია (ცხრილი #2, #3).

**ცხრილი 3 - ანტროპომეტრიული და ბიოელექტრული იმპედანსის მაჩვენებლები პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფებში**

პარამეტრები	პაციენტები	საკონტროლო ჯგუფი
რაოდენობა (ქალი/კაცი), n	96 (43/53)	34 (20/14)
ასაკი	69,85 ±12.4	58.74 ±9.4
წონა, კგ	79.99±15.6	80.51±15.2
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	28.05±4.3	27.6± 4.3
წონის ნაკლებობა, n (%)	1 (1 %)	1 (2.94 %)
ნორმალური წონა, n (%)	21 (21.9 %)	8 (23.53 %)
წონის სიჭარბე, n (%)	27 (28.1%)	11 (32.35 %)
სიმსუქნე, n (%)	47 (49 %)	14 (41.18%)
Fat free mass (FFM) (Lean body mass), kg (BIA მეთოდი)	52,1±15,4	52,9±13.3
Fat free mass (FFM), კგ (prediction equation)	28.55 ±5.1	24.74 ±9.64
Fat free mass index (FFMI), კგ/მ <sup>2</sup>	11.9±10.5	8.6±3.3
Fat mass (FM), კგ	35,4±18,5	33,2±15.5
Fat mass index (FMI), კგ/მ <sup>2</sup>	17.1±29.4	10.1±6.3
Fat mass, %	39.7±13.1	37.8±11.3
გქუ ფუნქციური კლასი (II/III/IV)	31/59/6	0
არტერიული ჰიპერტენზია (%)	84.4%	44.11%
შაქრიანი დიაბეტი, II ტიპი (%)	23.1%	1 %

BMI- სხეულის მასის ინდექსი; BIA – ბიოელექტრული იმპედანსის ანალიზი; FFM –ცხიმისგან თავისუფალი მასა; FMI- ცხიმისგან თავისუფალი ინდექსი; FM-ცხიმის მასა; FMI-ცხიმის მასის ინდექსი.

ვინაიდან სხეულის კომპოზიციური მახასიათებლების ნორმები რიგ შემთხვევაში განსხვავდება ქალებსა და მამაკაცებში, პაციენტთა და საკონტროლო ჯგუფის საშუალო ჯგუფური მაჩვენებლები ასევე შესწავლილ იქნა სქესის მიხედვით დაყოფილ ქვეჯგუფებში (ცხრილი #4). ცხრილიდან ჩანს, რომ სმი-ის მიხედვით ჯგუფები ერთმანეთისგან არ განსხვავდება, ამასთან პაციენტთა ჯგუფი აბდომინალური სიმსუქნის გაზომვითი პარამეტრებით (წელის გაწმომოწერილობა, წელი/თეძოს გარშემოწერილობის ფარდობა) განსხვავდება და ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა; ეს ჯგუფები (პაციენტთა vs საკონტროლო) სარწმუნოდ ( $p<0.009$ ) განსხვავდება Reactance და FFM (კგ) მაჩვენებლით. პაციენტთა და საკონტროლო ჯგუფის მამაკაცის ქვეჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ იქნა ნანახი; ქალებში გქუ-ის და საკონტროლო ჯგუფები სარწმუნოდ განსხვავდებიან რეზისტანსის, Lean body mass (კგ) და Fat-Free Mass (კგ) მიხედვით (ცხრილი #4).

**ცხრილი #4- სხეულის კომპოზიციური მაჩვენებლები გქუ-ით და პრაქტიკულად ჯანმრთელ ქალებსა და კაცებში**

	ჯგუფი		p1	პაციენტები			საკონტროლო ჯგუფი		
	პაციენტები	საკონტროლო ჯგუფი		ქალი	კაცი	p2	ქალი	კაცი	p3
Resistance	588.43±148.3	590.01±137.79	0.959	637.16±160.57	549.82±126.47	0.005**	612.15±97.58	561.05±177.72	0.323
Reactance	66.53±35.85	90.51±43.62	0.009**	62.95±34.83	69.37±36.71	0.389	88.74±34.79	92.82±54.54	0.805
Lean body mass, kg	52.15±15.45	52.94±13.35	0.801	45.18±13.68	57.68±14.62	0.000	49.1±11.04	57.97±14.83	0.131
Lean body mass, %	60.34±13.1	62.2±11.34	0.485	57.79±14.17	62.35±11.94	0.092	59.45±9.96	65.8±12.41	0.071
Fat Free Mass, kg	28.55±5.1	24.74±9.64	0.034*	24.98±4.52	31.44±3.47	0.000**	22.16±9.69	28.43±8.58	0.060
Fat Free Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	11.94±10.50	8.57±3.29	0.069	10.28±6.48	13.28±12.78	0.165	7.98±3.51	9.41±2.87	0.220
Fat mass,kg	35.36±18.52	33.19±15.52	0.562	34.13±18.18	36.34±18.91	0.567	35.49±18.39	30.18±10.67	0.363
Fat Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	17.09±29.43	10.12±6.26	0.174	14.63±18.17	19.09±36.15	0.463	10.75±7.36	9.22±4.33	0.492
Body mass index (BMI)	30.1±8.93	28.7±5.13	0.432	28.37±5.47	28.49±4.58	0.101	31.48±10.8	28.95±5.89	0.818
Fat Mass, %	39.66±13.10	37.80±11.34	0.485	42.21±14.17	37.65±11.94	0.663	40.55±9.96	34.20±12.41	0.358
წელის გარშემოწერილობა, სმ	116.53±5.68	95.38±24.56	0.001**	115.12±4.23	89.18±26.01	0.021*	117.68±6.44	102.2±22.14	0.234
წელის გარშემოწერილობა/თემოს გარშემოწერილობა	1.02±0.04	1.83±0.41	0.000**	1.03±0.05	1.02±0.03	0.085	1.66±0.42	2.03±0.31	0.056

\*\* ძლიერი კორელაცია < 0.01 (2-tailed).

\*სუსტი კორელაცია < 0.05 (2-tailed).

P1-პაციენტი/საკონტროლო ჯგუფი

P2- კაცი/ქალი

P3- კაცი/ქალი საკონტროლო ჯგუფი

ბიოელექტრული იმპენდანსის მეთოდით განსაზღვრული სხეულის კომპოზიციური მაჩვენებლების საშუალო სიდიდეები, მათი ჯგუფში „განაწილების ფართი“ გქუ-ით პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში იხ. დანართ #1-ში.

3.1. ნუტრიციული ასპექტები: ბიოიმპენდანსის მეთოდით განსაზღვრული სხეულის კომპოზიციური მაჩვენებლები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში.

დაავადების სიმძიმის მიხედვით განაწილებულ გქუ-ით პაციენტებში სხეულის კომპოზიციური მახასიათებლების ანალიზმა აჩვენა, რომ ფუნქციური კლასები განსხვავდება BIA ისეთი მონაცემებით როგორცაა reactance, extracellular mass (კგ), Lean body mass (%), Fat mass (%), ინტრაცელულარული წყლის (ლ), ექსტრაცელულარული წყლის (% და ლ-ში) რაოდენობით რაც ასახულია ცხრილ#5.

**ცხრილი # 5 - სხეულის კომპოზიციური მახასიათებლები გქუ-ის სხვადასხვა ფუნქციური კლასის პაციენტებში**

პარამეტრები	II ფკ	III ფკ	IV ფკ	p1	p2	p3
პაციენტების რაოდენობა	31	59	6			
Phase_angle	6.72	6.49	4.35	.732	.061	.103
Body capacitance pF	636.77	651.03	530.17	.858	.520	.408
Resistance	629.63	575.25	512.08	.092	.080	.336
Reactance	72.29	66.32	39.78	.462	.020	.102
Body cell mass, kg	22.23	24.13	24.12	.412	.659	.998
Body cell mass, %	25.95	27.79	27.17	.347	.778	.849
Extracellular mass, kg	26.18	29.24	35.22	.104	.030	.092
Extracellular mass, %	30.03	33.93	41.00	.024	.001	.056
Lean body mass, kg	48.32	53.37	59.33	.178	.173	.327
Lean body mass, %	56.05	61.72	68.17	.051	.037	.251
Fat_masskg	37.78	34.88	28.00	.497	.208	.399
Fat_mass%	43.95	38.28	31.83	.051	.037	.251
ECM/BCM	1.26	1.28	1.52	.759	.084	.070
Body mass index (BMI)	3.26	3.24	3.33	.912	.844	.789
Basal metabolic rate, cals	1507.77	1651.63	1851.17	.220	.173	.299
Intracellular water, L	19.93	21.08	21.47	.479	.687	.893
Intracellular water, %	55.79	54.16	47.80	.404	.037	.088
Extracellular water, L	15.44	17.75	23.32	.079	.011	.029
Extracellular water, %	44.21	45.83	52.20	.408	.037	.088
Total body water	35.37	38.84	44.78	.150	.119	.172
Lean Body Mass	73.83	73.50	74.97	.814	.741	.510
წელის გარშემოწერილობა, სმ	116.26	116.47	118.50	.866	.370	.416
თეძოს გარშემოწერილობა, სმ	113.90	114.00	117.67	.948	.187	.192
წელის გარშემოწერილობა / თეძოს გარშემოწერილობა	1.02	1.02	1.01	.859	.336	.437

p<sub>1</sub> - II ფკ/III ფკ

p<sub>2</sub> - II ფკ/IV ფკ

p<sub>3</sub> - IV ფკ/III ფკ

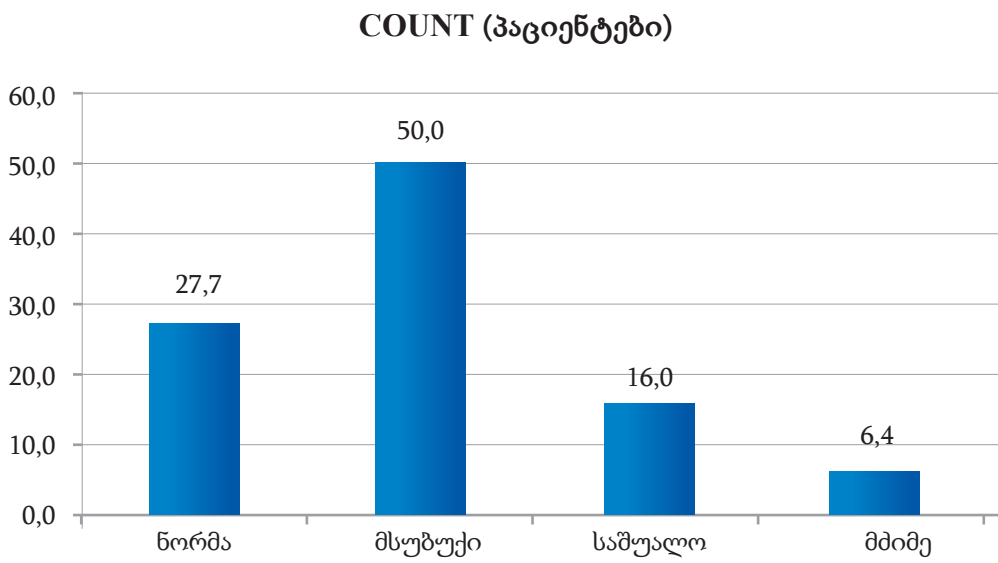
ნუტრიციული სტატუსის გამოთვლისათვის (ასევე მასზე მონიტორინგისთვის) გამოყენებული იქნა CONUT, GNRI და PNI ინდექსები, რომელთა კალკულაცია იყენებს ადვილად ხელმისაწვდომ მარკერებს (მაგ: ალბუმინი, ლიმფოციტების რიცხვი, ა.შ. - იხ. მასალა და მეთოდებში); შესაბამისად ორივე ჯგუფში იქნა შესწავლილი აღნიშნული კლინიკურ ლაბორატორიული მაჩვენებლები, რაც ასახულია ცხრილ #6-ში.

**ცხრილი #6 - კვლევაში ჩართულთა პირთა ძირითადი დემოგრაფიული, კლინიკურ-ლაბორატორიული, ექოკარდიოგრაფიული მონაცემები**

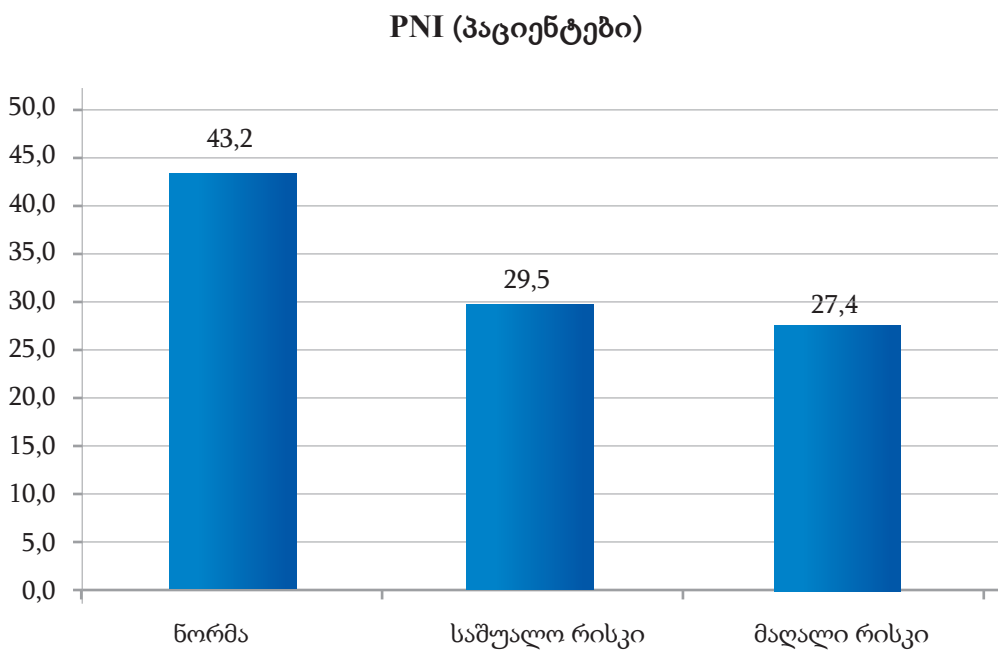
პარამეტრები	პაციენტი	საკონტროლო ჯგუფი
რაოდენობა	96	34
ასაკი	69.85	58.74
სქესი( ქალი/კაცი)	43/53	20/14
გქუ (NYHA) (II/II/IV)	31/59/6	0
გულის იშემიური დაავადება	47.30%	--
არტერიული ჰიპერტენზია	84.40 %	--
შაქრიანი დიაბეტი, II ტიპი	23.10 %	3 %
მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია	37.91	--
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	42.02	37.79
წელის გარშემოწერილობა / თემოს გარშემოწერილობა	1.02	1.16
ჰემოგლობინის კონცენტრაცია (გ/დლ)	12.70	13.75
ერიტროციტების განაწილების ფართის სტანდარტული დევიაცია, (fL)	47.83	43.47
ერიტროციტების განაწილების ფართის კოეფიციენტი ვარიაციის, (%)	15.10	13.65
VLDL-ქოლესტერინი (მგ/დლ)	15.09	12.74
LDL-ქოლესტერინი (მგ/დლ)	96.08	136.7
HDL-ქოლესტერინი (მგ/დლ)	40.76	54.05
პრეალბუმინი, (გ/ლ)	0.14	0.31
ლეპტინის კონცენტრაცია, (ნგ/მლ)	8.81	19.14
ინტერლეკინ-6 კონცენტრაცია, (პგ/მლ)	20.99	3.18

დაბალი GNRI და PNI და მაღალი CONUT სქორით ხდება ნუტრიციული დარღვევების იდენტიფიცირება (იხ. მასალა და მეთოდებში). ნუტრიციული ინდექსების მიხედვით პაციენტთა ჯგუფის პროცენტული განაწილება მოცემულია დიაგრამებზე #1, #2 და #3.

დიაგრამა №1

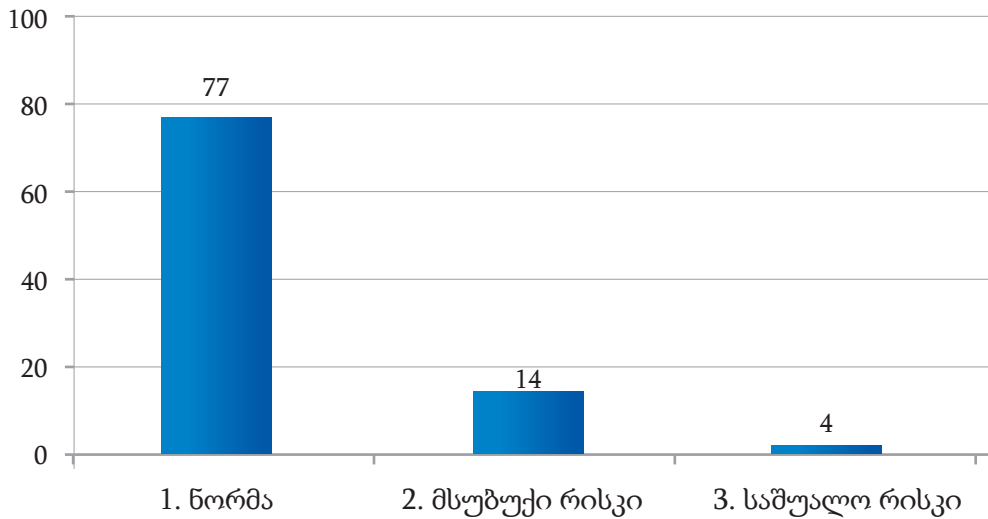


დიაგრამა №2



### დიაგრამა №3

#### GNRI (პაციენტები)



აღნიშნული განაწილება აჩვენებს, რომ პაციენტთა ამ ჯგუფში (გქუ-ით ამბულატორიული პაციენტები) სხვადასხვა კალკულატორი განსხვავებულ მონაცემებს აჩვენებს: ნუტრიციული სტატუსის მიხედვით ნორმულად იდენტიფიცირდება პაციენტთა მხოლოდ 27.7% CONUT-ის, 43.2% PNI-ის და 77% GNRI-ის მიხედვით.

თითოეული კალკულატორის (GNRI, PNI და CONUT) ფარგლებში მოხდა ნუტრიციული სტატუსის მდგომარეობის (ნორმა, დაბალი, საშუალო რისკი) მიხედვით პაციენტთა კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების შედარებითი ანალიზი, რამაც აჩვენა, რომ CONUT-ით (ცხრილი #7) შესაძლებელია ცილის რეზერვის, კალორიების ხარჯვის და იმუნოდეფიციტის შეფასება. ალბუმინის რეზერვთან ერთად მცირდება პრეალბუმინის რაოდენობა ( $p > 0.007$ ), საერთო ქოლესტეროლის შემცირება ლიპიდური სპექტრის ყველა მაჩვენებლის შემცირებასთან ერთად ასახავს საერთო ენერგეტიკული ბალანსის შემცირებას. პრეალბუმინის შემცირება როგორც მალნუტრიციის ადრეული სტადიის გამოვლენის მგრძნობიარე მარკერი „სწორად“ ასახავს ნორმა-მსუბუქი ჯგუფის და მძიმე ხარისხის სტატუსის (CONUT მიხედვით) პაციენტთა შორის განსხვავებას, რაც ასახულია ცხრილ #7 და დიაგრამა #4.



