

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

---

**Д-Р МОНИКА ИВАНОВА ШУМКОВА**

## **АВТОРЕФЕРАТ**

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

Дисертационният труд съдържа 130 стандартни страници, 35 таблици и 36 фигури. Литературната справка се състои от 219 литературни източника - 2 на кирилица и 217 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и одобрен за защита на Катедрения съвет на Катедра „Вътрешни болести“, МУ – София.

**Научно жури:**

1. Доц. д-р Рая Стефанова Иванова, дм – вътрешен член за МУ – София, Катедра по вътрешни болести на МФ към МУ – София
2. Проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм – вътрешен член на МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на МФ при МУ – София
3. Проф. д-р Снежанка Томова Тишева-Господинова, дмн – външен член за МУ – София, УМБАЛ „Георги Странски“ – Плевен
4. Проф. д-р Иван Томов Груев, дм – външен член за МУ – София, Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III“
5. Проф. д-р Ивайло Рилков Даскалов, дм – външен член за МУ – София, Военномедицинска академия – София

**Резервни членове:**

1. Доц. д-р Стефан Найденов Найденов, дм – вътрешен резервен член за МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на МФ при МУ – София

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 08.11.2021 г.

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

<b>1. ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>2. ЦЕЛ и ЗАДАЧИ</b> .....	7
<b>3. МАТЕРИАЛ и МЕТОДИ</b> .....	8
<b>4. РЕУЛТАТИ</b> .....	16
4.1. Демографска характеристика .....	16
4.2. Сравнение на основни показатели при неischemична и ischemична кардиомиопатия .....	17
4.2.1. Основни характеристики на пациентите с неischemична дилатативна кардиомиопатия .....	25
4.2.2. Основни характеристики на пациентите с ischemична дилатативна кардиомиопатия .....	28
4.3. Определяне и сравнение на влиянието на факторите върху смъртността при неischemична и ischemична кардиомиопатия .....	32
4.4. Определяне на факторите асоциирани със смъртността за общата група кардиомиопатии, независимо от етиологията.....	42
4.5. Създаване на статистически модели за прогностична оценка при неischemична и ischemична дилатативна кардиомиопатия .....	43
4.6. Сравнителен анализ на смъртността при неischemична и ischemична дилатативна кардиомиопатия .....	60
4.7. Сравнителен анализ на рехоспитализациите при неischemична и ischemична дилатативна кардиомиопатия .....	63
<b>5. ДИСКУСИЯ</b> .....	66
<b>6. ИЗВОДИ</b> .....	80
<b>7. ПРИНОСИ</b> .....	81
<b>8. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b> .....	82

## **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

## 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. 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 приожат получените данни в клиничната практика.

### **3. 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/1.73m<sup>2</sup>;
- II степен – GFR 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>;
- III степен – GFR 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>;
- IV степен GFR 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>;
- V степен GFR < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 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:

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

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

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

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 лявоventрикулографията 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 мултивариационенe Cox-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)Ц 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  $p < 0.05$ .

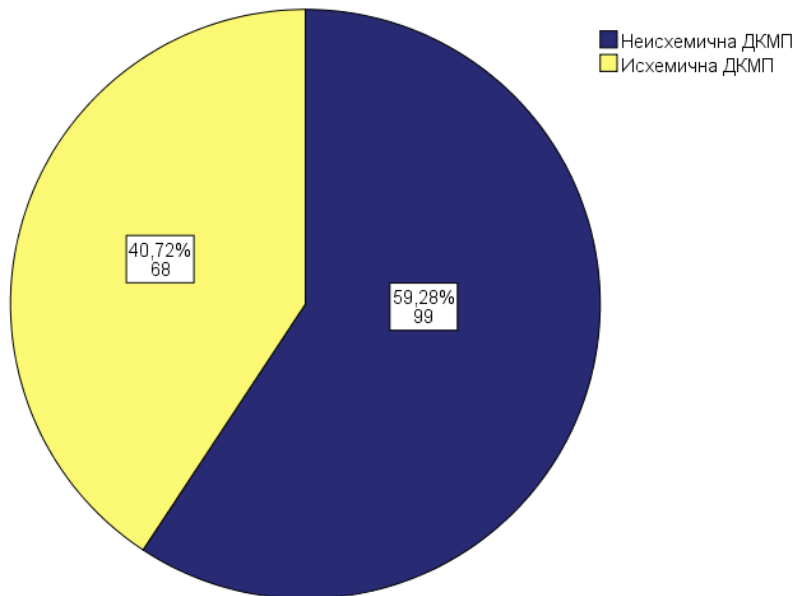
За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. 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

#### 4.2. 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/m <sup>2</sup> )	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 неисхемична ДКМП преобладава умерена (46,9%) и тежка (29,2%) степен на трикуспидална регургитация, докато при тези с исхемична 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 неисхемичната 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

	Неисхемична дилатативна кардиомиоптия		Исхемична дилатативна кардиомиопатия		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
<b>ЛК</b>					
Систолично налягане	129,38	23,51	136,43	25,83	0.144
ТДН (mmHG)	24,71	13,97	25,94	10,08	0.608
<b>ДК</b>					
Систолично налягане	46,73	14,77	50,30	20,73	0.605
ТДН (mmHG)	17,12	7,81	16,63	9,07	0.509
<b>Пулмонална артерия</b>					
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
<b>ДП</b>					
Средно налягане (mmHG)	14,71	4,55	12,14	4,38	0.287
<b>Аортно налягане</b>					
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 <sup>12</sup> /l)	4.8	0,63	4.6	0,63	0.157
Левкоцитен брой (x10 <sup>9</sup> /l)	8	3	8,4	3	0.139
Тромбоцити (x10 <sup>9</sup> /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

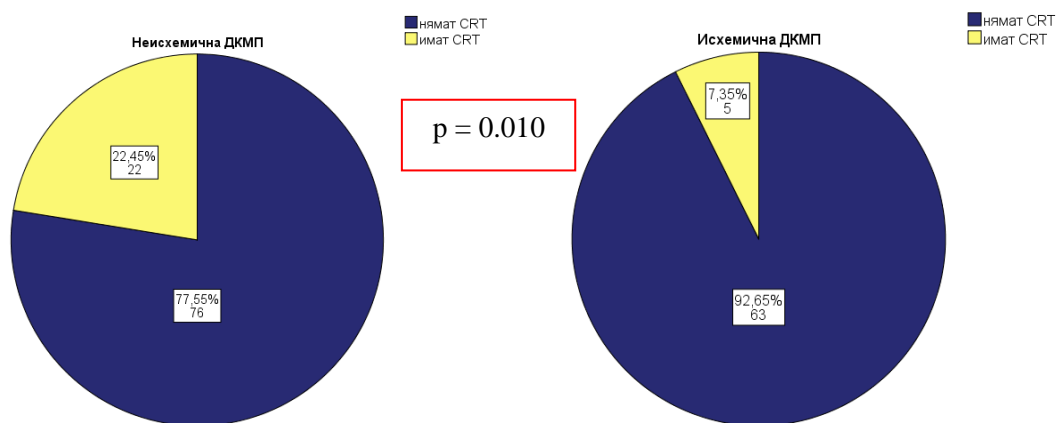
NYHA клас		Неисхемична ДКМП	Исхемична ДКМП	Общо	p-value
I клас	N	7	8	15	0.662
	%	7,1%	11,8%	9,0%	
II клас	N	24	18	42	
	%	24,2%	26,5%	25,1%	
III клас	N	65	41	106	
	%	65,7%	60,3%	63,5%	
IV клас	N	3	1	4	
	%	3,0%	1,5%	2,4%	

**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 ( $p = 0.007$ ). Систоличното, диастоличното и средното АН не показаха значима разлика между двете групи.

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



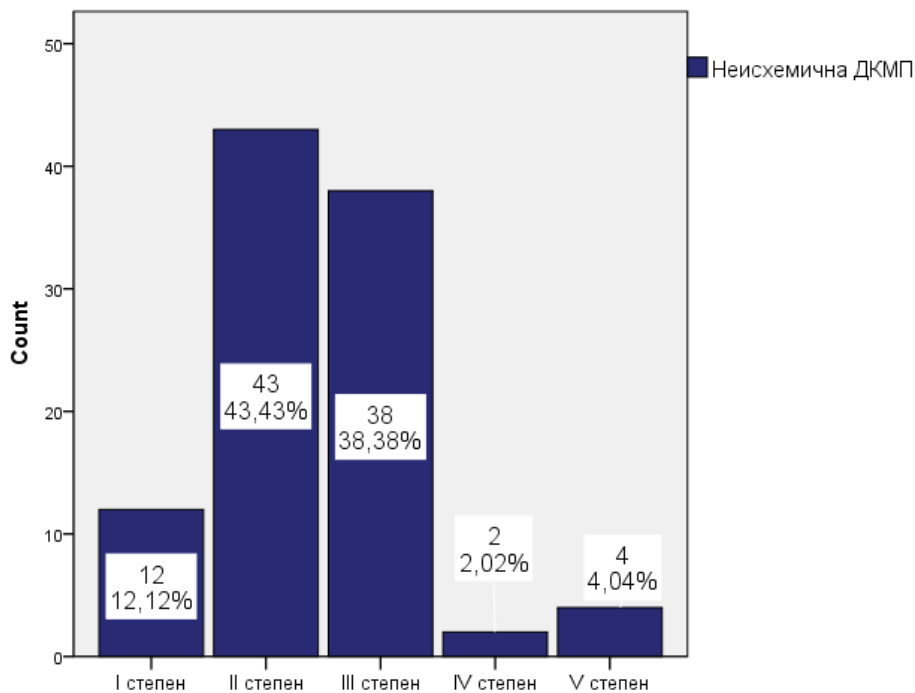
Сигнификантна разлика се наблюдава при пациентите със CRT и в двете групи - съответно 22,45% при неischemичните ДКМП и 7,35% при ischemичната група ( $p = 0.010$ ).

