

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА по ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА БОЛНИЦА”
КЛИНИКА по КАРДИОЛОГИЯ

Д-Р МОНИКА ИВАНОВА ШУМКОВА

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на научно-образователна степен „доктор”

ИСХЕМИЧНА и НЕИСХЕМИЧНА ФОРМА на
ДИЛАТАТИВНА КАРДИОМИОПАТИЯ – СРАВНЕНИЕ на
ПОКАЗАТЕЛИТЕ за ПРОГНОСТИЧНА ОЦЕНКА

Научни ръководители: Проф. д-р Добрин Йотков Василев, д.м.

Доц. д-р Кирил Карамфилов Карамфилов, д.м.

Докторска програма „Кардиология”

София 2021

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

На български език:

ЛК – лява камера

ФИ – фракция на изтласкване

СН – сърдечна недостатъчност

ДКМП – дилатативна кардиомиопатия

НИДКМП – неисхемична дилатативна кардиомиопатия

ИДКМП – исхемична дилатативна кардиомиопатия

МИ – миокарден инфаркт

ИБС – исхемична болест на сърцето

КАБ – коронарна артериална болест

ЛВГ – лява вентрикулография

ЗД – захарен диабет

САН – систолно артериално налягане

ПМ – предсърдно мъждене

МР – митрална регургитация

ТДР – теледиастолен размер

ТСР – телесистолен размер

ДК – дясна камера

ДП – дясно предсърдие

ЗСЛК - задна стена на ЛК

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

ЛПХБ – ляв преден хемиблок

ЛББ – ляв бедрен блок

ДББ – десен бедрен блок

ЕКС - електрокардиостимулатор

ДОАК – директни орални антикоагуланти

На латиница:

hs-TnT – високочувствителен тропонин Т

NT-pro-BNP - N терминален фрагмент на В-тип натриуретичен пептид

RWT – относителна дебелина на ЛК стена

GLS – глобален лонгитудинален стрейн

EROA – площ на ефективния регургитационен отвор

PCWP - pulmonary capillary wedge pressure
CRT - сърдечна ресинхронизираща терапия
ICD - имплантируем кардиовертер дефибрилатор
CCS - Canadian Cardiovascular Society
NYHA - New York Heart Association
MAP – средно артериално налягане
PP – пулсово налягане
DP – диастолично налягане
LVEDD – краен диастолически диаметър на ЛК
IVSd – дебелина на междукамерния септум
PWd – дебелина на задна стена на ЛК
PLAX – парастернален срез по дългата ос
GFR – скорост на гломерулната филтрация
ARNI - ангиотензин рецепторен неприлизинов инхибитор
EROA – ефективен регургитационен отвор
DT – време на децелерация
TAPSE – систолно движение на трикуспидалния клапен пръстен
MDRD - Modification of Diet in Renal Disease

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	5
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	6
2.1. Дефиниция и епидемиология	6
2.2. Неисхемична дилатативна кардиомиопатия.....	7
2.3. Иسخемична дилатативна кардиомиопатия	9
2.4. Прогностични фактори при неисхемична и исхемична дилатативна кардиомиопатия	12
2.5. Заключение	28
3. ЦЕЛ и ЗАДАЧИ	30
4. МАТЕРИАЛ и МЕТОДИ	31
5. РЕУЛТАТИ	39
5.1. Демографска характеристика	39
5.2. Сравнение на основни показатели при неисхемична и исхемична кардиомиопатия	40
5.2.1. Основни характеристики на пациентите с неисхемична дилатативна кардиомиопатия	48
5.2.2. Основни характеристики на пациентите с исхемична дилатативна кардиомиопатия	51
5.3. Определяне и сравнение на влиянието на факторите върху смъртността при неисхемична и исхемична кардиомиопатия	55
5.4. Определяне на факторите асоциирани със смъртността за общата група кардиомиопатии, независимо от етиологията.....	65
5.5. Създаване на статистически модели за прогностична оценка при неисхемична и исхемична дилатативна кардиомиопатия	66
5.6. Сравнителен анализ на смъртността при неисхемична и исхемична дилатативна кардиомиопатия	83
5.7. Сравнителен анализ на рехоспитализациите при неисхемична и исхемична дилатативна кардиомиопатия	86
6. ДИСКУСИЯ	89
7. ИЗВОДИ	103
8. ПРИНОСИ	104
9. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	105
10. БИБЛИОГРАФИЯ	107

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Пациентите с ЛК систолна дисфункция най-често се разделят на две големи групи според етиологията си – с исхемична и с неисхемична дилатативна кардиомиопатия. Изясняването на причината за ДКМП има важно значение, тъй като точната диагнозата определя и последващото поведение.

Дилатативната кардиомиопатия се характеризира с ЛК или бивентрикуларна дилатация и смутена контрактилна функция, която не може да бъде обяснена с друго състояние или коронарна артериална болест [199]. Генетичните форми са свързани с мутации в гени кодиращи структурни компоненти от саркомера и десмозомите. Негенетичните форми на ДКМП са следствие на различни състояния, като възпалителни процеси на миокарда, инфекции, различни медикаменти, токсини, наркотици, системни ендокринни или аутоимунни заболявания [126, 199].

Исхемичната дилатативна кардиомиопатия е резултат на атеросклеротична коронарна болест и е най-честата причина за ЛК дилатация и систолна дисфункция. Честотата и е около 70% от всички ДКМП [95]. Засяга около 6 милиона пациенти и се предполага, че до 2030 година засегнатите ще бъдат 8 милиона [147].

Основната клинична изява на двете състояния е развитие на сърдечна недостатъчност. СН е хронично прогресиращо заболяване водещо до инвалидизация, повишена смъртност и рехоспитализации [22]. Сърдечната недостатъчност е на първо място като причина за хоспитализации сред възрастното население. Според последни данни лечението с оптимална медикаментозна терапия, заедно с употребата на съвременните имплантируеми устройства, биха предотвратили около 67,996 смъртни случая на година [70].

Клиничният ход при пациентите със СН е променлив. Определяне на факторите, свързани с повишена смъртност и по-лоша прогноза, би спомогнало за идентифициране на тези, нуждаещи се от по-интензивно наблюдение и терапия. По-задълбочени проучвания върху факторите за по-лоша прогноза при пациенти с ЛК систолна дисфункция, включващи и разделението им по етиологичен принцип (исхемична или неисхемична), би спомогнало за определяне на по-нататъшното поведение, проследяване и превенция.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Дефиниция и епидемиология

Кардиомиопатиите са хетерогенна група заболявания на сърдечния мускул, свързани с механична или електрична дисфункция, които обикновено водят до несъответна хипертрофия или дилатация на сърдечните кухини. Проявяват се както в хода на системни заболявания, така и изолирано, засягайки само сърдечния мускул. Често водят до смърт или прогресивна сърдечна недостатъчност [126]. Кардиомиопатиите се разделят на две групи: първични – генетични, негенетични, придобити и вторични – засягане на миокарда като част от друго заболяване [126]. Четирите основни първични кардиомиопатии са: хипертрофична, дилатативна, рестриктивна кардиомиопатия и аритмогенната деснокамерна дисплазия [14]. Ишемичната болест на сърцето води до развитието на ишемична дилатативна кардиомиопатия.

Основната клинична изява на дилатативната кардиомиопатия, независимо от подлежащата и етиология, е появата на сърдечна недостатъчност.

Сърдечната недостатъчност е клиничен синдром, характеризиращ се с типични симптоми (задух, лесна умора, подуване на глезените) и признаци (повишено югуларно венозно налягане, белодробни хрипове, периферни отоци), резултат на структурни и/или функционални сърдечни заболявания, водещи до намален минутен обем и/или повишено интракардиално налягане в покой или по време на стрес [161]. В зависимост от тежестта на ЛК систолна дисфункция, според актуалните препоръки, пациентите могат да бъдат разделени на три основни групи: 1. такива с редуцирана систолна функция и ФИ < 40%; 2. с гранична ЛК систолна функция и ФИ между 40% и 49% и 3. пациенти със запазена ЛК ФИ > 50% [161]. По отношение на етиологията на СН, най-често се разделя на такава с ишемична, неischemична генеза или резултат на комплексно сърдечно увреждане.

Сърдечната недостатъчност е асоциирана с неблагоприятна прогноза, особено при липса на адекватно лечение. Пациентите със СН имат по-малка продължителност на живота спрямо тези с рак на гърдата, рак на дебелото черво или простата [165]. На популационно ниво 30 дневната, 1-годишната и 5 годишната смъртност при пациенти с ново диагностицирана СН са съответно 10%, 20% до 30% и 45% до 60% [116]. Повече от 1 милион пациенти са хоспитализирани в лечебни заведения в САЩ и Европа с първоначална диагноза СН. Това представлява приблизително около 1% до 2% от

всички хоспитализации. Около 50% от болните изискват повторна рехоспитализация в рамките на 6 месеца след първата в резултат на сърдечна декомпенсация. Всяка последваща рехоспитализация е свързана с влошаване на прогнозата [216]. По-възрастните пациенти, тези с множество придружаващи заболявания и тежка ЛК систолна дисфункция имат сигнификантно по-лоша прогноза [17]. Приблизително 2% от населението в България страда от СН, което е около 140 000 души. Диабетът, наднорменото тегло и застаряващото население са основните и прогресивно нарастващи по честота рискове за развитието на СН [1]. Около 60% от смъртността в България е в резултат на сърдечно-съдови заболявания, а при 18% от тях смъртността се дължи на СН [1].

Преживяемостта при хората със СН варира при различните проучвания и зависи от множество фактори, като пол, възраст, NYHA функционален клас, проведено лечение и известна коморбидност.

2.2. Неисхемична дилатативна кардиомиопатия

Дилатативната кардиомиопатия (ДКМП) е често срещана форма на КМП [199]. От проведени епидемиологични проучвания е установено, че честотата на ДКМП в Европейската и Американска популация е около 36,5/100 000 индивида или 1 на 2700 човека, като съотношението мъже-жени е 3:4 [43]. В САЩ се нарежда на трето място след исхемичната болест на сърцето и артериалната хипертония като причина за развитие на сърдечна недостатъчност [126]. Идиопатичната дилатативна кардиомиопатия се характеризира със систолна дисфункция при липса на причини, които могат да обяснят увреждането на сърдечния мускул [126]. Основната изява на заболяването е сърдечна недостатъчност. ДКМП има разнообразна етиология, като около 25-35% от случаите са генетично детерминирани [3]. Идиопатичната ДКМП е с честота приблизително 1 на 250 човека [170, 139]. ДКМП може да се изяви във всички възрастови групи, но най-често се среща при пациенти, предимно мъже, между 20 и 50 годишна възраст [3]. Фамилните форми са свързани с подлежащи генетични мутации, като спектърът на засегнатите гени е много голям [195]. Michels и сътр. проследяват 101 пациента с ИДКМП за период от 10 години. В началото на проучването честотата на фамилните форми била 20%, докато след 10 годишно проследяване процентът им нараснал до 30%, като допълнително и част от роднините развили заболяването [139]. Mahon и сътр. изследват 767 асимптоматични роднини на 189 пациента с ДКМП, като при 37% от тях се доказва фамилна ДКМП [123]. Всички тези данни показват, че

голяма част от диагностицираните като идиопатична ДКМП могат да бъдат с фамилна генеза. Търсенето на фамилни форми ДКМП е от значение за прогнозата и проследяването на засегнатите.

Генетичната диагноза може да спомогне за рисковата стратификация при тези пациенти, особено в случаите на мутации, асоциирани с по-голяма честота на камерни аритмии или внезапна сърдечна смърт. Откриването на фамилни форми на КМП би могло да идентифицира в ранен стадий пациентите с по-висок риск, което дава възможност за по-ранно лечение и проследяване на състоянието им. На базата на големи популационни проучвания се предполага, че около 29% от случаите на пациенти с необяснима внезапна сърдечна смърт може да се дължат на не диагностицирана до момента кардиомиопатия [18, 172]. Генетични мутации, като причина за развитието на КМП, са открити в над 60% от изследваните пробанди с фенотипно изяви форми на заболяването [7, 18, 83, 172].

ДКМП може да е следствие на автоимунни процеси, свързани със системна възпалителна реакция, както и от екзогенни фактори като алкохол, токсини и след химиотерапия (Фигура 1) [126].

Основен патогенетичен механизъм на ДКМП е прогресивна миокардна фиброза, водеща до дилатация и систолна дисфункция на ЛК, като ДК също може да бъде ангажирана в процеса [44].



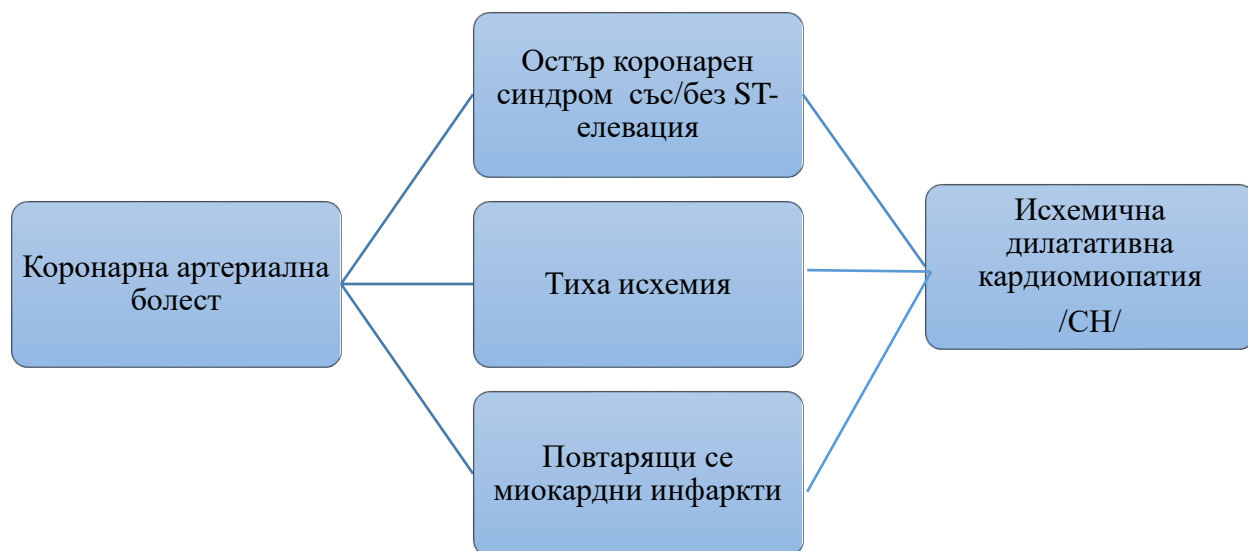
Фигура 1. Дилатативна кардиомиопатия – етиология [126].

2.2. Ишемична дилатативна кардиомиопатия

Ишемичната дилатативна кардиомиопатия е най-честата причина за развитие на сърдечна недостатъчност. Като такава се дефинира ЛК систолна дисфункция резултат на атеросклеротична коронарна артериална болест, включваща анамнеза за преживян миокарден инфаркт, доказана ангиографски коронарна артериална болест, проведена перкутанна или оперативна реваскуларизация [27, 175].

Механизмите за изява на ишемична КМП включват остър миокарден инфаркт, тиха ишемия и повтарящи се малки МИ (Фигура 2) [175]. Основният патофизиологичен процес при ишемичната дилатативна КМП започва с ендотелна дисфункция с последващо формиране на атеросклеротични плаки в коронарните съдове, ограничаващи притока на кислород към сърдечния мускул. Тя е резултат от несъответствие в баланса между перфузията и работата на миокарда. Основната причина за този дисбаланс е необратимата загуба на миокардна тъкан, което води до отключване на процеси на фиброза и миокардно ремоделиране [2, 27]. Клетъчното ремоделиране е свързано със сигнификантно увеличаване на ЛК обем, водещо до промяна във формата на ЛК, като тя придобива по-сферичен вид [140]. Понякога миокардната ишемия може да бъде безсимптомна, т.нар „тиха” ишемия и да допринесе за прогресия към ЛК систолна дисфункция и изява на СН или аритмии. Наличието на

тежка коронарна болест е свързано с по-бърза прогресия до исхемична КМП, развитие на СН и по-лоша прогноза [175]. При исхемичната кардиомиопатия има значимо засягане на ЛК систолна функция с понижаване на ФИ < 40% [24].



Фигура 2. Прогресия на коронарната артериална болест към исхемична дилатативна кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност.

Етиология

Рисковите фактори за развитие на исхемична кардиомиопатия могат да бъдат разделени в две групи – модифицируеми и немодифицируеми фактори. Към първата група спадат: захарен диабет, артериална хипертония, тютюнопушене, дислипидемия, затлъстяване и заседнал начин на живот. Немодифицируемите фактори са: възраст, пол и фамилна обремененост.

Епидемиология

Коронарната артериална болест е водеща причина за смърт в цял свят. През 2016 г Американската сърдечна асоциация докладва, че 15,5 млн. възрастни в САЩ са с коронарна болест, като смъртността била 102,3 на 100000 човека. Възрастта е независим рисков фактор за коронарна артериална болест. В САЩ рискът за развитие на ИБС при наличие на поне два големи рискови фактора е 31,5% за мъжете и 18,3% за

жените [103, 181]. Повече от 70% от засегнатите индивиди в световен мащаб имат множество рискови фактори. Само около 2-7% от популацията са без рискови фактори [180]. В повечето клинични проучвания, групата на исхемична ДКМП е диагностицирана чрез провеждане на коронарна ангиография или анамнеза за преживян миокарден инфаркт и варира между 52% и 67%, като честотата и е по-ниска при младите пациенти [67].

Според данните на Global Burden of Disease (GBD) [103] в световен мащаб ИБС засяга около 126 милиона индивида (1,655/100 000), което е около 1,72% от световната популация. ИБС е причина за смъртта на около 9 милиона човека. Мъжете са по-често засегнати от жените, като доминирането на мъжкия пол се наблюдава във всички възрастови групи. Заболеваемостта нараства около 40 годишна възраст и честота ѝ се покачва с напредване на възрастта. Страните в Източна Европа са най-силно засегнати. България се нарежда сред страните, в които през последните две десетилетия честотата на ИБС се е повишила значително.

Левокамерната систолна дисфункция е един от най-мощните фактори, определящи прогнозата при пациенти с остър коронарен синдром. Докладвано е, че тежка ЛК систолна дисфункция след остър коронарен синдром води до миокардна некроза, което е свързано с голяма честота на повторни миокардни инфаркти, животозастрашаващи аритмии и смъртност [47, 141].

Коронарната ангиография е методът на избор за изясняване етиологията на ЛК систолна дисфункция. При всеки пациент, презентиращ се със СН, трябва да бъде изключена ИБС. Съвременните препоръки подкрепят както инвазивните, така и неинвазивните методики за диагностично уточняване [42, 161]. Поради широкото си разпространение, липсата на йонизиращо лъчение и голямата си достъпност, ехокардиографията е първият диагностичен тест при пациенти със СН. Чрез нея може да се направи пълна оценка на сърдечната функция, включваща наличието на структурни промени, клапни заболявания, нарушения в кинетиката. Част от показателите, измерени чрез ехокардиографията, могат да бъдат използвани и като прогностични.

Въпреки че ангиографската диагноза на исхемична или неисхемична ДКМП има съществено прогностично значение, определянето на тежестта на коронарната артериална болест при пациентите с исхемична ДКМП дава по-голяма възможност за прогнозиране на риска. В някои проучвания тежестта на ИБС се явява като по-добър предиктор за смъртност спрямо етиологията на СН [25]. Смъртността при пациенти с

лека форма на коронарна артериална болест е сравнима с тази при неисхемичната форма на СН [25].

Определяне на прогностичните фактори при индивидите със сърдечна недостатъчност е важно за терапевтичното поведение. През последните няколко десетилетия се наблюдава изместване от основната подлежаща етиология на СН – от артериална хипертония и клапни заболявания към исхемична болест на сърцето [76]. Исхемичната етиология е независим фактор, свързан с лоша дългосрочна прогноза. Механизмът на внезапна сърдечна смърт е различен при пациентите с исхемична и неисхемична генеза на СН [200].

2.3. Прогностичните фактори при неисхемична и исхемична дилатативна кардиомиопатия

Исхемичната и неисхемичната форма на ДКМП се различават освен по патогенетичния си механизъм, но и по тяхната прогностична роля. Различни фактори се разглеждат като фактори за по-лоша или по-добра прогноза при едната или другата форма на КМП. Някои от тях оказват еднакво влияние и при двата типа. В неголяма част от проучванията СН е разделена по етиологичен принцип на исхемична и неисхемична.

Успоредно с провеждане на медикаментозна терапия за облекчаване на симптомите е необходимо и диагностично уточняване при новопоявила се и/или неизвестна до момента СН. Най-честата причина за систолна ЛК дисфункция е коронарната артериална болест, обхващаща около 70% от случаите [95]. Групата на неисхемичната ДКМП е изключително хетерогенна и може да включва както фамилни и нефамилни форми КМП, така и да бъде резултат на артериална хипертония, клапни заболявания, възпалителни, метаболитни нарушения и системни болести.

Разликата в прогнозата при двете групи пациенти е изследвана в много проучвания, като данните са противоречиви. В някои анализи се твърди, че пациентите с исхемична ДКМП имат значително по-лоша прогноза спрямо тези без ИБС. В други, при различен период на проследяване, наличието на ИБС не е независим фактор за смъртност спрямо липсата ѝ [119, 166].

В анализ на Freizer и сътр. [68] е докладван по-голям процент на смъртност и хоспитализации при пациенти с исхемична дилатативна кардиомиопатия. При разглеждане на базата данни от MAGGIC (Meta-Analysis Global Group In Chronic Heart Failure), исхемичната етиология на СН се явява независим фактор за увеличена

смъртност по различни причини, включително и сърдечно-съдова [127]. Независимо от това, в по-скорошен анализ, включващ 92 361 хоспитализирани пациенти със СН, не е установена сигнификантна разлика във вътреболничната смъртност между пациентите от двете групи [186]. В проучването COMMIT-AHF (COnteMporary Modalities In Treatment of Heart Failure) [154] се показва, че при 50% от пациентите, хоспитализирани в сърдечно-съдови центрове, исхемичната етиология, свързана с остра СН, без миокарден инфаркт, не е свързана с по-лоша прогноза спрямо тези с неисхемична генеза и остра СН. Въпреки това, година след хоспитализацията за остра СН, само половината от пациентите са живи. В проучване, включващо 30946 пациента със СН, разделени на исхемична и неисхемична етиология на СН, за периода на проследяване смъртността при тези с ИБС била сигнификантно по-висока от тези с неисхемична ЛК систолна дисфункция [187].

Felker и сътр. изследват асоциацията между етиологията на СН и смъртността при пациенти с първоначално неизяснена причина за развитие на кардиомиопатията. Те откриват, че смъртността при участниците с инфилтративна форма на ДКМП, при ХИВ инфекция, след терапия с доксирубицин, ИБС и системни заболявания е по-голяма спрямо смъртността при идиопатичната КМП [71].

Пациентите с исхемична СН спрямо неисхемичната са сигнификантно по-възрастни, с по-лош функционален статус, по-често придружаващи периферна артериална болест и дислипидемия [148]. При тези с неисхемичната ДКМП високият функционален клас по NYHA класификацията, честите рехоспитализации, напредналата възраст > 60 г и мъжкият пол са били асоциирани с неблагоприятна прогноза [88, 114, 134]

Пол и възраст

Значението на *пола и възрастта* като рискови фактори е установено при редица заболявания, включително и при СН. Хроничната сърдечна недостатъчност е причина за около 35% от сърдечно-съдовата смъртност при жените [201]. В САЩ СН засяга около 3,1 милиона мъже и 2,6 милиона жени [31, 93]. Честотата нараства с възрастта и при двата пола, но при жените има тенденция за развитие на СН в по-късна възраст, като вероятността да развият СН след 79 годишна възраст е по-голяма [93]. Честотата на хоспитализациите е сравнима при двата пола, но средният болничен престой е по-продължителен за жените [93, 108]. Съществуват важни, полово обусловени разлики и в клиничното протичане. В популационни проучвания, женският пол е свързан с по-

често развитие на СН със запазена ЛК систолна функция, докато при мъжете е характерно развитие на СН с редуцирана фракция на изтласкване. Клиничната симптоматика, като задух при усилие и периферни отоци, са по-силно изразени при жените [64, 94].

При жените се наблюдава по-нисък риск от неблагоприятни събития при прогресия на СН, докато по отношение на внезапната сърдечна смърт и развитие на фатален миокарден инфаркт не се забелязва съществена разлика между половете [194]. По-ниската смъртност при жените се регистрира независимо от етиологията на СН [61].

Известно е, че при мъжете основни рискови фактори като тютюнопушене, дислипидемия и артериална хипертония са по-често срещани. Ето защо и честотата на ИБС е по-голяма (55,6% при мъжете срещу 43,2% при жените) [176]. Поради положителните ефекти на естрогените върху атеросклеротичните процеси при жените, честотата на стабилната коронарна артериална болест, миокардния инфаркт и исхемичната форма на СН е по-ниска [177]. Появата на ИБС се повишава значително след менопаузата.

При жените неисхемичната етиология на СН се наблюдава по-често, за разлика от мъжете, където ИБС е основна причина за СН [4, 176]. Lourdes и сътр. [118] провеждат субанализ на EDINSCOR II (Spanish Network for the Study of Heart Failure II registry), като сравняват половите различия по отношение на прогнозата при пациенти с исхемична и неисхемична остра сърдечна недостатъчност. По отношение на коморбидността те установяват, че профилът на жените с исхемична СН е много по-близък до този на мъжете с ИБС, за разлика от жените с неисхемична форма на СН. Това подсказва, че някои различия, свързани с пола, може би са по-скоро асоциирани с наличието на ИБС. Те не откриват съществено различие в смъртността и рехоспитализациите при мъжете и жените с исхемична СН. Фактори, свързани с повишена смъртност, са били захарният диабет и хроничната обструктивна белодробна болест при жените с ИБС и предишни хоспитализации при мъжете с ИБС. Терапията с ACE инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери е свързана с по-нисък риск от смърт и рехоспитализации, независимо от пола и етиологията на СН. Сравнено с пациентите с неисхемична КМП, при тези с исхемична, се наблюдава по-голям спектър от придружаващи заболявания.

Наднормено тегло

Друг важен прогностичен белег, застъпен широко в популацията, е *затлъстяването*. Наднорменото тегло като парадокс по отношение на прогностичната си стойност, е клиничен феномен, при който хората със затлъстяване имат по-добра преживяемост спрямо тези с нормално тегло [184]. Този феномен е наблюдаван при различни заболявания, но е особено характерен за пациентите с хронична и остра СН [86].

Затлъстяването е един от независимите фактори, водещи до развитие на СН [102]. То се асоциира не само с ИБС, но и със състояния като артериална хипертония, инсулинова резистентност и метаболитен синдром по различни механизми [45]. Наднорменото тегло води до по-лоша прогноза при пациенти с известна СН [48]. През последните години се описва парадоксална връзка между затлъстяването и дългосрочната и краткосрочна преживяемост при пациентите със СН [153, 214, 215]. Повишеното телесно тегло вероятно служи като енергиен резерв и забавя кахетичния ефект на СН чрез запазване на мускулната маса и костната плътност [33, 206].

Връзката между наднорменото тегло и смъртността при пациенти с исхемична и неисхемична форма на СН е изследвана от Zamora и сътр. [62]. Те установяват, че парадоксалната зависимост между затлъстяването и прогнозата се наблюдава единствено при пациентите с неисхемична форма на дилатативна кардиомиопатия. В контраст на това, по-нови проучвания показват, че протективният ефект на наднорменото тегло се забелязва както при пациентите с неисхемична ЛК систолна дисфункция, така и при тези с исхемична генеза на СН [26]. В анализ на MAGGIC, включващ 31 проучвания, се вижда връзка между ВМІ и смъртността при пациентите с ЛК систолна дисфункция, като най-ниска честота на фатален изход била отбелязана при тези с I степен затлъстяване [155].

Относно препоръките за пациенти с наднормено тегло, Американската сърдечна асоциация [42] не дава конкретна препоръка за понижаване на телесното тегло, докато Европейското дружество по кардиология [161] препоръчва намаляване на телесното тегло при пациенти с екстремно висок телесен индекс 35–45 kg/m². При тези с умерено наднормено тегло (телесен индекс < 35 kg/m²) и СН намаляването на килограмите не се препоръчва.

Наднорменото тегло е част от т.нар метаболитен синдром и в голяма част от случаите е в комбинация със захарен диабет като придружаващо заболяване.

Захарен диабет

Захарният диабет, предимно ЗД тип 2, засяга около 463 млн. хора в световен мащаб, като очакваната прогноза е през 2030 г заболяемостта да нарасне до 600 млн. [92]. Сърдечно-съдовите заболявания са най-честото усложнение и причина за смърт вследствие на ЗД тип 2. Последните данни показват, че очакваната продължителност на живота при ЗД тип 2 се покачва благодарение на по-добрия контрол на рисковите фактори и по-голямата преживяемост след МИ [115, 133] В резултат на това се очаква повишаване на хроничните усложнения, включително и сърдечна недостатъчност, като тя е свързана и с по-лоша прогноза [98]. Според различни проучвания честота на ЗД при пациенти с редуцирана ФИ е над 25% [219].

ЗД и СН са взаимно свързани. Пациентите с диабет имат повишен риск от развитие на сърдечна недостатъчност и обратното, тези със СН са с повишен риск от поява на ЗД. Когато двете заболявания се разглеждат поотделно, СН е с много по-лоша прогноза, спрямо ЗД. Още повече, при едновременно наличие на двете заболявания - СН би следвало да е приоритет при лечението. Поради по-лошата си прогноза и необходимостта от специфично лечение, тези пациенти са обект на проследяване и лечение от сърдечен тим.

ЗД оказва влияние върху метаболитните процеси в миокарда, особено при наличие на исхемичен компонент. Исхемичният миокард се характеризира с повишена зависимост от глюкозата за аеробната и за анаеробната гликолиза, както и с намалено използване на свободните мастни киселини в енергийните процеси [197]. Процесът на използване на глюкоза от кардиомиоцитите е медиран от инсулин [29].

Влиянието на ЗД, като рисков фактор при исхемичната и неисхемична форма на КМП, е противоречиво. По-голямата част от информацията е базирана на анализи на подгрупи от клинични проучвания или доклади от регистри. В различните анализи се наблюдава по-добра, по-лоша или еднаква преживяемост в двете групи пациенти [46]. В някои от тях се твърди, че ЗД повишава смъртността еднакво и при двата типа пациенти, при други се наблюдава по-голяма смъртност в едната спрямо другата група. Например, De Groote и сътр. [201] представят проучване, включващо 1246 пациента с редуцирана ФИ, като отбелязват, че ЗД е свързан с лоша прогноза при исхемичната форма на СН и по-добра прогноза при неисхемичната. Противно на тях, From АМи сътр. [69] в техен анализ, включващ 665 пациента, показват, че ЗД се асоциира с неблагоприятна прогноза само при неисхемичната форма на СН. В контраст, Charlotte и сътр. установяват, че няма разлика в дългосрочната прогноза при двете форми на

сърдечна недостатъчност [13]. Разликите в тези резултати могат да бъдат обяснени с различните включващи и изключващи критерии за пациентите, както и различията в клиничното поведение.

Според някои проучвания, захарният диабет е независим предиктор за повишена смъртност при пациенти със сърдечна недостатъчност [185]. Daniel L. и сътр. [50] публикуват анализ за прогностичната стойност на ЗД при исхемична и неисхемична дилатативна кардиомиопатия. Те установяват, че пациентите с исхемична форма на ДКМП и ЗД са в по-напреднала възраст с по-висок функционален клас СН, съобразно NYHA класификацията. При пациентите с неисхемична форма на СН се наблюдава малка разлика във възрастта спрямо тези с и без ЗД, преобладаване на женския пол, завишените стойности на серумния креатинин, както и III-IV функционален клас по NYHA класификацията. При пациентите с ИБС и ЗД има сигнификантно повишена смъртност, докато в групата с ИБС без ЗД спрямо неисхемичната форма на СН няма значима разлика в смъртността.

ЗД остава един от основните рискови и прогностични фактори при пациентите със сърдечно-съдовите заболявания и в частност ЛК систолна дисфункция. Въпросът със ролята на етиология на СН и ЗД като прогностичен белег все още не е напълно изяснена. Въпреки противоречивите данни, задълбоченото търсене и навременното лечение на ЗД при индивидите със СН, е от съществено значение.

NYHA функционален клас

Основен и независим фактор, определящ прогнозата при СН, е функционалният клас симптоматика по *NYHA класификацията*. По-високият клас симптоматика е свързан с по-неблагоприятен изход. Gustafsson и сътр.[87] анализират прогностичните фактори при 4012 пациента, хоспитализирани по повод СН. Честотата на смъртност за период от 580 дни проследяване била 18%, като NYHA III-IV ФК бил независим предиктор за повишена смъртност или хоспитализации. Високият NYHA клас е асоцииран с лоша прогноза и при предходни репорти от големи клинични проучвания, като CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) [41], Val-HeFT (Vasodilator in Heart Failure Trial) [212] и CHARM (Candesartan in Heart failure - Assessment of moRtality and Morbidity) [11].

Артериално налягане

Артериалното налягане е друг прогностичен маркер при пациентите със СН. При тези с ЛК систолна дисфункция и ниска ФИ, ниското АН е често срещано. В голяма част от случаите то е безсимптомно, но е и основно ограничение за включване на таргетната терапия за СН. По отношение на терапевтичния подход, тези с неисхемична форма на КМП имат по-добро повлияване след лечение с бета-блокери, АСЕ-инхибитори, ангиотензин - рецепторни блокери и алдостеронови инхибитори [148].

За разлика от артериалната хипотония, високото систолно артериално налягане е предиктор за преживяемост при пациенти с левокамерна систолна дисфункция. Връзката между повишеното систолно артериално налягане и неблагоприятните сърдечно-съдови инциденти, като миокарден инфаркт и инсулт, е добре проучена и документирана [36, 112]. В контраст, голяма част от данните показват, че високото САН при пациенти с ниска ЛК ФИ е свързано с по-скоро благоприятни, отколкото неблагоприятни събития [8]. Тази зависимост се наблюдава както за острата, така и за хроничната форма на СН [8, 111].

В проучване, включващо 5174 пациента със стабилна СН II-III функционален клас по NYHA класификацията и ЛКФИ $\leq 45\%$, се установява, че при пациентите с по-ниско САН < 100 mmHg смъртността е сигнификантно повишена спрямо референтната група пациенти със САН между 130-139 mmHg [111]. Измереното САН в момента на хоспитализация на болния се явява силен предиктор за вътреболнична смъртност. Повишаването на смъртността се наблюдава при спад > 10 mmHg за САН < 160 mmHg, докато при пациентите със САН > 160 mmHg прогнозата е по-благоприятна. Ниското САН е значим фактор за смъртност при пациентите след дехоспитализацията им [75].