**ცხრილი #7 - პაციენტთა ჯგუფში კლინიკურ-ლაბორატორიული, ექოკარ-  
დიოსკოპული მონაცემების გადანაწილება CONUT მიხედვით**

პარამეტრები	CONUT 0-1	CONUT 2	CONUT ≥3	$P_1$	$P_2$	$P_3$
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	34,47	51,59	41,67	.263	.547	.517
ჰემოგლობინი (HGB) , გ/დლ	12,99	12,85	12,45	.764	.167	.404
ლიმფოციტი ( LYMPH),%	27,48	23,13	17,78	.062	.000	.008
პრეალბუმინი, გ/ლ	0,18	0,13	0,12	.063	.007	.521
ალბუმინი, გ/ლ	40,76	40,46	34,27	.870	.000	.000
შარდოვანა, მმოლ/ლ	7,44	7,68	7,00	.770	.570	.352
GFR,მლL/წთ/1,73მ <sup>2</sup>	82,25	79,67	87,65	0,718	0,245	0,506
ინტერლეიკინი-6, პგ/მლ	18,91	16,31	24,78	.725	.405	.078
საერთო ქოლესტერინი (T-CHOL), მგ/დლ	192,44	167,05	118,83	.040	.000	.000
ტრიგლიცერიდები ( TG), მგ/დლ	179,28	139,78	106,27	.137	.004	.008
მაღალი სიმკვრივის ქოლესტერინი (HDL-CHOL), მგ/ დლ	46,59	41,34	36,86	.151	.009	.046
დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინი (LDL-CHOL), მგ/ დლ	129,7	110,17	67,76	.069	.000	.000
ძალიან დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინი (VLDL-CHOL), მგ/ დლ	135,08	119,45	90,46	.259	.000	.003
ათეროგენობის კოეფიციენტი	3,50	3,09	2,35	0,258	0,003	0,001
მაღალი მგრძნობელობის C-რეაქტიული ცილა (hsCRP), მგ/ლ	43,05	54,77	40,75	.670	.907	.543
ჰაპტოგლობინი (Haptoglobin), გ/ლ	2,35	1,74	2,54	.038	.883	.556
მჟავე გლიკოპროტეინი ( Acid Glicoprotein), გ/ლ	1,24	1,31	1,14	.611	.363	.212
ტრანსფერინი (Transferrine), გ/ლ	2,8	2,69	2,53	.609	.167	.322
ფერიტინი (Ferritine), მგ/ლ	176,15	313,91	168,53	.148	.886	.082
მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური ზომა (LVDD), სმ	5,5	5,42	5,48	.780	.928	.822
პარკუჭთაშუა ძგიდე (IVS), სმ	1,2	1,21	1,51	.944	.399	.455
მარცხენ აპარკუჭის უკანა კედელი (LVPW), სმ	1,08	1,2	1,13	.060	.266	.291
მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF),%	38,4	41,38	35,83	.307	.341	.059
მარჯვენა პარკუჭი (RV), სმ	3,36	3,65	4,52	.041	.200	.377
პულმონარული ჰიპერტენზია (PASP max), mmHgP	44,32	49,71	54,24	0,2068	0,0185	0,2903

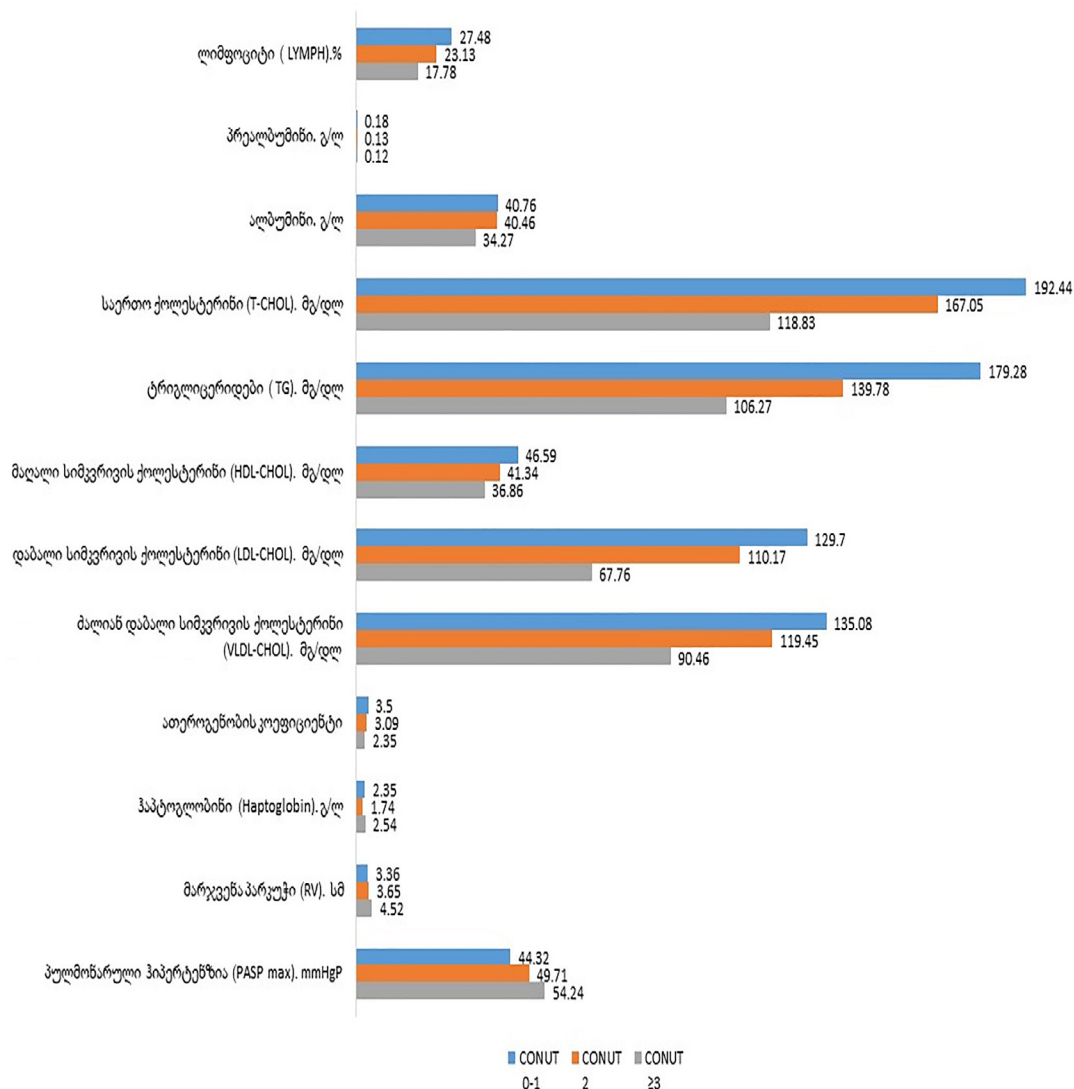
$P_1$  - CONUT 0-1/CONUT 2

$P_2$  - CONUT 0-1/ CONUT >=3

$P_3$  - CONUT >=3/ CONUT 2

მნიშვნელოვანია, რომ მალნუტრიციით პაციენტთა (CONUT-ით) ჯგუფში არიან პაციენტები მარჯვენა პარკუჭის ზომის მატებითა და პულმონარული ჰიპერტენზიით (ცხრილი #7).

**დიაგრამა #4. პაციენტთა ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემების გადანაწილება CONUT მიხედვით**



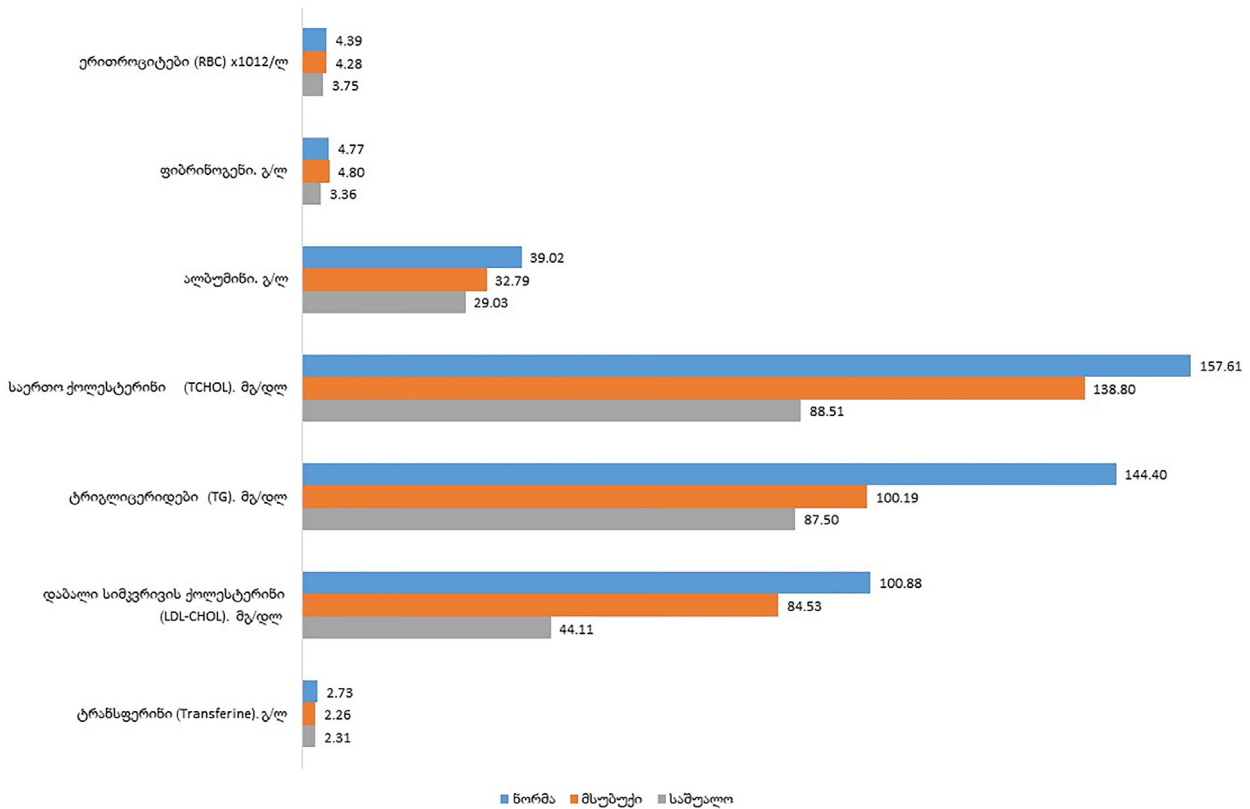
GNRI მიხედვით პაციენტთა მალნუტრიციის სტატუსის შეფასება ასევე აჩვენებს საერთო ენერგეტიკული ბალანსის შემცირებას (საერთო და დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების შემცირებით), მცირდება ტრანსფერინის (რკინის გადამტანი ცილის) კონცენტრაცია (ცხრილი#8 და დიაგრამა#5). ალბუმინთან შედარებით GNRI ითვლება უკეთეს მაჩვენებლად ცილის სტატუსის ცვლილებების დროს. ჰოსპიტალიზირებულ და ასაკოვან პაციენტებში ამ კალკულატორის (GNRI-ის) ღირებულება, ცუდი პროგნოზის მქონე პირთა გამოსავლენად, შესაძლოა კავშირში იყოს ტრანსფერინის (ცილის სტატუსის/რეზერვის სიღრმისეული შეფასება) კლებასთან.

**ცხრილი #8 - პაციენტთა ჯგუფში კლინიკურ-ლაბორატორიული, ექოკარ-  
დიოსკოპული მონაცემების გადანაწილება GNRI მიხედვით**

პარამეტრები	ნორმა	მსუბუქი	საშუალო	$P_1$	$P_2$	$P_3$
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	46,434	24,300	22,500	.163	.419	.433
ერიტროციტები (RBC) $\times 10^{12}/\text{ლ}$	4,386	4,280	3,753	.575	.068	.000
ჰემოგლობინის კონცენტრაცია (გ/დლ)	12,750	12,786	11,450	.944	.156	.105
ლიმფოციტი (LYMPH),%	21,951	22,414	17,300	.855	.298	.315
ფიბრინოგენი, გ/ლ	4,774	4,801	3,355	.942	.038	.0007
პრეალბუმინი, გ/ლ	0,146	0,112	0,083	.133	.125	.433
ალბუმინი, გ/ლ	39,016	32,786	29,025	.001	.004	.181
შარდოვანა, მმოლ/ლ	7,450	7,100	5,725	.690	.258	.417
GFR, მლ /წთ/1,73მ <sup>2</sup>	82,072	95,184	88,646	0,145	0,629	0,681
IL-6, pg/mL	20,847	18,709	31,700	.774	.423	.327
საერთო ქოლესტერინი (TCHOL), მგ/დლ	157,614	138,803	88,513	.203	.007	.033
ტრიგლიცერიდები (TG), მგ/დლ	144,398	100,188	87,500	.000	.192	.374
მაღალი სიმკვრივის ქოლესტერინი (HDL-CHOL), მგ/დლ	41,273	41,037	29,923	.947	.073	.109
დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინი (LDL-CHOL), მგ/დლ	100,877	84,528	44,112	.176	.010	.042
ძალიან დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინი (VLDL-CHOL), მგ/დლ	114,371	95,973	86,004	.655	.817	.993
ათეროგენოზის კოეფიციენტი	2,962	2,487	2,255	0,174	0,663	0,273
მაღალი მგრძნობელობის C-რეაქტიული ცილა (hsCRP), მგ/ლ	43,970	48,530	51,245	.861	.871	.959
ჰაპტოგლობინი (Haptoglobin), გ/ლ	1,847	1,773	14,770	.809	.428	.426
მჟავე გლიკოპროტეინი (Acid Glicoprotein), გ/ლ	1,217	1,121	1,345	.518	.641	.314
ტრანსფერინი (Transferine), გ/ლ	2,732	2,264	2,310	.027	.258	.888
ფერიტინი (Ferritine), მგ/ლ	213,847	204,929	92,500	.919	.447	.309
მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური ზომა (LVDD), სმ	5,473	5,415	5,667	.841	.736	.685
პარკუჭთაშუა ძგიდე (IVS), სმ	1,380	1,231	1,133	.701	.760	.538
მარცხენა პარკუჭის უკანა კედელი (LVPW), სმ	1,135	1,138	1,000	.956	.314	.248
მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF), %	39,100	34,615	29,000	.155	.102	.414
მარჯვენა პარკუჭი (RV), sm	4,043	3,646	3,800	.681	.904	.626
პულმონარული ჰიპერტენზია (PASP max), mmHgP	48,886	54,923	61,000	.208	.199	.590

$p_1$  - ნორმა/მსუბუქ რისკთან  
 $p_2$  - ნორმა/მაღალ რისკთან  
 $p_3$  - მაღალი/საშუალო რისკთან

**დიაგრამაზე #5. პაციენტთა ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემების გადანაწილება GNRI მიხედვით.**



$p_1$  - ნორმა/მსუბუქ რისკთან  $p_2$  - ნორმა/მაღალ რისკთან  $p_3$  - მაღალი/საშუალო რისკთან

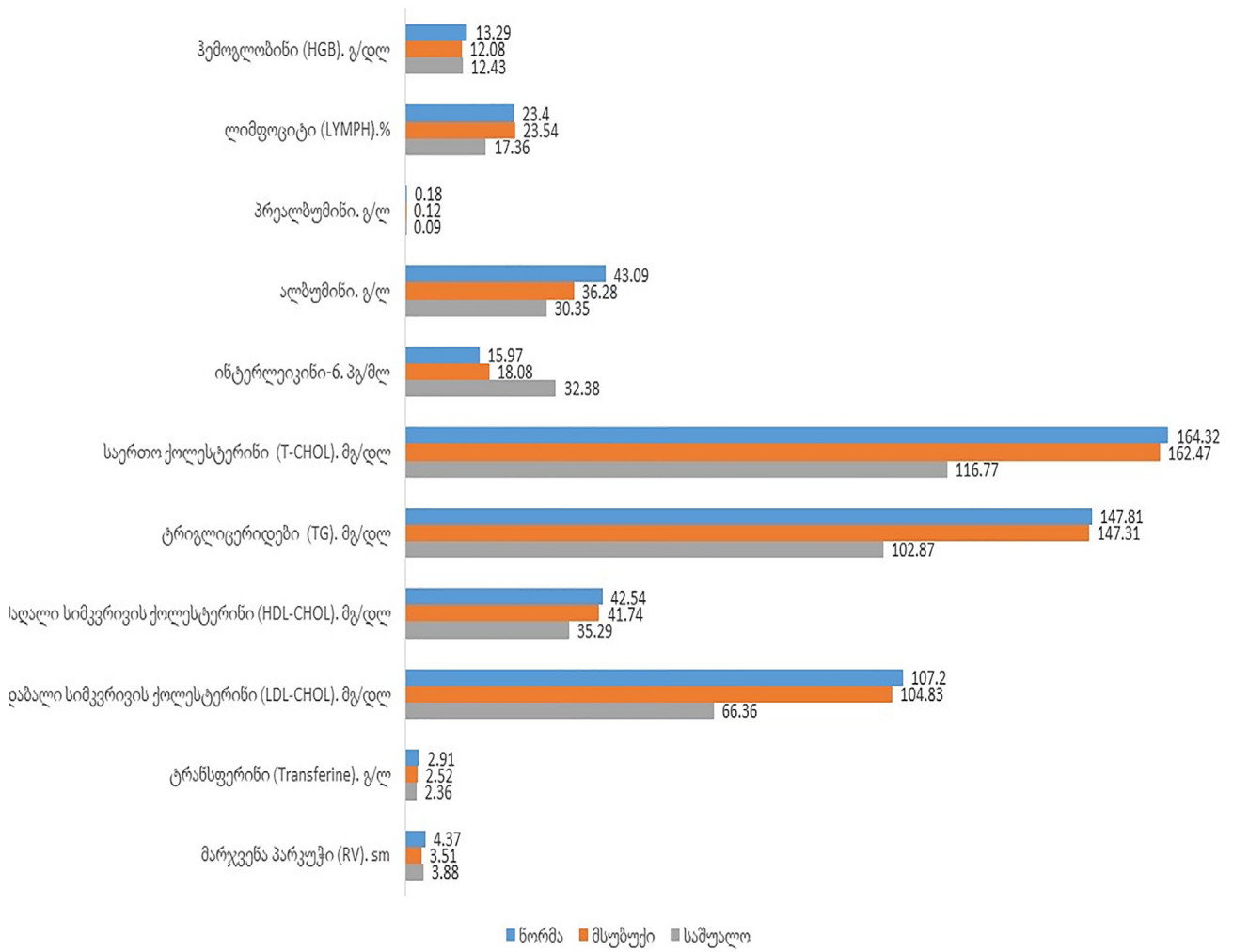
PNI მიხედვით მონაცემთა შედარებითი ანალიზი აჩვენებს, რომ კალკულატორით ხდება ცილის რეზერვის, კალორიების ხარჯვისა და იმუნოდეფიციტის შეფასება. ალბუმინთან ერთად რისკის ჯგუფებში სარწმუნოდ კლებულობს ჰემოგლობინის და პრეალბუმინის კონცენტრაციები, კლებულობს ქოლესტეროლი და მისი ფრაქციები, ტრიგლიცერიდები (ცხრილი#9 და დიაგრამა#6); ამასთან ერთად მატულობს პროანთებითი ცილის ინტერლეიკინ-6-ის კონცენტრაცია.

**ცხრილი #9 - პაციენტთა ჯგუფში კლინიკურ-ლაბორატორიული, ექოკარ-  
დიოსკოპული მონაცემების გადანაწილება PNI მიხედვით**

პარამეტრები	ნორმა	მსუბუქი	საშუალო	$P_1$	$P_2$	$P_3$
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	31,70	49,43	50,42	0,172	0,206	0,958
ჰემოგლობინი (HGB), გ/დლ	13,29	12,08	12,43	0,004	0,038	0,448
ლიმფოციტი (LYMPH),%	23,40	23,54	17,36	0,95	0,003	0,007
პრეალბუმინი, გ/ლ	0,18	0,12	0,09	0,001	0,000	0,138
ალბუმინი, გ/ლ	43,09	36,28	30,35	0,000	0,000	0,000
შარდოვანა, მმოლ/ლ	7,46	7,74	6,65	0,711	0,231	0,217
GFR,მლ/წთ/1,73მ <sup>2</sup>	85,15	78,51	88,55	0,375	0,232	0,664
ინტერლეიკინი-6, პგ/მლ	15,97	18,08	32,38	0,719	0,013	0,088
საერთო ქოლესტერინი (T-CHOL), მგ/დლ	164,32	162,47	116,77	0,878	0,000	0,000
ტრიგლიცერიდები (TG), მგ/დლ	147,81	147,31	102,87	0,982	0,013	0,044
მაღალი სიმკვრივის ქოლესტერინი (HDL-CHOL), მგ/დლ	42,54	41,74	35,29	0,785	0,019	0,023
დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინი (LDL-CHOL), მგ/დლ	107,20	104,83	66,36	0,821	0,00	0,00
ძალიან დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინი (VLDL-CHOL), მგ/დლ	115,91	117,54	95,01	0,893	0,064	0,073
ათეროგენობის კოეფიციენტი	3,00	3,05	2,46	0,880	0,071	0,064
მაღალი მგრძნობელობის C-რეაქტიული ცილა (hsCRP), მგ/ლ	41,49	37,35	60,04	0,844	0,439	0,347
ჰაპტოგლობინი (Haptoglobin), გ/ლ	1,80	2,06	3,23	0,287	0,42	0,48
მჟავე გლიკოპროტეინი (Acid Glicoprotein), გ/ლ	1,18	1,25	1,19	0,558	0,916	0,634
ტრანსფერინი (Transferrine), გ/ლ	2,91	2,52	2,36	0,039	0,003	0,327
ფერიტინი (Ferritine), მგ/ლ	217,11	215,74	184,81	0,986	0,698	0,652
მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური ზომა (LVDD), სმ	5,66	5,33	5,38	0,187	0,305	0,832
პარკუჭთაშუა ძგიდე (IVS), სმ	1,19	1,21	1,75	0,861	0,271	0,252
მარცხენა პარკუჭის უკანა კედელი (LVPW), სმ	1,11	1,13	1,17	0,726	0,243	0,527
მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF), %	37,70	39,38	36,48	0,527	0,676	0,348
მარჯვენა პარკუჭი (RV), sm	4,37	3,51	3,88	0,356	0,623	0,031
პულმონარული ჰიპერტენზია (PASP max), mmHgP	48,78	48,35	54,96	0,912	0,206	0,121

$P_1$  - ნორმა/საშუალო რისკთან  
 $P_2$  - ნორმა/მაღალ რისკთან  
 $P_3$  - მაღალი/საშუალო რისკთან

**დიაგრამა #6. პაციენტთა ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემების გადანაწილება PNI მიხედვით**



CONUT, GNRI და PNI ინდექსების შესწავლით ასევე სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია იქნა ნანახი CONUT და PNI შორის (ცხრილი #10).