#### **4.2.1. 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  $\geq 30$  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**

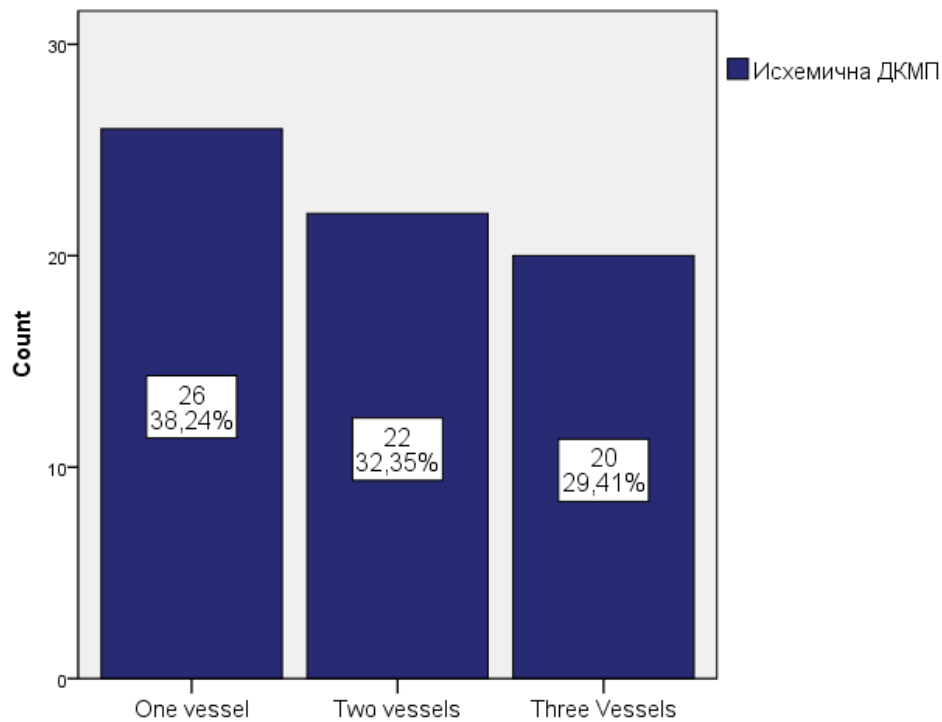
На 5-ма от пациентите с неисхемична ДКМП са проведени генетични изследвания за търсене на мутации, асоциирани с ДКМП. При 4-ма от тях изследванията са финансирани от Медицински университет, София по проект „Млад докторант ” 2019 г. Генетичните изследвания са направени чрез NGS (New Generation Sequencing) 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.

#### **4.2.2. 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.

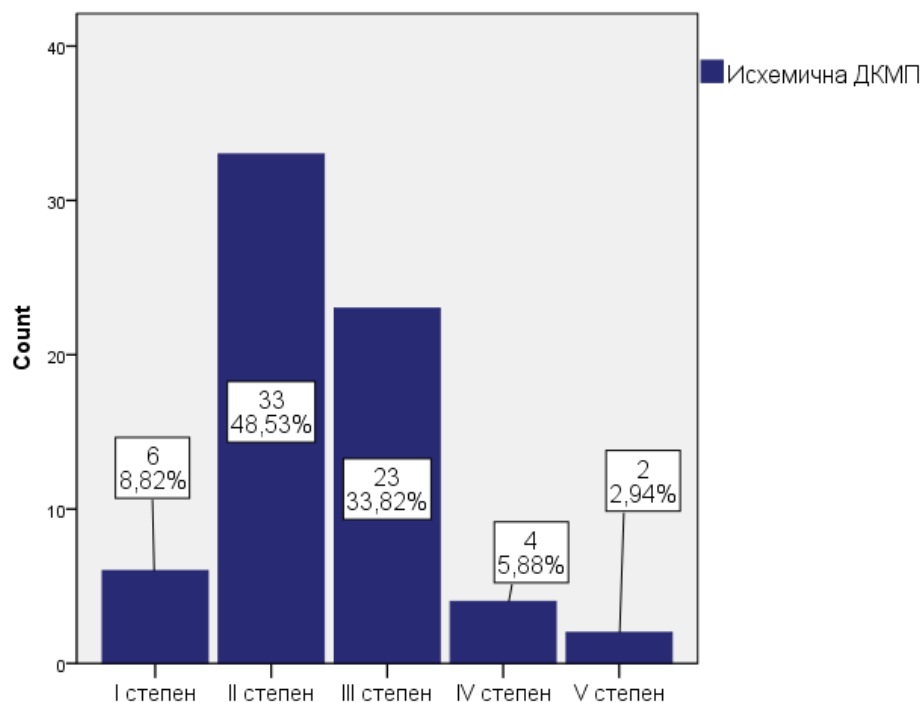
**Фигура 6.** Тежест на ИБС при пациентите с исхемична ДКМП



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.

### 4.3. 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

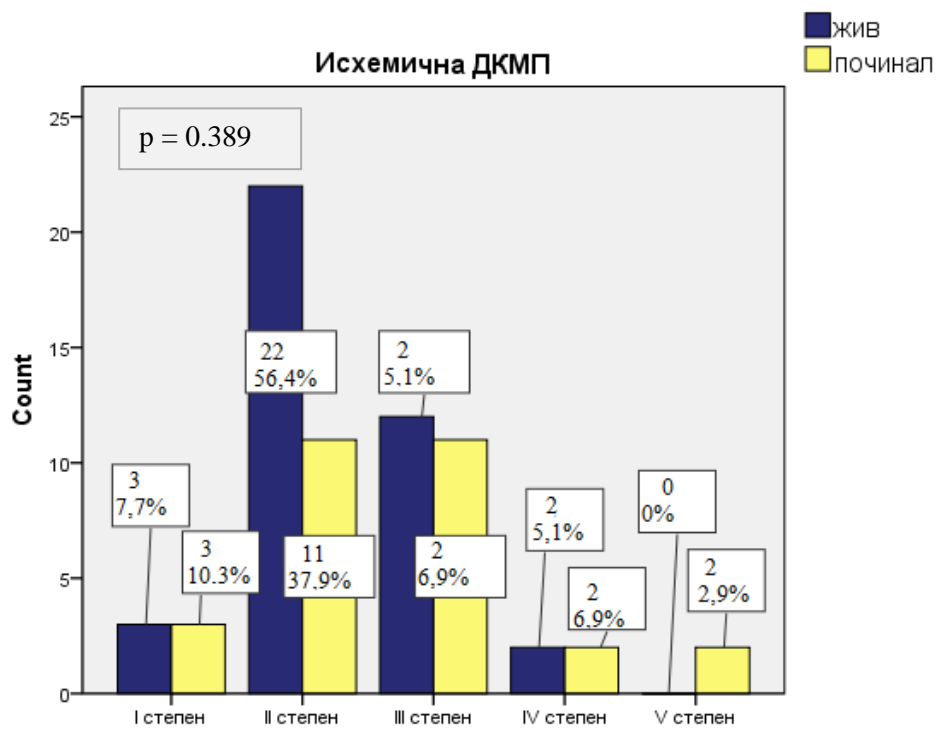
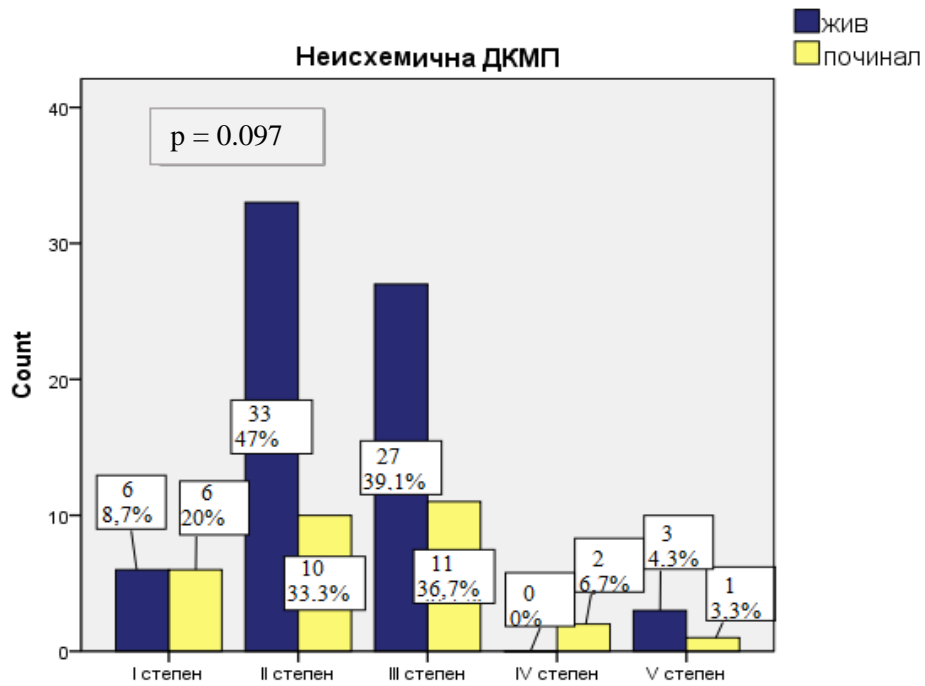
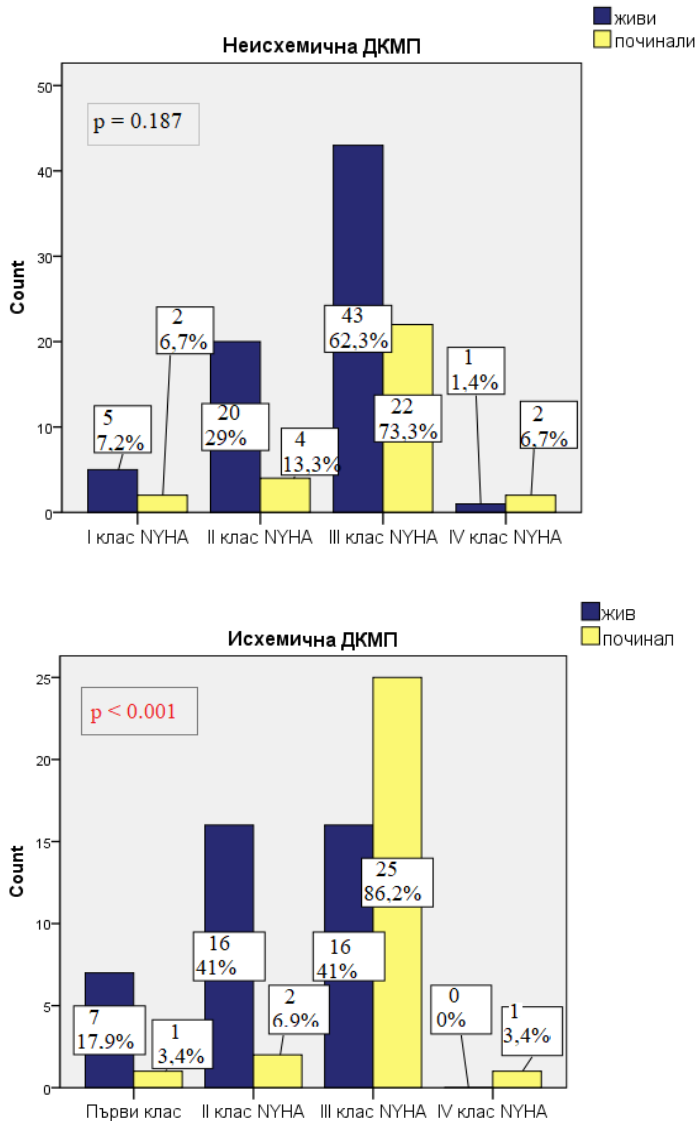