Влиянието на ниското САН като рисков фактор за повишена смъртност при исхемична и неисхемична хронична СН е проучено от Richard KC и сътр. [35]. Те установяват, че високото САН е независим предиктор за преживяемост и в двете групи, независимо от наличие на други рискови фактори и инвазивни хемодинамични показатели (сърдечен индекс и ЛП налягане).

Механизмите, обясняващи по-добрата преживяемост при пациентите с по-високо САН, са няколко. Предполага се, че по-високото АН при пациентите със СН може да се дължи на различни неврохормонални пътища, водещи до активиране на адренергичната нервна система и ренин-ангиотензин-алдостероновата система с последваща продукция на антидиуретичен хормон и повишаване на системното съдово съпротивление [182].

По този механизъм пациентите с по-ниско САН не са в състояние да предизвикат подходящ физиологичен отговор, особено в по-напредналите стадии на СН.

Предсърдно мъждене

Предсърдното мъждене е най-често срещаното ритъмно нарушение в развитите страни. То е свързано с повишена заболеваемост и смъртност [30, 66, 207]. Наред с исхемичния мозъчен инсулт, развитието на СН е другото често усложнение на ПМ. Влиянието на ПМ върху смъртността при хроничната СН е спорно. В някои проучвания е установено, че пациенти със съществуваща СН и ПМ, като придружаваща патология, имат по-лоша прогноза [34]. Времето на поява на ПМ в хода на СН вероятно има голямо прогностично значение. В друго проучване се отбелязва, че ПМ е асоциирано с повишена смъртност при пациенти със СН [59]. Wang и сътр. откриват, че развитието на новопоявило се ПМ при пациенти със СН е свързано с повишена смъртност. В някои анализи се твърди, че наличието на ПМ води до по-лоша прогноза само при пациентите с исхемична СН [159, 169].

ПМ е по-често срещано при пациенти с исхемична дилатативна кардиомиопатия спрямо тези с неисхемична ДКМП [5, 159, 167]. Raunso и сътр. [169] проследяват участниците от проучването ECHOES (Echocardiographic Heart of England Screening) – 2881 пациента за период от 4 години. ПМ се проявило като фактор, покачващ риска от фатален изход единствено при пациентите с ЛК систолна дисфункция и ИБС, докато при тези без коронарна артериална болест - ПМ нямало прогностично значение. Анализ на DIAMOND-HF (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide in Congestive Heart Failure) показал сходни резултати при сравнение на пациентите с исхемична и неисхемична СН и ПМ [159]. При проследяване за период от 8 години на 3587 пациента със СН с и без ИБС, ПМ показало сигнификантно влияние върху смъртността при тези с ИБС (HR of 1.25 (95% CI: 1.09-1.42), $p < 0.001$) [159].

В контраст, други проучвания не показват независимия прогностичен ефект на ПМ. При анализ на COMET (Carvedilolol Metoprolol European Trial) [192] – Svedberg и сътр. не успяват да демонстрират прогностичното влияние на ПМ след корекция спрямо другите фактори. Carson и сътр. [32] анализират пациентите със СН от проучването V-HeFT и дефинират, че съществуващото ПМ не е свързано с повишена смъртност или внезапна сърдечна смърт.

Терапевтичното поведение при двете състояния е свързано с включването на специфични медикаменти за СН и антикоагулантна терапия за превенция от мозъчно-съдови инциденти, резултат от ПМ. Използването на антикоагулантна терапия при пациенти с ПМ доказано намалява риска от СС инциденти и смърт [20, 21].

При пациенти със СН или ПМ, съществуващи самостоятелно, изявата на второто състояние значително влошава прогнозата. Ето защо възможността за профилактика и превенция на появата им едновременно е от съществено значение.

Биомаркери

В диагностиката и прогнозата при пациенти с ДКМП и СН голяма роля има изследването на някои *биомаркери*. *Високочувствителният тропонин* е широко използван при диагностиката на остър МИ [198]. Прогностичната роля на тропонина е важна не само за пациентите с МИ, но и при тези със СН [82, 120, 183]. Повишените стойности на тропонина са белег на миокардното увреждане [65, 96]. Високочувствителният тропонин Т (hs-TnT) е много по-сензитивен и специфичен за откриването на миокардна увреда спрямо сърдечния тропонин Т [198]. Нивата на hs-TnT се откриват по-рано от тези на NT-proBNP при наличие на минимална сърдечна увреда, като дават по-точна оценка за прогнозата при СН [100, 138]. Миокардно увреждане с повишаване стойностите на hs-TnT се наблюдава и при исхемична и неисхемична ДКМП. Директният ефект на исхемията върху миокарда води до високи нива на hs-TnT при исхемичната СН, спрямо неисхемичната СН. В проучванията Val-HeFT и GISSI-HF нивата на тропонина са показали тенденция към спад при проследяване [128]. Недостатък на тези проучвания е, че СН не е била класифицирана според етиологията.

De Antonio и сътр. [52] откриват, че нивото на hs-TnT е директно свързано с тежестта на СН. Колкото по-тежка е СН, толкова по-високи са тропониновите нива. Различни автори [81, 82, 156] установяват, че hs-TnT е бил свързан с повишена честотата на рехоспитализации и смъртност.

Siuyan LI и сътр. [188] съпоставят прогностичната роля на hs-TnT при исхемична и неисхемична етиология на СН. Разделят 160 пациента в две групи – с исхемична и с неисхемична форма на СН. Проследяването е за период от 1 година. Те показват, че нивата на hs-TnT варират сигнификантно, като първоначално се покачват, след което намаляват при исхемичната форма, докато при неисхемичната ДКМП остават постоянно повишени. Нивата на hs-TnT > 0,014 ng/ml са сигнификантни по отношение

на по-висока честота на последващи рехоспитализации и смъртност при пациентите и от двете форми СН.

Друг биомаркер, използван за определяне на прогнозата при СН е *NT-pro-BNP*. В анализ на Mateusz Mościński и сътр. [143] възрастта и серумната концентрация на NT-pro-BNP се явяват независими рискови фактори за сърдечно-съдова смъртност в групата на неischemична КМП. В ischemичната група рисковите фактори са били: NYHA клас, серумна концентрация на високочувствителен С-реактивен протеин и фибриноген, както и крайният диастолен обем на дясна камера. Стойността на NT-pro-BNP се е оказала значим рисков фактор и в двете групи. В анализ на Cleland и сътр., включващ повече от 5000 пациента с ischemична форма на систолна СН, най-силният предиктор за смърт е била концентрацията на NT-pro-BNP [41]. Мета-анализ на 8 рандомизирани проучвания показва, че лечение, базирано на стойностите на NT-pro-BNP значимо намалява смъртността спрямо пациентите, лекувани по традиционен начин [166].

Хронични възпалителни процеси са част от патофизиологичните механизми на СН [99]. Изявата на техните медиатори е асоциирана с по-лоша прогноза. В някои проучвания високочувствителният *С-реактивен протеин* се явява независим фактор за сърдечно-съдова смъртност, особено при пациенти с ИБС [102, 211].

По отношение на серумната концентрация на *креатинина*, известно е, че пациентите с хронични бъбречни заболявания и висок креатинин имат по-неблагоприятен изход, спрямо тези с нормални нива. Повишеният серумен креатинин е лош прогностичен фактор и за двете групи КМП (ischemична, неischemична) [117, 148, 189].

Показатели от електрокардиограмата

Някои показатели от електрокардиограмата също могат да бъдат включени към тези с прогностично значение при ischemичната и неischemичната КМП.

Удължената вътрекамерна проводимост (ширината на QRS комплекса) предразполага към камерни аритмии чрез нарушения в деполаризацията и реполаризацията, което води до камерна дисинхрония. В анализ на проучването MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial) [219], включващ 1634 пациента с ischemична дилатативна кардиомиопатия, дължината на QRS комплекса е била независим предиктор за смъртност и внезапна сърдечна смърт при тази група пациенти.

Наличието на q-зъбец е белег за преживян миокарден инфаркт. В проучване от Arvind и сътр. q-зъбец се среща при 12% от пациентите с неискемична форма на ДКМП [16]. Честотата на ЛББ е по-ниска при пациентите с ИБС, спрямо тези с неискемична форма на КМП [16, 149].

По отношение на имплантацията на *CRT* някои анализи показват, че при пациентите с неискемична форма на дилатативна кардиомиопатия се наблюдава подобрене в ЛК систолна функция, обратно развитие на ЛК ремоделиране и по-добра преживяемост [132]. Qi Wang и сътр. изследват 104 пациента с исхемична и неискемична форма на СН като търсят връзка между диастолната дисфункция и ефекта върху ремоделирането на ЛК след имплантация на CRT. Те установяват, че положителният отговор е по-значим при пациентите с неискемична форма на СН. При групата с ИБС тежката диастолна дисфункция се е явила като прогностичен белег за по-малък отговор към ефекта на CRT-системата [208].

Имплантируемият кардиовертер дефибрилатор в няколко големи рандомизирани проучвания е доказал, че намалява смъртността при пациентите с исхемична и неискемична ЛК систолна дисфункция [19, 28, 45, 144]. Дори профилактичната имплантация на ICD при пациенти с NYHA клас I е доказала полза при ДКМП независимо от етиологията [15].

Ехокардиографски показатели

Ехокардиографията е основен диагностичен метод, позволяващ цялостна оценка на сърдечната функция – размери и обеми на сърдечните кухини, налягания на пълнене, пулмонално налягане, клапни заболявания, сегментна кинетика, вродени аномалии [205]. Различни показатели от ехокардиографията се използват като прогностични маркери за оценка на риска при пациентите със СН.

В проучванията V-HeFT [39], SOLVD [185] и Val-HEFT (Valsartan in Heart Failure Trial) [212] ехокардиографските измервания на ЛК размери и ФИ са показали сигнификантност като предиктори за преживяемост. В анализ на проучването BEST (The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial) [157] измерванията на индексирания ЛК краен диастолен обем, времето на децелерация на МК и големината на вена контракта при митралната регургитация са имали значение за смъртността, последваща сърдечна трансплантация или хоспитализация за СН.

ЛК обеми са важни предиктори за определяне на прогнозата след преживян миокарден инфаркт. White и сътр. [210] доказват, че индексираният ЛК краен систолен обем е независим показател за преживяемост при пациенти след МИ. В други проучвания [185] също се доказва, че ЛК ремоделиране след МИ е асоциирано с по-висока смъртност и камерни аритмии. Увеличените краен систолен и диастолен размер са показатели, свързани с неблагоприятна прогноза, но не се открива съществена разлика между групите на исхемична и неисхемична ДКМП [148].

В допълнение към ЛК размери, при пациентите с хронична СН от съществено значение е и оценката на ЛК геометрия. При пациентите с ДКМП, комбинацията от ЛК ТДР ≥ 60 mm и ЛК дебелина на стената < 15 mm е свързана с неблагоприятен изход (смърт) за период от около 2,7 г. при проследяване [89]. Повишената ЛК маса и редуцираният RWT също са лош прогностичен маркер [55].

Оценката на тъканния доплер е надежден метод за стратификация на риска. Сistolната миокардна скорост в базалните сегменти на междукамерния септум (Sm) има прогностична роля при ЛК дисфункция. Nikitin и сътр. [150] проследяват 185 пациента с хронична СН, ЛКФИ $< 45\%$, NYHA II-III функционален клас и показват, че скоростта на Sm е силен и независим предиктор за смъртност. Изследването на диастолната функция при пациенти с хронична СН дава важна диагностична и прогностична информация като идентифицира пациентите с по-лоша прогноза. В допълнение, измерването на времето на децелерация на митралния кръвоток в проучване от Giannuzzi и сътр. [80] е посочено като най-добър белег за лоша прогноза (хоспитализация, декомпенсация на СН, смъртност).

Глобалният стрейн е най-използваният параметър за идентифициране на пациенти с лоша прогноза, като в частност глобалният надлъжен стрейн е силен предиктор за големи нежелани сърдечно-съдови събития при пациентите със СН [74, 190]. В някои анализи е показал много по-добра прогностична стойност спрямо всички останали ехокардиографски показатели [142]. В проучването ADEPT (Assessment of Doppler Echocardiography Prognosis and Therapy) [146] ЛК деформация е изследвана чрез спекъл-трекинг ехокардиография при 194 пациента с хронична систолна СН. След разделяне по пол, възраст, етиология (исхемична, неисхемична) и измерване на ЛК и ДК систолна функция, е установено, че ЛК GLS $\geq -6,95\%$ е свързан с неблагоприятна прогноза и при двете групи пациенти с исхемична и неисхемична СН. За разлика от това ЛК глобален циркуферентен стрейн $\geq -7,15\%$ е предиктор за лоша прогноза единствено при пациентите с неисхемична генеза на СН. В подкрепа на тези данни

Zhang и сътр. [218] проследяват 416 пациента със систолна СН и демонстрират, че ЛК надлъжен циркуферентен и радиален стрейн са асоциирани с повишена смъртност, по-голяма честота на сърдечна трансплантация и необходимост от имплантация на устройства, подпомагащи ЛК функция. Пациентите, намиращи се в групата с по-нисък стрейн, имат повишен риск от големи нежелани събития спрямо тези в контролната група.

Левокамерната сегментна кинетика се оценява по скор, включващ: нормална кинетика – 0 т; хипокинезия = 1 т; акинезия = 2 т. и дискинезия = 3 т. Пациенти с ЕФ < 50% имат среден скор около 6,9, докато тези с ФИ > 50% - среден скор около 1.1. Сегментните нарушения в кинетиката на ЛК могат да бъдат видени и при около 2/3 от пациентите с неischemична КМП. Те се дължат на нарушения в микроциркулацията, въпреки липсата на промени в коронарните артерии [145].

Систолната и диастолната ЛК дисфункция често съществуват едновременно при пациентите с ischemична и неischemична дилатативна кардиомиопатия, като те могат да бъдат оценени чрез Tei индексът. Той е силен показател за повишена смъртност и корелира с тежестта на СН [60].

Размерът на ЛП е от важно значение за прогнозата при пациентите със СН [23]. При хроничната СН ЛП играе основна роля за повишаване на ударния обем. Дилатацията на ЛП може да доведе до компрометиране на хемодинамичния и функционалния статус, което обяснява и предиктивния ефект на ЛП размер [104, 113]. Установено е, че ЛП диаметър $\geq 41,7$ mm е сигнификантно свързан с повишен сърдечно-съдов риск от смърт и хоспитализации [185]. Още повече, Dini и сътр. [56] показват, че при по-възрастни пациенти увеличеният индексиран ЛП размер е единственият независим предиктор за сърдечно-съдова смъртност.

ЛП обем по-качествено показва големината на ЛП и също е показал корелация с прогнозата при СН. При пациенти с ДКМП повишеният ЛП обем е силен неблагоприятен фактор, асоцииран с повишена смъртност [173]. В допълнение, Sabharaw и сътр. [178] представят група от пациенти със симптоми на застойна СН и ischemична кардиомиопатия, при които ЛП обем < 60 ml е асоцииран с по-добра дългогодишна преживяемост.

Функционалната митрална регургитация е честа при пациенти с ЛК систолна дисфункция и се характеризира с абнормна функция при структурно нормални клапни платна. Цветната доплерова ехокардиография може само да идентифицира наличието на МР, но не е подходяща за определяне на тежестта ѝ. Един от показателите, който се използва за диференциране на тежестта на МР, е вена контракта. При исхемична ЛК дисфункция $EROA > 20 \text{ mm}^2$ в покой и $EROA \geq 13 \text{ mm}^2$ след усилие са описани като независими предиктори за сърдечно-съдова смъртност [109]. Cioffi и сътр. [40] доказват директна независима връзка между тежестта на МР и едногодишната смъртност при възрастни пациенти с хронична СН. Pescini и сътр. [158] показват, че при пациенти със СН, МР е силен рисков фактор за смъртност и прогнозата се влошава с нарастване степента на регургитацията.

ДК систолна функция [77], пулмоналната хипертония [6, 77] и ударният обем [193] също са част от факторите, имащи прогностично значение.

Добре известно е, че ДК систолна дисфункция е честа при пациенти със СН [136, 213] и е сигнификантно асоциирана с по-лоша дългосрочна прогноза [78, 164]. По отношение на деснокамерната функция - изследването на ДК е по-сложно поради комплексната ѝ анатомия и форма. Систолното изместване на трикуспидалния пръстен (TAPSE) е най-често използваният показател за определяне на ДК систолна функция. При пациенти с ниска ЛК ФИ $< 35\%$, резултат на дилатативна кардиомиопатия и исхемична болест на сърцето, комбинацията от $TAPSE \leq 14 \text{ mm}$ и NYHA III-IV функционален клас е свързана с неблагоприятна прогноза [79]. Подобно, Venner и сътр. [203] отбелязват, че $TAPSE \leq 15 \text{ mm}$ е независим предиктор за големи сърдечно-съдови събития при пациенти с идиопатична ДКМП. Няколко други проучвания също са показали, че TAPSE е независим фактор за сърдечно-съдова смъртност при пациентите със СН [49, 57, 105]. Прогностичното му значение е още по-голямо, когато е в комбинация с повишено пулмонално артериално налягане. Комбинацията пулмонално артериално налягане $\geq 40 \text{ mmHg}$ и $TAPSE \leq 14 \text{ mm}$ е показател за лоша прогноза и при исхемична и неисхемична СН [77].

Деснокамерният стрейн има прогностична стойност при пациенти с ЛК систолна дисфункция [79]. Крайният диастолен диаметър на ДК е стандартен показател при ехокардиографската оценка на пациентите със СН, но съществуват малко данни за неговата роля като прогностичен маркер. Mateusz Mościński и сътр. [143] установяват, че ДК краен диастолен диаметър е независим рисков фактор за смъртност при пациенти с исхемична форма на ДКМП. Meluzini и сътр. [136] включват около 200 пациента със

средна ЛК ФИ-23% и ги проследяват за период от 16 месеца. Те показват, че в групата на починалите пациенти увеличеният ДК краен диастолен размер се наблюдава много по-често, отколкото в групата на завършилите проследяването. В проучване на Chrutowiczsi сътр. [38] ДК краен диастолен размер е бил независим предиктор за сърдечно-съдова смъртност при пациенти след пластика на митралния клапен пръстен.

Оценката на ДП е необходима за определяне на ДК дисфункция. ДК систолна дисфункция е свързана с повишен ДП размер. Увеличеният ДП индексирен обем е предиктор за смъртност, сърдечна трансплантация и/или хоспитализация за СН [125]. Пулмоналното артериално налягане, оценено с Доплер ехокардиография, е полезен показател за стратифициране на риска при пациенти със СН.

Обобщено ехокардиографските показатели, имащи прогностична роля при оценката на риска при пациенти със СН, са показани в таблица 1 [125].

Поради своята достъпност, ехокардиографията е рутинен метод за оценка на сърдечната функция. Откриването на различни показатели, имащи значение за прогнозата дава възможност за по-чест контрол и проследяване на засегнатите пациенти.

Таблица 1. Ехокардиографски показатели с прогностично значение при пациенти със СН

Показател	Прогностична стойност	Смъртност	Хоспитализации	Друго
ЛК ФИ	< 25%	X		≤ 35% риск от аритмия
ЛК ТДР	71 ± 6 mm	X		
ЛК ТСР	53 ± 10 mm	X		
ЛК ТДО	> 120 ml/m ²	X	X	
Индекс на сферичност	≥ 0.76	X		
Тъканен Доплер	Sm < 2.8 cm/s	X		Сърдечна трансплантация
GLS	≥ -10%	X	X	Сърдечна трансплантация
ЛК маса индекс	Жени > 148 g/m ² Мъже > 122 g/m ²	X		
Свързани с ЛК диастоладисфункция				
ЛК диастоладисфункция	Псевдонормален или рестриктивен тип на пълнене	X		
	DT < 150 ms	X		
	Em < 8 cm/s	X	X	
	E/Em ≥ 10	X		
Свързани с митрална регургитация				
EROA	Функционална MP > 20 mm ² в покой Функционална MP ≥ 13 mm ² при усилие	X		
Свързани с ЛП				
ЛП диаметър	≥ 41.7 mm	X	X	
ЛП обем индексирани	> 68.5 ml/m ²	X		
Свързани с ДК и ДП				
TAPSE	≤ 14 mm	X		Сърдечна трансплантация
GLS	≥ -14.8 %	X	X	Сърдечна трансплантация
Тъканен доплер	Sa ≤ 10.8 cm/s	X		
	Ea ≤ 8.9 cm/s	X	X	
	TEI ≥ 1.20	X		
Систолично пулмонално артериално налягане	≥ 40 mmHg	X		Сърдечна трансплантация

Сърдечна катетеризация

Наред с ехокардиографските методи за изследване, инвазивната хемодинамична оценка при пациенти със СН има своето място в диагностиката и прогнозата им.

ЛК вентрикулографията е златен стандарт за изследване на ЛК функция, въпреки че е свързана с малък, но значим риск от усложнения. Методът е въведен преди около 50 г. и превъзхожда останалите методи по отношение на изобразяване на ЛК систолна функция и сегментна кинетика [58]. Ограниченията му включват необходимостта от артериален достъп и катетеризационна лаборатория. Провеждането на ЛВГ крие риск от камерни аритмии, сърдечен блок, тромбоемболични инциденти и рискове, свързани с приложение на контрастно вещество и пункционното място. Различни проучвания са доказали, че дозата на използваното контрастно вещество е независим рисков фактор за развитие на контраст-индуцирана нефропатия и повишена смъртност [171].

По отношения на измерванията при ЛВГ, стойностите на ФИ корелират с тези, измерени от неинвазивните методи като ехокардиография и ядрено-магнитен резонанс [97, 107]. При пациенти с умерена към тежка ЛК систолна дисфункция, ЛК теледиастолично налягане, определено чрез ехокардиографски методи, корелира слабо с инвазивно измереното [129].

Съществуват малко проучвания изследващи ролята на централното аортно налягане, измерено чрез сърдечна катетеризация. В повечето анализи се използват предимно неинвазивните методи. Централно аортно налягане е важен прогностичен фактор особено при пациентите с ИБС [160].

Дясната сърдечна катетеризация е метод, използван за хемодинамична оценка при напреднала СН и пулмонална хипертония. Тя е и полезен метод за прогностична оценка при тези болни. Показатели като повишено пулмонално артериално систолно налягане, както и PAWP са показали сигнификантност по отношение на смъртност, рехоспитализации и необходимост от спешна трансплантация (повишено PAWP) [73].

2.2. Заключение

Предикторите за оценка на прогнозата при пациентите със СН са свързани с всички области на диагностичния процес. Базирано на данните от литературата, прогнозата при пациентите с исхемичната и неисхемичната КМП е различна в различните анализи. Ранната диагноза и оптималното лечение са ключови в развитието и поведението при тези болни. Коригирането на модифицируемите фактори и навременната диагностика и

лечение на КАБ са важни за подобряване на прогнозата при пациентите с ИБС и ЛК систолна дисфункция.

Клиничният ход при пациентите със СН е променлив. Голяма част от тях имат множество придружаващи заболявания, които допълнително влошават прогнозата им. Дефинирането на факторите, свързани с неблагоприятен изход, смъртност и честота на рехоспитализации би спомогнало за идентифициране на пациентите, нуждаещи се от по-интензивно наблюдение и терапия.

3. ЦЕЛ и ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Целта на настоящия дисертационен труд е да се анализират и сравнят предикторите за смъртност при пациентите с исхемична и неисхемична дилатативна кардиомиопатия, както и да се направи сравнителен анализ на смъртността и рехоспитализациите при двете групи пациенти.

ЗАДАЧИ

За постигане на целта си поставихме следните задачи:

1. Набиране на пациенти, отговарящи на посочените включващи критерии.
2. Определяне и сравняване на демографските показатели в изследваната популация – пол, възраст, рискови фактори.
3. Определяне и сравняване на основните клинични показатели, придружаващи заболявания и показателите от инвазивните и неинвазивни диагностични методи в двете изследвани групи.
4. Да се определят сигнификантни фактори влияещи върху преживяемостта на пациентите от двете групи, включващи демографски показатели, рискови фактори, придружаващи заболявания, показатели от неинвазивните и инвазивни диагностични методи.
5. Да се направи оценка на смъртността – обща и сърдечно-съдова смъртност при исхемичната и неисхемичната ДКМП.
6. Да се изяснят и сравнят основните причини, довели до фатален изход при изследваните групи.
7. Да се направят прогностични модели на базата на установените фактори за смъртност.
8. Да се определи честотата на рехоспитализации при пациентите с исхемична и неисхемична СН.
9. Да се приложат получените данни в клиничната практика.

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Подбор на пациенти

В настоящия дисертационен труд са включени 167 пациента, отговарящи на включващите критерии. Те са набрани за периода от 2016 г – 2019 г в Клиниката по кардиология към УМБАЛ „Александровска”, София. Всички пациенти са били хоспитализирани в клиниката. Пациентите са разделени на две основни групи с исхемична ДКМП (68 човека, 40,7%) и с неисхемична ДКМП (99 човека, 59,2%). Информацията за участниците е събрана при тяхната хоспитализация, както и от придружаващата документация. Проследяването на пациентите, включени в проучването, е извършено чрез контакт с тях, техните близки и от тяхната медицинска документация. Средният период за проследяване е 3 години.

Преживяемостта е изчислена спрямо броя на преживените месеци след дехоспитализация. Смъртността е класифицирана като сърдечно-съдова смъртност, смърт от друго заболяване, несвързано със сърдечно-съдовата система и смърт без изяснена причина. Общата смъртност е дефинирана като смърт от сърдечно-съдово и несърдечно-съдово естество. В групата с неясна причина за смъртта сме включили пациентите с придружаващи заболявания в напреднал стадии, за които не може да се определи коя е водещата причина за смърт.

При анализ на рехоспитализациите сме обособили три групи: обща честота на рехоспитализации - в която са включени всички пациенти с рехоспитализация по повод ССЗ (напр. СН, ИБС, ПМ, ХАНК, белодробен тромбоемболизъм); отделно сме разграничили пациентите с първа рехоспитализация по повод декомпенсирана СН и тези със стенокардна симптоматика.

Диагнозата дилатативна кардиомиопатия е поставена на базата на ехокардиографски доказана ЛК систолна дисфункция ($ФИ < 40\%$) и клинични признаци на сърдечна недостатъчност. Клиничната симптоматика е класифицирана според NYHA – класификацията и CCS – класификацията. На всеки пациент, включен в проучването, е проведена ехокардиографска оценка на сърдечната функция и клапния апарат. За изключване или потвърждаване на коронарна артериална болест е осъществена селективна коронарна ангиография, както и лява, и дясна сърдечна катетеризация. Направен е пълен набор лабораторни изследвания и електрокардиограма.

За целите на настоящето проучване като **неисхемична дилатативна кардиомиопатия** се дефинира наличието на ЛК систолна дисфункция с ФИ < 40% при липса на атеросклеротична коронарна болест, доказана чрез коронарна ангиография.

За пациенти с **исхемична дилатативна кардиомиопатия** се приемат тези с ЛК систолна дисфункция и ФИ < 40%, при които има анамнеза за ИБС, преживян МИ, осъществен аорто-коронарен байпас или перкутанна коронарна интервенция и проведено инвазивно изследване, с което е доказана КАБ.

Исхемична болест на сърцето се определя като история за преживян МИ, анамнеза за аортно-коронарен байпас и/или перкутанна интервенция или наличие на сигнификантна стеноза на коронарна артерия (> 50%), визуализирана чрез селективна коронарна ангиография.

За **сърдечно-съдовата смъртност** приехме тази, която е резултат от:

- фатален МИ;
- СН довела до фатален изход;
- Внезапна сърдечна смърт;
- сърдечно-съдови усложнения, като мозъчен инсулт, хеморагия, перипроцедурни усложнения;
- смърт от друго заболяване, свързано със сърдечно-съдовата система, като периферна артериална болест.

За **несърдечно-съдова смъртност** приехме тази, която е резултат от:

- онкологично заболяване;
- белодробни заболявания;
- инфекция, сепсис;
- травма;
- органна недостатъчност, различна от сърдечно-съдова;
- резултат от други (несвързани със ССС) заболявания.

Като **хронично бъбречно увреждане** дефинирахме наличието на намалена гломерулна филтрация под $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ за най-малко 3 месеца. Бъбречната функция беше класифицирана спрямо скоростта на гломерулната филтрация (GFR, изчислена по MDRD) в 5 стадия (Kidney Int 2007;72:247):

- I степен – GFR > 90 ml/min/1.73m²;
- II степен – GFR 60-89 ml/min/1.73m²;
- III степен – GFR 30-59 ml/min/1.73m²;
- IV степен GFR 15-29 ml/min/1.73m²;
- V степен GFR < 15 ml/min/1.73m² или диализа;

Информирано съгласие

След подробно разясняване на процедурите, заложи в проучването, всички пациенти подписват информирано съгласие за участието си в него.

Включващи критерии:

1. Подписано информирано съгласие.
2. Пациенти над 18 годишна възраст.
3. Пациенти с ФИ < 40% с доказана коронарна артериална болест.
4. Пациенти с ФИ < 40% с изключена чрез ангиография коронарна артериална болест.

Изключващи критерии:

1. Отказ от подписване на информирано съгласие.
2. Възраст под 18 години.
3. Остра бъбречна недостатъчност.
4. Бременност.

Методи

Методите, използвани в дисертационния труд могат да бъдат разделени на две основни групи: неинвазивни и инвазивни методи. Към неинвазивните се отнасят: анамнеза, физикален преглед, електрокардиограма, ехокардиография, лабораторни изследвания. Инвазивните методи включват селективна коронарна ангиография, лява и дясна сърдечна катетаризация.

Анамнеза

На всички пациенти са снети анамнестични данни за настоящето клинично състояние, минали и придружаващи заболявания, рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания, демографски фактори и фамилна анамнеза.

Физикален преглед

На всички изследвани лица е направен пълен физикален преглед по системи, като информацията е отразена в документацията на пациента. Физикалният преглед на всеки пациент включва измерване на артериално налягане на двете ръце, изчисляване на средно артериално налягане ($MAP=DP-1/3(PP)$), аускултация на бял дроб и сърце, наличие на периферни белези на сърдечна недостатъчност, наличие на периферни съдови пулсации.

Електрокардиограма

На всички участници е проведен пълен 12 канален ЕКГ запис /периферни и прекордиални отвеждания/ със скорост 25 mm/s. Включените параметри са: определяне на сърдечния ритъм, електрическа позиция на сърдечния връх, ширина на QRS комплекса, наличие на ST - елевация/депресия, на q-зъбец, наличие на ЛКХ (определена съгласно критериите, заложи в Европейските препоръки), ЛББ и ДББ.

Лабораторни изследвания

При участниците в проучването е изследван пълен набор стандартни лабораторни показатели – пълна кръвна картина, серумни електролити (калий, натрий), чернодробни ензими, креатинин, сърдечно-съдови маркери, като креатинин фосфокиназа, креатинин-фосфокиназа-МВ фракция, високочувствителен тропонин Т, липиден профил, коагулационен статус. Показателите са изследвани в Клинична лаборатория към УМБАЛ “Александровска”.

Генетични изследвания

На малка част от пациентите е проведен генетичен скрининг, като част от реализиран докторантски проект към МУ-София. Изследванията са осъществени с технологията New Generation Sequencing с панел TruSight Cardio Sequencing Panel, включващ гени, асоциирани със сърдечно-съдови заболявания. Генетичните тестове са проведени в Центъра по молекулярна медицина (ЦММ), МУ – София.

Ехокардиографско изследване

Ехокардиографията е основен неинвазивен метод, чрез който се прави пълна оценка на сърдечната функция. В настоящото проучване са използвани апарати Aloka ProSound Alpha и General Electric vivid E95. При възрастни пациенти за

ехокардиография се използва трансдюсер, излъчващ ултразвукови вълни между 4-7 MHz. Стандартните ехокардиографски позиции включват: парастернална по дългата ос, парастернална по късата ос, апикална четири-, дву- и трикухинна позиция, субксийфидна позиция. Всички тези позиции се използват за оценка на сърдечните кухини, клапен апарат, измерване на стандартни и някои специфични ехокардиографски показатели. Пациентът е в легнало, ляво странично положение, с лява ръка, сгъната в лакътя под главата, и дясна ръка до тялото. Основните размери на сърдечните кухини – лява камера, ляво предсърдие, дясна камера, дясно предсърдие, аорта са измерени чрез двуразмерна ехокардиография (2D-метод). Основните параметри, заложиени за оценка на левокамерната функция са: теледиастолен и телесистолен размер, измерени от парастернална позиция – 2D Метод; теледиастолен, телесистолен обем, изчисляване на фракция на изтласкване по метода на Simpson, изчисляване на левокамерна маса (обща и индексирана спрямо телесната площ), RWT, фракция на скъсяване, ударен обем, сегментни нарушения в кинетиката. Левокамерната маса е изчислена по формулата:

$$\text{ЛК маса (g)} = 0.8 \{ 1.04 [(\text{ЛКТДР} + \text{септум} + 3\text{ЗСК})^3 - \text{ЛКТДР}^3] \} + 0.6$$

Относителната дебелина на стената на ЛК (RWT) е изчислена по формулата:

$$\text{RWT} = 2 \times \text{ЗСК} / \text{ТДРЛК}$$

Сегментните нарушения в кинетиката на ЛК дефинирахме като хипокинезия, акинезия и дискинезия. Диастолената функция на лява камера се изчислява по определените правила чрез PW доплер ехокардиография. На нивото на коаптация на митралните клапни платна се измерват пиковите скорости на ранния (Е-пик, m/s) и късния (А-пик, m/s) диастолен кръвоток, тяхното отношение (Е/А) и времето на децелерация на ранното диастолено пълнене. Включва и измерване на показателите на тъканния доплер и определяне на съотношението Е/е`. Дебелината на стените – септум и задна стена на лява камера са измерени в парастернална позиция по дългата ос чрез 2D методика. Левопредсърдните размери и обем са изчислени от четири- и двукухинен срез. Измерванията включват и определяне на индексиран ЛП обем чрез дву- и четирикухинни измервания и ЛП площ. Деснокамерната функция е представена чрез измерване на размерите на дясна камера по парастернална позиция по дългата ос и 4 кухини. Чрез М-mode ехография е измерено систолното движение на трикуспидалния клапен пръстен (TAPSE). Налягането в артерия пулмоналис е определено чрез определяне скоростта на кръвотока през трикуспидалната клапа чрез CW – доплер ехокардиография. Измерване на максималния диаметър на долна празна вена и

наличието на колапс е направено чрез 2D ехокардиография от субстернална позиция. Дясното предсърдие е измерено в 4 кухинна позиция. Оценката на функцията на клапния апарат е осъществена във всички стандартни позиции на ехокардиографията.