**ცხრილი #10 - CONUT, NGRI და PNI ინდექსების კორელაცია**

		CONUT	NGRI	PNI
CONUT	Pearson Correlation	1	,029	-.376**
	Sig. (2-tailed)		,780	,000
	N	96	95	95
NGRI	Pearson Correlation	,029	1	,035
	Sig. (2-tailed)	,780		,739
	N	95	95	94
PNI	Pearson Correlation	-.376**	,035	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,739	
	N	95	94	95

\*\*ძლიერი კორელაცია < 0.01 (2-tailed). \*სუსტი კორელაცია < 0.05 (2-tailed).

ჩატარდა CONUT, GNRI და PNI სიმბიმესთან (რისკის მატება) მიხედვით შესწავლილ ბიომარკერთა კორელაციური ანალიზი (ცხრილი #11).

**ცხრილი #11 - კორელაციური ანალიზი ნუტრიციული ინდექსებსა და სხვა შესწავლილ პარამეტრებს შორის**

პარამეტრები	CONUT	GNRI	PNI
ასაკი	.123	-.042	-.102
გქუ (NYHA )	.187	.070	-.013
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	-.007	.806**	-.081
ჰემოგლობინი (HGB) , გ/დლ	-.133	.070	.115
ლიმფოციტი (LYMPH),%	-.521**	.058	.191
პრეალბუმინი, გ/ლ	-.405**	-.027	.683**
ალბუმინი, გ/ლ	-.646**	.035	1.000**
შარდოვანა, მმოლ/ლ	-.078	.004	.213*
GFR,მლ/წთ/1,73მ <sup>2</sup>	.035	.162	-.016
IL-6, პგ/მლ	.337**	.110	-.308**
T-CHOL, გ/დლ	-.678**	.002	.515**
ტრიგლიცერიდები ( TG), გ/დლ	-.388**	-.047	.327**

HDL-CHOL, გ/დლ	-.450**	-.041	.557**
LDL-CHOL, გ/დლ	-.657**	.043	.417**
VLDL-CHOL, გ/დლ	-.323**	.054	.112
ათეროგენობის კოეფიციენტი	-.323**	.054	.111
მაღალი მგრძობელობის C-რეაქტიული ცილა (hsCRP), მგ/ლ	.131	-.035	-.103
ჰაპტოგლობინი (Haptoglobin), გ/ლ	.167	-.068	-.110
მჟავე გლიკოპროტეინი (Acid Glicoprotein), გ/ლ	.004	.078	.133
ტრანსფერინი (Transferine), გ/ლ	-.268**	.095	.505**
ფერიტინი (Ferritine), მგ/ლ	-.039	-.036	.062
მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური ზომა (LVDD), სმ	.004	.022	.118
პარკუჭთაშუა ძგიდე (IVS), სმ	.154	-.040	-.090
მარცხენა პარკუჭის უკანა კედელი (LVPW), სმ	.166	-.039	-.115
მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF),%	-.146	.056	.143
მარჯვენა პარკუჭი (RV), სმ	.074	-.013	-.032
პულმონალური ჰიპერტენზია	.347**	.105	-.178

\*\* p<0.01 \* p<0.05

ცხრილი # 11 აჩვენებს, რომ პრეალბუმინი, ლიპიდური სპექტრის მონაცემები და ტრანსფერინი მცირდება რისკის (CONUT-ით და PNI-ით დათვლილი) ზრდასთან ერთად, ორივე კალკულატორით ინტერლეიკინ-6-ის ზრდასთან ერთად. სხვა მონაცემთა ცვლილებები არ არის კორელაციაში.

### 3.2. IL-6-ის დონეთა ცვლილებასთან ასოცირებული დემოგრაფიული და კლინიკური ფაქტორები გქუ-ით ამბულატორიულ პაციენტებში.

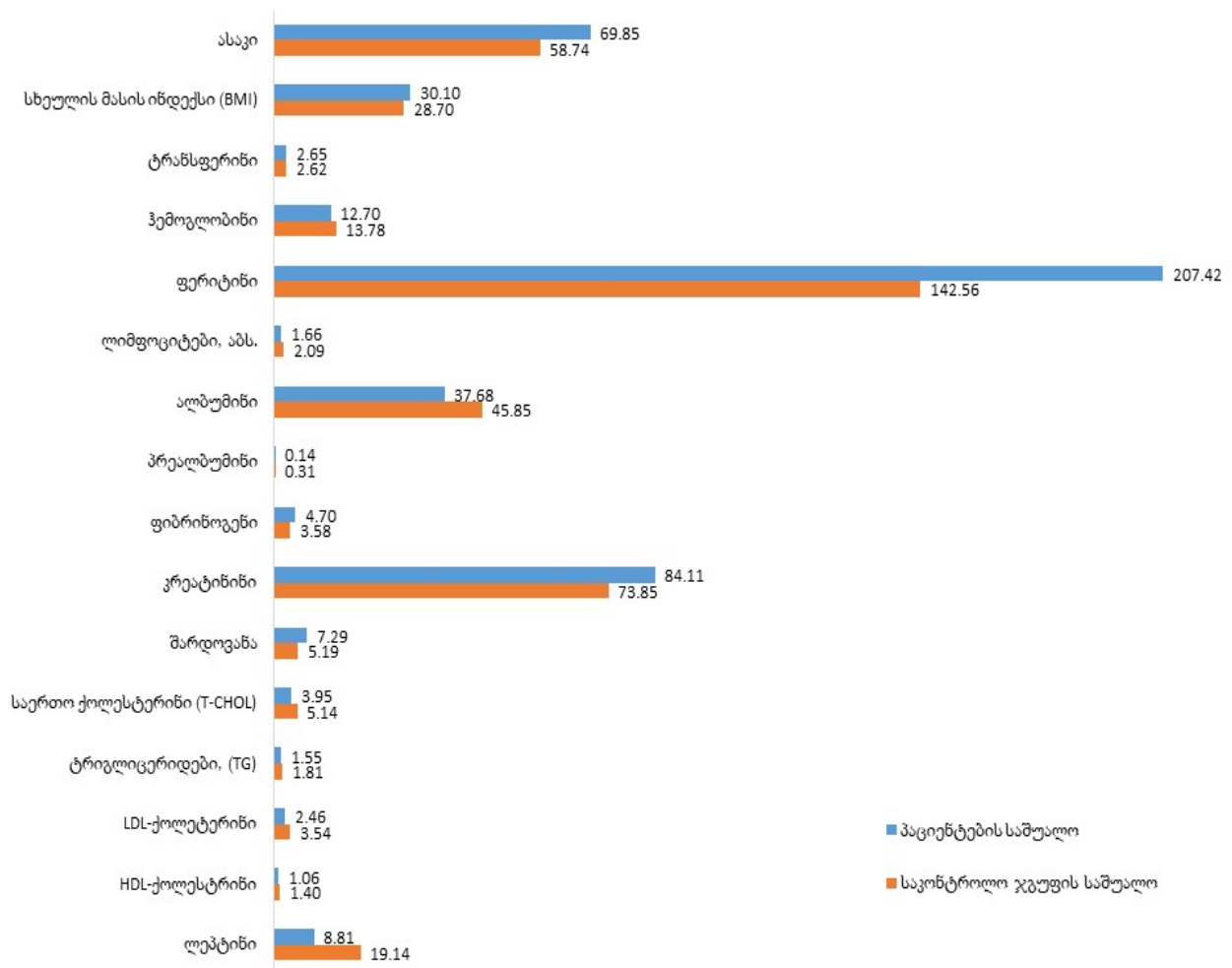
კვლევის შედეგი აჩვენებს, შესწავლილი ჯგუფები განსხვავდება მწვავე ფაზური რეაქტანტების შესწავლილი პარამეტრების მიხედვით; ჯგუფებს შორის საშუალო მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება hs CRP-ის, ინტერლეიკინ-6, ფიბრინოგენის, მჟავე გლიკოპროტეინის მიხედვით. ჯგუფებში ასევე ნანახი იყო სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა მალნუტრიციის შესაფასებელი ისეთ ღირებულ მარკერთა შორის როგორცაა ალბუმინი, პრეალბუმინი, ლიმფოციტების რიცხვი, საერთო ქოლესტეროლი, ლეპტინი (ცხრილი #12 და დიაგრამა #7).



**ცხრილი #12 - პარამეტრების საშუალოების შედარება გქუ-ის და საკონტროლო ჯგუფს შორის დამოუკიდებელი t-test საშუალებით**

პარამეტრები	პაციენტების საშუალო	საკონტროლო ჯგუფის საშუალო	Significance (p)
ასაკი	69.85 (n=96, SD=12.460)	58.74 (n=31, SD = 9.459)	.000
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	30.1 (n=90, SD=8.93)	28.7 (n=28, SD=5.1)	.43
ტრანსფერინი	2.645 (n=95, SD=.72249)	2.6229(n=34, SD=.41872)	.867
ჰემოგლობინი	12.697 (n=95, SD=1.72)	13.78 (n=34, SD=1.25)	.001
ფერიტინი	207.42 (n=95, SD=295.18)	142.56 (n=34, SD=142.56)	.212
ლიმფოციტები, აბს.	1.66 (n=95, SD=.755)	2.093 (n=34, SD=.6546)	.004
ალბუმინი	37.677 (n=95, SD=6.882)	45.848 (n=34, SD=8.867)	.000
პრეალბუმინი	.1383 (n=94, SD=.0782)	.3079 (n=34, SD=.0588)	.000
ფიბრინოგენი	4.698 (n=95, SD=1.285)	3.584 (n=34, SD=.6377)	.000
კრეატინინი	84.11 (n=95, SD=31.21)	73.85 (n=34, SD=15.82)	.07
შარდოვანა	7.294 (n=95, SD=2.963)	5.194 (n=34, SD=1.558)	.000
ინტერლეიკინი-6	20.99 (n=94, SD=25.46)	3.175 (n=34, SD=1.636)	.000
მაღალი მგრძობელობის C-რეაქტიული ცილა (hsCRP)	44.948 (n=95, SD=87.96)	3.332 (n=34, SD=2.878)	.007
ჰაპტოგლობინი	2.277 (n=88, SD=4.29)	1.764 (n=34, SD.76655)	.491
მჟავე გლიკოპროტეინი	1.208 (n=94, SD=.5064)	.9856 (n=34, SD=2.5737)	.016
საერთო ქოლესტერინი (T-CHOL)	3.9498 (n=95, SD=1.291)	5.1371 (n=34, SD=1.1804)	.000
ტრიგლიცერიდები, (TG)	1.548 (n=95, SD=.914)	1.806 (n=34, SD=.974)	.169
LDL-ქოლესტერინი	2.4625 (n=96, SD=1.119)	3.5444 (n=34, SD=1.0922)	.000
HDL-ქოლესტერინი	1.0557 (n=95, SD=.3169)	1.3988 (n=34, SD=.45964)	.000
ლეპტინი	8.812 (n=95, SD=15.63)	19.14 (n=34, SD=14.43)	.001

**დიაგრამა #7. პარამეტრების საშუალოების შედარება გქუ-ის და საკონტროლო ჯგუფს შორის დამოუკიდებელი t-test საშუალებით**



გქუ-ით ჯგუფში ინტერლეიკინ-6 დონის მიხედვით პაციენტთა განაწილება (1. IL-6 - 0-7pg/ml; 2. 7-25 pg/ml; 3. >25 pg/ml) აჩვენა განსხვავებები რიგი პარამეტრების მიხედვით (ცხრილი # 13).

**ცხრილი #13 - ANOVA ინტერლექცინ-6 დონის მიხედვით ( IL-6 0-6.99pg/ml, IL-6 7-24.99 pg/ml, IL-6 >25 pg/ml) პარამეტრების განაწილება გქუ-ით პაციენტთა ჯგუფში**

პარამეტრები	Sum of Squares	Mean Square	F	Sig.(p)
ლეპტინი	818.898	409.449	1.673	.194
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	528.826	264.413	3.392	.038
ერითროციტები, 10 <sup>12</sup> /ლ	.195	.097	.232	.794
ჰემოგლობინი, გ/დლ	1.266	.633	.207	.814
ჰემატოკრიტი, %	12.198	6.099	.274	.761
ნეიტროფილები, %	50.682	25.341	4.799	.010
ლიმფოციტები, %	3.836	1.918	3.696	.029
კრეატინინი, მკმოლ/ლ	6477.863	3238.932	3.442	.036
შარდოვანა, მმოლ/ლ	16.998	8.499	.957	.388
ალბუმინი, გ/ლ	674.211	337.106	8.501	.000
პრეალბუმინი, გ/ლ	.038	.019	3.228	.044
ფიბრინოგენი, გ/ლ	15.334	7.667	5.126	.008
ედს, მმ/სთ	2098.655	1049.327	2.616	.079
HDL-ქოლესტერინი, მგ/დლ	.452	.226	2.394	.097
LDL-ქოლესტერინი, მგ/დლ	3.767	1.884	1.680	.192
მაღალი მგრძობელობის C-რეაქტიული ცილა (hsCRP), მგ/ლ	94676.339	47338.169	6.828	.002
ჰაპტოგლობინი, გ/ლ	104.892	52.446	2.910	.060
მჟავე გლიკოპროტეინი, გ/ლ	2.770	1.385	6.035	.003
ფერიტინი, მგ/ლ	704328.636	352164.318	4.269	.017
ტრანსფერინი, გ/ლ	4.978	2.489	5.417	.006
მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია, %	108.508	54.254	.487	.616
საერთო ქოლესტერინი (T-CHOL), მგ/დლ	4.291	2.145	1.403	.251
ტრიგლიცერიდები, (TG), მგ/დლ	4.286	2.143	3.875	.024

ეს პარამეტრებია ნეიტროფილების რიცხვი, ალბუმინი, პრეალბუმინი, ფიბრინოგენი, hs CRP, მჟავე-გლიკოპროტეინი, ფერიტინი, ტრანსფერინი. ცხრილ #14-ში ასევე მოცემულია ჯგუფებს შორის განსხვავებათა აღწერა სპეციფიკური პარამეტრების მიხედვით. ეს ასევე აჩვენებს, რომ გქუ-ით პაციენტთა ნიმუშები (ქეისები) საკმაოდ ვარიაბელურია და შესაბამისად გქუ-ისა და კომორბიდულ პათოლოგიათა გართულებათა რისკები ასევე განსხვავებულია.

ცხრილი #14. ტიუკის HSD ტესტი პარამეტრებისათვის სამ ჯგუფად დაყოფილი ინტერლეიკინი-6 მაჩვენებლების მიხედვით (1 .IL-6 0-6.99-მდე pg/ml, 2. IL-6 7-24.99-მდე pg/ml, 3. IL-6 >25-მდე pg/ml)

პარამეტრები	IL-6 ჯგუფი	IL-6 ჯგუფები	საშუალო გადახრები	Std. Error	Sig.
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	1	2	0.925	2.2406	0.91
		3	-5.2934	2.7114	0.131
	2	1	-0.925	2.2406	0.91
		3	-6.2184'	2.4239	0.032
	3	1	5.2934	2.7114	0.131
		2	6.2184'	2.4239	0.032
ნეიტროფილები,%	1	2	0.00545	0.56382	1
		3	-1.79596'	0.68347	0.027
	2	1	-0.00545	0.56382	1
		3	-1.80141'	0.61549	0.012
	3	1	1.79596'	0.68347	0.027
		2	1.80141'	0.61549	0.012
კრეატინინი, მკმოლ/ლ	1	2	12.131	7.497	0.243
		3	-8.181	9.123	0.644
	2	1	-12.131	7.497	0.243
		3	-20.312'	8.189	0.039
	3	1	8.181	9.123	0.644
		2	20.312'	8.189	0.039
ალბუმინი, გ/ლ	1	2	5.94787'	1.53917	0.001
		3	6.11500'	1.873	0.004
	2	1	-5.94787'	1.53917	0.001
		3	0.16713	1.68126	0.995
	3	1	-6.11500'	1.873	0.004
		2	-0.16713	1.68126	0.995
პრეალბუმინი, გ/ლ	1	2	0.03609	0.01873	0.137
		3	.05500'	0.0227	0.045
	2	1	-0.03609	0.01873	0.137
		3	0.01891	0.02044	0.626
	3	1	-.05500'	0.0227	0.045
		2	-0.01891	0.02044	0.626
ფიბრინოგენი, გ/ლ	1	2	-0.47537	0.30006	0.258
		3	-1.16385'	0.36373	0.005
	2	1	0.47537	0.30006	0.258
		3	-0.68848	0.32755	0.095
	3	1	1.16385'	0.36373	0.005
		2	0.68848	0.32755	0.095

მაღალი მგრძობელობის C-რეაქტიული ცილა (hs CRP), მგ/ლ	1	2	-30.28084	20.3514	0.302
		3	-90.58058'	24.76543	0.001
	2	1	30.28084	20.3514	0.302
		3	-60.29973'	22.23013	0.022
	3	1	90.58058'	24.76543	0.001
		2	60.29973'	22.23013	0.022
მჟავე გლიკოპროტეინი, გ/ლ	1	2	-0.0401	0.11753	0.938
		3	-.44423'	0.14247	0.007
	2	1	0.0401	0.11753	0.938
		3	-.40413'	0.1283	0.006
	3	1	.44423'	0.14247	0.007
		2	.40413'	0.1283	0.006
ფერიტინი,მგ/ლ	1	2	-52.4336	70.2024	0.736
		3	-238.5346'	85.4286	0.017
	2	1	52.4336	70.2024	0.736
		3	-186.1011'	76.6831	0.045
	3	1	238.5346'	85.4286	0.017
		2	186.1011'	76.6831	0.045
ტრანსფერინი, გ/ლ	1	2	.53911'	0.16568	0.005
		3	0.43188	0.20162	0.087
	2	1	-.53911'	0.16568	0.005
		3	-0.10722	0.18098	0.825
	3	1	-0.43188	0.20162	0.087
		2	0.10722	0.18098	0.825
ტრიგლიცერიდები, მგ/დლ	1	2	.48160'	0.18178	0.026
		3	0.47042	0.2212	0.09
	2	1	-.48160'	0.18178	26
		3	-0.01118	0.19856	0.998
	3	1	-0.47042	0.2212	0.09
		2	0.01118	0.19856	0.998

IL-6-ის მაღალი დონის ჯგუფები სარწმუნოდ განსხვავდება ნეიტროფილების რიცხვის, კრეატინინის, ალბუმინის, პრეალბუმინის, ფიბრინოგენის, C-რეაქტიული ცილის, მჟავე გლიკოპროტეინების, ფერიტინის, ტრანსფერინის და ტრიგლიცერიდების მიხედვით.

## თავი მეოთხე

### კვლევის შედეგების განხილვა

კვლევის შედეგად (BIA-თი) მიღებულია ერთი შეხედვით პარადოქსული შედეგები; FFM-ის მაჩვენებლები უფრო მაღალია პაციენტთა ჯგუფში საკონტროლოსთან შედარებით; ასევე ზოგადად Lean body mass (BIA) და FFMI-ის არაერთგვაროვანი მაჩვენებლები შესადარებელ (პაციენტთა და კონტროლის საერთო და სქესის მიხედვით დაყოფილ) ჯგუფებში (იხ. ცხრილი # 3) აჩვენებს, რომ ორგანიზმის მჭლე და ცხიმოვანი მასის შემადგენლობაზე გავლენა აქვს ასაკს, წონას (რეფერენტული სიდიდეების შემსწავლელი ბევრი კვლევა ასეთ მიდგომებს ეფუძვნება (133,134). ჩვენ კვლევის შედეგებით, დაახლოებით თანაბარი ასაკის, უფრო მეტად ჭარბწონიან და სიმსუქნით (I ხარისხი) პოპულაციაში ცხიმოვანი მასის (%-ში) კლება და მჭლე მასის (%) მატება გქუ-ის მეორედან მეოთხე ფუნქციური კლასის ჯგუფებში არ აღწერს (ამ მაჩვენებლის მიხედვით) უკეთეს კლინიკურ სიტუაციას და/ან პროგნოზს და ამ (გქუ-ით) პაციენტებში აღნიშნული დამოკიდებული უნდა იყოს „არანორმულ“ ჰიდრატაციაზე: ექსტრა/ინტრა ცელულარულ წყლის ბალანსის თანაფარდობის დარღვევაზე სხეულის საერთო წონის მატების პირობებში (იხ. ცხრილი #4).

იგივე ცხრილი აჩვენებს, რომ ჰიდრატაციის სტატუსისგან დამოუკიდებლად, გქუ-ის დამძიმებასთან ერთად მცირდება Reactance (სტატისტიკურად სარწმუნოდ) და Resistance-ი და მათთან ერთად Phase angle, რომელიც ითვლება, რომ დამოკიდებულია პაციენტის ჰიდრატაციის სტატუსზე; მისი მაჩვენებელი სარწმუნოდ მცირდება გქუ-ის მეორე ფუნქციური კლასის და მეოთხე ფუნქციური კლასის საშუალო მაჩვენებელთა შედარებისას ( $p < 0.046$ ); მართალია ამ მაჩვენებლის ბიოლოგიური მნიშვნელობა ბოლომდე შესწავლილი არ არის, თუმცა რაც ამ დროისთვისაა ცნობილი, რომ იგი ასახავს სხეულის უჯრედების მასას და გამოიყენება როგორც კვების შეფასების ინდიკატორი ბავშვებსა და ზრდასრულებში. გქუ-ის დამძიმებასთან ერთად ამ მაჩვენებლის კლება ექსტრაცელულარული მასის სარწმუნო მატების და სხეულის უჯრედული მასის პრაქტიკულად უცვლელი პირობებში (იხ. ცხრილი # 4) ასახავს ნუტრიციის (სავარაუდოდ უჯრედული კვების) პრობლემას; ამ კონტექსტში ასევე მნიშვნელოვანია, რომ ეს მაჩვენებელი (phase angle) ითვლება უჯრედული მემბრანის ფუნქციის ერთერთ საუკეთესო მაჩვენებლად და მისი დაბალი დონე ასოცირდება დაავადებათა მაღალ რისკთან. შესაბამისად, ჩვენ შემთხვევაში მისი შემცირება (მეორედან მეოთხე ფუნქციური კლასის ჯგუფებში) კავშირშია და ასახავს დაავადების სიმძიმეს.

