

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО СПЕШНА МЕДИЦИНА

УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА "ЦАРИЦА ЙОАННА- ИСУЛ"

КЛИНИКА ПО КАРДИОЛОГИЯ



Д-р Радостина Петкова Илиева-Славчева

Предсърдна кардиомиопатия- фенотипни групи, демографски и ехокардиографски характеристики, прогноза

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационния труд

за присъждане на образователна и научна степен „доктор” в област на висше образование
7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление 7.1. медицина и докторска програма „Кардиология“

Научни ръководители:

Чл. кор. проф. Асен Рачев Гудев, д.м.н.

Проф. Елена Тодорова Кинова, д.м.

София, 2024 г.

Дисертационният труд включва общо 127 страници, онагледен е с 29 фигури и графики, и 14 таблици. Броят на референциите в библиографската справка е 313, от които 11 са на кирилица.

Дисертацията е обсъдена и допусната до защита на разширено заседание на Катедрения съвет на Катедрата по спешна медицина на Медицински университет- София.

Защитата на дисертацията ще се състои на 12.12.2024 г. от 15.00 ч. в Зала 9 на УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ“ на открито заседание пред Научно жури в състав:

Проф. Николай Рунев, д.м.

Доц. Стефан Найденов, д.м.

Доц. Елена Димитрова, д.м.

Доц. Мария Димова, д.м.

Проф. Иван Груев, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение.....	7
1.1. Изводи от литературния обзор.....	9
II. Цел и задачи.....	10
III. Материали и методи.....	11
3.1. Изследвани пациенти.....	11
3.2. Събиране на данни.....	11
3.3. Ехокардиографско изследване.....	12
3.4. Проследяване и изход.....	21
3.5. Информирано съгласие.....	21
3.6. Статистически анализ.....	21
IV. Резултати.....	23
4.1. Демографски и клинични характеристики.....	23
4.2. Лабораторни показатели	24
4.3. Лечение.....	25
4.4. Ехокардиографски характеристики	26
4.5. Смъртност.....	29
4.6. Предиктори за смъртност.....	30
4.7. Фенотипни групи.....	35
V. Обсъждане.....	40
5.1. Най-чести коморбидности при пациентите с предсърдна кардиомиопатия.....	40
5.2. Стойности на NT-proBNP и лечение на пациентите с ПКМ.....	41
5.3. Ехокардиографски параметри на пациентите с ПКМ.....	42
5.4. Прогноза и предиктори за неблагоприятен изход при ПКМ.....	44
5.5. Клъстерен анализ на пациентите с предсърдна кардиомиопатия.....	46

5.6. Анализ на четирите фенотипни групи на предсърдна кардиомиопатия.....	47
5.7. Изводи от клъстерния анализ.....	48
5.8. Сравнение с клъстерните анализи на други автори.....	48
5.9. Ограничения.....	49
5.10. Заключение.....	49
VI. Изводи.....	50
VII. Приноси.....	51
7.1. Приноси с оригинален характер.....	51
7.2. Приноси с потвърдителен характер.....	51
7.3. Публикации във връзка с дисертационния труд.....	52
7.4. Участия в конгреси във връзка с дисертационния труд.....	52
Благодарности.....	53

Списък с най-често използваните съкращения

ДАН- диастолно артериално налягане (DBP)

ДК- дясна камера (RV)

ДП- дясно предсърдие (RA)

ЕКГ- електрокардиограма (ECG)

ИТН- индекс на телесна маса (BMI)

КАБ- коронарна артериална болест (CAD)

ЛК- лява камера (LV)

ЛП- ляво предсърдие (LA)

МР- митрална регургитация (MR)

ОСА – обструктивна сънна апнея (OSA)

ПКМ- предсърдна кардиомиопатия (АСМ)

ПМ- предсърдно мъждене (AF)

САН- систолно артериално налягане (SBP)

СН- сърдечна недостатъчност (HF)

СНзФИ -сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFpEF)

СЧ- сърдечна честота (HR)

ТР- трикуспидална регургитация (TR)

ХБЗ- хронично бъбречно заболяване (CKD)

ФИ- фракция на изтласкване (EF)

АСЕi- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

ARB- ангиотензин рецепторни блокери

ASE- American Society of Echocardiography

AUC- площ под кривата

AV- атрио-вентрикуларен

eGFR - estimated glomerular filtration rate – изчислена скорост на гломерулна филтрация

CMR- cardiac magnetic resonance- ядрено-магнитен резонанс на сърце (ЯМР)

CRP- C-реактивен протеин

CW- continuous wave – Доплер с продължителна вълна

DOAC- директни орални антикоагуланти

EACVI- European Association of Cardiovascular Imaging

EHRA - European Heart Rhythm Association

ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source - емболичен инсулт с неясен произход

GLS- глобален лонгитудинален стрейн

LAScd- кондуитен стрейн на ляво предсърдие

LASct- контрактилен стрейн на ляво предсърдие

LASr – резервоарен стрейн на ляво предсърдие

LAVI – индексирани обем на ляво предсърдие

NT-proBNP - N-terminal pro-B-type peptide- N-терминален pro-B-тип натриуретичен пептид

NYHA- New York Heart Association- функционална класификация за класа СН

MRA- минералкортикоидни рецепторни антагонисти

PALS- пиков стрейн на ляво предсърдие

PASP – систолно налягане в белодробната артерия

PW- pulse wave- Доплер с пулсова вълна

RAScd – кондуитен стрейн на дясно предсърдие

RASct – контрактилен стрейн на дясно предсърдие

RASr- резервоарен стрейн на дясно предсърдие

RAVI- индексирани обем на дясно предсърдие

RVGLS- глобален лонгитудинален стрейн на дясна камера

RVFWLS- лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясна камера

SGLT2i- Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors-инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер2

TAPSE -Tricuspid annular plane systolic excursion

vs- срещу

I. Въведение

Предсърдната кардиомиопатия се дефинира като дисфункция на предсърдията, водеща до компрометиране на сърдечната функция и до симптоми, влошаващи качеството или продължителността на живот при липсата на сигнификантни клапни лезии или камерна дисфункция. Въпреки че връзката между дилатацията на предсърдията и аритмиите е известна отдавна, за предсърдна кардиомиопатия започва да се говори едва през последните години в резултат на навлизането на новите образни методики в кардиологията, както и на интервенционалните терапии за лечение на предсърдните аритмии.