Селективна коронарна ангиография и инвазивна хемодинамична оценка

Пациентите включени в проучването имат инвазивно изследване, с което е доказана или изключена коронарна артериална болест. Преди извършване на процедурата всеки участник задължително подписва информирано съгласие. При изследването е използван съдов достъп от радиална или феморална артерия с приложение на локална анестезия на мястото на пункцията. Извършва се изобразяване на коронарните артерии с използване на йод-контрастно вещество. При провеждане на дясна и лява сърдечна катетеризация се правят измервания на наляганията в сърдечните кухини. При лявовентрикулографията се извършва цялостна оценка на ЛК, включваща измерване на теледиастолните обеми, оценка на клапните пороци - при наличие на такива и ЛК сегментна кинетика. За изчисляване на фракцията на изтласкване използвахме метода на Dodge-Sandler. Ангиографски ударният обем е изчислен по формулата: $УО = ТДО - ТСО$ от измерените чрез ЛК вентрикулография краен систолен и краен диастолен обем. При лявата сърдечна катетеризация се правят измервания на систолното и крайното диастолично налягане на ЛК, както и на наляганията в аортата – систолно (нормални стойности 90-140 mmHg), диастолично (нормални стойности 60-90 mmHg) и средно аортно налягане (нормални стойности 70-105 mmHg, изчислено по формулата: $MAP=DP-1/3(PP)$).

Дясната сърдечна катетеризация се извършва чрез венозен достъп през феморалната вена. Извършват се измервания на средното деснопредсърдното налягане (нормални стойности 2-7 mmHg), пулмокапилярното налягане, наляганията в дясна камера – систолно (нормални стойности 15-30 mmHg), крайно диастолично налягане (нормални стойности – 1-7 mmHg) и наляганията в белодробната артерия (систолично, диастолично, средно).

Статистически методи

1. Дескриптивна статистика

➤ Количествените променливи са представени чрез статистически характеристики: средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD), минимална и максимална стойност;

➤ Резултатите при категорийните променливи са обобщени чрез абсолютни (n) и относителни (%) честоти.

2. За проверка на формата на честотното разпределение е използван теста на Колмогоров-Смирнов (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test). Проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

4. Т-тест при две независими групи (Independent-Samples t-test) – при сравняване на две независими групи с нормално разпределение на изследваната променлива.

5. Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

6. Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression) – за количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива и независими факторни променливи (категорийни или количествени). Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната зависима променлива.

7. Унивариационен и мултивариационен Соx-регресионен анализ - за определяне на независимите предиктори за смъртност. Чрез методът на пропорционален риск - hazard ratio, се оцени предсказваща сила на факторите върху промяната на риска

8. Анализ на Каплан-Майер (Kaplan-Meier analysis) – за оценка на кривата (функцията) на оцеляване до настъпване на изследваните събития.

9. Log Rank test – за сравнение на кривите на оцеляване при две и повече независими групи.

10. ROC (Receiver Operating Characteristic Analysis) анализ – за определяне на диагностичните възможности на изследваните показатели. Всяко вероятно прагово ниво на показателя отговаря на определена двойка чувствителност и специфичност, изобразени графично чрез ROC крива. Чувствителността характеризира способността на метода при наличие на заболяване да определя правилно болните индивиди като болни, а специфичността е способността на метода при отсъствие на заболяване да определя правилно здравите индивиди, като здрави.

Статистическа значимост се приема при $p < 0.05$.

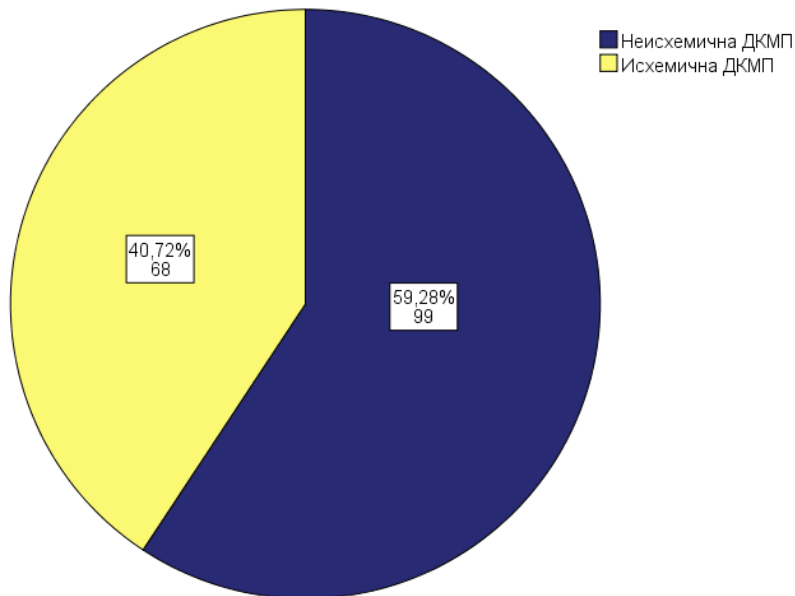
За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Демографска характеристика

В настоящото изследване включихме 167 пациента, 99 (59,3%) от тях с неischemична дилатативна кардиомиопатия и 68 (40,7%) с ischemична дилатативна кардиомиопатия.

Фигура 3. Неischemична и ischemична ДКМП



Половото разпределение е, както следва: неischemична ДКМП - 33 (33,3%) са жени, 66 (66,7%) са мъже; за ischemичната ДКМП – 15 (28,7%) са жени, 53 (77,9%) са мъже. И при двете групи се вижда преобладаване на мъжкия пол спрямо женския. Средната възраст и при двете е сравнима – 63 г ± 13 г. за неischemичната и 67 г ± 14 г, за ischemичната форма

5.2. Сравнение на основни показатели при неischemична и ischemична кардиомиопатия

Таблица 2. Основни рискови фактори при включената популация

Показател		Неischemична ДКМП	Ischemична ДКМП	Общо	p-value
Пол	N	33	15	48	0.114
	Жени				
	%	33,3%	22,1%	28,7%	
	Мъже				
	N	66	53	119	
	%	66,7%	77,9%	71,3%	
Възраст (години)	Mean	63	67		0.054
	SD	13	14		
ВМІ (kg/m²)	Mean	28	27		0.482
	SD	6,15	25,5		
Фамилна анамнеза за ССЗ	N	12	13	25	0.115
	%	17,9%	31,0%	22,9%	
Тютюнопушене	N	36	29	65	0.080
	%	46,8%	63,0%	52,8%	
Алкохолна консумация	N	20	6	26	0.083
	%	26,3%	13,0%	21,3%	
Артериална хипертония	N	67	59	126	0.005
	%	67,7%	86,8%	75,4%	
Дислипидемия	N	31	65	96	<0.001
	%	33,0%	95,6%	59,3%	
Захарен диабет	N	19	24	43	0.019
	%	19,2%	35,3%	25,7%	
Предсърдно мъждене	N	61	35	96	0.193
	%	61,6%	51,5%	57,5%	
ХАНК	N	1	5	6	0.041
	%	1,0%	7,4%	3,6%	
МСБ	N	4	7	11	0.124
	%	4,0%	10,3%	6,6%	
Хронична бъбречна Недостатъчност	N	43	30	73	0.930
	%	43,4%	44,1%	43,7%	
ХОББ	N	11	15	26	0.055
	%	11,1%	22,1%	15,6%	

На таблица 2 са показани основните демографски характеристики на изследваните групи, както и сравнение на честотата на рисковите фактори и основни придружаващи заболявания между тях. Забелязва се, че по отношение на алкохолната консумация има

преобладаващ процент при пациентите с неischemична ДКМП (26,3% срещу 13%, $p = 0.083$).

Тютюнопушенето е по-често при тези с ischemична ДКМП (63% срещу 46,8%, $p = 0.080$). От придружаващите заболявания сигнификантна разлика регистрирахме в честотата на артериалната хипертония, като в групата на пациентите с ischemична СН е 86,8% срещу 67,7% при неischemичната форма ($p = 0.005$). Дислипидемията е друг значим фактор с преобладаваща честота при ischemичната ДКМП (95,6% срещу 33%, $p < 0.001$). Захарният диабет е по-често срещан при ischemичната ДКМП (35,3% срещу 19,2%, $p = 0.019$). Периферната артериална болест, в частност ХАНК, е застъпена в малък процент и при двете групи, но е значимо по-честа при тези с ischemична ДКМП (7,4% срещу 1%, $p = 0.041$). Друго ПЗ, при което се наблюдава разлика в честотата в двете групи, е ХОББ, като се вижда преобладаване в групата с ИБС (22,1% срещу 11,1%, $p = 0.055$).

Таблица 3. ЕКГ показатели при изследваните групи пациенти

Показател		Неischemична ДКМП	Ischemична ДКМП	Общо	p – value
Синусов ритъм	N	46	39	85	0.155
	%	46,9%	58,2%	51,5%	
ПМ/ПТ	N	50	26	76	0.138
	%	50,5%	38,8%	45,8%	
Ляв тип ел. ос	N	65	45	110	0.653
	%	74,7%	71,4%	73,3%	
Индиферентен тип ел. ос	N	22	16	38	0.916
	%	25,9%	26,7%	26,2%	
ST – елевация	N	1	12	13	<0.001
	%	1,7%	27,9%	12,9%	
ST – депресия	N	24	22	46	0.311
	%	44,4%	55,0%	48,9%	
Q – зъбец	N	9	19	28	0.004
	%	16,7%	43,2%	28,6%	
ЛК хипертрофия	N	10	3	13	0.182
	%	13,0%	5,8%	10,1%	
ЛББ	N	32	16	48	0.229
	%	33,0%	24,2%	29,4%	
ДББ	N	8	7	15	0.609
	%	8,2%	10,6%	9,2%	
ЛПХБ	N	11	12	23	0.244
	%	11,5%	17,9%	14,1%	

На таблица 3 са представени основните ЕКГ показатели, изследвани при двете групи пациенти. Сигнификантна разлика между тях се наблюдава единствено при наличието на ST-елевация и q-зъбец. Очаквано, при пациентите с исхемична ДКМП ST-елевацията на ЕКГ се наблюдава при 27,9% спрямо 1,7% при пациентите с неисхемична ДКМП ($p < 0.001$). Честотата на q – зъбец на ЕКГ при групата с исхемична СН е 43,2%, докато при неисхемичната форма – 16,7% ($p = 0.004$). Останалите показатели не показват сигнификантна разлика по честота при двете групи заболявания.

Таблица 4. Ехокардиографски показатели при изследваните групи пациенти

	Неисхемична ДКМП		Исхемична ДКМП		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
ЛП предно-заден диаметър (mm)	46,59	8,52	44,07	7,16	0.081
ЛП малък размер апикален срез (mm)	49,66	9,37	48,02	9,68	0.286
ЛП голям размер апикален срез (mm)	64,28	12,1	62,45	11,3	0.368
ЛК ТДО (ml)	201,47	82,72	208,65	65,15	0.552
ЛК ТСО (ml)	141,98	68,47	146,85	49,85	0.279
ЛК ТДР (ml)	60,16	9,31	59,05	10,38	0.486
ЛК ТСР (ml)	51,64	8,35	52,05	9,73	0.780
Ударен обем (ml)	59,56	24,52	63,04	24,74	0.490
ЛК маса (g)	323,43	87,20	313,77	76,78	0.479
ЛК маса/индекс (g/m^2)	169,21	42,34	164,36	40,98	0.520
RWT	0,39	0,09	0,40	0,08	0.638
ДК PLAX (mm)	33,11	6,09	33,72	6,54	0.564
ДК базален размер (mm)	43,65	9,08	40,88	7,92	0.082
ДП малък размер (mm)	46,14	8,87	44,03	8,48	0.139
ДП голям размер (mm)	58,25	11,54	55,11	9,88	0.091

Таблица 5. Пациенти с МР – разпределени по степени

Митрална регургитация		Неисхемична ДКМП	Исхемична ДКМП	Общо	p-value
Без МР	N	1	0	1	0.236
	%	1,0%	0,0%	0,6%	
Лека	N	8	12	20	
	%	8,2%	17,6%	12,1%	
Умерена	N	53	34	87	
	%	54,6%	50,0%	52,7%	
Тежка	N	35	22	57	
	%	36,1%	32,4%	34,5%	

Таблица 6. Пациенти с ТР - разпределени по степени

Трикуспидална регургитация		Неисхемична ДКМП	Исхемична ДКМП	Общо	p-value
Без ТР	N	1	0	1	0.010
	%	1,0%	0,0%	0,6%	
Лека	N	22	30	52	
	%	22,9%	44,8%	31,9%	
Умерена	N	45	27	72	
	%	46,9%	40,3%	44,2%	
Тежка	N	28	10	38	
	%	29,2%	14,9%	23,3%	

Таблица 7. Пациенти с аортна регургитация - разпределени по степени

Аортна регургитация		Неисхемична ДКМП	Исхемична ДКМП	Общо	p-value
Без аортна регургитация	N	60	43	103	0.090
	%	62,5%	63,2%	62,8%	
Лека	N	23	23	46	
	%	24,0%	33,8%	28,0%	
Умерена	N	10	2	12	
	%	10,4%	2,9%	7,3%	
Тежка	N	3	0	3	
	%	3,1%	0,0%	1,8%	

На таблица 4 са представени основни ехокардиографски показатели, изследвани при пациентите. Сигнификантна разлика между двете групи регистрирахме относно степента на трикуспидална регургитация ($p = 0.010$) (Таблица 6) и типа сегментните нарушения в кинетиката ($p < 0.001$). При пациентите с неischemична ДКМП преобладава умерена (46,9%) и тежка (29,2%) степен на трикуспидална регургитация, докато при тези с ischemична ДКМП леката степен е най-честа (44,8%). По отношение на аортната регургитация ($p = 0.090$) (таблица 7), честотата на умерената аортна регургитация е по-голяма при неischemичната форма спрямо другата група (10,4% спрямо 2,9%). При останалите изследвани ехокардиографски показатели няма съществена разлика като честота и средни стойности между двете групи.

Таблица 8. Средни стойности на наляганията, измерени при лява и дясна сърдечна катетеризация

	Неischemична дилатативна кардиомиопатия		Ischemична дилатативна кардиомиопатия		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
ЛК					
Систолично налягане	129,38	23,51	136,43	25,83	0.144
ТДН (mmHG)	24,71	13,97	25,94	10,08	0.608
ДК					
Систолично налягане	46,73	14,77	50,30	20,73	0.605
ТДН (mmHG)	17,12	7,81	16,63	9,07	0.509
Пулмонална артерия					
Систолично	47,64	16,83	55,18	20,08	0.284
Средно	34,24	10,99	37,00	11,83	0.536
Диастолично (mmHg)	26,21	8,62	25,45	11,49	0.606
ДП					
Средно налягане (mmHG)	14,71	4,55	12,14	4,38	0.287
Аортно налягане					
Систолично	124,20	24,99	128,55	22,19	0.350
Средно	98,23	20,00	100,13	18,55	0.613
Диастолично	84,25	17,40	84,91	16,55	0.842

Таблица 8 илюстрира основните налягания, измерени по време на лява и дясна сърдечна катетеризация. Не се регистрира сигнификантна разлика в показателите между двете групи.

Таблица 9: Лабораторни показатели при двете групи пациенти

	Неисхемична ДКМП		Исхемична ДКМП		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Хемоглобин (g/l)	138,71	18,82	134,71	18,25	0.174
Еритроцити (x10 ¹² /l)	4.8	0,63	4.6	0,63	0.157
Левкоцитен брой (x10 ⁹ /l)	8	3	8,4	3	0.139
Тромбоцити (x10 ⁹ /l)	241	80	262	87	0.105
Общ холестерол (mmol/l)	4,5	1	4,4	1	0.454
HDL (mmol/l)	1.25	0,44	1,08	0,35	0.012
LDL (mmol/l)	1,25	0,8	2,69	1	0.441
Триглицериди (mmol/l)	1,35	0,62	1,47	0,78	0.297
СРК –МВ (U/L)	22	12	20	13	0.164
hs-TnT (ng/ml)	0.23	1,84	0,06	0,15	0.459
Калий (mmol/l)	4,5	0,65	4,6	0,77	0.055
Натрий (mmol/l)	140	4	140	5	0.928
АСАТ (U/L)	34	24	22	14	0.001
АЛАТ (U/L)	33	31	26	24	0.161

На таблица 9 са показани основните изследвани лабораторни показатели при нашите пациенти. Сигнификантна разлика между двете групи се забелязва в нивото на HDL ($p = 0.012$) и АСАТ ($p = 0.001$).

Таблица 10. Медикаментозна терапия при изследваните групи пациенти

Показател		Неисхемична ДКМП	Исхемична ДКМП	Общо	p-value
Бета – блокер	N	89	67	156	0.049
	%	90,8%	98,5%	94,0%	
АСЕ - инхибитор	N	44	35	79	0.404
	%	44,9%	51,5%	47,6%	
АРБ	N	7	2	9	0.311
	%	7,1%	2,9%	5,4%	
Статин	N	42	62	104	<0.001
	%	42,9%	91,2%	62,7%	
Алдостеронов инхибитор	N	83	57	140	0.879
	%	84,7%	83,8%	84,3%	
Антикоагулант	N	65	30	95	0.004
	%	66,3%	44,1%	57,2%	
Диуретик	N	94	63	157	0.445
	%	96,9%	94,0%	95,7%	
Антиагреганти	N	15	47	62	<0.001
	%	15,3%	69,1%	37,3%	
ARNI	N	18	4	22	0.020
	%	18,4%	5,9%	13,3	

Основните групи медикаменти, използвани в лечението на пациентите, са отразени на таблица 10. Значими различия в терапията при неисхемична и исхемична КМП се наблюдават при терапията с бета-блокер ($p = 0.049$), ARNI (Ентресто) ($p = 0.020$), статин ($p < 0.001$), приема на антикоагулант ($p = 0.004$) и антиагреганти (< 0.001).

Таблица 11. Разпределение по функционален клас по NYHA класификацията – неисхемична и исхемична ДКМП

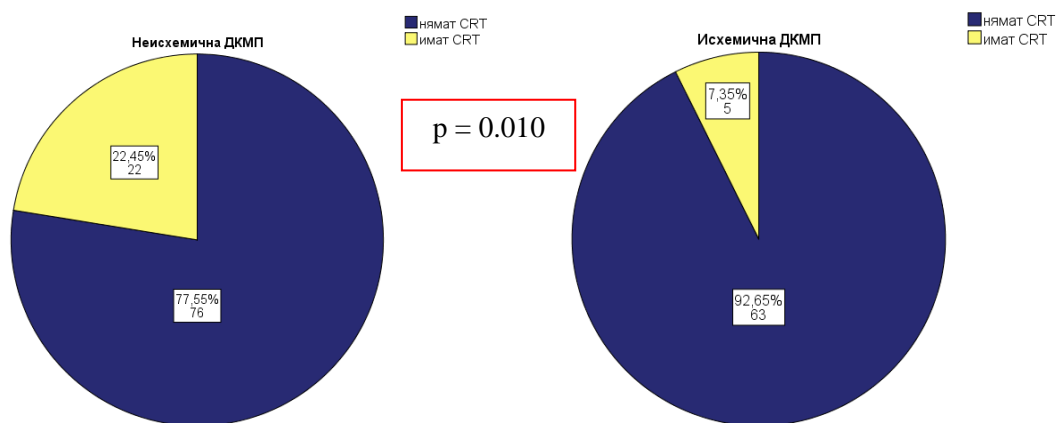
NYHA клас		Неисхемична ДКМП	Исхемична ДКМП	Общо	p-value
I клас	N	7	8	15	0.662
	%	7,1%	11,8%	9,0%	
II клас	N	24	18	42	
	%	24,2%	26,5%	25,1%	
III клас	N	65	41	106	
	%	65,7%	60,3%	63,5%	
IV клас	N	3	1	4	
	%	3,0%	1,5%	2,4%	

Таблица 12. Клинични показатели от физикалния преглед

Показател	Група	N	Mean	SD	p-value
Сърдечна Честота (уд/мин)	Неисхемична ДКМП	99	92,12	22,98	0.007
	Исхемична ДКМП	68	82,78	19,33	
Систолично АН (mmHg)	Неисхемична ДКМП	96	124,55	21,18	0.179
	Исхемична ДКМП	67	120,39	16,44	
Диастолично АН (mmHg)	Неисхемична ДКМП	96	77,49	11,01	0.138
	Исхемична ДКМП	67	75,64	9,30	
Средно АН (mmHg)	Неисхемична ДКМП	96	93,11	14,02	0.239
	Исхемична ДКМП	67	90,69	11,07	

По отношение на симптоматиката, очаквано при исхемичната ДКМП, преобладава стенокардната симптоматика като клинична изява (86,8% спрямо 40,8%, $p < 0.001$). И при двете групи честотата на пациенти с III функционален клас по NYHA е най-голяма. Относно CCS класификацията отново високият клас симптоматика – III – IV е с висока честота при исхемичната ДКМП ($p < 0.001$). От показателите, измерени при физикалния преглед на пациентите от двете групи се забелязва сигнификантна разлика между СЧ при тези с неисхемична и исхемична ДКМП. Средната честота в първата група е 92,12/мин, а при втората – 82,78/мин ($p = 0.007$). Систолното, диастоличното и средното АН не показаха значима разлика между двете групи.

Фигура 4. Честота на CRT при пациентите с неischemична и ischemична ДКМП



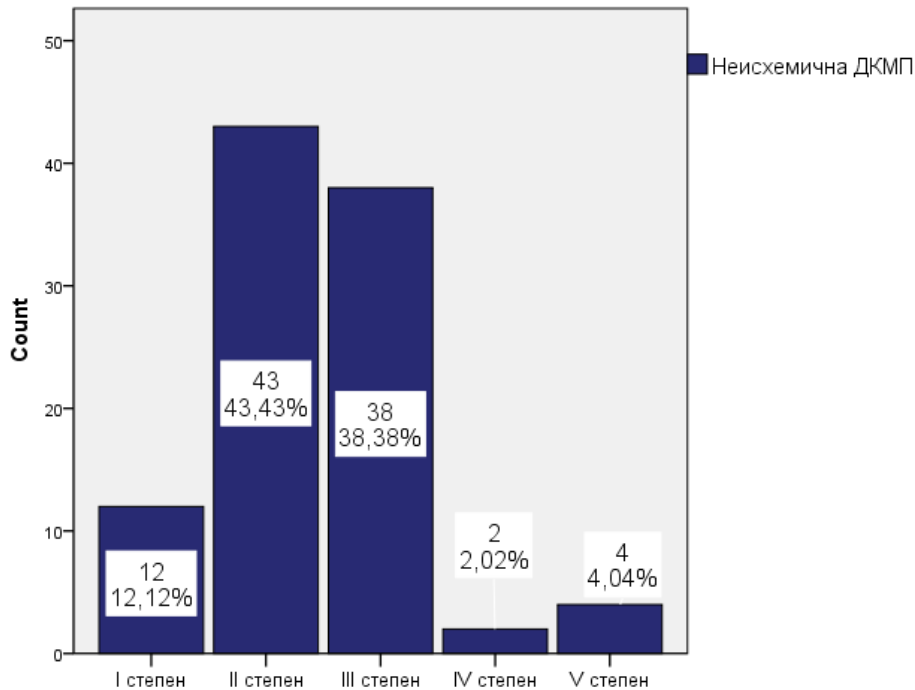
Сигнификантна разлика се наблюдава при пациентите със CRT и в двете групи - съответно 22,45% при неischemичните ДКМП и 7,35% при ischemичната група ($p = 0.010$).

5.2.1. Основни характеристики на пациентите с неischemична дилатативна кардиомиопатия

В групата на неischemичната ДКМП включихме 99 (59,3%) пациента, от които 33 (33,3%) жени и 66 (66,7%) мъже. Средната възраст на популацията е $63 \text{ г} \pm 13$. Разпределени по рискови фактори 17,9% от тях имат фамилна обремененост, 26,3% приемат алкохол в ненормални количества, дефинирано според Европейските препоръки за алкохолна консумация (до 20 g дневно за мъже и до 10 g дневно за жени) и 46,8% са пушачи. Средните стойности на BMI за тази група са $27,74 \text{ kg/m}^2 \pm 6,15$. Артериалната хипертония е често срещано придружаващо заболяване. Наблюдава се при 67,7% от тях. Захарният диабет е по-рядка коморбидност при тази група, среща се при 19,2% от включените пациенти. МСБ и ХАНК са рядко срещани - съответно 4% и 1% от популацията. Предсърдното мъждене се явява често придружаващо заболяване, наблюдавано в 61,6% от пациентите. Анамнеза за ХОББ имат 11,1%.

Хроничната бъбречна недостатъчност се наблюдава при 43,4% от включената група. Разпределени по класификацията на СКД спрямо GFR – 38,4% са с III ст. ХБЗ, само 2% са с IV ст. и терминална V ст. се среща при 4% (Фигура 5). Средната стойност на креатинина за цялата група е 131 mmol/l. Пациенти, включени на редовна хемодиализа, са 4% от групата.

Фигура 5. Разпределение на пациентите с неischemична ДКМП по степен на ХБЗ спрямо GFR



При клиничната изява преобладава II-III функционален клас по NYHA класификацията, като само 3% са били с проява на IV функционален клас. Стенокардия са имали 40,8% от пациентите. Трима от тях (3%) са били с изява на белодробен оток, а само 1 (1%) е развил кардиогенен шок по време на хоспитализацията. Плеврални изливи са регистрирани при 13,5% от пациентите.

Имплантирано CRT – устройство имат 22,45%, а 14,1% - постоянен електрокардиостимулатор.

Пулмонална артериална хипертония (пулмонално систолно артериално налягане ≥ 30 mmHg), установена чрез ехокардиография се наблюдава при 89,5% от популацията. Като съпътстващи клапни пороци преобладават митрална, трикуспидална и аортна регургитации. Аортната стеноза се среща при 9,2% от групата. Лека митрална регургитация имат 8,2%, умерена – 54,6% и тежка MR – 36,1%. Честотата на пациентите без митрална регургитация е изключително ниска – 1%. Аортната регургитация е по-рядко наблюдавана в тази група пациенти. Без установена аортна регургитация са 62,5%, лека регургитация имат – 24%, умерена – 10,4% и тежка аортна регургитация се среща при 3,1%. Трикуспидалната регургитация е разпределена по степени и честота по следния начин: лека регургитация – 22,9%; умерена – 46,9% и тежка регургитация – 29,2%. По отношение на нарушенията в сегментната ЛК кинетика

преобладават пациентите с хипокинезия – 88,5%. Средните стойности на ЛК обеми са – ТДО – 201,47 ml ± 82,72 и ТСО – 141,98 ml ± 68,47, а тези на ЛК размери са, както следва: ТДР 60,16 mm ± 9,31 и ТСР 51,64 mm ± 8,35.

От ЕКГ - 46,9% са били в синусов ритъм, 50,5% с ПМ или ПТ. Ляв тип електрична ос се наблюдава при 74,7%, а индиферентен при 25,9%. ST- елевацията е рядко ЕКГ отклонение – при 1,7% от пациентите. За разлика от това ST – депресия се регистрира при 44,4%. Q - зъбец се среща при 16,7%. ЛББ е значително по-чест - при 33% спрямо ДББ, който се наблюдава при 8,2% от изследваната популация. Честотата на ЛПХБ е ниска – 11,5%. Намалената прогресия на R-зъбеца се забелязва при 39,7% от пациентите.

Лява и дясна сърдечна катетеризация са част от диагностичния план при нашите пациенти. Средните стойности на установените ангиографски ЛК обеми са: ТДО 213,12 ml ± 73,32 и ТСО 145,58 ml ± 59,81, и ударен обем – 65 ml ± 27,68. Митрална регургитация, оценена чрез инвазивно изследване, е регистрирана при 93,7%. Разпределена по степени и честота е, както следва: лека степен при 25,4%, умерена степен при 34,9% и високостепенна МР при 33,9%.

Използваната медикаментозна терапия в тази група включва основните класове медикаменти според препоръките на Европейското кардиологично дружество за лечение на СН. Бета - блокер са приемали 90,8% от популацията. АСЕ инхибиторът е бил по-застъпен като медикамент на 1-ва линия спрямо АРБ - съответно 44,9% срещу 7,1%. Терапия с алдостеронов инхибитор са получили 84,7% от групата. Диуретична терапия с бримков диуретик са приемали 96,9%. Статин са вземали 42,9% от пациентите, а антикоагулантна терапия (витамин К – антагонист или ДОАК) - 66,3%.

Генетичен скрининг

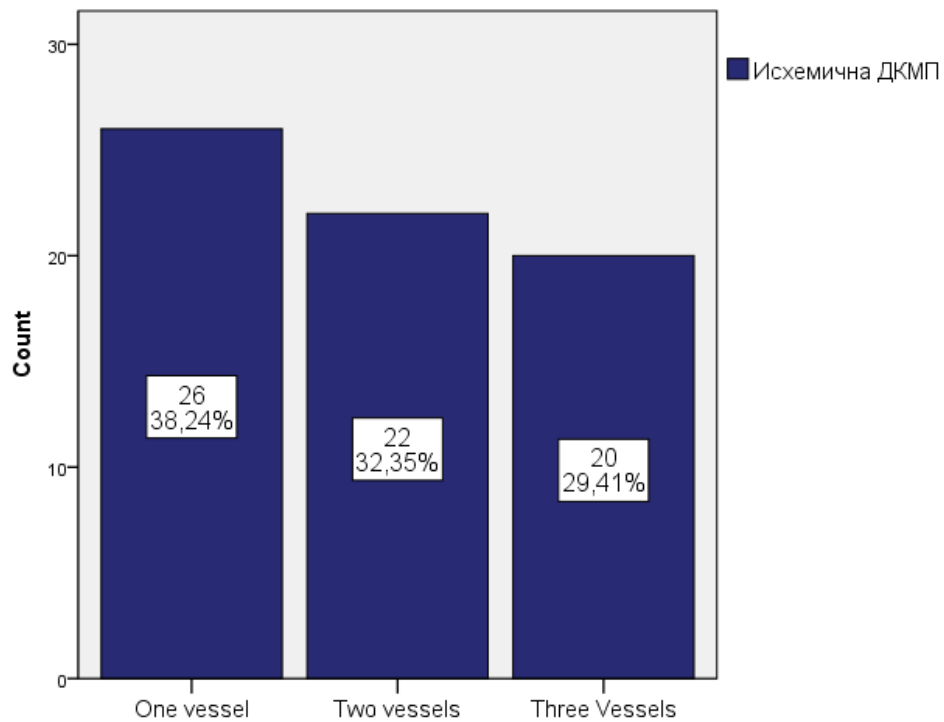
На 5-ма от пациентите с неисхемична ДКМП са проведени генетични изследвания за търсене на мутации, асоциирани с ДКМП. При 4-ма от тях изследванията са финансирани от Медицински университет, София по проект „Млад докторант ” 2019 г. Генетичните изследвания са направени чрез NGS (New Generation Sequencing) технологията с панел, включващ общо 207 гена, свързани със сърдечно-съдови заболявания. Открихме силни кандидат гени, които могат да бъдат свързани с развитието на ДКМП.

При пациент №1 се откриха мутации в гена за белтъка титин - два хетерозиготни варианта - TTN:c.98716G > A (p.Val32906Ile) и TTN:c.72766A > G (p.Asn24256Asp), мутация в гена за актинин - c.1040C > T (p.Thr347Met) и мутация в гена за алфа-субеденицата на волтаж-зависимите натриеви каналчета (SCN10A) - c.3674T > C (p.Leu1225Thr). При пациент №2 се намериха две мутации в гена за титина - c.54703C > T (p.Arg18235Cys) и c.47090G > C (p.Arg15697Pro), която е описана за първи път от нашия екип. При него се наблюдава и мутация в гена за белтъка филамин - c.5071G > A (p.Asp1691Asn). От скрининга на пациент №3 се регистрира промяна в гена за белтъка десмин - c.407T > A (p.Leu136His). При пациент №4 се открива неописана до момента мутация в гена за белтъка ABCС9: c.3567-5T > C. При пациент №5 не се регистрираха мутации, свързани с гени, обясняващи развитие на заболяването. При двама от пациентите белтъкът титин е засегнат. Две от описаните мутации са нови, неоткрити до момента.

5.2.2. Основни характеристики на пациентите с исхемичната дилатативна кардиомиопатия

В групата на исхемичната дилатативна кардиомиопатия включихме 68 пациента, като 15 (28,7%) от тях са жени и 53-ма (77,9%) са мъже. Средната възраст в тази група е $67 \text{ г} \pm 14 \text{ г}$. Фамилна анамнеза за ССЗ имат 31% от популацията. Анамнеза за алкохолна консумация имат 13%, докато тютюнопушенето е силно застъпен рисков фактор и се наблюдава при 63% от тях. Средните стойности на ВМІ са $27,05 \text{ kg/m}^2 \pm 4,92$. Артериалната хипертония се среща при 87% от пациентите. Дислипидемията се явява основно придружаващо заболяване, като се наблюдава при 95,6%. Със захарен диабет са 35,3% от групата. Като изява на атеросклеротичния процес - МСБ и ХАНК се наблюдават при съответно 10,3% и 7,4% от пациентите. Предсърдното мъждене е регистрирано при половината от пациентите – 51,5%. ХОББ като придружаваща патология е описан при 22,1%. Преживян БТЕ се среща при 5,9%. Анамнеза за преживян миокарден инфаркт имат 35,3% от изследваната популация. С аорто-коронарен байпас са 4,4% от групата. По отношение на коронарната анатомия (фигура б) 38,4% са с едноклонова коронарна болест, 32,4% с двуклонова и 29,4% с триклонова коронарна болест. От тях 17,9% са изпратени за оперативно лечение – 12,3% за АКБ и клапна протеза и 4,6% само за оперативно лечение на тежък клапен порок.

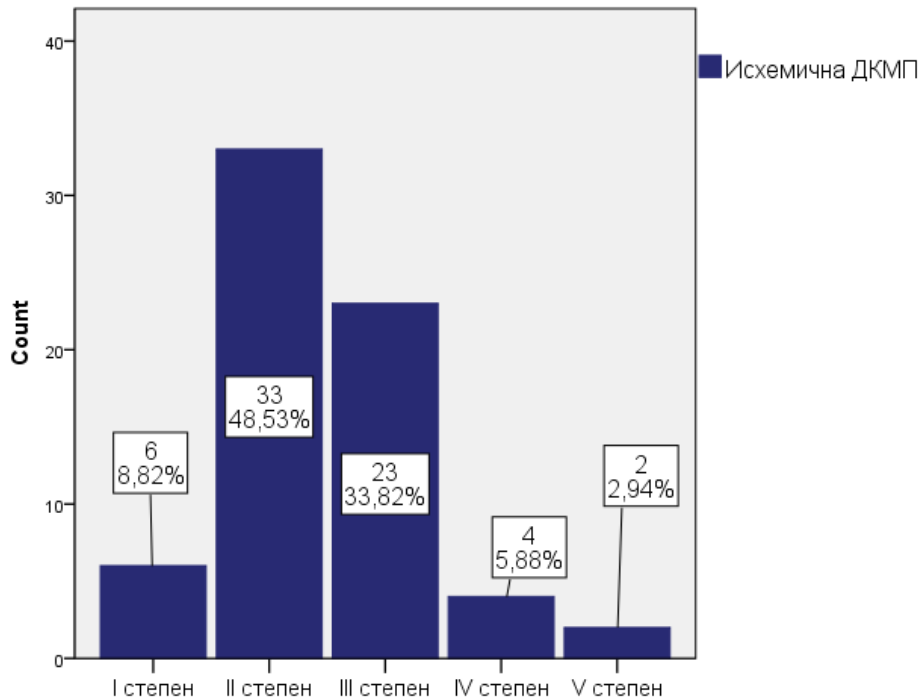
Фигура 6. Тежест на ИБС при пациентите с исхемична ДКМП



При 7,4 % има имплантирано CRT – устройство и 8,8 % са с постоянен електрокардиостимулатор.