ნუტრიციული სტატუსის შეფასება/კონტროლის CONUT, GNRI და PNI ინდექსების ურთიერთკორელაციის შესწავლით ნანახი იქნა სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია CONUT და PNI შორის (ცხრილი #10); ამასთან, მნიშვნელოვანია აქვე აღინიშნოს, რომ საზოგადოდ ნუტრიციული რისკის ინდექსი არის ნუტრიციასთან დაკავშირებული რისკის ინდექსი, რომელიც შესაძლებელს ხდის პათოლოგიასთან დაკავშირებული ავადობისა და სიკვდილობის რისკის განსაზღვრას (62, 71); GNRI არის NRI რევიზირებული ვერსია (62, 65), სპეციალურად ადაპტირებული მოხუცებული ასაკისთვის CONUT-ის ქულები ასევე ითვლება ეფექტურ საშუალებად მალნუტრიციისა, ადრეული დეტექციის და მონიტრინგისთვის ყველა პაციენტისთვის (62, 81); გარკვეული კვლევები ეხება ამ ინდექსების გამოყენების შესაძლებლობას გქუ-ით პაციენტებში (135, 71, 65, 81). ჩვენი კვლევის პოპულაციისთვის (ამბულატორიული, მეტ-ნაკლებად კონპენსირებული გქუ-ით პაციენტი) უფრო შესაბამისად CONUT-ის და PNI-ის გამოყენების შესაბამისობა ჩანს, CONUT, GNRI და PNI სიმძიმის (რისკის მატება) მიხედვით ბიომარკერთა ჩატარებული კორელაციური ანალიზის მიხედვით (ცხრილი #11); კერძოდ, პრეალბუმინი, ლიპიდური სპექტრის მონაცემები, ტრანსფერინი იკლავს CONUT-ის და PNI-ის მიხედვით რისკის მატებასთან ერთად მატულობს ინტერლეიკინ-6-ის დონე.

მწვავე ფაზური რეაქტანტები, როგორცა C-რეაქტიული ცილა, ფიბრინოგენი, ჰაპტოგლობინი და მჟავე გლიკოპროტეინი, ამცირებენ ალბუმინის, პრეალბუმინის და ტრანსფერინის სინთეზს; შესაბამისად, ისინი შეიძლება რჩებოდნენ დაბალ დონეზე მიუხედავად ადექვატური ნუტრიციული მხარდაჭერისა. ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით აღნიშნული მწვავე ფაზური რეაქტანტების მატება სარწმუნოდ არ უკავშირდება ნუტრიციული ინდექსების სიმძიმეს (ჯგუფებს შორის განსხვავების არსებობისას); ამასთან, გასათვალისწინებელია, რომ შესწავლილ პაციენტთა ჯგუფში C-რეაქტიული ცილის მატება აღინიშნებოდა 61.2%, ფიბრინოგენის - 58.1%, ჰაპტოგლობულინის - 38.6%, მჟავე გლიკოპროტეინის - 37.5% შემთხვევებში, რაც გამოყენებული უნდა იყოს არა იმდენად რისკის (გამოსავალი, ჰოსპიტალიზაცია, კლინიკურდ გამოვლენილი მალნუტრიცია, და ა. შ.) შესაფასებლად, არამედ უფრო მეტად კავშირში აღნიშნული რისკის რეალიზაციასთან.

ამგვარად, მეტნაკლებად კლინიკურად კომპენსირებულ გქუ-ით ამბულატორიულ პაციენტებში მაღალია მალნუტრიციით პაციენტთა რიცხვი, რაც ადექვატურ შეფასებას და ნუტრიციულ მხარდაჭერას საჭიროებს; ნუტრიციული ინდექსების შერჩევა მოითხოვს ადექვატური კალკულატორის (კომპენსირების ხარისხი, პაციენტის ასაკი და/ან სხვა) გამოყენებას და გქუ-ის პროგნოზულ მარკერებთან მათი კორელაციის შესწავლისთვის შემდგომ

დამატებით კვლევას; ჩვენი კვლევის მონაცემებით რისკის ზრდასთან ასეთი კორელაცია ეფუძნება პრეალბუმინის, ლიპიდური სპექტრის მონაცემთა და ტრანსფერინის შემცირებას (პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიცია) და ინტერლეიკინ-6-ის (პროანთებითი ცილა) მატებას.

ინტერლეიკინ-6 არის ერთერთი პირველი აღწერილი ფლეოტროპული ციტოკინებიდან. მიუხედავად რიგი კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევებისა მისი როლი გქუ-ის განვითარებაში ბოლომდე შესწავლილი არ არის. რაც დანამდვილებით არის ცნობილი, რომ მისი მაღალი დონეები გქუ-ის განვითარების პროგრესირების და ცუდი გამოსავლის პრედიქტორია პაციენტებში კარდიოვასკულარული დაავადებებით (136). ასევე რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ინტერლეიკინ-6 შესაძლოა იყოს კორონავირუსული დაავადების (კოვიდ-19) დროს გართულებათა პროგნოზირების მარკერი ინფიცირებულ პირებში (137, 138, 139).

ვირუსული ინფექცია შეიძლება პროგრესირდეს მძიმე დაავადებაში დარეგულირებელი იმუნური პასუხის შედეგად (140);

მნიშვნელოვნად მაღალი დონეები მოცირკულირე ციტოკინებისა და ქემოკინების ფასდება როგორც მალადაპტაციური, რომელიც იწვევს უმნიშვნელოვანეს ჰემატოლოგიურ და კოაგულაციურ ცვლილებებს და ასევე ექსტრაპულმონალურ ჩართულობას და პროგრესირებას მულტიისისტემურ ორგანოთა უკმარისობაში.

ჩვენ შესაბამისად მნიშვნელოვნად მიგვაჩნია, ნებისმიერ კომორბიდულ პაციენტში, გქუ-ით პაციენტთა ჩათვლით, ინფექციაზე იმუნური პასუხის ადექვატურობის ტესტირება პროინფლამაციური, კოაგულაციური და ჰემატოლოგიური საბაზისო პარამეტრების (როგორც რისკ-ფაქტორების) გამოკვლევით.

ჩვენი კვლევა, ისევე როგორც ბევრი სხვა (კერძოდ ინტელეიკინ-6-ის შემსწავლელი კოვიდ-19-ის კონტექსტში), აჩვენებს რიგ ლიმიტაციებს (137, 138); ყველაზე მნიშვნელოვანია ამ კვლევათა ობსერვაციული ბუნება, და მნიშვნელოვანი ჰეტეროგენობა კვლევის შედეგების. ეს შეიძლება აიხსნას პაციენტთა პოპულაციური განსხვავებულობით, განსხვავებით კომორბიდობის კუთხით, დაკვირვებათა ხანგრძლივობით და/ან სხვა დამატებითი მაღლიმიტირებელი ფაქტორია ლაბორატორიული კვლევათა ვარიაბელობა ინტერლეიკინ-6 დონეთა ინტერპრეტირების დროს. ეს შეიძლება აიხსნას, რომ სხვადასხვა ლაბორატორიები სპეციალიზირდებიან ინტერლეიკინ-6-ის ლოკალური ნორმებით (139, 141).

მიუხედავად ლიმიტაციებისა, ჩვენი შედეგები სხვა მკვლევართა შესაბამისად მხარს უჭერს მოსაზრებას, რომ ინტერლეიკინ-6-ის ტესტირება და ინტერპრეტაცია მნიშვნელოვანია გქუ-ით პაციენტებში.



ჩვენი კვლევა ადასტურებს ინტერლეიკინ-6-ის, როგორც მნიშვნელოვანი ანთებითი მარკერის მნიშვნელობას, რომელიც (i) შესაძლოა გამოყენებულ იქნას კლინიცისტების მიერ, როგორც გქუ-ის პროგრესირების მარკერი; (ii) ინტერლეიკინ-6 დონეები ხელს შეუწყობს კლინიცისტებს დაავადებათა გართულებების (მათ შორის კოვიდ-19-ის დროს) მაღალი რისკის პირების იდენტიფიცირებაში.

## დასკვნები

1. ქართული პოპულაციის გულის ქრონიკული უკმარისობითა და საკონტროლო ჯგუფის პირებში გვხვდება როგორც წონის ნაკლებობით, ასე სიჭარბით პირები; ამასთან, ორივე ჯგუფში სიმსუქნე, როგორც სხეულის მასის ინდექსის კატეგორია პროცენტულად ყველაზე ხშირია.
2. ბიომპენდანსის მეთოდით შესწავლილი სხეულის კომპოზიციური მახასიათებლის ანალიზი აჩვენებს, რომ გქუ-ით პაციენტთა და საკონტროლო ჯგუფები განსხვავდება Reactance და FFM (კგ) - მაჩვენებლით; მამაკაცებში ჯგუფებს შორის სარწმუნო განსხვავების არ არსებობის პირობებში, ქალები (პაციენტთა vs საკონტროლო) განსხვავდებიან რეზისტენსის, Lead body mass (კგ) და Fat Free mass (კგ) მიხედვით.
3. ჰიდრატაციის სტატუსისგან დამოუკიდებლად გქუ-ის დამძიმებასთან ერთად მცირდება Reactance (სტატისტიკურად სარწმუნოდ), Resistance და phase angle. ამ მაჩვენებლის (phase angle) კლება ექსტრაცელულარული მასის სარწმუნო მატების და სხეულის უჯრედული მასის პრაქტიკულად უცვლელი პირობებში ასახავს ნუტრიციის (უჯრედული კვების) პრობლემას.
4. ნუტრიციული რისკის ინდექსებით (CONUT, GNRI და PNI) შეფასებული რისკის მატება კავშირშია ანთება-მალნუტრიციის შესაფასებელ ლაბორატორიული მაჩვენებლების ცვლილებებთან: კერძოდ, პრეალბუმინი, ლიპიდური სპექტრის მონაცემები, ტრანსფერინი იკლებს CONUT და PNI მიხედვით რისკის ზრდასთან ერთად. ორივე კალკულატორის მიხედვით რისკის მატებასთან ერთად მატულობს ინტერლეიკინ-6-ის დონე.
5. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ კლინიკურად მეტნაკლებად კომპენსირებულ გქუ-ით ამბულატორიულ პაციენტებში მაღალია მალნუტრიციის რისკის მქონეთა რიცხვი; ჩვენი კვლევის მონაცემებით, ნუტრიციული რისკის განსაზღვრისა და მონიტორინგისთვის შესაბამისია CONUT და PNI ინდექსების გამოყენება.
6. გქუ-ით პაციენტებში ინტერლეიკინ-6-ის მაღალი კონცენტრაცია კავშირშია ანთება-მალნუტრიციის ლაბორატორიულ მონაცემებთან.
7. ჩატარებული კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ გქუ-ით პაციენტის მართვა, მათ შორის კლინიკური კომპენსაციის შესანარჩუნებლად, მოითხოვს კომპლექსურ მიდგომას, მათ შორის მალნუტრიცია და ანთება-მალნუტრიციის რისკის კომპლექსურ შეფასებას.

## პრაქტიკული რეკომენდაციები

### პრაქტიკოსი ექიმისთვის:

- (i) გქუ-ით ამბულატორიულ პაციენტთა კომპლექსურ მართვაში ნუტრიციული სტატუსის პერიოდული შეფასება (სწორად შერჩეული ფარმაკოლოგიურ საშუალებებთან ერთად) შეიძლება/უნდა გახდეს ერთერთი ხელშემწყობი პაციენტთა დამძიმების/ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების რისკის შემცირების; და შესაბამისად, აისახება ექიმის მიერ მიწოდებული სერვისის ხარისხზე;
- (ii) გქუ-ით პაციენტებში ნუტრიციული რისკის შესაფასებლად CONUT-ის და PNI ინდექსების გამოყენება ადექვატური (ამ პაციენტებში) ინსტრუმენტებია, მათ შორის ანთების მარკერებთან კორკორდანსში მათი ცვლილებების გამო;
- (iii) გქუ-ით პაციენტთა მონიტორინგში გამოყენებული რიგი ლაბორატორიული მარკერები (C-რეაქტიული ცილა, ალბუმინი, ლიპიდური ცვლა, სისხლის საერთო ანალიზი), რომელიც პერიოდულად უტარდება (უნდა უტარდებოდეს) ავადმყოფებს, მათი (მარკერების) ანთება-მალნუტრიციის ჭრილში დამატებითი განხილვის შესაძლებლობას აძლევს ექიმს;
- (iv) დამატებითი (იაფი, ხელმისაწვდომი და არაინვაზიური, სწრაფი) BI მეთოდის გამოყენება ინფორმაციულია გქუ-ით ამბულატორიულ პაციენტებში; კერძოდ, რიგი მარკერების ცვილებათა ხასიათი, ჩვენი კვლევის მონაცემებით, phase angle კლება ექსტრემულარული მასის სარწმუნო მატების და სხეულის უჯრედული მასის პრაქტიკულად უცვლელობის პირობებში პრაქტიკოსი ექიმის მიერ შეიძლება ინტერპრეტირებული იყოს როგორც „ენერგეტიკული შიმშილი“ და პაციენტის დამატებითი კვლევების (უფრო ხარჯიანი და/ან ნაკლებად ხელმისაწვდომი) დანიშვნის საფუძველი გახდეს.

### შესაბამისი მარეგულირებელი სამსახურისთვის.

კვლევის შედეგები იქნება ინფორმაციული გქუ-ით მართვის პროტოკოლებისა და ექი\_მის მიერ დანიშნული კვლევების მართლზომიერების განსასაზღვრად.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Khursheed N Jeejeebhoy. Malnutrition in patients with heart failure. *The American Journal of Clinical Nutrition*, March 2021, Volume 113, Issue 3, p 501–502
2. Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N. Nutritional Status Assessment and Malnutrition Risk in Georgian Healthy Elderly. *Georgian Medical News*, 2019, 6 (291): 67-73.
3. John H Lee, Tara Jarreau, Amit Prasad, et al. Nutritional assessment in heart failure patients. *J Congestive Heart Failure*. 21 July 2011, Volume 17, Issue 4 p. 199-203
4. Li-Hung Wu, Kuan-Rau Chiou, I-Ju Pan, Shih-Hung Hsiao. Malnutrition Affects the Outcomes of Patients with Low-Output Heart Failure and Congestion. *Acta Cardiol Sin*. 2021 May; 37(3): 269–277
5. Antia Fernandez-Pombo, Gemma Rodriguez-Carnero, Ana I. Castro et al. Relevance of nutritional assessment and treatment to counteract cardiac cachexia and sarcopenia in chronic heart failure. *Clinical Nutrition*. 2021 September, Volume 40, Issue 9, p. 5141-5155
6. Alessia Lena, Nicole Ebner, and Markus S. Anker. Cardiac cachexia. *European Heart Journal Supplements* (2019) 21 (Supplement L), L24–L27 The Heart of the Matter.
7. Abdullah A, Iqbal A, Ishtiaq W, et al. Diagnostic Utility of N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide and C-reactive Protein in Diagnosing Heart Failure in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Cureus*. 2020 Jan; 12(1): p. 1-8
8. McMurray J., Adamopoulos S., Anker S.D. 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. *Eur. Heart J*. 2012 July; 33 (14): p. 1787–1847.
9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 2007 Sep; 93 (9): 1137–1146.
10. Zarrinkoub R. Wettermark B. Wandell P. et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *European Journal of Heart Failure*. 2013. Vol. 15. p. 995–1002.
11. Boorsma EM. Rienstra M, Dirk J. van Veldhuisen. et al. Residual Confounding in Observational Studies: New Data From the old DIG Trial *Eur. Heart J*. 2019; 40: p. 3342–3344

12. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008 May; 358 (20). p. 2148-59.
13. „ჯანმრთელობის დაცვა“. სტატისტიკური ცნობარი. საქართველოს ოკუპირებული ტერიტორიებიდან დევნილთა შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტრო; დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი. 2018 წ; გვ. 70-72.
14. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Aug; 22(8). p. 1342-1356.
15. Chioncel O., Mebazaa A., Harjola V.P. et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. J. Heart Fail.* 2017 Oct. 19 (10). p. 1242–1254.
16. Ezekowitz J., Bakal JA, Kaul P. et al. Acute Heart failure in the emergency department: short and long-term outcomes of elderly patients with heart failure. *Eur. J. of Heart Failure.* 2008 Mar; 10 (3). p. 308–315.
17. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the medicare fee-for-service program. *New Engl. J. Med.* 2009; 14 (360). p.1418–1428.
18. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P. et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year followup of PREVEND. *Eur. Heart J.* 2013 May; 34 (19). p. 1424–1431.
19. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur. J. Heart Fail.* 2011 May; 13 (5). p. 518–527.
20. Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: what is known and unknown. *Circ. J.* 2009; 73(3). p. 404–410.
21. Dunlay S.M, Pereira NL, Kushwaha SS. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin. Proc.* 2014 May; 89(5). p. 662–676.
22. Ponikowski P, Voors A, Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016 Jul. 37 (27). p. 2129–2200.
23. Goldwater D., Pinney S. Frailty in Advanced Heart Failure: A Consequence of Aging or a Separate Entity?. *Clinical Medicine Insights Cardiol.* 2015 Jul; 9 (2). p. 39–46.

24. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J. Nutr. Health Aging.* 2012 Jul; 16 (7). p. 601–608.
25. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO. et al.. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017 Jun; 236. p. 283–289.
26. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV. et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am. Heart J.* 2013 Nov; 166 (5). p. 887–94.
27. Larina VN. Value of the hyperuricaemia in patients with chronic heart failure. *Atherosclerosis Supplements.* 2011 June; 12 (1): p. 169.
28. Jarolim P. Overview of cardiac markers in heart disease. *Clin. Lab. Med.* 2014 May; 34 (1). p. 1–14.
29. Yin QS, Shi B, Dong L, Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J. Geriatr. Cardiol.* 2014 may; 11(1). p. 79–82.
30. Maisel A. The coming of age of natriuretic peptides: the emperor does have clothes! *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan; 47(1). p. 61-4.
31. Edvinsson ML, Ahnstedt H. et al. Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo. *Microcirculation.* 2016 Aug; 23 (6). p. 438-446.
32. Wong LL, Wee AS, Lim JY, et al. Natriuretic peptide receptor 3 (NPR3) is regulated by microRNA-100. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2015 May; (82):. p. 13-21.
33. Memon A.A, Sundquist K, PirouziFard M. et al. Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br.J. Haematol.* 2018 May;181(3). p. 378-385.
34. Wei ZH, Li YY. et al. Genetic variants in IL-33/ST2 pathway with the susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Cytokine.* 2019 Jun; 118. p. 301.
35. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M. et al. Increased Soluble ST2 Predicts Long-term Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem.* 2014 Mar; 60 (3): 530–540.
36. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail.* 2010 Jul;16 (1): p. 37-44.

37. Maisel A, Xue Y, Shah K. et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail* 2011 Sep; 4 (5): p. 613-20.
38. Sanders-van Wijk S, Masson S. et al. Interaction of Galectin-3 Concentrations with the Treatment Effects of  $\beta$ -Blockers and RAS Blockade in Patients with Systolic Heart Failure: A Derivation-Validation Study from TIME-CHF and GISSI-HF Clin Chem. 2016 Apr; 62(4): p. 605-16.
39. Suarez G, Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. *Ann Transl Med.* 2014 Sep; 2(9): 86.
40. Billebeau G, Vodovar N. et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2017 Jul; 24 (11): 1127-1135.
41. Dhillon OS, Khan SQ, Narayan HK. et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010 Jul; 56 (2): p. 125-33.
42. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD. et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013 Mar; 34 (11): p. 816-29.
43. Dzida G, Prystupa A, Lachowska-Kotowska P. et al. Alteration in diurnal and nocturnal melatonin serum level in patients with chronic heart failure. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2013; 20 (4): p. 745–748.
44. Natally Gonçalves de Avila. et al. Prevalence of Malnutrition and Its Association with Clinical Complications in Hospitalized Cardiac Patients: Retrospective Cohort Study. *Int. J. Cardiovasc. Sciences.* 2020 Nov; 33 (6): p. 629-634.
45. Dukhi N. Global Prevalence of Malnutrition: Evidence from Literature. *Malnutrition.* 2020 Apr; p. 1-16
46. Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Nov; 37 (6): p. 802-7.
47. MAE de van der Schueren, Keller H, Cederholm T. et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): Guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. *Clin Nutr.* 2020 Sep; 39 (9): p. 2872-2880.

