

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი
ხელნაწერის უფლებით

ნინო ღულათავა

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

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი, 2022

ნაშრომი შესრულებულია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის და “ნიუ ჰოსპიტალსის” ცენტრის ბაზაზე.

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

სერგო თაბაგარი მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
დავით ტვილდიანის სამედიცინო
უნივერსიტეტის პროფესორი

ოფიციალური ოპონენტები:

ნათელა ბასიშვილი მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,
თბილისის სახელმწიფო
სამედიცინო უნივერსიტეტის
ასისტენტ- პროფესორი

გულნარა დვალი ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი,
დავით ტვილდიანის სამედიცინო
უნივერსიტეტის ასოცირებული
პროფესორი

თინათინ ზურაშვილი მედიცინის დოქტორი,
დავით ტვილდიანის სამედიცინო
უნივერსიტეტის ასოცირებული
პროფესორი

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის დაფნი ჰაერის სახელობის ბიბლიოთეკაში.

დისერტაციის დაცვა შედგება 2022 წლის _____

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის
საკონფერენციო დარბაზში

(0159, თბილისი, ლუბლიანას ქ.13/ მიხეილ ჭიაურელის ქ.6).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2022 წლის _____

უნივერსიტეტის სწავლული მდივანი,
ასოცირებული პროფესორი

მარიამ ვაჩნაძე

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

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 დაკავშირებულეები არიან გუ-ის აღმოცენა/პროგრესირებასთან. ამასთან, დაგროვილი კლინიკური ფაქტების ახსნა სულ უფრო რთულდება ნეიროჰორმონების მომატებული აქტივობით.

დარწმუნებით შეიძლება ითქვას, რომ გუ-ით 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 გუ-ას. 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 გუ-ის ცვლილებები, სადაც დასტურდება ფიზიკური დატვირთვის მიმართ ტოლერანტობის განსაზღვრაში ციტოკინების მნიშველოვანი მონაწილეობა მხოლოდ დაბალი წონის პაციენტებში.

გუ-ით ავადმყოფთა მცირე ჯგუფზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ პაციენტთა სისხლში პროანთებითი ციტოკინების დონე და პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის ზრდა კორელირდება ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან და არ იყო დამოკიდებული დაავადების ეტიოლოგიაზე.

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

ამჟამად არ არსებობს ერთი ცალკე ადებული ტესტი ან ბიოქიმიური ტესტების ჯგუფი პემ-ის შეფასებისათვის. მოწოდებულია შეფასების მეთოდების კომპლექსი, რომელიც მოიცავს ანტროპომეტრიულ გაზომვის, ლაბორატორიულ, კლინიკურ და ფუნქციურ კვლევებს. მალნუტრიციის ზოგიერთი ყველაზე ხშირად შესწავლილი ინდიკატორები, რომლებიც კავშირშია კლინიკურ გამოსავალთან, მოიცავს დაბალი ცილის შემცველობისა და ენერგეტიკულად ღარიბ დიეტას;

სხეულის მასის ინდექსი, სხეულის კომპონენტები (ცხიმოვანი და კუნთოვანი მასა), ცილის ვისცერული ნაკადის შესაფასებლად: საერთო ცილა, ალბუმინი, ტრანსფერინი, ლიმფოციტების აბსოლუტური 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. მწვავე - ფაზური პასუხი (რეაქცია) არის ანთების თანხმლები უმთავრესი პათოფიზიოლოგიური ფენომენი და დაკავშირებულია პროინფლამატორული ციტოკინების მომატებული აქტივობასთან. ანთება თანდათან შეიძლება ნაკლებად ორგანო სპეციფიური გახდეს, პროცესში ჩართოს ბევრი ან მთლიანი ორგანიზმი. თუ ანთება ხანგრძლივდება და პერსისტირებს ე.წ. ქრონიკულ მწვავე-ფაზური რეაქციის ფორმაში, ის შეიძლება გახდეს მადის შემცირების, ჩონჩხის კუნთსა და სხვა ქსოვილებში ცილის გამოფიტვის, ცხიმისა და კუნთოვანი მასის შემცირების, ჰიპერკატაბოლიზმის, ენდოთელური დაზიანების, ათეროსკლეროზის საფუძველი.

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 შესამუსავებლად.

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 წონასწოებაზე 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
- ✓ α1- მჟავე გლიკოპროტეინი
- ✓ IL-6
- ✓ ჰაპტოგლობინი

- **მალნუტრიცია-ანთების კომპლექსური სინდრომის შეფასება გქუ-ის ეტიოლოგიისა და ფუნქციური კლასის სიმბიომის 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 ასიმპტომური 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

ეფექტურობის, 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.

ნაშრომის აპრობაცია

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია შედგა დავით ტვიდლიანის სამედიცინო უნივერსიტეტში 2021 წლის 21 დეკემბერს.

სადისერტაციო მასალები და შედეგები მოხსენებულ იქნა:

- ✓ სამეცნიერო კონფერენცია “Covid 19-ის დიაგნოსტიკის საშუალებები და გამოწვევები”, „მეგალაბი“, თბილისი, 29 ივნისი 2021 წ.
- ✓ სამეცნიერო კონფერენცია „Covid 19-ის დიაგნოსტიკის საშუალებები და გამოწვევები“,საქარ-

თველოს ლაბორატორიული მედიცინის მართვისა და განვითარების ასოციაცია“, თბილისი, 14 სექტემბერი 2021 წ.

სადისერტაციო ნაშრომის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი, სადაც სრულად არის ასახული დისერტაციის ძირითადი შედეგები და შეესაბამება აკადემიური ხარისხის მინიჭების დებულებისა და ინსტრუქციის მოთხოვნებს.

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა

დისერტაცია შედგება 6 ნაწილისგან: ლიტერატურული მიმოხილვა, კვლევის მეთოდოლოგია, მიღებული შედეგები, შედეგების განხილვა-დისკუსია, დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები. ნაშრომი მოიცავს 117 გვერდს, ილუსტრირებულია 7 დიაგრამით და 14 ცხრილით.

ნაშრომს ახლავს 2 დანართი. ლიტერატურა მოიცავს 141 წყაროს.

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 ჩაუტარდა გულის ექოსკოპიური გამოკვლევა ექოსკოპისტის მიერ. ფასდებოდა გქუ-ის ეტიოლოგია: იშემიური გენეზად განისაზღვრა 47.3% პაციენტებში და არაიშემიური - 52.7% პაციენტებში. 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 ინფარქტი, მწვავე ინფექციების კლინიკური ნიშნები, აუტოიმუნური

დაავადებები (შრატის კრეატინინის დონე >200მგ/%) ან მძიმე ღვიძლის დაავადებები; ასევე მალიგნიზაცია-ზე ექვის მქონე პაციენტები არ იყვნენ ჩართულები აღნიშნულ კვლევაში.

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

ლაბორატორიული გაზომვები კვლევაში ჩართული პაციენტების 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 ვაკუუმ სინჯარა, ფიბრინოგენის კონცენტრაციის განსაზღვრისათვის - Vacuette Citrate Solution 3.2% ვაკუუმ სინჯარა.

ბიოქიმიური გამოკვლევები შესრულდა Roche Diagnostics რეაქტივებით cobas c311 (Roche Diagnostics, Swit-

zerland) 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 სმ². eGFR-is (გლომერული ფილტრაციის შეფასება) დონის გამოთვლა განხორციელდა eGFR თირკმლის ფუნქციის კალკულატორით: $186 \times (\text{კრეატინინი}/8^{8.4})^{-1.154} \times (\text{ასაკ}^{0.203}) \times (0.742 \text{ ქალის შემთვევაში})$.იმუნოლოგიური გამოკვლევა IL-6 შესრულდა Roche Diagnostics (Switzerland) რეაქტივებით cobas e411 (Roche Diagnostics, Switzerland) ავტომატიზირებული იმუნოლოგიური ანალიზატორის გამოყენებით. ჰემოგლობინის კონცენტრაცია, ერითროციტების განაწილების ფარ-

თის 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) რეაქტივიტ და ავტომატური რიდე-რის გამოყენებით iMark (Bio-Rad).

ნუტრიციული სტატუსის შეფასება და კლასიფიკაცია
GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) გამოთვლა შესრულდა შემდეგი ფორმულის გამოყენებით: $GNRI = 14.89 \times \text{ალბუმინი (გ/დლ)} + 41.7 + (\text{წონა} / \text{იდეალური წონა})$. იდეალური წონა = $22 \times \text{სიმაღლე მ}^2$.

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

PNI (Prognostic Nutritional Index) გამოთვლა შესრულდა ფორმულით – $PNI = 10 \times \text{ალბუმინი (გ/დლ)} + 0.005 \times \text{საერთო ლიმფოციტების რიცხვი პერიფერიულ სისხლში (მმ}^3)$. 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	≥ 3.50	3.00 – 3.49	2.50 – 2.99	< 2.50
ქულა	0	2	4	6
ლიმფოციტების საერთო რაოდენობა (მმ ³)	≥ 1600	1200 - 1599	800 - 1199	< 800
ქულა	0	1	2	3
ქოლესტერინი, საერთო (მგ/დლ)	≥ 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 ≥ 3 - როგორც მალნუტრიციის მძიმე რისკი.

სხეულის კომპოზიცია

ანტროპომეტრიული გაზომვები

სხეულის წონა გაიზომა 0.1 კგ-მდე სიზუსტით, დაბალანსირებული სასწორით. სხეულის მდგომი სიმაღ-

ლე და წელის გარშემოწერილობა გაიზომა დილით, სიზუსტით 0,5 სმ-მდე, მსუბუქი ტანსაცმლით. თემოს გარშემოწერილობა გაიზომა ფართო წრის დონეზე, ხოლო შეფარდება წელის/თემოს გარშემოწერილობის გამოთვლილი იყო ფორმულით: წელის გარშემოწერილობა (სმ) / თემოს გარშემოწერილობასთან (სმ).