Концепцията за предсърдната кардиомиопатия е въведена през 2016 година, като през последните няколко години значително нараства интересът и изследванията в тази област. Основният фактор, отговорен за ремоделирането на предсърдията, е предсърдното мъждене и повечето изследвания за предсърдна кардиомиопатия са проведени при пациенти с предсърдно мъждене. Структурни и функционални изменения в предсърдията, обаче, се наблюдават дори и при липсата на предсърдно мъждене. Предполага се, че важна роля за тях имат артериалната хипертония, затлъстяването, захарния диабет, обструктивната сънна апнея, възрастовите промени в предсърдията. Структурни и функционални промени в предсърдията настъпват още в резултат на застойна сърдечна недостатъчност, клапни заболявания, сърдечна амилоидоза, генетични заболявания, миокардит и др. Все по-голям брой изследвания потвърждават асоциацията между предсърдната кардиомиопатия и онкологичните заболявания.

Много състояния могат да нарушат функцията на предсърдията, повлиявайки механиката или хомеостазата им, както и куплирането им с камерите. Това води до нарушения в хемодинамиката на лява камера, повишен тромботичен риск или пулмонална хипертония, имащи различна клинична изява, варираща от предсърдни аритмии и проводни нарушения, сърдечна недостатъчност, миокардна исхемия до тромбоемболични инциденти. Други важни клинични изяви на предсърдната кардиомиопатия са атриалната функционална митрална и трикуспидална регургитация, инсултът и деменцията.

Известно е, че 33.5 милиона индивиди по света страдат от предсърдно мъждене, което е най-същественният рисков фактор за предсърдна кардиомиопатия, като случаите ежегодно нарастват с 5 милиона ново диагностицирано предсърдно мъждене. Актуалната честота на предсърдното мъждене варира между 2 и 4% от общото население, като в близките години се очаква да нарасне 2.3 пъти вследствие на увеличаване на средната продължителност на живота, както и на подобрената диагностика. Докато сега един на всеки 4 пациента на възраст над 55 години е диагностициран с предсърдно мъждене, в близко бъдеще се очаква 1 на всеки 3 индивида над 55 години да е с предсърдно мъждене. Повечето пациенти с предсърдно мъждене имат установена форма на предсърдна кардиомиопатия.

Предсърдната кардиомиопатия е често срещана и сред пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) на лява камера. Установено е, че миопатията на ляво предсърдие представлява уникален фенотип на СНзФИ, който не

може да бъде изцяло обяснен от наличието на предсърдно мъждене. Сърдечна недостатъчност се диагностицира при 1-2 % от общата популация, като половината от тези случаи са сърдечна недостатъчност със запазена фракция. С увеличаване на средната възраст на населението се очаква тази честота да нарасне, а с това и значението на предсърдната кардиомиопатия. Важна роля за това имат също така и нарастващата честота и тежест на останалите рискови фактори като артериална хипертония, захарен диабет, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, коронарна артериална болест и др. Предсърдната кардиомиопатия се свързва със съществени усложнения и смъртност, като с увеличаването на честота ѝ се очаква да нарасне и нейното клинично, социално и икономическо значение.

Предсърдната кардиомиопатия включва пациенти с разнородни демографски и клинични характеристики, както и придружаващи заболявания. Обособяването на фенотипни групи със сходни клинични характеристики е важно за ефективното лечение на тези пациенти, за тяхната прогноза и превенцията на предсърдната кардиомиопатия. Опитът за фенотипизиране на тази хетерогенна група е първа стъпка от така наречената персонализирана медицина. Проследяването на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и определянето на предикторите за настъпването на неблагоприятни събития би допринесло за изясняване на прогнозата на тази нозологична единица и стратегиите за ранно диагностициране и превенция на по-нататъшните структурни и функционални изменения в предсърдията и съответните усложнения.

Въпреки нарастващия интерес към предсърдната кардиомиопатия, нейните етиологични фактори, прогнозата ѝ, както и предикторите за неблагоприятен изход все още не са изяснени напълно. По отношение на обособяването на фенотипни групи, на този етап подобни опити са правени само при пациентите с предсърдно мъждене, но не и при тези с предсърдна кардиомиопатия.

Настоящият дисертационен труд има за цел да представи детайлен анализ на демографските, клинични и ехокардиографски характеристики на пациентите с предсърдна кардиомиопатия, да проследи тяхното лечение и прогноза, да определи прогностични фактори за неблагоприятен изход, както и да идентифицира фенотипни групи със сходни характеристики.