Хронична бъбречна недостатъчност е регистрирана при 44,1 % от пациентите. Разпределението по степени спрямо GFR е следното (фигура 7): III степен – 33,8 %, IV степен – 5,9 %, V степен - 2,9 %, като тези с последен стадии ХБЗ са включени и на постоянно хемодиализно лечение.

Фигура 7. Разпределение на пациентите с исхемична ДКМП по степен на ХБЗ спрямо GFR



Относно клиничната изява при пациентите с исхемична ДКМП преобладава появата на стенокардия – при 86,8 % от тях. От разпределението на симптоматиката по класове спрямо CCS класификацията се вижда, че тези с IV клас са доминиращи – 79,4%. При NYHA класификацията процентното разпределение е, както следва: I функционален клас – 11,8%; II функционален клас – 26,5%; III функционален клас 60,3%; IV функционален клас – 1,5%. Острата сърдечна недостатъчност при хоспитализация, регистрирана като развит белодробен оток, се регистрира при 2-ма пациента – 2,9%. Кардиогенен шок са развили 1,5% от популацията. Остър миокарден инфаркт, като изява на ИБС, се наблюдава при 4,4% от пациентите.

Честотата на пулмонална хипертония, регистрирана чрез ехокардиография, е 78,7%. Отново, основните придружаващи клапни пороци са митрална, аортна и трикуспидална регургитация. Митрална регургитация в различна степен се среща при всички пациенти. Наблюдава се следното разпределение спрямо тежестта: лека степен - 17,6%, умерена степен – 50% и тежка MR – 32,4%. Аортна регургитация се наблюдава при 36,8%, от които: лека AP имат 33,8% и умерена 2,9%. При всички изследвани лица се открива трикуспидална регургитация: лека степен при 44,8%, умерена степен при 40,3% и тежка трикуспидална регургитация – при 14,9%. Аортна стеноза се регистрира при 8,4% от популацията.

От изследваните показатели от ЕКГ при хоспитализация, 58,2% са били в синусов ритъм, докато 38,8% са били с ПМ. И тук левият тип електрическа ос е преобладаващ – 71,4% спрямо индиферентния тип, който се среща при 26,7%. ST-елевацията се наблюдава при 27,9%, докато ST – депресията е по-застъпен признак на ЕКГ, регистрирана при 55% от пациентите. По-висок е и процентът на q-зъбец – 43,2%. Намалената прогресия на R – зъбеца се наблюдава при 42,2%. ЛББ отново е по-често срещан спрямо ДББ - съответно 24,2% са били с ЛББ и 10,6% с ДББ.

Инвазивно изследване показва средни стойности на ТДО на ЛК $217,82 \text{ ml} \pm 90$, на ТСО на ЛК – $156,82 \text{ ml} \pm 72,32$ и УО – $61,56 \text{ ml} \pm 25,43$. Митрална регургитация се регистрира при 86,7%, разпределена по степени: лека МР при 28,3%; умерена МР при 26,7%; тежка МР при 31,7%.

По отношение на медикаментозната терапия, лечение с бета - блокер са получили 98,5% от пациентите. Отново терапията с АСЕ инхибитор (51,5%) доминира спрямо тази с АРБ (2,9%). Бримков диуретик са приемали 94% от популацията, а алдостеронов инхибитор – 83,8%. Терапия със статин са имали 91,2% от пациентите. Антиагрегантна терапия, включваща поне един антиагрегант (ацетил салицилова киселина, клопидогрел, тикагрелор или празугрел), са вземали 69,1% от тях, докато антикоагулантна терапия с ДОАК или витамин К – антагонист са приемали 44,1% от популацията.

5.3. Определяне и сравнение на влиянието на факторите върху смъртността при неischemична и ischemична ДКМП

Таблица 13. Демографски показатели и рискови фактори при пациентите с неischemична и ischemична ДКМП

Показател	Група		Смъртност		Общо	p-value
			живи	починали		
Пол (Жени)	Неischemична ДКМП	N	22	11	33	0.643
		%	31,9%	36,7%	33,3%	
	Ischemична ДКМП	N	10	5	15	0.409
		%	25,6%	17,4%	22,1%	
Пол (Мъже)	Неischemична ДКМП	N	47	19	66	0.643
		%	68,1	63,3	66,7	
	Ischemична ДКМП	N	29	24	53	0.409
		%	74,4%	82,6%	77,9	
Възраст	Неischemична ДКМП	Mean	61,88	66,5		0.114
		SD	13,6	12,2		
	Ischemична ДКМП	Mean	65,1	69,5		0.078
		SD	11,1	8,8		
Фамилна история	Неischemична ДКМП	N	10	2	12	1.000
		%	18,9%	14,3%	17,9%	
	Ischemична ДКМП	N	9	4	13	0.713
		%	29,0%	36,4%	31,0%	
Тютюнопушене	Неischemична ДКМП	N	26	10	36	0.393
		%	44,1%	55,6%	46,8%	
	Ischemична ДКМП	N	20	9	29	0.486
		%	66,7%	56,3%	63,0%	
Алкохол	Неischemична ДКМП	N	17	3	20	0.537
		%	28,3%	18,8%	26,3%	
	Ischemична ДКМП	N	3	3	6	0.405
		%	10,0%	18,8%	13,0%	
Дислипидемия	Неischemична ДКМП	N	24	7	31	0.284
		%	36,4%	25,0%	33,0%	
	Ischemична ДКМП	N	37	28	65	1.000
		%	94,9%	96,6%	95,6%	
BMI	Неischemична ДКМП	Mean	27,53	28,37		0.602
		SD	5,63	7,60		
	Ischemична ДКМП	Mean	26,92	27,25		0.803
		SD	4,76	5,24		

При сравнителен анализ на двете групи по основните рискови фактори (таблица 13) като ЗД, дислипидемия, пол, тютюнопушене се вижда, че при нашите пациенти те нямат сигнификантно значение за прогнозата им. Средната възраст при починалите пациенти при исхемичната ДКМП е $69,5 \text{ г} \pm 11,1 \text{ г}$, докато при живите е $61 \text{ г} \pm 8,8 \text{ г}$ ($p = 0.078$).

Таблица 14. Основни придружаващи заболявания

Показател	Група		Смъртност		Общо	p-value
			живи	починали		
Артериална хипертония	Неисхемична ДКМП	N	46	21	67	0.745
		%	66,7%	70,0%	67,7%	
	Исхемична ДКМП	N	35	24	59	0.481
		%	89,7%	82,8%	86,8%	
Захарен диабет	Неисхемична ДКМП	N	12	7	19	0.490
		%	17,4%	23,3%	19,2%	
	Исхемична ДКМП	N	14	10	24	0.904
		%	35,9%	34,5%	35,3%	
Предсърдно мъждене	Неисхемична ДКМП	N	43	18	61	0.827
		%	62,3%	60,0%	61,6%	
	Исхемична ДКМП	N	18	17	35	0.309
		%	46,2%	58,6%	51,5%	
ХАНК	Неисхемична ДКМП	N	1	0	1	1.000
		%	1,4%	0,0%	1,0%	
	Исхемична ДКМП	N	1	4	5	0.155
		%	2,6%	13,8%	7,4%	
ХОББ	Неисхемична ДКМП	N	6	5	11	0.301
		%	8,7%	16,7%	11,1%	
	Исхемична ДКМП	N	9	6	15	0.814
		%	23,1%	20,7%	22,1%	
Хронична Бъбречна Недостатъчност	Неисхемична ДКМП	N	29	14	43	0.669
		%	42,0%	46,7%	43,4%	
	Исхемична ДКМП	N	15	15	30	0.276
		%	38,5%	51,7%	44,1%	

Придружаващите заболявания на пациентите от двете групи и връзката им с преживяемостта е отразена на таблица 14. При исхемичната ДКМП не се откриха придружаващи заболявания, които да влошават прогнозата.

Фигура 8. ХБЗ при неischemична и ischemична ДКМП - разпределени по степени спрямо GFR

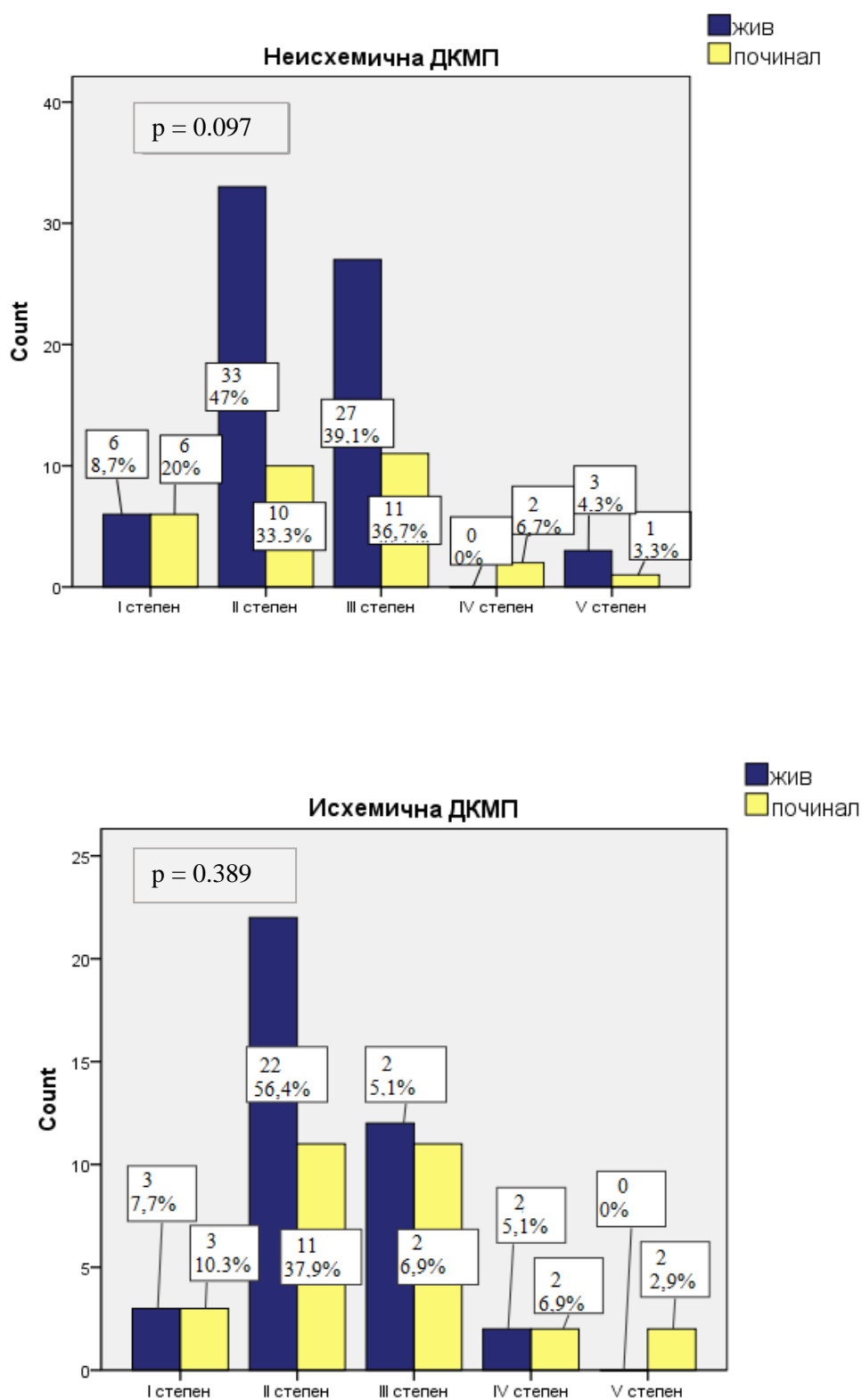
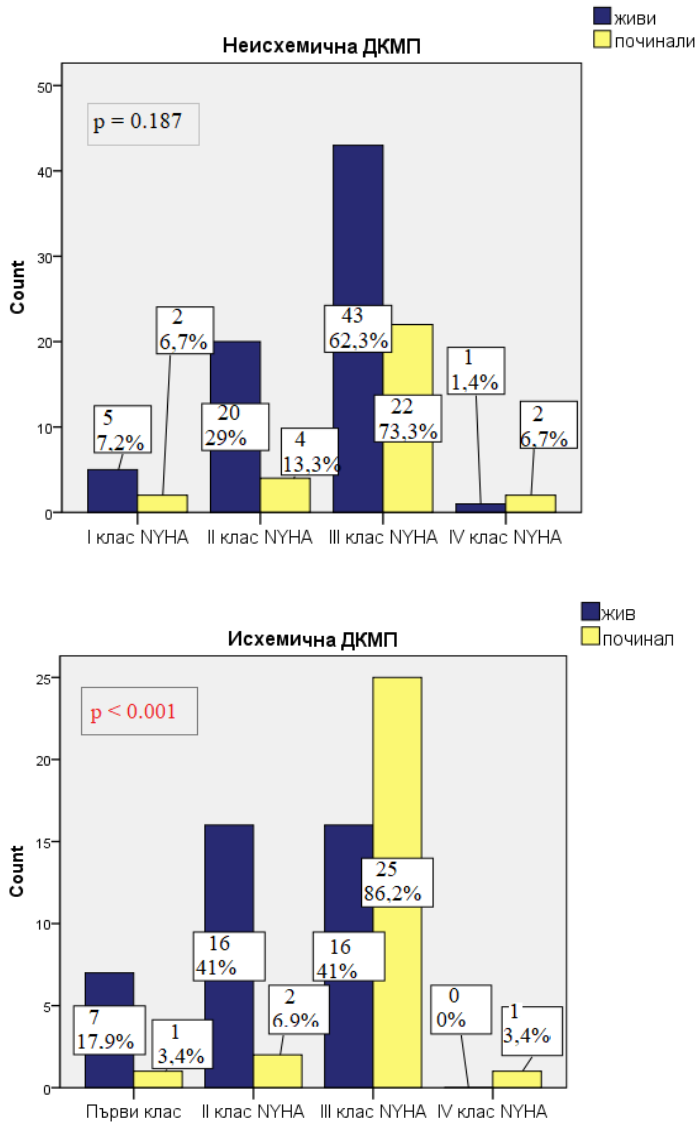


Таблица 15. Лабораторни показатели

Показател	Група	Смъртност	N	Mean	SD	p-value
Креатинин (mmol/l)	Неисхемична ДКМП	живи	69	135,65	172,75	0.822
		починали	30	122,43	116,33	
	Исхемична ДКМП	живи	39	109,38	45,37	0.577
		починали	29	144,28	141,43	
HDL (mmol/l)	Неисхемична ДКМП	живи	58	1,32	0,45	0.027
		починали	23	1,08	0,37	
	Исхемична ДКМП	живи	37	1,04	0,30	0.324
		починали	26	1,13	0,42	
СК-МВ (U/L)	Неисхемична ДКМП	живи	67	20,31	10,03	0.104
		починали	27	24,78	15,74	
	Исхемична ДКМП	живи	37	19,73	12,06	0.694
		починали	29	20,97	13,29	
hs-TnT (ng/ml)	Неисхемична ДКМП	живи	68	0,30	2,18	0.035
		починали	27	0,06	0,11	
	Исхемична ДКМП	живи	38	0,07	0,19	0.022
		починали	29	0,06	0,08	
Хемоглобин (g/l)	Неисхемична ДКМП	живи	68	141,19	18,86	0.049
		починали	30	133,10	17,75	
	Исхемична ДКМП	живи	39	132,79	18,25	0.320
		починали	29	137,28	18,24	
Левкоцитен брой (x10 ⁹ /l)	Неисхемична ДКМП	живи	68	8,24	3,14	0.303
		починали	30	7,56	2,59	
	Исхемична ДКМП	живи	39	9,19	3,1	0.012
		починали	29	7,50	1,98	
АСАТ (U/L)	Неисхемична ДКМП	живи	51	33,39	25,97	0.229
		починали	19	35,63	19,68	
	Исхемична ДКМП	живи	27	19,63	7,31	0.049
		починали	14	28,43	20,25	
АЛАТ (U/L)	Неисхемична ДКМП	живи	51	33,20	27,92	0.858
		починали	19	33,53	37,85	
	Исхемична ДКМП	живи	27	20,96	8,93	0.620
		починали	14	35,14	38,34	

При неисхемичната форма на СН при нивото на HDL - холестерола ($p = 0.027$), хемоглобинът ($p = 0.049$) и това на hs-TnT ($p = 0.022$) се забелязва сигнификантна разлика между живите и починали пациенти. Докато при исхемичната ДКМП, броят на левкоцитите ($p = 0.012$), нивото на АСАТ (0.049) и hs-TnT ($p = 0.022$) показват асоциативна зависимост със смъртността.

Фигура 9. Функционален клас по NYHA класификацията



По отношение на клиничната симптоматика при исхемичната ДКМП, починалите пациенти са били с по-висок функционален клас по NYHA класификацията спрямо живите пациенти ($p < 0.001$).

При неисхемичната форма на ДКМП – функционалният клас по NYHA не показва значима прогностична разлика между пациентите ($p = 0.187$).

Показателите от физикалното изследване, като систолно, диастолно и средно артериално налягане, нямат значимост за прогнозата на пациентите и в двете изследвани групи.

Наличието на плеврален излив показва сигнификантност при пациентите с неисхемична ДКМП, като 26,7% (N 8) от починалите пациенти имат плеврален излив ($p = 0.021$).

Таблица 16. Показатели от електрокардиограмата

Показател	Група		Смъртост		Общо	p-value
			живи	починали		
Синусов ритъм	Неисхемична ДКМП	N	31	15	46	0.687
		%	45,6%	50,0%	46,9%	
	Исхемична ДКМП	N	25	14	39	0.248
		%	64,1%	50,0%	58,2%	
Предсърдно мъждене/предсърдно трептене	Неисхемична ДКМП	N	35	15	50	0.947
		%	50,7%	50,0%	50,5%	
	Исхемична ДКМП	N	13	13	26	0.278
		%	33,3%	46,4%	38,8%	
Ритъм от ЕКС	Неисхемична ДКМП	N	7	7	14	0.116
		%	10,1%	23,3%	14,1%	
	Исхемична ДКМП	N	1	5	6	0.076
		%	2,6%	17,2%	8,8%	
ST - елевация	Неисхемична ДКМП	N	1	0	1	1.000
		%	2,6%	0,0%	1,7%	
	Исхемична ДКМП	N	6	6	12	0.160
		%	20,7%	42,9%	27,9%	
ST - депресия	Неисхемична ДКМП	N	17	7	24	0.743
		%	45,9%	41,2%	44,4%	
	Исхемична ДКМП	N	13	9	22	0.096
		%	46,4%	75,0%	55,0%	
Q – зъбец	Неисхемична ДКМП	N	4	5	9	0.106
		%	10,5%	31,3%	16,7%	
	Исхемична ДКМП	N	11	8	19	0.202
		%	36,7%	57,1%	43,2%	
ЛК хипертрофия	Неисхемична ДКМП	N	7	3	10	1.000
		%	13,2%	12,5%	13,0%	
	Исхемична ДКМП	N	0	3	3	0.044
		%	0,0%	15,8%	5,8%	
ЛББ	Неисхемична ДКМП	N	24	8	32	0.555
		%	34,8%	28,6%	33,0%	
	Исхемична ДКМП	N	9	7	16	0.791
		%	23,1%	25,9%	24,2%	
ДББ	Неисхемична ДКМП	N	5	3	8	0.686
		%	7,2%	10,7%	8,2%	
	Исхемична ДКМП	N	2	5	7	0.113
		%	5,1%	18,5%	10,6%	

Показателите от ЕКГ - промените в ST- сегмента (елевация/депресия), наличието на ЛББ или ДББ, не се различават съществено между живите и починали пациенти в двете групи. Единственият сигнификантен белег от ЕКГ е наличието на ЛК хипертрофия в групата с исхемична ДКМП ($p = 0.044$).

Таблица 17. Ехокардиографски показатели при пациентите с неисхемична и исхемична ДКМП.

Показател	Група	Смъртност	N	Mean	SD	p-value
ЛП предно - заден диаметър (mm)	Неисхемична ДКМП	живи	55	46,49	8,52	0.865
		починали	18	46,89	8,76	
	Исхемична ДКМП	живи	32	42,19	5,92	0.018
		починали	22	46,82	8,02	
ТДО ЛК (ml)	Неисхемична ДКМП	живи	67	208,66	82	0.197
		починали	29	184,86	63	
	Исхемична ДКМП	живи	39	212,44	68,31	0.582
		починали	29	203,55	61,45	
ТСО ЛК (ml)	Неисхемична ДКМП	живи	67	148	56	0.184
		починали	29	127	36	
	Исхемична ДКМП	живи	39	147	51,83	0.978
		починали	29	146	48,03	
ТДР ЛК (mm)	Неисхемична ДКМП	живи	63	59,84	30	0.614
		починали	25	60,96	39	
	Исхемична ДКМП	живи	39	58,21	10,64	0.433
		починали	29	60,26	10,04	
ТСР ЛК (mm)	Неисхемична ДКМП	живи	63	51,73	34	0.868
		починали	25	51,40	38	
	Исхемична ДКМП	живи	39	51,87	9,24	0.863
		починали	27	52,30	10,55	
Ударен обем (ml)	Неисхемична ДКМП	живи	66	60,65	25,43	0.515
		починали	29	57,07	22,52	
	Исхемична ДКМП	живи	38	67,95	24,50	0.063
		починали	29	56,62	23,96	
ЛК маса/телесна площ (g/m ²)	Неисхемична ДКМП	живи	53	164,43	40,28	0.096
		починали	17	184,12	46,34	
	Исхемична ДКМП	живи	34	168,2	44,73	0.381
		починали	21	158,14	34,17	
Е – вълна (cm/s)	Неисхемична ДКМП	живи	45	84,72	29,43	0.965
		починали	21	85,05	24,74	
	Исхемична ДКМП	живи	28	74,88	29,41	0.087
		починали	15	93,27	38,41	

Предно-задният диаметър на ЛП е единственият ехокардиографски показател, който показва статистическа сигнификантност в популацията с исхемична ДКМП ($p = 0.018$). Размерът на лявото предсърдие при неисхемичната ДКМП няма отношение към прогнозата. Диастолната функция на ЛК, ЛК размери и обеми, както и размерите на ДК и ДП нямат прогностично значение. Степента на митрална, трикуспидална и аортна регургитация не се различават съществено при живите и починали пациенти от двете групи. Клапните пороци, както и наличието на пулмонална хипертония, не показват зависимост със смъртността.

Таблица 18. Инвазивни показатели при пациентите с неисхемична и исхемична ДКМП

Показател	Група	Смъртност	N	Mean	SD	p-value
ТДО ЛК	Неисхемична ДКМП	живи	43	193,67	52,57	0.006
		починали	14	272,86	95,58	
	Исхемична ДКМП	живи	25	189,00	73,55	0.019
		починали	20	253,85	97,27	
ТСО ЛК	Неисхемична ДКМП	живи	43	129,30	43,45	0.005
		починали	14	195,59	75,77	
	Исхемична ДКМП	живи	25	136,80	63,27	0.028
		починали	20	181,85	76,60	
Ударен обем	Неисхемична ДКМП	живи	43	60,74	25,24	0.027
		починали	14	78,29	31,51	
	Исхемична ДКМП	живи	24	52,79	20,44	0.016
		починали	20	72,09	27,27	
Систолно аортно налягане	Неисхемична ДКМП	живи	46	127,20	20,49	0.181
		починали	14	114,36	35,28	
	Исхемична ДКМП	живи	32	130,34	18,80	0.273
		починали	15	124,73	28,51	
Диастолно аортно налягане	Неисхемична ДКМП	живи	46	87,96	12,50	0.049
		починали	14	72,07	25,00	
	Исхемична ДКМП	живи	32	89,22	14,71	0.007
		починали	15	75,73	17,32	
Средно аортно налягане	Неисхемична ДКМП	живи	47	102,23	15,80	0.022
		починали	15	85,67	26,44	
	Исхемична ДКМП	живи	32	103,97	15,98	0.022
		починали	15	91,93	21,43	
ТДН ДК	Неисхемична ДКМП	живи	26	14,96	5,17	0.013
		починали	7	25,14	10,90	
	Исхемична ДКМП	живи	25	17,86	9,04	0.234
		починали	7	18,29	8,70	

В изследваните групи пациенти част от инвазивно измерените показатели показват статистически значима сигнификантност спрямо починалите пациенти. И за двете групи, неисхемична и исхемична ДКМП, тези показатели са: ЛК ТДО и ТСО, ударният обем, както и диастолното и средно аортно налягане. За неисхемичната ДКМП ТДН в ДК ($p = 0.013$) също има прогностично значение. ЛК систолно и крайно диастолно налягане не показаха значимост като предиктивни фактори.

Таблица 19. Инвазивна оценка на МР – разпределение по степени

Група	Митрална регургитация		Смъртост		Общо	p-value
			живи	починали		
Неисхемична ДКМП	Без МР	N	3	1	4	0.853
		%	6,5%	5,9%	6,3%	
	Лека	N	13	3	16	
		%	28,3%	17,6%	25,4%	
	Умерена	N	16	6	22	
		%	34,8%	35,3%	34,9%	
	Тежка	N	14	7	21	
		%	30,4%	41,2%	33,3%	
Исхемична ДКМП	Без	N	7	1	8	0.120
		%	20,0%	4,0%	13,3%	
	Лека	N	11	6	17	
		%	31,4%	24,0%	28,3%	
	Умерена	N	6	10	16	
		%	17,1%	40,0%	26,7%	
	Тежка	N	11	8	19	
		%	31,4%	32,0%	31,7%	

Ангиографски оценените клапни пороци и тежестта им нямат отношение към прогнозата при изследваните пациенти.

Таблица 20. Медикаментозна терапия при пациентите с неischemична и ischemична ДКМП

Показател	Група		Смъртост		Общо	p-value
			живи	починали		
Бета – блокер	Неischemична ДКМП	N	64	25	89	0.127
		%	94,1%	83,3%	90,8%	
	Ischemична ДКМП	N	39	28	67	0.426
		%	100,0%	96,6%	98,5%	
АСЕ инхибитор	Неischemична ДКМП	N	33	11	44	0.277
		%	48,5%	36,7%	44,9%	
	Ischemична ДКМП	N	20	15	35	0.971
		%	51,3%	51,7%	51,5%	
АРБ	Неischemична ДКМП	N	3	4	7	0.196
		%	4,4%	13,3%	7,1%	
	Ischemична ДКМП	N	2	0	2	0.504
		%	5,1%	0,0%	2,9%	
Статин	Неischemична ДКМП	N	31	11	42	0.411
		%	45,6%	36,7%	42,9%	
	Ischemична ДКМП	N	36	26	62	1.000
		%	92,3%	89,7%	91,2%	
Алдостеронов инхибитор	Неischemична ДКМП	N	60	23	83	0.221
		%	88,2%	76,7%	84,7%	
	Ischemична ДКМП	N	34	23	57	0.509
		%	87,2%	79,3%	83,8%	
Диуретик	Неischemична ДКМП	N	66	28	94	1.000
		%	97,1%	96,6%	96,9%	
	Ischemична ДКМП	N	37	26	63	1.000
		%	94,9%	92,9%	94,0%	

Използваната медикаментозна терапия не показва корелационна връзка и в двете групи пациенти.

5.4. Определяне на факторите асоциирани със смъртността за общата група кардиомиопатии, независимо от етиологията

Таблица 21: Показатели асоциирани със смъртността за общата група ДКМП

Показател	Смъртност	N	Mean	SD	p – value
Възраст	живи	108	63,05	12,8	0.012
	починали	59	68,02	10,7	
Триглицериди (mmol/l)	живи	93	1,46	0.69	0.045
	починали	46	1,27	0.70	
hs –TnT (ng/ml)	живи	106	0.21	1,74	0.003
	починали	56	0,05	0.091	
Еритроцитен брой (x10¹²/l)	живи	107	4,8	0.69	0.059
	починали	59	4,6	0.59	
Левкоцитен брой (x10⁹/l)	живи	107	8,58	3,14	0.042
	починали	59	7,53	2,29	
INR	живи	103	1,39	0,83	0.021
	починали	51	1,6	1,04	
ASAT U/l	живи	78	28,62	22	0.049
	починали	33	32,57	19,9	
ТДО ЛК (инвазивно, ml)	живи	68	191,95	60,6	< 0.001
	починали	32	261,67	95,3	
ТСО ЛК (инвазивно, ml)	живи	68	132,08	51,28	< 0.001
	починали	34	187,5	75,04	
УО (инвазивно, ml)	живи	67	57,89	23,78	0.002
	починали	34	74,64	28,78	
Диастолично Ао налягане (mmHG)	живи	78	88,47	13,37	0.001
	починали	29	73,96	21,06	
Средно Ао налягане (mmHg)	живи	79	102,93	15,79	0.001
	починали	30	88,8	23,85	

Таблица 22: Фактори асоциирани със смъртността за общата група КМП

Показател	Смъртност		p – value
	живи	починали	
Анамнеза за инфекция	13%	3%	0.043
Имплантиран електрокардиостимулатор	7,4%	20%	0.014
q- зъбец ЕКГ	22%	43%	0.032
ARNI	18%	5%	0.021
Плеврален излив	8%	19%	0.034
Туморен процес	8%	19%	0.050

Чрез корелационен анализ дефинирахме основните фактори имащи асоциативна връзка със смъртността за общата група КМП, без значение от етиологията им (таблица 21, 22). Установихме, че високият NYHA ФК ($p < 0.001$) и CCS клас ($p = 0.034$) са асоциирани с повишена смъртност. Колкото по-високи са стойностите на триглицеридите, толкова по-ниска е смъртността. Високият hs-TnT, АСАТ, както и ниските стойности на левкоцити са свързани с повишена смъртност. Високите стойности на INR, както и ниските стойности на еритроцитите също се асоциират с починалите пациенти. При участниците с имплантиран ЕКС се регистрира по-висока смъртност, както и при тези с анамнеза за туморен процес. Увеличените ТСО и ТДО на ЛК, установени чрез инвазивно изследване, както и по-високата степен на МР са фактори срещащи се по-често при починалите пациенти. Ниските средно и диастолично аортно налягане се свързват с по-висока смъртност при нашите пациенти. Медикаментозната терапия с ARNI е фактор намаляващ смъртността.

5.5. Създаване на статистически модели за прогностична оценка при неискемична и ишемична дилатативна кардиомиопатия

➤ Логистичен регресионен анализ

Чрез логистичен регресионен анализ определихме основните фактори, имащи връзка с преживяемостта при нашите пациенти. Чрез множествена бинарна логистична регресия и стъпкова процедура установихме най-силните независими фактори за смъртност и създадохме модели за определяне на вероятността/шанса за смърт при всеки пациент.

➤ **Определяне на независимите фактори за смъртност при пациенти с неисхемична ДКМП**

Таблица 23. Еднофакторна бинарна логистична регресия.
Зависима променлива – смъртност. Независими променливи – потенциални фактори за смъртност

Фактори	OR	95% CI for OR		p-value
HDL -холестерол	0,213	0,052	0,869	0.031
hs – TnT	0,868	0,461	1,633	0.660
Хемоглобин	0,977	0,954	1,000	0.054
ТДО ЛК инвазивно измерени	1,017	1,005	1,028	0.004
ТСО ЛК инвазивно измерени	1,020	1,007	1,034	0.002
УО инвазивно измерен	1,022	1,000	1,045	0.051
Диастолно аортно налягане	0,949	0,912	0,987	0.009
Средно аортно налягане	0,959	0,928	0,991	0.012
ТДН ДК инвазивно измерено	1,202	1,033	1,398	0.017

Таблица 24. Множествена бинарна логистична регресия

Фактори	OR	95% CI for OR		p-value
Средно аортно налягане	0,942	0,899	0,986	0.011

От всички определени фактори чрез множествена бинарна логистична регресия се определи, че средното аортно налягане, измерено по време на ангиографското изследване, е най-силен и независим фактор за смъртност при пациентите с неисхемична ДКМП.

На фона на тези данни създадохме следния модел за предвиждане на вероятността/шанса за неблагоприятно събитие (смърт).

Модел:

$$OR = e^{(4.085-0.060 \cdot \text{Средно Ао налягане})}$$
 – отношение на шансовете

$$p = (e^{(4.085-0.060 \cdot \text{Средно Ао налягане})}) / (1 + e^{(4.085-0.060 \cdot \text{Средно Ао налягане})})$$
 – вероятност

за събитие (смърт)

➤ **Определяне на независимите фактори за смъртност при пациенти с исхемична ДКМП**

Таблица 25. Еднофакторна бинарна логистична регресия.
Зависима променлива – смъртност. Независими променливи – потенциалните фактори за смъртност

Фактори	OR	95% CI for OR		p-value
hs –ТпТ	0.610	0.021	17.676	0.774
Левкоцити	0,755	0,596	0,956	0.020
АСАТ	1,059	0,991	1,133	0.092
НУНА клас	6,454	2,120	19,655	0.001
ТДО ЛК инвазивно измерен	1,009	1,001	1,017	0.022
ТСО ЛК инвазивно измерен	1,009	1,000	1,019	0.045
Ударен обем инвазивно измерен	1,037	1,006	1,069	0.020
Диастолно аортно налягане	0,939	0,890	0,990	0.020
Средно аортно налягане	0,961	0,923	1,000	0.048
ЛП предно-заден диаметър (ЕхоКГ)	1.103	1.012	1.203	0.026

Таблица 26. Множествена бинарна логистична регресия – исхемична ДКМП

Фактори	OR	95% CI for OR		p-value
НУНА функционален клас	6,054	1,336	27,439	0.020
УО инвазивно измерен	1,036	1,009	1,075	0.047

С множествена бинарна логистична регресия се определи, че функционалният клас по NYHA класификацията, както и ударният обем, измерен по време на ангиографското изследване, имат най-силна предиктивна стойност по отношение на вероятността за смърт при пациентите с исхемична ДКМП.

На фона на тези данни създадохме следния модел за предвиждане на вероятността/шанса за неблагоприятно събитие (смърт).