სხეულის მასის ინდექსი (სმი) დაითვლილი 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 ხურგზე, ორი წყვილი სენსორული ბალიშები მოთავსებული იყო პაციენტზე - ერთი მარჯვენა მაჯაზე და ხელზე, ხოლო მეორე წყვილი - მარჯვენა ფეხსა და ტერფზე. 50kHz და 800 μ A ელექტროენერგიას წარმოქმნის ანალიზატორის გენერატორი და გადადის 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: $FFM (კგ) = 11.78 + (0.499 \times H^2/R) + (0.134 \times \text{წონა}) + (3.449 \times \text{სქესზე})$, სადაც H არის სიმაღლე სმ-ში, R არის რეზისტენზი Ω - 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 χ^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. ჩატარდა სპირმანის კორელაციური ანალიზი მონაცემებს შორის. ყველა შედარებისთვის $P < 0.05$ ითვლებოდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად. სტატისტიკურად დამუშავდა პროგრამული პაკეტის (SPSS V.24.0 IBM) გამოყენებით.

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 გამოსაკვლევ ჯგუფში.

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
არტერიალური ჰიპერტენზია (%)	84.4%	44.11%
შაქრიანი დიაბეტი, II ტიპი (%)	23.1%	1%

პაციენტთა (ასევე საკონტროლო) ჯგუფის შესწავლილ პირთა ზოგადი (და კვლევის საკითხისთვის ღირებული) დანასიათება ასევე მოცემულია ცხრილ #3-ში. კვლევაში

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 გამოსაკვლევ ჯგუფში

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 ²	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 ²	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 გაწმემოწერილობა, წელი/თემოს 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

პარამეტრები	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±45.4	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 ²	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 ²	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/ტუდის 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

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

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

p1 - II ფკ/III ფკ

p2 - II ფკ/IV ფკ

p3- IV ფკ/III ფკ

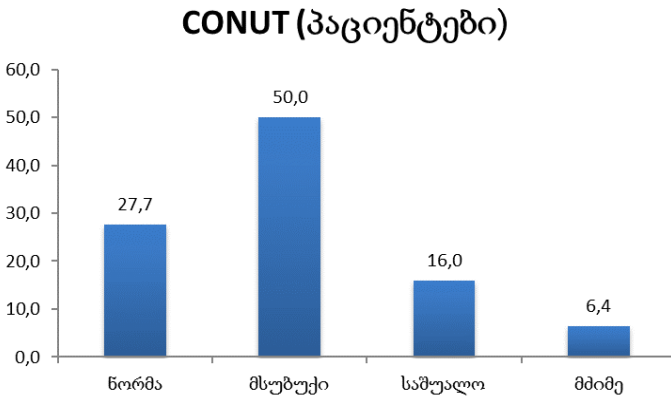
ნუტრიციული სტატუსის გამოთვლისათვის (ასევე მასზე მონიტორინგისთვის) გამოყენებული იქნა CONUT, GNRI და PNI ინდექსები, რომელთა კალკულაცია იყენებს ადვილად ხელმისაწვდომ მარკერებს (მაგ: ალბუმინი, ლიმფოციტების რიცხვი, ა.შ.- იხ. მასალა და მეთოდებში); შესაბამისად ორივე ჯგუფში იქნა შესწავლილი აღნიშნული კლინიკურ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

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

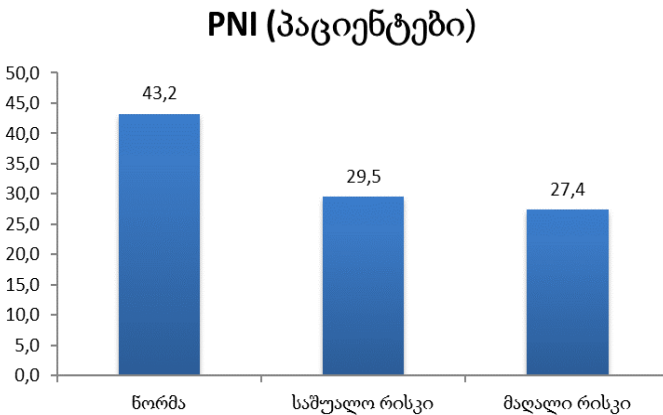
პარამეტრები	პაციენტი	საკონტროლო ჯგუფი
რაოდენობა	96	34
ასაკი	69.85	58.74
სქესი(ქალი/კაცი)	43/53	20/14
გქუ (NYHA) (II/II/IV)	31/59/6	0
გულის იშემიური დაავადება	47.30%	--
არტერიული ჰიპერტენზია	84.40 %	--
შაქრიანი დიაბეტი, II ტიპი	23.10 %	3 %
მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია	37.91	--
სხეულის მასის ინდექსი (BMI)	42.02	37.79
წელის გარშემოწერილობა / თეძოს 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
ინტერლეიკინ-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

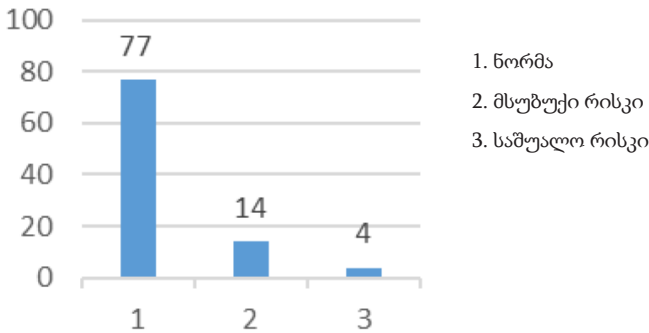


დიაგრამა №2



დიაგრამა №3

GNRI (პაციენტები)

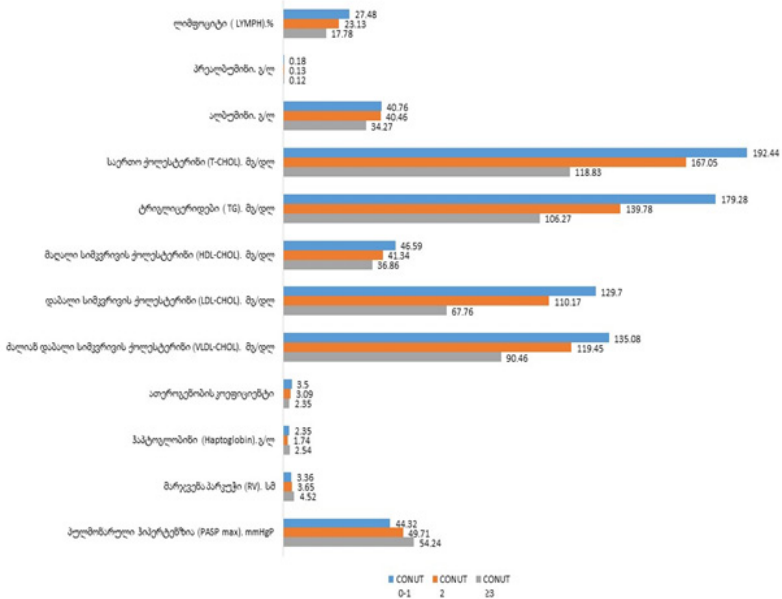


აღნიშნული განაწილება აჩვენებს, რომ პაციენტთა ამ ჯგუფში (გქუ-ით ამბულატორიული პაციენტები) სხვადასხვა კალკულატორი განსხვავებულ მონაცემებს აჩვენებს: ნუტრიციული სტატუსის მიხედვით ნორმულად იდენტიფიცირდება პაციენტთა მხოლოდ 27.7% CONUT-ის, 43.2% PNI-ის და 77% GNRI-ის მიხედვით.

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 (დიაგრამა#4) 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 მგრძობიარე მარკერი „სწორად“ ასახავს ნორმა-მსუბუქი ჯგუფის და მძიმე ხარისხის სტატუსის (CONUT მიხედვით) პაციენტთა შორის განსხვავებას, რაც არის ასახული დიაგრამა #4.

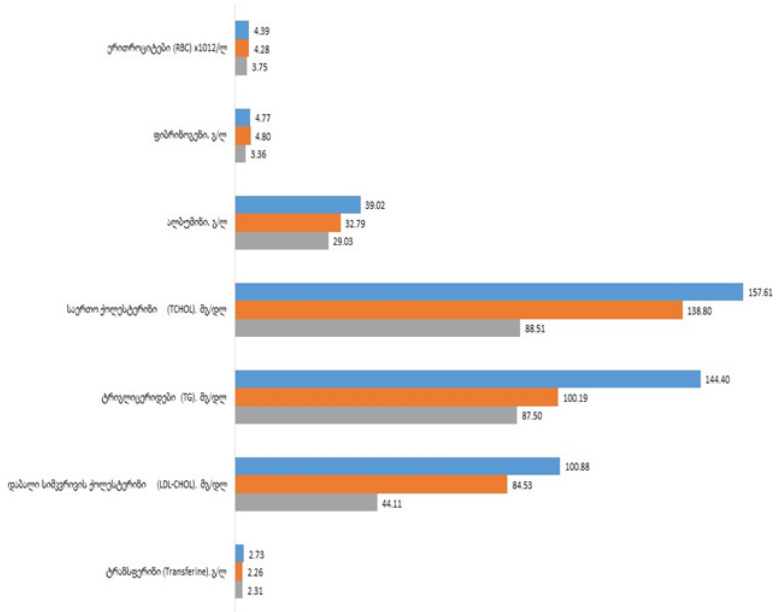
დიაგრამაზე #4. პაციენტთა ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემების გადანაწილება CONUT მიხედვით.



მნიშვნელოვანია, რომ მალნუტრიციით პაციენტთა (CONUT-ით) ჯგუფში არიან პაციენტები მარჯვენა პარაკუჭის ზომის მატებითა და პულმონარული ჰიპერტენზიით (დიაგრამა #4).