1.1. Изводи от литературния обзор

1. Предсърдията допринасят съществено за сърдечната функция. Освен тяхната роля за пълненето на камерите (модулират около 30% от ударния обем на сърцето), те служат като обемен резервоар, съдържат пейсмейкърни клетки и важни части от проводната система и секретират натриуретични пептиди, които регулират обемната хомеостаза.
2. Предложени са няколко определения за предсърдна кардиомиопатия, като най-общо тя се дефинира като дисфункция на предсърдията, водеща до компрометиране на сърдечната функция и до симптоми, влошаващи качеството или продължителността на живот при липсата на значителни първични клапни изменения или камерна дисфункция.
3. Най-важните етиологични фактори на предсърдната кардиомиопатия са предсърдното мъждене, артериалната хипертония, захарния диабет, затлъстяването, обструктивната сънна апнея, карцинома. Структурни и функционални промени в предсърдията настъпват и с напредване на възрастта, както и в резултат на застойните промени при сърдечна недостатъчност.
4. Централна роля в патогенезата на предсърдната кардиомиопатия заемат оксидативният стрес, дисрегулацията на йонните канали и обработката на Ca^{2+} и възпалението. Основният патофизиологичен субстрат на предсърдната кардиомиопатия е ремоделирането на предсърдията, което бива електрическо, функционално и структурно. Съществуват полови различия в предсърдното ремоделиране.
5. Миопатията на ляво предсърдие представлява уникален фенотип на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, който има протеом, различен от този на предсърдното мъждене.
6. Наличието на перманентно предсърдно мъждене се характеризира със специфична патофизиология, изразяваща се в по-голям тотален обем на сърцето, дължащ се на дилатацията на предсърдията и водещ до повишени налягания на пълнене чрез засилена перикардна рестрикция, и влошаване на функцията на дясна камера в напредналите фази.
7. Важни клинични изяви на предсърдната кардиомиопатия са още атриалната митрална и трикуспидална регургитация, инсултът и деменцията.
8. Направени са клъстерни анализи за диференцирането на различни фенотипни групи на предсърдно мъждене със сходни клинични характеристики.
9. За диагностицирането на предсърдната кардиомиопатия се използват различни техники и методи- електрокардиограма, ехокардиография, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс на сърце, електроанатомично картиране и биомаркери. Поради клиничната хетерогенност и липсата на стандартизирани критерии, диагнозата на предсърдната кардиомиопатия е предизвикателство и за целта се препоръчва използването на комбинация от параметри в контекста на рисковите фактори и клиничните изяви.
10. Предложени са няколко диагностични алгоритъма за предсърдна кардиомиопатия, базирани на рискови фактори, клинична изява, ЕКГ данни и образна диагностика.

II. Цел и задачи

2.1. Цел

Целта на дисертационния труд е да се характеризират демографските, клинични, лабораторни и ехокардиографски параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия, да се оцени тяхното влияние върху прогнозата и да се класифицират различните форми на предсърдна кардиомиопатия.

2.2 Задачи

1. Да се идентифицират най-честите придружаващи заболявания и рискови фактори за предсърдна кардиомиопатия.
2. Да се изследва прогнозата на предсърдната кардиомиопатия и да се определят клиничните, лабораторни и ехокардиографски предиктори за неблагоприятни сърдечно-съдови събития.
3. Да се определи cut off стойност на предикторите за смъртност, която предсказва с голяма вероятност настъпването на събитие с фатален изход.
4. Да се дефинират фенотипни групи със сходни клинични характеристики сред хетерогенната популация на предсърдната кардиомиопатия.
5. Да се изследва прогнозата на различните фенотипни групи на предсърдна кардиомиопатия.

III. Материали и методи

3.1. Изследвани пациенти

Изследването е проспективно кохортно и включва 200 последователни пациенти с напреднала предсърдна кардиомиопатия, които са хоспитализирани в Клиниката по кардиология на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ в периода септември 2020- май 2023 г. Дефинирахме напредналата предсърдна кардиомиопатия като силно дилатирано ляво предсърдие с индексирани обем (LAVI) $\geq 48 \text{ ml/m}^2$, запазена фракция на изтласкване на лява камера (ФИ > 50%), без наличието на първични клапни заболявания или камерна дисфункция. Изключващи критерии са: наличието на вентрикуларна кардиомиопатия (дилатативна, хипертрофична или инфилтративна), умерена или тежка хипертрофия на лява камера (дебелина на междукамерния септум или задна стена >13 мм), наличието на първични клапни заболявания (митрална стеноза, митрална или трикуспидална регургитация, аортна стеноза), остър коронарен синдром или белодробен тромбемболизъм, вродени сърдечни заболявания и констриктивен перикардит. Пациентите с имплантиран постоянен електрокардиостимулатор и карцином, които не отговарят на изключващите критерии, също са включени в изследването.

В изследването са включени и 50 контроли с нормален индексирани обем на ляво предсърдие (LAVI < 34 ml/m²). Участниците от контролната група са съчетани по възраст и пол с пациентите с предсърдна кардиомиопатия, като задължително условие е те да са със структурни здрави сърца. Контролите са набирани от амбулаторните кабинети към нашата клиника. Придружаващи заболявания при контролната група като артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия и др. са допустими, стига да не водят до структурни или функционални промени на сърцето.

3.2. Събиране на данни

За демографските и клинични параметри на включените пациенти и контроли бе използвана базата данни на болничната система (GlobalHis), като е събирана информация за: възраст, пол, артериално налягане и сърдечна честота, тютюнопушене, индекс на телесна маса (ИТМ), наличието на коморбидности- предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, артериална хипертония, захарен диабет, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, коронарна артериална болест, дисфункция на синусовия възел или атрио-вентрикуларен (AV) блок, пейсмейкър, инсулт и карцином, както и данни за настоящата медикаментозна терапия. Събираните лабораторни данни включват хемоглобин и креатинин, N-терминален pro-B-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) и C-реактивен протеин (CRP). Скоростта на гломерулна филтрация е изчислена по 2021 CKD-EPI Creatinine формулата.

3.3. Ехокардиографско изследване

На всички пациенти и контроли при включването им е направена подробна ехокардиография на апарат Philips Epiq 7C с трансдюсер Matrix X5-1, включително и волуметричен и спекъл тракинг анализ, извършени от един и същ оператор. В анализа са включени 34 ехокардиографски параметъра, включително стрейн на ляво и дясно предсърдие, както и на лява и дясна камера. Всички измервания са направени съгласно препоръките на Европейската асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика (European Association of Cardiovascular Imaging) и Американското дружество по ехокардиография (American Society of Echocardiography).