Модел:

$OR = e^{(-7.184+1.801*NYHAclass+0.036*YO_{инвазивно})}$ – отношение на шансовете

$p = \frac{e^{(-7.184+1.801*NYHAclass+0.036*YO_{инвазивно})}}{(1+e^{(-7.184+1.801*NYHAclass+0.036*YO_{инвазивно})})}$ – вероятност за събитие (смърт).

➤ Чрез *ROC – анализ* определихме граничните (cut-off) стойностите на сигнификантните фактори за смъртност. Основните показатели са посочени в таблица 27, за пациентите с неисхемична ДКМП и графично представени на Фигури 10-15. За пациентите с исхемична ДКМП показателите са показани на таблица 28, графики 16-22.

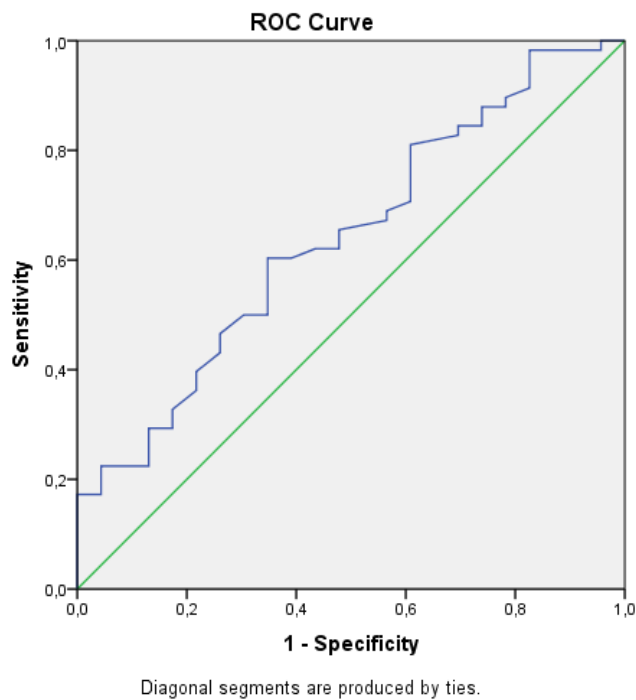
Таблица 27. ROC анализ – пациенти с неисхемична ДКМП

Показател	AUC	SE	95% CI		p-value	Гранични (Cut-off) стойности	Sensitivity (%)	Specificity (%)
HDL	0,641	0,067	0,510	0,771	0.049	1,21	60,34	65,22
ТДО ЛК инвазивно измерен	0,748	0,074	0,603	0,892	0.006	211,50	71,43	65,12
ТСО ЛК инвазивно измерен	0,754	0,075	0,607	0,901	0.005	156,60	64,29	74,42
Диастолично аортно налягане	0,675	0,090	0,498	0,851	0.049	86,50	58,70	64,29
Средно аортно налягане	0,697	0,085	0,530	0,864	0.022	96,50	68,09	53,33
ТДН ДК	0,808	0,097	0,617	0,998	0.014	18,50	71,43	73,08

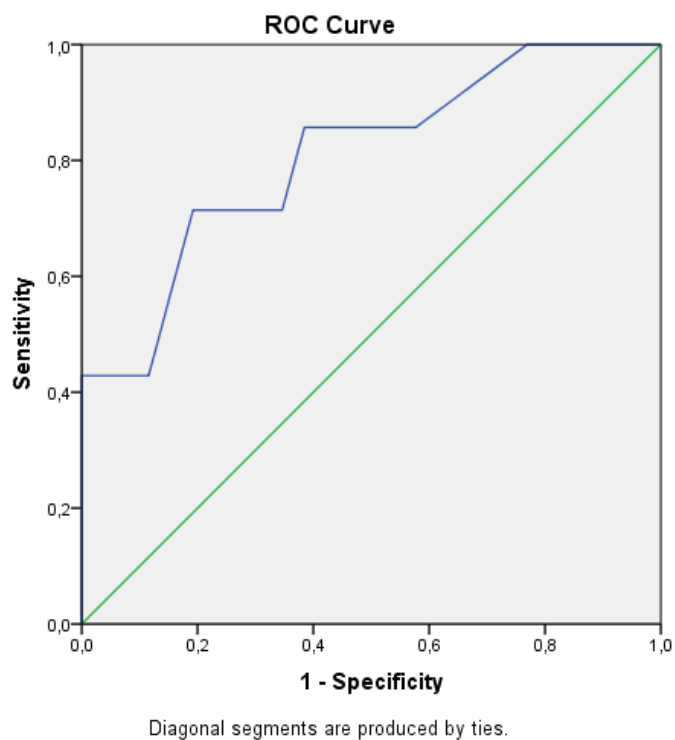
AUC - Area Under the Curve; SE-Standard Error

Графично представяне чрез ROC – криви:

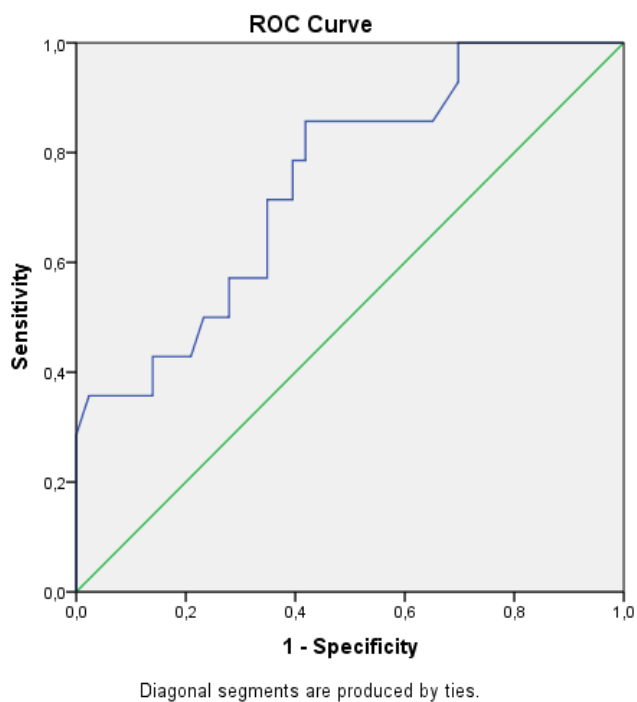
Фигура 10. ROC - крива за определяне граничната стойност на HDL – холестерола при неисхемична ДКМП



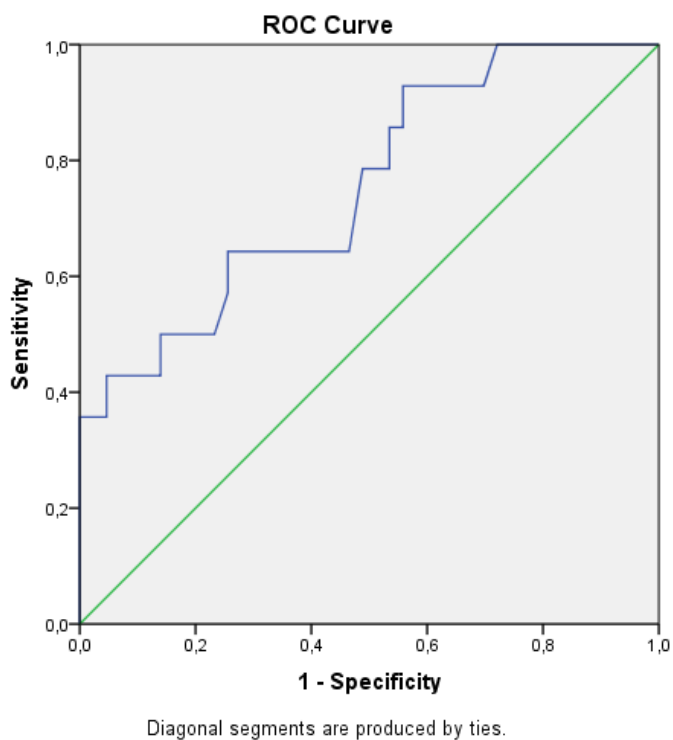
Фигура 11. ROC - крива за определяне граничната стойност на ТДН - ДК при неисхемична ДКМП



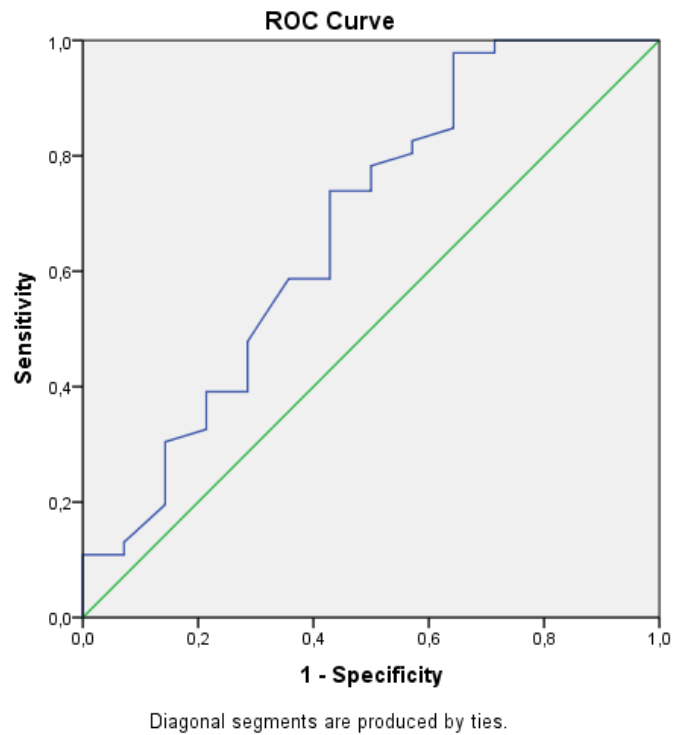
Фигура 12. ROC крива за определяне граничната стойност на ТДО - ЛК при неискемична ДКМП



Фигура 13. ROC - крива за определяне граничната стойност на ТСО - ЛК при неискемична ДКМП



Фигура 14. ROC - крива за определяне граничната стойност на централното диастолното аортно налягане при неischemична ДКМП



Фигура 15. ROC - крива за определяне граничната стойност на централното средно аортно налягане при неischemична ДКМП

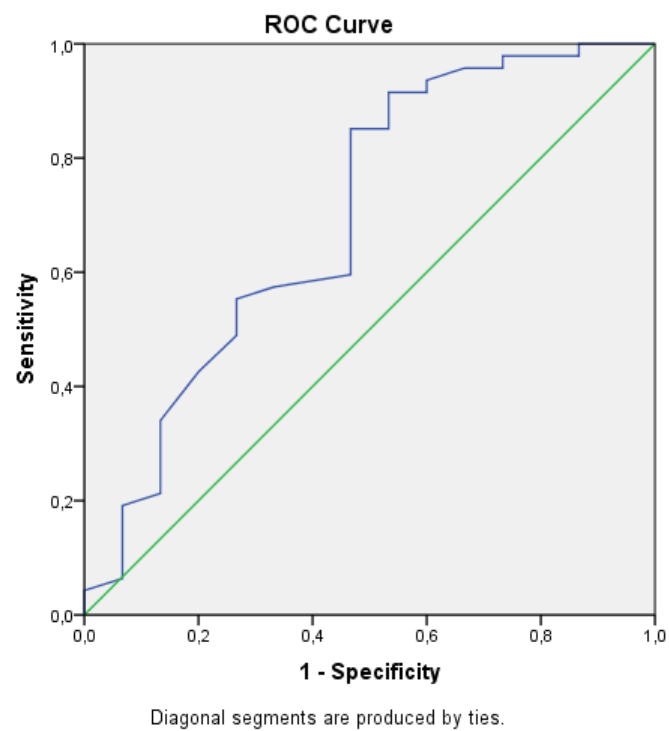
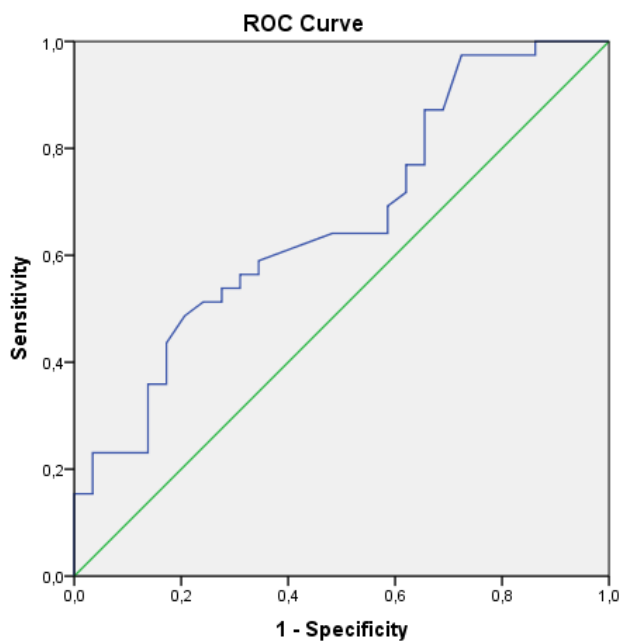


Таблица 28. ROC анализ – пациенти с исхемична ДКМП

Показател	AUC	SE	95% CI		p-value	Гранични (Cut-off) стойности	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Левкоцитен брой ($\times 10^9/L$)	0,667	0,066	0,537	0,796	0.019	8,05	61,54	58,62
ТДО ЛК инвазивно оценен	0,706	0,077	0,555	0,857	0.019	197,00	70,00	60,00
ТСО ЛК инвазивно оценен	0,692	0,079	0,537	0,847	0.028	109,00	75,00	52,00
УО инвазивно	0,713	0,079	0,559	0,866	0.016	56,50	75,00	62,50
Диастолно аортно налягане	0,748	0,080	0,592	0,904	0.007	80,50	71,88	73,33
Средно аортно налягане	0,709	0,094	0,525	0,893	0.022	94,00	71,88	66,67
ЛП предно-заден диаметър	0,683	0,074	0,537	0,828	0.024	43,50	63,64	65,63

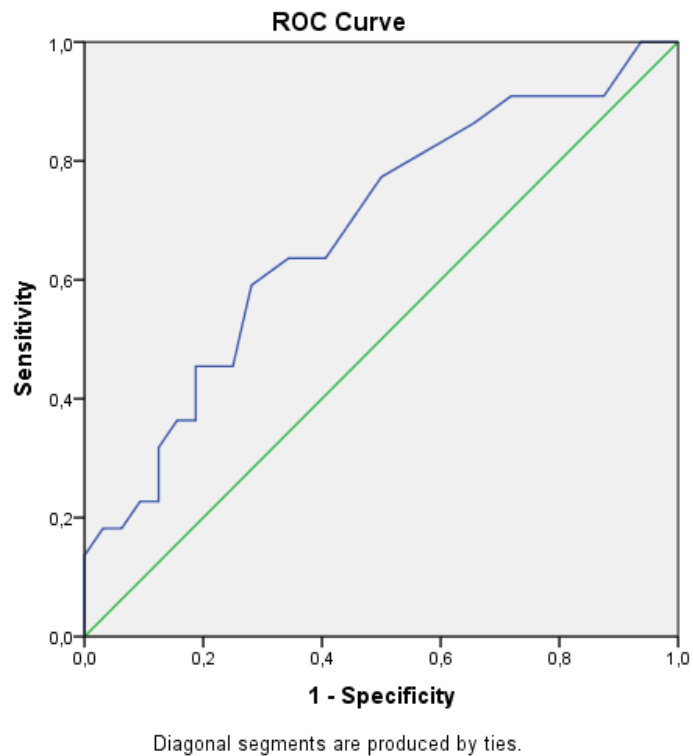
Графично представяне чрез ROC криви:

Фигура 16. ROC - крива за определяне граничната стойност на левкоцитите при исхемична ДКМП

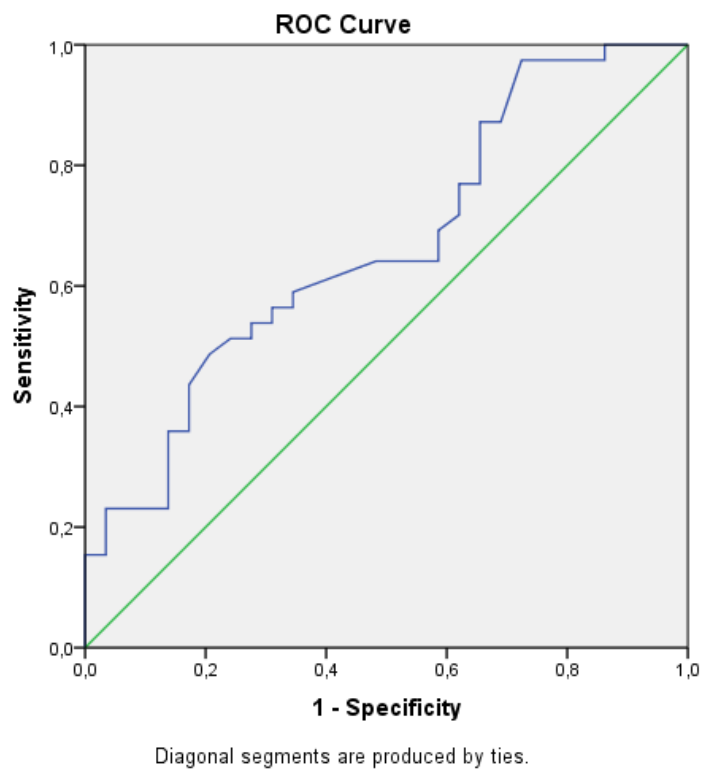


Diagonal segments are produced by ties.

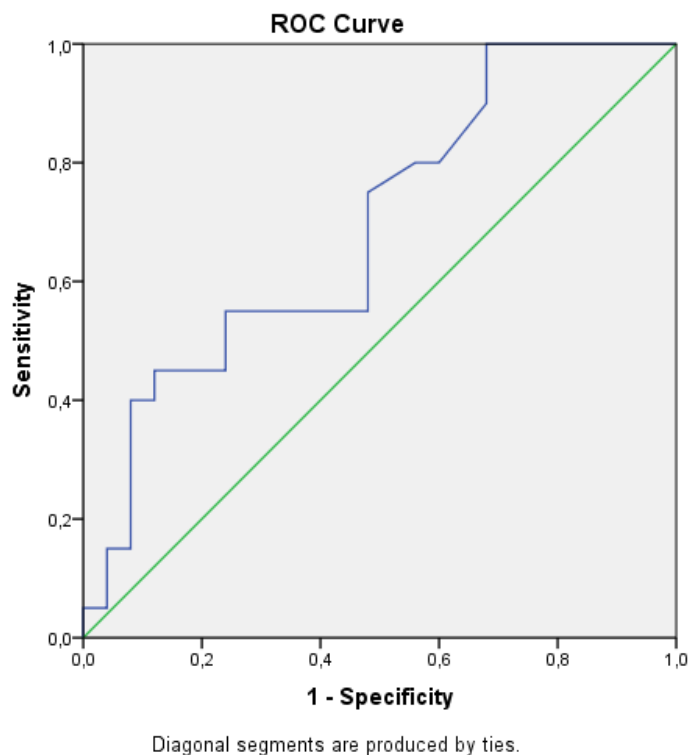
Фигура 17. ROC - крива за определяне граничната стойност на предно-задния диаметър на ЛП при исхемична ДКМП



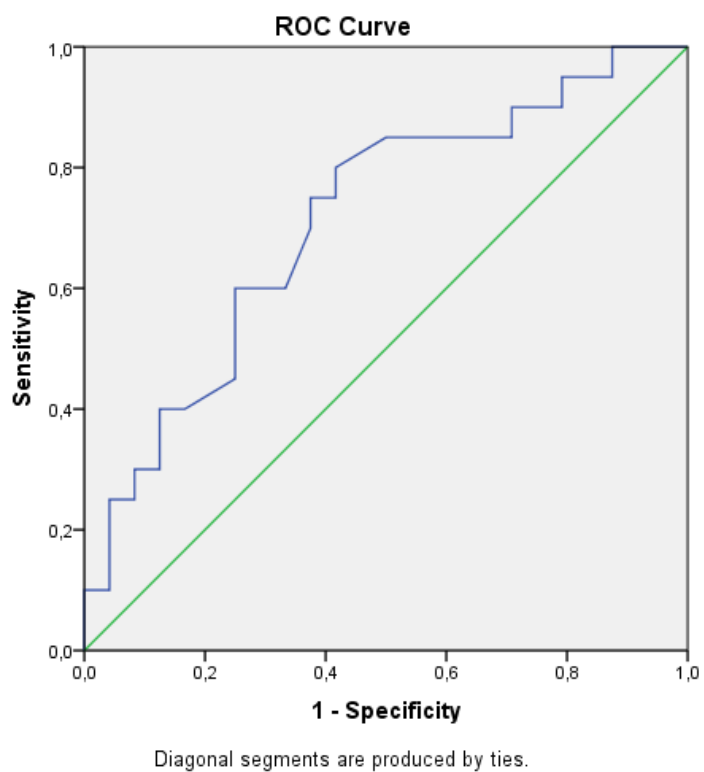
Фигура 18. ROC - крива за определяне на граничната стойност на ТДО - ЛК при исхемична ДКМП



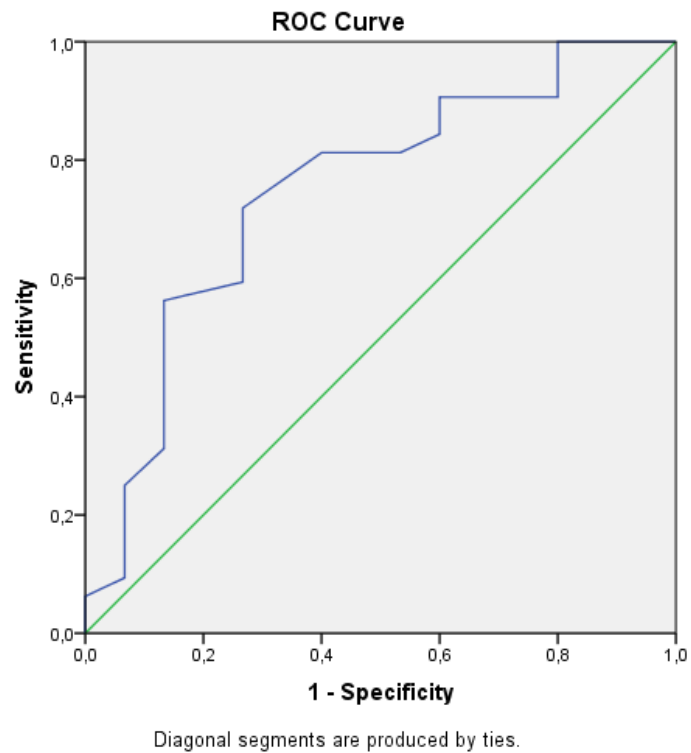
Фигура 19. ROC - крива за определяне граничната стойност на ТСО – ЛК при исхемична ДКМП



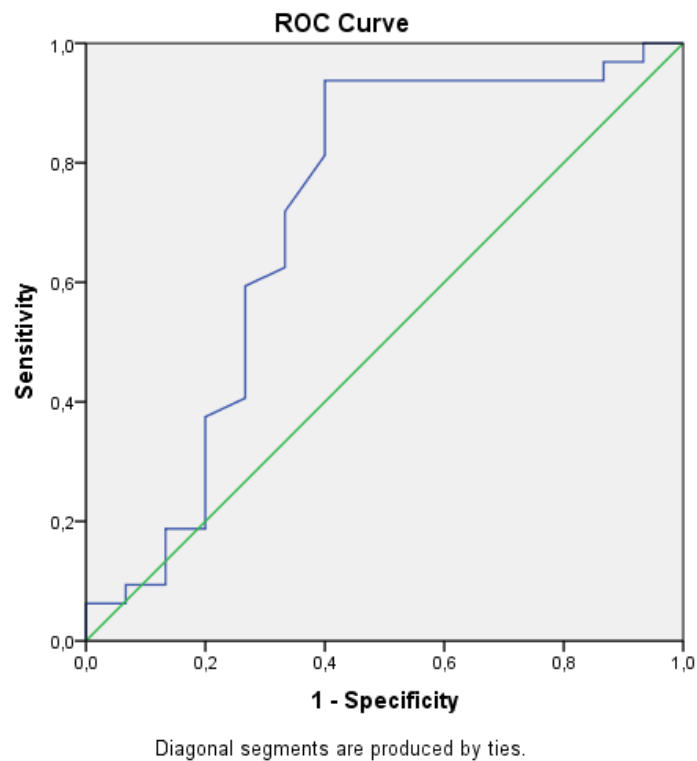
Фигура 20 . ROC - крива за определяне граничната стойност на ударния обем при исхемична ДКМП



Фигура 21. ROC - крива за определяне cut-off стойността на централното диастолно аортно налягане при исхемична ДКМП



Фигура 22. ROC - крива за определяне граничната стойност на централното средно аортно налягане при исхемична ДКМП



Определихме и граничните стойности на асоциираните със смъртността показатели между живите и починали пациенти при общата популация ДКМП. За целта използвахме ROC – анализ (таблица 29).

Таблица 29. ROC – анализ. Гранични стойности на показателите вързани с повишена смъртност за общата група ДКМП

Показател	AUC	SE	95% CI		p-value	Гранични стойности	Sensitivity (%)	Specificity (%)
hs – TnT (ng/ml)	0.643	0,044	0.556	0,730	0.003	0.020	73%	52%
Левкоцитен брой ($\times 10^9/l$)	0,595	0,046	0,505	0,685	0.042	7,25	59%	52%
ТДО ЛК инвазивно (ml)	0,713	0,055	0,606	0,820	<0.001	200	77%	59%
ТСО ЛК инвазивно (ml)	0.718	0,054	0,612	0,824	<0.001	135	71%	52%
Ударен обем инвазивно (ml)	0,685	0,054	0,578	0,791	0.003	60	71%	56%
Диастолично Ао налягане (mmHg)	0,286	0,059	0,170	0,402	0.001	80	73%	66%
Средно Ао налягане (mmHG)	0,284	0,062	0,164	0,405	0.001	90	89%	59%

➤ Унивариационен Cox-регресионен анализ

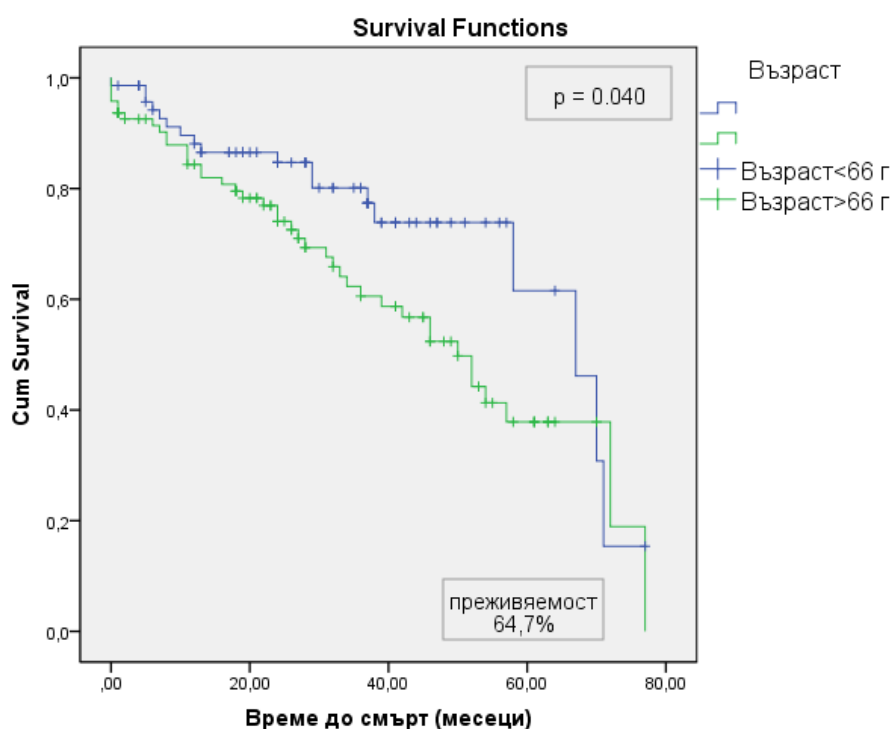
Чрез унивариационен Cox –регресионен анализ дефинирахме независимите предиктори за смъртност за изследваната популация с ДКМП (таблица 30).

Таблица 30. Унивариационен Cox-регресионен анализ – независими предиктори за смъртност при ДКМП, без значение от етиологията

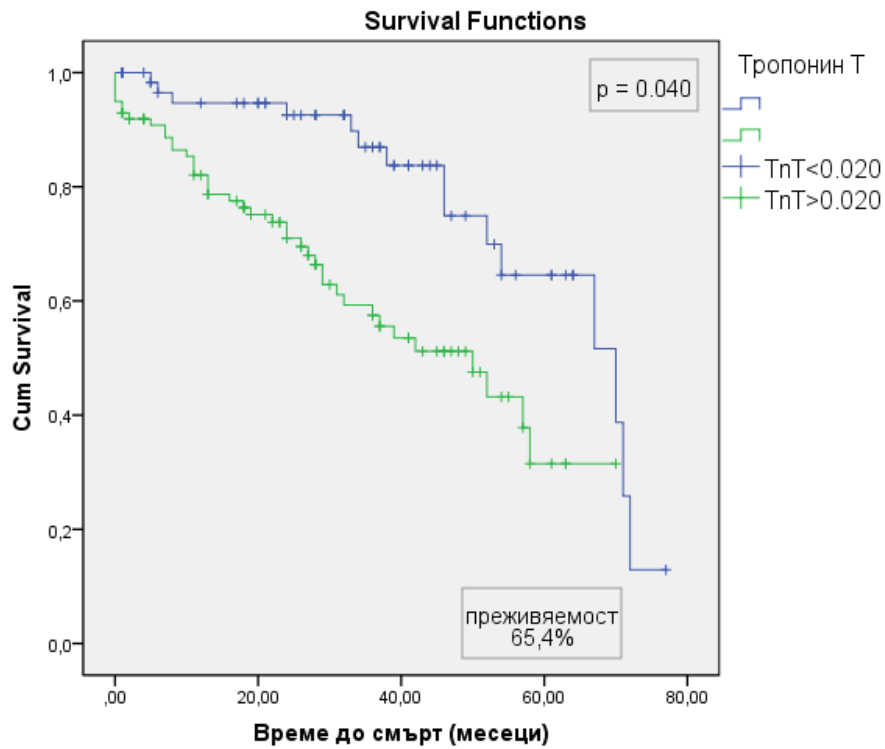
Показател	p - value	HR	95% CI	
Възраст > 66 г	0.044	1,77	1,07	3,094
Средно Ао налягане < 90 mmHg	<0.001	5,181	2,463	10,989
Диастолно Ао налягане < 80 mmHg	0.002	3,460	1,597	7,518
ТДО ЛК инвазивно измерен > 200 ml	0.035	2,375	1,062	5,310
ТСО инвазивно измерен	0.049	1,004	1,000	1,009
Висок NYHA ФК	0.010	1,914	1,169	3,133
Плеврален излив	0.036	2,033	1,048	3,949
q-зъбец (ЕКГ)	0.007	2,855	1,339	6,090
Импантиран ЕКС	0.001	2,959	1,544	5,668
Тропонин – Т > 0.020 ng/ml	0.001	2,854	1,51	5,39
Еритроцити	0.010	0,558	0,357	0,872

Преживяемостта изразихме чрез Kaplan – Meier криви посочени на фигури 23-31.

