

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თამარ ავალიანი

მიელოპეროქსიდაზა გულის ქრონიკული უკმარისობით
პაციენტებში: კავშირი ნუტრიციული სტატუსის, ანთების,
გულის რემოდელირების მაჩვენებლებსა და
დაავადების გამოსავალთან

მედიცინის დოქტორის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი 2019

ნაშრომი შესრულებულია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის, თერაპიის ეროვნული ცენტრისა და ჯო ენის სამედიცინო ცენტრის ბაზაზე.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი **სერგო თაბაგარი**

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი

თამარ თალაკვაძე

ოფიციალური ოპონენტები:

ალექსანდრე ალადაშვილი, მედიცინის დოქტორი, ჩაფიძის გულის ცენტრი, ინტერვენციული მედიცინის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

კონსტანტინე ლილუაშვილი, მედიცინის დოქტორი, ასისტენტ პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

თინათინ ზურაშვილი, მედიცინის დოქტორი, ასისტენტ პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში.

დისერტაციის დაცვა შედგება 2019 წლის _____

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის საკონფერენციო დარბაზში (0159, თბილისი, ლუბლიანას ქუჩა 2/6).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2019 წლის _____

უნივერსიტეტის სწავლული მდივანი

მედიცინის დოქტორი

მარიამ ვაჩნაძე

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

გულის უკმარისობის (გუ) კლინიკური სინდრომის ასახსნელად „ისტორიულად“ მოწოდებული მოდელებიდან (კარდიორენული, ჰემოდინამიკური, ნეიროჰორმონული, ბიომექანიკური) თითოეულს აქვს თავისი ძლიერი და სუსტი მხარეები. სამეცნიერო მონაცემების ანალიზი უფლებას გვაძლევს გუ განვიხილოთ, როგორც ბიომექანიკური მოდელი, რომლის მიხედვითაც იგი (გუ) ვითარდება და პროგრესირებს, როგორც გულის ფუნქციისა და კარდიული რემოდელირების შედეგი, რასაც ადგილი აქვს ნეიროჰორმონალური აქტივაციის საპასუხოდ. ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი განსხვავება ამ ორ მოდელს (“ნეიროჰორმონალური” და “ბიომექანიკური”) შორის არის ის, რომ ბიომექანიკური გარკვეულ მომენტში გულისხმობს დაავადების პროგრესირებას პაციენტის ნეიროჰორმონალური სტატუსისგან დამოუკიდებლად.

გარდა ზემოთაღნიშნულისა ლიტერატურაში სულ უფრო მეტად გროვდება მონაცემები გუ-ის პათოფიზიოლოგიაში ანთებისა და ოქსიდაციური სტრესის შესახებ. მაგალითად, მჭიდრო კავშირი არსებობს ლიპიდების პეროქსიდაციის მატებას (პლაზმის და შარდის F2 იზოპროსტანის დონე), ანტიოქსიდანტების დონის დაქვეითებასა და გუ-ის სიმძიმის ზრდას შორის. ამ პროცესების ერთ-ერთი აქტიური მონაწილე არის ლეიკოციტური წარმოშობის ფერმენტი მიელოპეროქსიდაზა (MPO), რომელსაც შეუძლია რეაქტიული ოქსიდაციური სახეობების კასკადის პროდუქცია ჰიპოქლორმჟავისა და ოქსიდანტური თვისების სხვა ნაერთთა ჩათვლით, რომლებიც მონაწილეობენ ლიპიდების პეროქსიდაციაში, აზოტის ქვეჟანგის (NO) პირდაპირ გადატანასა და NO სინთაზას ინჰიბირებაში. სამეცნიერო მონაცემებზე დაყრდნობით MPO-ს დონე მომატებულია გულის ქრონიკული სისტოლური უკმარისობით პაციენტებში და არსებობს მონაცემები, რომ ტესტს შესაძლოა სკრინინგულ-დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ჰქონდეს გულის დისფუნქციის გამოვლენაში.

ამასთან გულის ქრონიკული უკმარისობის (გქუ) დროს ზემოთაღნიშნული დაბალი დაჭიმულობის ანთებას, ოქსიდაციურ სტრესსა და გულის რემოდელირების ურთიერთკავშირის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმები და MPO-ს, როგორც ამ პროცესში მონაწილის, როლი ბოლომდე გარკვეული არ არის, რაც მნიშვნელოვანია, რადგან მომავალში ეს ურთიერთკავშირი შესაძლოა გახდეს გულის რემოდელირების მკურნალობის ახალი ფარმაკოლოგიური მიმართულების მეცნიერული დასაბუთების ერთ-ერთი საფუძველი. შესაბამისად ამ მიმართულების კვლევები სამეცნიერო და პრაქტიკული გამოყენების თვალსაზრისით უაღრესად ღირებულია, ასევე ავსებს გქუ-ით ავადმყოფებში MPO-ს პროგნოზული მნიშვნელობის შესახებ ამჟამად არსებულ ინფორმაციას და ასაბუთებს მისი პროგნოზული მნიშვნელობის პათოქიმიურ საფუძველს.

კვლევის მიზანი

ანთებისა და ოქსიდაციური სტრესის ბიომარკერის, მიელოპეროქსიდაზას, მნიშვნელობის/როლის გარკვევა გქუ-ის პროგრესირების პათოფიზიოლოგიაში, კორელაცია სხვა კლინიკურ და ექოკარდიოგრაფიულ ბიომარკერებთან, ასევე გქუ-ით ავადმყოფებში მისი პროგნოზული მნიშვნელობის შეფასება.

კვლევის ამოცანები

1. პლაზმის MPO-ს დონის შესწავლა იშემიური/არაიშემიური გენეზის გქუ-ით პაციენტებში.
2. MPO-ს დონეთა შეფასება გქუ-ის სიმძიმის მიხედვით (II/III/IV ფ.კ.).
3. პლაზმის MPO-ს დონეთა ანალიზი ექოკარდიოგრაფიულ მაჩვენებლებთან ერთად.
4. MPO-ს დონეთა ანალიზი პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციისა და ანთების ბიომარკერებთან ერთად.
5. მიღებული მონაცემების გაანალიზება 6-12 თვის განმავლობაში ავადმყოფთა სიკვდილობის/განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციის საჭიროების კუთხით.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

დაგეგმილი კვლევა გარკვეულ წვლილს შეიტანს გქუ-ის დროს ანთების, ოქსიდაციური სტრესისა და გულის რემოდელირების ურთიერთკავშირის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმების კვლევაში. ეს ურთიერთკავშირი მომავალში შესაძლოა გახდეს გულის რემოდელირების მკურნალობის ახალი ფარმაკოლოგიური მიმართულების მეცნიერული დასაბუთება. კვლევა ასევე შეავსებს გქუ-ით ავადმყოფებში MPO-ს პროგნოზული მნიშვნელობის შესახებ ამჟამად არსებულ ინფორმაციას.

შედეგების თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება

გულის ქრონიკული უკმარისობა ხშირი და ცუდი პროგნოზის მქონე მდგომარეობაა. დაგეგმილი შრომა გარკვეულ წვლილს შეიტანს გქუ-ის პროგრესირების მექანიზმების კვლევაში, კერძოდ, MPO-ს, როგორც გულის რემოდელირებაზე ერთ-ერთი პასუხისმგებელი გზის (ოქსიდატურ-მგრძნობიარე გზის) ფერმენტული მონაწილის როლის შესწავლაში. ამ მექანიზმების კვლევას მომავალში საინტერესო პრაქტიკული ღირებულება შეიძლება ჰქონდეს, როგორც გქუ-ის პაციენტთა პროგნოზისა და თერაპიული ჩარევის ბაზის გაფართოების, ასევე დეკომპენსირებულ ავადმყოფთა მკურნალობის ახალი პერსპექტივების შექმნის თვალსაზრისით.

ნაშრომის აპრობაცია

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია შედგა დავით ტვიდლიანის სამედიცინო უნივერსიტეტში 2019 წლის 6 მაისს.

სადისერტაციო მასალები და შედეგები მოხსენებულ იქნა:

- ✓ მე-11 საერთაშორისო პოსტდიპლომური განათლების კონფერენციაზე. კრალოვი, ჩეხეთი, 2014 წ

- ✓ სტუდენტთა და ახალგაზრდა მეცნიერთა სამეცნიერო ასოციაციის კონფერენციაზე, თბილისი, საქართველო, 2015 წ
- ✓ კ. ერისთავის სახელობის ქირურგიის ეროვნული ცენტრის მე-3 სამეცნიერო კონფერენციაზე, თბილისი, საქართველო, 2017 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 8 ნაწილისგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, კვლევის შედეგები, შედეგების განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, გამოყენებული ლიტერატურის სია. ნაშრომი მოიცავს 94 გვერდს, ილუსტრირებულია 7 დიაგრამით და 13 ცხრილით. ნაშრომს ახლავს 1 დანართი. ლიტერატურა მოიცავს 156 წყაროს.

კვლევის დიზაინი

კვლევა ჩატარდა ქართული პოპულაციის 86 პაციენტში გულის ქრონიკული უკმარისობით (გქუ). ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა ყველა პაციენტი გულის ქრონიკული უკმარისობით II, III, IV ფუნქციური კლასის (New York Heart Association-ის მიხედვით). გამორიცხვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა ბოლო 3 თვის განმავლობაში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი ან სხვა მწვავე პათოლოგია, თირკმლის უკმარისობა (კრეატინინი > 250 $\mu\text{მმოლ/ლ}$). დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდებოდა ანამნეზურ, ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით.

6 თვის შემდეგ პაციენტთა გამოსავლის შესაფასებლად განხორციელდა ინფორმაციის შეგროვება სატელეფონო კავშირის საშუალებით, სპეციალურად შემუშავებული კითხვარის მეშვეობით. იგი ეფუძნებოდა დაავადების სიმძიმეს, ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობის შეფასებას, მკურნალობას, ხოლო პაციენტის სიკვდილობის შემთხვევაში ოჯახის წევრისაგან ხდებოდა ინფორმაციის მიღება სიკვდილის მიზეზის, ადგილმდებარეობისა და ავადმყოფის მდგომარეობის შესახებ. დაკავშირება განხორციელდა საკვლევი პოპულაციის 79 %-თან (68 პაციენტი).

მიღებული შედეგები დაყოფილ იქნა გქუ-ის ფუნქციური კლასის, ეტიოლოგიური ფაქტორის (იშემია/არაიშემია), MPO კვანტილების, ასევე პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიციის მაჩვენებლების [Instant Nutritional Assessment (INA); CONUT-ის კლასიფიკატორი; ლიმფოციტების აბსოლუტური რიცხვი (TLC)], გულის ექოსკოპიური მონაცემების [მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრის (RVDD) და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (LVEF) კვანტილები] მიხედვით.

ეთიკური თანხმობა

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

კვლევის მეთოდები

პროტეინ-ენერგეტიკული მალნუტრიცია

ზემოთაღნიშნულის შესაფასებლად გამოყენებულ იქნა რამოდენიმე კლასიფიკატორი:

- **Instant Nutritional Assessment (INA) (Seltzer HM)**, რომელიც დაფუძნებული იყო ალბუმინისა და ლიმფოციტების აბსოლიტურ რაოდენობაზე. პირველი ქვეჯგუფი მოიცავდა პაციენტებს ალბუმინის მაჩვენებლით >3.5 გ/დლ, ლიმფოციტების აბსოლიტური მაჩვენებლით <1500 უჯრედი/მმ³, მეორე ქვეჯგუფი - ალბუმინი <3.5 გ/დლ, ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობა <1500 უჯრედი/მმ³, მესამე ქვეჯგუფი - ალბუმინი <3.5 გ/დლ, ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობა >1500 უჯრედი/მმ³.

- **CONUT-ის კლასიფიკატორი (Controlling Nutritional Status)**, რომლისთვისაც გამოიყენებოდ ალბუმინი, ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობა და საერთო ქოლესტეროლი. დისნუტრიციული მდგომარეობის შეფასება ხდებოდა შემდეგი კრიტერიუმით:

ნორმალური ნუტრიცია - ალბუმინი (გ/დლ) ≥ 3.5 (0 ქულა), TLC (უჯრედი/მმ³) ≥ 1600 (0 ქულა), საერთო ქოლესტეროლი (მგ/დლ) > 180 (0 ქულა).

მსუბუქი მალნუტრიცია - ალბუმინი (გ/დლ) - 3.0-3.49 (2 ქულა), TLC (უჯრედი/მმ³) - 1200-1599 (1 ქულა), საერთო ქოლესტეროლი (მგ/დლ) - 140-180 (1 ქულა).

საშუალო მალნუტრიცია - ალბუმინი (გ/დლ) - 2.5-2.99 (4 ქულა), TLC (უჯრედი/მმ³) - 800-1199 (2 ქულა), საერთო ქოლესტეროლი (მგ/დლ) - 100-139 (2 ქულა).

მძიმე მალნუტრიცია - ალბუმინი (გ/დლ) < 2.5 (6 ქულა), TLC (უჯრედი/მმ³) < 800 (3 ქულა), საერთო ქოლესტეროლი (მგ/დლ) < 100 (3 ქულა).

ნორმალური ნუტრიცია - 0-1 ქულა, მსუბუქი მალნუტრიცია-2-4 ქულა, საშუალო-5-8 ქულა, მძიმე-9-12 ქულა.

- ლიმფოციტების აბსოლიტური რიცხვი (TLC), რომელიც გამოიყენებოდა მალნუტრიციით გამოწვეული იმუნური დეფიციტის შესაფასებლად, ითვლებოდა ფორმულით $TLC = \text{ლეიკოციტი} \times \text{ლიმფოციტი} / 100$ (უჯრედი/მმ³).

საერთო ჯგუფი ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობის მიხედვით (Grant-ის კლასიფიკაცია) დაყოფილ იქნა შემდეგ ჯგუფებად:

ნორმალური - $TLC > 1800$ უჯრედი/მმ³,

მსუბუქი - $TLC 1200-1800$ უჯრედი/მმ³,

საშუალო - $TLC 800-1199$ უჯრედი/მმ³,

მძიმე - $TLC < 800$ უჯრედი/მმ³.

ინსტრუმენტული პარამეტრების განსაზღვრა

ექოკარდიოგრაფიული კვლევა ტარდებოდა სტანდარტული მეთოდების გამოყენებით. მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია და გულის კამერები იზომებოდა სტანდარტული პარასტერნალური და მწვერვალიდან განხორციელებული მიდგომით სიმპსონის მეთოდის გამოყენებით. მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი, მარჯვენა წინაგული და განდევნის ფრაქცია იზომებოდა ოთხკამერიანი გამოსახულებით. მარჯვენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი და მარცხენა წინაგული იზომებოდა გრძელ ღერძზე პარასტერნალური მიდგომით.

გამოთვლითი სიდიდეები

გქუ-ით პაციენტებში ხდებოდა სხეულის მასის ინდექსის გამოთვლა ფორმულით $BMI = \text{წონა (კგ)} / \text{სიმაღლე (მ}^2\text{)}$.

წონის დეფიციტი - $BMI < 18.5$ კგ/მ²

ნორმა - $BMI 18.5-24.9$ კგ/მ²

ჭარბწონიანი - $BMI 25-29.9$ კგ/მ²

სიმსუქნე - $BMI \geq 30$ კგ/მ²

დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდის ქოლესტეროლი ითვლებოდა ფორმულით $TC-HDL-(TG/5)$

ათეროგენობის ინდექსი: კლიმოვის ინდექსი $AI= TC-HDL / HDL$, დობიასოვას ინდექსი $(AIP) = \log TG/HDL$.

კრეატინინის კლირენსი = სქესი x ((140 - ასაკი) / (კრეატინინი)) x (წონა/ 72).

QTc = QT/√(RR წმ).

სისხლის საერთო ანალიზი ისაზღვრებოდა გამდინარე ციტომეტრული მეთოდით.

ბიოქიმიური პარამეტრების განსაზღვრის მეთოდი

ბიოქიმიური კვლევებისათვის ხდებოდა სისხლის ცენტრიფუგირება სტანდარტული მეთოდით. ანალიზის ჩატარებამდე შრატები ინახებოდა $-70^{\circ}C$ -ზე. ალბუმინი, საერთო ცილა, საერთო ქოლესტეროლი, ტრიგლიცერიდები, მაღალი სიმკვრივის ქოლესტეროლი, კრეატინინი ისაზღვრებოდა კოლორიმეტრული მეთოდით, მაღალი მგრძნობელობის C-რეაქტიული ცილა (მგ/ლ)-ტურბიდიმეტრული მეთოდით, მიელოპეროქსიდაზა ELISA მეთოდით (ნგ/მლ), რომელიც დამატებით შესწავლილი იქნა 10 პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირში.

სტატისტიკური ანალიზი

სტატისტიკული ანალიზის წარმოება ხდებოდა IBM SPSS statistics 16.0 გამოყენებით. მონაცემთა საშუალო მნიშვნელობების შედარება ხდებოდა student's t-test და ANOVA მეთოდის გამოყენებით. MPO-სა და სხვა პარამეტრებს შორის კორელაციის დასადგენად გამოიყენებოდა Pearson-ის ბივარიეტული კორელაცია და ხაზოვანი რეგრესიის მეთოდი.

კვლევის შედეგები

1. მიელოპროქსიდაზა გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში: კავშირი გულის უკმარისობასთან, ეტიოლოგიას, ფუნქციური კლასისა და გამოსავალთან.

კვლევა ჩატარდა ქართული პოპულაციის გქუ-ით 86 პაციენტში და 10 პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირში. დიაგნოზის ვერიფიცირება ხდებოდა ანამნეზურ, ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით. ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა ყველა პაციენტი გულის ქრონიკული უკმარისობით II, III, IV ფუნქციური კლასის (NYHA- ს მიხედვით). პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 65.8 ± 13 წელს, მათგან 55 იყო კაცი (64%), 31 - ქალი (36%). ავადმყოფთა განაწილება გქუ ფუნქციური კლასის მიხედვით იყო შემდეგი: II ფუნქციურ კლასს მიეკუთვნებოდა 28 პაციენტი (32.5%), III ფუნქციურ კლასს - 44 პაციენტი (51.2%), ხოლო IV ფუნქციურ კლასს - 14 პაციენტი (16.3%). საერთო ჯგუფიდან გუ-ის მიზეზად გულის იშემიური დაავადება ვერიფიცირებული იყო 43 შემთხვევაში (50%), თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 აღმოჩნდა 23 პაციენტში (26.7%), არტერიული ჰიპერტენზია 42 პაციენტში (48.8%).

კვლევაში ჩართულ პაციენტთა დემოგრაფიული, ძირითადი კლინიკურ-ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევის მონაცემები მოცემულია ცხრილში №1.

ცხრილი №1. გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტების შესწავლილი დემოგრაფიული და კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების საშუალო მნიშვნელობები

	n = 86, M \pm SD, დიაპაზონი
საშუალო ასაკი (წელი)	65.8 \pm 13 (24-88)
სქესი (ქალი/კაცი)	31/55
გქუ-ის ფუნქციური კლასი (NYHA) II/III/IV	28 / 44 / 14

გულის იმემიური დაავადება (%)	50%	
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (%)	26.7%	
არტერიული ჰიპერტენზია (%)	48.8%	
LVEF (%)	36 ± 9.6	(15-56)
LA (სმ)	4.2±0.7	(3.4-6.8)
RA (სმ)	3.6±0.7	(2.8-5.4)
LVDD (სმ)	5.7±0.7	(3.9-8.0)
RVDD (სმ)	3.6±0.4	(2.7-4.9)
IVS (სმ)	1.3±0.2	(0.8-2.3)
PW (სმ)	1.12±0.1	(0.7-2.0)
TLC (უჯრედი/მმ ³)	1414.5 ± 606	(530-2923)
კრეატინინი (მმოლ/ლ)	94± 31	(51-197)
კრეატინინის კლირენსი (მლ/წთ)	89±44	(32.4-275.1)
ალბუმინი (გ/ლ)	39.8 ± 4,5	(30.9-49.4)
საერთო ცილა (გ/ლ)	69.7 ± 7	(54.4-85.0)
TC (მგ/დლ)	171.6± 50.3	(56.8-303.0)
HDL-C (მგ/დლ)	40.7±12.4	(17.4 – 88.2)
TG (მგ/დლ)	114±50,3	(54.7 – 402)
LDL-C (მგ/დლ)	109.9±39.9	(35.9-226.2)
IA	3.8±2.9	(1.5-5.2)
BMI (კგ/მ ²)	29.3± 8	(20.1-45.7)
hs-CRP (მგ/დლ)	12.6 ±15.6	(0.2-50.6)
ლეიკოციტი x 10 ⁹ /ლ	7.3±1.8	(3.0-14.4)
QTc (წმ)	0.4±0.06	(0.3-0.63)

როგორც ცხრილიდან ჩანს, გქუ-ით პაციენტთა ჯგუფის განდევნის ფრაქციის საშუალო (ჯგუფური) მაჩვენებელი შეადგენდა 36 ± 9.6 %. სხეულის მასის ინდექსის მიხედვით ჯგუფის დახასიათებისას საყურადღებოა, რომ საერთო პოპულაციიდან BMI < 18.5 კგ/მ², რაც შეესაბამება წონის დეფიციტს / კახექსიას, არ დაფიქსირდა არც ერთ პაციენტში, 29 პაციენტის (33.3%) მაჩვენებელი

შესაბამებოდა ნორმას (BMI 18.5 - 24.9 კგ/მ²), 24 შემთხვევა იყო (28.1%) ჭარბწონიანობის ფარგლებში (BMI 25 - 29.9 კგ/მ²) და 33 შემთხვევაში (38.6%) აღინიშნა სიმსუქნე (BMI \geq 30 კგ/მ²).