Таблица 15. Лабораторни показатели

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 <sup>9</sup> /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		Смъртност		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 <sup>2</sup> )	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.

**4.4. 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 ( $\times 10^{12}/l$ )	живи	107	4,8	0.69	0.059
	починали	59	4,6	0.59	
Левкоцитен брой ( $\times 10^9/l$ )	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.

#### **4.5. 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
<b>HDL -холестерол</b>	0,213	0,052	0,869	<b>0.031</b>
<b>hs – TnT</b>	0,868	0,461	1,633	0.660
<b>Хемоглобин</b>	0,977	0,954	1,000	0.054
<b>ТДО ЛК инвазивно измерени</b>	1,017	1,005	1,028	<b>0.004</b>
<b>ТСО ЛК инвазивно измерени</b>	1,020	1,007	1,034	<b>0.002</b>
<b>УО инвазивно измерен</b>	1,022	1,000	1,045	0.051
<b>Диастолно аортно налягане</b>	0,949	0,912	0,987	<b>0.009</b>
<b>Средно аортно налягане</b>	0,959	0,928	0,991	<b>0.012</b>
<b>ТДН ДК инвазивно измерено</b>	1,202	1,033	1,398	<b>0.017</b>

**Таблица 24.** Множествена бинарна логистична регресия

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

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:**

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

$$P = (e^{(4.085 - 0.060 * \text{Средно Ао налягане})}) / (1 + e^{(4.085 - 0.060 * \text{Средно Ао налягане})})$$
 – 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.

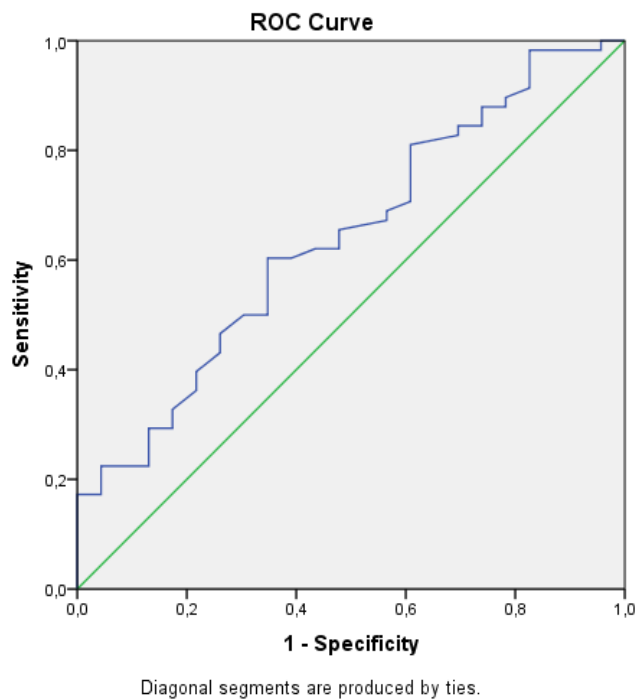
**Таблица 27.** ROC анализ – пациенти с неисхемична ДКМП

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

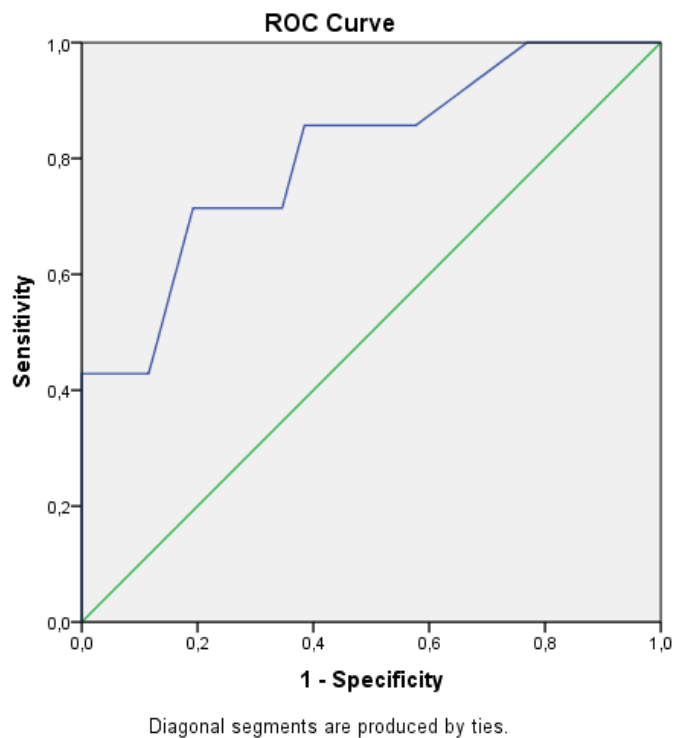
AUC - Area Under the Curve; SE-Standard Error

### Графично представяне чрез ROC – криви:

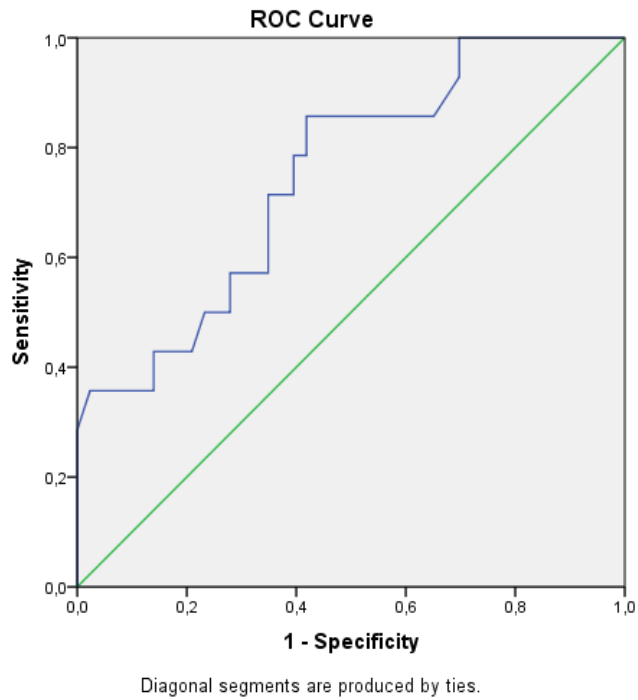
**Фигура 10.** ROC - крива за определяне граничната стойност на HDL – холестерола при неисхемична ДКМП



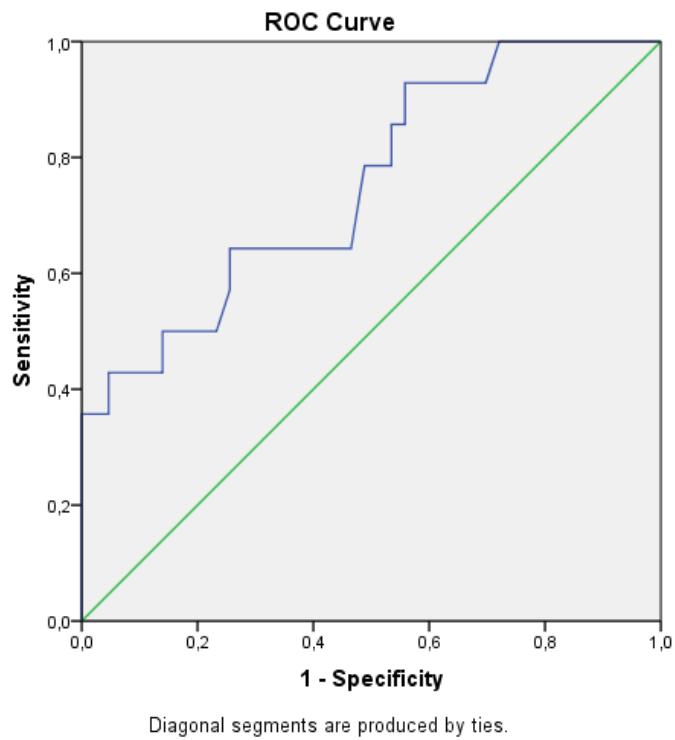
**Фигура 11.** ROC - крива за определяне граничната стойност на ТДН - ДК при неисхемична ДКМП