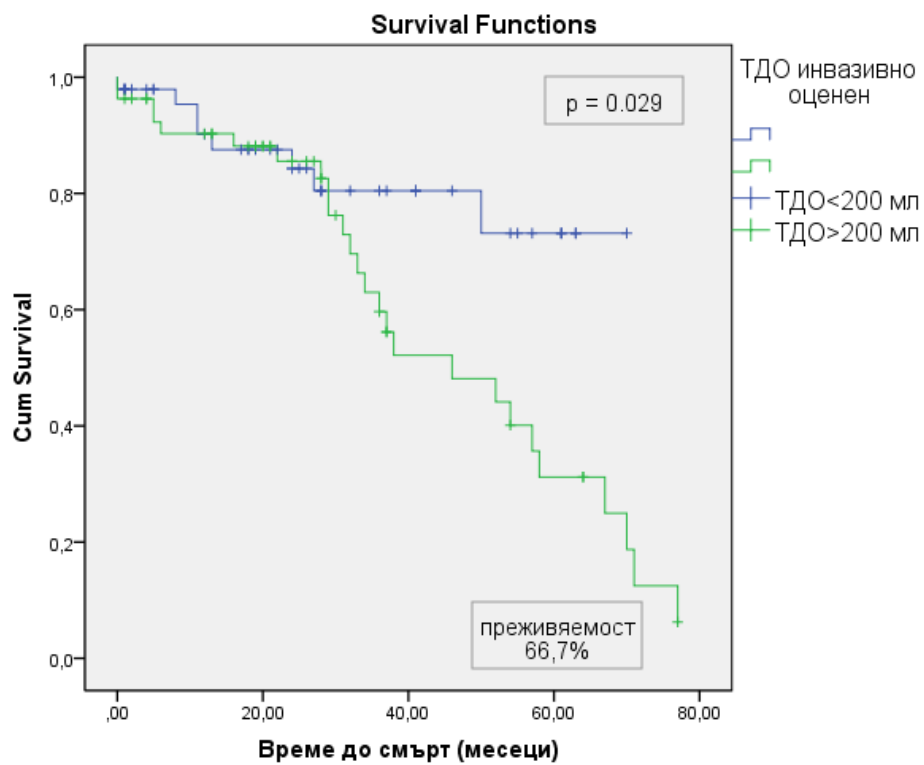
Фигура 23: Влияние на възрастта върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



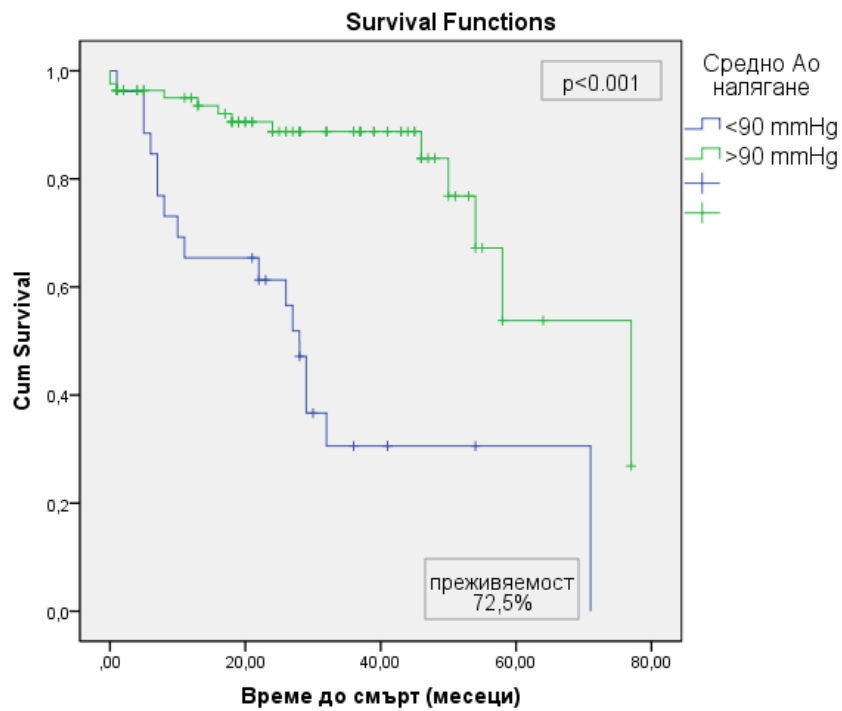
Фигура 24: Влияние на нивата на hs-TnT върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



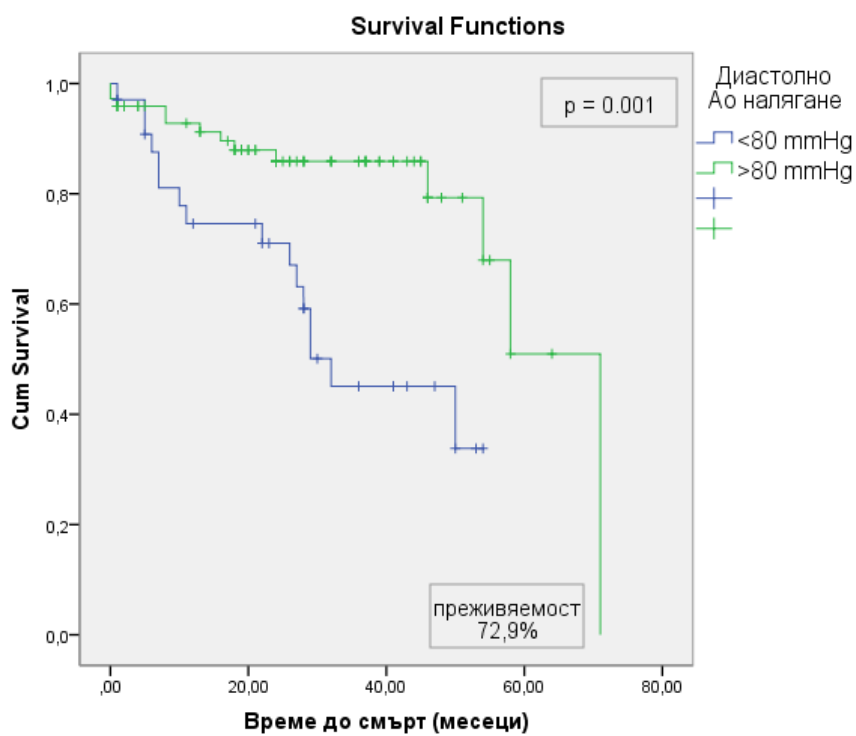
Фигура 25: Влияние на големината на ТДО върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



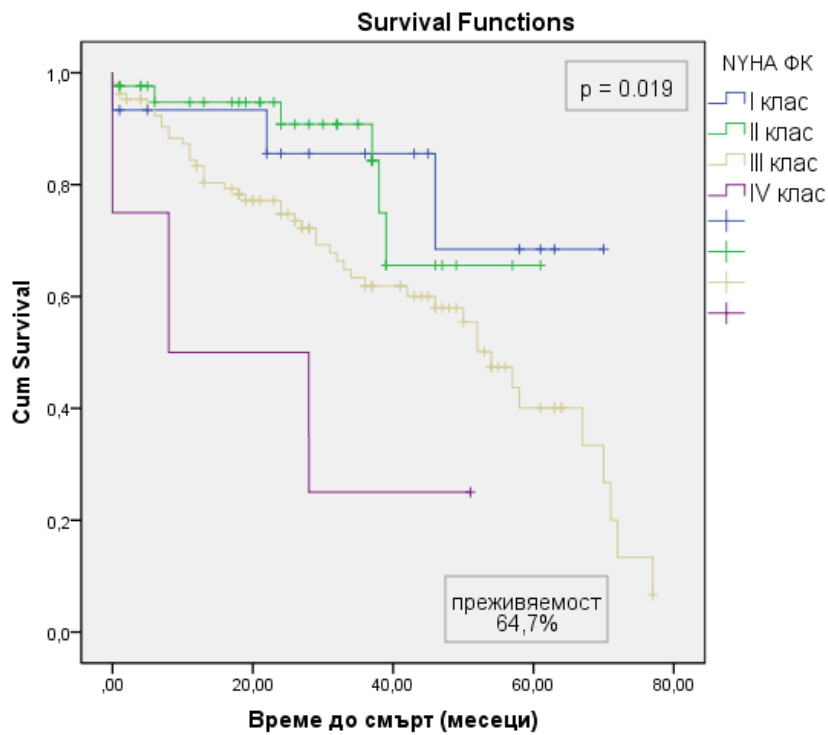
Фигура 26: Влияние на средното аортно налягане върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



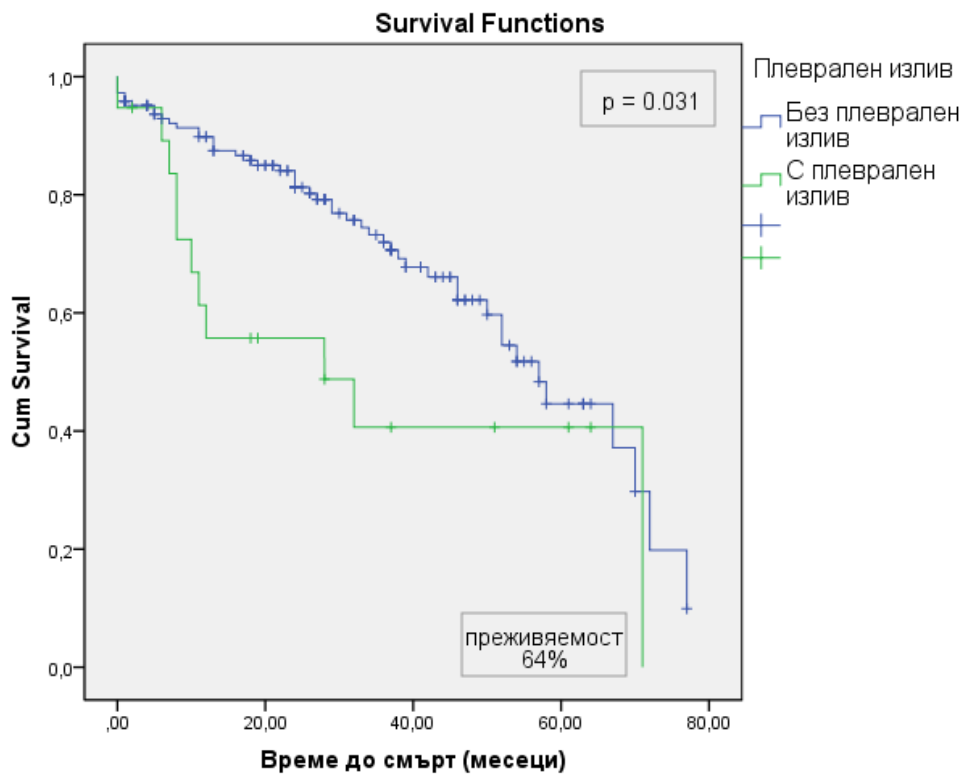
Фигура 27: Влияние на диастолното аортно налягане върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



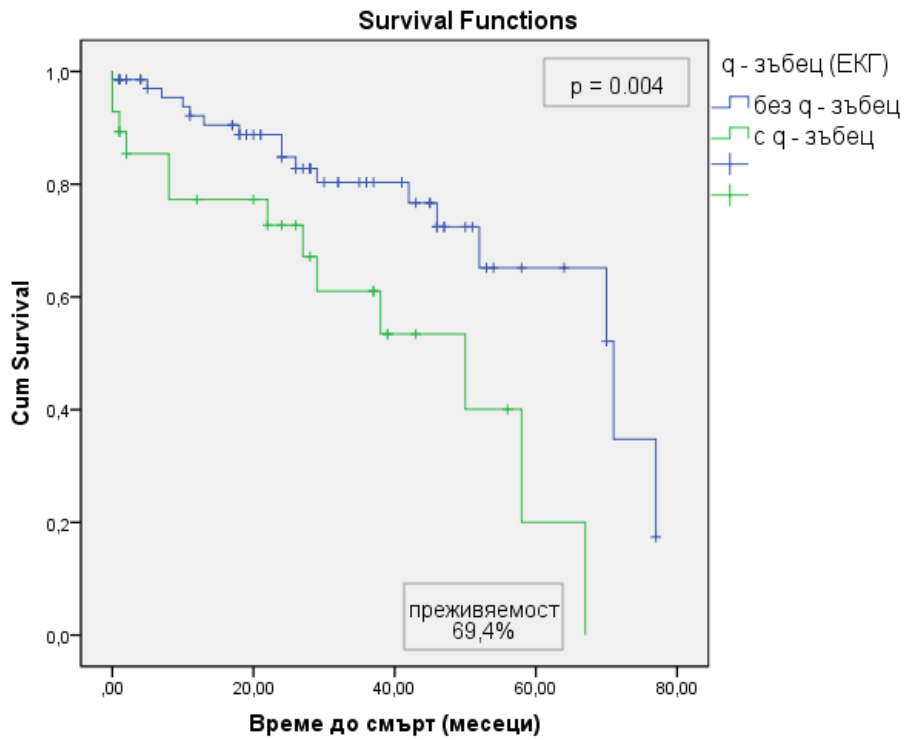
Фигура 28: Влияние на NYHA ФК върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



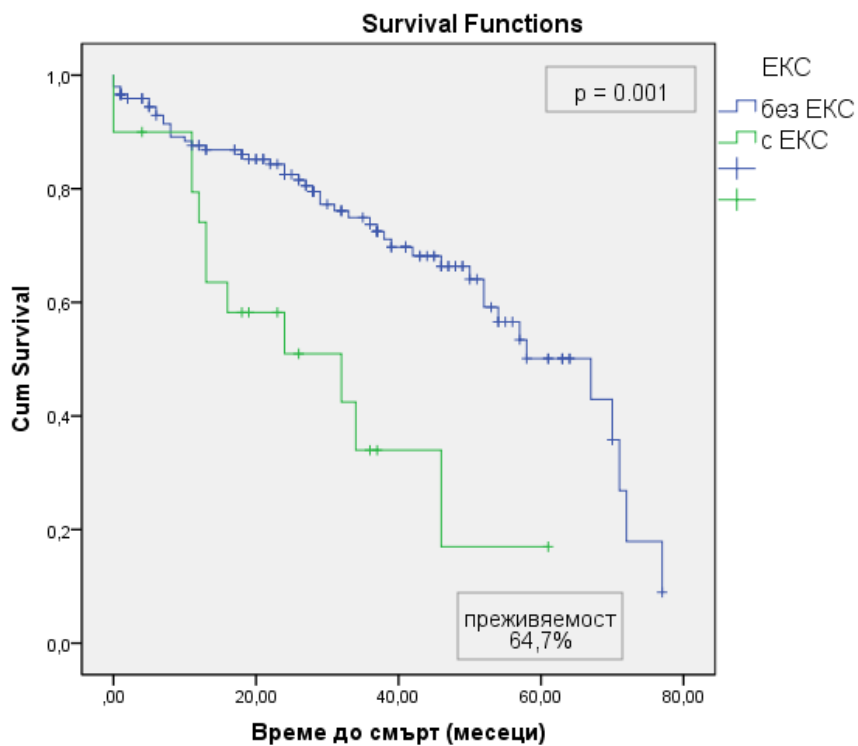
Фигура 29: Влияние наличието на плеврален излив върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



Фигура 30: Влияние наличието на q-зъбец на ЕКГ върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



Фигура 31: Влияние наличието на имплантиран ЕКС върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



➤ Мултивариационен Соx-регресионен анализ

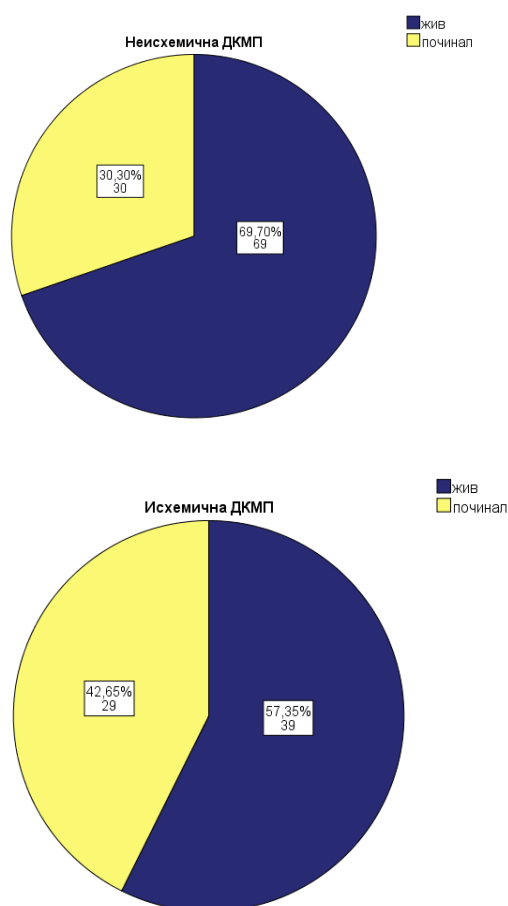
Установените независими предиктори чрез унивариационния - Соx анализ подложихме на мултивариационен Соx-анализ. Установихме, че единственият независим предиктор за смъртност в нашата популация пациенти с кардиомиопатии е средното централно Ао налягане < 90 mmHg, измерено чрез сърдечна катетеризация (таблица 31, фигура 26).

Таблица 31. Мултивариационен Соx- регресионен анализ

Показател	p - value	HR	95% CI	
Средно Ао налягане < 90 mmHg	0.028	5,181	2.463	10.989

5.6. Сравнителен анализ на смъртността при пациентите с неischemична и ischemична ДКМП.

Фигура 32. Смъртност при неischemична и ischemична ДКМП

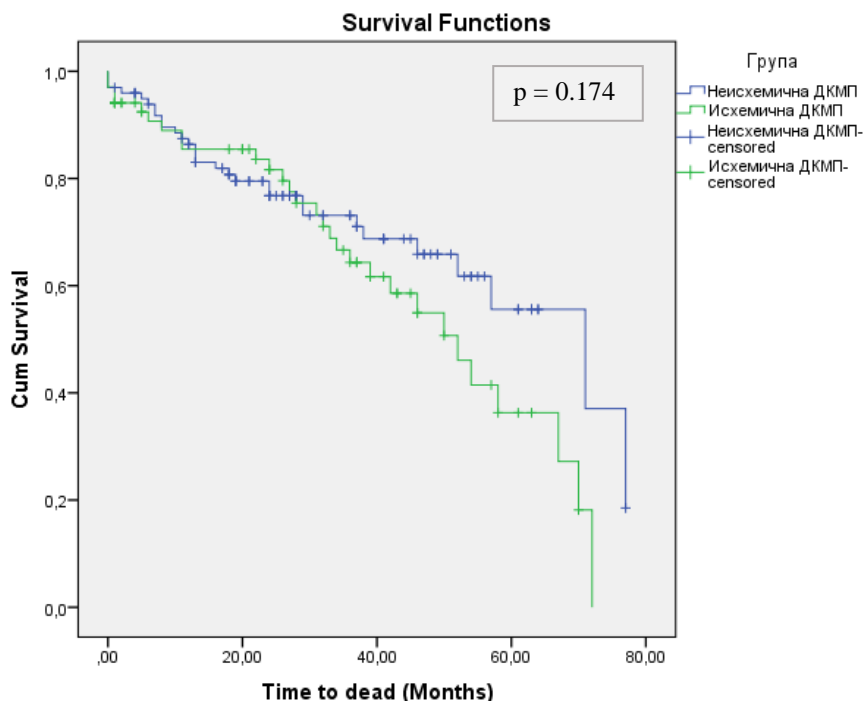


В групата на неischemичната ДКМП починалите пациенти са 30,3% (N 30) - 19 мъже (63,3%) и 11 жени (36,7%).

В групата на ischemичната ДКМП регистрирахме 42,6% (N 29) починали пациенти - 24 мъже (86,2%) и 5 жени (17,4%).

Смъртността и в двете групи е по-висока при мъжете. Вероятно причина за това е и по-малкият брой на включените жени в изследването.

Фигура 33. Kaplan-Mayer анализ на смъртността при пациентите с исхемична и неисхемична ДКМП

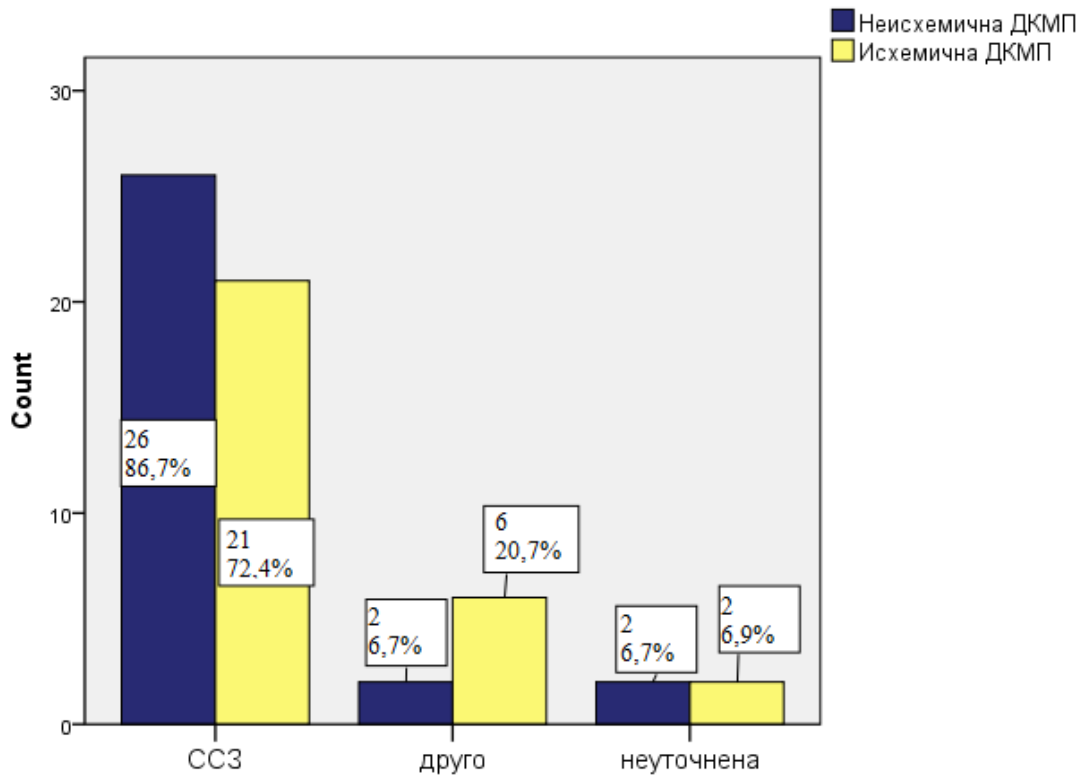


Преживяемостта при двете групи пациенти е изразена чрез Kaplan – Mayer анализ. Забелязва се, че през първите 30 месеца преживяемостта и при двете групи е еднаква. След 30 месец се вижда, че смъртността при пациентите с исхемична ДКМП нараства, но разликата между двете групи е несигнификантна ($p = 0.174$). Средната преживяемост за пациентите с неисхемична ЛК систолна дисфункция е 53,89 месеца, а за тези с исхемичната СН – 46,50 месеца (таблица 32).

Таблица 32. Средна преживяемост (месеци)

Група	Mean	SE	95% CI	
Неисхемична ДКМП	53,89	3,45	47,13	60,64
Исхемична ДКМП	46,50	3,41	39,82	53,19
Общо	50,01	2,46	45,18	54,85

Фигура 34. Причина за смъртта при пациентите с неischemична и ischemична ДКМП



И в двете групи като основна причина за смърт се регистрират ССЗ – за пациентите с неischemична ДКМП – 86,7%, за тези с неischemична – 72,4%. Друго заболяване, несвързано със ССС е довело до фатален изход при 6,7% от пациентите с неischemична ДКМП и при 20,7% от тези с ischemична. Неуточнена причина за смъртта се среща при 6,7% в първата група и 6,9% във втората. Разликата между двете групи е несигнификантна – $p = 0.295$.

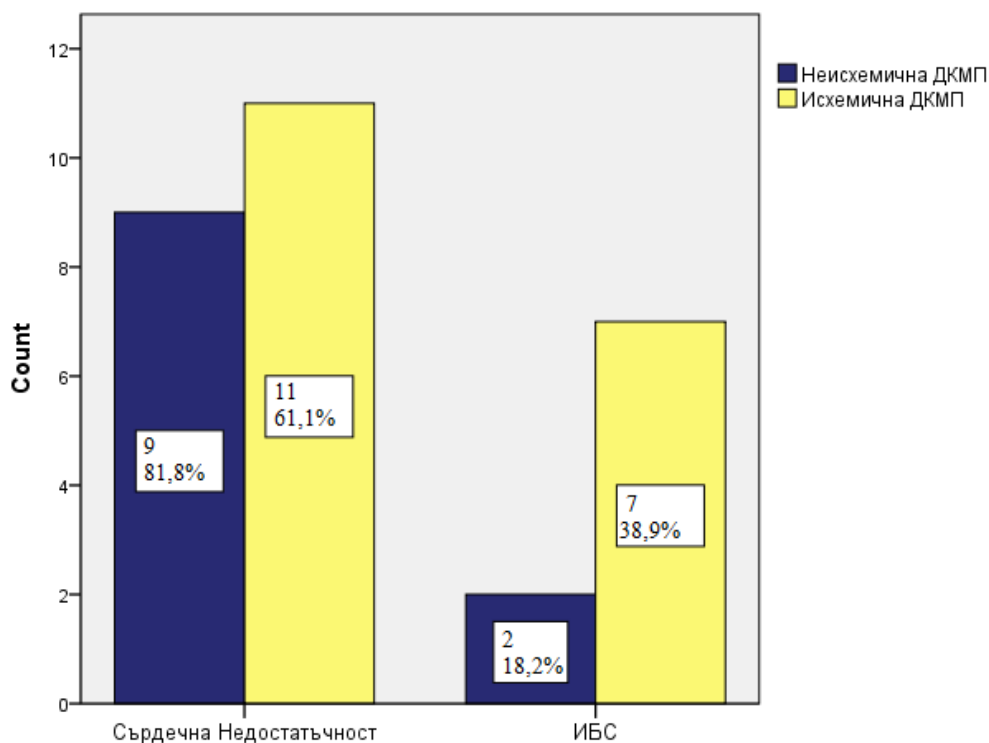
5.7. Сравнителен анализ на рехоспитализациите при неischemична и ischemична ДКМП

Таблица 33. Обща честота на рехоспитализациите по повод ССЗ

		Неischemична ДКМП	Ischemична ДКМП	Общо	p-value
Без рехоспитализация	N	65	42	107	0.607
	%	65,7%	61,8%	64,1%	
По повод ССЗ	N	34	26	60	
	%	34,3%	38,2%	35,9%	

При анализ на рехоспитализациите за периода на проследяване, при двете групи се вижда, че няма статистически сигнификантна разлика ($p = 0.607$). При пациентите с неischemична ДКМП рехоспитализация, свързана със ССЗ, се наблюдава при 34,3%, а при пациентите с ischemична ДКМП – 28,2%.

Фигура 35. Първа рехоспитализация по повод СН или стенокардия при пациентите от двете групи



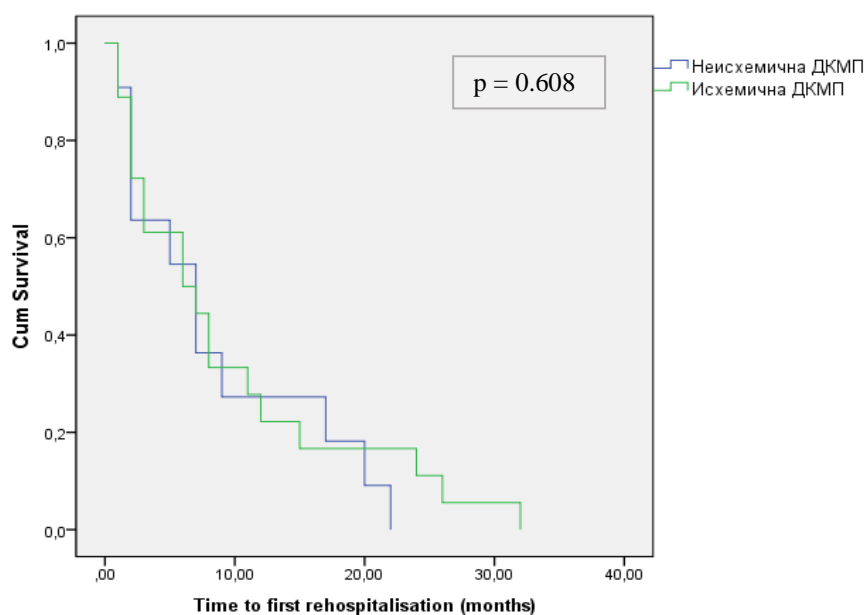
Като основни причини за първа рехоспитализация включихме симптоматика на декомпенсирана СН и рецидив на стенокардия. В двете групи не се регистрира сигнификантна разлика по този показател ($p = 0.412$). Рецидив на СН е била причина за рехоспитализация на 81,8% от пациентите с неискхемична ДКМП и на 61,1% от тези с исхемична ДКМП. Честотата на рехоспитализации поради рецидив на стенокардна симптоматика при първата група е 18,2%, а при втората 38,9% от изследваната популация.

Чрез Kaplan – Mayer анализ (фигура 36) изчислихме и средното време в месеци до първа рехоспитализация, като за пациентите с неискхемична ДКМП то е 8,54 месеца, а за тези с исхемична ДКМП – 9,38 месеца.

Таблица 34. Средно време до първа рехоспитализация (месеци) по повод СН или стенокардна симптоматика

Група	Mean	SE	95% CI	
Неискхемична ДКМП	8,54	2,31	4,01	13,07
Исхемична ДКМП	9,38	2,18	5,01	13,67
Общо	9,06	1,59	5,95	12,18

Фигура 36. Kaplan-Mayer анализ на времето в месеци до първа рехоспитализация



От графика 36 се вижда, че двете групи не се различават съществено по времето до първа рехоспитализация – $p = 0.608$.

Таблица 35. Честота на рехоспитализациите не свързана със ССЗ

		Неисхемична ДКМП	Исхемична ДКМП	Общо	P
Без рехоспитализация	N	90	62	152	0.953
	%	90,9%	91,2%	91,0%	
Рехоспитализация	N	9	6	15	
	%	9,1%	8,8%	9,0%	

Проследихме и честотата на рехоспитализации по повод на заболявания, несвързани със ССС. Честотата им при пациентите с неисхемична ДКМП е 9,1%, а при тези с исхемична – 9% ($p = 0.953$).

6. ДИСКУСИЯ

Обща характеристика на изследваната популация

В настоящото проучване включихме 167 пациента, разделени в две основни групи – с неischemична ДКМП (99 човека, 59,3%) и с ischemична ДКМП (68 човека, 40,7%).

Половото разпределение в групата с неischemична ДКМП е 33 (33,3%) жени и 66 (66,7%) мъже. При пациентите с ischemична ДКМП 15 (28,7%) жени и 53 (77,9%) мъже. Преобладаването на мъжкия пол се наблюдава и в други анализи, изследващи ischemичната и неischemичната етиология на КМП [24].

Средната възраст в групата с неischemичната ДКМП е – 63 г \pm 13 г, а при ischemичната - 67 г \pm 14 г. Тези данни са подобни на установените от AbdAlla M. Kamala и сътр. [5], където средната възраст на пациентите с неischemична ДКМП е 57,10 г \pm 12,96 г и 63,67 \pm 13,75 г за тези с ischemична ДКМП. По отношение на коморбидността и рискови фактори, участниците в нашето изследване имат множество придружаващи заболявания. В регистъра ZOPAN един на всеки двама пациенти със СН има поне три придружаващи заболявания [174].

Една от основните цели на настоящия дисертационен труд е определяне на факторите за смъртност в двете групи пациенти и сравнителен анализ между тях. Различните фактори бяха разделени на няколко групи, посочени в таблиците по-горе. След направената статистическа обработка на данните, за групата на неischemичната ДКМП се установи, че факторите, имащи връзка с преживяемостта, са: наличие на плеврален излив, стойностите на HDL - холестерола, нивата hs-TnT и тези на хемоглобина, от инвазивно измерените показатели – ТДО, ТСО, УО, ТДН в ДК и диастолично и средно налягане в аортата.

За групата на ischemичната ДКМП такива фактори са: NYHA функционален клас, размерът на лявото предсърдие, измерен от парастернална позиция по дългата ос, наличието на ЛК хипертрофия на ЕКГ, броят на левкоцитите, нивото на АСАТ и hs-TnT, от инвазивно измерените показатели – ТДО на ЛК, ТСО на ЛК, УО, диастолично и средно налягане в аортата. Част от факторите се припокриват с установените от Mateusz Mościński и сътр. [143] в тяхно проучване, сравняващо пациентите с ischemична и неischemична ДКМП по отношение на преживяемостта за 5 годишен период на проследяване. Те регистрират, че функционалният клас по NYHA, както и размерът на лявото предсърдие са независими фактори за смъртност при пациентите с ischemична етиология на СН.

От показателите, свързани с вида на приеманата медикаментозна терапия, не се установиха корелации с преживяемостта при пациентите от двете групи.

Факторите, свързани с неблагоприятна прогноза за общата група КМП, независимо от етиологичната причина, са: възраст, средно и диастолично централно аортно налягане, ТДО ЛК, ТСО ЛК инвазивно измерени, високият NYHA ФК, наличието на плеврален излив, q-зъбец на ЕКГ, имплантиран електрокардиостимулатор, ниво на тропонин – Т и еритроцити. Единственият предиктор за неблагоприятна прогноза (смърт) за общата група КМП е средното централно аортно налягане < 90 mmHg, измерено чрез сърдечна катетеризация. Установихме, че етиологията на КМП не оказва влияние върху прогнозата при нашите пациенти. Поради малката големина на групите с неischemична и ischemична КМП не се направи индивидуален анализ за определяне на предикторите за преживяемост при отделните групи. Видът на кардиомиопатията беше анализиран като самостоятелен предиктор за смъртност. Установихме асоциираните със смъртността фактори при всяка група пациенти.

При 4-ма от пациентите с неischemична ДКМП проведохме генетични изследвания за търсене на патогенни мутации. Тези изследвания бяха финансирани от Медицински университет, София по проект „Млад докторант 2019“. При всички пациенти се откриха мутации в гени, свързани с автозомно-доминантна форма на ДКМП. Липсата на други причини за ДКМП, ниската честота на мутациите и високата предиктивна стойност за патогенност, ни дава основание да приемем мутациите като вероятна причина за развитие на заболяване.

Получените резултати показват, че генетичният скрининг при пациенти с кардиомиопатии заема важно място в диагностичния процес. Откритите мутации поставят основата на по-задълбочено търсене на фамилни форми на заболяването, провеждане на клиничен (ЕКГ, Ехокардиография) скрининг на родствениците на тези пациенти. Това е от съществено значение за определяне на риска, особено при по-младите индивиди.

Анализ на факторите асоциирани със смъртността за общата популация ДКМП, ИДКМП и НИДКМП.

При разглеждане на *половото разпределение* в двете групи пациенти се забелязва, че мъжкият пол е по-често засегнат от развитие на ЛК систолна дисфункция, независимо от етиологията на СН. В различни проучвания се отбелязва, че при жените

по-често се наблюдава неischemична форма на ДКМП, докато при мъжете – тази, свързана с ИБС [4, 176] В изследваната от нас популация – при мъжкия пол се регистрира и по-висока смъртност спрямо женския и в двете групи. Подобни резултати се виждат и в други проучвания SHARM [61], където при анализ на половото разпределение при пациентите със СН се установява, че независимо от етиологията мъжете са с по-неблагоприятна прогноза и по-чест фатален изход спрямо жените.

Възрастовата разлика между изследваните групи не е статистически сигнификантна. В повечето анализи *възрастовата граница* при пациентите с неischemична ДКМП спрямо тези с ischemична е по-ниска [3]. По отношение на средната възраст на починалите пациенти тя е сравнима и при двете групи и не показва предиктивна стойност (при неischemичната ДКМП - 66,5 г, а при ischemичната ДКМП – 69,5 г.). Анализирайки общата популация КМП, независимо от етиологията, установихме, че възраст > 66 г (сензитивност 65%, специфичност 54%, точност 59,5%) е независим фактор, асоцииран със смъртността. Напредналата възраст доказано повишава смъртността при пациентите със СН [93, 108]. Честотата на ИБС, както и неблагоприятното влияние на всички рискови фактори, се увеличават с покачване на възрастта, както за женския, така и за мъжкия пол. Близки до нашите данни са регистрирани и в анализ, направен от Véronique L. Roge, където граничната възраст, асоциирана с по-висока смъртност, била > 65 г [204]. Stuart J. Pocock и сътр. [163] в изследване, включващо 7599 пациента със СН, правят предиктивен модел за неблагоприятна прогноза при пациентите с ЛК систолна дисфункция, включващ 21 показатели, свързани с повишена честота на фатален изход и рехоспитализации. Наред с ФИ < 45% и наличие на захарен диабет, възрастта > 60 г. се оказала един от трите най-силни предиктори за преживяемост.

Рисковите фактори като тютюнопушене, алкохол и фамилна анамнеза за ССЗ в нашето проучване не регистрираха сигнификантно значение за прогнозата на пациентите.

Затлъстяването е рисков фактор, асоцииран с неблагоприятна прогноза при голяма част от ССЗ. Относно влиянието му при пациентите със СН в повечето анализи се твърди, че има положителен ефект независимо от етиологията на СН [153, 214, 215] изследваната от нас популация затлъстяването не се доказва като фактор, повлияващ смъртността при пациентите от двете групи. В проучване, изследващо 401 прогностични фактора при пациенти със СН, подобно на нашите резултати, наднорменото тегло не е отчетено като рисков фактор, намаляващ преживяемостта [10].

Brazile и сътр. [26] изследват пациенти с исхемична и неисхемична форма на СН и доказват също, че наднорменото тегло не влошава прогнозата им. Такава връзка е докладвана и от Davos и сътр. [51], които правят ретроспективен анализ на 589 пациента със СН. Те отново установяват, че преживяемостта при пациентите с наднормено тегло не се влошава, а дори тези с умереното затлъстяване имат по-добра прогноза.