პლაზმის მიელოპეროქსიდაზა განსაზღვრულ იქნა გქუ-ით საერთო ჯგუფის 68 პაციენტსა და 10 პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირში. აღნიშნული ქვეჯგუფიდან 45 იყო კაცი (66.2%) და 23 - ქალი (33.8%). ფუნქციური კლასის მიხედვით (II/III/IV ფ.კ.) პაციენტთა განაწილება იყო შესაბამისად 19/37/12. საშუალო ასაკი შეადგენდა $64,3 \pm 13.4$ წელს. გულის ქრონიკული უკმარისობის ეტიოლოგიის იშემიური გენეზი დიაგნოსტრებული იყო 50% შემთხვევაში, თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 აღინიშნებოდა 29.4%, არტერიული ჰიპერტენზია - შემთხვევათა 55.9%. გქუ საკვლევ ჯგუფში განდევნის ფრაქციის საშუალო მაჩვენებელი იყო 35 ± 10 % (ცხრილი №2). პაციენტთა ამ ჯგუფის დასახასიათებლად ასევე საჭიროა აღინიშნოს, რომ ლიპიდური სპექტრის მონაცემთა შეფასებისას შემთხვევათა 27.9%-ში გამოვლინდა საერთო ქოლესტეროლის (TC) გადახრა ნორმიდან, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (LDL) ქოლესტეროლი შემთხვევათა 51.5%-ში, ტრიგლიცერიდები (TG) - 8.8%-ში, ხოლო მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის (HDL) ქოლესტეროლი 45.6 %-ში იყო გადახრილი ნორმული მაჩვენებლიდან. ანთების მარკერების (hs-CRP და ლეიკოციტი) საშუალო ჯგუფური მაჩვენებელი იყო მომატებული (hs-CRP) და/ან ფიქსირდებოდა მაღალი ნორმის (ლეიკოციტი) ფარგლებში.

ცხრილი №2. მიელოპეროქსიდაზა, სხვა კლინიკურ-ლაბორატორიული და ექოკარდიოსკოპიული მონაცემები გქუ-ით პაციენტებში

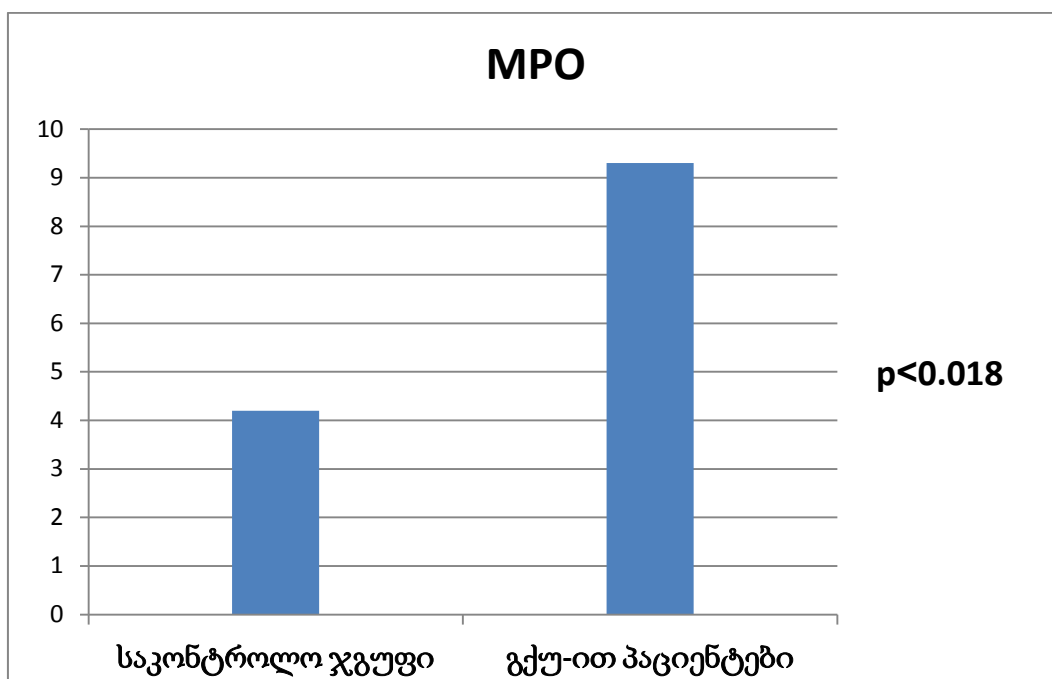
	n = 68, M\pmSD, დიაპაზონი	
საშუალო ასაკი (წელი)	64,3 \pm 13.4	(24-86)
სქესი (ქალი/კაცი)	23/45	
გქუ-ის ფუნქციური კლასი (NYHA) II/III/IV	19/ 37 / 12	
გულის იშემიური დაავადება (%)	50%	
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (%)	29.4%	

არტერიული ჰიპერტენზია (%)	57.3%	
LVEF (%)	35 ± 10	(15-56)
LA (სმ)	4.4±0.5	(3.4-5.6)
RA (სმ)	3.8±0.7	(2.8-5.4)
LVDD (სმ)	5.8±0.9	(3.9-8.0)
RVDD (სმ)	3.8±0.5	(2.9-4.8)
IVS (სმ)	1.2±0.2	(0.9-2.3)
PW (სმ)	1.14±0.2	(0.8-1.9)
TLC (უჯრედი/მმ ³)	1420.7 ± 483.1	(538-2848)
MPO (ნგ/მლ)	9.3±7	(1.4-35.3)
hs-CRP (მგ/დლ)	12.4 ±16.9	(0.2-50.6)
კრეატინინი (მმოლ/ლ)	93.4± 29.7	(51-190)
კრეატინინის კლირენსი (მლ/წთ)	92.2±45.8	(32.4-270)
ალბუმინი (გ/ლ)	38.8± 4,8	(30.9-49.4)
საერთო ცილა (გ/ლ)	68.6 ± 7.5	(54.4-85)
TC (მგ/დლ)	165.9± 50.9	(56.8-303)
HDL-C (მგ/დლ)	38.9± 13.2	(17.4-88.2)
TG (მგ/დლ)	112.5± 46.2	(54.7-402)
LDL-C (მგ/დლ)	104.6 ± 39.8	(40.7-226.2)
IA	3.9 ± 3.7	(1.5-5.2)
AIP	0.46±0.23	(0.1-1.61)
BMI (კგ/მ ²)	29.8± 9.9	(20.3-41.2)
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	7.4±2.0	(3.89-14.4)
QTc (წმ)	0.4±0.06	(0.3-0.63)

LVEF-მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია, LA-მარცხენა წინაგული, RA-მარჯვენა წინაგული, LVDD-მარცხენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი, RVDD- მარჯვენა პარკუჭის საბოლოო დიასტოლური დიამეტრი, IVS-პარკუჭთაშუა ძგიდე, PW-მარცხენა პარკუჭის უკანა კედელი, MPO-მიელოპეროქსიდაზა, hs-CRP-მაღალი მგრძნობელობის C-რეაქტიული ცილა, TC-საერთო ქოლესტეროლი, HDL-C-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი, TG-ტრიგლიცერიდი, LDL-C-დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტეროლი, IA-ათეროგენობის ინდექსი, AIP-პლაზმის ათეროგენობის ინდექსი.

გქუ-ით პაციენტთა MPO-ს საშუალო მაჩვენებელი ($M \pm SD$ 9.3 ± 7 ნგ/მლ) სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდა ($p < 0.018$) ამავე ასაკის პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირთა ჯგუფის MPO-ს საშუალო მაჩვენებლისგან ($M \pm SD$ 4.2 ± 2 ნგ/მლ) (იხ. დიაგრამა 1).

დიაგრამა №1. MPO დონე ჯანმრთელ პოპულაციასა და პაციენტებში გულის ქრონიკული უკმარისობით



პაციენტთა შესწავლილ ჯგუფში MPO არ კორელირებდა ასაკთან, არტერიულ ჰიპერტენზიასთან, ასევე სქესთან და შაქრიანი დიაბეტის არსებობასთან.

გქუ-ის ჯგუფის ეტიოლოგიური ფაქტორის მიხედვით დაყოფამ და ამ ქვეჯგუფების (იშემიური / არაიშემიური) შედარებამ (ცხრილი №3) აჩვენა, რომ შესწავლილი კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლები ჯგუფებს შორის ერთმანეთისგან სარწმუნოდ არ განსხვავდებიან, თუ არ ჩავთვლით ასაკს, რომელიც სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია ($p < 0.05$) იშემიური გენეზის გქუ-ის ჯგუფში და ლეიკოციტების რაოდენობას, რომელიც არაიშემიური ეტიოლოგიის ჯგუფში სარწმუნოდ ($p < 0.05$) უფრო მაღალი აღმოჩნდა.

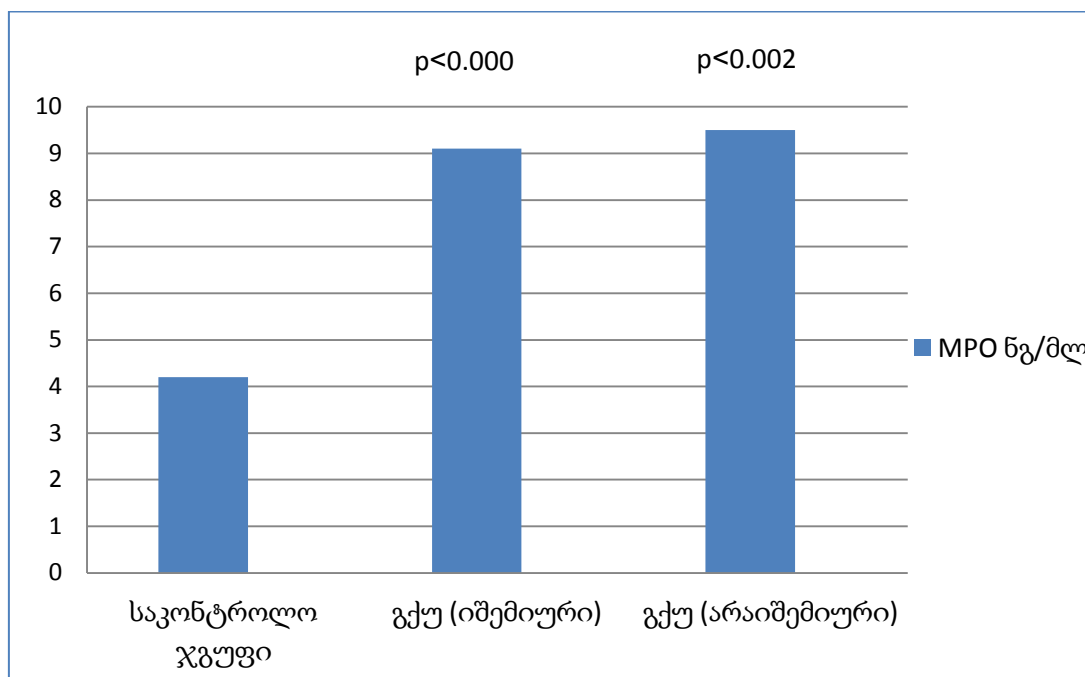
ცხრილი № 3. გქუ-ით პაციენტთა მონაცემები ეტიოლოგიური ფაქტორის მიხედვით

	იშემიური n=34	არაიშემიური n=34
ასაკი (წელი)	69.7±9.6 *	58.9±14.5
სქესი (ქალი/კაცი)	10/24	13/21
გქუ II/III/IV ფუნქციური კლასი	9/20/5	10/17/7
შაქრიანი დიაბეტი (%)	44.1%	14.7%
არტერიული ჰიპერტენზია (%)	64.7%	50%
BMI (კგ/მ ²)	28.2±5.1	30.8±10.9
LVDD (სმ)	5.8±0.8	5.9± 1.1
RVDD (სმ)	3.7±0.6	3.9±0.4
LA (სმ)	4.5±0.5	4.3±0.6
RA (სმ)	3.9±0.7	3.8±0.8
IVS (სმ)	1.15±0.15	1.28±0.3
PW (სმ)	1.08±0.13	1.25±0.3
LVEF (%)	34.8±8.6	35.1±11.3
MPO (ნგ/მლ)	9.1±4.9	9.5±8.6
hs-CRP (მგ/დლ)	13.3±18.4	11.5±15.5
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	7±1.6	7.8±2.4 *

*p<0.05.

მნიშვნელოვანია, რომ MPO-ს დონე როგორც იშემიური გენეზის (M±SD 9.1±4.9 ნგ/მლ), ასევე არაიშემიური გენეზის (M±SD 9.5±8.6 ნგ/მლ) გქუ-ით პაციენტებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (M±SD 4.2±2 ნგ/მლ) სარწმუნოდ მაღალია (p<0.000 და p< 0.002 შესაბამისად), რაც ნაჩვენებია ასევე დიაგრამა №2-ზე.

დიაგრამა №2. MPO-ს მაჩვენებელი საკონტროლო ჯგუფსა და გულის ქრონიკული უკმარისობის იშემიური/არაიშემიური ეტიოლოგიის ჯგუფებში



საკვლევი ჯგუფის მონაცემთა ფუნქციური კლასის მიხედვით (II/III/IV – 19/37/12) განხილვამ (ცხრილი №4) აჩვენა, რომ ჯგუფებს შორის ასაკის, თანმხლები დაავადებების პრაქტიკულად თანაბრად განაწილების პირობებში აღინიშნებოდა დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის სტატისტიკურად სარწმუნო ($p < 0.024$) კლება IV ფუნქციური კლასის ჯგუფში ($M \pm SD$ 90.4±34.2 მგ/დლ) II ფუნქციური კლასის ჯგუფთან შედარებით ($M \pm SD$ 126.3±43.3 მგ/დლ);

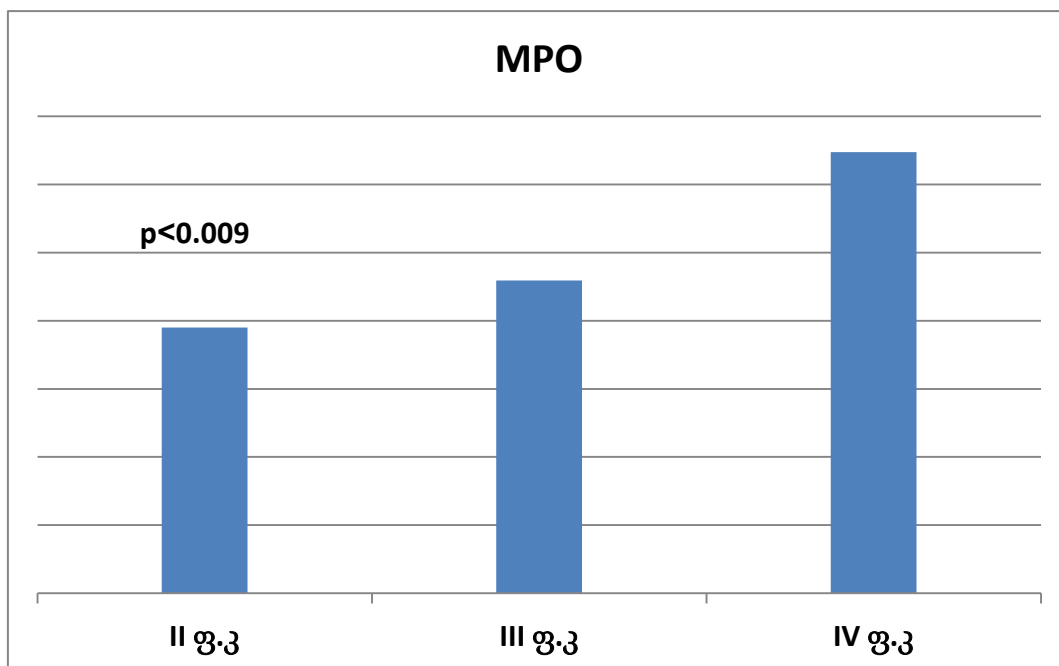
ცხრილი №4. პაციენტთა დემოგრაფიული მაჩვენებლები და კლინიკურ-ლაბორატორიული დახასიათება ფუნქციური კლასის ჯგუფების მიხედვით

	საერთო ჯგუფი (n=68)	II ფ.კ (n=19)	III ფ.კ (n=37)	IV ფ.კ (n=12)
ასაკი (წელი)	64.3 ± 13.4	64.5±16.5	64.6±13.3	63±7.8
სქესი (ქალი/კაცი)	23/45	9/10	12/25	2/10
არტრიული ჰიპერტენზია (%)	81.3%	86.7%	87%	60%

მწველობა (%)	18.8%	23.5%	17.4%	12,5%
იშემია/ არა იშემია	34/ 34	9/10	19/18	6/6
შაქრიანი დიაბეტი (%)	29.4%	21,1%	32.4%	33.3%
საერთო ცილა (გ/ლ)	69.8 ± 7.1	69.4±7.5	69.9±6.7	69.8±7.9
ალბუმინი (გ/ლ)	39.9 ± 4,5	40.9±4.8	39,6±3.9	38,6±5,6
TC (მგ/დლ)	172.3± 50	191.7±50.9	168.9±47.4	149.4±48.3
LDL (მგ/დლ)	109.2 ± 39.4	126.3±43.3*	105.3±35.6	90.4±34.2 *
HDL (მგ/დლ)	40.6± 12.7	42.8±14.4	40.9±11.3	35.8±12.9
TG (მგ/დლ)	115.5± 49.2	113.2±32.3	116.6±62.1	116.2±32.5
MPO (ნგ/მლ)	9.3±7	7.7 ± 4 *	8.9 ± 6,4 *	11.8 ± 7.8 *
hs-CRP (მგ/ლ)	7,6±7,3	13.6 ± 19.1	9.4 ± 12,0	19.3 ± 24.0
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	7.4±2.0	7,3±2.04	7.1±1.98	8.46±2.04
კრეატინინი (მმოლ/ლ)	93.4± 29.7	90.1±26.8	89.4±22,8	111,2±46,2
TLC (უჯრედი/მმ ³)	1420.7 ± 483.1	1363.3± 611.5	1445.2± 402.7	1435.7 ±524.3
LVEF (%)	35 ± 10	44.9±4,7	33.7±7.7	22.8±5.8
QTc (წმ)	0.4±0.06	0.41±0.05	0.41±0.04	0.45±0.08
BMI (კგ/მ ²)	29.4± 8.3	30.3±11.7	29.6±7.0	26.8±4.0

ასევე სხვა კლინიკურ-ლაბორატორიული მაჩვენებლების “გაუარესების” (თუმცა სტატისტიკურად არასარწმუნო ცვლილებები) საერთო ფონზე აღსანიშნავია MPO დონის სტატისტიკურად სარწმუნო მომატება ფუნქციური კლასის ზრდის პარალელურად (ცხრილი №4), რაც ასევე ასახულია დიაგრამა №3-სა და ცხრილ №5-ში.

დიაგრამა №3. კავშირი გულის უკმარისობის სიმძიმესა და MPO-ს მაჩვენებელს შორის



როგორც დიაგრამა №3-დან ჩანს II ფ.კ-ის პაციენტებში MPO-ს საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ უფრო დაბალია ($p < 0.009$) გულის უფრო მძიმე (III ფ.კ და IV ფ.კ) ფუნქციური კლასის ჯგუფებთან შედარებით. კერძოდ სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არის II vs III ფ.კ და II vs IV ფ.კ შორის (ცხრილი №5).

ცხრილი №5. MPO-ს ცვალებადობა გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციურ კლასებს შორის

	Mean Difference	95% CI	P-value
HF IV vs II	4.08	(1.44-6.72)	<0.003
HF III vs II	2.99	(0.618-5.36)	<0.014

კვლევის ამოცანებზე დაყრდნობით, როგორ ეს მითითებული იყო მასალა და მეთოდებში, 6 თვის შემდეგ შეფასებულ იქნა დაავადების გამოსავლი (სიკვდილობა). ინფორმაციის შეგროვება განხორციელდა სატელეფონო

კითხვარის შევსების შედეგად. გამოკითხვა ჩატარდა პაციენტთა/მათ ახლობელთა 79 %-თან (68 პაციენტი). დაფიქსირდა სიკვდილობის 10 შემთხვევა. აქედან 1 იყო სუიციდის შემთხვევა, 1 - სიკვდილობა სიმსივნური პათოლოგიის გამო, ხოლო დანარჩენი 8 იყო კარდიოვასკულური (კვ) სიკვდილობა.

6 თვის შემდგომ გამოსავლის (კვ სიკვდილობა / შემთხვევის არმქონე ჯგუფი) მიხედვით პაციენტის მონაცემთა შედარებითა ანალიზმა (ცხრილი №6) აჩვენა, რომ კვ სიკვდილობის ჯგუფში ფუნქციური კლასის მიხედვით პაციენტები განაწილებულები იყვნენ შემდეგნაირად II/III/IV ფ.კ - 1/2/5. მათი უმეტესობა (62.5%) გულის უკმარისობის IV ფუნქციური კლასს მიეკუთვნებოდა, ყველა მათგანი მამრობითი სქესის. მნიშვნელოვანია, რომ ამ ჯგუფში (სიკვდილობის შემთხვევები) მხოლოდ 1 შემთხვევა იყო II ფუნქციური კლასის პაციენტი, რომელსაც აღენიშნებოდა გახანგრძლივებული QTc ინტერვალი (QTc-0.5 წმ).