48. Leij-Halfwerk S, Verwijs MH, van Houdt S. et al. Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults  $\geq 65$  years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2019 Aug; 126: p. 80-89.
49. Abshire M, Xu J, Baptiste D. et al. Nutritional Interventions in Heart Failure: A Systematic Review of the Literature. *J Card Fail*. 2015 Dec; 21(12): p. 989-99.
50. Rachel van der Pols-Vijlbrief, Wijnhoven HA, Schaap LA. et. al. Determinants of protein-energy malnutrition in community-dwelling older adults: a systematic review of observational studies. *Ageing Res Rev*. 2014 Nov; 18: p. 112-31.
51. Rosa Burgos Peláez. Therapeutic approach to malnutrition and sarcopenia. *Nestle Nutr. Inst*. 2012; 72: p. 85-9.
52. Cerri AP, Bellelli G., Mazzone A. et al. Sarcopenia and malnutrition in acutely ill hospitalized elderly: Prevalence and outcomes. *Clin Nutr*. 2015 Aug; 34(4): p. 745-751.
53. Someya R., Wakabayashi H. Rehabilitation Nutrition for Acute Heart Failure on Inotropes with Malnutrition, Sarcopenia, and Cachexia: A Case Report. *J Acad Nutr Diet*. 2016 may. 116 (5): p. 765-768.
54. Vest MT, Papas MA, Shapero M, McGraw P, Capizzi A, Jurkovitz C. Characteristics and Outcomes of Adult In patients With Malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018 Aug; 42(6): p. 1009-1016.
55. Grossniklaus DA, O'Brien MC, Clark PC, Dunbar SB. Nutrient intake in heart failure patients. *J Cardiovasc Nurs*. 2008 Jul; 23(4): p. 357-363.
56. Sargento L, Vicente Simões A, Rodrigues J, Longo S, Lousada N, Palma Dos Reis R. Geriatric nutritional risk index as a nutritional and survival risk assessment tool in stable outpatients with systolic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 May; 27(5): p.430-437.
57. Pathirana A, Lokunarangoda N, Ranathunga I. et al. Prevalence of hospital malnutrition among cardiac patients: results from six nutrition screening tools. *Springerplus*. 2014 Aug. 3: p. 412.
58. Suzuki T, Palus S, Springer J. Skeletal muscle wasting in chronic heart failure. *J. ESC Heart Fail*. 2018 Dec; 5(6): p. 1099-1107
59. Amare H, Hamza L, Asefa H. Malnutrition and associated factors among heart failure patients on follow up at Jimma University specialized hospital, Ethiopia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Oct. 15 (28): p. 1- 6.



60. Nakagomi A., Kohashi K., Morisawa T. et al. Nutritional Status is Associated with Inflammation and Predicts a Poor Outcome in Patients with Chronic Heart Failure. *J Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016 Jun. 23 (6): p. 713-727.
61. Zamboni M, Rossi A. Corzato F. et al. Sarcopenia, cachexia and congestive heart failure in the elderly. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013 Mar; 13(1): p. 58–67.
62. Yoshihisa A., Kanno Y., Watanabe S. et al. Impact of Nutritional indices on mortality in patients with heart failure. *J Open Heart*, 2018 Jan; 5(1): p. 1-8.
63. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, Patvardhan E. et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2010 Dec; 160 (6): p. 1149-55.
64. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P. et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016 Nov; 4(4): p. 272-280.
65. Bouullanne O., Morineau G, Dupont C. et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005 Oct; 82 (4): p. 777-83.
66. Tanaka A, Inaguma D, Shinjo H. et al. Relationship between mortality and Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) at the time of dialysis initiation: a prospective multicenter cohort study. *Ren Replace Therapy*. 2017 July; 3 (27): p. 1-7.
67. Ringel JB, Jannat-Khah D, Chambers R. et al. Impact of gaps in care for malnourished patients on length of stay and hospital readmission. *BMC Health Serv Res*. 2019 Feb; 19(1): 87 p. 1-6.
68. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D. et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: Prevalence, concurrent validity and ease of use of the ‘malnutrition universal screening tool’ (‘MUST’) for adults. *British Journal of Nutrition*. 2004 Nov; 92(5): p. 799-808.
69. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019 Feb; 38 (1): p.1-9.
70. Wang F, Chen W, Bruening KS, Raj S, Larsen DA. Nutrition Screening Tools and the Prediction of Clinical Outcomes among Chinese Hospitalized Gastrointestinal Disease Patients. *PLoS One*. 2016 Aug; 11 (8): p. 1-12.
71. Alvares-da-Silva MR, Reverbil da Silveria T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrotic outpatient. *Nutrition*. 2005 Feb; 21 (2): p.

113-7.

72. Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC. et al. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2013 Dec; 15 (12): p. 1350–1362.
73. Cheng YL, Sung SH, Cheng HM. et al. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients with Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun; 6 (6): p. 1-9.
74. Hua X, Long ZQ, Huang X, et al. The Value of Prognostic Nutritional Index (PNI) in Predicting Survival and Guiding Radiotherapy of Patients with T1-2N1 Breast Cancer. *Front Oncol*. 2020 Jan; 30 (9): 1562 p. 1-8.
75. Lee JY, Kim YN, Hong JH. et al. Clinical Significance of the Prognostic Nutritional Index for Predicting Short- and Long-Term Surgical Outcomes After Gastrectomy: A Retrospective Analysis of 7781 Gastric Cancer Patients. *Medicine*. 2016 May; 95 (18): e 3539. p. 1-9.
76. Lee SF, Ng TY, Wong FCS. The Value of Prognostic Nutritional Index in Follicular Lymphoma. *Am J Clin Oncol*. 2019 Feb; 42(2): p. 202-207.
77. Narumi T, Arimoto T, Funayama A. et al. Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol*. 2013 Nov; 62 (5): p. 307-13.
78. Elisabeth L. P. Sattler, Yuta Ishikawa, Rupal Trivedi-Kapoor. et al. Association between the Prognostic Nutritional Index and Dietary Intake in Community-Dwelling Older Adults with Heart Failure: Findings from NHANES III. *Nutrients*. 2019 Nov; 11(11): 2608. p. 1-18.
79. Zencirkiran Agus H, Kahraman S. Prognostic nutritional index predicts one-year outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2020 Sep; 75(5): p. 450-455.
80. Zhang Y, Zhang X., Controlling nutritional status score, a promising prognostic marker in patients with gastrointestinal cancers after surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Jul; 55: p. 39-45.
81. Ignacio de Ulíbarri J, González-Madroño A, de Villar NG. et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp*. 2005 Jan; 20(1): p. 38-45.
82. Kato T, Yaku H, Morimoto T. et al. Association with Controlling Nutritional Status (CONUT) Score and In-hospital Mortality and Infection in Acute Heart Failure. *Sci Rep*. 2020 Feb; 10: 3320. p. 1-10.

83. Al-Najjar Y, Clark AL. Predicting outcome in patients with left ventricular systolic chronic heart failure using a nutritional risk index. *Am J Cardiol.* 2012 May; 109 (9): p. 1315-20.
84. Nishi I, Seo Y, Hamada-Harimura Y, et al. Geriatric nutritional risk index predicts all-cause deaths in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019 Apr; 6 (2): p. 396-405.
85. Takikawa T, Sumi T, Takahara K, et al. Prognostic Importance of Multiple Nutrition Screening Indexes for 1-Year Mortality in Hospitalized Acute Decompensated Heart Failure Patients. *Circ Rep.* 2019 Jan;1(2): p. 87-93.
86. Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail.* 2011 Jun; 17(6): p. 451-8.
87. Cereda E, Pedrolli C. The Geriatric Nutritional Risk Index. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009 Jan; 12(1): p. 1-7.
88. Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Low levels of serum n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with worse heart failure - free survival in patients after acute myocardial infarction. *Circ J.* 2013 Jan; 77 (1): p. 153-62.
89. Ishiwata S, Yatsu S, Kasai T, Sato A, et al. Prognostic Effect of a Novel Simply Calculated Nutritional Index in Acute Decompensated Heart Failure. *Nutrients.* 2020 Oct; 12 (11):3311. p. 1-12.
90. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017 Apr; 3(1): p. 7-11.
91. Fang L, Ellims AH, Beale AL, et al. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Transl Res.* 2017 Nov; 9 (11): p. 5063-5073.
92. von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail. Clin.* 2009 Oct; 5 (4): p. 549–560.
93. Bracey NA, Beck PL, Muruve DA, et al. The Nlrp3 inflammasome promotes myocardial dysfunction in structural cardiomyopathy through interleukin-1 $\beta$ . *Experim. Physiol.* 2013. Feb; 98 (2): p. 462–472.
94. Hedayat M, Mahmoudi MJ, Rose NR, et al. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart Fail Rev.* 2010 Nov; 15 (6): p. 543-562.
95. Roselló-Lletí E, Rivera M, Cortes R, et al. Inflammatory activation and left ventricular

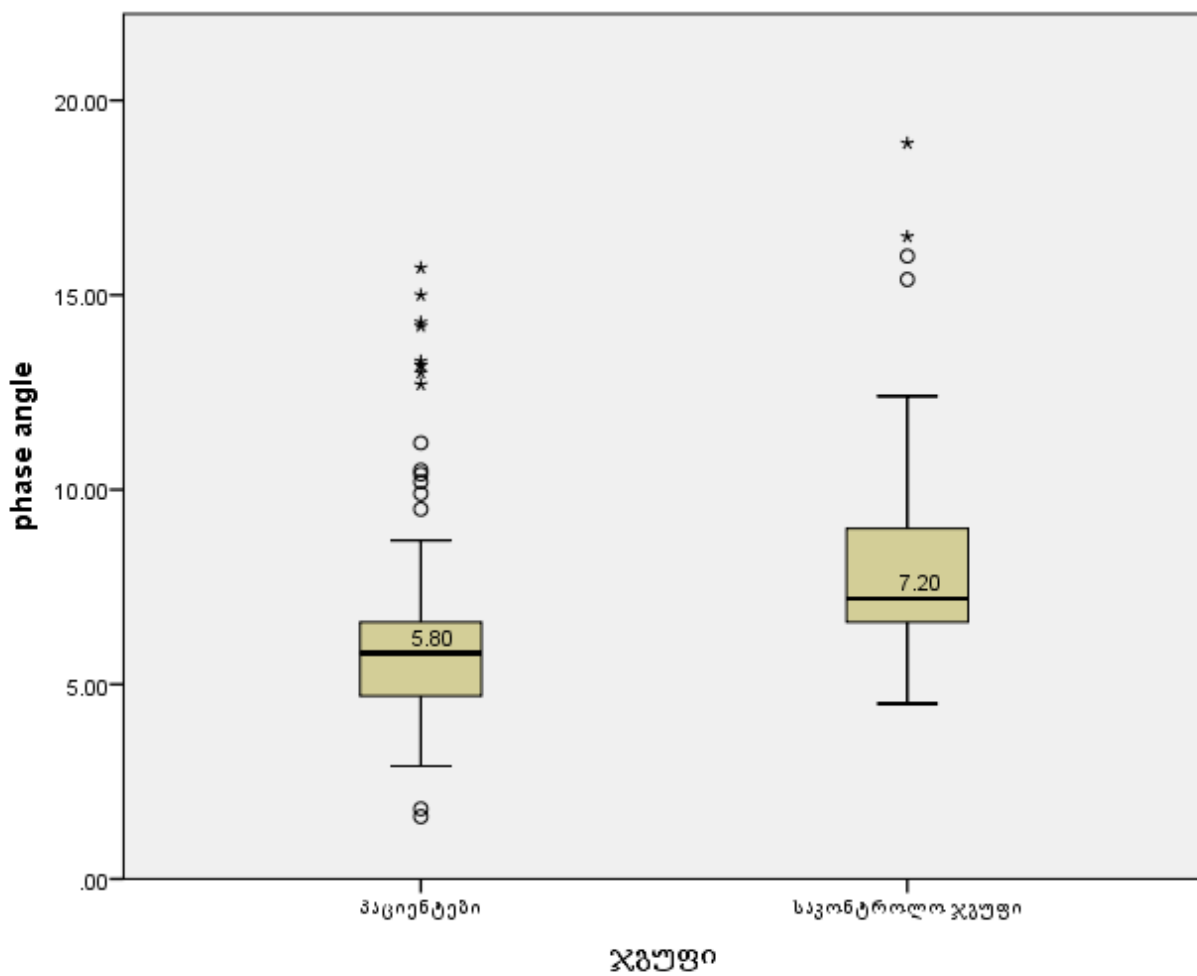
- mass in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2009 Apr; 22 (4): p. 444- 450.
96. Dinh W, Futh R, Nickl W, et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol.* 2009 Nov; 12 (8): 58. p. 1-7.
  97. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology.* 2012; 122 (1): p. 23–35
  98. Hanberg JS, Rao VS, Ahmad T, et al. Inflammation and cardio-renal interactions in heart failure: a potential role for interleukin6. *Eur J Heart Fail.* 2018 May; 20 (5): p. 933– 934.
  99. Masiha S, Sundstrom J, Lind L, et al. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens.* 2013 Jun; 27 (1): p. 13-17.
  100. Garbers C, Heink S, Korn T, RoseJohn S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Jun; 17 (6): p. 395-412.
  101. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthr Res.* 2002; 4 (3): p. 233–242.
  102. Lopez-Sánchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. Inflammatory markers and circulating extracellular matrix proteins in patients with chronic obstructive pulmonary disease and left ventricular diastolic dysfunction. *Clin Respir J.* 2017 Nov; 11 (6): p. 859-866.
  103. Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn Heart J.* 2004 Mar; 45 (2): p. 183-93.
  104. Mishra S, Mohan JC, Nair T, et al. Management protocols for chronic heart failure in India. *Indian Heart J.* 2018 Jan; 70 (1): p. 105-127.
  105. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of inflammation in heart failure. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Jun; 19 (6): p. 27.
  106. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after Acute Cardiac Events. *Med Arch.* 2016 Jul; 70 (4): p. 252– 255.
  107. Hartman MHT, Groot HE, Leach IM, et al. Translational overview of cytokine inhibition in acute myocardial infarction and chronic heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2018 Aug; 28( 6): p. 369-379.
  108. Bujak M, Frangogiannis NG. The role of IL-1 in the pathogenesis of heart disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2009 May; 57 (3): p. 165-176.

109. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004 Apr; 90 (4): p. 464–70.
110. Haugen E, Gan LM, Isic A, et al. Increased interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha predicts mortality in the population of elderly heart failure patients. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2018; 13 (1): p. 19–24.
111. Kosmala W, Derzhko R, Przewlocka-Kosmala M, et al. Plasma levels of TNF-alpha, IL-6, and IL-10 and their relationship with left ventricular diastolic function in patients with stable angina pectoris and preserved left ventricular systolic performance. *Coron. Artery Dis*. 2008 Sep; 19 (6): p. 375-382.
112. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017 Oct; 14 (10): p. 591–602.
113. van Heerebeek L, Paulus WJ. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today?. *Netherlands Heart Journal*. 2016; 24 (4): p. 227–236.
114. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Failure*. 2011 Jan; 4 (1): p. 44–52.
115. Farçaş AD, Rusu A, Stoia MA, et al. Plasma leptin, but not resistin, TNF- $\alpha$  and adiponectin, is associated with echocardiographic parameters of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2018 Mar; 103: p. 46-49.
116. Leibowitz D, Planer D, Ben-Ivgy F, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 levels in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *Blood Press*. 2005; 14(1): p. 21-24.
117. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Medicine*. 2008; 5 (4): p. 1-11.
118. Andersen K, Pedersen BK. The role of inflammation in vascular insulin resistance with focus on IL-6. *Horm Metab Res*. 2008 Sep; 40 (9) p. 635-639.
119. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, et al. Interleukin6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative metaanalysis of 82 studies. *Lancet*. 2012 Mar; 379 (9822): p.1205– 1213.
120. Fontes JA, Rose NR, Čiháková D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015 Jul; 74(1): p. 62-8.
121. Meléndez GC, McLarty JL, Levick SP, et al. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension*.

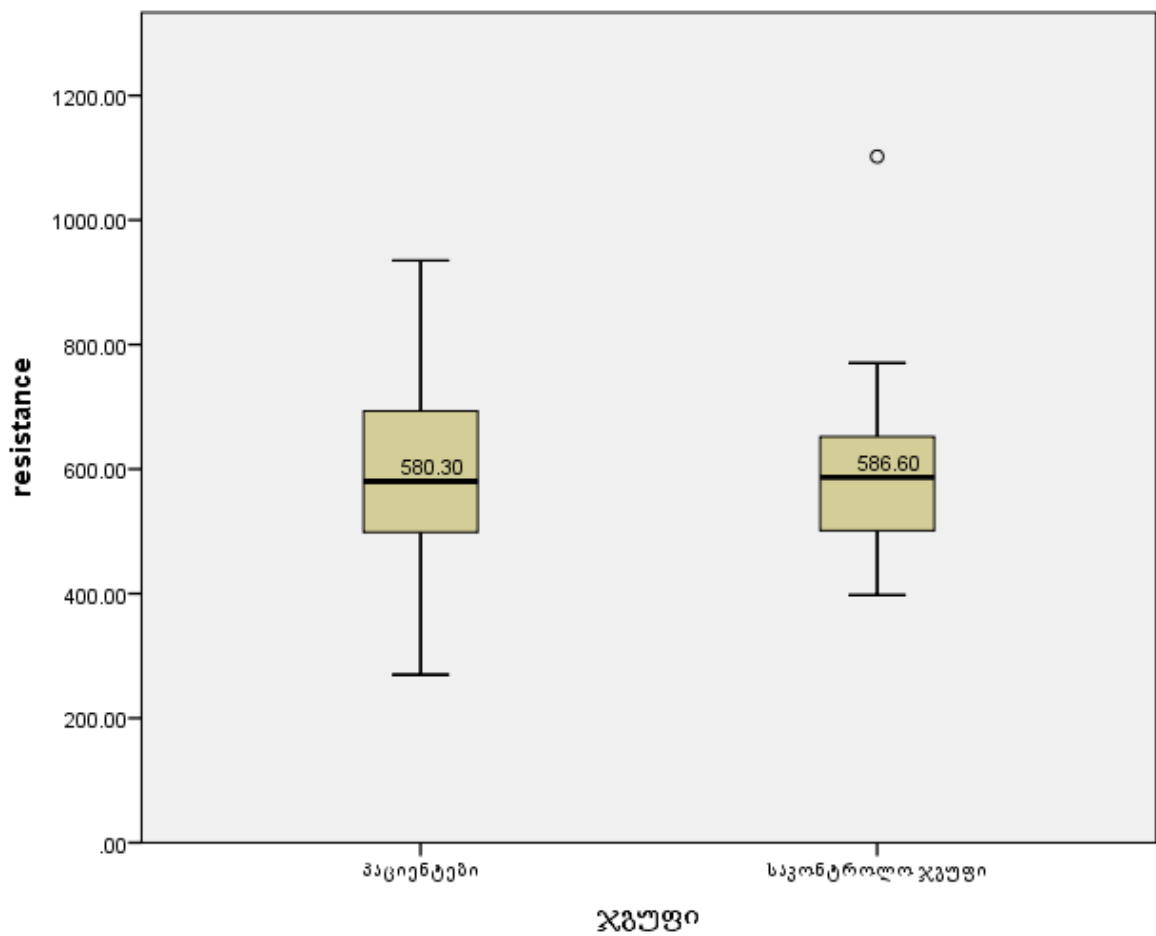
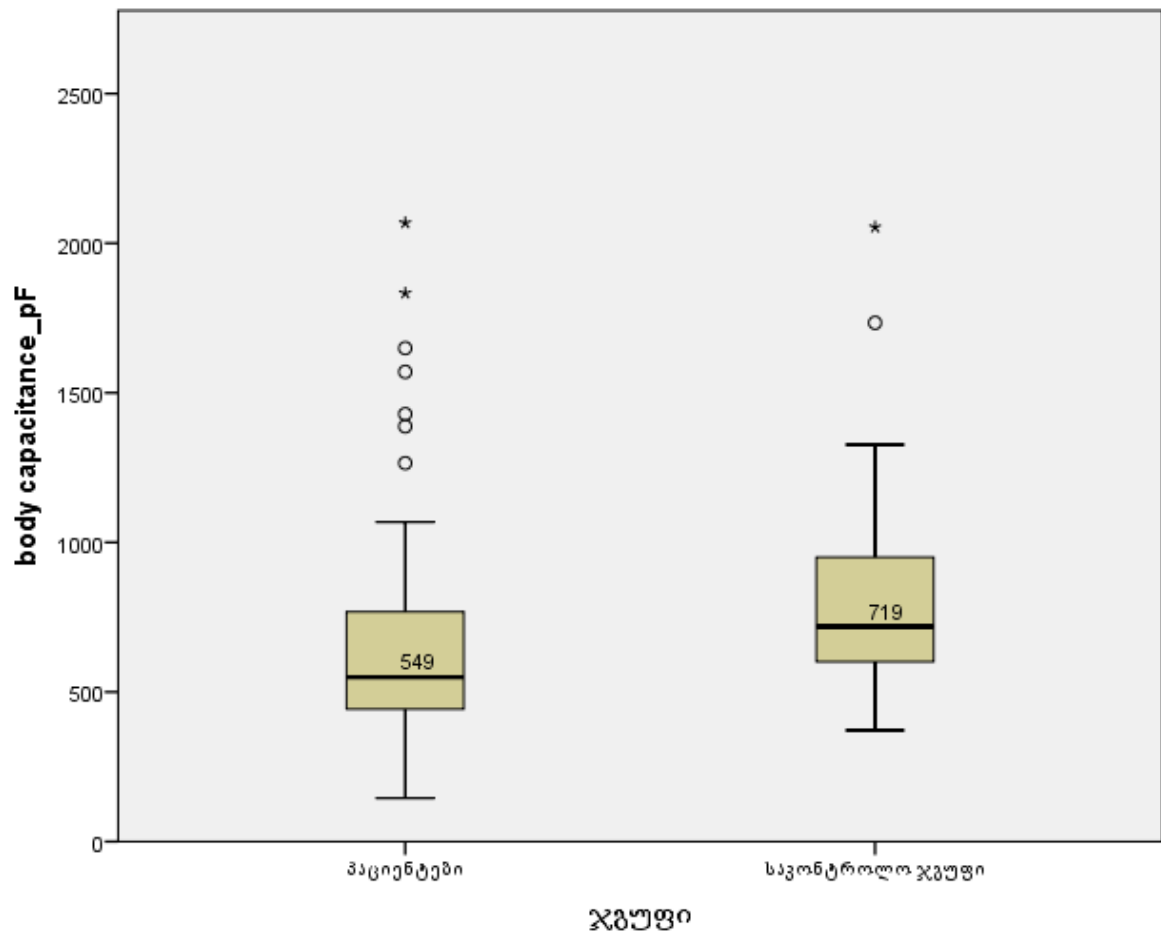
- 2010 Aug; 56 (2): p. 225–231.
122. Mocan M, Anton F, Suciuc S, et al. Multimarker assessment of diastolic dysfunction in metabolic syndrome patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017 Dec; 15 (10): p. 507–514.
  123. Liu M, Chen J, Huang D, et al. A meta-analysis of proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Heart Asia*. 2014 Sep; 6(1): p. 130-6.
  124. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014 Mar; 35 (9): p. 578 - 589.
  125. RoseJohn S. IL-6 trans - signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci*. 2012; 8 (9): p. 1237– 1247.
  126. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jun; 61 (6): p. 575– 584.
  127. Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2008 Feb; 155 (2): p. 303– 309.
  128. Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Pietrucha T, et al. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 8974.
  129. Eskandari V, Amirzargar AA, Mahmoudi MJ, et al. Gene expression and levels of IL-6 and TNF $\alpha$  in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure. *Ir J Med Sci*. 2018 May; 187 (2): p. 359– 368.
  130. Gwechenberger M, Hulsmann M, Berger R, et al. Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004 Jul; 23 (7): p. 839– 844.
  131. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008 May; 155 (5): p. 883–9.
  132. Beltrami M, Fumagalli C, Milli M. Frailty. Sarcopenia and cachexia in heart failure patients: Different clinical entities of the same painting. *World J Cardiol*. 2021 Jan; 13 (1): p. 1-10.
  133. Dey DK, Bosaeus I, Lissner L, et al. Body composition estimated by bioelectrical