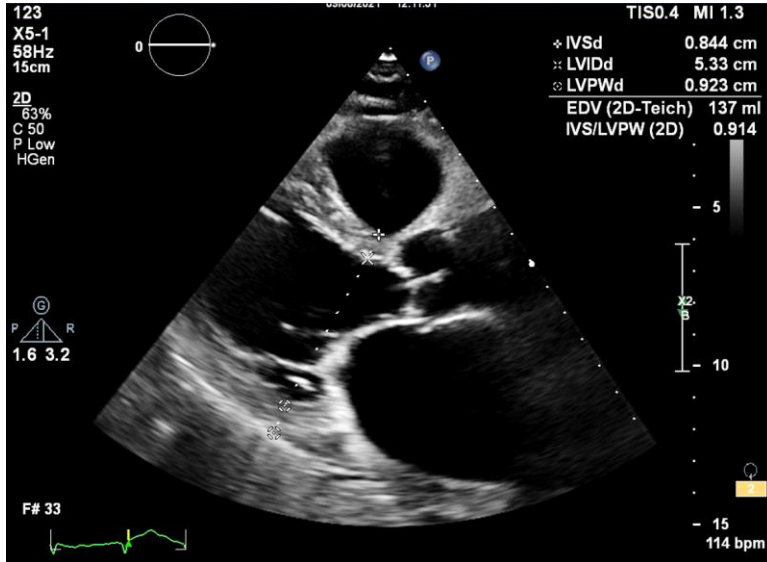
3.3.1. Линеарни размери, обеми и фракция на изтласкване

Ехокардиографското изследване е извършено в ляво декубитално положение на пациента за образите по парастернална дълга ос, къса ос, апикален четирикухинен, дву- и трикухинен образ и легнало по гръб положение за субкосталните образи. Изследваните ехокардиографски параметри включват измерване (в mm) на линеарния размер на лява камера в теледиастола, дебелина на междукамерния септум и задна стена на лява камера от двуразмерен (2Д) образ по парастернална дълга ос на нивото на върха на платната на митрална клапа (Фигура 1). Фракцията на изтласкване на лява камера е изчислена по метода на дисковете от две равнини (модифициран метод на Simpson), като крайнодиастолният и крайносistolният обем са измерени двуразмерно от четирикухинен и двукухинен апикален образ (Фигура 2). Измерванията са направени при затворени атрио-вентрикуларни клапи, като за теледиастолен обем е определен най-големият обем на лява камера, в края на диастолата, съвпадащ с R-зъбеца на електрокардиограмата, за телесистолен обем- в края на систолата, съвпадащ с T-вълната на електрокардиограмата.

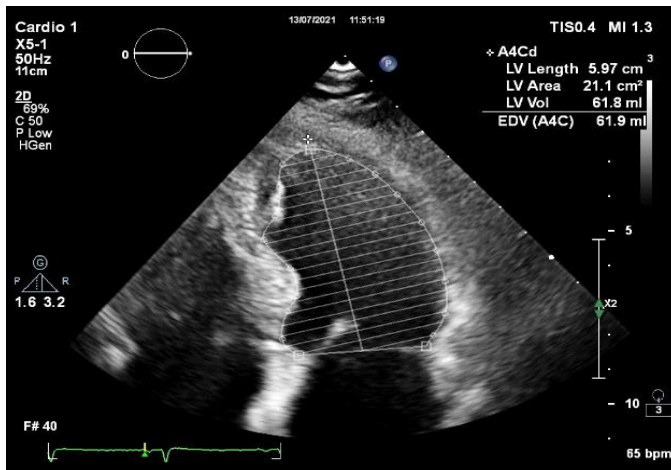
Поради сложната геометрия на дясна камера линеарните ѝ размери са получени от няколко среза включително апикален четирикухинен образ фокусиран върху дясна камера (RV-focused view) и съобразно референтните граници е направена преценка за наличието или липсата на дилатация на дясна камера (Фигура 3). Пациентите със силно дилатирана дясна камера (RVOT диаметър от парастернален срез по дългата ос над 35 mm и базален диаметър на дясна камера от апикален четирикухинен срез над 45 mm) са изключени от изследването.

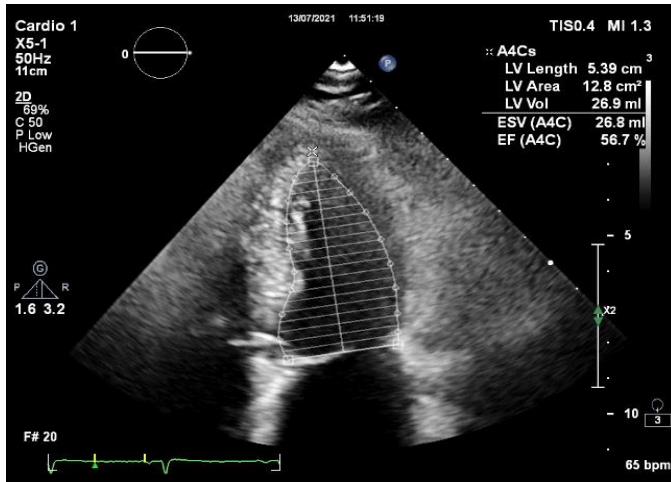
Линеарният предно-заден размер на ляво предсърдие е получен от парастернален образ по дългата ос в края на систолата (Фигура 4). 2Д обемът на ляво предсърдие е измерен в края на систолата по метода на сумиране на дисковете, подобно на обемите на лява камера. Очертана е ендокардната граница на ляво предсърдие от апикален четирикухинен и двукухинен срез, избягвайки скъсяване на оста на предсърдието. Приета е средно аритметичната стойност от измерванията от двата среза (Фигура 5). Обемът на ляво

предсърдие е индексирани към телесната площ на пациента. Обемът на дясно предсърдие е изчислен, използвайки метода на дисковете от фокусиран върху десните кухини апикален четирикухилен срез- една равнина, като също е индексирани към телесната площ.