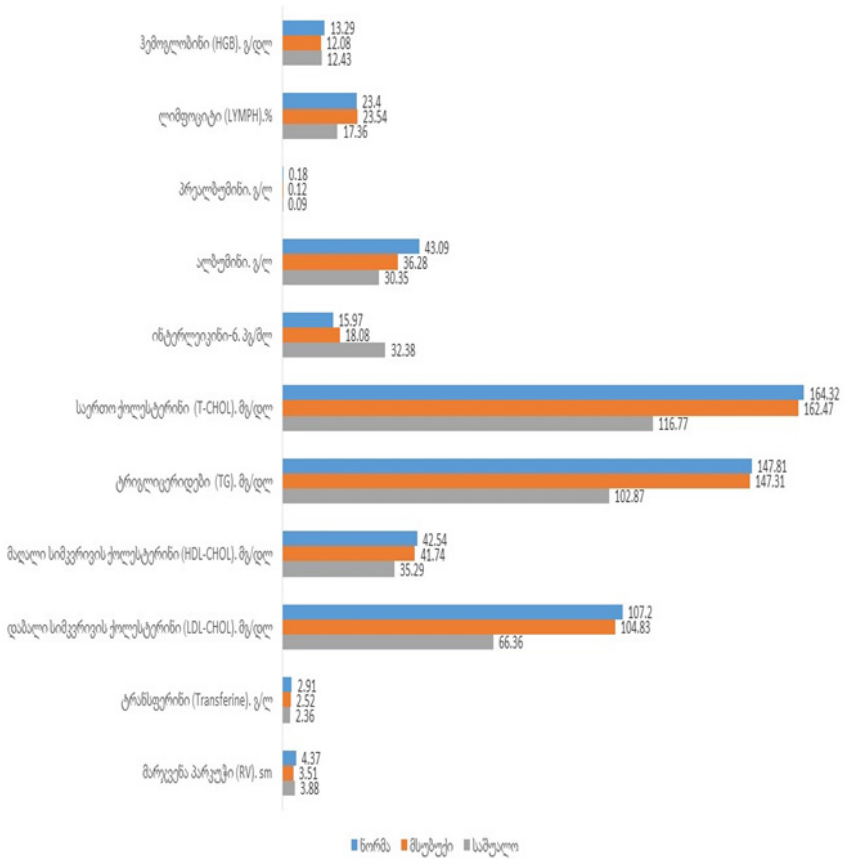
GNRI მიხედვით პაციენტთა მალნუტრიციის სტატუსის შეფასება ასევე აჩვენებს საერთო ენერგეტიკული ბალანსის შემცირებას (საერთო და დაბალი სიმკვრივის ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდების შემცირებით), მცირდება ტრანსფერინის (რკინის გადამტანი ცილის) კონცენტრაცია. ალბუმინთან შედარებით GNRI ითვლება უკეთეს მაჩვენებლად ცილის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

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



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 ამასთან ერთად მატულობს პროანთებითი ცილის ინტერლეიკინ-6-ის კონცენტრაცია.

დიაგრამაზე #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 #7).

ცხრილი #7 - 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 #8).

ცხრილი #8 - კორელაციური ანალიზი ნუტრიციული ინდექსებისა და სხვა შესწავლილ პარამეტრებს შორის

პარამეტრები	CONUT	GNRI	PNI
ასაკი	.123	-.042	-.102
გკუ (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, mmol/L	-.078	.004	.213*
GFR, მლ/წთ/1,73მ ²	.035	.162	-.016
IL-6, პგ/მლ	.337**	.110	-.308**
T-CHOL, გ/დლ	-.678**	.002	.515**
თრიგლიცერიდები (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
მუავე 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 ძვიდე (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

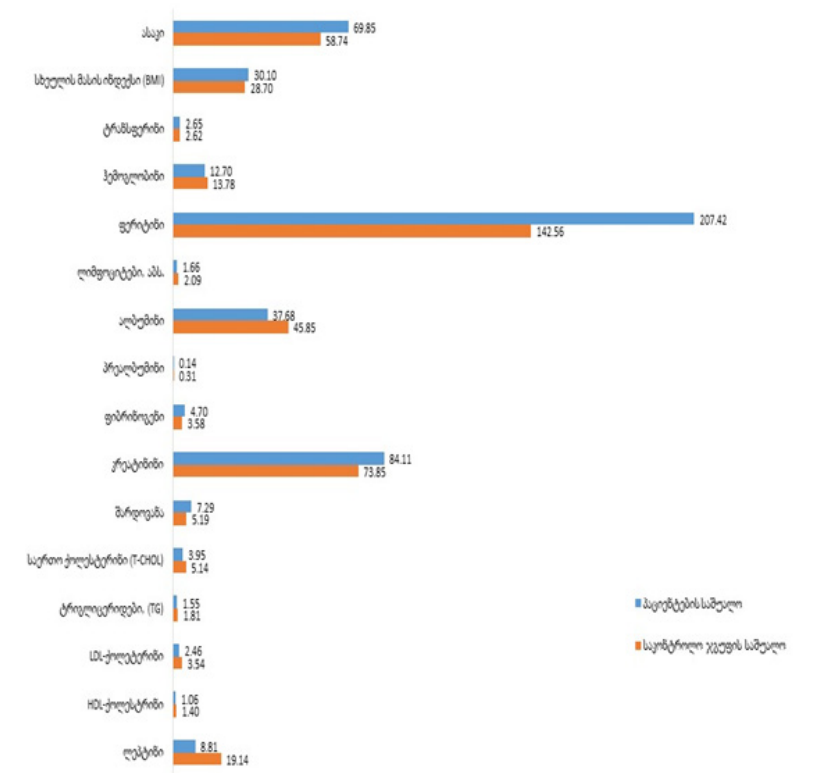
* p<0.05

ცხრილი #8 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.

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 მაღლუტრიციის შესაფასებელი ისეთ ღირებულ მარკერთა შორის როგორცაა ალბუმინი, პრეალბუმინი, ლიმფოციტების რიცხვი, საერთო ქოლესტეროლი, ლეპტინი (დიაგრამა #7).

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



გქუ-ით ჯგუფში ინტერლეიკინ-6 დონის მიხედვით პაციენტთა განაწილებამ (1. IL-6 - 0-7pg/ml; 2. 7-25 pg/ml; 3. >25 pg/ml) აჩვენა განსხვავებები რიგი პარამეტრების მიხედვით (ცხრილი # 9).

ცხრილი #9 - 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

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
ერთორციტები,10 ¹² /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
კრეტინინი, 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 მგრძნობელობის 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, მგ/დლ	4.286	2.143	3.875	.024

ეს პარამეტრებია ნეიტროფილების რიცხვი, ალბუმინი, პრეალბუმინი, ფიბრინოგენი, hs CRP, მჟავე გლიკოპროტეინი, ფერიტინი, ტრანსფერინი. ცხრილ #10-ში ასევე მოცემულია ჯგუფებს შორის განსხვავებათა აღ-

წერა 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 10. ტიუკის HSD ტესტი პარამეტრებისათვის სამ ჯგუფად დაყოფილი ინტერლეიკინი-6 მაჩვენებლების მიხედვით (1.II-6 0-6.99-მდე pg/ml, 2. II-6 7-24.99-მდე pg/ml, 3. II-6 >25-მდე pg/ml).

პარამეტრები	II-6 ჯგუფი	II-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	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	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	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	-0.05500*	0.0227	0.045
		2	-0.01891	0.02044	0.626
ფიბრინოგენი	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)	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 გლიკოპროტეიდები	1	2	-0.0401	0.11753	0.938
		3	-0.44423*	0.14247	0.007
	2	1	0.0401	0.11753	0.938
		3	-0.40413*	0.1283	0.006
	3	1	.44423*	0.14247	0.007
		2	.40413*	0.1283	0.006

ფერიტინი	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	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	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.

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 ეფუძნება. 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/ინტრაცელულარულ 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 სარწმუ-

ნოდ) 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 უცვლელიობის 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 უარყოფი-

თი კორელაცია CONUT და PNI შორის (ცხრილი#8); ამასთან, მნიშვნელოვანია აქვე აღინიშნოს, რომ საზოგადოდ ნუტრიციული რისკის ინდექსი არის ნუტრიციასთან დაკავშირებული რისკის ინდექსი, რომელიც შესაძლებელს ხდის პათოლოგიასთან დაკავშირებული ავადობისა და სიკვდილობის რისკის განსაზღვრას; GNRI არის NRI რევიზირებული ვერსია, სპეციალურად ადაპტირებული მოხუცებული ასაკისთვის CONUT-ის ქულები ასევე ითვლება ეფექტურ საშუალებად მალნუტრიციისა, ადრეული დეტექციის და მონიტრინგისთვის ყველა პაციენტისთვის; გარკვეული კვლევები ეხება ამ ინდექსების გამოყენების შესაძლებლობას გქუ-ით პაციენტებში. 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 (დიაგრამა#7); კერძოდ, პრეალბუმინი, ლიპიდური სპექტრის მონაცემები, ტრანსფერინი იკლებს 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, პრეალ-

ბუმინის 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 კორელა-

ცია 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 კვლევების 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. ასევე რიგი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ინტერლეიკინ-6 შესაძლოა იყოს კორონავირუსული დაავადების (კოვიდ-19) დროს გართულებათა პროგნოზირების მარკერი ინფიცირებულ პირებში.

ვირუსული ინფექცია შეიძლება პროგრესირდეს მძიმე დაავადებაში დერეგულირებული იმუნური პასუხის შედეგად;

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, ნების-

მიერ 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 ინტერლეიკინ-6-ის შემსწავლელი კოვიდ-19-ის კონტექსტში), აჩვენებს რიგ ლიმიტაციებს; 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 მალიმიტირებელი ფაქტორია ლაბორატორიული კვლევათა ვარიაბელობა ინტერლეიკინ-6 დონეთა ინტერპრეტირების დროს. ეს შეიძლება აიხსნას, რომ სხვადასხვა ლაბორატორიები სპეციალიზირდებიან ინტერლეიკინ-6-ის ლოკალური ნორმებით.