ცხრილი №6. ძირითადი კლინიკური მახასიათებლები კარდიოვასკულური გამოსავლის მიხედვით

	საერთო ჯგუფი n=68	კვ სიკვდილობა n=8	შემთხვევის არმქონე n=58	P
ასაკი (წელი)	64.3±13.4	63.5±11	64,2±14,3	p< 0.893
კაცი	45	8	35	
გქუ II/III/IV ფ.კ	19/37/12	1/2/5	18/34/6	
MPO (ნგ/მლ)	9.3±7	14.8±10.5	7,9±5.5	p<0,007 *
Hs-CRP (მგ/დლ)	12.4±16.9	32.7±29.1	9,8±12,8	p< 0.001*
ლეიკოციტიx10 ⁹ /ლ	7.4±2.0	8.4±1.6	7,3±2,2	p< 0.185
LVEF (%)	35±10	32±15	36,1±9,0	p< 0.488
LVDD (სმ)	5.8±0.9	6±1.3	5,6±0.79	p <0.313
RVDD (სმ)	3.8±0.5	4.2±0.4	3,6±0.4	p<0.005 *
LA (სმ)	4.4±0.5	4.6±0.8	4.4±0.5	p< 0.582
RA (სმ)	3.8±0.7	4.4±0.8	3.7±0.7	p<0.042 *

IVS (სმ)	1.2±0.2	1.4±0.4	1.2±0.2	p< 0.211
PW (სმ)	1.14±0.2	1.36±0.3	1.1±0.1	p< 0.112
TC (მგ/დლ)	165.9±50.9	133.5±40.1	177.8±44.8	p< 0.012 *
LDL (მგ/დლ)	104.6±39.8	83.3±33.0	112.6±36.2	p< 0.039 *
HDL (მგ/დლ)	38.9±13.2	28.2±14.7	42.6±12.1	p< 0.004 *
TG (მგ/დლ)	112.5±46.2	110.2±17.9	113.5±36.4	p< 0.801
AI	3.9±3.7	6.5±7.3	3.3±1.2	p< 0.253
AIP	0.45±0.23	0.69±0.39	0.4±0.16	p< 0.088
ალბუმინი (გ/ლ)	38.8±4.8	33.6±1.7	41.3±3.9	p< 0.000 *
საერთო ცილა (გ/ლ)	68.6±7.5	62.2±4.3	71.8±6.7	p< 0.000 *
TLC (უჯრედი/მმ ³)	1420.7±483.1	1134.3±286.9	1403.3±474.6	p< 0.131
BMI (კგ/მ ²)	29.8± 9.9	33.2 ± 20.2	28.8±5.7	p< 0.619

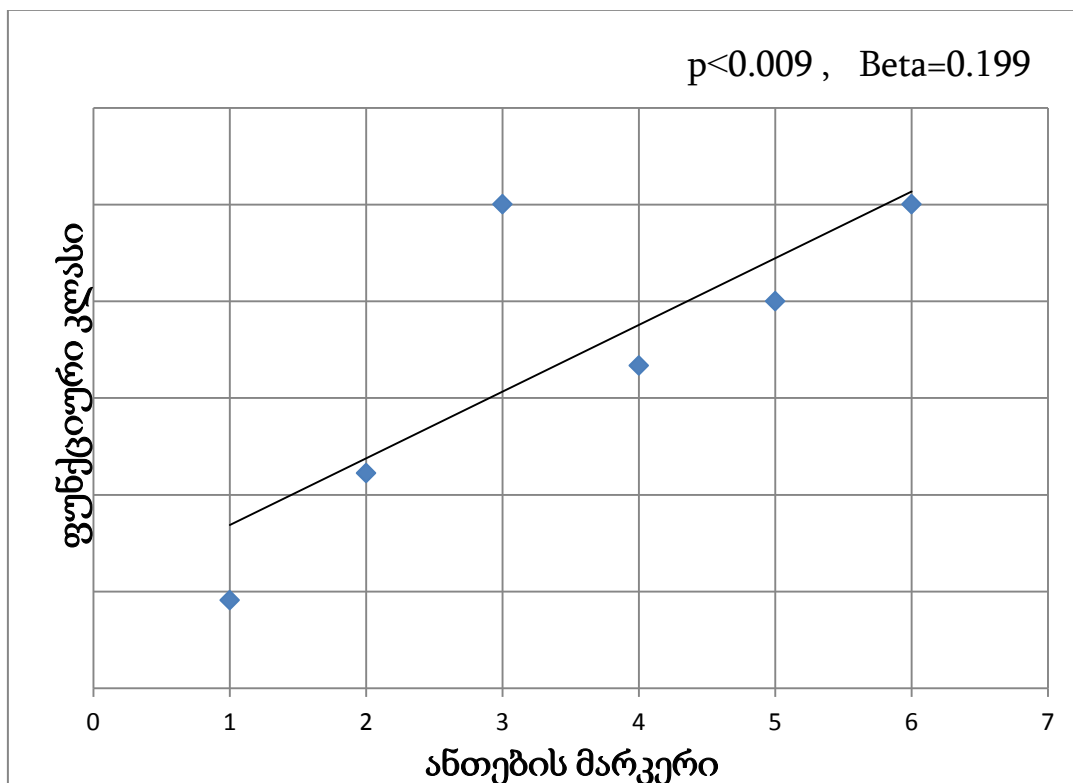
როგორც ცხრილიდან ჩანს კვ სიკვდილობის ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ არის შემცირებული საერთო ცილის (p<0.000), ალბუმინის (p<0.000), საერთო ქოლესტეროლის (p<0.012), დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდის (p<0.039) და მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდის (p<0.004) ქოლესტეროლის დონე შემთხვევის არმქონე ჯგუფთან შედარებით. ამავე ჯგუფში ანთების მარკერები, როგორცაა MPO და hs-CRP სტატისტიკურად სარწმუნოდ მატულობს. მნიშვნელოვანია ასევე გულის რემოდელირების ექსკოპიურ მაჩვენებელთა განსხვავება ჯგუფებს შორის. შესაბამისად სიკვდილობის (შემდგომი 6 თვის განმავლობაში) შემთხვევათა ჯგუფში გქუ-ით დანარჩენ პაციენტთა ჯგუფთან შედარებით მაღალია ანთება-ოქსიდაციური სტრესის, MPO-სა და hs-CRP-ის, მაჩვენებლები და სახეზეა გულის უფრო მეტად გამოხატული (მარჯვენა გულის) ცვლილებები.

ამგვარად, გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში მაღალია MPO დონე, როგორც იშემიური, ასევე არაიშემიური გენეზის შემთხვევაში; ბიომარკერის დონე მატულობს ფუნქციური კლასის სიმძიმის შესაბამისად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია შემდგომი 6 თვის განმავლობაში კვ სიკვდილობის ჯგუფში.

2. MPO, ანთება-ოქსიდაციური სტრესის მარკერები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში: კავშირი ფუნქციური კლასის სიმძიმესა და გამოსავალთან.

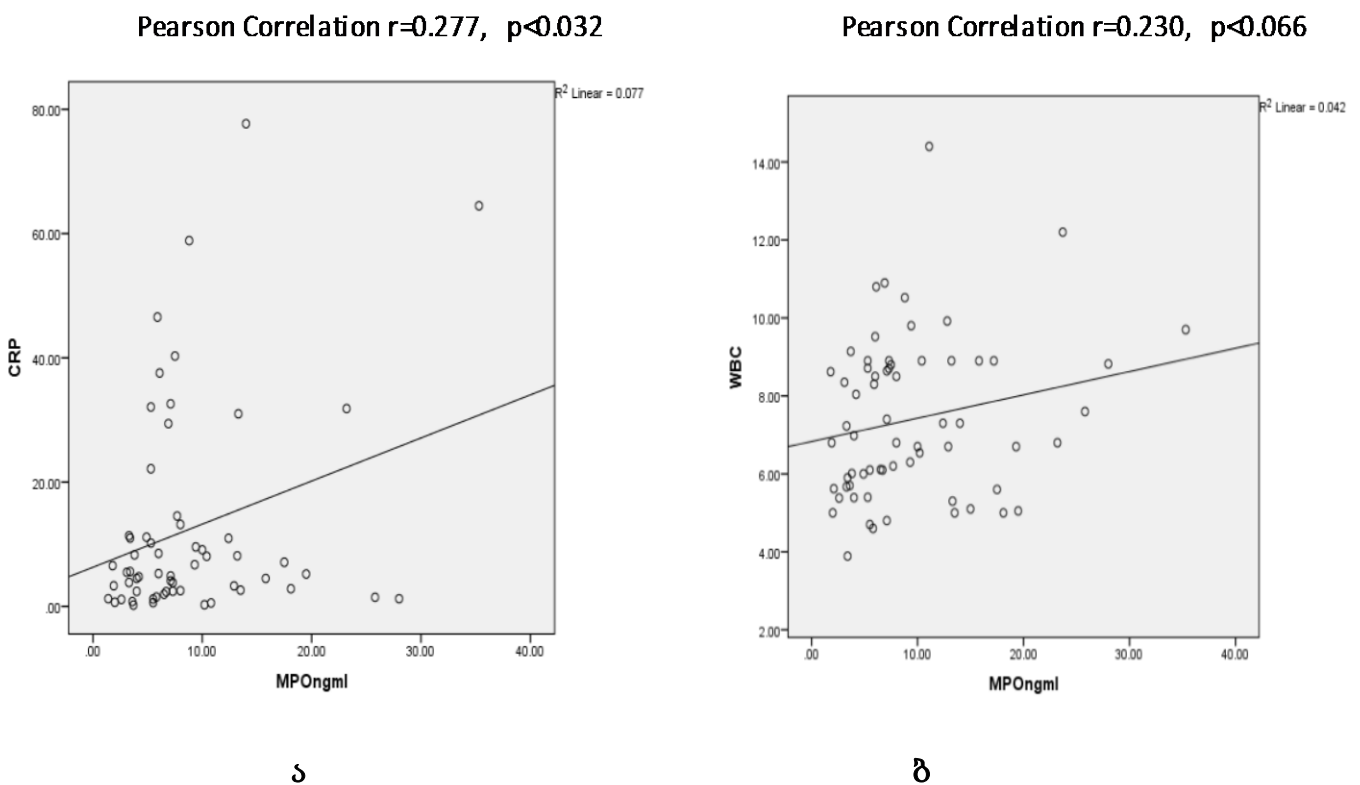
გქუ-ის ფუნქციური კლასის დამძიმებისა და გამოსავლის კონტექსტში MPO-ს და ანთება-ოქსიდაციური სტრესის შესწავლილი მაჩვენებლების სიღრმისეული ანალიზი აჩვენებს ასეთი კავშირის (ანთებასა და ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან/გამოსავალთან) არსებობას. კერძოდ, ლეიკოციტების და hs-CRP-ს მატება გუ-ის სიმძიმესთან ასოცირდება მათი მხოლოდ MPO-სთან ერთობლივი განსჯის (ერთ ფაქტორად გაერთიანების) შემთხვევაში, რაც ასახულია დიაგრამა №4-ზე.

დიაგრამა №4. ანთების მარკერებისა და გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის ურთიერთდამოკიდებულება



ამასთან, ანთების შესწავლილი მარკერებიდან (ლეიკოციტი, hs-CRP, MPO) მხოლოდ MPO (მისი მატება) ავლენს დამოუკიდებელ კავშირს გუ-ის სიმძიმესთან (იხ.დიაგრამა №3 და ცხრილი №5). ასევე მნიშვნელოვანია, რომ გქუ-ით პაციენტებში MPO კორელირებს hs-CRP-თან (დიაგრამა № 5 - ა) და მისი დონე არ კორელირებს ლეიკოციტების რიცხვთან (დიაგრამა №5 - ბ).

დიაგრამა №5. ანთების მარკერების ურთიერთდამოკიდებულება გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში



გქუ-ით პაციენტებში შესწავლილი ბიომარკერის (MPO) მაჩვენებლის შეფასება სხვა პარამეტრებთან მიმართებაში მოხდა Pearson-ის კორელაციის გამოყენებით. კორელაცია (უარყოფითი) ნანახი იქნა ისეთ ლაბორატორიულ მაჩვენებლებთან, როგორცაა მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის HDL ქოლესტეროლი ($p<0.002$), ალბუმინის საშუალო მაჩვენებელი ($p<0.016$) და საერთო ცილა ($p<0.042$). ასეთი კორელაცია არ იქნა ნანახი ლიპიდური პროფილის სხვა მაჩვენებლებსა და ბიოქიმიურ (შესწავლილ) მარკერებთან.

ნუტრიციული სტატუსის შესაფასებლად საერთო ჯგუფი დაყოფილ იქნა სამ ქვეჯგუფად [Instant Nutritional Assessment (INA), Seltzer HM]. პაციენტთა 36.7 %-ის (25 პაციენტი) შემთხვევა განეკუთვნებოდა ამ კლასიფიკაციით განსაზღვრულ შენარჩუნებული ნუტრიციული სტატუსის კატეგორიას (კერძოდ ლიმფოციტების საერთო რიცხვი >1500 უჯრედი/მმ³ და ალბუმინი >3.5 გ/ლ) და შესაბამისად ამ კლასიფიკატორით განისაზღვრა, როგორც ნორმული. პაციენტთა განაწილება მალნუტრიციის ქვეჯგუფებში მოცემულია ცხრილში №7.

ცხრილი №7. მიელოპეროქსიდაზას დონე და სიკვდილობის რიცხვი გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა მალნუტრიციის სხვადასხვა ქვეჯგუფში (INA-ს მიხედვით)

	TLC (უჯრედი/მმ ³)	ალბუმინი (გ/ლ)	n	MPO ნგ/მლ (M±SD)	სიკვდილობა n
I ქვეჯგუფი	< 1500	> 35	30	7.5±4.8 *	1
II ქვეჯგუფი	< 1500	< 35	8	9.4±3.14 *	4
III ქვეჯგუფი	> 1500	< 35	5	12.6±6.0	2

ცხრილი №7-დან ჩანს, რომ გქუ-ით შესწავლილი პაციენტების 63.2% (43 პაციენტი) სხვადასხვა სიმძიმის მალნუტრიციის ჯგუფს განეკუთვნება, კერძოდ მალნუტრიციის ჯგუფიდან 69.8% - I ქვეჯგუფს, 18.6% - II ქვეჯგუფს, 11.6% - III ქვეჯგუფს. ამავდროულად აღმოჩნდა, რომ MPO-ს დონის მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არსებობს I და II სახის მალნუტრიციის ჯგუფის საშუალო მაჩვენებლებს შორის (II vs I $p<0.008$). როგორც ცხრილიდან (ცხრილი №7) ჩანს ამ ჯგუფში სიკვდილობის რიცხვი (50%) ყველაზე მაღალია.

პაციენტებში, სადაც დაბალია ალბუმინი, მაგრამ მეტ-ნაკლებად შენარჩუნებულია იმუნური სტატუსი (ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობით განსაზღვრული) (III ქვეჯგუფი), MPO-ს კორელაცია ალბუმინთან შენარჩუნებულია ($p<0.012$), ისევე როგორც საერთო ჯგუფში. ამასთან კორელაცია არ ნარჩუნდება, მეტიც, ჩნდება ახალი კორელაცია MPO-სა და იმუნურ სტატუსს

შორის (II ქვეჯგუფი) ($p < 0.01$). მონაცემთა შორის აღინიშნება უკუპროპორციული დამოკიდებულება (ცხრილი №8).

ცხრილი №8. MPO-სა და ნუტრიციული პარამეტრების დამოკიდებულება (INA-ს მიხედვით)

		Pearson's r	P
II ქვეჯგუფი	MPO vs TLC	-0.465	0.01
III ქვეჯგუფი	MPO vs ალბუმინი	-0.698	0.012

სიკვდილობის მაჩვენებელი მაღალია ნუტრიციული დეფიციტის პირობებში (7 შემთხვევა 1 საწინააღმდეგოდ) (ცხრილი №7). აღსანიშნავია, რომ ამ ერთ ე.წ. ნორმის (შენარჩუნებული ნუტრიციული სტატუსის) შემთხვევაში MPO-ს დონე 25.8 ნგ/მლ შეადგენდა.

შემდგომი ანალიზისათვის კვლევაში ჩართული პაციენტების საერთო ჯგუფი ლიმფოციტების აბსოლუტური მაჩვენებლის მიხედვით დაყოფილ იქნა 4 ქვეჯგუფად. მონაცემთა განაწილება ზემოთაღნიშნული ქვეჯგუფებს შორის მოცემულია ცხრილში №9.

ცხრილი №9. ანთება-ოქსიდაციური სტრესის მონაცემთა განაწილება ლიმფოციტების აბსოლუტური მაჩვენებლის ქვეჯგუფებს შორის

	ნორმა >1800 N=13	მსუბუქი 1200-1800 N=31	საშუალო 800-1199 N=18	მძიმე <800 N=6
MPO (ნგ/მლ)	9.96±7.8	8.7±6	9.1±7.8	8.7±6.5
hs-CRP (მგ/დლ)	12±19.7	11.1±16.9	16.2±18.5	6.8±3.5
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	8.8±2.5 *	6.9±1.5 *	6.9±1.9	7±1.95
LVEF (%)	32.5±12.1	35.4±8.715	33.4±8.8	41.8±10.8
BMI (კგ/მ ²)	27.7±3.7	29.6±6.7	30.9±12.7	30.2±6.7
ალბუმინი (გ/ლ)	40.4±3.4	40.4±4.2	38.7±4.5	39.1±6.8
საერთო ცილა (გ/ლ)	71.6±6.3	70.4±5.9	67.4±7.9	70.2±10.1
TC (მგ/დლ)	200.3±57.6 *	185.0±47.1	149.3±39 *	151.8±48

LDL (მგ/დლ)	132.6±52.3	117.6±38.1	96.6±29.9	84.3±28.5
HDL (მგ/დლ)	39.0±6.6	42.1±10.6	36.6±12.8	49.4±23.1
TG (მგ/დლ)	158.2±95.2 *	120.5±34.2	97±20.8 *	90.3±25.6 *
AI	4.3±1.8	3.4±0.95	4.7±5.4	2.2±0.7
სიკვდილობა	0	3	4	1

*p<0.05

გქუ-ის გამოსავლის (სიკვდილობის) შეფასების შედეგად შემთხვევათა 50% (4 შემთხვევა) დაფიქსირდა საშუალო იმუნური დეფიციტის ქვეჯგუფში, სადაც იმუნური სტატუსის გაუარესება სტატისტიკურად სარწმუნოდ უკავშირდებოდა საერთო ქოლესტეროლისა და ტრიგლიცერიდის დონის დაქვეითებას (TC p<0.041, TG - p<0.013). მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდი, ისევე როგორც ალბუმინის და საერთო ცილის დონე ასევე კლებულობდა, hs-CRP საშუალო მაჩვენებელი, MPO-ს საშუალო მნიშვნელობა მატულობდა, მაგრამ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოება განსხვავება არ იქნა ნანახი. ნორმალური იმუნური სტატუსის ჯგუფთან შედარებით მსუბუქი იმუნური დეფიციტის ჯგუფში სარწმუნოდ ქვეითდებოდა ლეიკოციტების დონე. ზემოთაღნიშნული მხოლოდ აღწერაა შესწავლილი მაჩვენებლების (ნუტრიციულ სტატუსთან კავშირში მყოფი და/ან ანთების მაჩვენებლების). ერთი მნიშვნელოვანი შედეგი რაც ამ ცხრილიდან ჩანს არის შემდეგი: გქუ-ით შესწავლილ პაციენტთა ჯგუფში მომავალი 6 თვის მანძილზე ცუდი გამოსავალი (სიკვდილობა) უკავშირდება ამა თუ იმ ხარისხით გამოხატულ იმუნურ დეფიციტს.

ძირითადი ჯგუფი ასევე დაყოფილ იქნა CONUT -ის (Controlling Nutritional Status) კლასიფიკაციის მიხედვით. ამ კლასიფიკაციით საკვლევი ჯგუფი დაიყო 4 ქვეჯგუფად. ამ წესით გქუ-ით შესწავლილ პაციენტთა ჯგუფიდან არც ერთი პაციენტი არ მოხვდა მძიმე მალნუტრიციის ჯგუფში (9-12 ქულა). პაციენტთა 1.8% (8 შემთხვევა) შეფასდა, როგორც საშუალო მალნუტრიციის მქონე (5-8 ქულა). მათი უმეტესობა იყო მამაკაცი. მსუბუქ მალნუტრიციის ჯგუფში მოხვდა შემთხვევათა 45.6%. სიკვდილობის 8 შემთხვევიდან 3 იყო მსუბუქი და 5 შემთხვევა იყო საშუალო მალნუტრიციის ჯგუფიდან. სიკვდილობის არც ერთი

შემთხვევა არ იყო ნორმალური ნუტრიციული სტატუსის ჯგუფში. ძირითადი ნუტრიციული და ექოკარდიოგრაფიული პარამეტრები, რომელიც ასევე განხილულ იქნა ამ ქვეჯგუფების ფარგლებში, მოცემულია ცხრილში №10.

ცხრილი №10. CONUT - ის მიხედვით შენარჩუნებული ნუტრიციული სტატუსის და მალნუტრიციის ქვეჯგუფებში სტატისტიკურად განსხვავებული მაჩვენებლები

	Comut 0-1 n=29 ნორმა	Conut 2-4 n=31 მსუბუქი	Conut \geq 5 n=8 საშუალო
ასაკი (წელი)	64 \pm 13.5	65.2 \pm 14.5	64.8 \pm 9.3
კაცი	17	21	7
NYHA II/III/IV (ფ.კ)	9/ 16 / 4	8/ 18 / 5	2 / 3 / 3
BMI (კგ/მ ²)	29.2 \pm 5.4	28.3 \pm 6.7	35.3 \pm 18.3
MPO (ნგ/მლ)	8.5 \pm 6.1	8.8 \pm 6.3	13.1 \pm 10.1
CRP (მგ/დლ)	11.6 \pm 15.9 *	9 \pm 10.9 *	32.3 \pm 30.8 *
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	7.6 \pm 2.3	6.8 \pm 1.6	8.2 \pm 1.7
LVEF (%)	35.9 \pm 10	34.9 \pm 9.9	34.1 \pm 10.9
LA (სმ)	4.3 \pm 0.4	4.4 \pm 0.6	4.6 \pm 0.6
RA (სმ)	3.5 \pm 0.6 *	4.1 \pm 0.8 *	4.1 \pm 0.6
LVDD (სმ)	5.9 \pm 0.8	5.7 \pm 0.9	5.8 \pm 1.15
RVDD (სმ)	3.6 \pm 0.4	3.9 \pm 0.5	4 \pm 0.6
IVC (სმ)	1.22 \pm 0.14	1.17 \pm 0.3	1.2 \pm 0.19
PW (სმ)	1.14 \pm 0.14	1.11 \pm 0.25	1.2 \pm 0.3
TC (მგ/დლ)	209.9 \pm 42.4 *	152.4 \pm 30.4 *	117.7 \pm 40.1*
LDL (მგ/დლ)	137.8 \pm 37.1 *	92.8 \pm 23.4 *	74.6 \pm 36.9 *
HDL (მგ/დლ)	45.3 \pm 10.3 *	40.1 \pm 11.8 *	25.9 \pm 13.9 *
TG (მგ/დლ)	139.9 \pm 65.2 *	97.8 \pm 22.2 *	101.4 \pm 24.2
ალბუმინი (გ/ლ)	41.3 \pm 4 *	40.3 \pm 3 *	32.9 \pm 1.1 *
TLC	1788 \pm 388.5 *	1170.2 \pm 342 *	995 \pm 247.6 *
სიკვდილობა	0	3	5

ამ ჯგუფებში ანთების მარკერები მატულობდა, თუმცა სარწმუნო მატება ნანახი იქნა hs-CRP შემთხვევაში (III vs I $p < 0.015$, III vs II $p < 0.005$), სარწმუნოდ ქვეითდებოდა ალბუმინის დონე (III vs I $p < 0.000$, III vs II $p < 0.000$), ისევე როგორც საერთო ქოლესტეროლის (II vs I $p < 0.000$, III vs I $p < 0.000$, III vs II $p < 0.057$), LDL ქოლესტეროლის (II vs I $p < 0.000$, III vs I $p < 0.000$), HDL ქოლესტეროლის (III vs I $p < 0.001$, III vs II $p < 0.013$), TG (II vs I $p < 0.003$), TLC (II vs I $p < 0.000$, III vs I $p < 0.000$) საერთო მაჩვენებელი, მარჯვენა წინაგულის ზომა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მატულობდა მსუბუქი მალნუტრიციის ჯგუფში ნორმალურ ჯგუფთან შედარებით ($p < 0.035$).