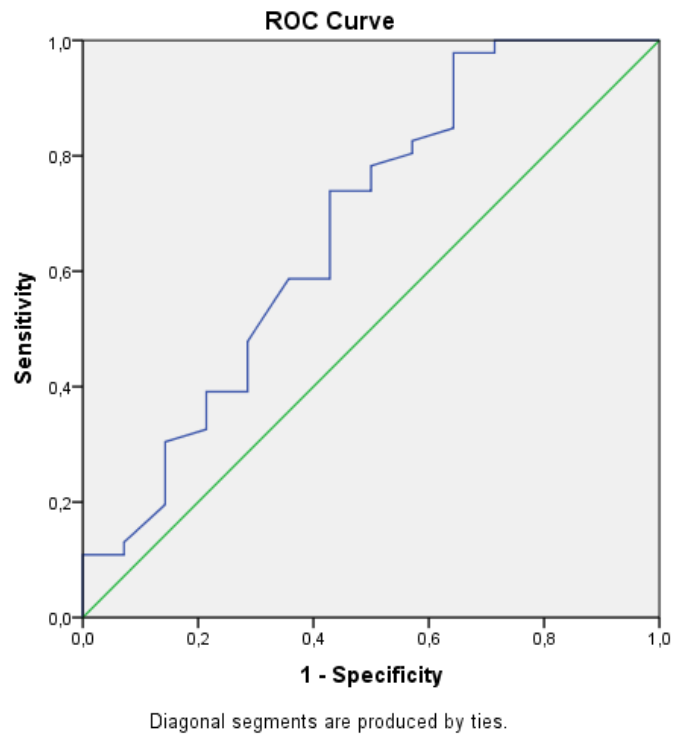
**Фигура 12.** ROC крива за определяне граничната стойност на ТДО - ЛК при неischemична ДКМП



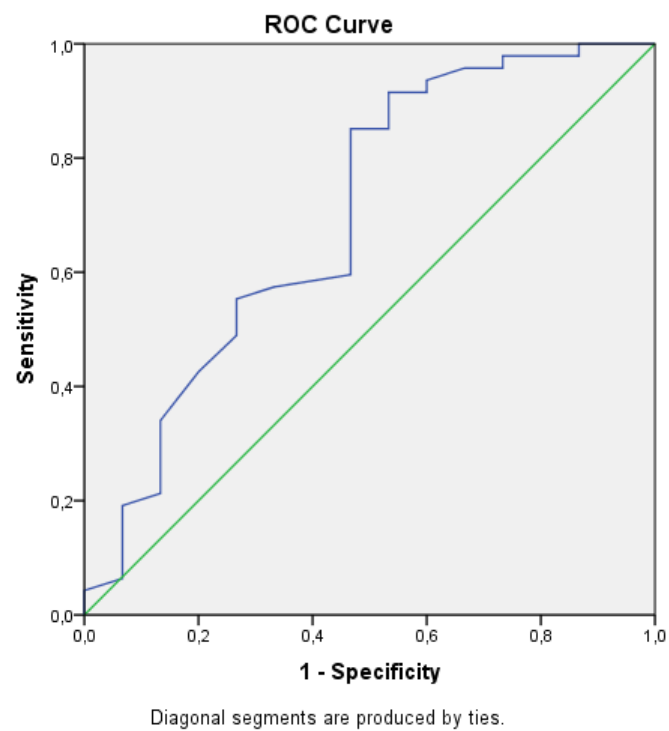
**Фигура 13.** ROC - крива за определяне граничната стойност на ТСО - ЛК при неischemична ДКМП



**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

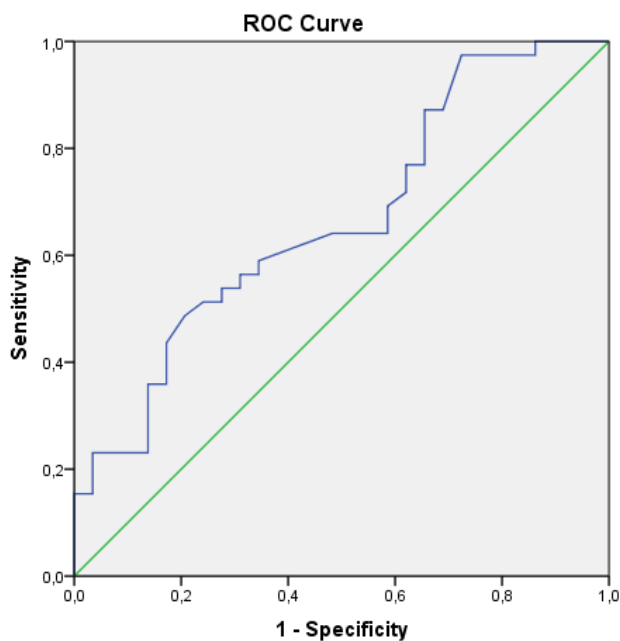


**Таблица 28.** ROC анализ – пациенти с исхемична ДКМП

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
Диастолично 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

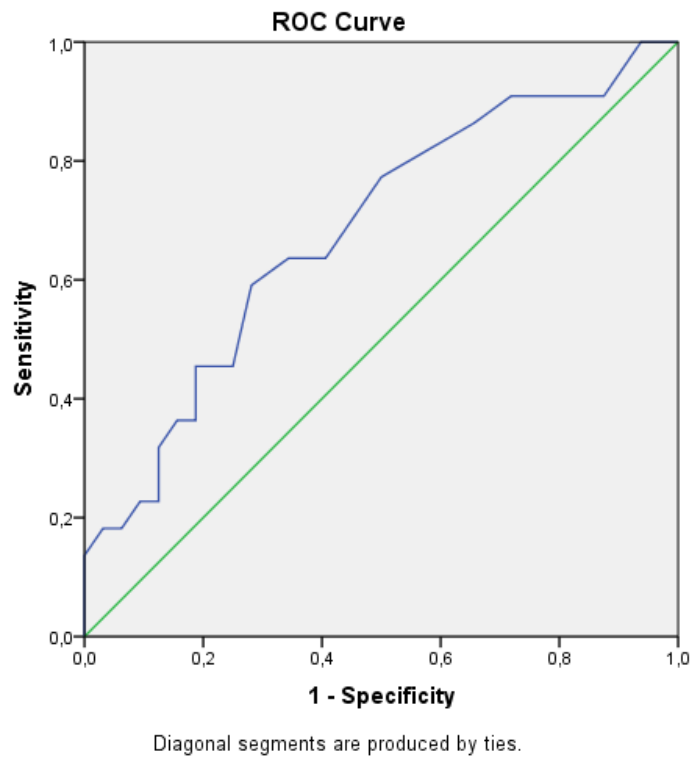
Графично представяне чрез ROC криви:

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

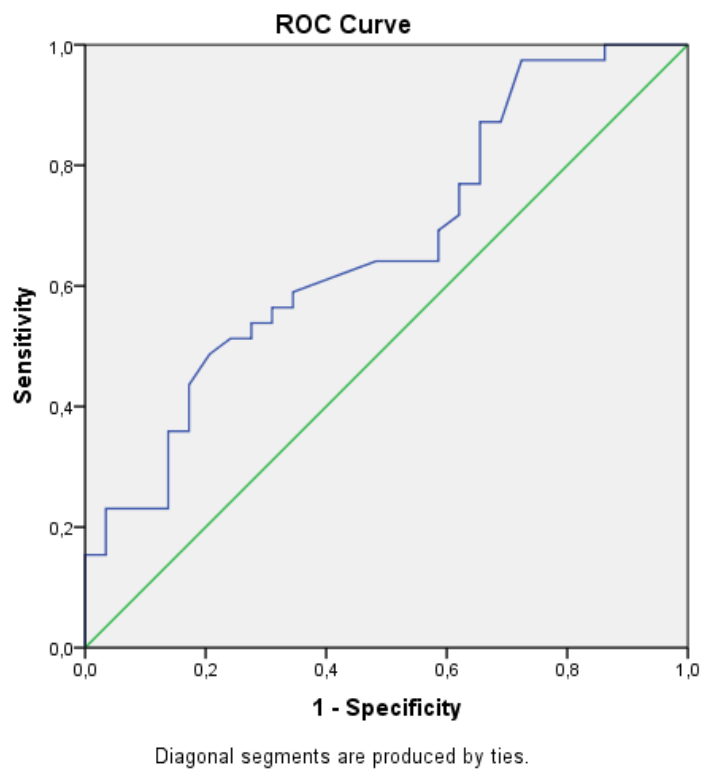


Diagonal segments are produced by ties.

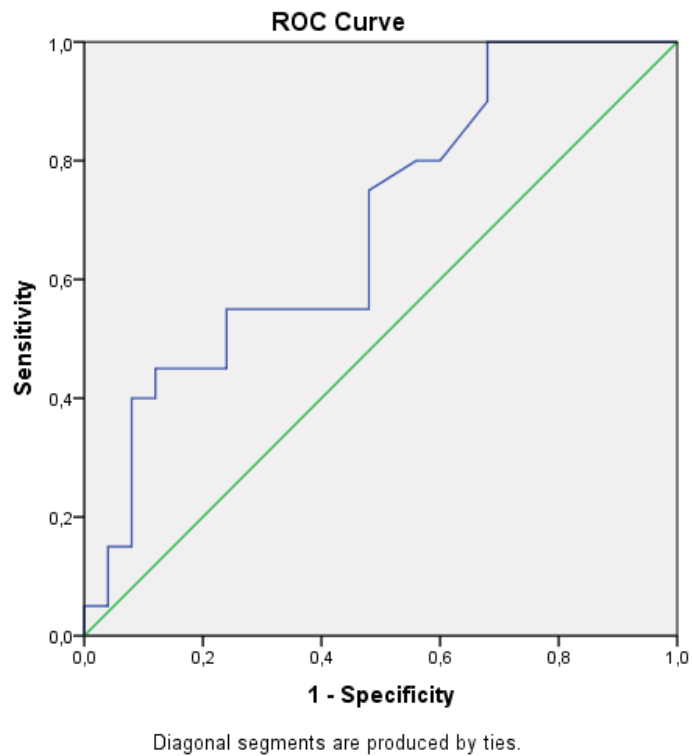
**Фигура 17.** ROC - крива за определяне граничната стойност на предно-задния диаметър на ЛП при исхемична ДКМП