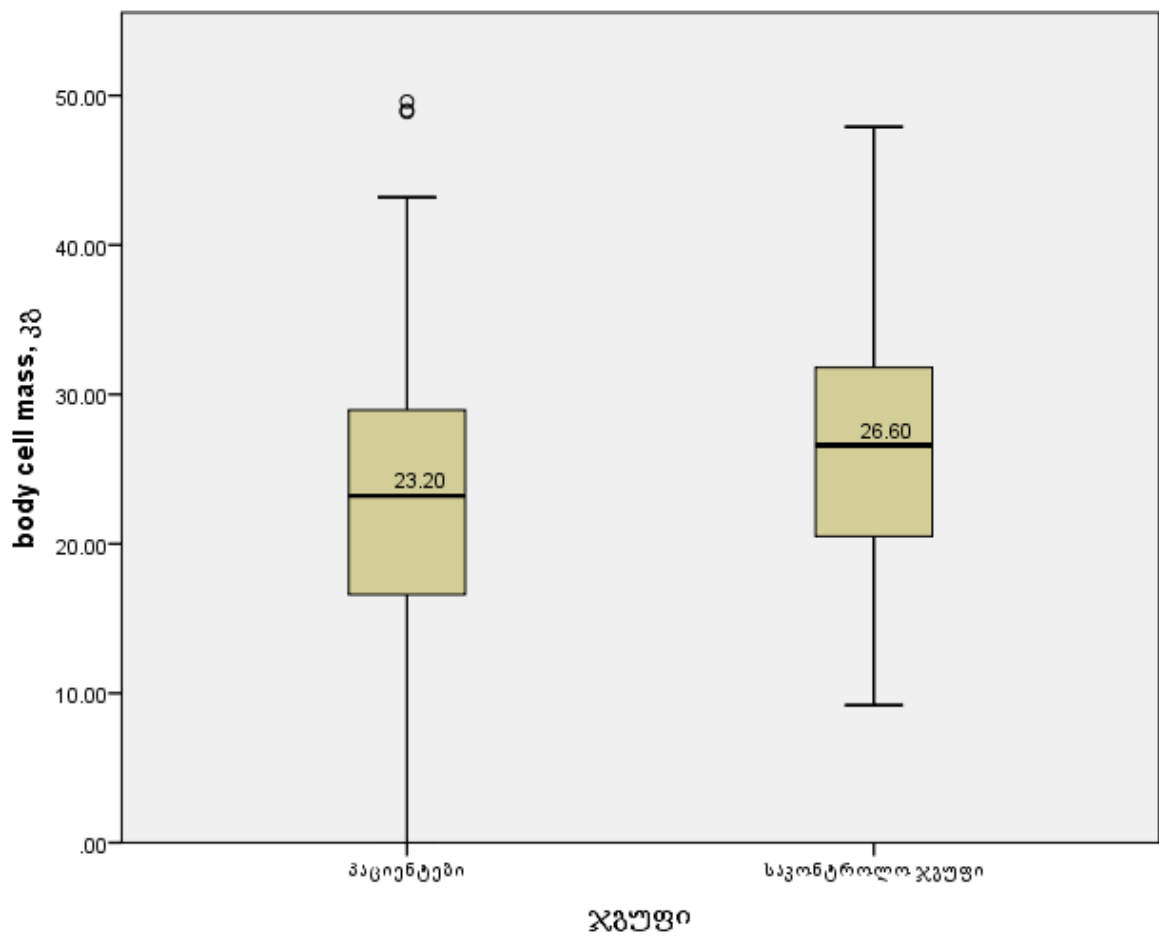
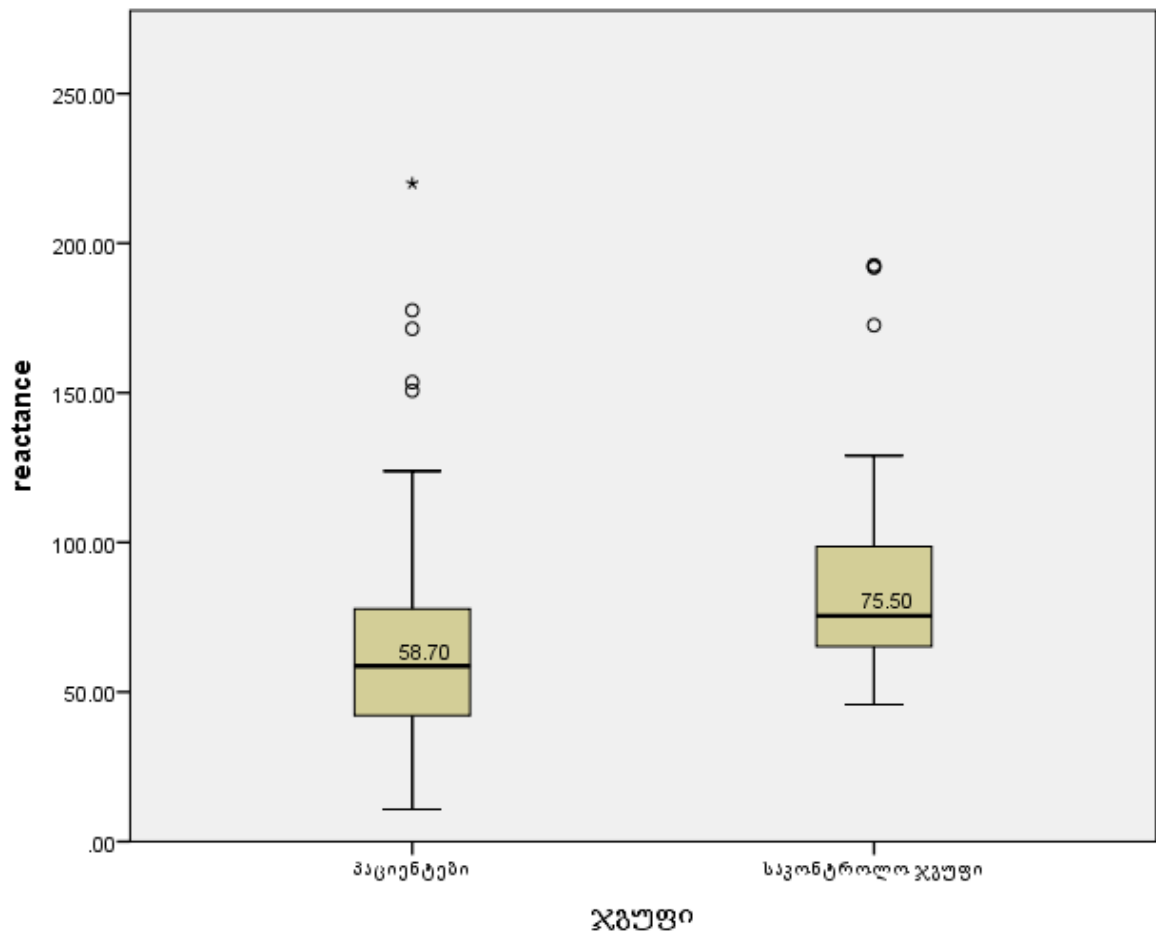
- impedance in the Swedish elderly. Development of population-based prediction equation and reference values of fat-free mass and body fat for 70- and 75-y olds. *European J of Clinical Nutrition*. 2003 Aug; 57 (8): p. 909-916.
134. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-Free and Fat mass Percentiles in 5225 Healthy Subjects Aged 15 to 98 Years. *J Nutrition*. 2001 Jul; 17 (7-8): p. 534-541.
  135. Sargento L, Longo S, Lousada N, dos Reis RP. The importance of accessing nutritional status in elderly patients with heart failure. *Curr Heart Dail Rep*, 2014 Jun; 11 (2): p. 220-226.
  136. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 6 (10): p. 1-16.
  137. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May; 130 (5): p. 2620–2629.
  138. Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province. *China Allergy*. 2020 Jul; 75(7): p. 1742-1752.
  139. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Nov; 92 (11): p. 2283-2285.
  140. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, et al. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology (Bethesda)*. 2020 Sep; 35 (5): p. 288-301.
  141. Frank H. Wians. Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do the Results Mean?. *Laboratory Medicine*. 2009 Feb; 40 (2): p. 105–113.

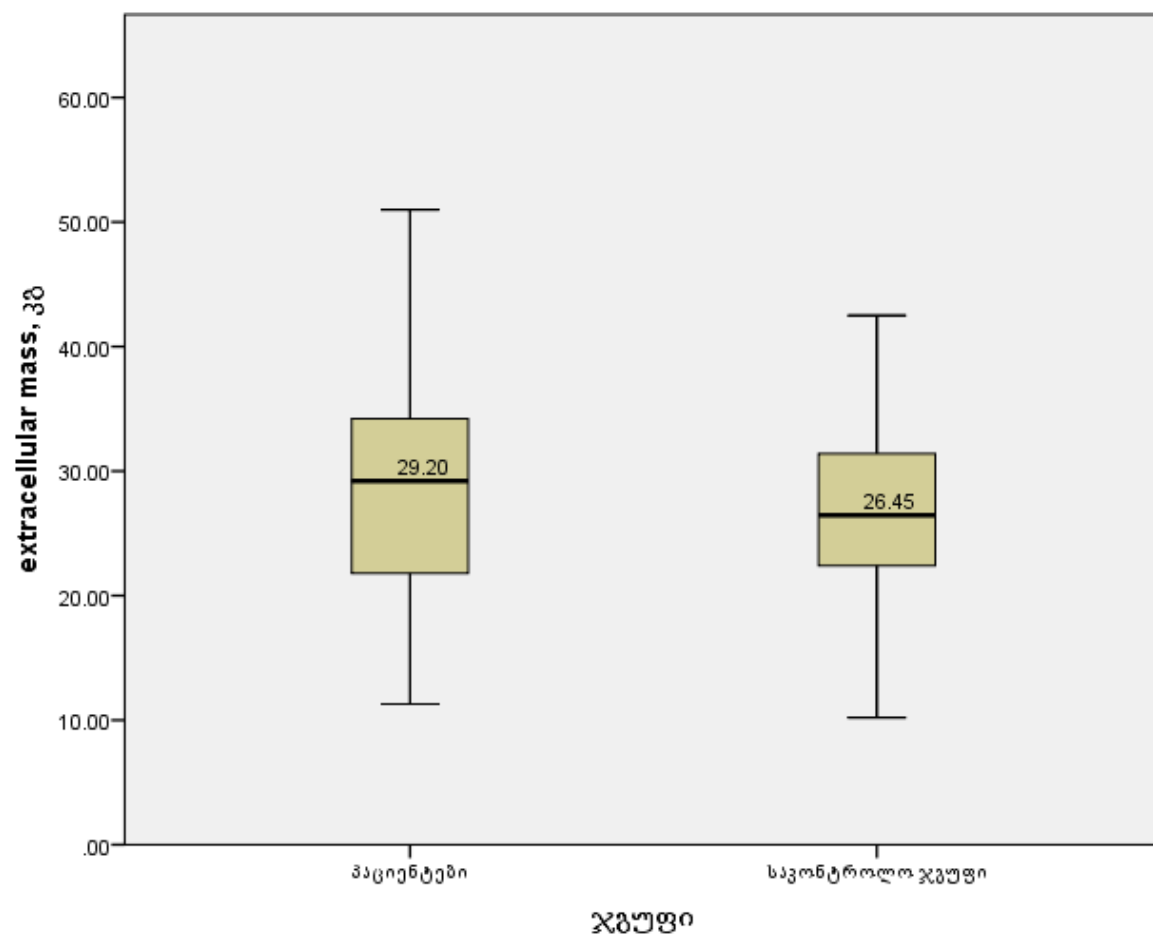
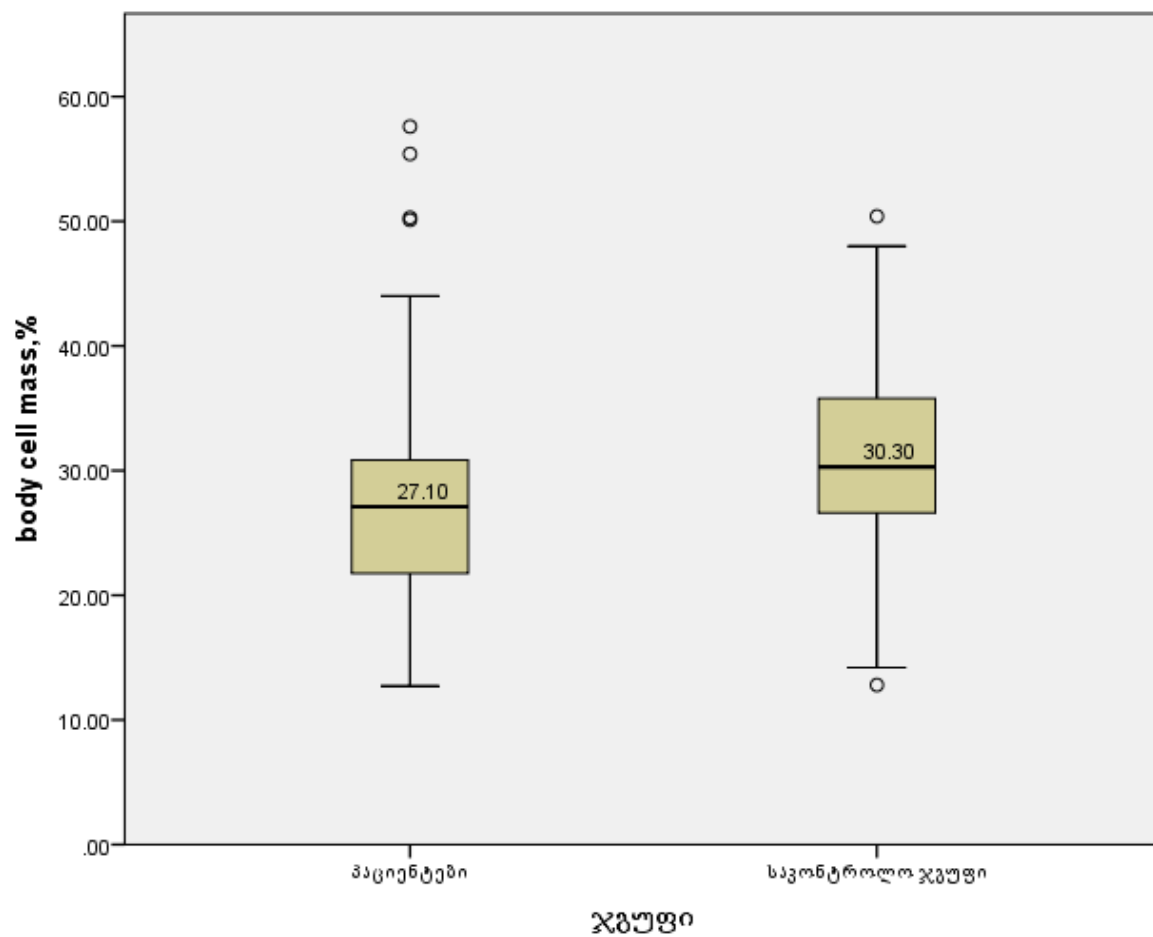
დანართი 1 - ბიოელექტრული იმპენდანსის მეთოდით განსაზღვრული სხეულის კომპოზიციური მაჩვენებლების საშუალო სიდიდეები, მათი ჯგუფში „განაწილების ფართი“ გქუ-ით პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფში