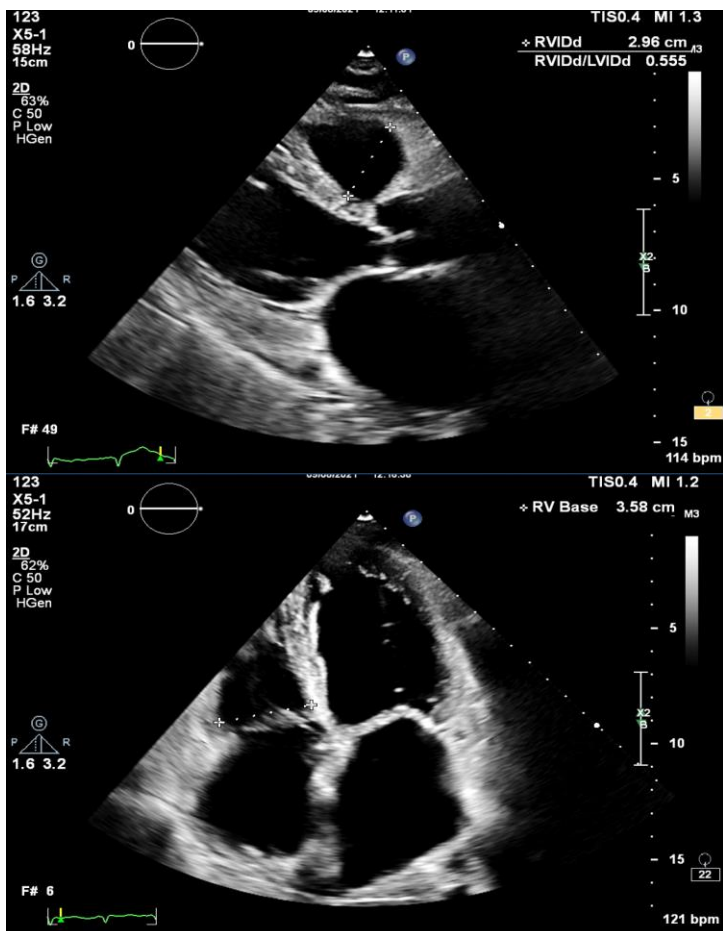


Фигура 1. Измерване на дебелината на септума и задна стена, както и на линейния размер на лява камера в края на диастолата (парастернал образ по дълга ос).

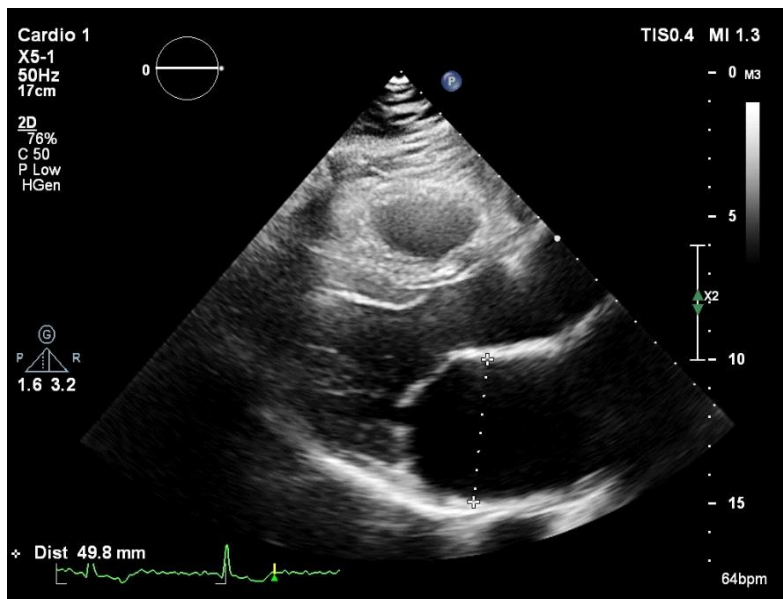




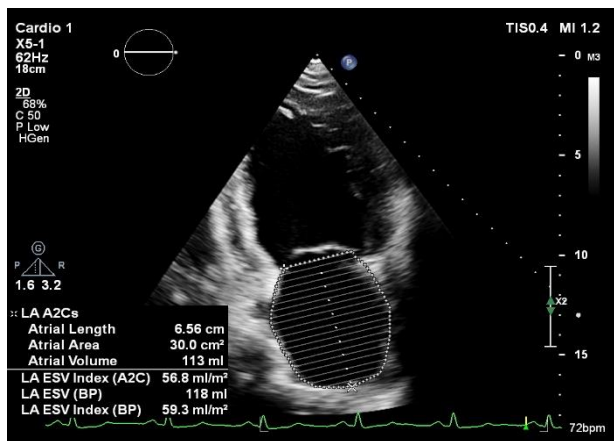
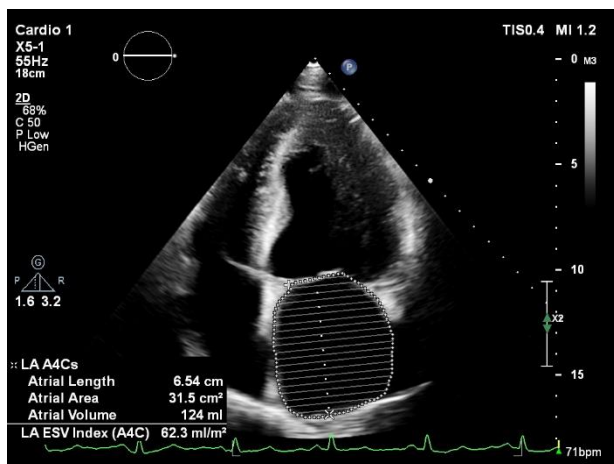
Фигура 2. Модифициран метод на Simpson за изчисляване на фракцията на изтласкване на лява камера.