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 კლინიციისტების მიერ, როგორც გქუ-ის პროგრესირე-

ბის 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. ბიომიქენდანსის 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 მატე-

ბის და სხეულის უჯრედული მასის პრაქტიკულად უცვლელობის პირობებში ასახავს ნუტრიციის (უჯრედული კვების) პრობლემას.

4. ნუტრიციული რისკის ინდექსებით (CONUT, GNRI და PNI) შეფასებული რისკის მატება კავშირშია ანთეზა-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 ანთეზა-მალნუტრიციის ლაბორატორიულ მონაცემებთან.
7. ჩატარებული კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ გქუ-ით პაციენტის მართვა, მათ შორის კლინიკური კომპენსაციის შესაანარჩუნებლად, მოითხოვს

კომპლექსურ მიდგომას, მათ შორის მაღლნუტრიცია და ანთეზა-მაღლნუტრიციის 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 ანთეზის 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 ანთეზა-მაღლნუტრიციის

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 უცვლელიობის პირობებში პრაქტიკოსი ექიმის მიერ შეიძლება ინტერპრეტირებული იყოს როგორც „ენერგეტიკული შიმშილი“ და პაციენტის დამატებითი კვლევების (უფრო ხარჯიანი და/ან ნაკლებად ხელმისაწვდომი) დანიშნის საფუძველი გახდეს.

შესაბამისი მარეგულირებელი სამსახურისთვის კვლევის შედეგები იქნება ინფორმაციული გქუ-ით მართვის პროტოკოლებისა და ექიმის მიერ დანიშნული კვლევების მართხომიერების განსასაზღვრად.

დისერტაციის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა

1. Gulatava N., Tabagari S., Tabagari N. Nutritional Aspects in Patients with Chronic Heart Failure. Georgian Medical News, No 7-8 (304-305) 2020, 62-69
2. Gulatava N., Tabagari S., Tabagari N., Talakvadze T., Nadareishvili I. Demographic and Clinical Factors Associated with Increased IL-6 Levels in Chronic Heart Failure Ambulatory Patients. Georgian Medical News, No 11 (308) 2020, 48-54
3. N. Gulatava, S. Tabagari, N. Tabagari Bioelectrical Impedance Analysis of Body Composition in Patients With Chronic Heart Failure. Georgian Medical News, No 6 (315) 2021, 94-98.

David Tvildiani Medical University

Copyright reserved

Nino Gulatava

**Malnutrition-Inflammation Syndrome in
Patients with Chronic Heart Failure**

Thesis of Dissertation for the PhD Academic
Degree in Medicine

Tbilisi 2022

The PhD research was performed at David Tvildiani Medical University and “New Hospitals”, Tbilisi.

Research supervisor:

Sergo Tabagari MD, PhD, Professor,
David Tvildiani Medical University

Official Experts/Oponents:

Natela Basishvili MD, PhD, Assistant-Professor,
Tbilisi State Medical University

Gulnara Dvali Doctor of Biological Sciences,
Associate Professor, David Tvildiani
Medical University

Tinatın Zurashvili MD, PhD, Associate professor
David Tvildiani Medical University

The dissertation can be obtained at Daphne Hare Medical Library,
David Tvildiani Medical University

The dissertation defence will be held _____ 2022,
in the conference hall of David Tvildiani Medical University
(13 Lubliana / 6 Mikheil Chiaureli str. 0159, Tbilisi, Georgia).

Thesis was distributed on _____ 2022
Scientific Secretary of the University, Mariam Vachnadze, MD, PhD

Introduction

Relevance of the Problem

Development of heart failure is associated with systolic and diastolic disfunctions of the myocardium. Development of Heart failure is accompanied with remodeling of the left Ventricle, which includes changes of its mass, shape and size of the cavity, as well as alterations of the metabolism and ultrastructure of cardiac muscle cells. This typically results either from inadequate hemodynamic conditions under which heart has to function or primary damage to the heart muscle. Modern-day knowledge of development of heart failure and remodeling is based on participation of activation of Neurohumoral regulatory systems. However, recent studies enabled review of pathogenesis of Heart failure. Also because none of already known neurohumoral modulators completely block hormonal systems associated with development and progression of heart failure. explanation of accumulated clinical facts with increased activity of neurohormones becomes more and more difficult.

It can be confidently stated that patients' complaints for symptoms of heart failure, like inadequate breathing, reduced stress tolerance and fatigue are largely determined by changes in the cardiac striated muscle. Therefore, during heart failure, severity of the disease depends not only on hemodynamic changes. Number of laboratory data, as well as increased activity of proinflammatory cytokines suggests the development of the chronic (aseptic) inflammation during the heart failure.

Nowadays there are no doubts about association between heart failure and increased activity of proinflammatory cytokines, but question about casual aspects of this connection is still open. For example, there are cases of heart failure, in which role of cytokines in determining stress tolerance is significant only in underweight patients.

Studies performed on small populations of subjects with heart failure suggests that elevated blood proinflammatory cytokines and increased protein-energetic malnutrition is correlated with severity of the functional class and does not depend on etiology of the disease.

Causes of protein-energetic malnutrition (PEM) can be primary (inadequate diet) or secondary (inadequate absorption/utilization, increase nutritional demands or loss of nutrients). In patients, hospitalized with number of diseases, demands on proteins and other sources of energy can be doubled due to hypermetabolism. Crucial point in Prevention, diagnostics and treatment of PEM is assessment of proteins. Unlike carbohydrates and lipids, they are not stored in nonfunctional form until their utilization. Therefore, increase/decrease in protein levels express increase/loss of function and its assessment might be very important.

As for today, there is no separate test or group of biochemical tests for assessment of PEM. Complex of evaluation method involving anthropometric measurements and laboratory, functional and clinical tests is indicated. Some of the most frequently studied indicators that are related with

clinical outcome include low protein content and low energy diet; Body mass index; components of the body (fat and muscle mass); evaluation of visceral flow of proteins: Total protein, albumin, transferrin; total lymphocyte count for assessment of immune system; Testing of nitrogen balance in order to determine the direction of protein metabolism etc.

Several laboratory data (ESR, neutrophilic leukocytosis, C-reactive protein) are evidence of presence of inflammation during heart failure. Acute – phase response (reaction) is the major pathophysiological phenomenon accompanying the inflammation and it is associated with increased activity of inflammatory cytokines. Inflammation can also become less organ-specific and involve entire organism. If the inflammation continues and persists, in form of chronic phase-reaction, it can lead to decreased appetite, depletion of protein in skeletal muscles and other tissues, reduction of fat and muscle mass, hypercatabolism, endothelial injury and atherosclerosis.

The Aim of the Study

The aim of the study is to evaluate systemic and protein-energy malnutrition markers in patients with chronic heart failure; in order to elaborate the most adequate indicator for evaluation of malnutrition-inflammation complex syndrome.

The Objectives of the study

- **Studying protein-energy malnutrition in the group of patients with chronic heart failure:**
 - a) Body composition:
 - ✓ Weight-based measurements
 - ✓ Body mass Index
 - ✓ Waist circumference
 - ✓ Hip circumference
 - ✓ Waist circumference/Hip circumference
 - ✓ Bioelectrical impedance analysis based on energetical balance;
 - c) Laboratory measures: albumin, prealbumin, transferrin, creatinine, urea/BUN, leptin, full lipid profile;
 - b) Differential count of white blood cells (lymphocytes);
- **Evaluation of acute-phase reactants in the blood:**
 - ✓ hs C-Reactive Protein;
 - ✓ Ferritin;
 - ✓ Fibrinogen;
 - ✓ α 1- acid glycoprotein;
 - ✓ IL-6;
 - ✓ Haptoglobin
- **Evaluation of malnutrition-inflammation complex syndrome according to the severity and functional class of chronic heart failure.**

Scientific Novelty of the Study

During development of heart failure myocardium undergoes series of “adaptational changes” that helps compensate decreased ejection fraction. Numerous changes in adrenergic and neurohormonal regulatory systems are involved in this process. However at some point these adaptational changes lead to malfunctioning causing the heart failure. Nowadays Heart failure is believed to be a condition with different clinical manifestations: Patients with low ejection fraction could be asymptomatic, while severe clinical manifestations can be present with more or less preserved functioning of the left ventricle. Respectively, discordance between systolic dysfunction and functional failure remains the subject of intense investigation in modern medicine. In our opinion, analysis of inflammatory and PEM markers, study of chronic inflammation and components malnutrition-inflammation complex syndrome and elaborating criteria for its assessment in patients with chronic heart failure will not only help understanding mechanism of development/progression of chronic heart failure, but also widen “therapeutic intervention base” and create new perspectives for improving efficacy of the management of the disease and generating new research ideas.

Practical Value of the Study.

Malnutrition-inflammation complex syndrome in patients with chronic heart failure can become insurmountable obstacle for extending of the life expectancy. Respectively, study of the components of this syndrome, apart from elaborating evaluation criteria, might also have practical significance, creating new opportunities in increasing efficiency of treatment of the patients.

Approbation of the Work

Approbation of this work was held in David Tvildiani Medical University on December 21, 2021.

Dissertation materials were presented on following conferences:

1. Medical conference “Covid 19-Diagnostic Methods and Challenges”, „Megalab“, Tbilisi, 29 June 2021 წ.
2. Medical conference “ Covid 19-Diagnostic Methods and Challenges ”, “Georgian Association of Development and Management of Laboratory Medicine”, Tbilisi, 14 September 2021.

Three scientific articles were published around the dissertation, fully describing major results of the thesis and corresponding with requirements of PhD academic degree.

Structure and volume of the disseration

The disseration consists of 6 parts: literature review, study materials and methods, study results, review of the results, conclusions, practical recommendations. Study contains 117 pages, illustrated with 7 diagrams and 14 tables. It also includes 2 appendices. The list of literature includes 141 sources.