გქუ-ით პაციენტთა ჯგუფში მაღალია მალნუტრიციის შემთხვევები (63.2% სხვადასხვა სიმძიმის მალნუტრიციის), რაც ასევე კავშირშია პაციენტთა ამ ჯგუფში (გქუ) სიკვდილობის (შემდგომი 6 თვის განმავლობაში გამოსავალი) შემთხვევებთან. MPO ახდენს გარკვეულ კორელაციას ანთება-ოქსიდაციური სტრესის და მალნუტრიციის რიგ მარკერებთან, ამასთან სრულიად დამოუკიდებელია მისი კავშირი გუ-ის სიმძიმესთან.

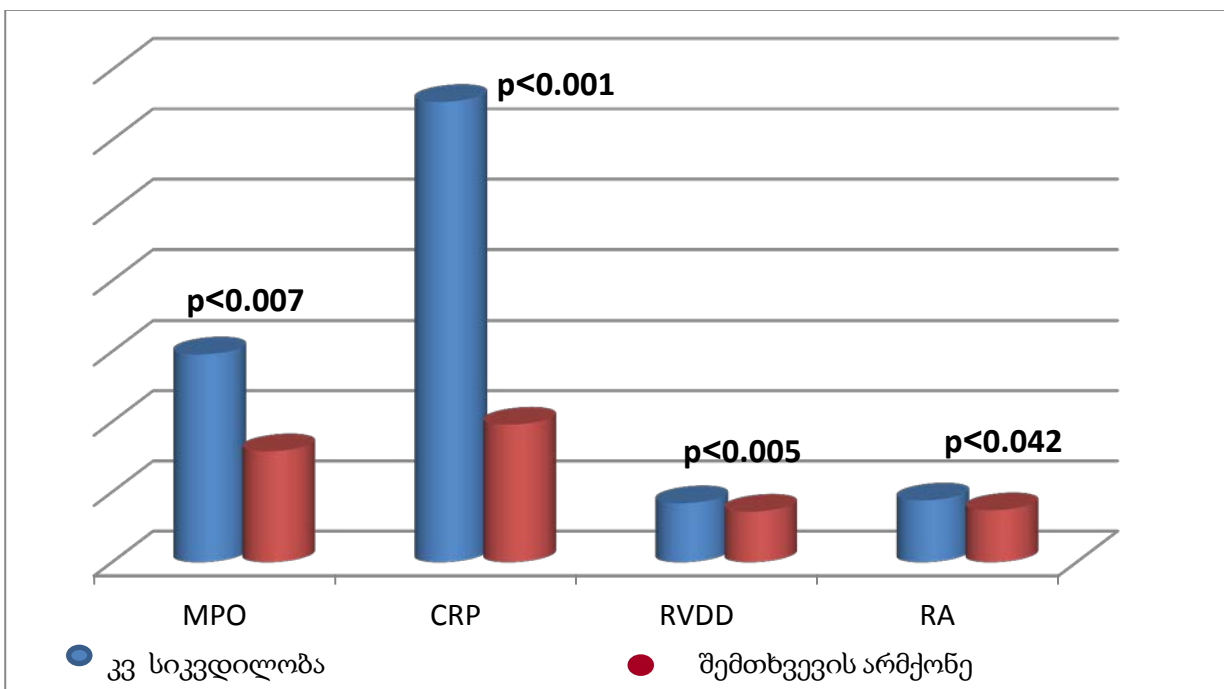
3. MPO, გულის რემოდელირების მარკერები გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში: კავშირი ფუნქციური კლასის სიმძიმესა და გამოსავალთან

გქუ-ით საერთო ჯგუფში შესწავლილ იქნა ექოკარდიოსკოპიული მონაცემები და მათი კავშირი ანთება-ოქსიდაციური სტრესის მარკერ მიელოპეროქსიდაზასთან. შესწავლილ პოპულაციაში ექოსკოპიური მონაცემების დეტალური შეფასებისას გამოვლინდა მათი როგორც ნორმალური მაჩვენებლები, ასევე ნორმიდან გადახრა.

როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ ჰოსპიტალიზაციიდან 6 თვის შემდგომ მოხდა დაავადების გამოსავლის შეფასება.

სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ნანახი იქნა RVDD ($p < 0.005$) და RA -ის ($p < 0.042$) შემთხვევაში, რომელთა მაჩვენებელი სარწმუნოდ მატულობდა სიკვდილობის ჯგუფში (ცხრილი № 6 იხ. ზემოთ, დიაგრამა №6).

დიაგრამა №6. გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში შემდგომი 6 თვის განმავლობაში გამოსავალთან (სიკვდილობა) სარწმუნო კორელაციის მქონე ექოსკოპიური და ანთების მარკერები



ზემოთაღნიშნული მონაცემებიდან (ცხრილი №6) გამომდინარე გულის მარჯვენა ღრუების დეტალური შეფასებისათვის მოხდა პაციენტთა ძირითადი მაჩვენებლების განაწილება RVDD კვანტილებზე დაყრდნობით (ცხრილი №11), რომლის მიხედვითაც მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია და ლეიკოციტების დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ ცვალებადობდა (ლეიკოციტი მატულობდა - IV vs I $p<0.037$, IV vs III $p<0.025$, განდევნის ფრაქცია კლებულობდა - IV vs I, IV vs II $p<0.002$). სხვა განსხვავება აღნიშნულ კვანტილებს შორის არ იქნა ნანახი, მაგრამ ზემოთაღნიშნული შედეგები ნათლად უჩვენებს, რომ 6 თვის შემდგომ RVDD-ის მატება უკავშირდება გამოსავალს (სიკვდილობას) RVDD>4.2 ქვეჯგუფში - მომატებული ანთების მარკერებითა და გულის სტრუქტურული და ფუნქციური დაზიანებით.

ცხრილი №11. საერთო ჯგუფის დაყოფა RVDD კვანტილების მიხედვით

	< 3.37	3.37-3.64	3.65-4.2	>4.2
MPO (ნგ/მლ)	9.1±4.6	10.5±5.9	9.89±9.14	13.7±7.2
CRP (მგ/დლ)	4.3±4	15.27±23.7	11.65±17.6	21.9±17.3
ლეიკოციტი x10 ⁹ /ლ	6.6±1.4 *	7.0±1.6	6.6±1.6 *	8.7±1.8 *
EF (%)	41.8±5.7 *	41.36±6.12 *	35±6.9	29.4±11.5 *
LVDD (სმ)	5.6±0.6	5.86±0.7	5.6±0.9	6.4±1.1
LA (სმ)	4.2±0.4	4.2±0.6	4.49±0.4	4.7±0.7
RA (სმ)	3.2±0.4	3.38±0.28	4.2±0.35	4.8±0.4
IVC (სმ)	1.18±0.15	1.15±0.2	1.19±0.2	1.3±0.4
PW (სმ)	1.05±0.11	1.12±0.15	1.18±0.2	1.2±0.3
სიკვდილობა	0	1	2	5

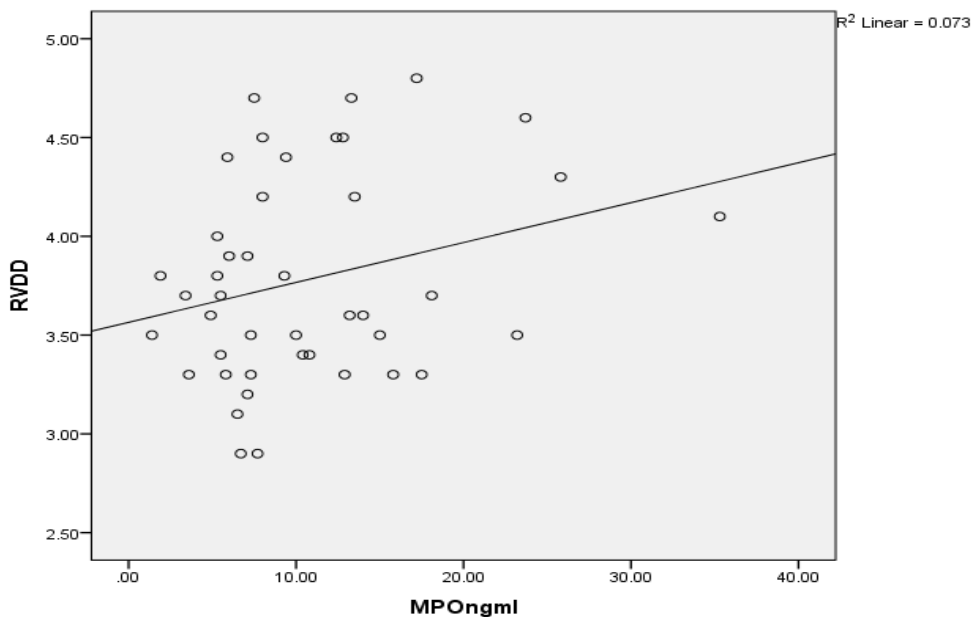
* $p<0.05$

მნიშვნელოვანია, რომ RVDD მიხედვით ჯგუფებს შორის MPO-ს ცვალებადობა არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო, რაც ასევე დასტურდება გქუ-ით პაციენტთა საერთო ჯგუფში MPO-სა და RVDD შორის კორელაციის არარსებობით (Pearson-

ის კორელაცია), (დიაგრამა №7). შესაბამისად, გქუ-ით პაციენტთა შეფასებაში ეს ორი მარკერი , MPO და RVDD, დამოუკიდებლად განხილვას საჭიროებს.

დიაგრამა №7. MPO-სა და მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრის ურთიერთდამოკიდებულება.

Pearson Correlation $r=0.269$, $p<0.081$



კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით საერთო ჯგუფში გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია MPO - ს დონის მატებასა და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითებას შორის (Beta - 0.79, $t - 8.295$, $p<0.000$). ამასთან მნიშვნელოვანია, რომ გულის ფუნქციური მდგომარეობის ამ მნიშვნელოვანი ინტეგრალური მარკერის (EF%) კავშირი პაციენტთა შესწავლილ ჯგუფში შემდგომი 6 თვის განმავლობაში გამოსავალთან კავშირში არ აღმოჩნდა. ამის მიუხედავად საჭიროდ ჩაითვალა მონაცემთა ანალიზი მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის კვანტილების მიხედვით, რომელიც მოცემულია ცხრილში №12. პაციენტთა ჯგუფში დაქვეითებული განდევნის ფრაქცია (<26%) სტატისტიკურად სარწმუნოდ უკავშირდებოდა გაზრდილ RVDD მაჩვენებელს. ამასთან, მნიშვნელოვანია, რომ სიკვდილობის 3 შემთხვევა (8 შემთხვევიდან) ნანახ იქნა შედარებით შენახული განდევნის ფრაქციის მქონე პაციენტებში (EF>42).

ცხრილი №12. საერთო ჯგუფის დაყოფა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის კვანტილების მიხედვით

	EF <26	EF 26-35	EF 36-42	EF > 42
ასაკი	58.7±10.7	68.8±11.9	61.7±16.2	69±11
MPO ნგ/მლ	8±6.4	9.6±6.5	8.2±5.6	11.9±9.1
CRP მგ/დლ	12.8±14.3	14.1±22.6	7.8±7.3	16.3±21.6
ლეიკოციტიx10 ⁹ /ლ	8±1.8	7.1±2.6	6.9±1.4	7.57±2
RVDD (სმ)	4.45±0.2*	4.06±0.5	3.4±0.3	3.5±0.4*
LVDD (სმ)	6.8±0.8	6.1±0.8	5.7±0.7	5±0.7
LA (სმ)	5.1±0.4	4.5±0.5	4.4±0.5	4±0.3
RV (სმ)	4.8±0.7	4.1±0.6	3.6±0.4	3.4±0.6
PW (სმ)	1.18±0.13	1.11±0.14	1±0.16	1.27±0.3
IVS (სმ)	1.2±0.14	1.16±0.16	1.16±0.19	1.3±0.4
სიკვდილობა	4	1	0	3

*p<0.05

მნიშვნელოვანია, რომ ყველა ჯგუფში და მათ შორის შენარჩუნებული განდევნის ფრაქციის პირობებში MPO-ს საშუალო ჯგუფური დონე მედიანაზე მეტია (7.1 ნგ/მლ). შესაბამისად, ჩვენთვის საინტერესო იყო მონაცემთა ანალიზი შესწავლილი ბიომარკერის MPO-ს კვანტილების მიხედვით დაყოფილ ჯგუფში (ცხრილი №13), რომელიც აჩვენებს, რომ MPO დონის მატება კავშირშია სიკვდილობასთან, კერძოდ სიკვდილობის მეტი შემთხვევა დაფიქსირდა MPO >7.1 ნგ/მლ (მედიანა) მაღალი მაჩვენებლის ჯგუფში (III და IV კვანტილი). ლეტალობის ერთი შემთხვევა მეორე კვანტილის ჯგუფიდან შესაძლოა კავშირში ყოფილიყო გახანგრძლივებულ QTc ინტერვალთან (MPO-5.3 ნგ/მლ, QTc-0.5 წმ). ანთების სხვა მარკერი hs-CRP MPO-ს კვანტილების მიხედვით მატულობდა, მაგრამ კორელაცია არ იქნა ნანახი. ასევე მატულობდა ლეიკოციტების საშუალო მონაცემები, რომელიც სარწმუნოდ მაღალი იყო III კვანტილში I კვანტილთან შედარებით (p< 0.023).

ცხრილი №13. გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა დემოგრაფიული, ანთების მარკერებისა და ექოკარდიოსკოპიული მონაცემების განაწილება MPO კვანტილების ჯგუფებში

	საერთო ჯგუფი n=68	I კვანტილი n=17	II კვანტილი n=18	III კვანტილი n=16	IV კვანტილი n=17
MPO ნგ/მლ	9.3±7	≤4.3	>4.3-7.1	>7.1-12.875	>12.875
ასაკი (წელი)	64.3±13.4	64±11	65.1±15.6	63.4±14.8	65±12.9
სქესი(ქალი/კაცი)	23/45	7/10	6/12	6/10	4/13
გქუ II/III/IV ფ.კ.	19/37/12	2 /12/3	9/8/1	5/ 6/5	3/11/3
გიდ (%)	50%	17.6	26.5	29.4	26.5
შაქრიანი დიაბეტი (%)	25.3%	35%	25%	25%	15%
არტერიული ჰიპერტენზია (%)	49.4%	30.8%	33.3%	15.4%	20.5%
hs-CRP მგ/ლ	12.4±16.9	4.4±3.5	14.8±15.1	13±16.6	18.6±25.6
ლეიკოციტიx10 ⁹ /ლ	7.4±2.0	6.5±1.5	7.4±2.1	8.6±2.1 *	7.3±2.1
LVEF (%)	35±10	33.3±7.4	36.9±10.1	33.1±11.1	36.2±11.1
LVDD (სმ)	5.8±0.9	6.1±1	5.5±0.9	6.2±0.8	5.7±0.8
RVDD (სმ)	3.8±0.5	3.6±0.2	3.6±0.4	3.8±0.6	3.8±0.5
LA (სმ)	4.4±0.5	4.1±0.5	4.3±0.4	4.6±0.6	4.4±0.6
RA (სმ)	3.8±0.7	3.4±0.7	3.7±0.7	4.1±1	3.8±0.5
IVS (სმ)	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.1	1.3±0.4
PW (სმ)	1.14±0.2	1.1±0.2	1.2±0.2	1.1±0.1	1.2±0.3
სიკვდილობა	8	0	1	4	3

*p<0.05

მონაცემთა შემდგომი ანალიზი უჩვენებს, რომ ჯგუფები განდევნის ფრაქციისა და სხვა ექსკოპირი მონაცემების მიხედვით არ განსხვავდებოდნენ ერთმანეთისაგან, თუმცა ბუნებრივია, რომ მათი მაჩვენებელი ნორმიდან გადახრილი იყო. მნიშვნელოვანია, რომ MPO-ს დაბალი კვანტილის ჯგუფში ($MPO \leq 4.3$) 6 თვის შემდგომ სიკვდილობის შემთხვევა არ დაფიქსირებულა, მიუხედავად იმისა, რომ ჯგუფში იყვნენ პაციენტები მძიმე ფუნქციური კლასით (შემთხვევათა 88% - III, IV ფ.კ), რაც ასევე მიუთითებს გქუ-ით პაციენტებში მდგომარეობის სიმძიმის შესაფასებლად მარკერის (MPO) განსაზღვრის მნიშვნელობაზე.

კვლევის შედეგების განხილვა

ჩვენი კვლევის მიხედვით MPO-ს დონე სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფისგან, მისი დონე კორელირებდა გქუ-ის სიმძიმესთან, რაც ნიშნავს იმას, რომ რაც უფრო მძიმეა გქუ, MPO-ს მით უფრო მაღალი მაჩვენებელია მოსალოდნელი. ეს მონაცემები ძირითადად ეთანხმება სხვა მკვლევართა მონაცემებს. ჩვენი მონაცემებით MPO-ს მომატებული დონე უკავშირდება გქუ-ის გამოსავალს (სიკვდილობას 6 თვის შემდგომ). ეს მონაცემი ეთანხმება W.Tang-ის და სხვათა მონაცემებს, რომლებმაც უჩვენეს MPO-ს პროგნოზული მნიშვნელობა გქუ-ით ამბულატორიულ პაციენტებში (განმეორებითი ვიზიტი 33 ± 16 თვე). ჩვენი მონაცემებით MPO-ს მომატება კორელირებს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შემცირებასთან, ამასთან ეს უკანასკნელი არ არის კავშირში გამოსავალთან, თუმცა ასეთი კავშირი ნანახი იქნა RVDD და RA-ის მაჩვენებლებთან. ეს მონაცემები ნაწილობრივ ეთანხმება სხვა მკვლევართა მონაცემებს, სადაც ნაჩვენებია MPO-ს კავშირი უფრო მეტად გამოხატულ რესტრიქციულ დიასტოლურ დისფუნქციას და მარჯვენა პარკუჭის

სისტოლურ დისფუნქციას შორის, რასაც ავტორთა აზრით შესაძლოა ქონოდა პროგნოზული მნიშვნელობა შორეული გამოსავლის შესაფასებლად. აღნიშნული კვლევის მიხედვით მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია და მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრი არ განსხვავდებოდა MPO-ს კვანტილების ჯგუფებში. ამრიგად, ჩვენი კვლევა ნაწილობრივ ეთანხმება ამ მონაცემებს, კერძოდ MPO - ს დონე მეტი 7.1 ნგ/მლ კავშირში იყო სიკვდილობასთან 6 თვის შემდგომ, განსხვავება არ იქნა ნანახი MPO-სა და მარცხენა პარკუჭის დიასტოლურ ფუნქციასთან. კვლევათა შორის არსებული გარკვეული განსხვავებების ასახსნელად მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული, რომ ჩვენს კვლევაში იყვნენ გქუ-ით პაციენტები როგორც შენახული, ასევე დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით, მაშინ როცა W.Tang-ის კვლევა მოიცავდა მხოლოდ პაციენტებს დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით.

ჩვენს კვლევაში RVDD დამოუკიდებლად უკავშირდებოდა სიკვდილობას. იგივე შედეგები იქნა მიღებული სხვა მკვლევარების მიერ, სადაც $RVDD \geq 42\text{mm}$ სარწმუნოდ უკავშირდებოდა უეცარ კარდიულ სიკვდილს. V.Melenovsky და სხვათა მიერ ჩატარებული კვლევა უჩვენებს, რომ RV დისფუნქცია არის სიკვდილობის ძლიერი პრედიქტორი გქუ-ის შენახული განდევნის ფრაქციით პაციენტებში მარჯვენა პარკუჭის დილატაციით, პულმონური ჰიპეტრტენზიით, თანხმლები დაავადებებით და მარცხენა გულის სტრუქტურული და ფუნქციური დარღვევებით.

ზოგადად, მომატებული MPO, როგორც ბიომარკერი, უკავშირდება გუ-ის სიმძიმეს, რაც გულისხმობს მის მაღალ მაჩვენებელს გქუ-ის უფრო მძიმე ფუნქციურ კლასში, მაგრამ პაციენტთა განაწილებამ MPO-ს მიხედვით უჩვენა, რომ მარკერი არ განსაზღვრავს გუ-ის ფუნქციურ კლასს, პაციენტები სხვადასხვა სიმძიმით შესაძლოა იყვნენ განაწილებულნი MPO-ს სხვადასხვა კვანტილებში, რაც აჩვენებს MPO-ს დამატებით ღირებულებას მდგომარეობის სიმძიმის და გამოსავლის თვალსაზრისით პაციენტის შეფასებაში.

მიმდინარე კვლევები უჩვენებენ პირდაპირ კორელაციას MPO-სა და სიკვდილობის მაღალ რისკს შორის. ჩვენი შედეგები ასევე იზიარებს ამ შეხედულებას, რომლის მიხედვითაც MPO სარწმუნოდ არის მომატებული სიკვდილობის ჯგუფში $p < 0.007$, ისევე როგორც hs-CRP $p < 0.001$. შესწავლილ პაციენტთა ჯგუფში MPO-ს განსაზღვრული დონე (> 7.1 ნგ/მლ) წარმოადგენს სამიზნეს ცუდი გამოსავლის (სიკვდილობის) მქონე პაციენტთა გამოსავლენად. ზოგიერთი კვლევის მიხედვით ნაჩვენებია ორივე მარკერის დამოუკიდებელი მნიშვნელობა კლინიკური გამოსავლი შეფასებაში და მათ შორის კორელაცია არ იქნა ნანახი. ამის მიზეზი შესაძლოა იყოს ამ მარკერთა განსხვავებული წყარო. MPO წარმოიქმნება ლეიკოციტიდან და დაკავშირებულია ლეიკოციტით-მედიატორულ ანთებით პროცესთან, hs-CRP-ს წყარო ღვიძლია, რომელიც პროდუცირდება როგორც მწვავე ფაზური რეაქტანტი და ასახავს გლობალურ ანთებით პასუხს. MPO-სა და hs-CRP კორელაცია დაავადების გამოსავალთან, ლეიკოციტებით მედიაცირებული ანთების (MPO-ს წყარო) კორელაცია დაავადების სიმძიმესთან, შესაძლოა უჩვენებდეს დაავადების პროგრესირების განსხვავებულ გზას.