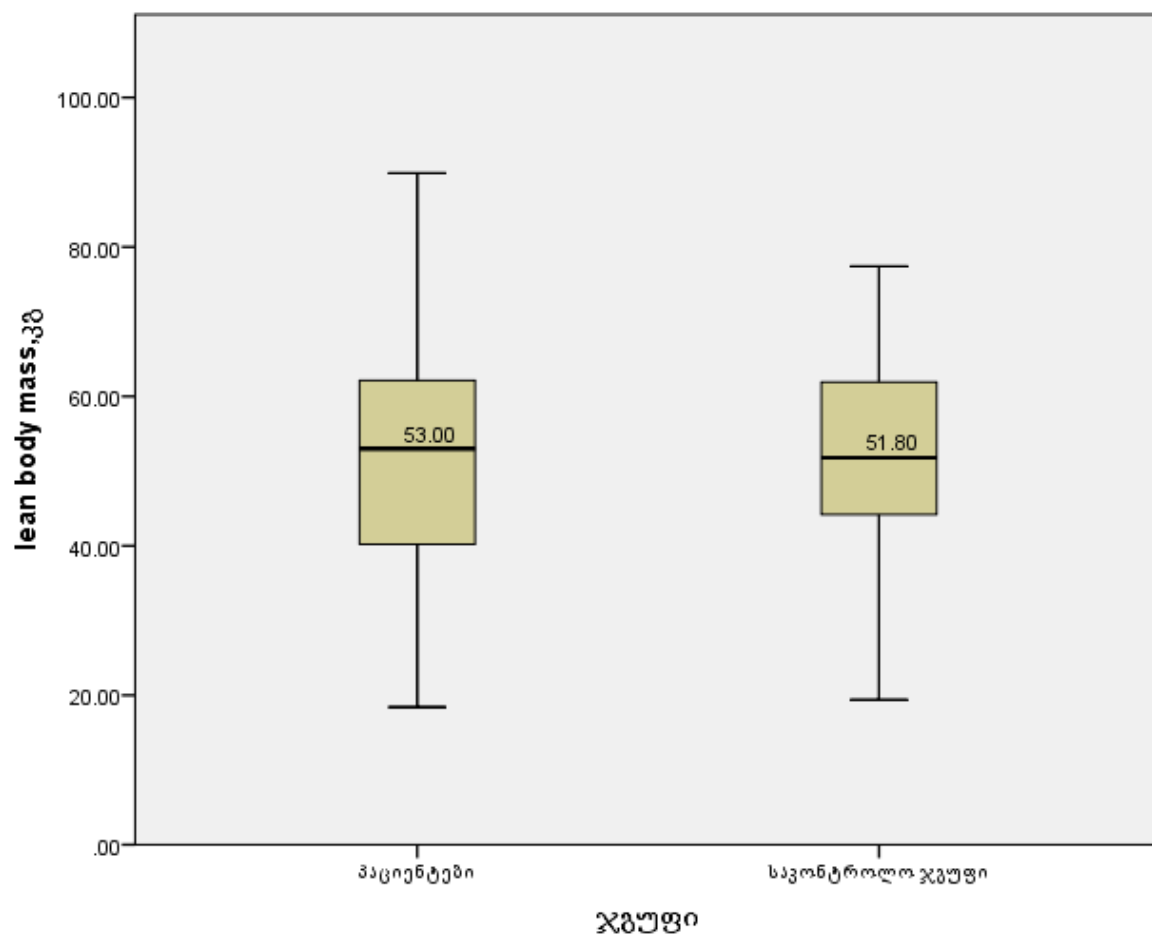
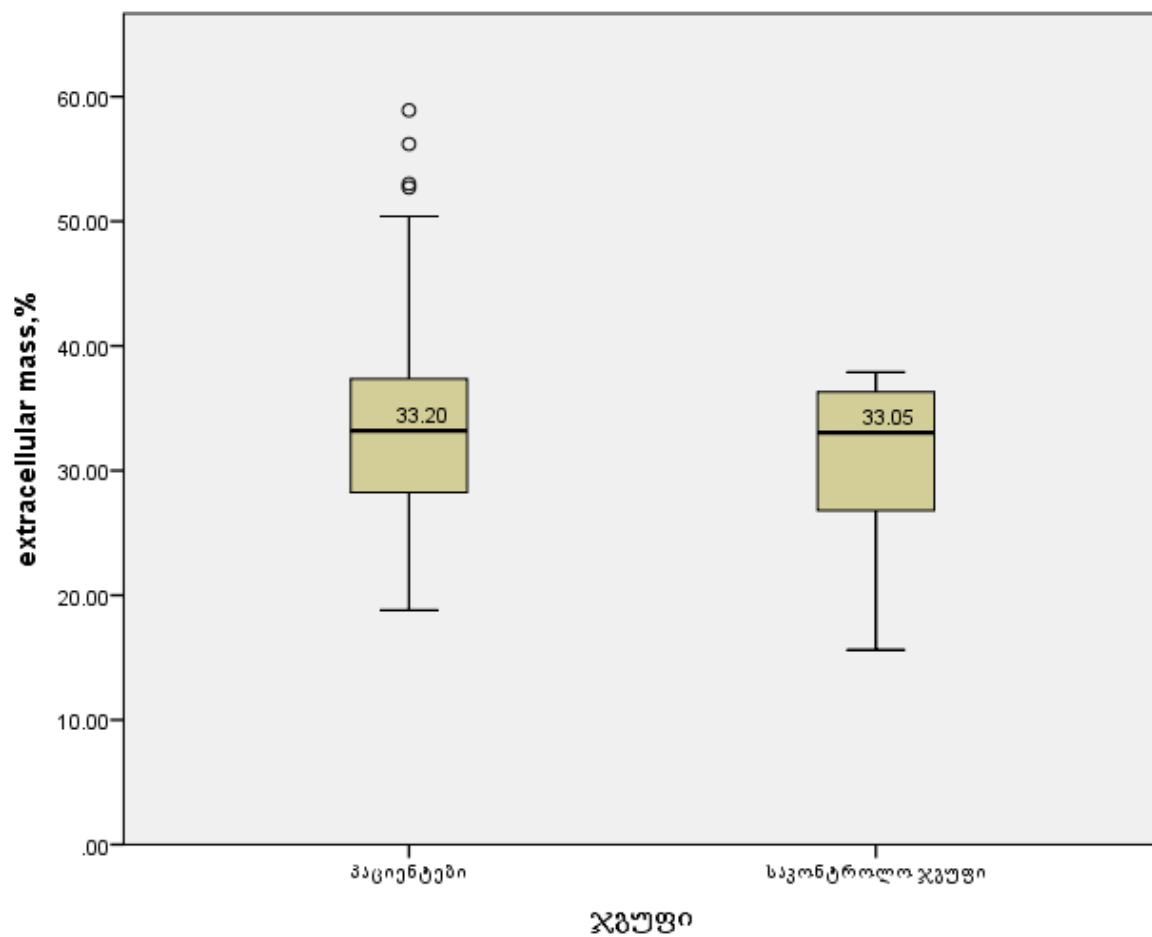


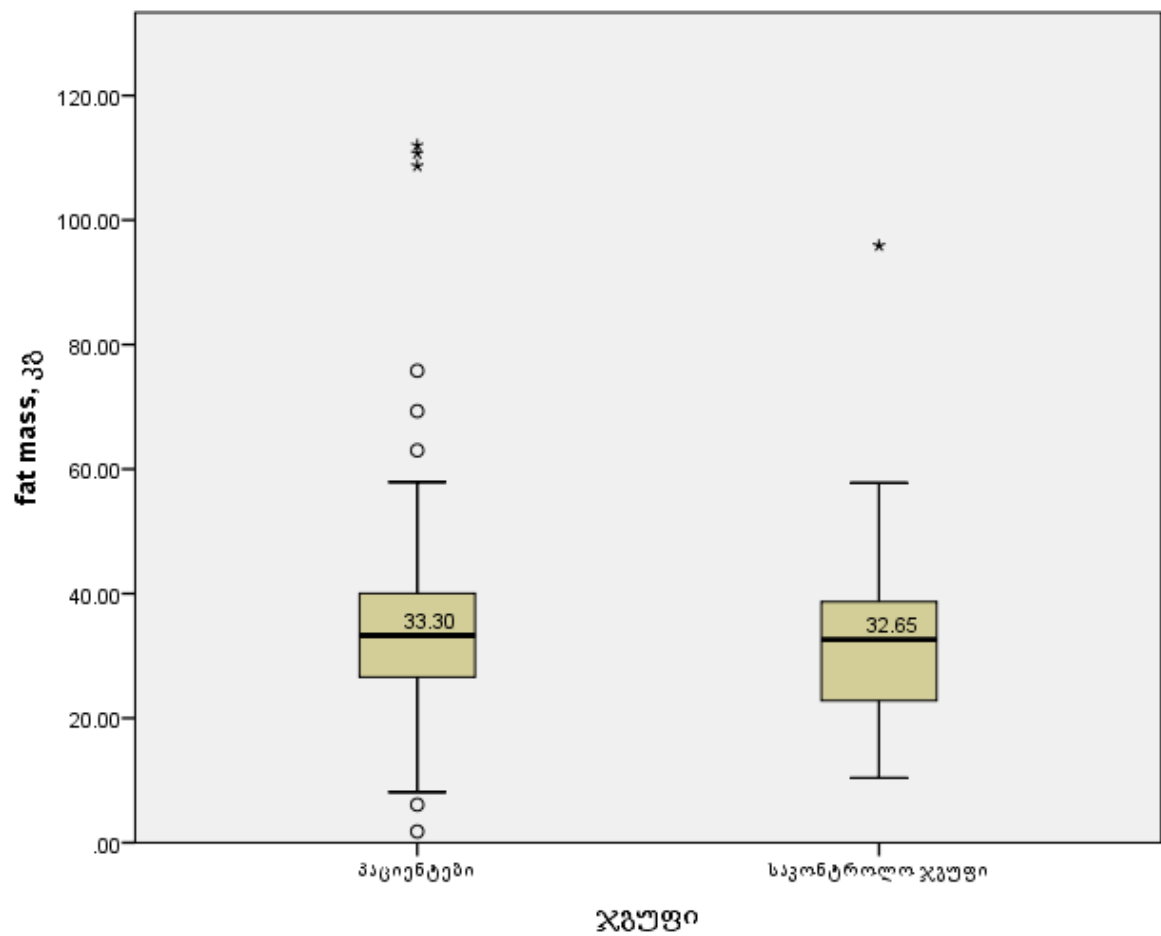
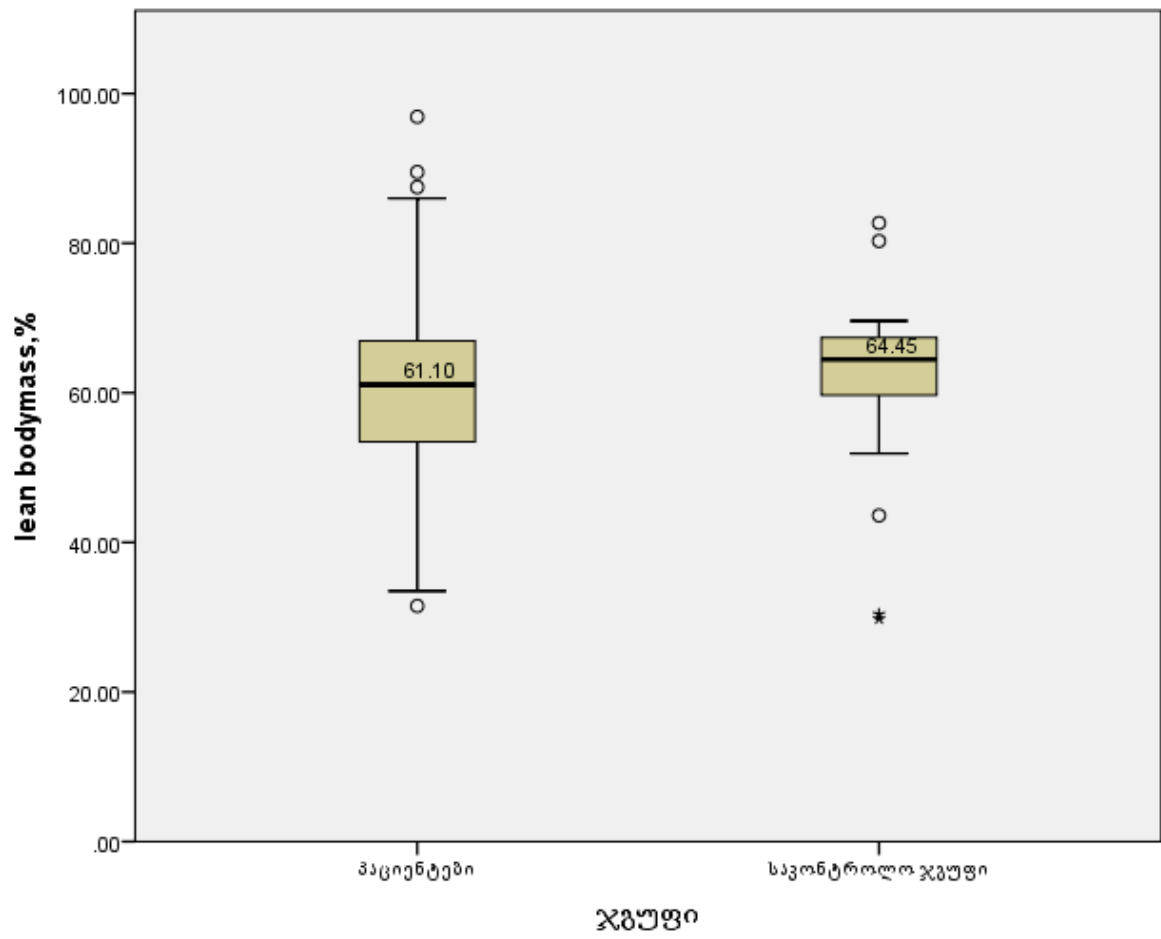


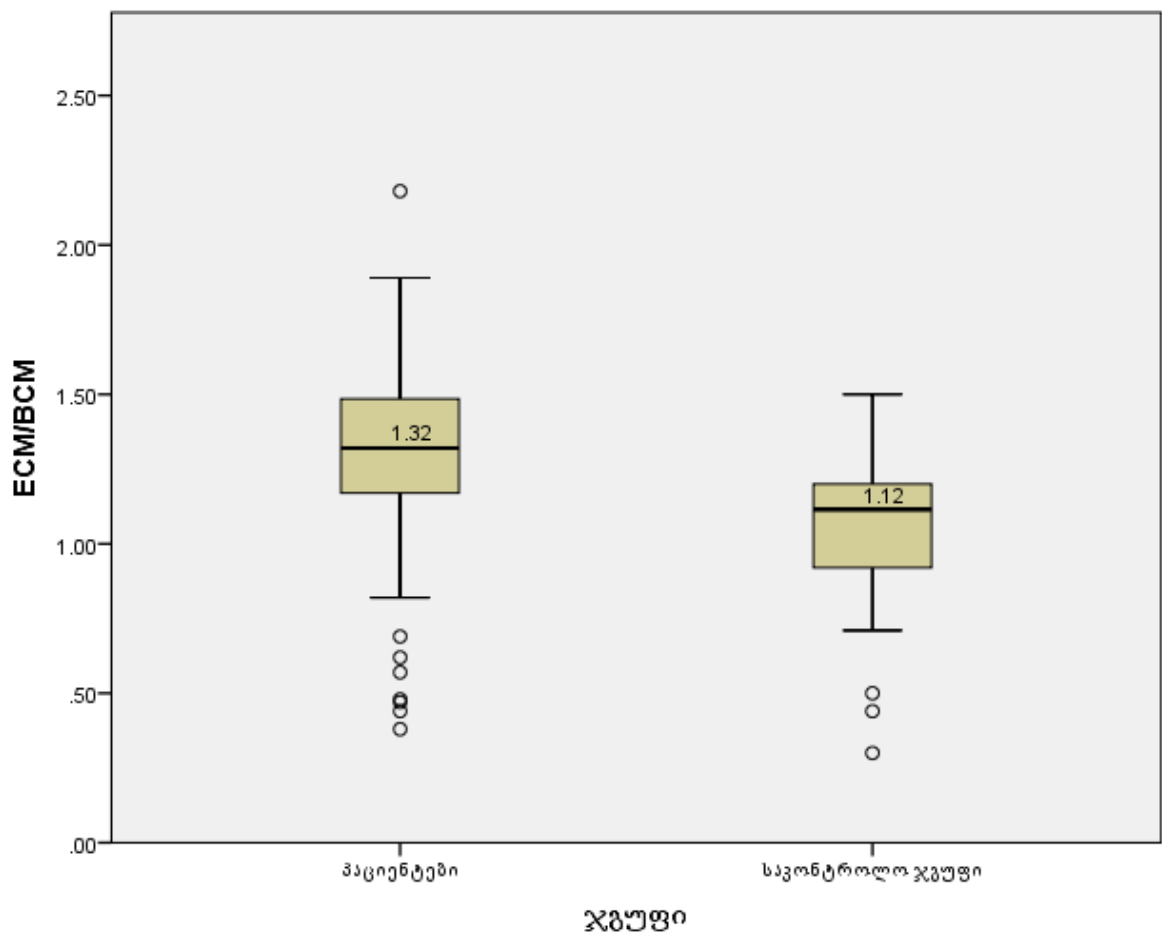
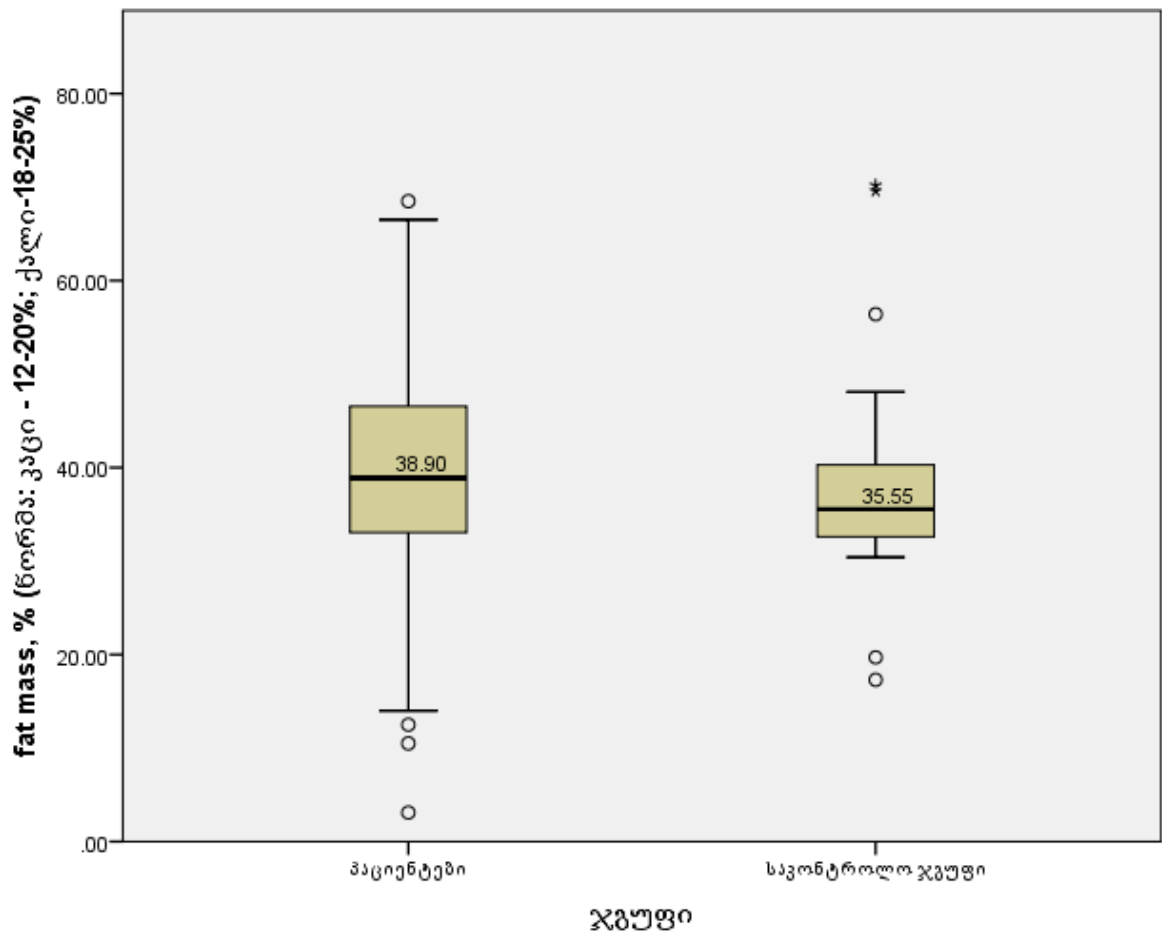


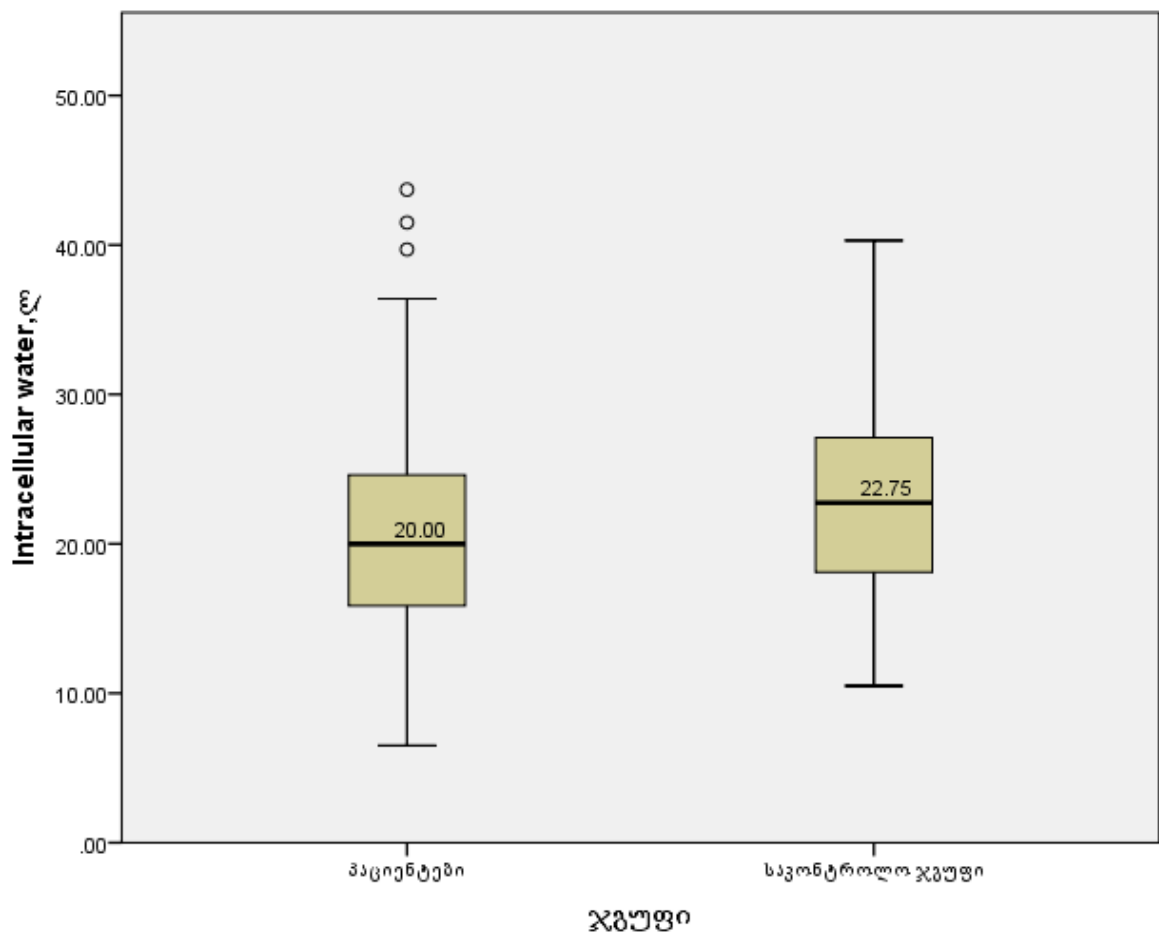
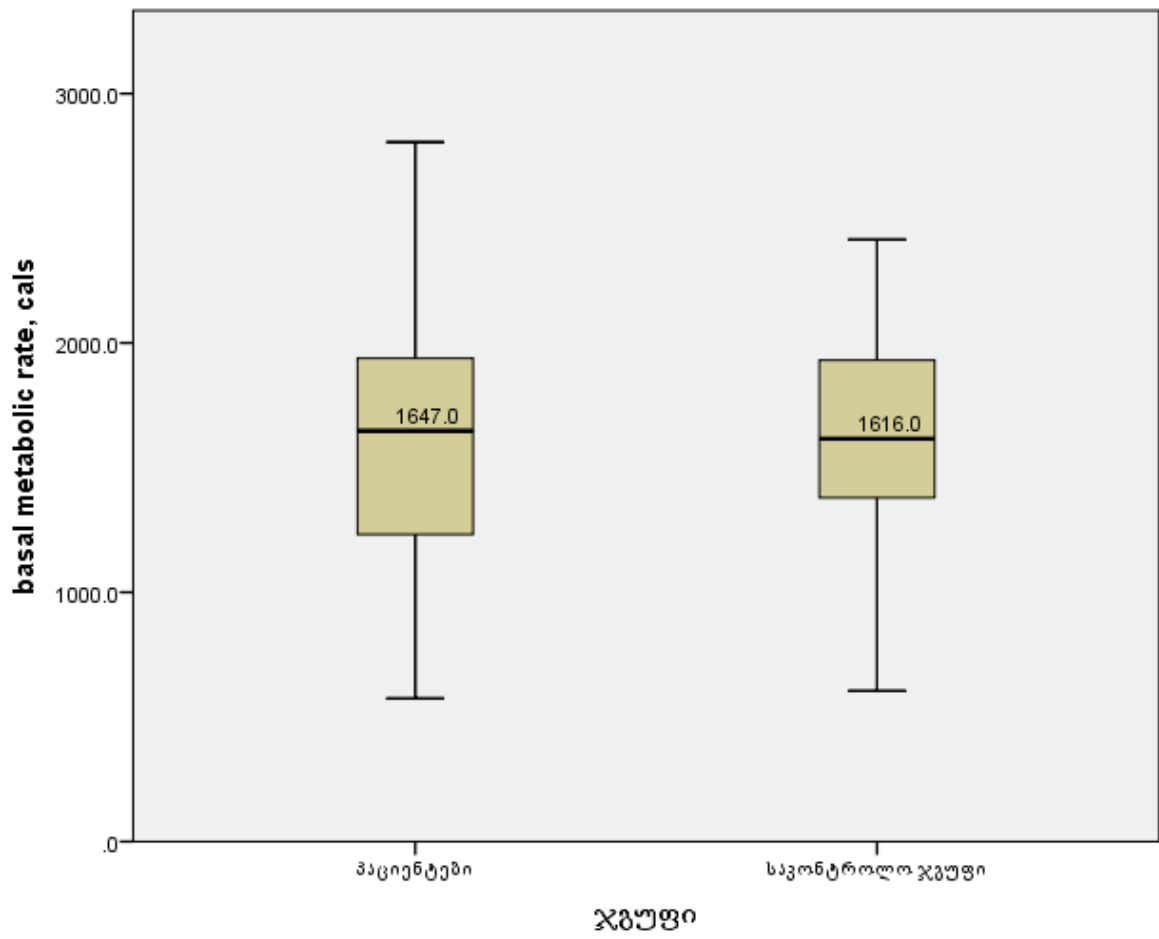