Study Design

Patient Inclusion and Data Collection

The study was case-control, prospect and observational, involving 96 patients consistent with study purposes and 34 healthy individuals. Inclusion criteria for patients included presence of chronic heart failure, signature of the informed consent forms, and for healthy individuals – willing to participate in the study and signature of the informed consent forms. All the patients were selected from the outpatient department of “New Hospitals” clinic (Tbilisi, Georgia). Diagnosis were being established by the cardiologist based on the anamnesis and clinic-laboratory bases. All the patients underwent ultrasonography of the heart by an ultrasonographer. Etiologies of the chronic heart failure cases were determined. 47.3% of the cases were of ischemic, and 52.7% - of non-ischemic genesis. Patients were receiving standart treatment for chronic heart failure for several years before entering the study.

Exclusion criteria included transmitted myocardial infarction within 3 months prior to the inclusion, clinical signs of acute infections, autoimmune disorders, serum creatinine $> 200\mu\text{g}/\%$ and severe hepatic disorders; patients with suspected malignization were also excluded from the study.

Ethical Approval

The ethical approval of this study was obtained from David Tvildiani Medical University Ethics Committee. All the patients included in the study signed informed consent forms.

Materials and Methods

Reactives and Laboratory measurements

Laboratory measurements were performed on the blood obtained from peripheral veins, using clot activator supplement of the “Vacuette” brand in the vacuum test-tubes for biochemical and immunological studies; Vacuette K2EDTA vacuum test-tubes were used for evaluation of hematological functions and Vacuette Citrate Solution 3.2% vacuum test-tube – for determination of fibrinogen concentration.

Biochemical analyses were performed with using cobas c311 (Roche Diagnostics, Switzerland) automatized biochemical analyzer reactivities: Total cholesterol (CHOL2) – enzymatic method, HDL - cholesterol (HDL3) - enzymatic method; LDL - cholesterol (LDLC) – enzymatic method, triglycerides (TRIGL) – enzymatic method, hsCRP (CRPHS)

– immunoturbidimetry technique, ferritin (Ferr4) - immunoturbidimetry technique, transferrin (TRANSF2) - immunoturbidimetry technique, UREA (UreaL) – kinetic test with urease and glutamate dehydrogenase, creatinine (CREP2) – enzymatic method, albumin (ALB) – colorimetric method, Prealbumin (PREA) - immunoturbidimetry technique, acid glycoprotein (AAGP2) - immunoturbidimetry technique. Chronic renal disease was classified as glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m². The eGFR (estimated glomerular filtration rate) was calculated using the formula of the renal function:

$$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2) = 186 (\text{S.Cr in } \mu\text{mol/l} \times 0.011312) - 1.154 \times (\text{age}) - 0.203 \times (0.742 \text{ if female}).$$

Immunological analysis of IL-6 was performed by cobas e411 reagents (Roche Diagnostics, Switzerland) using automated immunoassay analyzers. Hemoglobin concentration, standard deviation and variation coefficient of erythrocyte distribution width, total lymphocyte count and absolute number of lymphocytes were analyzed by 5-part differentiation hematology analyzer (Sysmex XT 2000i, Japan). Concentration of leptin was calculated by Leptin Sandwich ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany) reagent and automated reader - iMark (Bio-Rad).

Evaluation and Classification of the Nutritional Status

GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) was calculated by the following formula: $GNRI = 14.89 \times \text{albumin (g/dl)} + 41.7 \times (\text{weight/ ideal weight})$. Ideal weight = 22 X height m².

Patients with GNRI > 98 – were classified as normal; 92 ≤ GNRI < 98 – low risk of malnutrition; 82 ≤ GNRI < 91 – intermediate risk of malnutrition and GNRI < 82 – high risk of malnutrition

PNI (Prognostic Nutritional Index) was calculated following way: $PNI = 10 \times \text{albumin (g/dl)} + 0.005 \times \text{absolute lymphocyte count (mm}^3\text{)}$. Patients with PNI ≥ 38 were classified as normal; PNI 35-38 - intermediate risk of malnutrition, PNI < 35 - high risk of malnutrition.

CONUT (Controlling Nutritional Status) was calculating using the formula: CONUT= Albumine score + Total lymphocyte score + Total cholesterole score. Scores of albumin, Lymphocytes and cholesterole is calculated according the the table below:

Table #1 – Distribution of malnutrition status by albumin, lymphocyte and total cholesterol scores.

Parameters	Degree of malnutrition status			
	norm	mild	moderate	severe
Serum albumin, g/dl	≥ 3.50	3.00 – 3.49	2.50 – 2.99	< 2.50
Score	0	2	4	6
Lymphocyte Count (mm ³)	≥ 1600	1200 -1599	800 - 1199	< 800
Score	0	1	2	3
Cholesterol, Total (mg/dl)	≥ 180	140 - 179	100 - 139	< 100
Score	0	1	2	3

Patients with a CONUT score of 0–1 have a normal nutritional status, those with a CONUT score of 2 is at mild risk of malnutrition, those with a CONUT score ≥ 3 are at severe risk.

Body Composition

Anthropometric Measurements

Body mass was measured using balanced weighting scale with precision error less than 0.1 kg, Body height and waist circumference were measured in the morning, with precision error less than 0.5 cm, with patients wearing light clothes. Hip circumference was measured around the widest circle and waist/hip circumference ratio was calculated by the following formula: Waist circumference (cm)/hip circumference (cm).

Body mass index was calculated as ratio of the body weight over the square of the height (cm). Categorization of BMI: underweight (< 18.50 kg/m²), normal weight ($18.50 - 24.99$ kg/m²), overweight ($25.00 - 29.99$ kg/m²) and obesity (≥ 30 kg/m²).

Measurement of the Body Composition with BIA Method

Bioelectrical impedance was measured by means of BIA 450, BIODYNAMICS (USA) in accordance with standard procedures widely accepted in clinical practice: Patients were laid on the back, two pairs of sensor pads were placed on patients: One pair - on right waist and hand and another pair - on the right leg and foot. Generator of the analyzer

tor produced 50kHz and 800μA electrical current that was transmitted to the skin via adhesive electrodes. Before the procedure skin was cleaned using the 70% ethyl alcohol solution. Prior to the procedure patients followed the instructions – not to perform physical exercise, not to consume coffee and not to eat 4 hours prior to procedure; they were allowed to drink 2-4 cups of water no less than 2 hours prior to the procedure.

Fat Free Mass was determined using BIA Method. This parameter was also calculated using prediction equation based on BIA and anthropometric parameters: $FFM (kg) = 11.78 + (0.499 \times H^2 / R) + (0.134 \times Weight) + (3.449 \times gender)$, where H stands for height in cm, R represents resistance in Ω, Weight is measured in kg and “gender” equals to 0 for females and 1 - for males. FFMI equals to the ratio of FFM (kg) to the square of the height; Ratio of FMI – FM (kg) to the square of the height.

Echocardiography

Echocardiography was performed by the cardiologist using the standard ultrasound apparatus Aplio XG (Toshiba, Japan). Left ventricular end-diastolic diameter (LVDD), intraventricular septum (IVS), left ventricular posterior wall (LVPW), left ventricular ejection fraction (LVEF), right ventricle (RV) and pulmonary hypertension were evaluated.

Statistical Analysis

Descriptive statistics of normal distribution is represented by means SD and their dispersion analysis, ANOVA and student t-test.

For categorical data, and the data that were categorized (hemoglobin, lymphocytes, prealbumin, albumin, urea, eGRF, IL-6, data of lipid metabolism, hsCRP, transferrin, ferritin) univariate frequency analysis, as well as bivariate data comparative analysis using Pearson's χ^2 , were performed.

PNI, GNRI, CONUT - coefficients were elaborated, according to which dispersion analysis was performed.

Spearman's correlation analysis was also performed. For all comparisons $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistics were processed using software program (SPSS V.24.0 IBM).

Study Results

130 individuals (63 women and 67 men) were included into the study. The study population was divided into two groups: 96 patients with chronic heart failure and control group of 34 healthy individuals. Distribution of NYHA II/III/IV classes in the group of the CHF was 31/59/6, respectively.

Medical history and data analysis of the study participants showed clinically significant comorbid diseases (hypertension and diabetes mellitus); overweightedness is high in both groups and in some cases obesity occurs with low body weight as well (table #2).

Table#2 – Demographic Data and Comorbid Diseases in the Study Groups.

Parameters	Patients	Control Group
Number (female/male), n	96 (43/53)	34 (20/14)
Age	69.85 (±12.46)	58.74 (±12.46)
Body mass index (BMI)	30.01(±8.93)	28.7(±5.13)
Underweight (%)	1 (1 %)	1 (2.94 %)
Norman weight, n (%)	21 (21.9 %)	8 (23.53 %)
Overweight, n (%)	27 (28.1%)	11 (32.35 %)
Obese, n (%)	47 (49 %)	14 (41.18 %)
CHF (II/III/IV)	31/59/6	0
Arterial hypertension (%)	84.4%	44.11%
Diabetes mellitus, type II (%)	23.1%	1%

Also several general and valuable for the study characteristics of patient and control groups are displayed in the table #2. Study showed that in both patients’ and control groups, underweight, as well as overweight individuals are present; also, in both groups, obesity, as the category of the BMI, is most common (Tables #2, 3).

Table 3 – Anthropometric and Bioelectrical Impedance Data in Different Study Groups.