საერთო ჯგუფის მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის კვანტილების მიხედვით დაყოფამ უჩვენა, რომ MPO-ს დონე მაღალია ყველა კვანტილში (მეტი ვიდრე მედიანა MPO 7.1 ნგ/მლ). მნიშვნელოვანია, რომ სიკვდილობის მეტი შემთხვევა გვხვდება მაღალი MPO, დაბალი LVEF და გაზრდილი RVDD ჯგუფში. მაგრამ ასევე მნიშვნელოვანია, რომ სიკვდილობის შემთხვევა აღინიშნება შენახული განდევნის პირობებშიც ($EF > 42$) და ამ მონაცემთა ერთად აღება უჩვენებს MPO-ს პროგნოზულ მნიშვნელობას აღნიშნულ პაციენტებში. საბოლოოდ, დამატებით MPO-ს პროგნოზული ღირებულებაა იმ პაციენტთა იდეტიფიცირება, სადაც RVDD-ის მომატება არ არის დაკავშირებული პოსტდატვირთვისთან და წარმოაჩენს მარჯვენა პარკუჭის სტრუქტურულ/ფუნქციურ დარღვევებს იმ სხვა მექანიზმებისგან დამოუკიდებლად, რომლებიც იწვევენ გადატვირთვისას.

ჩვენს შედეგების მიხედვით MPO დონე > 7.1 ნგ/მლ და გაზრდილ RVDD -ს აქვს დამოუკიდებელი მნიშვნელობა გუ-ით პაციენტებში პროგნოზის შეფასების თვალსაზრისით. SD. Anker და სხვებმა აჩვენეს, რომ მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქცია მსგავსი იყო კახექსიურ და არაკახექსიურ გუ-ით პაციენტებში. M.Valentova და სხვათა მიხედვით შემდგომში ნანახ იქნა, რომ კარდიალური კახექსია უკავშირდებოდა მარჯვენა პარკუჭის დისფუნქციას, რაც უფრო ხშირად იწვევდა ნაწლავის შეშუპებას, ვიდრე მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია. ჩვენს კვლევაში ნანახი იქნა სარწმუნო განსხვავება მარჯვენა ღრუების ზომებს შორის CONUT-ის მიხედვით დაყოფილ ნუტრიციულ ჯგუფებში.

კავშირმა ნუტრიციულ სტატუსს, კერძოდ მალნუტრიციასა და კარდიოვას-კულური დაავადების მქონე პაციენტთა პროგნოზს შორის მოიპოვა მზარდი სამეცნიერო ინტერესი. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ მიუხედავად იმისა რომ კახექსია უკავშირდება წონის დაკარგვას, არ არსებობს ზუსტი გაყოფა მალნუტრიციასა და კახექსიას შორის გულის ქრონუკული უკმარისობით პაციენტებში, განსაკუთრებით მას შემდეგ რაც ანთება, ოქსიდაციური სტრესი ან სხვა ფაქტორები, რომელიც იწვევენ ორივე პროცესს, ვითარდება გქუ-ით პაციენტებში. მიუხედავად იმისა, რომ გქუ-ით პაციენტები შესაძლოა BMI-ის მიხედვით ჭარბწონიანების ან სიმსუქნის კატეგორიას იყვნენ მიკუთვნებულნი და ამავე პაციენტებში აღინიშნებოდეს მალნუტრიციის ისეთი მონაცემი, როგორცაა ჰიპოალბუმინემია. შესაბამისად მოცემულ მომენტში სხეულის „გაზომვის“ მონაცემებმა შესაძლოა შეცდომაში შეგვიყვანოს. მსგავსი შედეგი იქნა მიღებული ჩვენს კვლევაში, სადაც მიუხედავად გაზრდილი BMI მაჩვენებლისა 60% პაციენტში გამოვლინდა საშუალო-მძიმე მალნუტრიცია, ალბუმინის დაქვეითებული დონე, ისევე როგორც მალნუტრიციის სხვა ბიოქიმიური მარკერები.

A.Cabassi და სხვათა კვლევაში ალბუმინის და პრეალბუმინის დაქვეითებული დონე გუ-ით პაციენტებში უჩვენებდა ცუდ ნუტრიციულ სტატუსს. Oreopoulos

და სხვებმა უჩვენეს მაღალი სიკვდილობა გქუ-ით პაციენტებში დაბალი BMI-ით და წონის კლებით, რომელიც შესაძლოა განპირობებული ყოფილიყო პროტეინებისა და ენერჯის დაქვეითებული მიღებით, მალნუტრიციითა და კარდიალური კახექსიით. ჩვენმა კვლევამ უჩვენა ჰიპოალბუმინემიის ასოცირება დაავადების გამოსავალთან, საერთო ჯგუფში მისი დონის უკუპროპორციული კორელაცია MPO-ს დონესთან.

საერთო ქოლესტეროლის დონე და სხვა ლიპიდური მაჩვენებლები შესწავლილ იქნა, როგორც ენერგეტიკული მარაგის მაჩვენებელი. ჩვენი კვლევის მონაცემებით ლიპიდური პროფილიდან MPO-ს დონე კორელირებს მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის დონის შემცირებასთან, რაც ასევე ეთანხმება სხვა ლიტერატურულ წყაროებს და ამ „ურთიერთობის“ ბიოქიმიურ საფუძვლად შეიძლება იყოს *in vivo* HDL-ის ოქსიდაციურ მოდიფიკაციაში MPO-ს დადასტურებული როლი.

მალნუტრიცია იწვევს იმუნოლოგიურ ცვლილებებს, როგორცაა ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობის დაქვეითება, რომელიც თავის მხრივ ზრდის ინფექციის სიხშირესა და მისი მძიმე მიმდინარეობის ალბათობას. ლიმფოციტების აბსოლიტური რიცხვი არის სასარგებლო ინდიკატორი ნუტრიციული სტატუსის და გამოსავლის შესაფასებლად, ისევე როგორც BMI. ჩვენი მონაცემებით საერთო ჯგუფში MPO-თან ლიმფოციტების აბსოლიტური რიცხვის კორელაცია არ იქნა ნანახი, თუმცა დაბალი ალბუმინის პირობებში ლიმფოციტების რიცხვის შემცირება სარწმუნო კავშირშია MPO-ს მატებასთან.

მალნუტრიციის გაღრმავების პარალელურად მიმდინარეობს ლიპიდური პროფილის მაჩვენებლების დაქვეითება, ასევე ცილის აქტიური და იმუნური სტატუსის დაქვეითება. მალნუტრიციის საშუალო სიმძიმის (CONUT-ით) ჯგუფში იყო სიკვდილობის მეტი შემთხვევა. ანთების მარკერები მატულობდა და სარწმუნოება ნანახ იქნა მხოლოდ hs-CRP-სთან მიმართებაში.

ჩვენს მონაცემებზე დაყრდნობით, 6 თვის შემდეგ სიკვდილობის შემთხვევები დაფიქსირდა მსუბუქი და საშუალო მალნუტრიციის ქვეჯგუფში (CONUT). ამ

ქვეჯგუფების კლინიკური დახასიათება უჩვენებს გქუ-ით სხვადასხვა სიმძიმის პაციენტების არსებობას დაბალი განდევნის ფრაქციით, გაზრდილი მარჯვენა წინაგულით, დაბალი ალბუმინის, საერთო ცილის, საერთო ქოლესტეროლის, HDL, LDL - ქოლესტეროლის, ტრიგლიცერიდების დონით და გაზრდილი hs-CRP მაჩვენებლით. ეს შედეგები უჩვენებენ ამ მონაცემთა მნიშვნელობას გქუ-ით პაციენტებში და ასევე აჩვენებს, რომ გქუ-ით პაციენტებში ცუდი კლინიკური გამოსავალი არ შეიძლება გადაჭრილ იქნას მხოლოდ ტრადიციულ კარდიოვასკულურ რისკ ფაქტორების არსებობით. მალნუტრიცია და ანთება ასევე არის გქუ-ით პაციენტთა სიკვდილობის პრედიქტორი, რაც საჭიროებს დამატებით (პერსონალიზებულ) მენეჯმენტს ამ კატეგორია პაციენტებში, ისევე როგორც კვლევებს მკურნალობის ახალი სტრატეგიების შესამუშავლებად.

გქუ-ით ჰოსპიტალიზირებული პაციენტების დაახლოებით 60%-ს აღენიშნებოდა სხვადასხვა (ზომიერიდან-მძიმემდე) ხარისხის მალნუტრიცია განსაზღვრული INA-თი (63.2%), CONUT-ის (57.4%) მიხედვით. პაციენტთა ამ ჯგუფში (მალნუტრიცია) იყო სიკვდილობის მაღალი რისკი (INA-თი 1 vs 7 შემთხვევა) ან სიკვდილობა აღინიშნებოდა მხოლოდ მალნუტრიციის ჯგუფში (CONUT-ით განსაზღვრული), რასაც ამ ჯგუფში თან ახლდა ანთების მარკერთა (MPO, hs-CRP) და მარჯვენა გულის ექოსკოპიურ მარკერთა (RVDD, RA) სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაუარესებული მაჩვენებელი.

ამგვარად, საკუთარი და ლიტერატურული მონაცემების განსჯის საფუძველზე შეიძლება ითქვას, რომ ბიომარკერები შეიძლება ასახავდნენ სხვადასხვა პათოფიზიოლოგიურ პროცესებს; მაშინაც კი, როცა ამ პათოფიზიოლოგიურ პროცესებს შორის ასეთი კავშირი არსებობს, ბიომარკერებს (განსაკუთრებით ანთების ბიომარკერებს) შეიძლება ჰქონდეთ სხვადასხვა ბიოლოგიური და ანალიტიკური მახასიათებელი და შესაბამისად, ისეთი კომპლექსური ბუნების მდგომარეობის შეფასებას, როგორცაა გქუ, მისი პროგრესირება, გამოსავალი, ასევე კომპლექსური შეფასება სჭირდება. ამას (ასეთი მდგომარეობის აუცილებლობას) ადასტურებს ჩვენი კვლევის შედეგები: ნუტრიციული

სტატუსის შეფასების, ანთების მარკერების და გულის რემოდელირების მონაცემთა ერთობლივი განხილვის აუცილებლობა; ამასთან, ბუნებრივად ისმის კითხვა, როგორია ამ კომპლექსურ მიდგომაში ბიომარკერთა (მათი განსაზღვრის) მნიშვნელობა.

ბიომარკერების, კერძოდ ანთების ბიომარკერების შემსწავლელ მკვლევარებს შორის არსებობს მოსაზრება, რომელსაც ჩვენც ვეთანხმებით, რომ საკითხთან მიმართებაში თანამედროვე სამედიცინო მეცნიერების გამოწვევაა უპასუხოს რამდენად შესაძლებელია ავადმყოფის საწოლთან ამ ტესტების დანიშვნა. ჩვენი და სხვათა კვლევების შედეგებით მცირე ნიმუშის ზომის და შემთხვევათა (გამოსავლის თვალსაზრისით) რაოდენობის მიუხედავად, ამგვარი კვლევების მნიშვნელოვანი სარგებელი მდგომარეობს ბიომარკერთა კომერციული კრებულების არსებობაში (ამასთან, არსებული ზღვრული სიდიდეები შეიძლება განსხვავდებოდეს ჩვენს მიერ მიღებულისგან სხვადასხვა კრებულებით განსაზღვრის გამო) და მათ ხელმისაწვდომობაში, რაც მიუხედავად რიგი შეზღუდვებისა საშუალებას იძლევა რიგ კლინიკურ სიტუაციებში გქუ-ით პაციენტებში დამატებით ბიომარკერთა მეშვეობით საფეხურეობრივად იქნას განსაზღვრული დაავადების პროგრესირების რისკი და გამოსავლის თვალსაზრისით მოხდეს საშუალო, გარდამავალი და/ან მაღალი რისკის იდენტიფიცირება. ასევე არანაკლებ მნიშვნელოვანია, რომ ბიომარკერების (ჩვენს შემთხვევაში MPO-ს) მომატების „არ არსებობა“ შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც თანაბარი მნიშვნელობის პაციენტის კლინიკურ სტაბილურობაში დასარწმუნებლად ან პოტენციური კლინიკური გაუარესების მოსაზრების გამოსარიცხად, კერძოდ, არაერთმნიშვნელოვან სიტუაციებში. ამ მოსაზრებას ასევე მხარს უჭერს ჩვენი მონაცემებიც; გქუ-ით პაციენტებში გამოსავლის (მომავალი 6 თვის) პრედიქციის მიზნით MPO-ს შესწავლისას ნანახი იქნა, რომ MPO დაბალი (ნორმული) კვანტილის ჯგუფში სიკვდილობის არც ერთი შემთხვევა არ დაფიქსირდა.

დასკვნები

- გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტების სისხლში მიელოპეროქსიდაზას დონე მაღალია; პაციენტთა ამ ჯგუფში მისი მომატება დამოკიდებული არ არის გულის ქრონიკული უკმარისობის ეტიოლოგიაზე, არ არის კავშირში სქესთან, ასაკთან, არტერიული ჰიპერტენზიისა და შაქრიანი დიაბეტის არსებობასთან.
- სისხლში მიელოპეროქსიდაზას დონის მატება კავშირშია გულის ქრონიკული უკმარისობის ფუნქციური კლასის სიმძიმესთან და სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია შემდგომი 6 თვის განმავლობაში ცუდი გამოსავლის პაციენტთა ჯგუფში.
- გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში შემდგომი 6 თვის განმავლობაში ცუდი გამოსავლის ჯგუფი შეიძლება შეფასდეს, როგორც პროტეინ-ენერგეტიკული თვალსაზრისით მალნუტრიციული, რაც პაციენტთა ამ ჯგუფში დაკავშირებულია ანთება-ოქსიდაციურ სტრესსა და იმუნური სტატუსის დაქვეითებასთან.
- მიელოპეროქსიდაზას დონის მატება გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა ჯგუფში სარწმუნო კორელაციაშია მარცხენა პარკუჭის განდევნის შემცირებასთან, ამასთან ეს უკანასკნელი არ უკავშირდება მომავალი 6 თვის განმავლობაში პაციენტთა სიკვდილობას.
- გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში გულის ფუნქციური და სტრუქტურული მახასიათებლების ექოსკოპიური მაჩვენებლებიდან ცუდი გამოსავლის მაჩვენებელია მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრისა და მარჯვენა წინაგულის მატება.
- მიელოპეროქსიდაზას დონესა და მარჯვენა პარკუჭის დიასტოლური დიამეტრის მომატებას შორის კორელაცია არ იქნა დადგენილი, შესაბამისად ჩვენი მონაცემებით, გამოსავლის თვალსაზრისით მდგომარეობის სიმძიმის შესაფასებლად, აღნიშნული მარკერები დამოუკიდებელ განხილვას საჭიროებს.

- გულის ქრონიკული უკმარისობით ჰოსპიტალიზირებულ ქართული პოპულაციის პაციენტებში მაღალია (60%) მალნუტრიციული მდგომარეობის სიხშირე; ცუდი გამოსავლის (მომავალი 6 თვის განმავლობაში სიკვდილობის) სიხშირე მაღალია ან გვხვდება გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტთა მალნუტრიციულ ჯგუფში, რასაც ამ ჯგუფში თან ახლავს სისტემური ანთების და მარჯვენა გულის ექოსკოპიურ მარკერთა სტატისტიკურად სარწმუნო გაუარესებული მაჩვენებლები.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. კვლევამ აჩვენა ქართული პოპულაციის გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში (როგორც ჰოსპიტალიზირებული, ასევე ამბულატორიული) ნუტრიციული სტატუსის შეფასებისათვის მუდმივი მონიტორინგის აუცილებლობა.
2. კვლევამ აჩვენა, რომ ასეთი მონიტორინგისათვის არსებობს იაფი და სრულიად ხელმისაწვდომი კალკულატორები (მაგ: CONUT), რომელთა რუტინული გამოყენება გააუმჯობესებს გულის ქრონიკული უკმარისობის მართვის პროტოკოლებს. სხვა კვლევებთან ერთად ჩვენი კვლევის შედეგები აჩვენებს, რომ ნუტრიციული ინდექსების (INA, განსაკუთრებით CONUT-ით) გამოყენება უმჯობესია ვიდრე ცალკეული მარკერის (ალბუმინი, საერთო ქოლესტეროლი, ლიმფოციტების აბსოლიტური რაოდენობა და სხეულის მასის ინდექსი), რომელთა განსაზღვრა “ისედაც” მიმდინარეობს და ექიმის მიერ მხოლოდ “კალკულაციას” და სწორ ინტერპრეტაციას საჭიროებს.
3. გულის ქრონიკული უკმარისობით მალნუტრიციულ პაციენტებში დამატებითი ექოკარდიოგრაფიული კონტროლის საჭიროებას განაპირობებს მალნუტრიციის ასოციაცია გულის მარჯვენამხრივ მოცულობით გადატვირთვასთან (უფრო მეტად, ვიდრე მარცხენა პარკუჭის სისტოლურ

დისფუნქციასთან). ჩვენი კვლევით ეს ჯგუფი ასოცირდება ცუდი გამოსავლის რისკთან; ეს ასევე მნიშვნელოვანია გულის ქრონიკული უკმარისობის დროს პაციენტთა კონტროლისათვის, რადგან ამ ჰემოდინამიკურ ცვლილებებს მოჰყვება ნეიროჰორმონალური პასუხები, რაშიც ჩართული იქნება გასტროინტესტინალური, ღვიძლის ფუნქციები, ანორექსია, უარყოფითი ენერგეტიკული ბალანსი, სისტემური ანთება/კატაბოლიზმი, რასაც კუნთური მასის შემცირება და ფიზიკური აქტივობის შეზღუდვა მოჰყვება ამ პაციენტებში.

4. თანამედროვე ექიმს ზემოთაღნიშნულის გაცნობიერება სჭირდება ასევე, როგორც მინიმუმ (ამ ეტაპზე) საკუთარი პროფესიული ზრდისათვის; ვგულისხმობთ სამედიცინო სამეცნიერო კვლევებს, როცა მეცნიერები ცდილობენ გულის ქრონიკული უკმარისობის მართვაში ასევე ალტერნატიული მიდგომების “შემოტანას” - გულის ქრონიკული უკმარისობის ფიზიკური რეაბილიტაციისა და კატაბოლური მდგომარეობების შემცირების გზით.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა

1. T.Avaliani, S.Tabagari, T.Talakvadze. „Assessment of myeloperoxidase levels in various severity congestive heart failure patient groups“. 11th International Medical Postgraduate Conference. Prague. Hradec Kralove. 2014, p.12–14.
2. T.Avaliani, S.Tabagari, T.Talakvadze. “Prognostic value of plasma myeloperoxidase in Chronic Heart Failure patients”. SYSSA Conference. Tbilisi. Georgia. 2015, p.20-24.
3. თ.ავალიანი. “მიელოპეროქსიდაზა გულის ქრონიკული უკმარისობით პაციენტებში”. ქირურგიის ეროვნული ცენტრის მე-3 სამეცნიერო კონფერენცია – „ინოვაციებისა და თანამედროვე ტექნოლოგიების როლი სამედიცინო პრაქტიკის განვითარებაში“. 2017, გვ.29.
4. T.Avaliani, T.Talakvadze, S.Tabagari. “Prognostic value Plasma Myeloperoxidase Level’s and Echocardiographic Determinants in Chronic Heart Failure Patients”. Georgian medical news. March, vol.№3, 2019, p.55-60.
5. T.Avaliani, T.Talakvadze, S.Tabagari. “Influence of Nutritional State on Outcome in Patients with Chronic Heart Failure”. Georgian medical news. March, vol.№3, 2019, p.61-65.

DAVID TVILDIANI MEDICAL UNIVERSITY

Copyright Reserved

Tamar Avaliani

**MYELOPEROXIDASE IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS:
CORRELATION WITH NUTRITIONAL STATE, INFLAMMATION,
CARDIAC REMODELIN AND DISEASE OUTCOME**

THESIS

Of Dissertation for the Academic Degree of
PhD in Medicine

Tbilisi 2019

The PhD research was performed at David Tvildiani Medical University, National Center of Therapy and Jo Ann Medical Center.

Scientific Supervisors:

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

Tamar Talakvadze - MD, PhD, Associated Professor, David Tvildiani Medical University

Official experts/opponents:

Alexandre Aladashvili - MD, PhD, Professor, Chapidze Heart Center, Head of Interventional Medicine

Konstantine Liluashvili - MD, PhD, Assistant Professor, Tbilisi State medical University

Tinatin Zurashvili - MD, PhD, Assistant Professor, David Tvildiani Medical University

The dissertation defense will be held on _____ at _____ PM of 2019, at the David Tvildiani Medical University Conference Hall (2/6 Lubliana st. Tbilisi 0159).

The dissertation could be obtained from the Daphne Hara Medical Library, David Tvildiani Medical University.

The Thesis was distributed on _____ 2019.

Scientific Secretary of the University

MD, PhD

Mariam Vachnadze

General description of the study

Relevance of the problem

The "historical" models for explaining the clinical syndrome of heart failure (HF) (cardiorenal, hemodynamic, neurohormonal, biomechanical), have strengths and weaknesses. Scientific data allows us to consider HF as a biomechanical model, according to which it (HF) develops and progresses as a result of heart function and cardiac remodeling in response to neurohormonal activation. One of the major difference between these two models ("neurohormonal" and "biomechanical ") is that biomechanical at some point implies the progression of the disease independently from the patient's neurohormonal status. Except for the above mentioned, more data is available that shows the role of inflammation and oxidative stress in pathophysiology of HF. For example, there is a strong association between increased lipid peroxidation (plasma and urine F2 isoprostane levels), decreased antioxidant levels and increased severity of HF. One of the active participant of these processes is a leukocyte-derived enzyme Myeloperoxidase (MPO), that can produce a cascade of reactive oxidative species, including hypochlorous acid and other reactive oxidant species, which may ultimately lead to lipid peroxidation, direct scavenging of nitric oxide, and nitric oxide synthase inhibition. According to scientific data, the level of MPO is increased in patients with chronic systolic heart failure and the test may have a screening-diagnostic significance in detection of cardiac dysfunction.

At the same time, relation of inflammation, oxidative stress and the pathophysiological mechanisms of cardiac remodeling in chronic heart failure and the role of MPO, as the participant in this processes, is not fully understood. It is important, because in the future this correlation may become a scientific basis of new pharmacological direction for treatment of cardiac remodeling. Consequently, research in terms of scientific and practical application are highly valuable, as it expands the current information about

prognostic importance of the MPO in patients with CHF and confirms the pathophysiological basis of its predictive significance.