Фигура 3. Определяне размера на дясна камера от парастернален образ по дълга ос и от четирикухиен апикален срез.



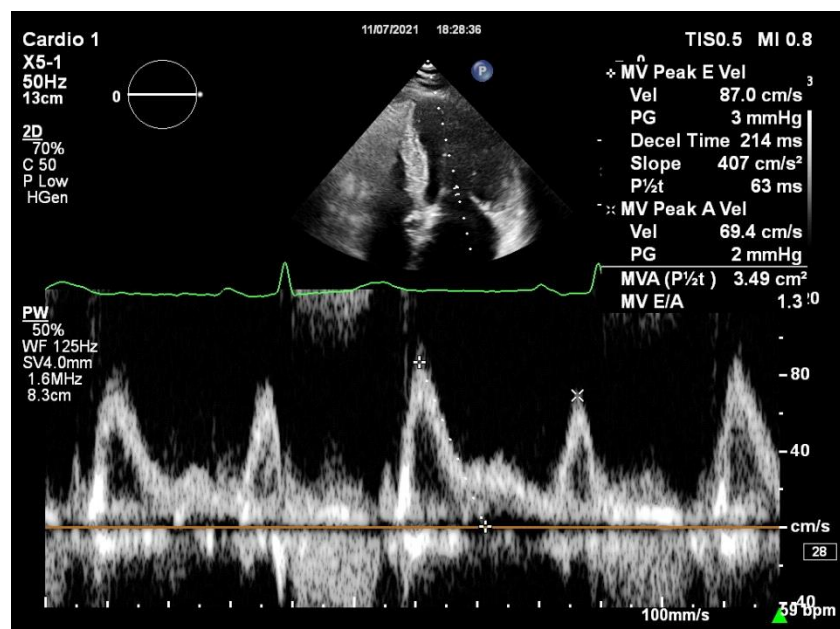
Фигура 4. Предно-заден размер на ляво предсърдие от парастернален образ по дълга ос.



Фигура 5. Индексиран обем на ляво предсърдие, измерен от апикален четирикухинен и двукухинен срез.

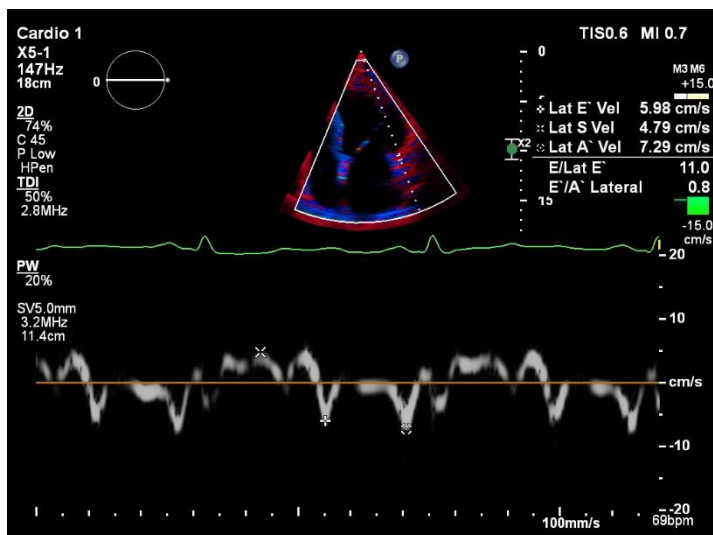
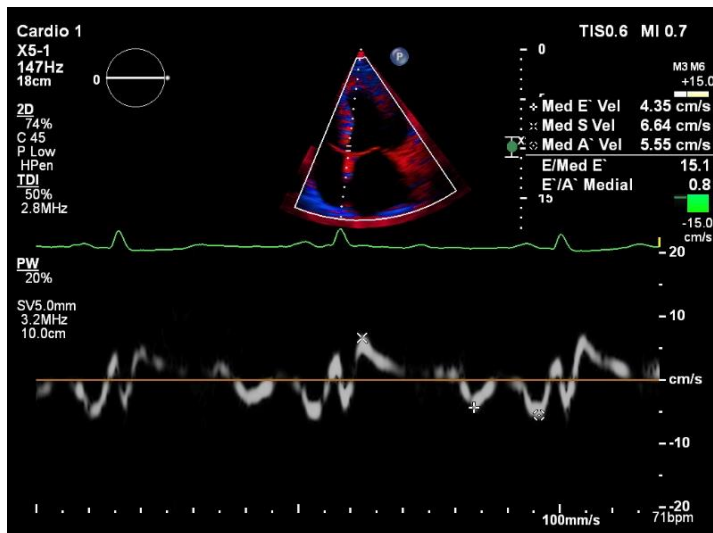
3.3.2. Пулсов и тъканен Доплер

Чрез пулсов Доплер (PW), поставен на върха на платната на митрална клапа от апикален четирикухинен срез, е измерена пиковата скорост на кръвотока по време на левокамерната релаксация в ранната диастола (Е-вълна), пиковата скорост на кръвотока в късната диастола, резултат от предсърдното съкращение (А-вълна) (само за пациентите в синусов ритъм) и времето на децелерация (спад) на Е- вълтата (Фигура 6).



Фигура 6. Измерване на Е-вълната, А-вълната и времето на децелерация (PW Доплер, апикален четирикухинен образ).