Parameters	Patients	Control Group
Number (female/male), n	96 (43/53)	34(20/14)
Age	69,85 ±12.4	58.74 ±9.4
Weight, kg	79.99±15.6	80.51±15.2
Body mass index (BMI)	28.05±4.3	27.6± 4.3
Underweight, n (%)	1 (1 %)	1 (2.94 %)
Norman weight, n (%)	21 (21.9 %)	8 (23.53 %)
Overweight, n (%)	27 (28.1%)	11 (32.35 %)
Obese, n (%)	47 (49 %)	14 (41.18 %)

Fat free mass (FFM) (Lean body mass), kg (BIA method)	52,1±15,4	52,9±13.3
Fat free mass (FFM), Σ (prediction equation)	28.55 ±5.1	24.74 ±9.64
Fat free mass index (FFMI), kg/m ²	11.9±10.5	8.6±3.3
Fat mass (FM), kg	35,4±18,5	33,2±15.5
Fat mass index (FMI), kg/m ²	17.1±29.4	10.1±6.3
Fat mass (FM), %	39.7±13.1	37.8±11.3
CHF functional class (II/III/IV)	31/59/6	0
Arterial Hypertension (%)	84.4%	44.11%
Diabetes Mellitus, type II (%)	23.1%	1 %

BMI- Body mass index; BIA – Bioelectrical impedance analysis; FFM - Fat free mass; FFMI- Fat free mass index; FM- Fat mass; FMI- Fat mass index.

Due to the differences between male and female body composition norms, average group data of the patients' and control groups were studied in subgroups split by gender (Table #4). According to the table, groups are not different in BMI, while abdominal obesity parameters (waist circumference, Waist/Hip ratio) differ in patients' group and this difference is statistically valid. These groups also differ in reactance and FFM. There was not statistically significant difference between male subgroups of patient and control groups; Valid differences in resistance, lean body mass and fat free mass (kg) were observed between female subgroups (Table #4).

Table #4- Body Composition Parameters in Male and Female of the Control and CHF Groups.

Parameters	Group			Patients			Control Group		
	Patients	Control Group	<i>p</i> / <i></i>	Female	Male	<i>p</i> 2	Female	Male	<i>p</i> 3
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 ²	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 ²	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
Waist Circumference	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
Waist Circumference / Hip Circumference	1.02±0.04	1.81±0.44	0.000**	1.03±0.05	1.02±0.03	0.085	1.56±0.47	2.01±0.31	0.056

** , Strong correlation < 0.01 (2-tailed).

* Weak correlation < 0.05 (2-tailed).

*P*1-Patient/*C*ontrol Group *P*2- Male/*F*emale *P*3- Male/*F*emale control Group

Nutritional aspects: The body composition parameters by bioimpedance method in patients with chronic heart failure.

Analysis of body composition characteristics within subgroups of different severity of disease (Table #5.) revealed that functional classes differ by BIA data, including phase angle, reactance, extracellular mass (kg), extracellular mass (%), lean body mass (%), fat mass (%), intracellular water (L), extracellular water (%) and extracellular water (L).

Table # 5 – Body Composition Characteristics in Patients With Different Functional Classes of the CHF.

Parameters	II g3	III g3	IV g3	<i>p1</i>	<i>p2</i>	<i>p3</i>
Patients, n	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
Waist Circumference, sm	116.26	116.47	118.50	.866	.370	.416
Hip Circumference, sm	113.90	114.00	117.67	.948	.187	.192
Waist Circumference / Hip Circumference	1.02	1.02	1.01	.859	.336	.437

p1 - II functional class/III functional class

p2 - II functional class / IV functional class

p3- IV functional class /III functional class

By means of CONUT, GNRI and PNI nutritional status was estimated (also monitored). Calculation of these parameters include available markers (eg., albumin, lymphocyte count etc. See the “Methods and Materials of the study”). Major demographic, clinical-laboratory and echocardiographic data of the study participants are described in Table #6.

Table #6 – Major Demographic, Clinical-Laboratory and Echocardiographic Data of the Study Participants.

Parameters	Patient Group	Control Group
Number	96	34
Age	69.85	58.74
Gender (female/male)	43/53	20/14
CHF (NYHA) (II/II/IV)	31/59/6	0
Ischemic heart disease	47.30%	--
Hrterial Hypertension	84.40 %	--
Diabetes mellitus typeII	23.10 %	3 %
Left ventricular ejection fraction	37.91	--
Body mass index (BMI)	42.02	37.79
Waist /Hip Circumference	1.02	1.16
Hemoglobin concentration (g/dL)	12.70	13.75
Mean corpuscular volume (fL)	47.83	43.47
Red blood cell distribution width coefficient %	15.10	13.65
VLDL-cholesterol (mg/dL)	15.09	12.74
LDL- cholesterol (mg/dL)	96.08	136.7
HDL- cholesterol (mg/dL)	40.76	54.05
Prealbumin (g/dL)	0.14	0.31
Leptin concentration (ng/dL))	8.81	19.14
IL-6 concentration (pg/dL)	20.99	3.18

Nutritional disorders are identified by low GNRI and PNI and high CONUT (see Materials and Methods). Patien groups according to the nutritional status are distributed on diagrams #1, #2 and #3.

Diagram #1

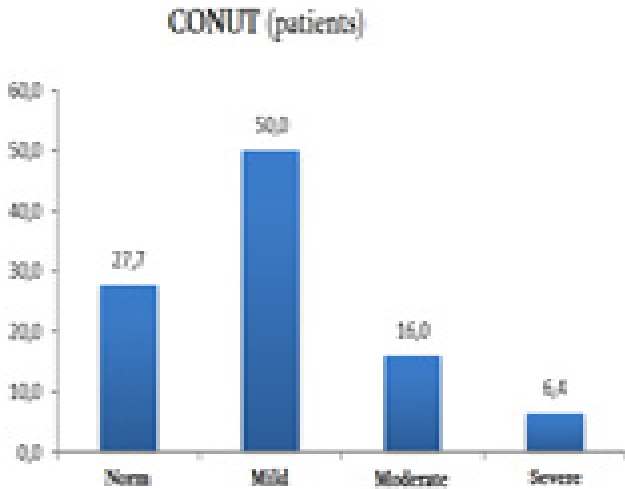


Diagram #2

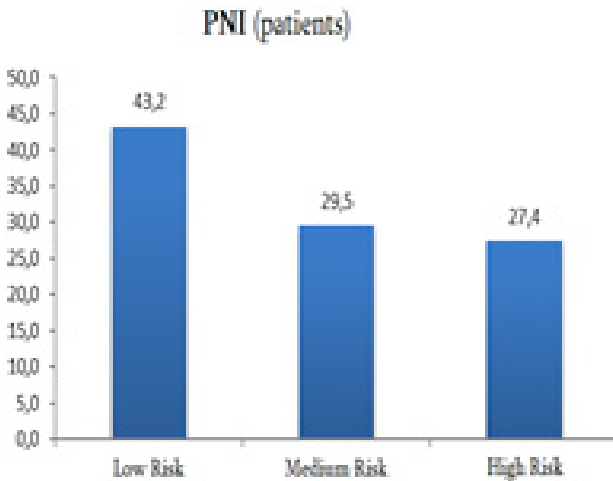
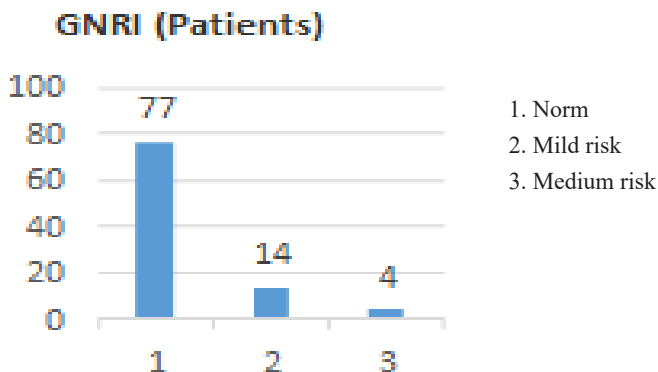


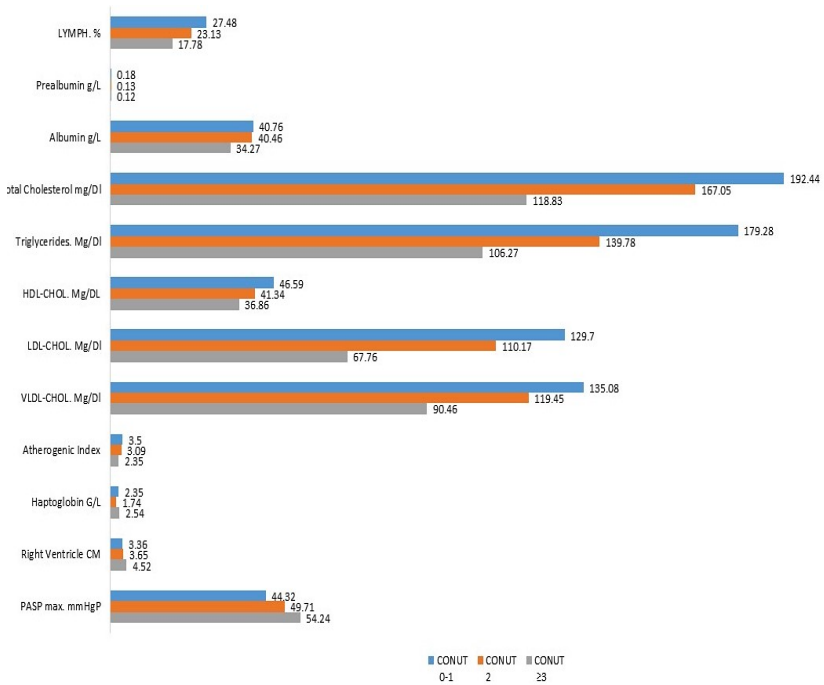
Diagram #3



The abovementioned distribution shows that in this group of patients (CHF outpatients) different calculating methods show different data: The nutritional status is classified as normal in 27,7% by CONUT, 43.2% by PNI and 77% by GNRI.

Comparative analysis of the clinical-laboratory according to the nutritional status (norm, low and high risk) was performed by means of each calculation method (GNRI, PNI and CONUT), which showed that CONUT can be useful to evaluate protein reserve, calorie consumption and immunodeficiency. Along with reduction of the albumin reserves, prealbumin concentration also falls ($p>0.007$). Reduction of cholesterol with other components of lipid spectrum implies reduction of general energetic balance. Reduction of prealbumin, as sensitive marker of early stages of malnutrition, “correctly” describes the difference between normal-mild and severe patients (Diagram #4).