Goals of the study

Investigate the importance and role of myeloperoxidase, an inflammatory and oxidative stress biomarker, in the pathophysiology of CHF progression, find correlation with other clinical and echocardiographic biomarkers, as well as the assessment of its prognostic value in CHF patients.

Objectives of the study

1. Study plasma MPO levels in ischemic / non- ischemic CHF patients.
2. Assess MPO levels depending on CHF severity (II / III / IV functional class).
3. Analyze the plasma MPO levels associations with echocardiographic data.
4. Analyze MPO levels with biomarkers of protein-energy malnutrition and inflammation.
5. Obtain and analyze data in terms of patients mortality and/or repeated hospitalisation over a period 6-12 months.

Scientific novelty of the study

The planned research will contribute to study correlation of inflammation, oxidative stress and cardiac remodeling pathophysiological mechanisms in CHF. In the future this correlation may become scientific basis of new pharmacological direction for cardiac remodeling treatment. The research will also fill the current information gap on the MPO predictive importance in patients with CHF.

Theoretical and practical significance of the study

Chronic heart failure is a frequent and prognostically poor condition. The planned work will contribute to the study the mechanisms of CHF progression, specifically the role of MPO as the enzymatic participant one of the responsible pathways (oxidative-sensitive pathway) that causes cardiac remodeling. Research of these mechanisms may have an interesting practical value in the future, in developing the prognosis of CHF patients and expanding the basis of therapeutic intervention and creating new perspectives for treatment of decompensated patients.

Approbation of the study

The approbation took place at the David Tvildiani Medical University on May 6, 2019.

The basic theses of the study were reported at:

- ✓ 11th International Medical Postgraduate Conference. Prague. Hradec Kralove. 2014.
- ✓ Students and Young Scientists Scientific Association Conference, Tbilisi, Georgia. 2015.
- ✓ 3rd Scientific Conference - "The role of innovations and modern technologies in the development of medical practice". National Center of Surgery. 2017.

On the research topic of the dissertation 3 scientific articles were published, reflecting all the main results of the study. The dissertation corresponds with the requirements of the statement about awarding academic degree.

The structure and volume of the dissertation

The dissertation consists of following 8 parts: introduction, literature review, materials and methods, study results, discussion, conclusion, practical recommendations, bibliography (list of references). The study contain 94 printed pages, illustrated with 7 diagrams and 13 tables. Dissertation has 1 appendix. List of references contains 156 articles.

Study design

The study included eighty-six patients from Georgian population with CHF. Inclusion criteria were all patients with different stages of CHF by New York Heart Association (NYHA) II, III, IV functional class. Patients who experienced myocardial infarction or other concomitant acute diseases, renal failure (creatinine >250 µmol/L) in the past 3 months, were excluded from our analysis. The clinical diagnosis of HF was based on history, laboratory and instrumental data.

After a 6 month follow up, to investigate research primary outcome, the data about patients was collected by telephone using a special questionnaire, which was focused on the patient's state, tolerance of physical activity, treatment and in case of mortality the member of family gave information about the patient's state before the event, and the cause and place of mortality. Follow up was possible in 79% of cases (68 patient).

The obtained results were divided depending on CHF functional class, aetiology (ischemic / non-ischemic), MPO quartiles, as well as protein-energy malnutrition rates [Instant Nutritional Assessment (INA); CONUT classification; The total lymphocyte count (TLC)], echocardiographic data [quartiles of right ventricular diastolic diameter (RVDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF)].

Ethical consent

The study protocol was approved by DTMU ethics committee. All patients involved in the research signed a written form of informed consent.

Methods of the study

Protein-energy malnutrition

For assessment of above mentioned several classifiers have been used:

- **Instant Nutritional Assessment (INA) (Seltzer HM)**, which was based on the levels of albumin and total lymphocyte count. The first subgroup included patients with albumin > 3.5 g/dl, total lymphocyte count <1500 cells / mm³, second subgroup - albumin <3.5 g / dl, total lymphocyte count <1500 cells / mm³, third subgroup - albumin <3.5 g/dl, total lymphocyte count > 1500 cells / mm³.
- **Classification by CONUT (Controlling Nutritional Status)**, For which the albumin, the total lymphocyte count and total cholesterol level were used. The evaluation of dysnutritional state was made by the following criteria:

Normal nutrition - Albumin (g/dl) ≥ 3.5 (0 point), TLC (cell/mm³) ≥ 1600 (0 point), total cholesterol (mg/dl) - >180 (0 point)

Mild malnutrition - Albumin (g/dl) - 3.0-3.49 (2 point), TLC (cell/mm³) - 1200-1599 (1 point), total cholesterol (mg/dl) - 140-180 (1 point)

Moderate malnutrition - Albumin (g/dl) -2.5-2.99 (4 point), TLC (cell/mm³) - 800-1199 (2 point), total cholesterol (mg/dl) - 100-139 (2 point)

Severe malnutrition - Albumin (g/dl) < 2.5 (6 point), TLC (cell/mm³) <800 (3 point), total cholesterol (mg/dl) < 100 (3 point)

Normal nutrition - 0-1 point, Mild malnutrition - 2-4 point, Moderate - 5-8 point, Severe - 9-12 point

- **Total lymphocyte count (TLC)**, Which was used to assess the immune deficiency caused by malnutrition. It was calculated by formula $TLC = \text{Leukocyte} \times \text{Lymphocyte} / 100$ (cell/mm³).

According to the total lymphocyte count total group was separated into the following subgroups (Grant's classification) :

Normal - TLC > 1800 cell/mm³

Mild - TLC 1200-1800 cell/mm³

Moderate - TLC 800-1199 cell/mm³

Severe - TLC < 800 cell/mm³

Determination of instrumental parameters

Echocardiographic studies were performed using standard methods. The left ventricular ejection fraction and cardiac chamber sizes were measured using the Simpson method in standard parasternal and apical views. Left ventricular end-diastolic diameter, right atrium and left ventricular ejection fraction were measured by apical four chamber view, right ventricular end-diastolic diameter and left atrium by parasternal long axis view.

Calculated values

In CHF patients the body mass index was calculated using the formula BMI=weight (kg) / height (m²).

Underweight - BMI <18.5 kg/m²

Normal - BMI 18.5-24.9 kg/m²

Overweight - BMI 25-29.9 kg/m²

Obesity - BMI ≥30 kg/m²

Low density lipoprotein cholesterol was calculated by formula TC-HDL -(TG/5)

Atherogenic index: By A.M.Climov IA= TC-HDL / HDL, by M.Dobiasova (AIP) = log TG/HDL.

Creatinine clearance - gender x ((140 – age) / (Creatinin)) x (weight/ 72).

QTc = QT/√(RR sec).

A complete blood count were measured by flow cytometry.

Method for determining biochemical parameters

For the biochemical studies the blood samples were collected, centrifuged and frozen at -70°C until being analyzed. Albumin, total protein, total cholesterol, triglycerides, high density cholesterol and creatinine were measured by colorimetric method. High sensitive C-reactive protein (mg /l) was measured by turbidimetric immunoassay. Myeloperoxidase was measured by ELISA method (ng / ml), which was also studied in ten healthy persons.

Statistical analysis

Statistical analysis were performed using IBM SPSS Statistics 16.0. Mean values of data were compared by using independent t-test and one-way anova. Pearson's correlation (bivariate) and linear regression were used to assess correlation between MPO concentration and other parameters.

Study results

1. Myeloperoxide in chronic heart failure patients: Correlation with heart failure, aetiology, functional class and disease outcome

The study was performed in eighty-six patients with CHF of Georgian population and ten healthy persons. The clinical diagnosis of HF was based on history, laboratory and instrumental data. Inclusion criteria were all patients with different stages of CHF by New York Heart Association (NYHA) II, III, IV functional class.

Mean age of patients including in study was 65.8 ± 13 years, from which 55 patients were male (64%), 31 patients were female (36%). Distribution by CHF New York Heart Association Class (NYHA) were 28 patients from II functional class (32.5%), 44 patients from III functional class (51.2%), 14 patients from IV functional class (16.3%). Ischemic

heart disease (IHD) was diagnosed in 43 cases (50 %), diabetes mellitus in 23 cases (26.7%), arterial hypertension (AH) in 42 cases (48.8%) of patients.

Demographic, basic clinical-laboratory and instrumental data of patients involved in the study is given in Table №1.

Table №1. Mean values of demographic and clinical-laboratory indicators studied in CHF patients

variable	n = 86, M±SD, Range	
Mean age (year)	65.8 ± 13	(24-88)
gender (female/male)	31/55	
CHF functional class (NYHA) II/III/IV	28 / 44 / 14	
Ischemic heart disease (%)	50%	
Diabetes mellitus (%)	26.7%	
Arterial hypertension (%)	48.8%	
LVEF (%)	36 ± 9.6	(15-56)
LA (cm)	4.2±0.7	(3.4-6.8)
RA (cm)	3.6±0.7	(2.8-5.4)
LVDD (cm)	5.7±0.7	(3.9-8.0)
RVDD (cm)	3.6±0.4	(2.7-4.9)
IVS (cm)	1.3±0.2	(0.8-2.3)
PW (cm)	1.12±0.1	(0.7-2.0)
TLC (cell/mm ³)	1414.5 ± 606	(530-2923)
Creatinine (mmol/L)	94± 31	(51-197)
Creatinine clearance (ml/min)	89±44	(32.4-275.1)
Albumin (g/l)	39.8 ± 4,5	(30.9-49.4)
Total protein (g/l)	69.7 ± 7	(54.4-85.0)
TC (mg/dl)	171.6± 50.3	(56.8-303.0)
HDL-C (mg/dl)	40.7±12.4	(17.4-88.2)
TG (mg/dL)	114±50,3	(54.7 – 402)
LDL-C (mg/dl)	109.9±39.9	(35.9-226.2)
AI	3.8±2.9	(1.5-5.2)

BMI (kg/m ²)	29.3± 8	(20.1-45.7)
hs-CRP (mg/dl)	12.6 ±15.6	(0.2-50.6)
Leukocyte x 10 ⁹ /l	7.3±1.8	(3.0-14.4)
QTc (sec)	0.4±0.06	(0.3-0.63)

As shown in the table, the mean (group) value of ejection fraction in CHF patients was 36 ± 9.6%. According to the body mass index, it is important that the BMI < 18.5 kg / m², that belongs to the weight loss / Cachexia, was not found in any patient, 29 patients (33.3%) were in normal range by BMI (BMI 18.5 - 24.9 kg / m²), 24 cases were overweight (28.1%) (BMI 25 - 29.9 kg / m²) and 33 cases (38.6%) were obese (BMI ≥30 kg / m²).

Plasma myeloperoxidase level was measured in 68 patients from total group of CHF and 10 healthy persons. In this subgroup 45 cases were male (66.2%) and 23 cases female (33.8%). Distribution by CHF New York Heart Association Class were 19/37/12 (II/III/IV respectively). Mean age of patients including in the study was 64.3±13.4 years. IHD were diagnosed in 50 % of cases, diabetes mellitus in 29.4% cases, arterial hypertension in 55.9% cases. The mean value of ejection fraction in CHF patients was 35 ± 10 % (table №2).

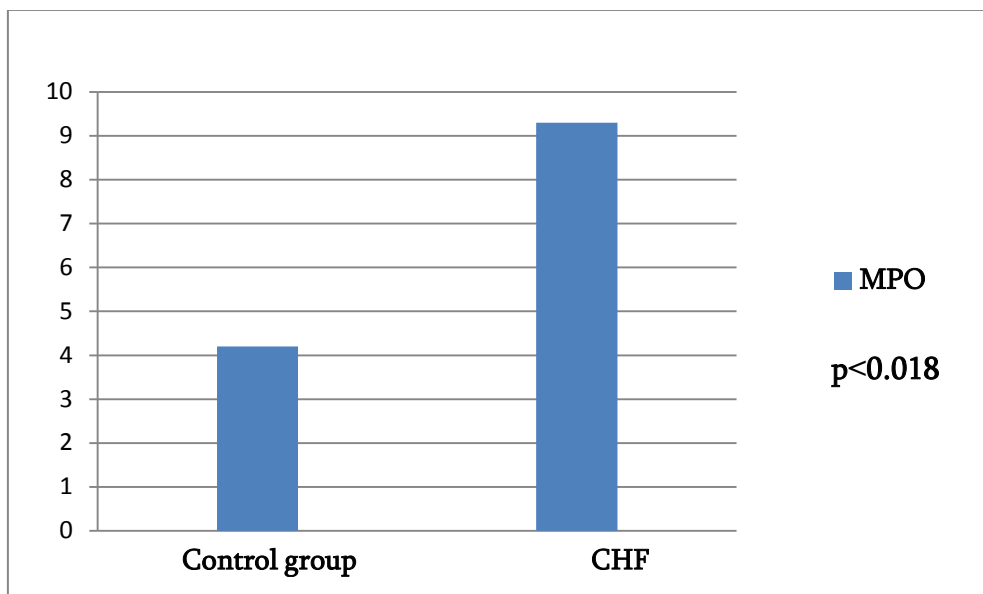
It is also important to note that in this group of patients the estimation of the lipid profile shows, that the data of total cholesterol (TC) is deviated from the normal range in 27.9% of cases, low density lipoprotein cholesterol (LDL) – in 51.5% of cases, triglycerides (TG) – in 8.8% of cases and high density lipoprotein (HDL) cholesterol was in 45.6% of cases deviated from the normal value. The mean value of inflammatory markers (hs-CRP and leukocytes) was elevated (hs-CRP) and / or was in high border of normal range (leukocyte).

Table №2. Myeloperoxidase, other clinical-laboratory and echocardiographic data in CHF patients

variable	n = 68, M±SD, Range	
Mean age (year)	64,3 ± 13.4	(24-86)
gender (female/male)	23/45	
CHF functional class (NYHA) II/III/IV	19/ 37 / 12	
Ischemic heart disease (%)	50%	
Diabetes mellitus (%)	29.4%	
Arterial hypertension (%)	57.3%	
LVEF (%)	35 ± 10	(15-56)
LA (cm)	4.4±0.5	(3.4-5.6)
RA (cm)	3.8±0.7	(2.8-5.4)
LVDD (cm)	5.8±0.9	(3.9-8.0)
RVDD (cm)	3.8±0.5	(2.9-4.8)
IVS (cm)	1.2±0.2	(0.9-2.3)
PW (cm)	1.14±0.2	(0.8-1.9)
TLC (cell/mm ³)	1420.7 ± 483.1	(538-2848)
MPO (ng/ml)	9.3±7	(1.4-35.3)
hs-CRP (mg/dl)	12.4 ±16.9	(0.2-50.6)
Creatinine (mmol/l)	93.4± 29.7	(51-190)
Creatinine clearance (ml/min)	92.2±45.8	(32.4-270)
Albumin (g/l)	38.8± 4,8	(30.9-49.4)
Total protein (g/l)	68.6 ± 7.5	(54.4-85)
TC (mg/dl)	165.9± 50.9	(56.8-303)
HDL-C (mg/dl)	38.9± 13.2	(17.4-88.2)
TG (mg/dl)	112.5± 46.2	(54.7-402)
LDL-C (mg/dl)	104.6 ± 39.8	(40.7-226.2)
AI	3.9 ± 3.7	(1.5-5.2)
AIP	0.46±0.23	(0.1-1.61)
BMI (kg/m ²)	29.8± 9.9	(20.3-41.2)
Leukocyte x10 ⁹ /l	7.4±2.0	(3.89-14.4)
QTc (sec)	0.4±0.06	(0.3-0.63)

We found that MPO levels in the patients with CHF (mean value 9.3 ± 7 ng/ml) are different from the control group of the same age (mean value 4.2 ± 2 ng/ml). (Figure N°1)

Figure N°1. MPO level in control group and patients with CHF



In studied patients group MPO does not correlate with aetiology of chronic heart failure, it is not associated with gender, age, arterial hypertension and the presence of diabetes mellitus.

Dividing the group of CHF based on aetiology and comparison of these subgroups (ischemic/non-ischemic) (table N° 3) show that studied clinical-laboratory data between groups do not differ from each other significantly except the age, that is statistically higher ($p < 0.05$) in ischemic CHF group and level of leukocytes that is significantly ($p < 0.05$) higher in non-ischemic group.

Table N° 3. The data of CHF patients depending on aetiology

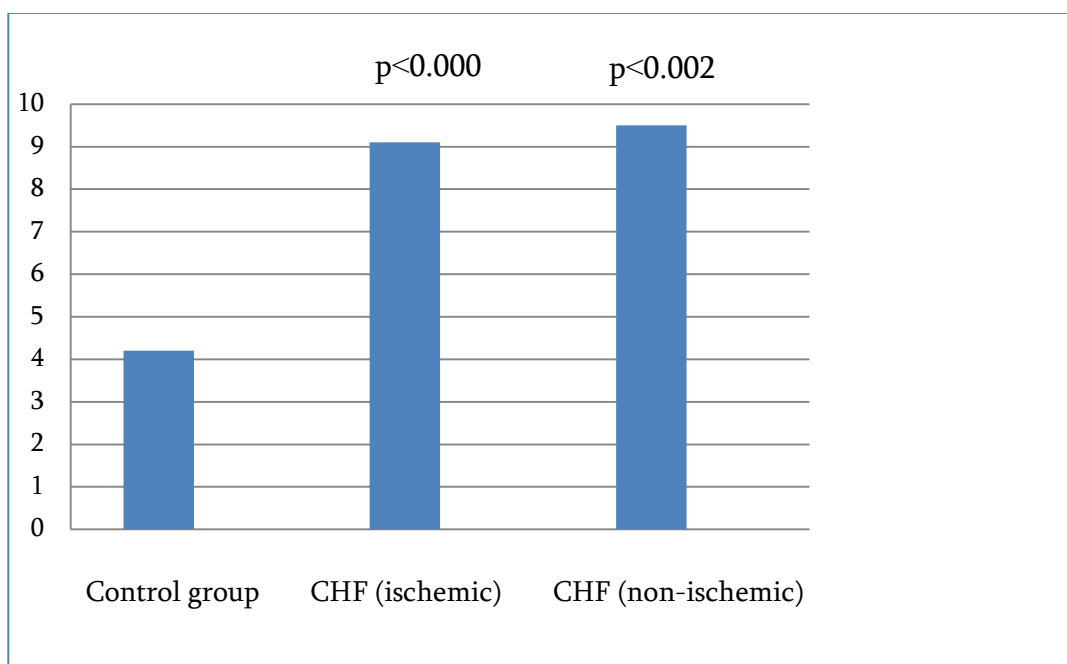
	Ischemic n=34	Non-ischemic
age (year)	69.7 ± 9.6 *	58.9 ± 14.5
gender (female/male)	10/24	13/21
CHF functional class (NYHA) II/III/IV	9/20/5	10/17/7
Diabetes mellitus (%)	44.1%	14.7%

Arterial hypertension (%)	64.7%	50%
BMI (Kg/m ²)	28.2±5.1	30.8±10.9
LVDD (cm)	5.8±0.8	5.9± 1.1
RVDD (cm)	3.7±0.6	3.9±0.4
LA (cm)	4.5±0.5	4.3±0.6
RA (cm)	3.9±0.7	3.8±0.8
IVS (cm)	1.15±0.15	1.28±0.3
PW (cm)	1.08±0.13	1.25±0.3
LVEF (%)	34.8±8.6	35.1±11.3
MPO (ng/ml)	9.1±4.9	9.5±8.6
hs-CRP (mg/dl)	13.3±18.4	11.5±15.5
Leukocyte x10 ⁹ /l	7±1.6	7.8±2.4 *

*p<0.05.

It is important that MPO level in CHF patients of ischemic aetiology (M ± SD 9.1 ± 4.9 ng / ml), as well as in non-ischemic aetiology (M ± SD 9.5 ± 8.6 ng / ml) is higher than in control group (M ± SD 4.2 ± 2 ng / ml) (p<0.000 and p< 0.002), which is also shown on Figure № 2.

Figure №2. Level of MPO in control group and CHF group of ischemic/non-ischemic aetiology



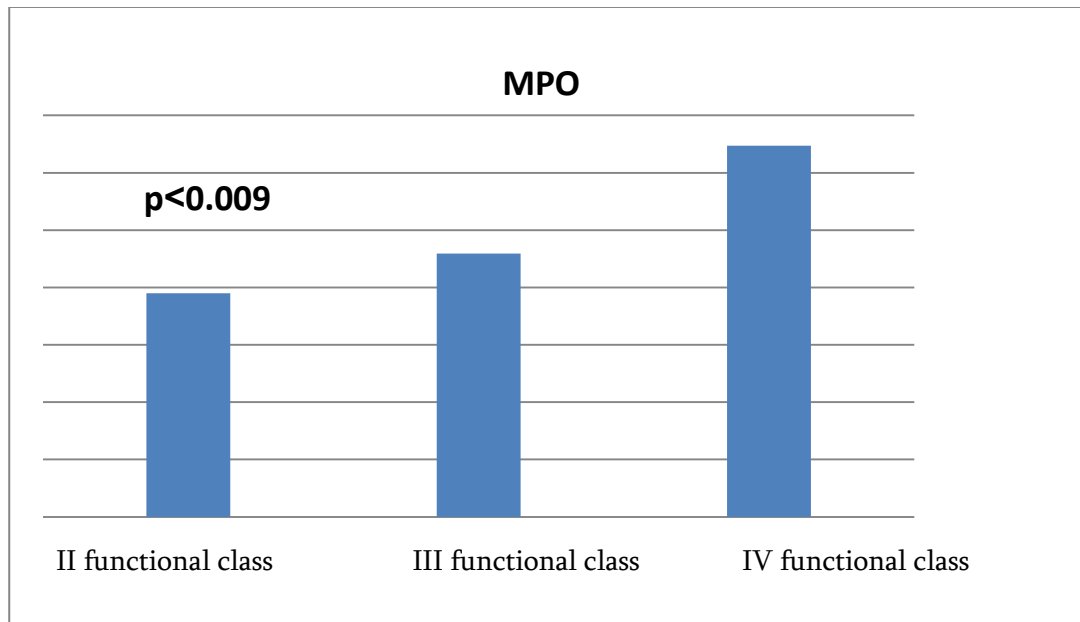
Reviewing the study group depending of HF functional class (II / III / IV - 19/37/12) showed that among groups in the condition of equal distribution of age and comorbidities, statistically were decreased the level of low density lipoprotein ($p<0.024$) in IV functional class ($M \pm SD 90.4 \pm 34.2$ mg / dl) compared to II functional class ($M \pm SD 126.3 \pm 43.3$ mg / dl).