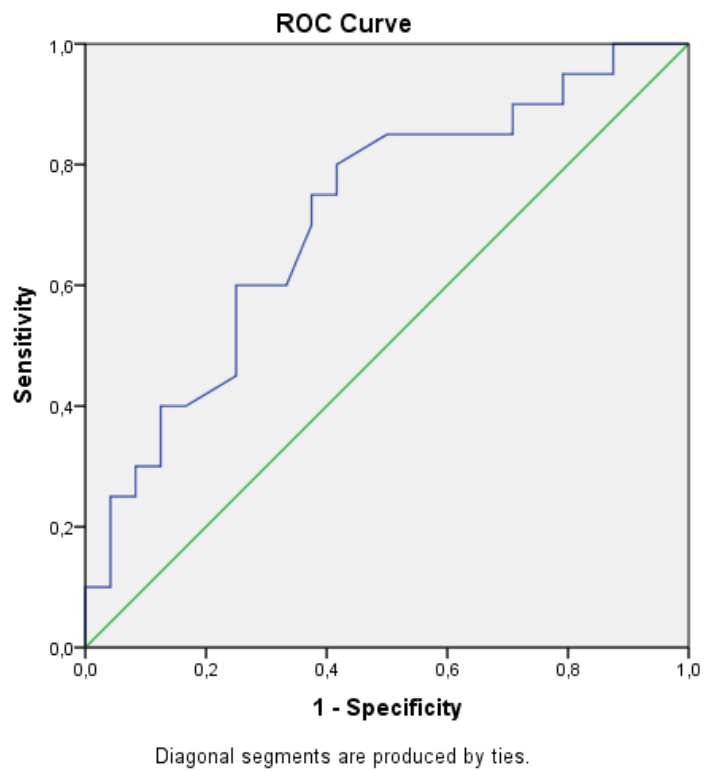
**Фигура 18.** ROC - крива за определяне на граничната стойност на ТДО - ЛК при исхемична ДКМП



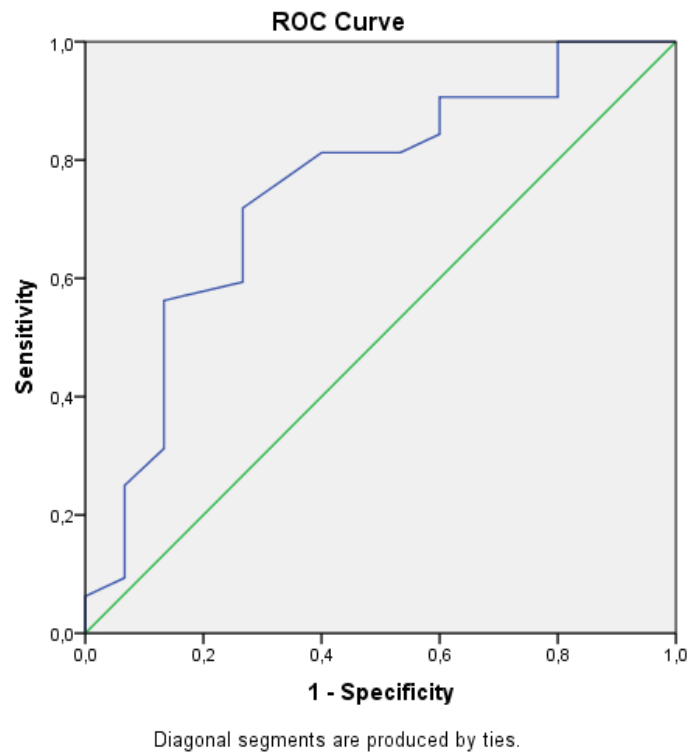
**Фигура 19.** ROC - крива за определяне граничната стойност на ТСО – ЛК при исхемична ДКМП



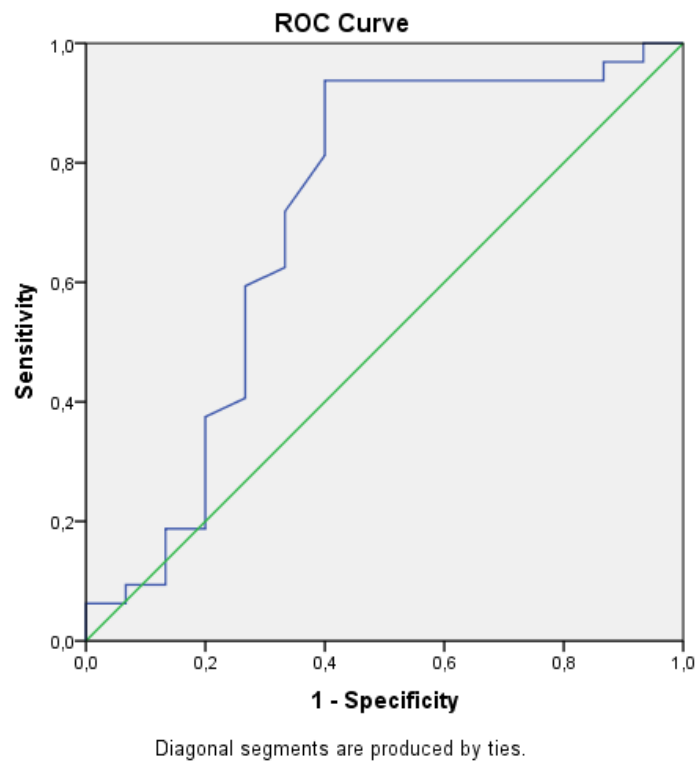
**Фигура 20 .** ROC - крива за определяне граничната стойност на ударния обем при исхемична ДКМП



**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 свързани 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

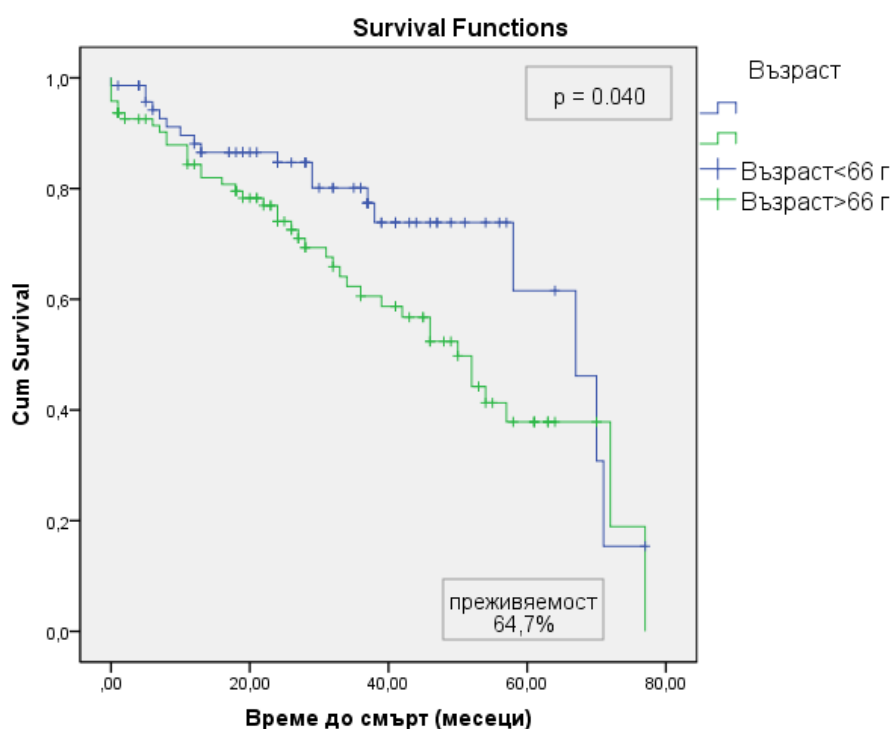
Чрез унивариационен Cox –регресионен анализ дефинирахме независимите предиктори за смъртност за изследваната популация с ДКМП (таблица 30).

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

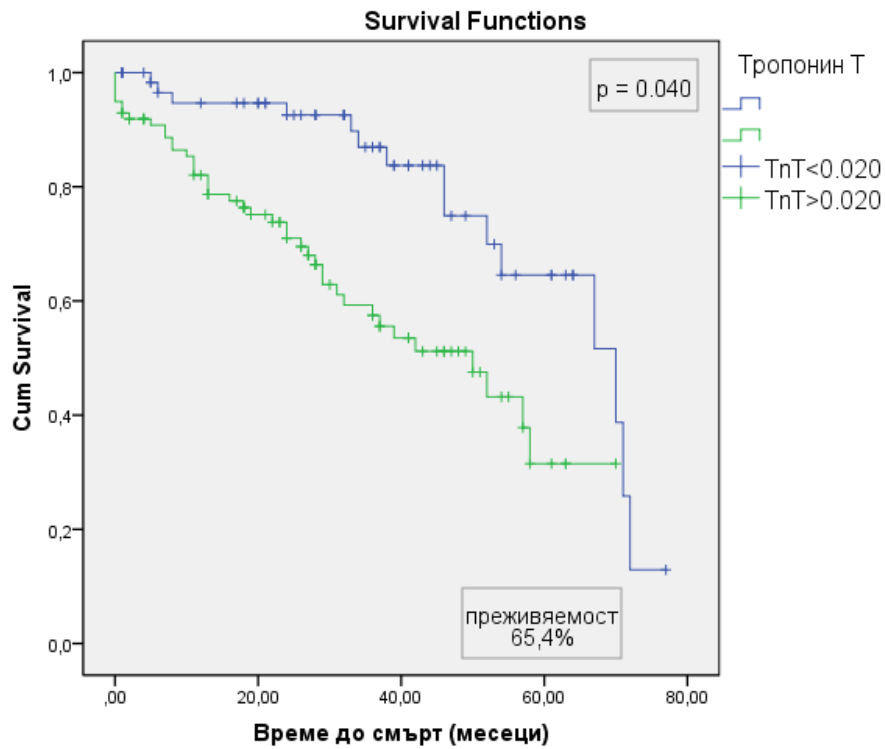
Показател	p – value	HR	95% CI	
Възраст > 66 г	0.044	1,77	1,07	3,094
Средно Ао налягане < 90 mmHg	<0.001	5,181	2,463	10,989
Диастолно Ао налягане < 80 mmHg	0.002	3,460	1,597	7,518
ТДО ЛК инвазивно измерен > 200 ml	0.035	2,375	1,062	5,310
ТСО инвазивно измерен	0.049	1,004	1,000	1,009
Висок NYHA ФК	0.010	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.