Diagram#4. Distribution of clinicalal, laboratory and echocardiographic data according to CONUT.

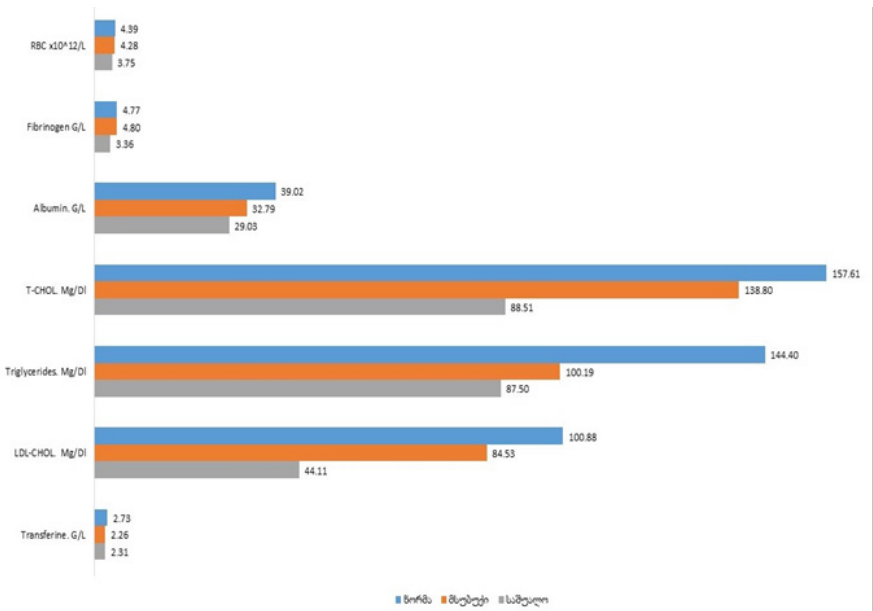


It is important to point out that according to the CONUT, enlarged right ventricular size and pulmonary hypertension can be seen in some patients with malnutrition (Diagram #4).

According to the GNRI, evaluation of patients' malnutrition status also shows reduction of energetical balance (total and low-density cholesterol and triglycerids). transferrin (iron transport protein) concentration is also decreased. GNRI is considered to be better indicator during changes in the protein status than albumin. Its value in prognosis of bad outcomes in

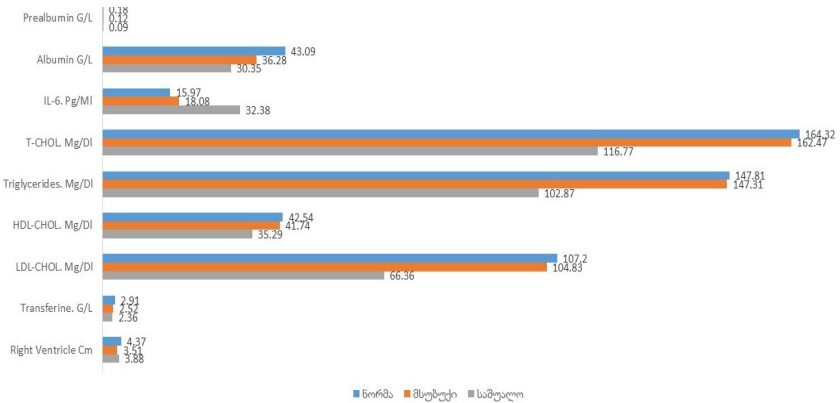
hospitalized and elderly patients can be connected with reduction of transferrin (thorough evaluation of the protein status/storage) levels.

Diagram#5. Distribution of clinical, laboratory and cardiac ultrasonography data according to GNRI.



According to the PNI, comparative analysis of the data show that this method of calculation evaluates protein reserve, calorie consumption and immunodeficiency. Along with albumin, hemoglobin and prealbumin concentration decrease statistically significantly in risk-groups. At this time proinflammatory protein IL-6 is elevated.

Diagram#6. Distribution of clinical, laboratory and cardiac ultrasonography data according to PNI.



Statistically significant negative correlation was found between CONUT GNRI and PNI (Table #7).

Table #7. Correlation of CONUT, NGRI and PNI indices

		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

** . Strong correlation < 0.01 (2-tailed). * Weak correlation < 0.05 (2-tailed).

Correlation analysis between biomarkers and severity of CONUT, GNRI and PNI was performed (Table #8).

Table #8 – Correlation analysis between nutritional indices and other parameter.

Parameters	CONUT	GNRI	PNI
Age	.123	-.042	-.102
Chronic heart failure (NYHA)	.187	.070	-.013
Body mass index (BMI)	-.007	.806**	-.081
Hemoglobin (HGB), g/dl	-.133	.070	.115
Lymphocytes (LYMPH), %	-.521**	.058	.191
Prealbumin, g/l	-.405**	-.027	.683**
Albumin, g/l	-.646**	.035	1.000**
Urea, mmol/L	-.078	.004	.213*
GFR,ml/wT/1,73m ²	.035	.162	-.016
IL-6, pg/mL	.337**	.110	-.308**
T-CHOL, g/dl	-.678**	.002	.515**
Triglycerids (TG), g/dl	-.388**	-.047	.327**
HDL-CHOL, g/dl	-.450**	-.041	.557**
LDL-CHOL, g/dl	-.657**	.043	.417**
VLDL-CHOL, g/dl	-.323**	.054	.112
Atherogenic coefficient	-.323**	.054	.111
High sensitivity C-reactive protein (hsCRP), mg/Ll	.131	-.035	-.103
Haptoglobin, g/lL	.167	-.068	-.110
Acid Glicoprotein, g/lL	.004	.078	.133
Transferrin, g/lL	-.268**	.095	.505**
Ferritin, mg/lL	-.039	-.036	.062
Left ventrical end-diastolic diameter (LVDD), cm	.004	.022	.118
Intraventricular septum (IVS), cm	.154	-.040	-.090
Levt ventricular posterior wall (LVPW), cm	.166	-.039	-.115
Left ventricular ejection fraction (LVEF), %	-.146	.056	.143
Right ventrilce (RV), cm	.074	-.013	-.032
Pulmonaly hypertension	.347**	.105	-.178

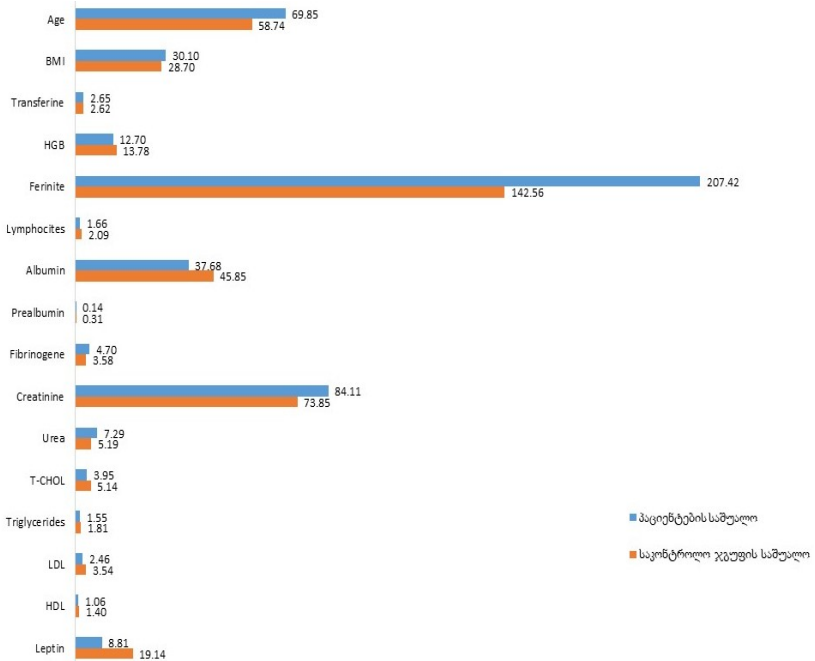
** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

Table # 8 shows, that prealbumin, lipid spectrum data and transferrin are reduced (according to the CONUT and PNI) with increase of the risk. Changes in data are not in correlation with increase of IL-6 by these two calculating methods.

Demographic and Clinical Factors Associated With IL-6 Level Changes in Patients with CHF

The results of the study gives difference between groups in parameters of acute phase reactants; Mean values are statistically significantly different according to hs-CRP, IL-6, fibrinogen, acid glycoprotein. Groups also statistically significantly differed by valuable markers for malnutrition evaluation, like albumin, Prealbumin, lymphocyte count, total cholesterol, leptin (diagram #7).

Diagram #7. Comparison of Mean Parameters in Control and Chronic Heart Failure Groups with Independent T-test.



Distribution of the patients of CHF group according to IL-6 levels (1.IL-6 - 0-7pg/ml; 2. 7-25 pg/ml; 3.>25 pg/ml) showed the significance difference in number of parameters (Table # 9).