Table №4. Demographic data of patients and clinical-laboratory characteristics according to HF functional class

	Total group (n=68)	II functional class (n=19)	III functional class (n=37)	IV functional class (n=12)
age (year)	64.3 ± 13.4	64.5±16.5	64.6±13.3	63±7.8
gender (female/male)	23/45	9/10	12/25	2/10
Arterial hypertension (%)	81.3%	86.7%	87%	60%
Smoking (%)	18.8%	23.5%	17.4%	12,5%
Ischemic/ non ischemic	34/ 34	9/10	19/18	6/6
Diabetes mellitus (%)	29.4%	21,1%	32.4%	33.3%
Total protein (g/l)	69.8 ± 7.1	69.4±7.5	69.9±6.7	69.8±7.9
Ambumin (g/l)	39.9 ± 4,5	40.9±4.8	39,6±3.9	38,6±5,6
TC (mg/dl)	172.3± 50	191.7±50.9	168.9±47.4	149.4±48.3
LDL (mg/dl)	109.2 ± 39.4	126.3±43.3 *	105.3±35.6	90.4±34.2 *
HDL (mg/dl)	40.6± 12.7	42.8±14.4	40.9±11.3	35.8±12.9
TG (mg/dl)	115.5± 49.2	113.2±32.3	116.6±62.1	116.2±32.5
MPO (ng/ml)	9.3±7	7.7 ± 4 *	8.9 ± 6,4 *	11.8 ± 7.8 *
hs-CRP (mg/l)	7,6±7,3	13.6 ± 19.1	9.4 ± 12,0	19.3 ± 24.0
Leukocyte x10 ⁹ /l	7.4±2.0	7,3±2.04	7.1±1.98	8.46±2.04
Creatinine (mmol/l)	93.4± 29.7	90.1±26.8	89.4±22,8	111,2±46,2
TLC (cell/mm ³)	1420.7 ± 483.1	1363.3 ± 611.5	1445.2± 402.7	1435.7 ±524.3
LVEF (%)	35 ± 10	44.9±4,7	33.7±7.7	22.8±5.8
QTc (sec)	0.4±0.06	0.41±0.05	0.41±0.04	0.45±0.08
BMI (kg/m ²)	29.4± 8.3	30.3±11.7	29.6±7.0	26.8±4.0

In addition to the "deterioration" of other clinical-laboratory indicators (although statistically nonsignificant changes), the significantly was increased the level of MPO in line of HF functional class (table № 4), which is also shown on figure №3 and table № 5.

Figure № 3. Correlation of HF severity and level of MPO



As it shown on figure №3 the mean value of MPO is statistically low ($p < 0.009$) in patients of II functional class compared to more sever HF functional class (III and IV functional class), namely there is statistically significant difference between II vs III and II vs IV functional classes (table № 5).

Table №5. Variation of MPO between the CHF functional classes

	Mean Difference	95% CI	P-value
HF IV vs II	4.08	(1.44-6.72)	<0.003
HF III vs II	2.99	(0.618-5.36)	<0.014

Based on research tasks, that was shown in materials and methods, after 6 month follow up we investigated our research primary outcome (mortality). The data about patients were collected by telephone follow up, using a special questionnaire. Collection of follow

up information was possible in 79% of cases (68 patient), from which 10 patients died: 8 cases were cardiovascular mortality, 1 case were suicide and 1 death from cancer.

After 6 month follow up depending on disease outcome (cardiovascular mortality/no event) comparison of patients data (table № 6) showed that patients in cardiovascular mortality group according to the functional class were distributed as follows II / III / IV - 1/2/5. Most of them (62.5%) belonged to IV functional class, all of them were male. It is important that in this group (cardiovascular mortality) there were only 1 case from II functional class with prolonged QTc interval (QTc-0.5 sec).

Table №6. Baseline clinical characteristics depending on cardiovascular event

Value	Total group n=68	CV mortality n=8	No event n=58	P
age (year)	64.3±13.4	63.5±11	64,2±14,3	p< 0.893
male	45	8	35	
CHF II/III/IV	19/37/12	1/2/5	18/34/6	
MPO (ng/ml)	9.3±7	14.8±10.5	7,9±5.5	p<0,007 *
Hs-CRP (mg/dl)	12.4±16.9	32.7±29.1	9,8±12,8	p< 0.001*
Leukocyte x 10 ⁹ /l	7.4±2.0	8.4±1.6	7,3±2,2	p< 0.185
LVEF (%)	35±10	32±15	36,1±9,0	p< 0.488
LVDD (cm)	5.8±0.9	6±1.3	5,6±0.79	p <0.313
RVDD (cm)	3.8±0.5	4.2±0.4	3,6±0.4	p<0.005 *
LA (cm)	4.4±0.5	4.6±0.8	4.4±0.5	p< 0.582
RA (cm)	3.8±0.7	4.4±0.8	3.7±0.7	p<0.042 *
IVS (cm)	1.2±0.2	1.4±0.4	1.2±0.2	p< 0.211
PW (cm)	1.14±0.2	1.36±0.3	1.1±0.1	p< 0.112
TC (mg/dl)	165.9±50.9	133.5±40.1	177.8±44.8	p< 0.012 *
LDL (mg/dl)	104.6±39.8	83.3±33.0	112.6±36.2	p< 0.039 *
HDL (mg/dl)	38.9±13.2	28.2±14.7	42.6±12.1	p< 0.004 *
TG (mg/dl)	112.5±46.2	110.2±17.9	113.5±36.4	p< 0.801
AI	3.9±3.7	6.5±7.3	3.3±1.2	p< 0.253
AIP	0.45±0.23	0.69±0.39	0.4±0.16	p< 0.088

Albumin (g/l)	38.8±4.8	33.6±1.7	41.3±3.9	p< 0.000 *
Total protein (g/l)	68.6±7.5	62.2±4.3	71.8±6.7	p< 0.000 *
TLC (cell/mm ³)	1420.7±483.1	1134.3±286.9	1403.3±474.6	p< 0.131
BMI (kg/m ²)	29.8± 9.9	33.2 ± 20.2	28.8±5.7	p< 0.619

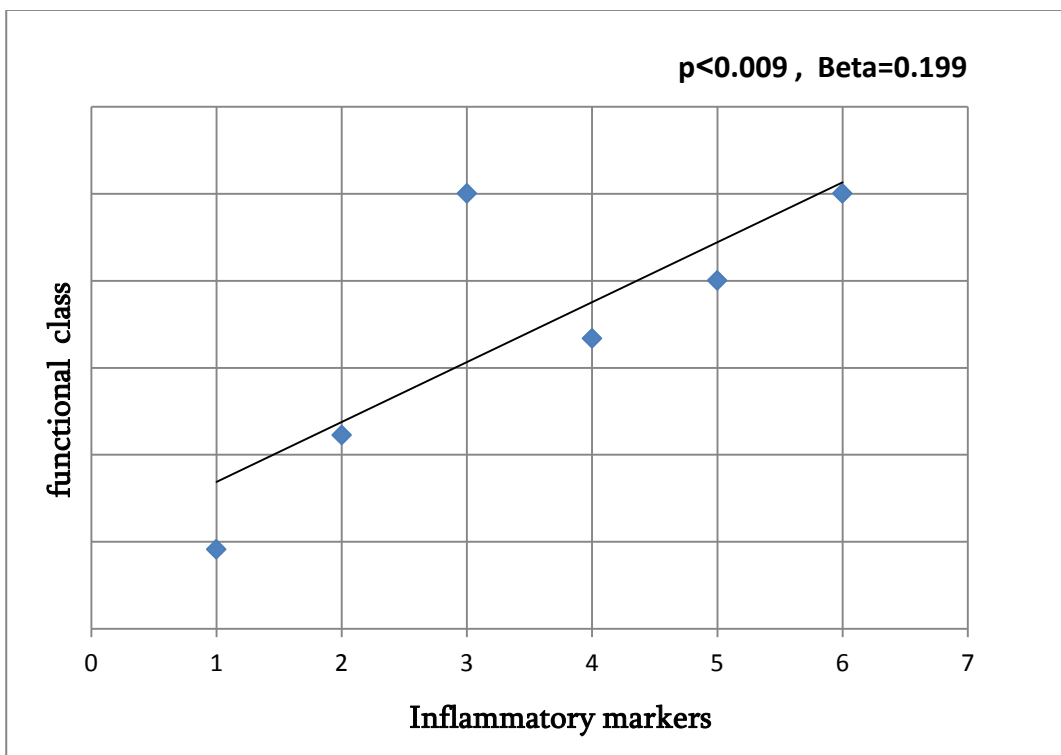
As it shown in the table in cardiovascular mortality group the levels of total protein (p<0.000), albumin (p<0.000), total cholesterol (p<0.012), low density lipoprotein (p<0.039) and high density lipoprotein (p<0.004) cholesterol were statistically decreased compared to no-event group. In the same group the inflammatory markers, such as MPO and hs-CRP, are statistically increased. The presence of statistically differences depending on echocardiographic data of cardiac remodeling between the groups is also important. Accordingly, in the cardiovascular mortality group (in the next 6 months), compared to other patients group, the level of inflammation-oxidative stress markers, such as MPO and hs-CRP, is high and is more pronounced the changes of the heart (right heart).

Thus, the level of MPO is high in ischemic, as well as in non-ischemic HF patients; Its level increases in line of the functional class severity and is statistically higher in cardiovascular mortality group in the next 6 months.

2. MPO, markers of inflammation-oxidative stress in chronic heart failure patients: correlation with severity of functional class and outcome

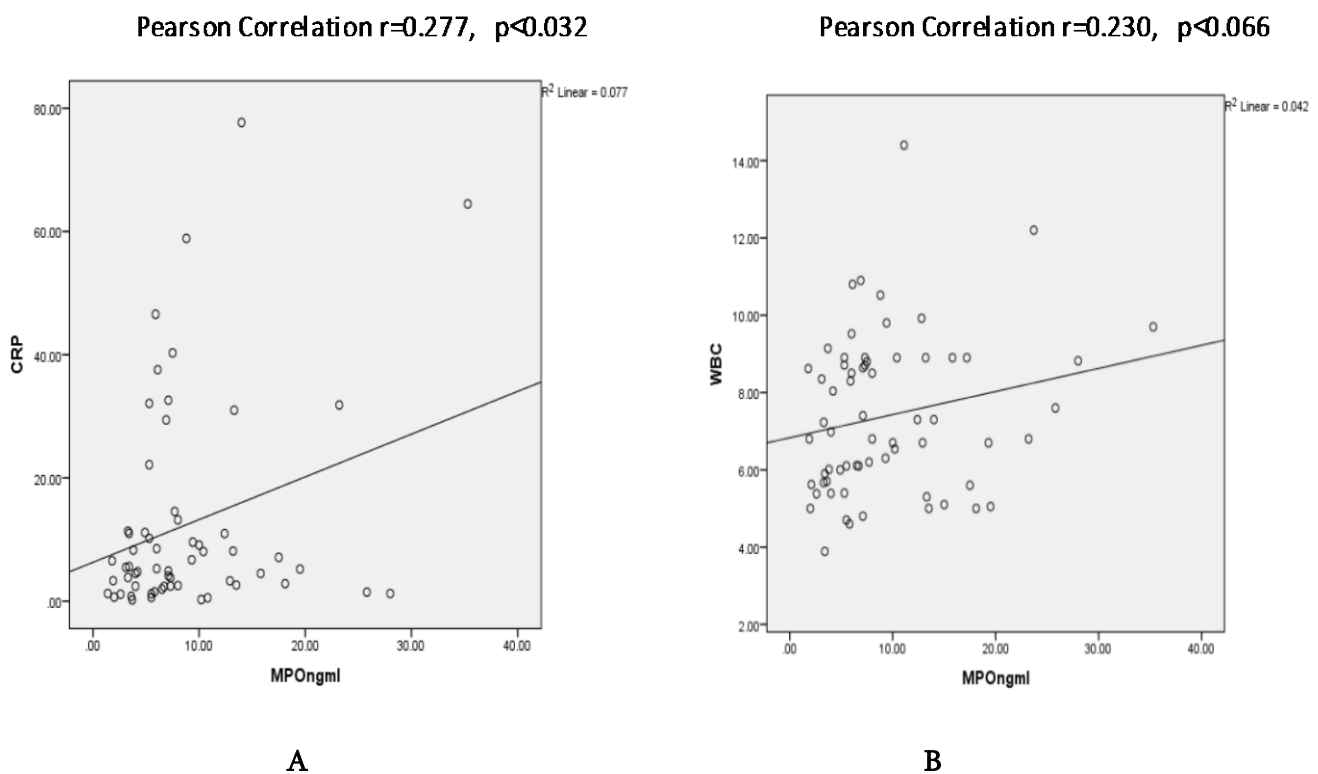
Detailed analysis of MPO and inflammatory-oxidative stress markers in the context of functional class severity and disease outcome shows the existence of such relation (with inflammation and functional class severity/outcome). Specifically, relation of increased level of leukocytes and hs-CRP with HF severity exists only in relation with MPO (unification in one factor), which is shown on figure № 4.

Figure №4. Correlation of inflammatory biomarkers and CHF functional classes



In addition, from studied inflammatory biomarkers (leukocyte, hs-CRP, MPO) only MPO reveals an independent correlation with HF severity (see figure № 3 and table №5). It is also important that in CHF patients MPO correlates with hs-CRP (figure №5 - A) and its level does not correlate with the number of leukocytes (figure №5-B).

Figure №5. Correlation of inflammatory biomarkers in CHF patients



The assessment of the biomarker (MPO) with other parameters in patients with CHF has been evaluated by using Pearson correlation. Correlation (negative) was found with laboratory data such as high density lipoprotein cholesterol ($p<0.002$), albumin ($p<0.016$) and total protein ($p<0.042$). Such correlation was not found with other indicators of lipid panel and biochemical (studied) markers.

For assessment of nutritional status, a total group has been divided into three subgroups [Instant Nutritional Assessment (INA), Seltzer HM]. 36.7% of cases (25 patients) belonged to preserved nutritional status group (namely the total lymphocyte count >1500 cells / mm^3 and albumin >3.5 g / l) and thus was defined as the normal. The distribution of patients in the malnutrition subgroups is given in table № 7.

Table №7. The level of myeloperoxidase and number of mortality cases in different subgroups of malnutrition

	TLC (cell/mm ³)	Albumin (g/l)	n	MPO ng/ml (M±SD)	mortality n
I subgroup	< 1500	> 35	30	7.5±4.8 *	1
II subgroup	< 1500	< 35	8	9.4±3.14 *	4
III subgroup	> 1500	< 35	5	12.6±6.0	2

Table № 7 shows that 63.2% from studied CHF patients (43 patients) belong to the malnutrition group of various severity, namely 69.8% from I subgroup, 18.6% - II subgroup, 11.6% - III subgroup. At the same time it was found that according to the mean MPO level there is statistically significant difference between the I and II malnutrition subgroups (II vs I $p < 0.008$). As shown in table (Table № 7), the number of mortality in this group is the highest (50%).

In patients where the level of albumin is lower, but immune status is more or less preserved (defined by the total lymphocyte count) (III subgroup), MPO correlates with albumin ($p < 0.012$), as well as in the total group. There is no correlation, moreover, new correlation between MPO and immune status is found (II subgroup) ($p < 0.01$). There is a negative correlation between the data. (Table № 8)

Table №8. Correlatin of MPO and nutritional parameter (by INA)

		Pearson's r	P value
II subgroup	MPO vs TLC	-0.465	0.01
III subgroup	MPO vs Albumin	-0.698	0.012

The mortality rate is high in the condition of nutritional deficiency (7 cases against 1) (table №7). It should be noted that in this normal one case (with preserved nutritional status), the MPO level was 25.8 ng /ml.

For further analysis the group of patients involved in the study was divided into 4 subgroups according to the total lymphocyte count. Distribution of data among the above mentioned subgroups is given in table № 9.

Table №9. Distribution of inflammatory-oxidative stress markers among the subgroups of total lymphocyte count

	Normal >1800 N=13	Mild 1200-1800 N=31	Moderate 800-1199 N=18	Sever <800 N=6
MPO (ng/ml)	9.96±7.8	8.7±6	9.1±7.8	8.7±6.5
hs-CRP (mg/dl)	12±19.7	11.1±16.9	16.2±18.5	6.8±3.5
Leukocyte x10 ⁹ /l	8.8±2.5 *	6.9±1.5 *	6.9±1.9	7±1.95
LVEF (%)	32.5±12.1	35.4±8.715	33.4±8.8	41.8±10.8
BMI (kg/m ²)	27.7±3.7	29.6±6.7	30.9±12.7	30.2±6.7
Albumin (g/l)	40.4±3.4	40.4±4.2	38.7±4.5	39.1±6.8
Total protein (g/l)	71.6±6.3	70.4±5.9	67.4±7.9	70.2±10.1
TC (mg/dl)	200.3±57.6 *	185.0±47.1	149.3±39 *	151.8±48
LDL (mg/dl)	132.6±52.3	117.6±38.1	96.6±29.9	84.3±28.5
HDL (mg/dl)	39.0±6.6	42.1±10.6	36.6±12.8	49.4±23.1
TG (mg/dl)	158.2±95.2 *	120.5±34.2	97±20.8 *	90.3±25.6 *
AI	4.3±1.8	3.4±0.95	4.7±5.4	2.2±0.7
Mortality	0	3	4	1

*p<0.05

After assessment of CHF outcome (death), 50% (4) of cases were found in moderate immune deficiency subgroup, where the deterioration of the immune status was statistically correlated with decreased level of total cholesterol and triglycerides (TC p<0.041, TG - p<0.013). High density lipoprotein, as well as albumin and total protein levels were decreased, the mean values of hs-CRP and MPO were elevated, but the difference between the groups was not found. Compared to a normal immune status group, the level of leukocytes decreased in mild immune deficiency group. The above

mentioned is just a description of the studied data (in relation with nutritional status and / or inflammatory indicators). One important outcome from the table №9 is the following: In studied CHF patients in some degree the poor outcome (mortality) is associated with the immune deficiency for the next six months.

The main group was also divided by the CONUT classification (Controlling Nutritional Status). By this classification studied group was divided into 4 subgroups. None of the patients got into the subgroup of severe malnutrition (9-12 points). 11.8% of patients (8 cases) were assessed as moderate malnourished (5-8 points). Most of them were male. In mild malnutrition subgroup was 45.6% of cases. From 8 cases of mortality, 3 were from mild and 5 were from moderate malnutrition subgroup. None of the mortality cases were in normal nutritional status group. Basic nutritional and echocardiographic parameters, which were also discussed within these subgroups, are given in table №10.

Table №10. Statistically different indicators in the subgroups of preserved nutrition status and malnutrition by CONUT

	Comut 0-1 n=29 normal	Conut 2-4 n=31 Mild	Conut ≥5 n=8 Moderate
age (year)	64±13.5	65.2±14.5	64.8±9.3
male	17	21	7
NYHA II/III/IV	9/ 16 / 4	8/ 18 / 5	2 / 3 / 3
BMI (kg/m ²)	29.2±5.4	28.3±6.7	35.3±18.3
MPO (ng/ml)	8.5±6.1	8.8±6.3	13.1±10.1
Hs-CRP (mg/dl)	11.6±15.9 *	9±10.9 *	32.3±30.8 *
Leukocyte x10 ⁹ /l	7.6±2.3	6.8±1.6	8.2±1.7
LVEF (%)	35.9±10	34.9±9.9	34.1±10.9
LA (cm)	4.3±0.4	4.4±0.6	4.6±0.6
RA (cm)	3.5±0.6 *	4.1±0.8 *	4.1±0.6
LVDD (cm)	5.9±0.8	5.7±0.9	5.8±1.15

RVDD (cm)	3.6±0.4	3.9±0.5	4±0.6
IVC (cm)	1.22±0.14	1.17±0.3	1.2±0.19
PW (cm)	1.14±0.14	1.11±0.25	1.2±0.3
TC (mg/dl)	209.9±42.4 *	152.4±30.4 *	117.7±40.1*
LDL (mg/dl)	137.8±37.1 *	92.8±23.4 *	74.6±36.9 *
HDL (mg/dl)	45.3±10.3 *	40.1±11.8 *	25.9±13.9 *
TG (mg/dl)	139.9±65.2 *	97.8±22.2 *	101.4±24.2
Albumin (g/l)	41.3±4 *	40.3±3 *	32.9±1.1 *
TLC (cell/mm ³)	1788±388.5 *	1170.2±342 *	995±247.6 *
Mortality	0	3	5

In these subgroups the inflammatory markers were elevated, but significance was observed in case of hs-CRP (III vs I $p < 0.015$, III vs II $p < 0.005$), the level of albumin was significantly decreased (III vs I $p < 0.000$, III vs II $p < 0.000$), as well as the level of total cholesterol (II vs I $p < 0.000$, III vs I $p < 0.000$, III vs II $p < 0.057$), LDL cholesterol (II vs I $p < 0.000$, III vs I $p < 0.000$), HDL cholesterol (III vs I $p < 0.001$, III vs II $p < 0.013$), TG (II vs I $p < 0.003$), TLC (II vs I $p < 0.000$, III vs I $p < 0.000$), the size of right atria significantly increased in mild malnutrition group compared to the normal group ($p < 0.035$).

In the group of patients with CHF the cases of malnutrition is high (63.2% malnutrition of various severity), that is also associated with the cases of mortality (in the next 6 months) in this group of patients. MPO correlates with some markers of inflammation-oxidative stress and malnutrition, and independently correlates with HF severity.