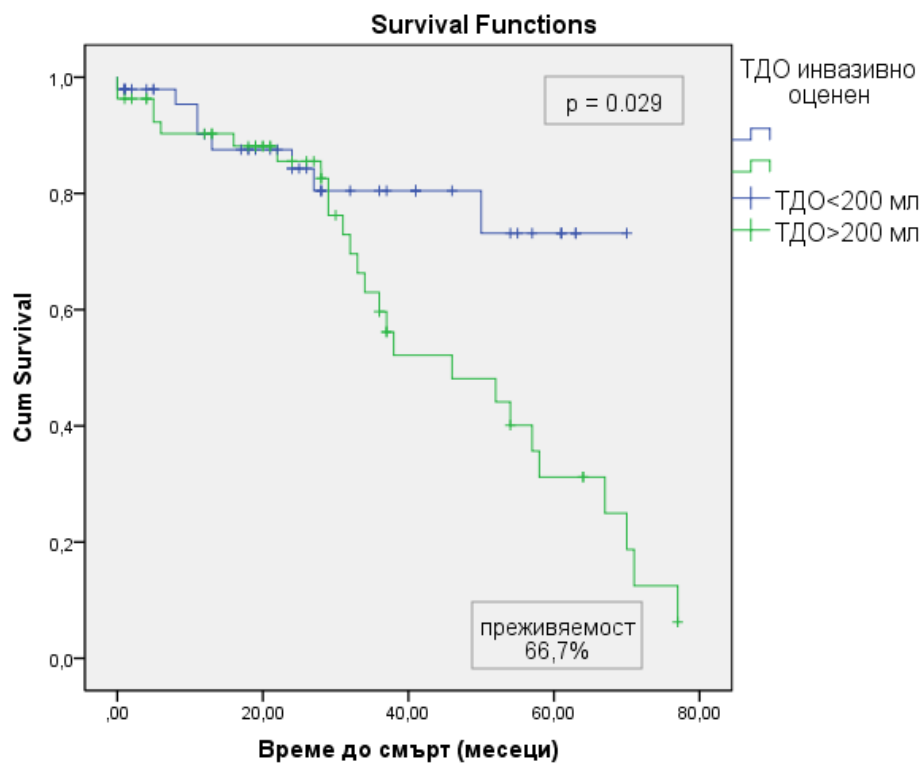
**Фигура 23:** Влияние на възрастта върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



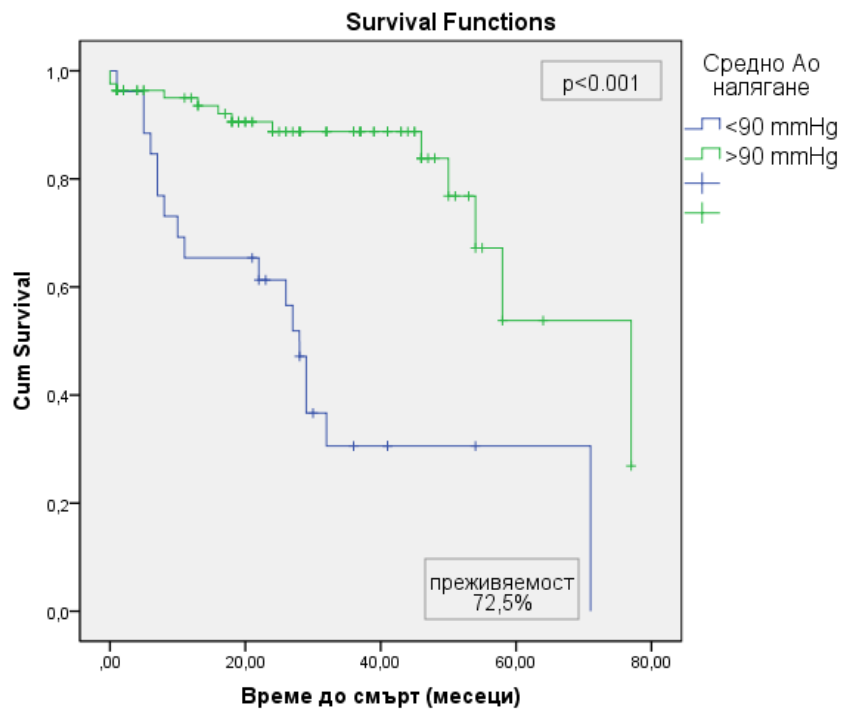
**Фигура 24:** Влияние на нивата на hs-TnT върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



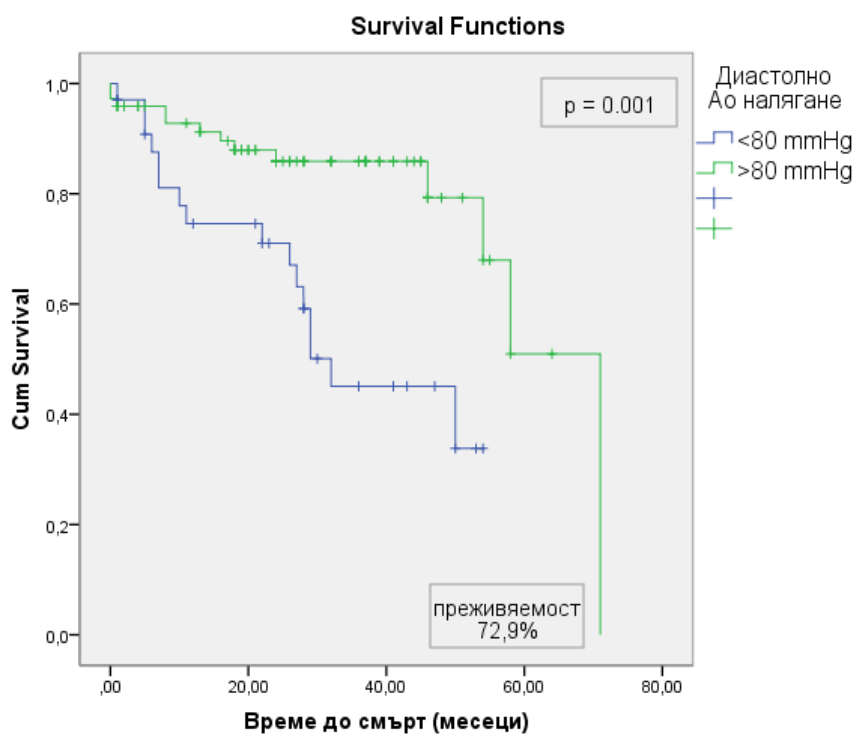
**Фигура 25:** Влияние на големината на ТДО върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



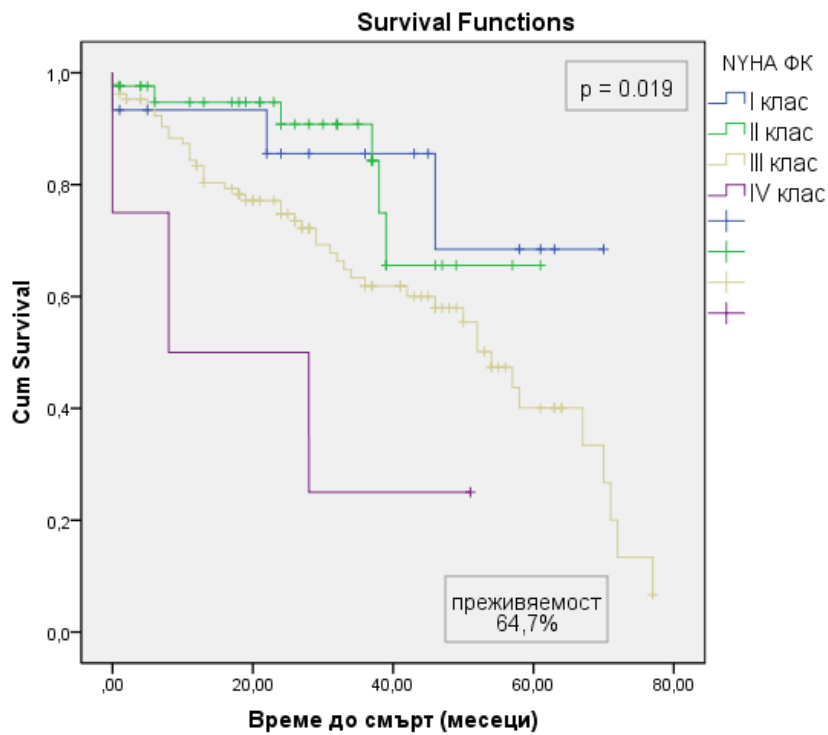
**Фигура 26:** Влияние на средното аортно налягане върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



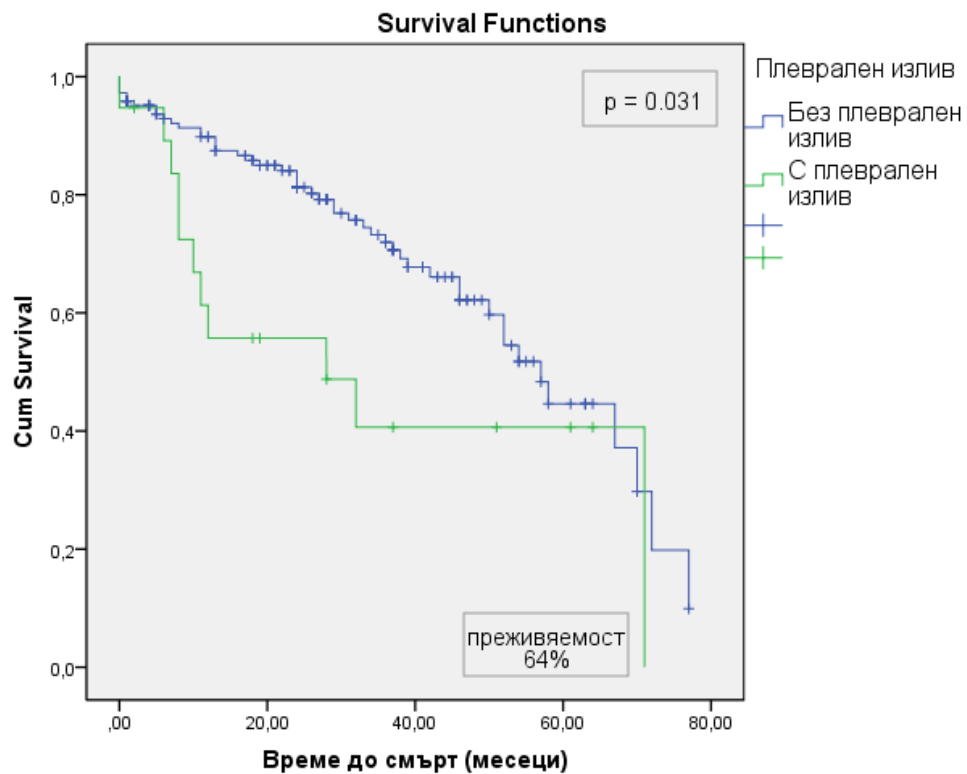
**Фигура 27:** Влияние на диастолното аортно налягане върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