Артериалната хипертония, е ПЗ при 70% от починалите пациенти с неисхемична ДКМП и при 82,8% при починалите пациентите с исхемична ДКМП. Наличието и не показва асоциативна връзка със смъртността. За повишеното систолно *артериално налягане* при пациентите с ЛК систолна дисфункция, се твърди, че е асоциирано с по-благоприятна прогноза [8, 111]. Средните стойности на систолното АН в групата на неисхемичната СН са $124 \text{ mmHg} \pm 21$, сравними с тези при участниците с исхемична СН – средни стойности $120 \text{ mmHg} \pm 16$. За разлика от Richard КС и сътр. [35], които установяват, че високото САН е независим предиктор за преживяемост и при исхемична, и при неисхемична форма на СН, при нас САН, ДАН и средното АН не показва предиктивна стойност.

Захарният диабет е придружаващо заболяване при 19,2% от пациентите с неисхемична ДКМП и при 32,5% от тези с исхемична ДКМП. Влиянието му върху преживяемостта и в двете изследвани групи е еднакво. Според някои автори той влошава прогнозата при едната или другата форма на ДКМП или пък влияе еднакво и в двете групи [13, 50, 69]. В нашето изследване ЗД не показва прогностична стойност. Като причина за това отчитаме по-малкия процент пациенти с ПЗ захарен диабет.

Предсърдното мъждене в изследваната популация е с висока честота. То се среща при 61,6% от пациентите с неисхемична ДКМП и 51,5% от тези с исхемична ДКМП. Процентът на починалите пациенти с ПМ и неисхемична СН (60%) е сравним с този при пациентите с ИБС и ЛК систолна дисфункция (58,6%). Според различни данни ПМ има спорно влияние върху преживяемостта. При нашата група пациенти ПМ не повлиява прогнозата им. Подобно Carson и сътр. [32] изследват пациентите със СН от проучването V-HeFT и установяват, че ПМ няма влияние върху смъртността. Mahoney и сътр. [124] също показват, че при пациенти с терминална СН, реферирани за сърдечна трансплантация ПМ не влияе на прогнозата. В мета – анализ от 20 проучвания, включващи общо 32946 пациента, Wasywich и сътр. [209] демонстрират, че пациентите с ПМ имат по-неблагоприятна прогноза спрямо тези в синусов ритъм. Не е ясно обаче дали това е независим ефект на ПМ, или е в комбинация с другите фактори като

възраст, придружаващи заболявания и тежест на СН. Данните от анализ на проучването COMET [192] са подобни на нашите, а именно че ПМ не показва сигнификантност по отношение на прогнозата на участниците.

При включената от нас група пациенти установихме ниска честота на имплантация на **CRT**, като 22,45% от участниците с неискемична ДКМП са с имплантирано устройство спрямо 7,35% от тези с ишемична ДКМП ($p = 0.010$). Такива данни са установени и в други проучвания. Например в анализ на ESC-HF Pilot Survey 2009-2013, Maggioni и сътр. [122] отбелязват, че само един от петима пациенти, имащи индикации за имплантация на CRT, е получил имплантируемо устройство. Veldhuisen и сътр. [202] също установяват, че съществува голяма разлика между броя на пациентите, които според официалните препоръки са показани за CRT и тези на които реално е имплантирано. CRT доказано подобрява прогнозата при пациентите със СН [132, 151]. Някои автори твърдят, че този тип устройство има по-добър ефект при неискемичната етиология на СН [132]. Ние не регистрирахме значима разлика в преживяемостта при пациентите с и без CRT. Причината за това е малката бройка на включените участници със CRT и съответно липсата на достатъчно данни за определяне на прогностичния му ефект върху ишемичната и неискемична ДКМП.

По отношение на клиничната симптоматика открихме корелация между честотата на **плеврален излив** и смъртността в общата група КМП като израз на декомпенсация на сърдечната недостатъчност. Това съвпада и с неблагоприятната прогностична роля на по-високия **функционален клас по NYHA**. В проучванията CHARM [11], Val-HeFT [212], CORONA [41] високият функционален клас по NYHA също е описан като независим предиктор за повишена смъртност. В друг анализ, включващ 4012 пациента, хоспитализирани по повод СН, смъртността при проследяване за период от 580 дни била 18%. Високият функционален клас по NYHA III-IV се е оказал независим предиктор за повишена смъртност и рехоспитализации [87]. Това е доказано и от Bradley A. и сътр. [25] в анализ, съпоставящ двете етиологии на СН.

Лабораторните биомаркери са от съществено значение за оценка на прогнозата при изследваната от нас популация. Повишените нива на **високочувствителния тропонин T** са свързани с неблагоприятна прогноза при пациентите с ДКМП. Нивата на тропонина корелират с повишена смъртност, както в двете изследвани поотделно групи, така и при общата популация КМП. Подобно Siuan Li и сътр. [178], изследват ролята на hs-TnT при пациенти със СН, разделени на ишемична и неискемична форма, като установяват, че $hsTnT > 0.014 \text{ ng/ml}$ е свързан с повишена смъртност и

рехоспитализации и при двете изследвани групи. За нашата популация ДКМП повишена смъртност се наблюдава при гранични стойности на hs-TnT > 0.020 ng/ml (сензитивност 73%, специфичност 52%, точност 62,5%). Подобни са данните и в друг анализ, включващ 107 пациента със СН, където повишените нива на hs-TnT отново са основен предиктор за смъртност и рехоспитализации, независимо от етиологията на СН [81]. Някои автори регистрират, че повишените нивата на тропонин Т са свързани с тежестта на СН [52]. Директният ефект на исхемията при пациентите с исхемична КМП обяснява завишените нива на тропонин-Т. Наличието на миокардна увреда при пациентите с НИКМП е причината за повишения тропонин-Т и при тази група пациенти.

Асоциативна връзка между смъртността и пациентите с ДКМП открихме и спрямо броя на *левкоцитите*. Граничната стойност за пациентите с ДКМП, при която се наблюдава повишена смъртност в нашата популация е: левкоцитен брой < 7,25 x10⁹/l (сензитивност 59%, специфичност 52%, точност 55,5%). В различни анализи количеството на левкоцитите, в частност лимфопенията, е определяно като лош прогностичен белег при пациентите със СН [85, 152]. По-голямата част от пациентите, включени в нашето проучване, са били с декомпенсирана СН – III ФК по NYHA. Една от хипотезите, обясняващи ниските нива на левкоцитите, е свързана с повишеното количество на кортизол, отделящ се по време на стресов отговор, резултат от декомпенсацията на СН. Това води до понижаване на относителната концентрация на лимфоцитите, от там и до намаляване броя на левкоцитите [152].

За разлика от нашите резултати, в други анализи е установено, че високите нива на белите кръвни клетки се асоциират с ИБС и повишена смъртност в някои проучвания [37, 52]. В проучване, включващо 200 пациента при сравняване на левкоцитните нива между исхемична и неисхемична форма на СН, авторите установяват, че влияние върху преживяемостта има само при пациентите с исхемична ДКМП [91]. Като стойността на левкоцитите, над която се наблюдава тази сигнификантна разлика е над 7000.

Чернодробните ензими – *АСАТ* и *АЛАТ*, са биохимични маркери, чиито нива могат да бъдат повишени по различни механизми при пациентите със СН [63]. В нашия анализ високите нива на АСАТ показаха връзка със смъртността при пациентите с КМП.

За общата популация КМП установихме, че повишените стойности на **INR > 1,6** се асоциират с неблагоприятна прогноза. От включените пациенти – 69,1% от тези с

ИДКМП са приемали антиагрегантна терапия, а 66,3% от участниците с НИДКМП са получавали антикоагулантна терапия. Процентът на починалите пациенти, приемащи антитромботична терапия, също е голям – 72,4% с исхемична СН са приемали антиагрегант и 70% от починалите участници с НИДКМП са получили антикоагулантна терапия. Това ни дава основание да смятаме, че една от вероятните причини, довела до повишена смъртност при тези пациенти, е наличие на окултно кървене. В допълнение на това установихме, че средните стойности на броя на еритроцитите са по-ниски при починалите пациенти с КМП спрямо живите. ($4,6 \times 10^{12}/l \pm 0.59$ спрямо $4,8 \times 10^{12}/l \pm 0.69$).

Анемията е доказан фактор, повишаващ смъртността при пациентите с ЛК систолна дисфункция. Cattadori и сътр. [72] проследяват 39123 пациента със СН и установяват, че анемията е независим предиктор за неблагоприятна прогноза. В мета – анализ на Hessel F. Groenveld и сътр. [84], включващ 34 проучвания, отново анемията се проявява като независим фактор за повишена смъртност. Ниските нива на серумния хемоглобин се асоциират и с повишена честотата на рехоспитализации при пациентите с хронична СН. В анализ на McCullough PA и сътр. [130] анемията в комбинация със СН се е доказала като независим фактор за намалена преживяемост и рехоспитализации (HR: 1.27, 95% CI: 1.06-1.51, p = 0.008). Ограничението в тези анализи е, че пациентите със СН не са разделени по етиологична причина.

Честотата на *дислипидемия* в двете групи пациенти се различава значително като при исхемичната ДКМП е 95,6% спрямо 33% при пациентите с неисхемична ДКМП (p < 0.001). Подобни резултати се регистрират и в анализ на Mateusz Mościński и сътр. [143] като при тях 93% от пациенти с исхемична ДКМП и 39,5% от тези с неисхемична ДКМП са с дислипидемия. Този резултат е очакван, тъй като един от основните рискови фактори за ИБС е именно дислипидемията. Ниските нива на *триглицеридите* са свързани с повишена смъртност и неблагоприятна прогноза при пациентите с КМП в нашата популация. По-високите триглицериди от своя страна намаляват смъртността при пациентите с КМП. Една от хипотезите, която можем да приемем, е свързана със затлъстяването и описания по-горе протективен ефект на наднорменото тегло при пациентите с известна СН. Stephen J., и сътр. [191] анализират влиянието на ниския холестерол, включително ниските нива на серумни триглицериди при 3957 пациента от проучването EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan). Всички участници били с ФИ < 40% и хоспитализирани. Авторите доказват, че ниските нива на общия холестерол и триглицеридите са свързани

с повишена смъртност при пациентите, хоспитализирани по повод сърдечна недостатъчност. Подобно на нашите данни етиологичният фактор не е оказал влияние върху прогнозата при тези пациенти. Това е в съответствие с други проучвания, в които отново се показва, че нивата на общия холестерол и триглицеридите имат връзка с преживяемостта при включените участници със СН независимо от етиологията [9, 168].

Асоциативна връзка със смъртността регистрирахме и спрямо ниските нива на HDL – холестерола < 1,21 mmol/l (сензитивност 60,3%, специфичност 65,22%, точност 62,7%) при пациентите с неischemична форма на ДКМП. Подобни данни публикуват Mehra MR и сътр. [135], които установяват, че ниските нива на HDL – холестерола корелират с неблагоприятна прогноза и повишена смъртност при пациентите със СН независимо от етиологията. Не открихме връзка между нивото на HDL – холестерола и смъртността в групата с ischemична форма на СН.

Относно показателите, изследвани от **ЕКГ** - честотата на q-зъбец в цялата група ДКМП, се асоциира с повишена смъртност. Това може да бъде обяснено с честотата на преживян миокарден инфаркт за групата на ischemичната КМП. Относно ширината на QRS-комплекса, и промените в ST – сегмента (елевация/депресия), не намерихме корелация с преживяемостта при пациентите от двете групи. За разлика от тези данни, в проучването MUSST [219] дължината на QRS комплекса е била независим предиктор за ВСС и смъртност при пациенти с ischemична ЛК систолна дисфункция. Друг показател, показващ връзка с неблагоприятен изход, е наличието на ЛК хипертрофия на ЕКГ при пациентите с ИДКМП. При тази група– 82,8% от починалите пациенти имат АХ като придружаващо заболяване което може да обясни и левокамерната хипертрофия. Показатели като ЛББ и ДББ нямат значение за определяне на прогнозата при нашите пациенти. Подобно на установените данни от Devanabanda и сътр. [16] ЛББ и в нашата популация се среща по-често при ischemичната форма на СН.

Ехокардиографията е основен неинвазивен метод за оценка на сърдечната функция. Увеличените левокамерни размери и обеми са доказани предиктори за лоша прогноза при пациентите със СН [39, 157, 185]. От направения литературен обзор [104, 113, 185] размерът на ЛП > 41,7 mm е сигнификантно асоцииран с лоша прогноза и повишена смъртност. Подобна връзка с ЛП диаметър открихме и ние при пациентите с ischemична ДКМП. Диаметър на ЛП > 43,5 mm (сензитивност 63,64%, специфичност 65,63%, точност 64,6%) се асоциира с увеличена смъртност при пациентите от нашата популация. При анализ на общата група, ЛП диаметър няма отношение към прогнозата.

Пациентите, участващи в нашето проучване, имат проведено инвазивно изследване, включващо лява и дясна сърдечна катетеризация. За разлика от ехокардиографските показатели, инвазивно измерените обеми на ЛК, както и ударният обем имат съществена роля като фактори определящи смъртността и в двете групи пациенти. Повечето анализи показват, че ангиографски измерените обеми и фракция на изтласкване до голяма степен корелират с неинвазивно установените чрез ехокардиография [97, 107]. Увеличените левокамерни обеми са докладвани като предиктори за лоша прогноза от редица автори [185, 210]. Граничните стойности свързани с по-неблагоприятна прогноза, при нашите пациенти, са ТДО > 200 ml (сензитивност 77%, специфичност 59%, точност 68%) и ТСО > 135 ml (сензитивност 71%, специфичност 52%, точност 61,5%), измерени чрез сърдечна катетеризация.

Теледиастолното налягане в дясна камера > 18,5 mmHg (сензитивност 71,43%, специфичност 73,08%, точност 72,2%), измерено чрез дясна сърдечна катетеризация, показва значение за прогнозата на пациентите с неисхемична ДКМП. Gardner RS и сътр. [73] показват, че повишено пулмонално артериално систолно налягане, както и PAWP са сигнификантни по отношение на смъртност и рехоспитализации. Установихме, че при пациентите, при които е проведена дясна сърдечна катетеризация, се забелязва по-добра прогноза по отношение на преживяемостта. Този факт отдаваме на по-добрия контрол и оптимизация на медикаментозната терапия след получаване на резултатите от инвазивното хемодинамично изследване.

Инвазивно измерените диастолно и средно централно аортно налягане също са независими фактори за неблагоприятна прогноза и при двете групи. В общата популация КМП, средното централно аортно налягане < 90 mmHg (сензитивност 89%, специфичност 59%, точност 74%) се оказва единственият предиктор за смъртност.

Централното аортно налягане има своята роля като фактор свързан с неблагоприятни сърдечно-съдови събития [160]. Независимо от съществуващите неинвазивни методи за оценката му, инвазивното му измерване е златен стандарт. Piotr Jankowski и сътр. [160] проучват ролята на централното аортно налягане измерено чрез сърдечна катетеризация. Първичната цел на анализа била определяне на прогностичната му роля при пациенти с коронарна артериална болест. От включената популация - 6,5% били със СН. Те установяват, че най-силен предиктор за сърдечно-съдови събития била ФИ. Добавяйки пулсовото аортно налягане към статистически създадения модел, то се оказало най-силният независим предиктор за сърдечно-съдова смъртност. Централното аортно налягане има първостепенна роля в кръвоснабдяването

на жизненоважните органи като сърце, бъбреци, бял дроб, мозък. Негативният ефект на ниските стойности на диастолното и средно аортно налягане при участниците в нашето проучване можем да си обясним именно с хипоперфузията на важни органи, включително миокард. Граничните стойности, при които наблюдаваме тази зависимост, са: диастолно аортно налягане < 80 mmHG (сензитивност 73%, специфичност 66%, точност 69,5%) и средно аортно налягане < 90 mmHg. Връзката на централното налягане със сърдечно-съдовите заболявания е много по-силна от тази на брахиалното артериално налягане [110, 131]. Проучванията изследващи ролята на инвазивно измереното централно аортно налягане са недостатъчно. В повечето анализи се използват неинвазивни методи. В литературата не съществуват много данни за влиянието на диастолното и средно централно аортно налягане при пациентите със СН, в частност тези без коронарна артериална болест. Повечето проучвания включващи аортното налягане, като предиктивен показател, са свързани с наличие на коронарна артериална болест.

Създаване на прогностични модели

След приложение на логистичен регресионен анализ определихме независимите фактори, асоциирани с преживяемостта. За пациентите с неischemична ДКМП това са: ниво на HDL – холестерол, ЛК обеми, УО, диастолното и систолно аортно налягане, както и ТДН ДК – всички те, измерени чрез инвазивно изследване.

За групата на ischemичната ДКМП независими фактори, влияещи върху преживяемостта са: нивото на серумните левкоцити, функционалният клас според NYHA класификацията, ЛК обеми, УО, диастолното и средно аортно налягане – всички измерени по време на инвазивното изследване, както и ехографски оцененият преднозаден диаметър на ЛП.

Чрез *множествена бинарна логистична регресия* създадохме модели за предикция – шанс и вероятност за смърт при всеки пациент. При неischemичната ДКМП фактор с най-силна асоциативна връзка със смъртността е средното аортно налягане. При ischemичната ДКМП такива фактори са функционалният клас по NYHA и инвазивно измереният ударен обем.

За определяне на предикторите за смъртност в общата популация КМП използвахме Cox - регресионен анализ. Чрез мултивариационен Cox-регресионен анализ установихме, че средното аортно налягане, измерено чрез сърдечна

катетеризация, е единственият предиктор за смъртност при пациентите с дилатативна кардиомиопатия.

Преживяемост и рехоспитализации

За периода на проследяване в групата на неискемичната ДКМП са починали 30 човека (30,3%) – 19 мъже и 11 жени. В групата на искемичната ДКМП – 29 човека (42,6%) – 24 мъже и 5 жени. Смъртността и в двете групи е по-висока при мъжете.

В изследваната от нас популация не открихме сигнификантна разлика в честотата на фатален изход и времето до него при пациентите с искемична и неискемична КМП. Средната преживяемост по месеци за пациентите с неискемична ДКМП е 53,89 месеца, а за пациентите с искемична СН – 46,5 месеца. Данните от литературата са противоречиви. В някои проучвания двете форми на СН имат сравнима преживяемост, в други искемичната ДКМП е асоциирана с по-неблагоприятна прогноза.

Сравними с нашите резултати са тези от проучване, включващо 1830 пациента със СН и разделени на искемична и неискемична форма на ЛК систолна дисфункция. Авторите установяват, че искемичната ДКМП не е свързана с по-висока смъртност спрямо неискемичната [118]. Lourenco и сътр. [119] проследяват 286 пациента с искемична (38,1%) и неискемична (61,9%) СН. Те откриват, че за период на проследяване от 41 месеца няма разлика в смъртността между двете анализирани групи (30% спрямо 23,2%, $p = 0.258$). Korewicki и сътр. [106] също анализират смъртността при пациентите от регистъра на POLKARD-HF, като 43,2% от включените пациенти били със СН, дължаща се на коронарна артериална болест. Те не откриват значима разлика между неблагоприятната прогноза при пациентите с искемична СН и останалите групи пациенти, включени в проучването [106]. В друг анализ - за период от 1 година са проследени 6000 пациента със застойна СН, като 69% от тях имат искемична ДКМП. Смъртността за 1 година била 18% [185]. Отново не била отчетена разлика между пациентите с и без ИБС. S. Shore и сътр. [186] проследяват 92 631 пациенти разделени по етиология на искемична и неискемична ДКМП. Те установяват, че искемичната форма на СН е по-широко разпространена спрямо останалите. Най-честата причина за неискемична ДКМП била артериалната хипертония. Пациентите с искемична ДКМП имали средна продължителност на болничния престой 4 дни, но се забелязала тенденция за по-бързата им дехоспитализация спрямо тези с неискемична ДКМП. Подобно на нашето заключение, етиологията на СН (iskeмична и неискемична) не е показала отношение към смъртността и рехоспитализациите.

Според други автори исхемичната ДКМП е с по-неблагоприятна прогноза спрямо неисхемичната [101]. При 5-годишно проследяване на пациенти със СН, разделени по етиологичен критерий, Mateusz Mościński и сътр. [143] установяват, че смъртността в изследваната популация била 40,6%, като по-висока честота на неблагоприятен изход се регистрирала при пациентите с исхемична СН. Подобни резултати се наблюдават и в мета - анализ на MAGGIC [162, 196], където исхемичната СН била свързана с по-висок риск от смърт, както от други причини, така и сърдечно-съдова. Andersson и сътр. [12] изучават голяма група пациенти със застойна СН ретроспективно и ги проследяват за период от 5 години. Средната възраст на кохортата била 58 години, като 68% от тях били мъже. Тъй като проучването било ретроспективно, информация за функционалния клас симптоматика липсва. Ангиография на коронарните артерии не била задължителна за определяне на етиологията на СН. Подгрупов анализ на 5-годишната смъртност на пациентите показал, че смъртността при исхемичната СН е сигнификантно по-висока. Недостатък в това проучване е липсата на диагностично уточняване чрез коронарна ангиография на всички включени в популацията пациенти. Разликата в данните от посочените проучвания и получените от нас резултати вероятно се дължат на различните критерии за включване и последващо клинично поведение при пациентите.

В представената от нас извадка, разделихме пациентите спрямо причината, довела до фатален изход на три групи: смърт, свързана със ССЗ, смърт, асоциирана с друго заболяване и неопределена причина за смъртта. В третата група включихме пациенти с придружаващи заболявания в напреднал стадии, за които не може да се определи коя е водещата причина за смърт. Най-висок и при двете групи е процентът на починалите от ССЗ (86,7% за неисхемичната и 72,4% за исхемичната ДКМП). Починалите от друго, несвързано със ССС заболяване са съответно 6,7% с неисхемична ДКМП и 20,7% с исхемична. Броят на пациентите без известна причина за смъртта е много малък – по 2-ма човека и от двете групи.

Анализирахме и честотата на рехоспитализации при изследваните групи, като не се откри статистически значима разлика между тях. Честотата на рехоспитализации и при двете популации е ниска. Като основни причини за първа рехоспитализация бяха дефинирани декомпенсирана сърдечна недостатъчност и рецидив на стенокардна симптоматика. В групата на неисхемичната ДКМП честотата на рехоспитализации по повод на декомпенсирана СН е по-голяма спрямо тази по повод на рецидив на стенокардия - 81,8% спрямо 61,1%. При пациентите с исхемична ДКМП – 38,9% са били рехоспитализирани поради рецидив на стенокардия. За разлика от нас, Zaruhi V. В

Абауа и сътр. [217] регистрират по-голяма честота на рехоспитализации свързани с декомпенсация на СН, при пациентите с ИБС спрямо тези с неискемична СН (26,9% срещу 14,3%). В друг анализ разделящ участниците по етиология на СН и пол, отново се установява, че жените и мъжете с искомична СН са по-често хоспитализирани спрямо тези с неискемична СН [192]. При нашите пациенти средното време в месеци до първата рехоспитализация е сравнимо при двете групи – 8 месеца за тези с неискемична ДКМП и 9 месеца за пациентите с искомична ДКМП. Малко по-кратък период на повторна рехоспитализация показват и Zannad и сътр. в свое проучване, където около 50% от пациентите със СН са рехоспитализирани до 6 месец след дехоспитализацията, което се явява и лош прогностичен фактор [216].

Регистрирахме, че при пациентите, имащи повече рехоспитализации по повод на ССЗ, се забелязва по – ниска честота на фатален изход. Това показва, че добре контролираното заболяване, свързано с по-често проследяване и оптимизиране на поведението при всеки пациент, е от важно значение за преживяемостта.

Заклучение

Представените от нас резултати показват, че точната диагноза, включваща етиологично уточняване на сърдечната недостатъчност е важна за прогнозата на пациентите и последващото поведение. Пациентите с искомична и неискемична ДКМП имат както сходства, така и специфични особености по отношение на влиянието на различните фактори върху прогресията им. Дефинирането на независимите фактори за смъртност в двете групи е от съществено значение. Неинвазивните диагностични методи са достъпни и важни за цялостната оценка на болния. В нашето проучване част от показателите, измерени по време на инвазивното изследване, се оказаха силни и независими фактори за повишена смъртност. Комбинирайки данни от инвазивните и неинвазивни методи за диагностика, се получава най-пълна оценка на индивидуалния рисков профил на всеки пациент. Като най-силен и независим фактор при неискемичната ДКМП в нашата популация се регистрира инвазивно измереното средно централно аортно налягане. При искомичната за такива се определиха високият функционален клас по NYHA и ударният обем, измерен инвазивно. Единственият предиктор за смъртност при пациентите с ДКМП се оказа средното аортно налягане < 90 mmHG. Като основен недостатък на нашето проучване отчитаме недостатъчно големия брой включени пациенти от двете групи. Настоящото изследване поставя

началото на по-задълбочен анализ и търсене на факторите, свързани с неблагоприятна прогноза.

По отношение на преживяемостта не се регистрира съществена разлика между двете групи пациенти. Лечението и диагностичното поведение и при двата типа КМП трябва да следват стриктно препоръките, заложи в Европейските ръководства. Използването на алгоритми и модели за предикция на риска от смърт трябва да навлязат в клиничната практика и да бъдат широко използвани.

7. ИЗВОДИ

7.1. Получените данни показват, че исхемичната и неисхемичната форма на ДКМП имат своите сходства и различия по отношение на независимите фактори за смъртност.

7.2. *Предикторите* за смъртност при общата популация КМП, независимо от етиологията, са: възраст, средно и диастолично централно аортно налягане, ТДО ЛК, ТСО ЛК инвазивно измерени, високият NYHA ФК, наличието на плеврален излив, q-зъбец на ЕКГ, имплантиран електрокардиостимулатор, ниво на тропонин – Т и еритроцити. Етиологията на КМП не оказва влияние върху прогнозата.

7.3. Средното централно аортно налягане < 90 mmHg е единственият предиктор за смъртност за общата популация КМП.

7.4. Специфичните и независими фактори, определящи неблагоприятна прогноза при пациентите с *неисхемична* форма на СН при изследваната от нас популация са: серумните нива на HDL – холестерол и ТДН в ДК, измерено чрез инвазивно изследване.

7.5. Специфичните и независими фактори за смъртност при *исхемичната* форма на ДКМП в изследваната от нас популация са: серумните нива на левкоцитите, високият функционален клас по NYHA класификацията, УО инвазивно измерен, както и предно-задният диаметър на ЛП, измерен чрез ехокардиография.

7.6. Инвазивната оценка на сърдечната функция, включваща лява и дясна сърдечна катетеризация, допълнително допринася за определяне на прогнозата при пациентите от двете групи.

7.7. Смъртността и времето до настъпване на смърт не се различават значимо при двете популации.

7.8. Основната причина за фатален изход и при двете групи пациенти е свързана със сърдечно-съдовото заболяване.

7.9. Честотата на рехоспитализации е ниска и при двете изследвани групи

7.10. Времето до първа рехоспитализация е сравнимо и за двете популации.

8. ПРИНОСИ

С научно-теоретичен характер

- 8.1. Направихме подробен анализ на профила на пациентите с неischemична и ischemична ДКМП, като ги сравнихме по демографски характеристики, рискови фактори, придружаващи заболявания, по показатели, свързани с неинвазивни и инвазивни диагностични методи.
- 8.2. Дефинирахме специфичните и общи фактори за неблагоприятна прогноза при участниците в двете изследвани групи.
- 8.3. Определихме, че пациентите от двете групи не се различават по сърдечно-съдовата и обща смъртност, както и по честотата на рехоспитализации.

С приложен характер:

- 8.4. Създадохме модели за предикция за вероятността/шанса за фатален изход при всеки пациент спрямо установените независими прогностични фактори.
- 8.5. Установихме, че показателите, измерени по време на инвазивното изследване при пациентите със СН, могат да послужат за определяне на прогнозата при всеки пациент.

С потвърдителен характер:

- 8.6. Потвърдихме, че пациентите с неischemична и ischemична ДКМП не се различават по отношение на смъртност и честотата на рехоспитализации.
- 8.7. Потвърдихме, че голяма част от факторите, определяни като рискови, влияят еднакво и при двете групи пациенти.

9. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации:

1. М. Шумкова, Д. Василев, Л. Досев, Р. Иванова, Т. Янева, К. Стоянова, Т. Диков, Ц. Велинов. Ролята на ендомиокардната биопсия в диагностиката и лечението на възпалителните заболявания на миокарда. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том Х XIV, 2018, No 1 .
2. М. Шумкова, Д. Василев, Л. Досев, Р. Иванова, Т. Янева, К. Стоянова, Т. Диков, Ц. Велинов. Перимиокардит – описание на клиничен случай. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том Х XIV, 2018, No 1.
3. М. Шумкова, Д. Василев, Р. Иванова - Ролята на генетичните изследвания при кардиомиопатиите и приложението им в клиничната практика. Българска Кардиология Том XXIV, 2018, No 3.
4. M.Shumkova, K. Karamfiloff, R. Ivanova, P. Nikolov, V. Naunov, Ts. Boneva, Kr. Stoyanova, D. Vassilev. Multiple coronary cameral fistulas draining into the left ventricle. Roentgenologia&Radiologia; 2020, LIX, (4) 337-339 ISSN 0486-400X.
5. Shumkova M, Vassilev D, Karamfiloff K, Ivanova R, Yaneva-Sirakova T, Stoyanova K, Boneva T, Kaneva R, Gil RJ. Left ventricle non-compaction with a dilative phenotype and novel genetic mutations. Kardiol Pol. 2021;79(6):716-717. doi: 10.33963/KP.15965. Epub 2021 May 20. PMID: 33890751. IF – 1,874
6. Monika Shumkova, Dobrin Vassilev, Kiril Karamfiloff, Raya Ivanova, Kristina Stoyanova, Teodora Yaneva-Sirakova, Robert J Gil. Acute myocarditis associated with Pfizer/BioNTech vaccine". Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), August 2021, ISSN 1897-4279. doi = "10.33963/KP.a2021.0095. IF – 3.108

Реализирани проекти:

1. Проект „Млад изследовател – 2019 г”, № 8374/23.11.2018 г. на тема „Генетични основи на кардиомиопатиите при пациентите от български произход” с водещ изследовател д-р Моника Шумкова - оценен с **ОТЛИЧНА** оценка за извършената научноизследователска работа.

2. Проект „Грант 2017“ – „Изясняване ролята на подобрени полиморфни варианти в гени, асоциирани със стойностите на артериалното налягане по отношение на риска за развитие на исхемична болест на сърцето“. Главен изследовател: Проф. Радка Кънева.

3. Проект „Грант 2020“ – „Роля на биохимични биомаркери за невронална активност и клинични невропсихологични тестове при пациенти с каротидно стентирание“. Главен изследовател: д-р Теодора Янева-Сиракова.

Участия е научни форуми:

1. Yaneva-Sirakova T, L Tarnovska-Kadreva, L Traykov, D Vassilev, L Vladimirova, **M Shumkova**, I Gruev. Left ventricular hypertrophy and mild cognitive impairment as markers for target organ damage in hypertensive patients with multiple risk factors. EuroEcho 2016, P 1107. *Poster presentation*.

2. N Mileva¹, **M Shumkova**¹, T Yaneva-Sirakova¹, R Ivanova¹, L Vladimirova¹, D Vassilev¹, ¹University Hospital Alexandrovska, Cardiology clinic - Sofia – Bulgaria. Acute heart failure with more than one cause, European Journal of Heart Failure (2018) 20 (Suppl. S1), 359. Poster session.

3. T Tsenka Boneva, L Vladimirova, K Karamfilov, R Ivanova, **M Shumkova**, KT Stoyanova, G Zlatancheva, T Yaneva Sirakova, P Dunev, N Mileva, D Vassilev. Case of dual mechanism for tacotsubo cardiomyopathy (ttc)(migraine and ergothamine toxicity), presented with atrial fibrillation and tachycardia induced systolic dysfunction. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE. 158-159. 2019/5/1. Poster session.

4. K Trayanova Stoyanova, R Ivanova, K Karamfiloff, **M Shumkova**, TS Boneva, L Vladimirova, R Marinova, V Pakerov, D Vassilev. Case with successful interventional treatment with local thrombolysis for high-risk pulmonary embolism in a patient with multiple blood transfusions after gastrointestinal bleeding. European Journal of Heart Failure. Publication date. 2019/5/1. Volume 21. Pages 586-587 Publisher WILEY. Poster session.

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Кътова Ц (2021). Сърдечна недостатъчност с умерено редуцирана фракция на изтласквани. Къде сме днес? Българска Кардиология 27(2): 12-16. <https://doi.org/10.3897/bgcardio.27.e68497>.
2. Проф. д-р Младен Григоров, доц. д-р Владимир Григоров. Патолофизиология на хроничната сърдечна недостатъчност. Списание „Medinfo”, Брой 01/2016, Година XVI.
3. A Luk, E Ahn, G S Soor, J Butany. Dilated cardiomyopathy: a review. J Clin Pathol 2009; 62 219–225.
4. A.R. Vest, Y. Wu, R. Hachamovitch, J.B. Young, L. Cho, The heart failure overweight/ obesity survival paradox: the missing sex link, J Am Coll Cardiol HF. 3 (2015) 917–926.
5. AbdAlla M. Kamala, Ahmed A. Omaraa, Neveen I. Samya, Kareem M. AlAraby. Incidence of atrial fibrillation in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. Menoufia Medical Journal 2018, 31:387–394; Volume: 31; Issue Number: 2; Page: 387-394.
6. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr, Kitchen JG 3rd, Dougherty MJ, Yih DF, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and Echocardiography and Risk in Advanced HF Agha et al 591 morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. Ann Intern Med 1992;116:888e95.
7. Ackerman MJ, Prior SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the hannelopathies and cardiomyopathies. Heart Rhythm 2011; 8:1308–1339.
8. Adamopoulos C, Zannad F, Fay R, Mebazaa A, Cohen-Solal A, Guize L, Juilliere Y, Alla F. Ejection fraction and blood pressure are important and interactive predictors of 4-week mortality in severe acute heart failure. Eur J Heart Fail 2007;9:935–941.
9. Afsarmanesh N, Horwich TB, Fonarow GC. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. Am Heart J 2008;152:1077e1083.
10. Alla F, Briancon S, Juilliere Y et al.: "Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study". Am Heart J 2000; 139: 895.

11. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. CHARM Investigators. *Eur J Heart Fail.* 2009 Feb; 11(2):170-7.
12. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heartfailure in a hospitalized population. *Am Heart J* 1993;126:632– 40.
13. Andrija Pavlović, Marija Polovina, Arsen Ristić, Jelena P Seferović, Ivana Veljić, Dejan Simeunović, Ivan Milinković, Gordana Krljanac, Milika Ašanin, Irena Oštrić-Pavlović, Petar M Seferović. (2019) Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *European Journal of Preventive Cardiology* 26:1, pages 72-82.
14. Andy Wexler, MD, MPH; Terry Elton, PhD; Adam Pleister, MD and David Feldman, MD, PhD. The Ohio State University, Columbus, Ohio. *Cardiomyopathy: An Overview.* *Am Fam Physician.* 2009;79(9):778-784.
15. Anne-Lotte C.J. van der Lingen, Stefan A.J. Timmer, Laurens J.H. Allaart, Mischa T. Rijnerse, Peter M. van de Ven, Albert C. van Rossum, Michiel J.B. Kemme, Vokko P. van Halm, Cornelis P. Allaart, The Benefit of Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Asymptomatic Heart Failure Patients With a Reduced Ejection Fraction, *The American Journal of Cardiology*, Volume 124, Issue 4, 2019, Pages 560-566, ISSN 0002-9149.
16. Arvind R. Devanabanda, MD, George Zakhem, BS, Sohah N. Iqbal, MD, William Slater, MD, and John T. Coppola, MD. Comparison of Clinical and Electrocardiographic Predictors of Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy During the Initial Evaluation of Patients With Reduced (EF 40%) Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2017;119:1650e1655.
17. Asanoa R, Kajimoto K, Okaa T. On behalf of the investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Association functional class IV symptoms at admission and clinical features with outcomes in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Int J Cardiol.* 2016; 230: 585-591.
18. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults. *N Engl J Med* 2016; 374:2441–2452.

19. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352:22.
20. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, et al;GARFIELD-AF Investigators. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28, 628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS one*. 2018;13(1):e0191592. doi:10.1371/journal.pone.0191592.
21. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, et al; GARFIELD-AF Investigators. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2882-2889. doi:10.1093/eurheartj/ehw233.
22. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7. 135(10):e146-e603.
23. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D (1995) Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 92(4):835—841.
24. Bhandari B, Quintanilla Rodriguez BS, Masood W. Ischemic Cardiomyopathy. [Updated 2021 Apr 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
25. Bradley A. Bart, MD, Linda K. Shaw, AB, Charles B. Mccants, JR, BS, Donald F. Fortin, MD, Kerry L. Lee, PHD, Robert M. Califf, MD, FACC, Christopher M. O'Connor, MD, FACC, FAC. Clinical Determinants of Mortality in Patients With Angiographically Diagnosed Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC* Vol. 30, No. 4 October 1997:1002– 8.
26. Brazile, T, Mulukutla, S, Thoma, F, Estes, NAM, Jain, S, Saba, S. Inverse association of mortality and body mass index in patients with left ventricular systolic dysfunction of both ischemic and non-ischemic etiologies. *Clin Cardiol*. 2021; 44: 495– 500.
27. Briceno N, Schuster A, Lumley M, Perera D. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation. *Heart* 2016;102:397–406.

28. Briongos-Figuero S, Estévez A, Luisa Pérez M, Martínez-Ferrer JB, García E, Viñolas X, Arenal Á, Alzueta J, Basterra N, Rodríguez A, Lozano I, Muñoz-Aguilera R. Survival and arrhythmic risk among ischemic and non-ischemic heart failure patients with prophylactic implantable cardioverter defibrillator only therapy: A propensity score-matched analysis. *Int J Cardiol.* 2019 Jan 1;274:163-169. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.003. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30206014.
29. Brownsey RW, Boone AN, Allard MF. Actions of insulin on the mammalian heart: metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovasc Res* 1997;34:3–24.
30. Butler J., Fonarow G.C., Zile M.R. et al. : "Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions". *J Am Coll Cardiol HF* 2014; 2: 97.
31. C. Melloni, J.S. Berger, T.Y. Wang, et al., Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention, *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 3 (2010) 135 –142.
32. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, et al. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure: the V-He FT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87:VI102–VI110.
33. Casas-Vara A, Santolaria F, Fernández-Bereciartúa A, González- Reimers E, García-Ochoa A, Martínez-Riera A. The obesity paradox in elderly patients with heart failure: analysis of nutritional status. *Nutrition.* 2012;28(6):616-622.
34. Cheng R.K., Cox M., Neely M.L. et al. : "Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population". *Am Heart J* 2014; 168: 721.
35. Cheng RK, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of systolic blood pressure to survival in both ischemic and nonischemic systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008 Dec 15;102(12):1698-705. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.07.058. Epub 2008 Sep 20. PMID: 19064027; PMCID: PMC2855695.
36. Chobanian AV, Barkris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560 –2572.

37. Chong Do Lee, Aaron R. Folsom, F. Javier Nieto, Lloyd E. Chambless, Eyal Shahar, Douglas A. Wolfe, White Blood Cell Count and Incidence of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke and Mortality from Cardiovascular Disease in African-American and White Men and Women: Atherosclerosis Risk in Communities Study, *American Journal of Epidemiology*, Volume 154, Issue 8, 15 October 2001, Pages 758–764, <https://doi.org/10.1093/aje/154.8.758> 187.
38. Chrustowicz A, Simonis G, Matschke K, Strasser RH, Gackowski A. Right ventricular dilatation predicts survival after mitral valve repair in patients with impaired left ventricular systolic function. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:309–313.
39. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87 Suppl 6:V117–23.
40. Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, Pulignano G, Del Sindaco D, Stefenelli C, Di Lenarda A, Opasich C (2005) Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7(7):1112—1117.
41. Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Hjalmarson A, Korewicki J, Lindberg M, Ranjith N, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J CORONA Study Group. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1850–1859.
42. Clyde W. YancyMD, MSc, FACC, FAHA, Mariell JessupMD, FACC, FAHA, Biykem BozkurtMD, PhD, FACC, FAHA, Javed ButlerMBBS, FACC, FAHA, Donald E. CaseyMD, MPH, MBA, FACP, FAHA, Mark H. DraznerMD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct, 62 (16) e147–e239.
43. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ 3rd. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 1989;80:564–572.
44. Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Agoston-Coldea L. Non-ischemic dilated cardiomyopathy and cardiac fibrosis. *Heart Fail Rev*. 2021 Sep;26(5):1081-1101. doi: 10.1007/s10741-020-09940-0. PMID: 32170530.

45. Contaldo F, Pasanisi F, Finelli C, de Simone G. Obesity, heart failure and sudden death. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:190–7.
46. Cubbon R.M., Adams B., Rajwani A. et al. : "Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology". *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 330.
47. D. Rott, S. Behar, H. Hod, M.S. Feinberg, V. Boyko, L. Mandelzweig, E. Kaplinsky, S. Gottlieb, Improved survival of patients with acute myocardial infarction with significant left ventricular dysfunction undergoing invasive coronary procedures, *Am. Heart J.* 141 (2001) 267–276.
48. Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;149:54–60.
49. Damy, T.; Kallvikbacka-Bennett, A.; Goode, K.; Khaleva, O.; Lewinter, C.; Hobkirk, J.; Nikitin, N.P.; Dubois-Rande, J.L.; Hittinger, L.; Clark, A.L.; et al. Prevalence of, Associations With, and Prognostic Value of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) Among Out-Patients Referred for the Evaluation of Heart Failure. *J. Card. Fail.* 2012, 18, 216–225.
50. Daniel L Dries MD, Nancy K Sweitzer MD, PhD, Mark H Drazner MD, Lynne W Stevenson MD and Bernard J Gersh MB, D Phil. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Aug, 38 (2) 421–428.
51. Davos C.H, Doehner W, Rauchhaus Met al. : "Obesity and survival in chronic heart failure". *Circulation* 2000; 102.
52. de Antonio M, Lupon J, Galan A, et al. Combined use of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide improves measurements of performance over established mortality risk factors in chronic heart failure. *Am Heart J* 2012; 163: 821-8.
53. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 656–662.
54. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2004; 292:2874–2879. doi: 10.1001/jama.292.23.2874.

55. Dini FL, Capozza P, Donati F, Simioniuc A, Corciu AI, Fontanive P, Pieroni A, Di Bello V, Marzilli M (2011) Patterns of left ventricular remodeling in chronic heart failure: prevalence and prognostic implications. *Am Heart J* 161(6):1088—1095.
56. Dini FL, Cortigiani L, Baldini U, Boni A, Nuti R, Barsotti L, Micheli G (2002) Prognostic value of left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 89(5):518—523.
57. Dini, F.L.; Demmer, R.T.; Simioniuc, A.; Morrone, D.; Donati, F.; Guarini, G.; Orsini, E.; Caravelli, P.; Marzilli, M.; Colombo, P.C. Right Ventricular Dysfunction is Associated with Chronic Kidney Disease and Predicts Survival in Patients with Chronic Systolic Heart Failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2012, 14, 287–294.
58. Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD., Jr. The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J.* 1960;60:762–776.
59. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol.* 1998;32:695–703.
60. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB (1998) Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 82(9):1071—1076.
61. E. O'Meara, T. Clayton, M.B. McEntegart, et al., Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program, *Circulation* 115 (2007) 3111–3120.
62. Elisabet Zamora, Josep Lupón, Marta de Antonio, Agustín Urrutia, Ramon Coll, Crisanto Díez, Salvador Altimir, Antoni Bayés-Genís, The obesity paradox in heart failure: Is etiology a key factor. *International Journal of Cardiology*, Volume 166, Issue 3, 2013, Pages 601-605, ISSN 0167-5273.
63. Ewid M, Sherif H, Allihimy AS, et al. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *BMC Res Notes.* 2020;13(1):178. Published 2020 Mar 24. doi:10.1186/s13104-020-05031-3.

64. F.P. Brouwers, R.A. de Boer, P. van der Harst, et al., Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND, *Eur. Heart J.* 34 (2013) 1424–1431.
65. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1262-70.
66. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al. : "Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry". *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 768.
67. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228–36.
68. Frazier C.G., Alexander K.P., Newby L.K. et al. : "Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials". *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1450.
69. From AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med.* 2006;119:591–599.
70. G.C. Fonarow, C.W. Yancy, A.F. Hernandez, E.D. Peterson, J.A. Spertus, P.A. Heidenreich, Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality, *Am. Heart J.* 161 (6) (2011 Jun) 1024–1030.
71. G.M. Felker, R.E. Thompson, J.M. Hare, et al., Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy, *N. Engl. J. Med.* 342 (2000) 1077–1084.
72. Gaia Cattadori, Piergiuseppe Agostoni, Ugo Corrà, Gianfranco Sinagra, Fabrizio Veglia, Elisabetta Salvioni, Alice Bonomi, Rocco La Gioia, Angela B. Scardovi, Alessandro Ferraironi, Michele Emdin, Marco Metra, Andrea Di Lenard, et. al. Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *European Journal of Internal Medicine*, Volume 37, 2017, Pages 56-63, ISSN 0953-6205.
73. Gardner RS, Henderson G, McDonagh TA. The prognostic use of right heart catheterization data in patients with advanced heart failure: how relevant are invasive procedures in the risk stratification of advanced heart failure in the era of neurohormones? *J Heart Lung Transplant.* 2005 Mar;24(3):303-9. doi: 10.1016/j.healun.2004.01.010. PMID: 15737757.

74. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP (2010) Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 23(4):351—369.
75. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Stough WG, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217–2226.
76. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97:282–9.
77. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L (2001) Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 37(1):183—188.
78. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183e8.
79. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A, Tavazzi L (2000) Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 85(7):837—842.
80. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra' U, Galli M, Giordano A (1996) Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 28(2):383—390.
81. Gohar A, Chong JPC, Liew OW, et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1638-47.
82. Gori M, Senni M, Metra M. High-sensitive cardiac troponin for prediction of clinical heart failure: are we ready for prime time? *Circulation* 2017; 135: 1506-8.

83. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:437–446.
84. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 2;52(10):818-27. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.061. PMID: 18755344.
85. Gunnar Engström, Olle Melander, and Bo Hedblad. Leukocyte Count and Incidence of Hospitalizations Due to Heart Failure. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.827071>. *Circulation: Heart Failure*.2009;2:217–222.
86. Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, et al. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. *Eur Heart J*. 2005; 26(1):58-64.
87. Gustafsson F, Schou M, Videbaek L, Dridi N, Ryde H, Handberg J, Hildebrandt PR Danish Heart Failure Clinics Network. Incidence and predictors of hospitalization or death in patients managed in multidisciplinary heart failure clinics. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:413–419.
88. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, Vassiliou VS, Arzanauskaite M, Izgi C, Krishnathasan K, Singhal A, Chiew K, Gregson J, Frenneaux MP, Cook SA, Pennell DJ, Collins P, Cleland JGF, Prasad SK. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20: 1392.
89. Hayakawa M, Inoh T, Fukuzaki H, Dilated cardiomyopathy (1984) An echocardiographic follow-up of 50 patients. *Jpn Heart J* 25(6):955—968.
90. Hector M. Garcia-Garcia, Eugène P. McFadden et al. and On behalf of the Academic Research. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029289>*Circulation*. 2018;137:2635–2650.

91. Howard A Cooper, Derek V Exner, Myron A Waclawiw, Michael J Domanski, White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the studies of left ventricular dysfunction [SOLVD]), *The American Journal of Cardiology*, Volume 84, Issue 3, 1999, Pages 252-257, ISSN 0002-9149.
92. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th edition, 2019. Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
93. J. Shin, E. Hamad, S. Murthy, et al., Heart failure in women, *Clin. Cardiol.* 35 (2012) 172–177.
94. J.E. Ho, A. Lyass, D.S. Lee, et al., Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction, *Circ. Heart Fail.* 6 (2013) 279–286.
95. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: e1 -e90.
96. Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, et al. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 953-9.
97. Joffe SW, Ferrara J, Chalian A, Tighe DA, Aurigemma GP, Goldberg RJ. Are ejection fraction measurements by echocardiography and left ventriculography equivalent? *Am Heart J* 2009;158:496–502.
98. Johansson I., Edner M., Dahlström U., Näsman P., Rydén L. and Norhammar A.: "Is the prognosis in patients with diabetes and heart failure a matter of unsatisfactory management? An observational study from the Swedish Heart Failure Registry". *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 409.
99. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, Liu Y, Hoffmann U, Bauer DC, Newman AB, Kritchevsky SB, Harris TB, Butler J Health ABC Study Investigators. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2129–2137.
100. Kaneko H, Hoelschermann F, Tambor G, et al. Impact of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide response on long-term prognosis after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis and heart failure. *Heart Vessels* 2019; 34:777-83.

101. Kapoor J.R., Kapoor R., Ju C. et al. : "Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction". *J Am Coll Cardiol HF* 2016; 4: 464.
102. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–13.
103. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, Alblooshi FMK, Almatrooshi MEAH, Alzaabi MEH, Al Darmaki RS, Lootah SNAH. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;12(7):e9349.
104. Kim H, Cho YK, Jun DH, Nam CW, Han SW, Hur SH, Kim YN, Kim KB (2008) Prognostic implications of the NT-ProBNP level and left atrial size in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 72(10):1658—1665.
105. Kjaergaard, J.; Akkan, D.; Iversen, K.K.; Køber, L.; Torp-Pedersen, C.; Hassager, C. Right Ventricular Dysfunction as an Independent Predictor of Short- and Long-Term Mortality in Patients with Heart Failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2007, 9, 610–616.
106. Korewicki J, Leszek P, Zieliński T, Rywik T, Piotrowski W, Kurjata P, Kozar-Kamińska K, Kodziszewska K, Polkard Hf. Severe chronic heart failure in patients considered for heart transplantation in Poland. *Cardiol J.* 2012;19:36–44.
107. Kudithipudi V, Kalra N, Bhatt RD, Sorrell VL. Comparison of LVEF obtained with single-plane RAO ventriculography and echocardiography in patients with and without obstructive coronary artery disease. *Echocardiography* 2009;26:630–637.
108. L.E. Greiten, S.J. Holditch, S.P. Arunachalam, et al., Should there be sex-specific criteria for the diagnosis and treatment of heart failure? *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 7 (2014) 139 –155.
109. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, Pierard LA (2003) Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 108:1713—1717.
110. Laurent S, Cockcroft JR, van Bortel LM, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson IB, Struijker Boudier HA. Abridged version of the expert consensus document. *Artery Res.* 2007;1:2–12.
111. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006;151:76 – 83.

112. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
113. Lim TK, Hayat SA, Gaze D, Celik E, Collinson P, Senior R (2007) Independent value of echocardiography and N-terminal pro-natriuretic Peptide for the prediction of major outcomes in patients with suspected heart failure. *Am J Cardiol* 100(5):870—875.
114. Lin AH, Chin JC, Sicignano NM, Evans AM. Repeat hospitalizations predict mortality in patients with heart failure. *Mil Med* 2017;182: e1932–e1937.
115. Lipscombe L.L. and Hux J.E.: "Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995-2005: a population-based study". *Lancet* 2007; 369: 750.
116. Lloyd -Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002; 106: 3068-3072.
117. Löfman I., Szummer K., Dahlström U., Jernberg T. and Lund L.H. : "Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction". *Eur J Heart Fail* 2017 Mar 29.
118. Lourdes Vicent, Jose Guerra, Rafael Vazquez-García, JoséR. Gonzalez-Juanatey, Luis Martínez Dolz , Javier Segovia, Domingo Pascual-Figal, Ramón Bover 9, Fernando Worner, Juan Delgado, Francisco Fernández-Avilés and Manuel Martínez-Sellés. Ischemic Etiology and Prognosis in Men and Women with Acute Heart Failure. *Clin. Med.* 2021, 10, 1713. <https://doi.org/10.3390/jcm1008.181>.
119. Lourenço C, Saraiva F, Martins H, Baptista R, Costa S, Coelho L, Vieira H, Monteiro P, Franco F, Gonçalves L, Providência LA. Ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy – are there differences in prognosis? Experience of an advanced heart failure center. *Rev Port Cardiol.* 2010;30:181–197.
120. Luu B, Leistner DM, Herrmann E, et al. Minute myocardial injury as measured by high-sensitive troponin T serum levels predicts the response to intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells in patients with stable chronic post-infarction heart failure: insights from the TOPCARE-CHD Registry. *Circ Res* 2017; 120: 1938-46.

121. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of dia-betes on outcomes in patients with low and preserved ejec-tion fraction heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1377–1385.
122. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010 Oct; 12(10):1076-84.
123. Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio ALP, Elliot PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med* 2005;143:108 –115.
124. Mahoney P, Kimmel S, DeNofrio D, Wahl P, Loh E. Prognostic significance of atrial fibrillation in patients at a tertiary medical center referred for heart transplantation because of severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1999 Jun 1; 83(11):1544-7.
125. Maria Prastaro, Carmen D'Amore, Stefania Paolillo, Mariangela Losi, Caterina Marciano, Cinzia Perrino, Donatella Ruggiero, Paola Gargiulo, Gianluigi Savarese, Bruno Trimarco, Pasquale Perrone Filard. Prognostic role of transthoracic echocardiography in patients affected by heart failure and reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev* (2015) 20:305—316.
126. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–1816.
127. Martínez-Sellés M., Doughty R.N., Poppe K., et al. and Meta-Analysis Global Group In Chronic Heart Failure (MAGGIC) : "Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis". *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 473.
128. Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation* 2012; 125: 280-8.

129. Matteo Cameli M.D. Stefania Sparla M.D. Maurizio Losito M.D. Francesca M. Righini M.D. Daniele Menci M.D. Matteo Lisi M.D. Flavio D'Ascenzi M.D. Marta Focardi M.D., Ph.D. Roberto Favilli M.D. Carlo Pierli M.D. Massimo Fineschi M.D. Sergio Mondillo M.D. Correlation of Left Atrial Strain and Doppler Measurements with Invasive Measurement of Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Stratified for Different Values of Ejection Fraction. *Echocardiography* 2016; 33: 398– 405.
130. McCullough PA, Barnard D, Clare R, Ellis SJ, Fleg JL, Fonarow GC, Franklin BA, Kilpatrick RD, Kitzman DW, O'Connor CM, Piña IL, Thadani U, Thohan V, Whellan DJ; HF-ACTION Investigators. Anemia and associated clinical outcomes in patients with heart failure due to reduced left ventricular systolic function. *Clin Cardiol.* 2013 Oct;36(10):611-20. doi: 10.1002/clc.22181. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23929781; PMCID: PMC4008125.
131. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014;35(26):1719-1725. doi:10.1093/eurheartj/eh565.
132. McLeod CJ, Shen WK, Rea RF, Friedman PA, Hayes DL, Wokhlu A, Webster TL, Wiste HJ, Hodge DO, Bradley DJ, Hammill SC, Packer DL, Cha YM. Differential outcome of cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2011 Mar;8(3):377-82.
133. McMurray J.J., Gerstein H.C., Holman R.R. and Pfeffer M.A. : "Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored". *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 843.
134. McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, Boehmer JP, Mather PJ, Janosko KM, Gorcsan J, Kip KE, Dec GW. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1112–1118.
135. Mehra MR, Uber PA, Lavie CJ, Milani RV, Park MH, Ventura HO. High-density lipoprotein cholesterol levels and prognosis in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2009 Sep;28(9):876-80. doi: 10.1016/j.healun.2009.04.026. PMID: 19716038.
136. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, Kara T, Soucek M (2001) Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 22(4):340—348.

137. Meluzin J, Spinarová L, Hude P, Krejčí J, Dusek L, Vítovec J, Panovsky R. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;105:164–173.
138. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 776-86.
139. Michels VV, Olson TM, Miller FA, Ballman KV, Rosales AG, Driscoll DJ. Frequency of development of idiopathic dilated cardiomyopathy among relatives of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:1389–1392.
140. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1136–44.
141. Moon-Sun Im, Hack-Lyoung Kim, Sang-Hyun Kim, Woo-Hyun Lim, Jae-Bin Seo, Woo-Young Chung, Joo-Hee Zo, Myung-A Kim, Kyung-Woo Park, Bon-Kwon Koo, Hyo-Soo Kim, In-Ho Chae, Dong-Ju Cho, Youngkeun Ahn, Myung Ho Jeong, Different prognostic factors according to left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction, *International Journal of Cardiology*, Volume 221, 2016, Pages 90-96, ISSN 0167-5273.
142. Morten Sengeløv MB, Peter Godsk Jørgensen MD, Jan Skov Jensen MD, PhD, DMSc, Niels Eske Bruun MD, DMSc, Flemming Javier Olsen MB, Thomas Fritz-Hansen MD, Kotaro Nochioka MD, PhD and Tor Biering-Sørensen MD, PhD. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol Img.* 2015 Dec, 8 (12) 1351–1359.
143. Moscinski, Mateusz et al. “Five-year survival of patients with chronic systolic heart failure of ischemic and non-ischemic etiology: analysis of prognostic factors.” *Kardiologia i torakochirurgia polska. Polish journal of cardio-thoracic surgery* vol. 11,1 (2014): 56-62. doi:10.5114/kitp.2014.41933.
144. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346:877–883. doi: 10.1056/NEJMoa013474.

145. Mostashirul Haque, Jahanara Arzu, Chaudhury Meshkat Ahmed, Msi Tipu Chowdhury, Chayan Kumar Singha, Faisal Ibn Kabir, et al. Echocardiographic Assessment of Patient with Ischemic versus non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. *University Heart Journal* 2017; 13(2): 62-64.
146. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Troughton RW, Tang WH, Thomas JD, Klein AL (2012) Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 60(20):2074—2081.
147. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. (2016) Heart disease and stroke statistics—2016 update. *Circulation* 133(4): e38–e360. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>.
148. Ng AC, Sindone AP, Wong HS, Freedman SB. Differences in management and outcome of ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2008 Sep 26;129(2):198-204. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.014. Epub 2007 Aug 15. PMID: 17706807.
149. Nguyen K, Cigarroa JE, Lange RA, Hillis LD, Keeley EC. Presence and extent of angiographic coronary narrowing in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2004;93:1426e1427; A1410.
150. Nikitin NP, Loh PH, Silva RD, Ghosh J, Khaleva OY, Goode K, Rigby AS, Alamgir F, Clark AL, Cleland JG (2006) Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 92(6):775—779.
151. Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, Iwai S, Jacobson JT. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Interv Cardiol Clin.* 2017 Jul;6(3):417-426. doi: 10.1016/j.iccl.2017.03.010. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28600094.
152. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation.*1998; 97:19–22.
153. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156:13–22.

154. Ostreęga M, Gierlotka MJ, Słonka G, Nadziakiewicz P, Gąsior M. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of patients with ischemic and nonischemic acute severe heart failure. Analysis of data from the COMMIT-AHF registry. *Pol Arch Intern Med.* 2017 May 31;127(5):328-335. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28420862.
155. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJV, et al; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(8):1110.
156. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 718-25.
157. Paul A. GrayburnMD, Christopher P. AppletonMD, Anthony N. DeMariaMD, Barry GreenbergMD, Brian LowesMD, Jae OhMD, Jonathan F. PlehnMD, Peter RahkoMD, Martin St. John SuttonMD. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr, 45 (7) 1064–1071.
158. Pecini R, Thune JJ, Torp-Pedersen C, Hassager C, Køber L (2011) The relationship between mitral regurgitation and ejection fraction as predictors for the prognosis of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 13(10):1121—1125.
159. Pedersen OD, Sndergaard P, Nielsen T, et al. DIAMOND study group investigators. Atrial fibrillation, ischaemic heart disease, and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27:2866–2870.
160. Piotr Jankowski, Kalina Kawecka-Jaszcz, Danuta Czarnecka, Małgorzata Brzozowska-Kiszka, Katarzyna Styczkiewicz, Magdalena Loster, Małgorzata Kłoch-Badełek, Jerzy Wiliński, Adam M. Curyło, Dariusz Dudek, and on behalf of the Aortic Blood Pressure and Survival Study Group Pulsatile but Not Steady Component of Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in Coronary Patients. *Hypertension.* 2008;51:848–855.
161. Piotr Ponikowski (Chairperson) (Poland), Adriaan A. Voors (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK), Volkmar Falk (Germany), José Ramón González-Juanatey (Spain). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129—2200.
162. Pocock S.J., Ariti C.A., McMurray J.J. et al. : "Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies". *Eur Heart J* 2013; 34: 1404.

163. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(1):65-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehi555. Epub 2005 Oct 11. PMID:16219658.
164. Polak JF, Holman BL, Wynne J, Colucci WS (1983). Right ventricular ejection fraction: an indicator of increased mortality in patients with congestive heart failure associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2(2):217—224.
165. Ponikowski P, Anker SD, Al Habib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014; 1: 4-25.
166. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170:507–514.
167. Range FT, Schäfers M, Acil T, Schäfers KP, Kies P, Paul M, Hermann S, Brisse B, Breithardt G, Schober O, Wichter T. Impaired myocardial perfusion and perfusion reserve associated with increased coronary resistance in persistent idiopathic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007 Sep; 28(18):2223-30.
168. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933e1940.
169. Raunsø J, Pedersen OD, Dominguez H, et al; EchoCardiography and Heart Outcome Study Investigators. Atrial fibrillation in heart failure is associated with an increased risk of death only in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):692-697. doi:10.1093/eurjhf/hfq052.
170. Ray E, Hershberger, Dale J, Hedges and Ana Morales. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. Hershberger, R. E. et al. *Nat. Rev. Cardiol*. advance online publication 30 July 2013; doi:10.1038/nrcardio.2013.105.
171. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105:2259–2264.
172. Robertus JL, Sheppard MN. 78 The Cry Sudden Cardiac Death database. 18 years of referral for expert opinion. *Heart* 2015; 101:A42–A43.

173. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, Enriquez-Sarano M (2002) Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 40(8):1425.
174. Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R, Fedyk-Łukasik M, Nowicka A, Zinka E, Zbyszyński B, Achremczyk P, Górski J, Muder A, Sadowski J, Leszek P, Kurjata P, Broda G, Korewicki Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *J Kardiol Pol.* 2011; 69(1):24-31.
175. S. Airhart, S. Murali. Ischemic Cardiomyopathy. Editor(s): Ramachandran S. Vasam, Douglas B. Sawyer. *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine.* Elsevier. 2018. Pages 145-154. ISBN 9780128051542.
176. S. Shore, M.V. Grau-Sepulveda, D.L. Bhatt, et al., Characteristics, treatments, and outcomes of hospitalized heart failure patients stratified by etiologies of cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol HF.* 3 (2015) 906–916.
177. S.M. Dunlay, V.L. Roger, Gender differences in the pathophysiology, clinical presentation, and outcomes of ischemic heart failure, *Curr. Heart Fail. Rep.* 9 (2012) 267–276.
178. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R (2004) Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 94(6):760—763.
179. Sadeghi, Mohammadreza Taban et al. “Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of patients with heart failure with reduced ejection fraction.” *Medicine and pharmacy reports* vol. 93,4 (2020): 351-356. doi:10.15386/mpr-1644.
180. Sampasa-Kanyinga H, Lewis RF. Frequent use of social networking sites is associated with poor psychological functioning among children and adolescents. *Cyberpsychology Behav Soc Netw.* 2015;18:380–385.
181. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016 Jul;4(13):256.
182. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577–585.
183. Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, et al. High-sensitive cardiac troponin T as an early biochemical signature for clinical and subclinical heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2017; 135: 1494-505.

184. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, Arbab-Zadeh A, Mukherjee D, Lazar JM Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015 May 15; 115(10):1428-34.
185. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus: a predictor of morbidity and mortality in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Cardiol* 1996;77: 1017–20.
186. Shore S., Grau-Sepulveda M.V., Bhatt D.L.et al. : "Characteristics, treatments, and outcomes of hospitalized heart failure patients stratified by etiologies of cardiomyopathy". *J Am Coll Cardiol HF* 2015; 3: 906.
187. Silverdal J, Sjöland H, Bollano E, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Prognostic impact over time of ischaemic heart disease vs. non-ischaemic heart disease in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020 Feb;7(1):264-273. doi: 10.1002/ehf2.12568. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31908162; PMCID: PMC7083496.
188. Siyuan Li, Fei She, Tingting Lv, Yu Geng, Yajun Xue, Guobin Miao, Ping Zhang. The prognostic role of high-sensitivity cardiac troponin T over time in ischemic and non-ischemic heart failure. *Adv Interv Cardiol* 2021; 17, 1 (63): 54–59 DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2021.104769>.
189. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987–96.
190. Stanton T, Leano R, Marwick TH (2009) Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2(5):356—364.
191. Stephen J. Greene, MDa, Muthiah Vaduganathan, MD, MPHc, Laura Lupi, MDd, Andrew P. Ambrosy, MDe, Robert J. Mentz, MDf, Marvin A. Konstam, MDg, Savina Nodari, MDd, Haris P. Subacius, MAb, Gregg C. Fonarow, MDh, Robert O. Bonow, MDa, and Mihai Gheorghiade, MDa, on behalf of the EVEREST Trial Investigator. Prognostic Significance of Serum Total Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients Hospitalized for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111:574-81. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.042.

192. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005 Jul; 26(13):1303-8.
193. Syed A. Agha, Andreas P. Kalogeropoulos, Jeffrey Shih, Vasiliki V. Georgiopoulou, Grigorios Giamouzis, Perry Anarado, Deepa Mangalat, Imad Hussain, Wendy Book, Sonjoy Laskar, Andrew L. Smith, Randolph Martin, Javed Butler, Echocardiography and Risk Prediction in Advanced Heart Failure: Incremental Value Over Clinical Markers, *Journal of Cardiac Failure*, Volume 15, Issue 7, 2009, Pages 586-592.
194. T. Simon, M. Mary-Krause, C. Funck-Brentano, et al., Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II), *Circulation* 103 (2001) 375–380.
195. Tayal U., Prasad S., Cook S.A. "Genetics and genomics of dilated cardiomyopathy and systolic heart failure". *Genome Med* 2017;9:20.
196. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J*. 2012 Jul; 33(14):1750-7.
197. Thomassen A, Nielsen TT, Bagger JP, Henningsen P. Myocardial substrate utilization and amino acid metabolism in chronic coronary artery disease. *Z Kardiol* 1987;76 Suppl 5:19–25.
198. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40: 237-69.
199. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-1876.
200. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000;102:611–6.
201. V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones, et al., Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association, *Circulation* 123 (2011) e18–e209.
202. van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, Stolt P, van Gelder IC, Dickstein K, Swedberg K. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail*. 2009 Dec; 11(12):1143-51.

203. Venner, C.; Selton-Suty, C.; Huttin, O.; Erpelding, M.L.; Aliot, E.; Juilliere, Y. Right Ventricular Dysfunction in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Prognostic Value and Predictive Factors. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2016, 109, 231–241.
204. Véronique L. Roger. TI - Epidemiology of Heart Failure. *Journal Article* 2013. *Circulation Research.* 646-659. 113. 6.10.1161/CIRCRESAHA.113.300268 [doi] PMID - 23989710.
205. Vitarelli A, Gheorghide M. Transthoracic and transesophageal echocardiography in the hemodynamic assessment of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86 Suppl:36G– 40G.
206. Von Haehling S. The metabolic basis for the obesity paradox in heart failure. *Heart Metab.* 2013;61:4-7.
207. Wang T.J., Evans J.C., Benjamin E.J., Levy D., LeRoy E.C. and Vasan R.S. : "Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community". *Circulation* 2003; 108: 977.
208. Wang, Qi et al. “Abnormal diastolic function underlies the different beneficial effects of cardiac resynchronization therapy on ischemic and non-ischemic cardiomyopathy.” *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* vol. 72,7 (2017): 432-437. doi:10.6061/clinics/2017(07)08.
209. Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN. Atrial fibrillation and the risk of death in patients with heart failure: a literature-based meta-analysis. *Intern Med J.* 2010 May; 40(5):347-56.
210. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44 –51.
211. Windram JD, Loh PH, Rigby AS, Hanning I, Clark AL, Cleland JG. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J.* 2007;153:1048–1055.
212. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970 –5.
213. Yu CM, Sanderson JE, Chan S, Yeung L, Hung YT, Woo KS(1996) Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation* 93(8):1509—1514.
214. Zamora E, Lupón J, Urrutia A, et al. Does body mass index influence mortality in patients with heart failure? *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1127–34.

215. Zamora E, Lupón J, Urrutia A, et al. Obesity and long term prognosis in heart failure: the paradox continues. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1210–2.
216. Zannad F, Mabazza A, Julliere Y, et al. Clinical profile, contemporary management and 1 year mortality in patients with severe acute heart failure syndrome. The EFICA study. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 697-705.
217. Zaruhi V. B Abayan, M.D., PH.D., Robert L. M.D., M.H.S., FACC, Nagaprasad Nagajothi, M.B.B.S. et al. Predictors of Cause-Specific Hospital Readmission in Patients with Heart Failure Predictors of Cause-Specific Hospital Readmission in Patients with Heart Failure *Clin. Cardiol.* 26, 411–418 (2003).
218. Zhang KW, French B, May Khan A, Plappert T, Fang JC, Sweitzer NK, Borlaug BA, Chirinos JA, St John Sutton M, Cappola TP, Ky B (2014) Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. *J Am Heart Assoc* 13;3(1):e000550.
219. Zimetbaum, P.J.; Buxton, A.E.; Batsford, W.; Fisher, J.D.; Hafley, G.E.; Lee, K.L.; O’Toole, M.F.; Page, R.L.; Reynolds, M.; Josephson, M.E. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2004, 110, 766–769.