Table #9. ANOVA According to Interleukin-6 Levels (1. IL-6 0-6.99pg/ml, 2.IL-6 7-24.99 pg/ml, 3. IL-6 >25 pg/ml) distribution in Patients with Chronic Heart Failure

Parameters	Sum of Squares	Mean Square	F	Sig.(p)
Leptin	818.898	409.449	1.673	.194
Body Mass Index (BMI)	528.826	264.413	3.392	.038
Erythrocytes,x10 ¹² /l	.195	.097	.232	.794
Hemoglobin, g/dL	1.266	.633	.207	.814
Hematocrit,%	12.198	6.099	.274	.761
Neutrophils,%	50.682	25.341	4.799	.010
Lymphocytes,%	3.836	1.918	3.696	.029
Creatinine, µmol/L	6477.863	3238.932	3.442	.036
Urea, mmol/L	16.998	8.499	.957	.388
Albumin, g/L	674.211	337.106	8.501	.000
Prealbumin, g/L	.038	.019	3.228	.044
Fibrinogen, g/L	15.334	7.667	5.126	.008
ESR, mm/h	2098.655	1049.327	2.616	.079
HDL-cholesterol, mg/dL	.452	.226	2.394	.097
LDL- cholesterol, mg/dL	3.767	1.884	1.680	.192
High Sensitive C-reactive Protein (hsCRP), mg/L	94676.339	47338.169	6.828	.002
Haptoglobin, g/L	104.892	52.446	2.910	.060
Acid Glycoprotein, g/L	2.770	1.385	6.035	.003
Ferritin, mg/L	704328.636	352164.318	4.269	.017
Transferin, g/L	4.978	2.489	5.417	.006
Ejection fraction	108.508	54.254	.487	.616
Total cholesterol, (T-CHOL), mg/L	4.291	2.145	1.403	.251
Truglycerids (TG), mg/dL	4.286	2.143	3.875	.024

These parameters include neutrophilic count, albumin, prealbumin, fibrinogen, hs CRP, acid glycoproteins, ferritin, transferin. The table #10 also shows difference between groups by specific parameters. It also shows that samples of patients with CHF is quite variable and risks of comorbid diseases are also different.

Table 10. Tukey's HSD parameter test for three sub-groups of IL-6 levels (1.IL-6 0-6.99pg/ml, 2.IL-6 7-24.99 pg/ml, 3.IL-6 >25 pg/ml).

Parameters	IL-6 group	IL-6 groups	Mead deviations	Std. Error	Sig.
Body Mass Index (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
Neutrophils, %	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
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	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
Albumin, g/L	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
Prealbumin, g/L	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

Fibrinogen, g/L	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
High sensitivity C-reactive protein (hs CRP), mg/L	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
Acid glycoproteins, g/L	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
Ferritin,mg/L	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
Transferrin, g/L	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
Triglycerides, mg/dL	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

Review of The Study Results

On one sight paradoxical result was shown by the BIA test. FFM data are higher in patients's group compared to the control. Also, generally, various measurements of lean body mass (BIA) and FFMI in different groups (Control and patients groups and male and female subgroups, see the table3) indicates, that the lean and fat masses of the body depends on age, weight etc. (many researches studying reference measurements are based on the same approach. According to our study results, decrease of fat mass (%) and increase in lean mass (%) in obese and overweight patients with CFH (from NYHA II-IV) does not lead to better clinical outcomes. The latter should be more depended on "abnormal" hydratation: Disorder of the extra/intracellular fluid balance parallel to weight gain (Table # 4). According to the same table, independently from the hydratation status, with aggravation of CHF reactance (statistically significantly), Resistance and phase angle decrease that is thought to be due to the hydratation status; It is statistically significantly lower in IV functional class as compared to the II ($p < 0.046$); Biological significance of this indiator (phase angle) is not fully studied, but as it is already known, it reflects the cellular mass and can be used as evaluation indicator in children and adults. decrease in phase angle with increase of the extracellular mass and practically unchanged intracellular mass (Table #4) can be indicator of the nutritional (cellular nutrition) problem; In this context it is also important, that

this parameter (phase angle) is considered as the best indicator of cellular membrane functioning and its decreased value is considered to be associated with high risk of the disease development. Therefore in our case their reduction (from II to IV functional classes) is associated with the severity of the disease.

Investigation of the nutritional status by studying correlation between CONUT, GNRI and PNI, showed statistically significant negative correlation between them (Table # 7); It is also important to note, that generally nutritional risk index enables to determine risk of morbidity and mortality associated with the chronic heart failure; GNRI is the revised version of NRI, specifically adapted for elderly age. CONUT scores are considered an effective tool for monitoring and early detection of the malnutrition. Several studies concern with application of these indices in the patients with CHF. According to the correlation analyses between CONUT, GNRI and PNI for the population of our study (out-patient, with more or less compensated CHF), calculating CONUT and PNI seems more useful (Table#8); In particular, with increased risk suggested by CONUT and PNI, prealbumin, albumin, lipid spectrum data and transferrin levels are reduced and IL-6 levels – increased.

Acute phase reagents, like C-reactive protein, fibrinogen, haptoglobin and acid glycoprotein decrease the synthesis of albumin, prealbumin and transferrin; therefore, their level

might be low even under adequate nutritional support. According to our study, increase of acute phase reagents is not associated with severity of the nutritional indices (while there is no differences between groups); It is also worth to notice that in patients' group elevation of C-reactive protein was observed in 61.2% of cases, fibrinogen – 58.1%, Haptoglobin - 38.6%, acid glycoproteins – 37.5%. This can be useful not so much for the risk evaluation (outcome, hospitalization, clinically manifest malnutrition etc), but for establishing direct connection with the risk coming true.

Thus, among patients with compensated CHF cases of malnutrition is frequent that needs adequate assessment and nutritional support. Selecting nutritional indices requires usage of the adequate instruments (compensation degree, age of the patient etc) and study of their correlation with the prognostic markers of the CHF. According to our study, such correlation with increased risk is based on reduction of the levels of albumin, prealbumin, lipid spectrum data and transferrin (protein-energetic malnutrition) and elevation of IL-6 (proinflammatory protein).

Interleukin-6 is one of the earliest discovered pleotropic cytokines. Despite number of clinical and experimental researches, its role in development of heart failure is not completely understood. It is proven that high levels of the IL-6 is associated with progression of disease and its poor outcomes in patients with cardiovascular problems. It is also found that

IL-6 can be a marker for prognosis of complications in patients with coronavirus infection (COVID-19).

Viral infection could be progressing due to suppressed immune response during severe disease;

Significantly high levels of circulating cytokines and chemokines are highly adaptable and cause significant hematological and coagulation changes, extrapulmonary involvement and deterioration into polyorgan failure.

We consider important to explore basic parameters of immune response as the risk-factors in any comorbid patient, including those who have chronic heart failure.

Our study, like many others (in particular those concerned with the role of IL-6 in Covid-19) shows variable lymphocytes; The most important is the observational nature and heterogeneity of the results of these studies. This can be explained by the differences between populations in terms of comorbidity, also by differences of the duration of observation etc.

Additional limiting factor is variability of laboratory analyses during the interpretation of IL-6. This can be explained by the fact that different laboratories have their local reference norms for IL-6.

In spite of limitations, our results and other researches support the idea, that testing and interpreting interleukin-6 is important in patients with chronic heart failure.

Our study confirms significance of IL-6, important inflammatory marker and it can be considered (i) by the clinicians as

the marker of the development of chronic heart failure. (ii) levels of interleukin-6 will enable physicians identify high risks of development of the disease (including during Covid-19).

Conclusions

1. In Georgian population of patients with chronic heart failure and control groups over-, as well as underweight individuals are present. Also, obesity, as category of the body mass index, is the most frequent in both groups.
2. Study of body composition parameters by the bio-impedance method shows the difference between Reactance and FFM (kg) data between control and CHF groups; Difference between male subgroups of control and CHF groups is statistically insignificant, while women differ by resistance, lean body mass (kg) and fat free mass (kg).
3. Independently from the hydration status, reactance (statistically significantly), resistance and phasic angle decrease with worsening of the chronic heart failure. Decrease of the phasic angle. decrease in phase angle with increase of the extracellular mass and practically unchanged intracellular mass can be indicator of the nutritional (cellular nutrition) problem.
4. Risks evaluated by nutritional indices (CONUT, GNRI and PNI) is associated with changes of inflammation-malnutrition laboratory data. In particular, preal-

bumin, data of the lipid spectrum and transferrin levels decrease with increase the risk of CONUT and PNI. According to both calculation methods, IL-6 levels increased with increased risk.

5. Results of the study indicates that in more or less compensated CHF outpatients, COUNT and PNI formula is useful for monitoring malnutrition risks.
6. High concentration of IL-6 correlate with inflammation-malnutrition laboratory data.
7. Results of the study shows that management of patients with chronic heart failure includes complex approach (also for maintaining clinical compensation), including evaluation of malnutrition and inflammation-malnutrition.

Practical recommendations

For practical clinicians

- (i) Periodic evaluation of Nutritional status in clinical management of chronic heart failure outpatients (along with correctly selected pharmacotherapy) can/should be helpful for decreasing risks of patient hospitalization and deterioration of the condition and therefore it might be reflected on service offered by the physician.
- (ii) COUNT and PNI are adequate instruments in assessment of nutritional risks in patients with chronic heart failure. Especially because of their changes in that occur in accordance with changes in marker levels.

- (iii) Number of laboratory markers. periodically (should be) tested during monitoring of patients with chronic heart failure (C-reactive protein, albumin, lipid metabolism, common blood count) enable physicians to make additional review in the context of inflammation-malnutrition.
- (iv) Additional (Low-cost, available, fast and non-invasive) use of BI method is informative in patients with chronic heart failure; in particular, changes in several markers. According to our study, decrease in phase angle with increase of the extracellular mass and practically unchanged intracellular mass can be interpreted by physician as “energy starvation and appoint patients to additional (more expensive or less available) tests.

For regulatory organs

The results of the study might be informative for regulatory organs to determine the legitimacy of management protocols of chronic heart failure and tests performed by physicians.

List of publications

1. Gulatava N., Tabagari S., Tabagari N. Nutritional Aspects in Patients with Chronic Heart Failure. Georgian Medical News, No 7-8 (304-305) 2020, 62-69
2. Gulatava N., Tabagari S., Tabagari N., Talakvadze T., Nadareishvili I. Demographic and Clinical Factors Associated with Increased IL-6 Levels in Chronic Heart Failure Ambulatory Patients. Georgian Medical News, No 11 (308) 2020, 48-54
3. N. Gulatava, S. Tabagari, N. Tabagari Bioelectrical Impedance Analysis of Body Composition in Patients With Chronic Heart Failure. Georgian Medical News, No 6 (315) 2021, 94-98.