Чрез тъканен Доплер са измерени систолната миокардна скорост в базалните сегменти на междукамерния септум (медиален митрален анулус -Sm) и латералната стена на лява камера (латерален митрален анулус- Sl), скоростта на миокардното движение на митралния анулус по време на ранната и късна диастола медиално и латерално (Em, Am, El, Al). Изчислено е съотношението E/e'm и E/e'l (Фигура 7).



Фигура 7. Тъканен Доплер на медиален и латерален митрален анулус.

3.3.3. Цветен Доплер и continuous wave Доплер

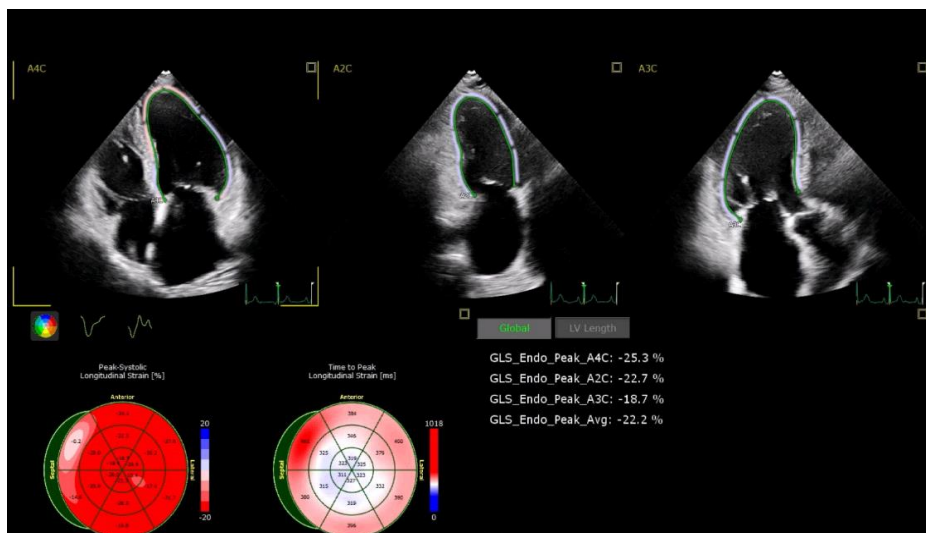
Пациентите са изследвани за наличие на митрална, трикуспидална или аортна регургитация чрез цветен Доплер от всички възможни позиции, и степента им е определена съобразно Европейските препоръки, използвайки мултипараметричен комплексен подход, включващ комбинация от визуална и количествена оценка, когато е необходима и технически възможна.

Чрез цветен Доплер и Доплер с продължителна вълна (CW) е изследвано за наличието на митрална или аортна стеноза. Пациентите с първични клапни лезии не са включени в изследването. Чрез CW Doppler през всички възможни срезове е измерен градиентът през трикуспидална клапа, като към него е добавена стойността на налягането в дясно

предсърдие, определена на базата на диаметъра и инспираторния колапс на долна куха вена (от субкостален срез) и е получено систолното артериално налягане в белодробната артерия.

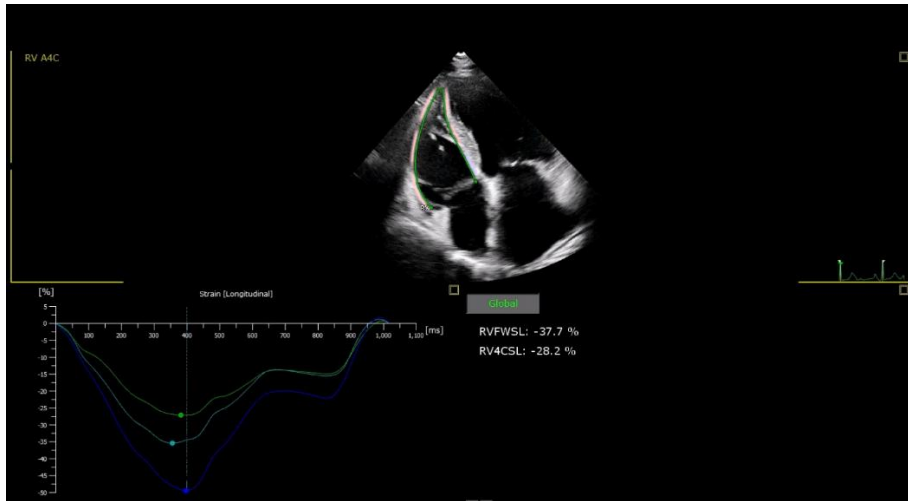
3.3.4. Speckle tracking на лява и дясна камера

Глобалният лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера е изчислен от средноаритметичната стойност на стрейна, измерен от трите апикални образа (четири-, дву- и трикухинен) след оптимизиране на качеството на образа, обемите за секунда, и избягвайки скъсяването на лява камера съгласно препоръките на EACVI/ASE (Фигура 8).



Фигура 8. Глобален лонгитудинален стрейн на лява камера.

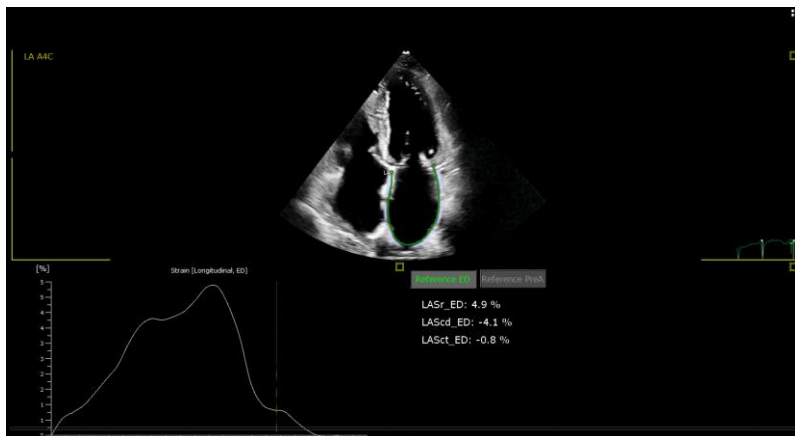
Стрейнтът на дясна камера е изчислен от фокусиран върху дясна камера срез (RV-focused view) от апикална позиция. Определени са лонгитудиналният стрейн на свободната стена на дясна камера (RVFWSL), както и лонгитудиналният стрейн на дясна камера, включващ свободната стена и септума (RV4CSL) (Фигура 9).