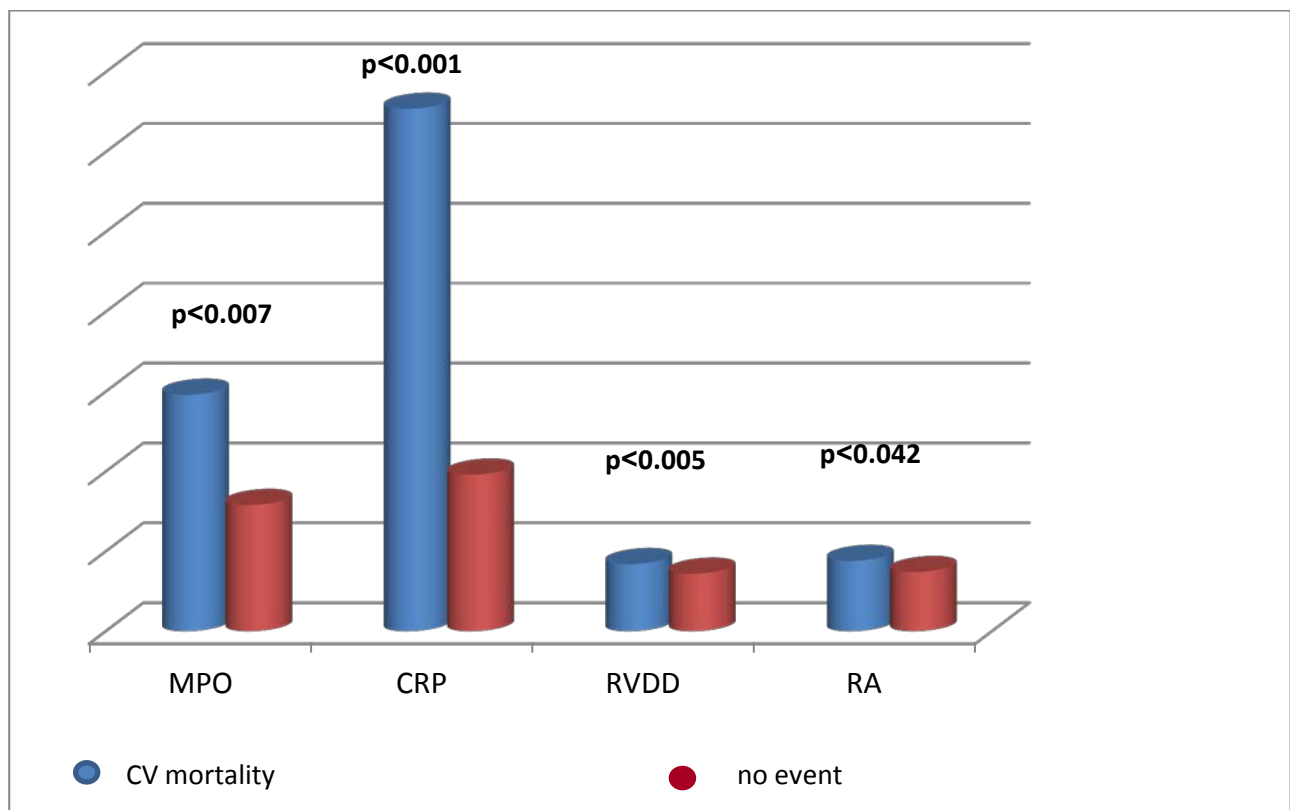
3. MPO, markers of cardiac remodeling in chronic heart failure patients: correlation with severity of functional class and outcome

Echocardiographic data and their correlation with myeloperoxidase, the marker of inflammation-oxidative stress was studied in total group of CHF patients. The detailed assessment of echocardiographic data in studied population showed their normal characteristics as well as the deviation from the normal values.

As mentioned above, after 6 months from hospitalization the disease outcomes were assessed.

A statistically significant difference was found in the case of RVDD ($p < 0.005$) and RA ($p < 0.042$), that was significantly increased in the CV mortality group. (table № 6, figure № 6).

Figure №6. Echocardiographic data and inflammatory markers, that are in correlation with the CHF outcome (mortality) for the next 6 month



Based on above mentioned data after detailed assessment of the right chambers of the heart, the patients general characteristics were distributed in RVDD quartiles (table №

11), where the data of left ventricular ejection fraction and the level of leukocytes were varying significantly (leukocytes were increased - IV vs I $p<0.037$, IV vs III $p<0.025$, ejection fraction was decreased - IV vs I, IV vs II $p<0.002$). Other differences have not been observed between these quartiles, but the above mentioned results clearly indicate that increased RVDD after 6 months is related to the outcome (mortality) in subgroup of $RVDD>4.2$ cm with increased inflammatory markers and cardiac structural and functional disorders.

Table №11. Division of total group depending on RVDD quartiles

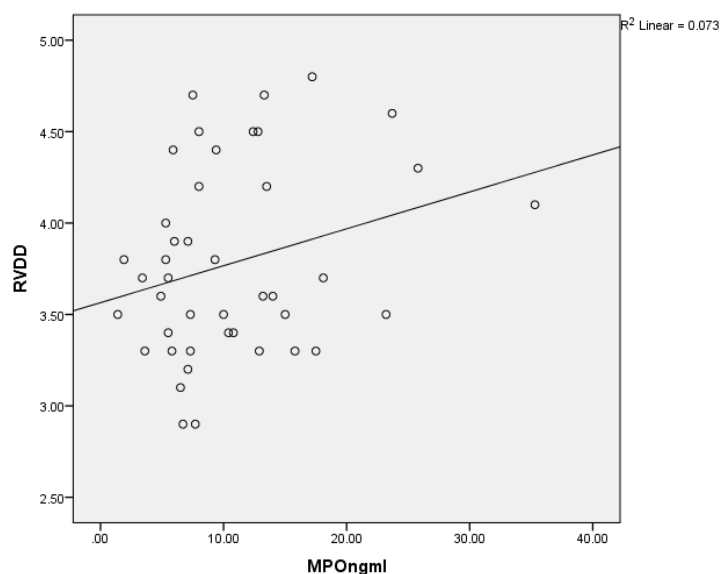
	< 3.37	3.37-3.64	3.65-4.2	>4.2
MPO (ng/ml)	9.1±4.6	10.5±5.9	9.89±9.14	13.7±7.2
CRP (mg/dl)	4.3±4	15.27±23.7	11.65±17.6	21.9±17.3
leukocyte x10 ⁹ /l	6.6±1.4 *	7.0±1.6	6.6±1.6 *	8.7±1.8 *
EF (%)	41.8±5.7 *	41.36±6.12 *	35±6.9	29.4±11.5 *
LVDD (cm)	5.6±0.6	5.86±0.7	5.6±0.9	6.4±1.1
LA (cm)	4.2±0.4	4.2±0.6	4.49±0.4	4.7±0.7
RA (cm)	3.2±0.4	3.38±0.28	4.2±0.35	4.8±0.4
IVC (cm)	1.18±0.15	1.15±0.2	1.19±0.2	1.3±0.4
PW (cm)	1.05±0.11	1.12±0.15	1.18±0.2	1.2±0.3
mortality	0	1	2	5

* $p<0.05$

It is important that the MPO variation between the groups of RVDD was not significant, which is also confirmed by the absence of correlation between MPO and RVDD in the total group of patients (Pearson's Correction), (figure № 7). Consequently, for assessment of CHF patients these two marker, MPO and RVDD, needs to be reviewed independently.

Figure №7. Correlation of MPO and Right ventricular diastolic diameter

Pearson Correlation $r=0.269$, $p<0.081$



Based on the results in total group was identified significant correlation between increased MPO level and decreased left ventricular ejection fraction (Beta -0.79, $t=8.295$, $p<0.000$). It is also important that this important integral marker (EF%) of the functional capacity of the heart in studied patients was not in relation with the outcome of disease for the next 6 months. In spite of this it was necessary to analyze of data according to the quartiles of left ventricular ejection fraction, that is given in table № 12. In patients group reduced ejection fraction (<26%) was significantly correlated with increased RVDD. In addition, it is important that 3 cases of mortality (from 8 cases) have been observed in patients with preserved ejection fraction (EF > 42).

Table №12. Division of total group depending on quartiles of left ventricular ejection fraction

	EF <26	EF 26-35	EF 36-42	EF > 42
Age (year)	58.7±10.7	68.8±11.9	61.7±16.2	69±11
MPO ng/ml	8±6.4	9.6±6.5	8.2±5.6	11.9±9.1
CRP mg/dl	12.8±14.3	14.1±22.6	7.8±7.3	16.3±21.6
leukocytex10 ⁹ /l	8±1.8	7.1±2.6	6.9±1.4	7.57±2

RVDD (cm)	4.45±0.2*	4.06±0.5	3.4±0.3	3.5±0.4*
LVDD (cm)	6.8±0.8	6.1±0.8	5.7±0.7	5±0.7
LA (cm)	5.1±0.4	4.5±0.5	4.4±0.5	4±0.3
RV (cm)	4.8±0.7	4.1±0.6	3.6±0.4	3.4±0.6
PW (cm)	1.18±0.13	1.11±0.14	1±0.16	1.27±0.3
IVS (cm)	1.2±0.14	1.16±0.16	1.16±0.19	1.3±0.4
Mortality	4	1	0	3

*p<0.05

It is important that the mean MPO level in all groups is higher than the median (7.1 ng / ml). Consequently, It was important for us to analyse the data among MPO quartile groups (table № 13), which shows that the increased MPO level correlates with mortality, particularly there is a more cases of mortality in groups with MPO >7.1 ng / ml (median) (group of III and IV quartiles).

One case of mortality in second quartile might be related to the prolonged QTc interval (MPO-5.3 ng / ml, QTc-0.5 sec). The other marker of inflammation hs-CRP increased in line of MPO quartiles, but correlation was not found. The mean value of leukocytes was also increased, which was significantly higher in III quartile compared to I quartile (p< 0.023).

Table №13. Distribution of demographic, inflammatory markers and echocardiographic data among the groups of MPO quartiles in CHF patients

	Total group	I quartile n=17	II quartile n=18	III quartile n=16	IV quartile n=17
MPO ng/ml	9.3±7	≤4.3	>4.3-7.1	>7.1-12.875	>12.875
Age (year)	64.3±13.4	64±11	65.1±15.6	63.4±14.8	65±12.9
gender(female/male)	23/45	7/10	6/12	6/10	4/13
CHF II/III/IV	19/37/12	2 /12/3	9/8/1	5/ 6/5	3/11/3
IHD (%)	50%	17.6	26.5	29.4	26.5
Diabetes mellitus (%)	25.3%	35%	25%	25%	15%

Arterial hypertension (%)	49.4%	30.8%	33.3%	15.4%	20.5%
hs-CRP mg/l	12.4±16.9	4.4±3.5	14.8±15.1	13±16.6	18.6±25.6
Leukocyte x10 ⁹ /l	7.4±2.0	6.5±1.5	7.4±2.1	8.6±2.1 *	7.3±2.1
LVEF (%)	35±10	33.3±7.4	36.9±10.1	33.1±11.1	36.2±11.1
LVDD (cm)	5.8±0.9	6.1±1	5.5±0.9	6.2±0.8	5.7±0.8
RVDD (cm)	3.8±0.5	3.6±0.2	3.6±0.4	3.8±0.6	3.8±0.5
LA (cm)	4.4±0.5	4.1±0.5	4.3±0.4	4.6±0.6	4.4±0.6
RA (cm)	3.8±0.7	3.4±0.7	3.7±0.7	4.1±1	3.8±0.5
IVS (cm)	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.1	1.3±0.4
PW (cm)	1.14±0.2	1.1±0.2	1.2±0.2	1.1±0.1	1.2±0.3
Mortality	8	0	1	4	3

*p<0.05

Further analysis of data showed that groups were not different from each other by ejection fraction and other echocardiographic data, however it is natural that their value was deviated from the normal range. It is important that in low MPO quartile group (MPO ≤ 4.3 ng/ml), the mortality cases were not found after 6 month follow up, even though there were the patients with severe functional class (88% of cases - III, IV functional class). This fact indicates the importance of determining the marker (MPO) for assessing the severity of CHF patients.

Review the study results

According to our study, the MPO level was statistically different from the control group, its level was correlated with the severity of CHF, which means that the more severe the CHF, the higher the level of MPO can be expected. These data basically agree with other researchers. According to our data, the high level of MPO is related the outcome of CHF (mortality) after 6 months follow up. This data agrees with the studies of Tang et al, which showed the prognostic role of MPO in ambulatory patients (follow up 33±16 month). According to our data, elevation of MPO correlates with the reduction of the left ventricular ejection fraction, while the latter is not related to the outcome, such a relationship has been observed with data of RVDD and RA. This data partly agrees with the data of other researchers where the correlation of MPO with more restrictive diastolic dysfunction and right ventricular systolic dysfunction, may provide prognostic value in predicting long term clinical outcome in the opinion of the authors. In that study, left ventricular ejection fraction and LV end-diastolic dimension (LVEDD) were not different between MPO tertiles. Our data partially agrees with this data, particularly with an MPO higher than 7.1 ng/ml which was associated with mortality after 6-month follow-up. No difference between MPO and LV diastolic function was found in our study. It might be taken into consideration that in our study cohort there were both patients with reduced and preserved ejection fraction while in the study by Tang et al, there were patients with reduced ejection fraction.

In our study RVDD were independently correlated to mortality. The same data were found by other researchers, where RVDD ≥ 42 mm had a significant association with increased risk of sudden cardiac death. V.Melenovsky et al. showed that RV dysfunction was the strongest predictor of death in HFpEF with RV dilatation, PH severity, comorbidities and disorders in left heart structure and function. Generally, elevation of MPO, as a marker, is associated to HF severity, that means the more severe the class of HF, the higher level of MPO is expected. The distribution of patients depending on elevated MPO level shows that the marker doesn't determine degree of HF functional

class. Patients with different severity may be distributed in any of the MPO quartile groups, that shows the additional value of MPO for the assessment of severity and outcome of patients.

Current research shows a direct correlation of MPO to the high risk of mortality. Our study also shares this opinion, where MPO significantly are elevated in mortality group $p < 0,007$, as the level of hs-CRP $p < 0.001$. Certain level of MPO (>7.1 ng/ml) in studied patients represents the point for identification of patients with worse outcome (mortality). Other researchers published the same results, where both markers independently predicted clinical events, but between them a correlation was not found. The reason for this may be that a different source is responsible for these two markers. MPO is derived from leukocytes and is related to a leukocyte-mediated inflammatory process. Hs-CRP originates from the liver. It is produced as an acute-phase reactant reflecting a global inflammatory response. Correlation of MPO and hs-CRP with outcome of disease, correlation of leukocyte-mediated inflammation (the source of MPO) with disease severity, may describe a different way of disease progression.

Division of the total group by EF quartiles shows, that there is a high MPO level in all quartiles (more than MPO median 7.1 ng/ml). It is important that more cases of mortality are found in high MPO, low EF and increased RVDD groups. It is also important that mortality cases are found in the group with preserved ejection fraction ($EF > 42$) and taken together these data demonstrate the prognostic importance of MPO in these patients. Additionally, the prognostic value of MPO is the identification of patients, where the RVDD is not increased by afterload and represents RV structural/functional disorders caused independently of other mechanisms which is the cause of overload. Based on our findings MPO level >7.1 ng/ml and increased RVDD have independent importance in HF patients for prognosing the outcome.

Anker et al demonstrated that left ventricular systolic function was similar in HF patients who were either cachectic or noncachectic. M.Valentova et al further

revealed that cardiac cachexia was associated with right ventricular dysfunction, resulting in consequent intestinal congestion, rather than left ventricular dysfunction. In our study we found significant difference of right heart size among nutritional groups by CONUT.

The relationship between nutritional status, particularly malnutrition, and prognosis of patients with cardiovascular disease has garnered increasing research interest. It is important to appreciate that, even though cachexia traditionally relates to weight loss, there is no clear-cut separation between malnutrition and cachexia in CHF patients, especially since inflammation, oxidative stress or other conditions may lead to both in CHF patients. Furthermore, even among CHF patients who fall into an overweight or obese category by their body mass index, evidence of malnutrition, such as hypoalbuminemia, may still be present. Hence, a cross-sectional body size measure may be misleading. The same data were found in our study, where despite elevation of BMI in 60% of moderate-severe malnourished patients the level of albumin were decreased, as well as other biochemical markers of malnutrition. In the study of A.Cabassi et al. a reduced level of albumin and prealbumin in the advanced HF patients suggested a poorer nutritional status. Oreopoulos et al. showed a higher mortality among patients with low BMI and weight loss in CHF patients that might be due to low protein and energy intake, malnutrition and cardiac cachexia. Our data showed a significance of hypoalbuminemia in disease outcome, though its negative correlation with the level of MPO. The level of total cholesterol and other lipids were examined as an indicator of the patient's energetic reserves. Depending on our results from a lipid profile, myeloperoxidase correlates with a decreased level of high density lipoprotein cholesterol, that also agrees with other research and the biochemical basis of this "relationship" may confirm the role of MPO in oxidative modification of HDL in vivo. Undernutrition induces immunological changes, such as a drop in total lymphocyte count, which increases the frequency and severity of infection. Total

lymphocyte count has been suggested as a useful indicator of the nutritional status and outcomes as the level of BMI. According to our data, total group correlation of MPO with total lymphocyte count has not been found, although in the condition of low albumin, a decreased number of lymphocytes are significantly associated with an increased MPO level.

With regard to undernutrition, all parameters of lipids were decreased. Also, there were an active protein loose. In the moderate group of malnutrition (CONUT) there were more cases of mortality. Markers of inflammation were elevated, but significance were found only for CRP.

Depending on our data, after 6 month follow up, mortality cases were found in mild and moderate subgroup scored by CONUT. Clinical characteristics of these groups shows the presence of CHF patients with all levels of severity by NYHA, including, patients with low ejection fraction, increased size of right atrium, low albumin, total protein, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride levels and increased level of hs-CRP. These data shows the importance of these parameters in CHF patients and also shows, that the poor clinical outcome in patients with established CHF may not be addressed only targeting traditional CV risk factors. Malnutrition and inflammation are also predictors of increased mortality in CHF patients, which needs additional (personalized) management of these patients as well as further research for the elaboration of new treatment strategies. Approximately 60% of hospitalized patients were diagnosed with a different (mild to severe) degree of malnutrition based on INA (63.2%), by CONUT (57.4%). In this group of patients (malnutrition) there was a high rate of mortality (by INA, 1vs7 cases) or mortality were found only in the malnutrition group (defined by CONUT), which was accompanied by statistically significant worsening of data of inflammatory markers (MPO, hs-CRP) and right heart echocardiographic markers (RVDD, RA).

Thus, basised on personal and literary data, biomarkers may reflect different pathophysiological processes; Even thought there is such relation between these pathophysiological processes, biomarkers (especially inflammatory biomarkers) may

have different biological and analytical characteristics, and thus assessment of complex condition, such as CHF, its progression, outcome, needs complex assessment. This (the necessity of such a condition) confirms the results of our research: combined assessment of nutritional status, inflammatory markers and data of cardiac remodeling; Naturally the question is what the importance of biomarkers (their determination) in this complex approach.

Among the researchers who study biomarkers, particularly inflammatory biomarkers, there are issues addressed to the modern medical science, if it is possible to use these tests at patient's bed, that we also agree. Despite the relatively small sample size of our and other researches (in terms of outcome), the significant benefit of such studies is the existence of biomarkers commercial compilations and their availability (at the same time, the existing limit values may vary from ours because of using the various collections), that allow additional use of biomarkers to assess risk of disease progress and identification of moderate, transition and / or high risk in some clinical situations of CHF patients, despite existing limitations. It is also important that the "absence" of biomarkers elevation (MPO in our case) may be considered as an assumption of clinical stability of the patient with equal importance or to exclude the opinion about potential clinical worsening. This opinion also supports our data; In CHF patients to predict the outcome study of MPO (for the next 6 months) showed, that there was no cases of mortality in the group of low MPO quartile group.

Conclusions

- The level of myeloperoxidase is high in chronic heart failure patients' blood; its elevation does not depend on aetiology of chronic heart failure and it is not associated with gender, age, arterial hypertension and the presence of diabetes mellitus in this group of patients.
- Increased level of myeloperoxidase is associated with the severity of chronic heart failure functional class and is significantly higher in the group of worse outcome over the next 6 months.
- In chronic heart failure patients, a group of a poor outcome in the following 6 months can be evaluated as malnourished in protein-energy point of view, which is associated with inflammation-oxidative stress and decreased immune status.
- Increased levels of myeloperoxidase in chronic heart failure patients significantly correlate with reduced left ventricular ejection fraction, however, the latter is not associated to the patient's mortality during the next 6 months.
- In chronic heart failure patients from the echocardiographic data of cardiac functional and structural characteristics, the right ventricular diastolic diameter and right atrium is an indicator of the poor outcome.
- Correlation between the elevation of myeloperoxidase level and the diastolic diameter of the right ventricle has not been established. According to our data, for the assessment of severity in terms of outcome, these markers require independent consideration.
- In hospitalized chronic heart failure patients of Georgian population the frequency of malnutrition is high (60%). In this population the frequency of poor outcome (mortality rate during the next 6 months) is high or has been found in the malnutrition group of chronic heart failure patients, that is accompanied by the statistically significant deterioration of systemic inflammation and ultrasound markers of the right heart.

Practical recommendation

1. The study demonstrated the need for constant monitoring of the nutritional status assessment in the Georgian population of chronic heart failure patients (both in hospitalized and outpatient).
2. Study has shown that for such monitoring cost effective calculators are available (eg.CONUT), of which routine use will improve the management of chronic heart failure protocols. Together with other studies, the results of our research indicate that use of nutritional indexes (INA, especially CONUT) is better than use of individual markers (albumin, total cholesterol, total lymphocyte count and body mass index), which are routinely measured, only require the calculation and interpretation of the existing data.
3. Association of malnutrition with the right heart volume overload (more often than the left ventricular systolic dysfunction) needs (requires) for additional echocardiographical control in chronic heart failure malnourished patients. According to our research, this group is associated with the risk of worse outcome; This is also important for controlling of chronic heart failure patients, because these hemodynamic changes are followed by neurohormonal responses involving gastrointestinal, hepatic functions, anorexia, negative energy balance, system inflammation / catabolism, which reduces muscle mass and physical activity in these patients.
4. The modern physician needs to know the above as well as for his own professional growth; We mean the medical scientific researches, when scientists are trying to "import" an alternative approaches in the management of chronic heart failure through the physical rehabilitation in chronic heart failure and reduction of catabolic conditions.

The list of the dissertation related publications

1. T. Avaliani, S. Tabagari, T. Talakvadze. „Assessment of myeloperoxidase levels in various severity congestive heart failure patient groups“. 11th International Medical Postgraduate Conference. Prague. Hradec Kralove. 2014, p.12–14.
2. T. Avaliani, S.Tabagari, T. Talakvadze. “Prognostic value of plasma myeloperoxidase in Chronic Heart Failure patients”. SYSSA Conference. Tbilisi. Georgia. 2015, p.20-24.
3. T. Avaliani. “ Myeloperoxidase in chronic heart failure patients”. 3rd Scientific Conference. “The role of innovations and modern technologies in the development of medical practice”. National Center of Surgery. 2017. p.28-29
4. T. Avaliani, T. Talakvadze, S. Tabagari. “Prognostic value Plasma Myeloperoxidase Level’s and Echocardiographic Determinants in Chronic Heart Failure Patients”. Georgian medical news. March, vol. №3, 2019, p.55-60.
5. T. Avaliani, T. Talakvadze, S. Tabagari. “Influence of Nutritional State on Outcome in Patients with Chronic Heart Failure”. Georgian medical news. March, vol.№3, 2019, p.61-65.