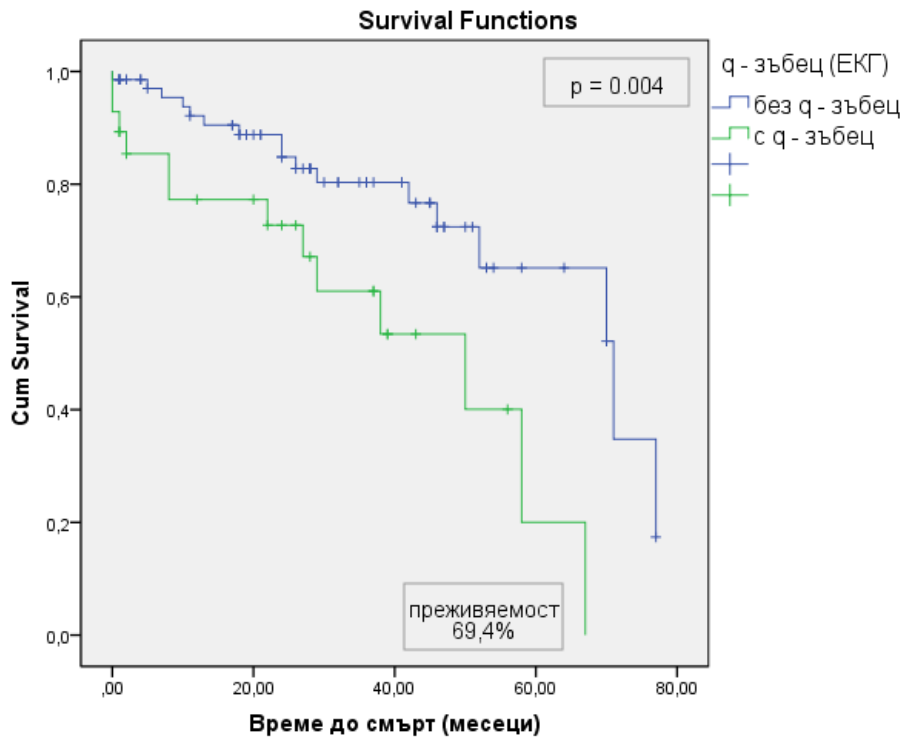
**Фигура 28:** Влияние на NYHA ФК върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



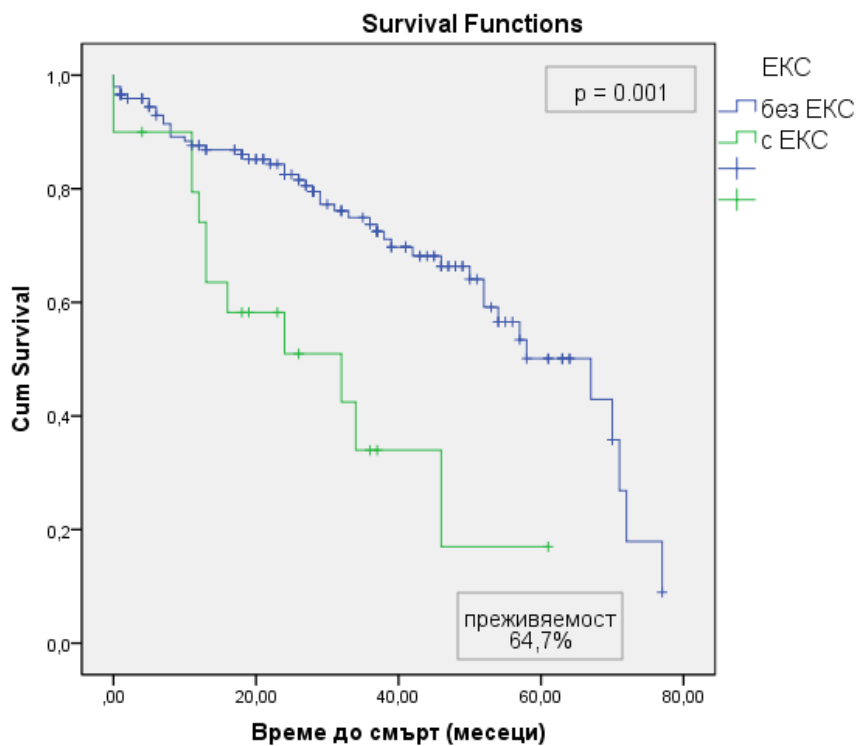
**Фигура 29:** Влияние наличието на плеврален излив върху преживяемостта при пациентите с ДКМП



**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

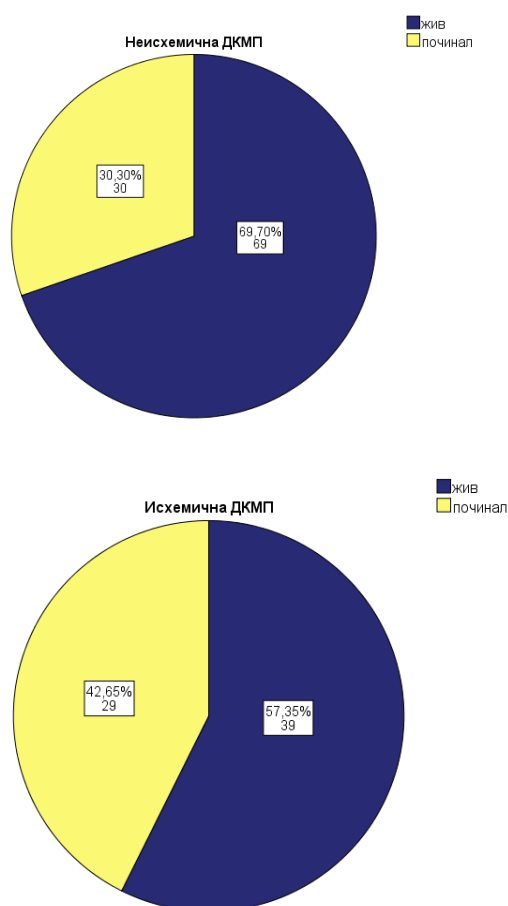
Установените независими предиктори чрез унивариационния - Соx анализ подложихме на мултивариационен Соx-анализ. Установихме, че единственият независим предиктор за смъртност в нашата популация пациенти с кардиомиопатии е средното централно Ао налягане < 90 mmHg, измерено чрез сърдечна катетеризация (таблица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

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

**Фигура 32.** Смъртност при неischemична и ischemична ДКМП

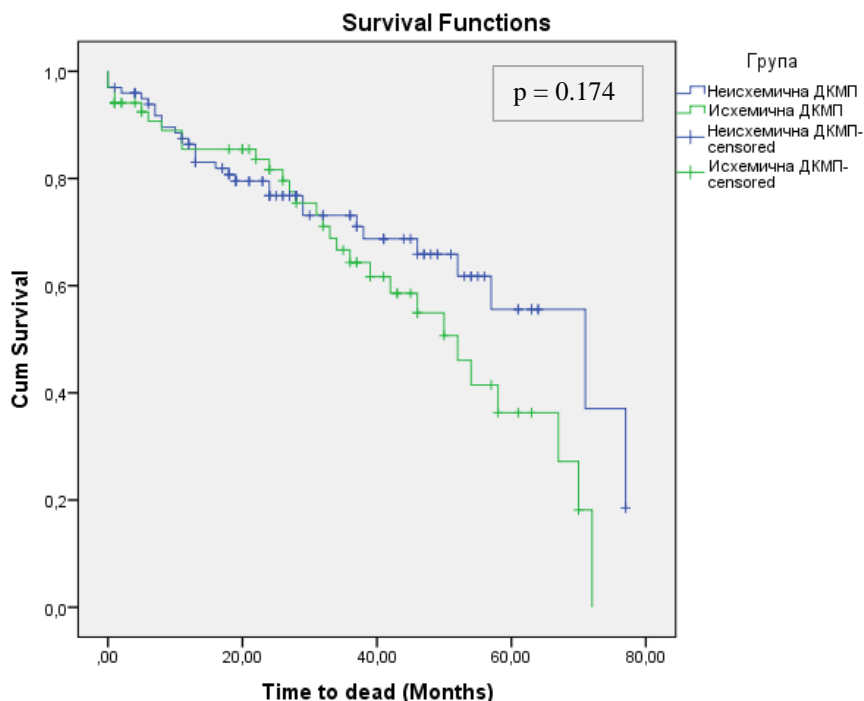


В групата на неischemичната ДКМП починалите пациенти са 30,3% (N 30) - 19 мъже (63,3%) и 11 жени (36,7%).