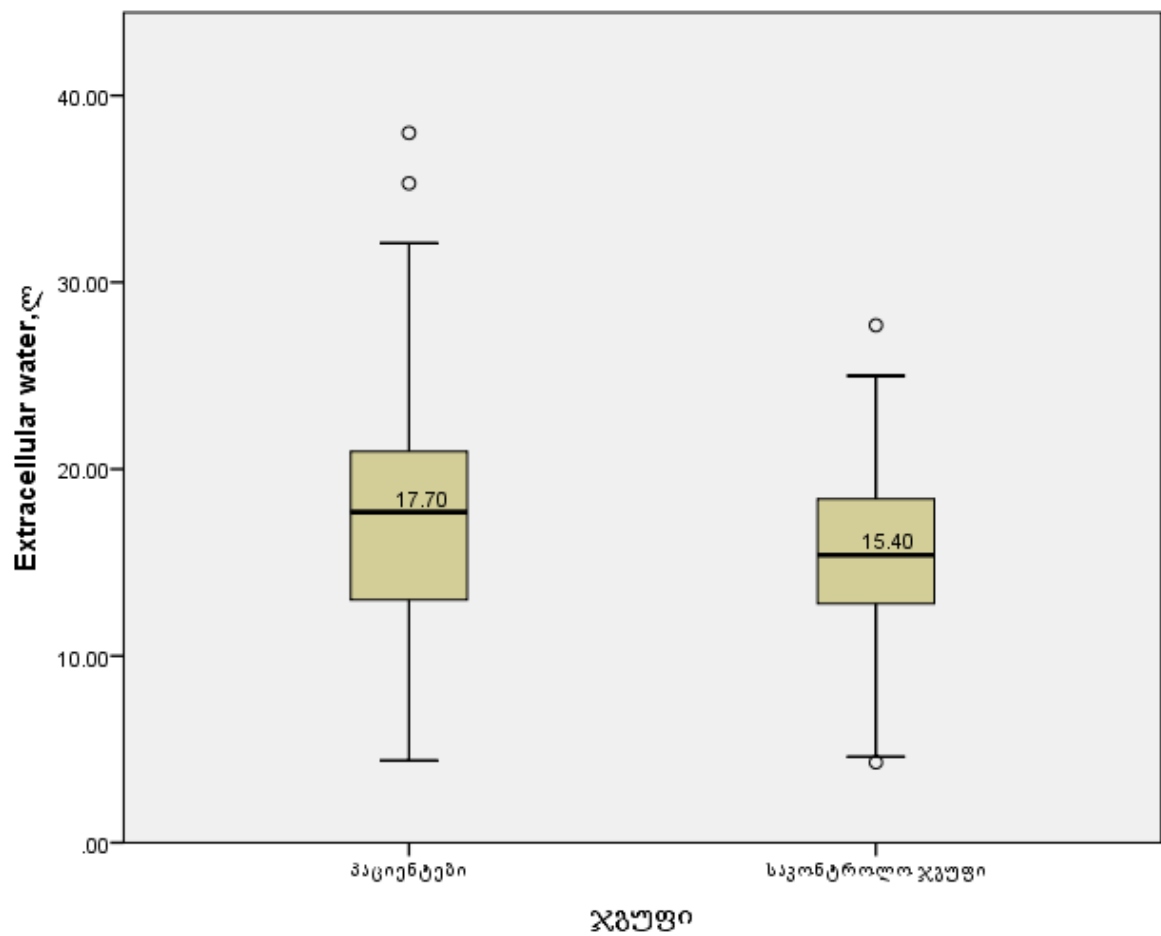
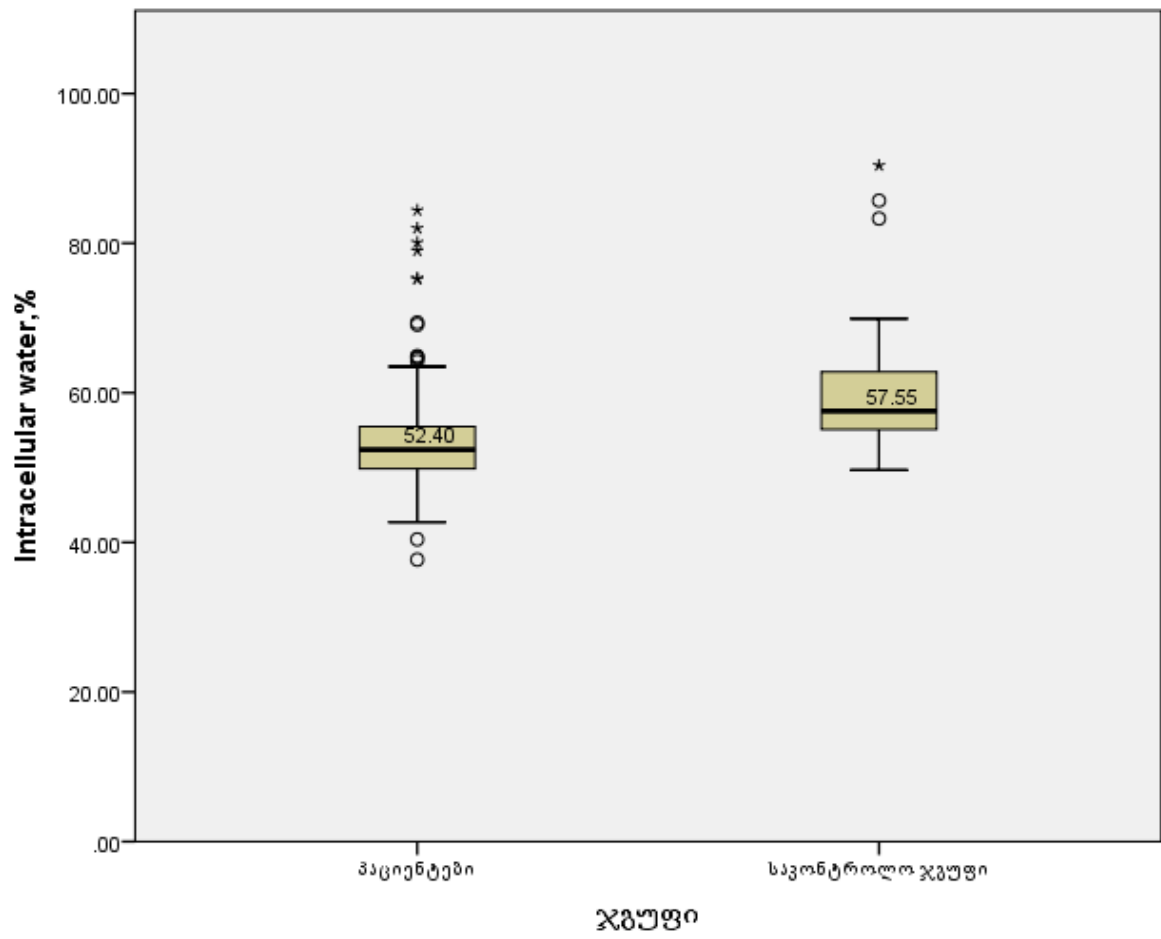




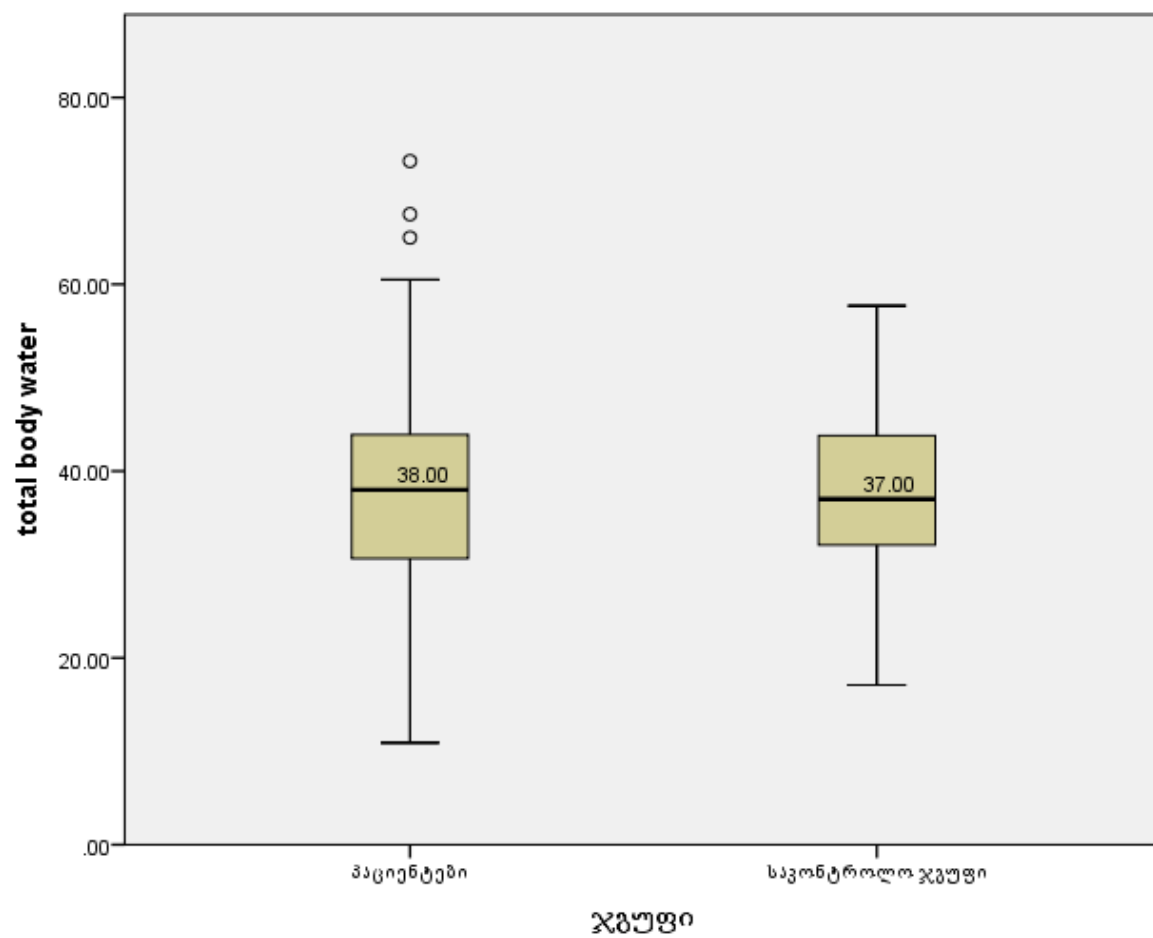
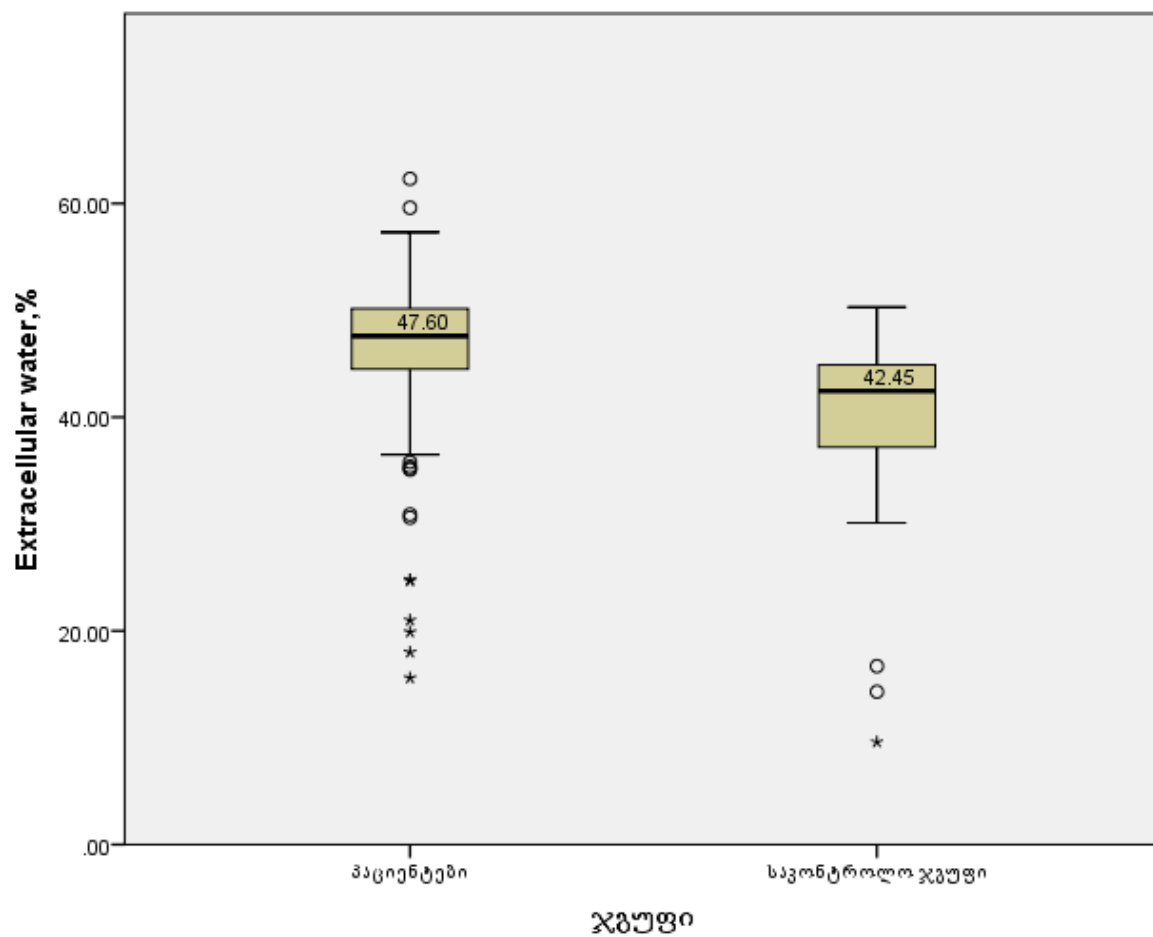


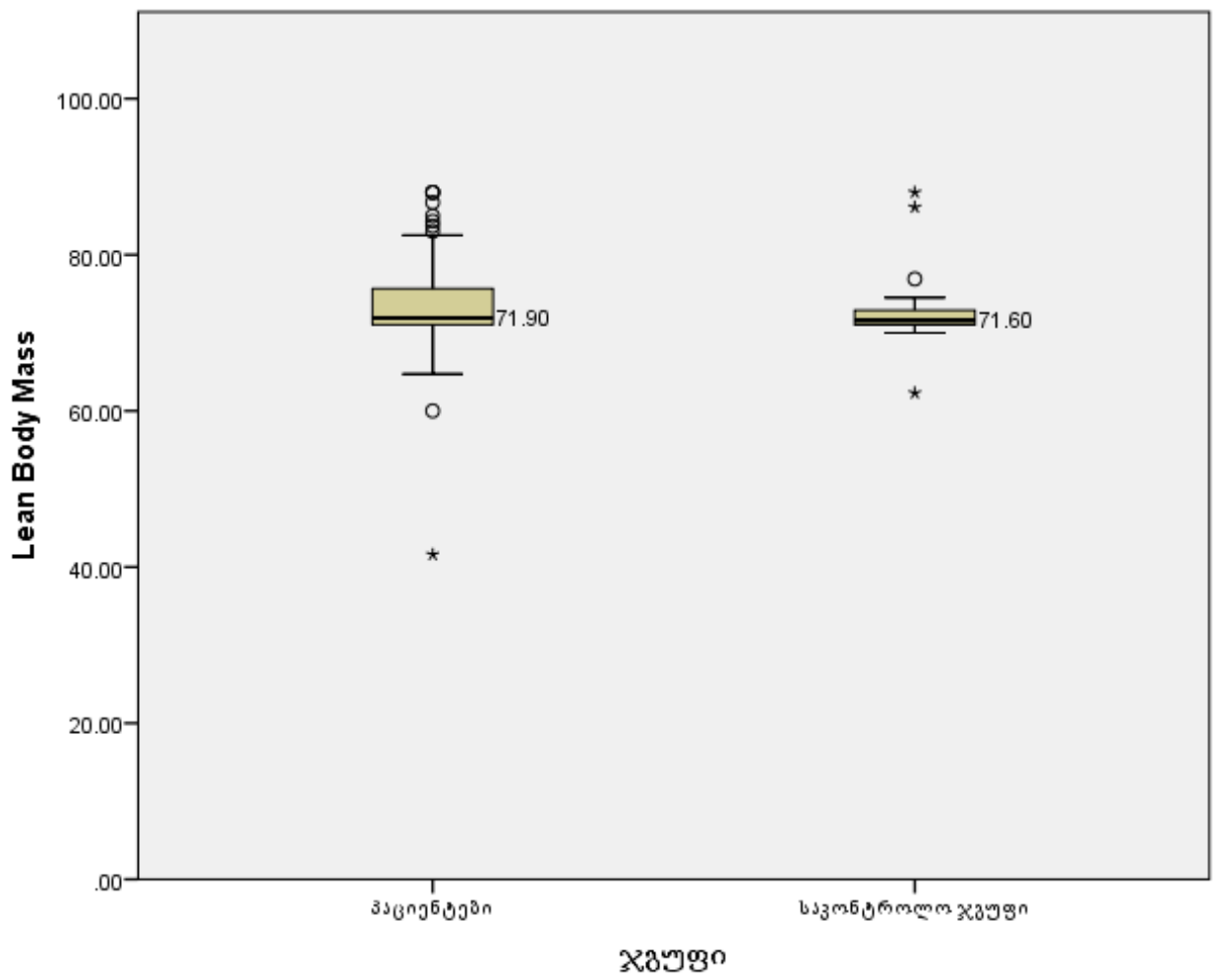












დანართი 2 – კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების საშუალო სი-  
დიდეები, მათი ჯგუფში „განაწილების ფართი“ გქუ-ით პაციენტებსა და  
საკონტროლო ჯგუფში