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

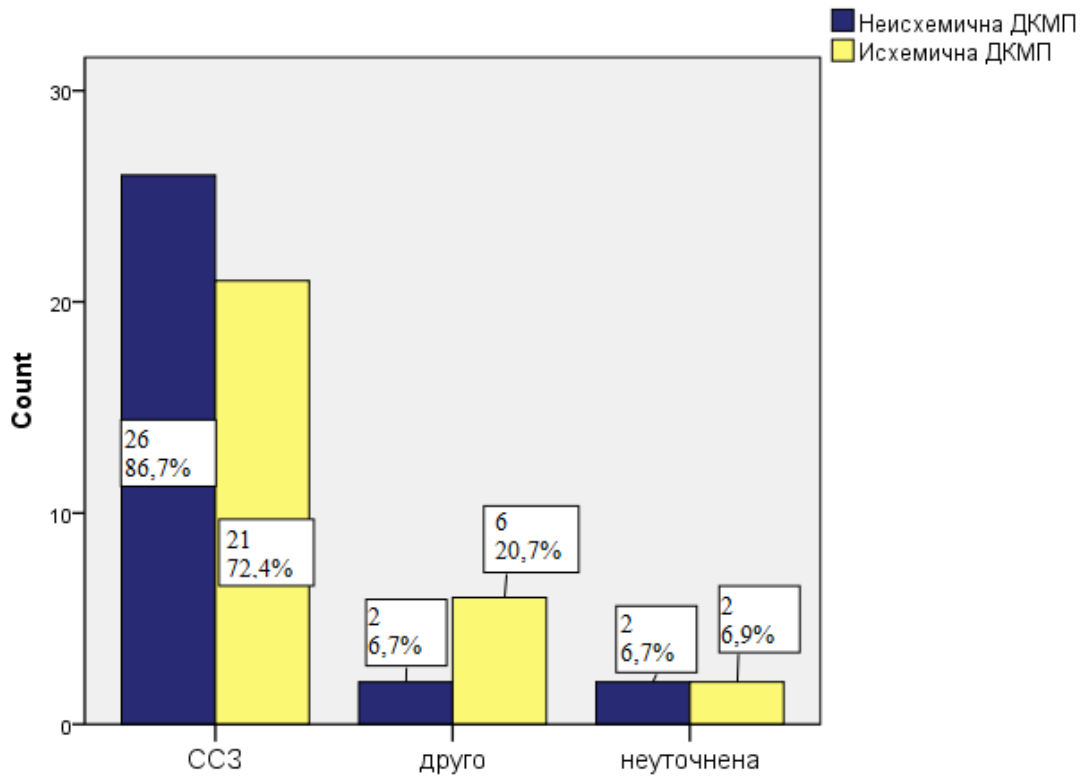


Преживяемостта при двете групи пациенти е изразена чрез Kaplan – Mayer анализ. Забелязва се, че през първите 30 месеца преживяемостта и при двете групи е еднаква. След 30 месец се вижда, че смъртността при пациентите с исхемична ДКМП нараства, но разликата между двете групи е несигнификантна ( $p = 0.174$ ). 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 –  $p = 0.295$ .

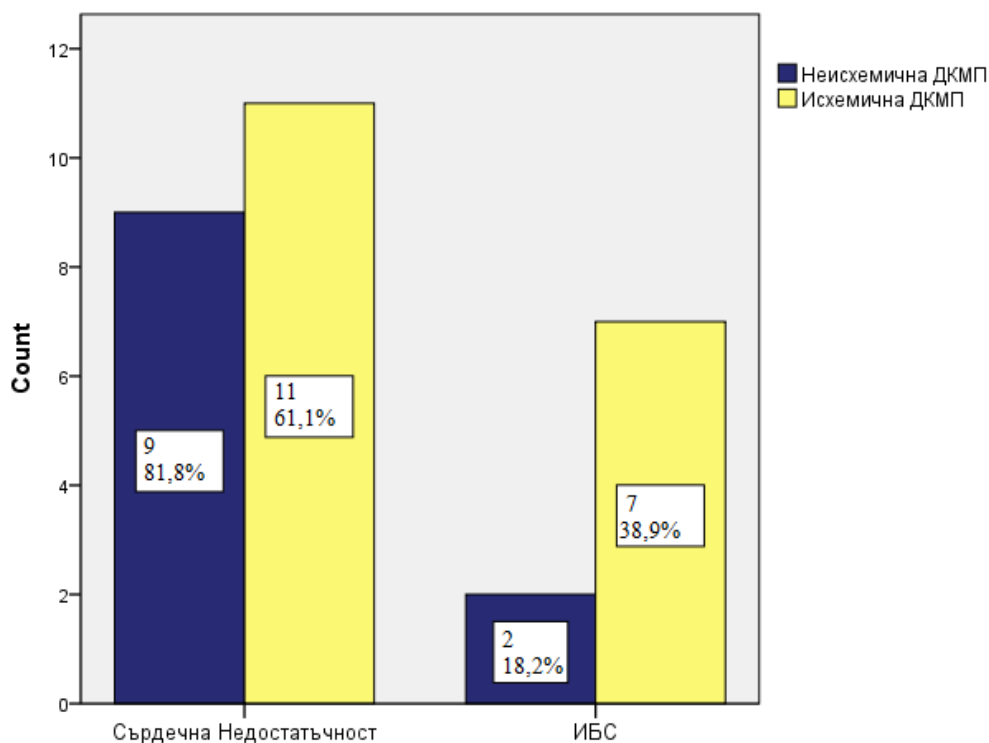
#### 4.7. Сравнителен анализ на рехоспитализациите при неischemична и ischemична ДКМП

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



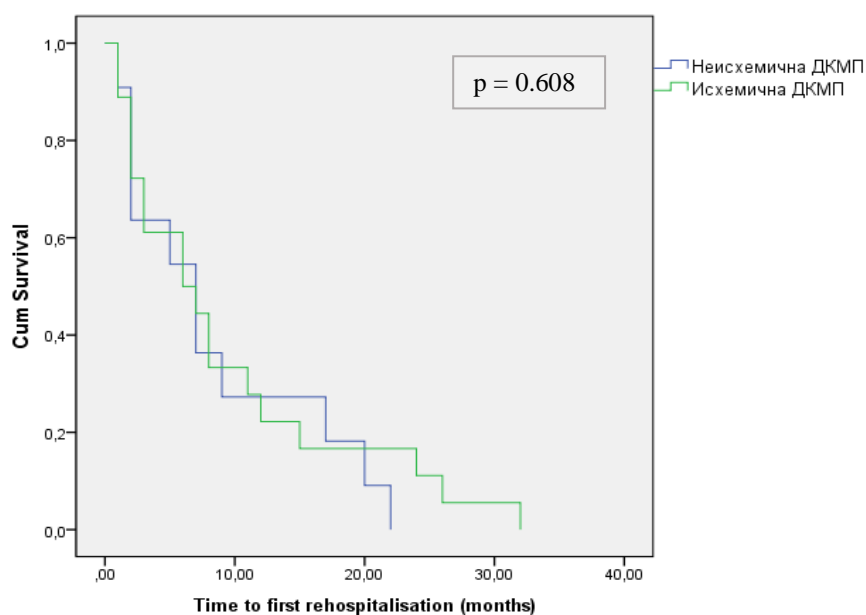
Като основни причини за първа рехоспитализация включихме симптоматика на декомпенсирана СН и рецидив на стенокардия. В двете групи не се регистрира сигнификантна разлика по този показател ( $p = 0.412$ ). Рецидив на СН е била причина за рехоспитализация на 81,8% от пациентите с неискхемична ДКМП и на 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
<b>Без рехоспитализация</b>	N	90	62	152	0.953
	%	90,9%	91,2%	91,0%	
<b>Рехоспитализация</b>	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% ( $p = 0.953$ ).

## 5. 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 неискемична 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 неискемична ДКМП спрямо тези с искемична 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 неискемичната ДКМП - 66,5 г, а при искемичната 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. Roscock 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 x10<sup>9</sup>/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  $< 1,21 \text{ mmol/l}$  (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  $> 41,7 \text{ mm}$  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  $> 43,5 \text{ mm}$  (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 неischemична 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 неischemичната ДКМП са починали 30 човека (30,3%) – 19 мъже и 11 жени. В групата на ischemичната 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 ischemична и неischemична КМП. Средната преживяемост по месеци за пациентите с неischemична ДКМП е 53,89 месеца, а за пациентите с ischemична СН – 46,5 месеца. Данните от литературата са противоречиви. В някои проучвания двете форми на СН имат сравнима преживяемост, в други ischemичната ДКМП е асоциирана с по-неблагоприятна прогноза.

Сравними с нашите резултати са тези от проучване, включващо 1830 пациента със СН и разделени на ischemична и неischemична форма на ЛК систолна дисфункция. Авторите установяват, че ischemичната ДКМП не е свързана с по-висока смъртност спрямо неischemичната [118]. Lourenco и сътр. [119] проследяват 286 пациента с ischemична (38,1%) и неischemична (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 ischemична 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 ischemична 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 ischemична и неischemична ДКМП. Те установяват, че ischemичната форма на СН е по-широко разпространена спрямо останалите. Най-честата причина за неischemична ДКМП била артериалната хипертония. Пациентите с ischemична ДКМП имали средна продължителност на болничния престой 4 дни, но се забелязала тенденция за по-бързата им дехоспитализация спрямо тези с неischemична ДКМП. Подобно на нашето заключение, етиологията на СН (ischemична и неischemична) 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.

## 6. ИЗВОДИ

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

6.2. *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.

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

6.4. 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.

6.5. 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, оценен чрез ехокардиография.

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

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

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

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

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

## **7. ПРИНОСИ**

### **С научно-теоретичен характер**

- 7.1. 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.
- 7.2. Дефинирахме специфичните и общи фактори за неблагоприятна прогноза при участниците в двете изследвани групи.
- 7.3. Определихме, че пациентите от двете групи не се различават по сърдечно-съдовата и обща смъртност, както и по честотата на рехоспитализации.

### **С приложен характер:**

- 7.4. Създадохме модели за предикция за вероятността/шанса за фатален изход при всеки пациент спрямо установените независими прогностични фактори.
- 7.5. 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:**

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

## 8. 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 Mileva<sup>1</sup>, **M Shumkova**<sup>1</sup>, T Yaneva-Sirakova<sup>1</sup>, R Ivanova<sup>1</sup>, L Vladimirova<sup>1</sup>, D Vassilev<sup>1</sup>, <sup>1</sup>University 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.