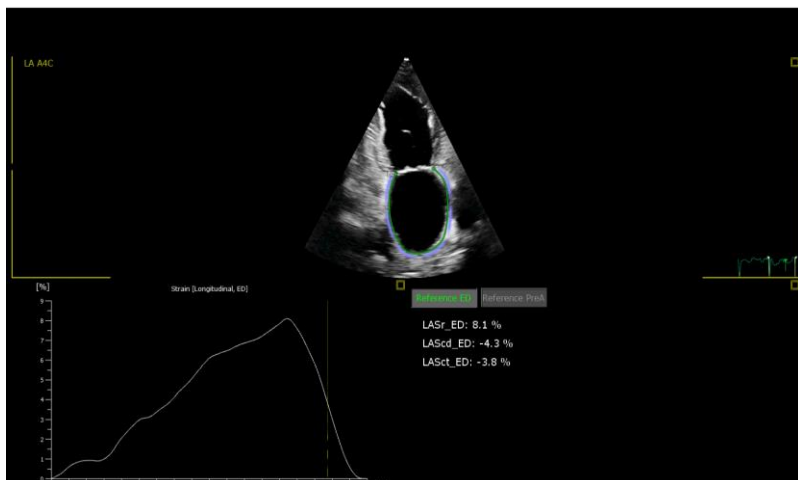


Фигура 9. Лонгитудинален стрейн на свободната стена на дясна камера, и на глобалния лонгитудинален стрейн на дясна камера (Апикален образ, фокусиран върху дясна камера).

3.3.5. Стрейн на ляво и дясно предсърдие

Стрейнът на ляво предсърдие е изчислен като средноаритметична стойност от стрейна, измерен от четирикухинен и двукухинен апикален срез след оптимизиране качеството на образа и избягване на скъсяването на оста на ляво предсърдие. Измерени са резервоарен (LASr_ED), кондуитен (LAScd_ED) и контрактилен стрейн (LASct_ED). (Фигура 10). Стрейнът на ляво предсърдие е измерен, като за референтна точка е приета началото на QRS комплекса, поради липсата на р-вълни при пациентите с предсърдно мъждене.

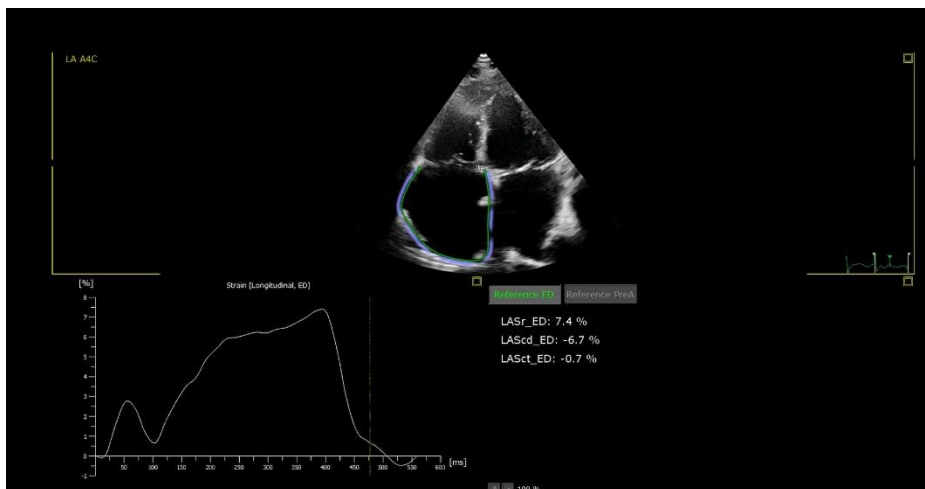




Фигура 10. Резервоарен (пиков), кондуитен и контрактилен стрейн на ляво предсърдие от четирикухинен и двукухинен апикален срез.

По аналогичен начин е измерен и стрейнът на дясно предсърдие, като е използван софтуерът за ляво предсърдие и е очертано дясно предсърдие от четирикухинен апикален срез, фокусиран върху десните кухини (Фигура 11).

Стрейнът на ляво и дясно предсърдие, както и на лява и дясна камера са изчислени offline, използвайки наличния софтуер (Tom Tec, Minnesota, USA 2021). Стойностите на стрейна при пациентите в синусов ритъм представляват средна аритметична от две съкращения и са изразени като абсолютни стойности. При пациентите в предсърдно мъждене ехокардиографските измервания са направени, използвайки метода на „индексния комплекс“ („index beat method“), който е доказан в изследвания, че е надежден метод при предсърдно мъждене (133, 236). Параметрите на „индексния комплекс“ отразяват точно средната стойност при ПМ, като важно условие е, циклите от които се избира индексният комплекс, да са със сходни R-R интервали.



Фигура 11. Стрейн на дясно предсърдие (апикален четирикухинен срез).

3.4. Проследяване и изход

Първичната крайна цел на изследването е смъртността по всички причини. Сърдечно-съдовата смъртност е дефинирана като смърт пряко свързана със сърдечно-съдовото заболяване и е в резултат основно на сърдечна недостатъчност, внезапна сърдечна смърт или емболичен инцидент. Пациентите и контролите са проследени и за възникването на аритмия, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, инсулт и хоспитализации, включително за сърдечна недостатъчност.

Пациентите и контролите са проследени средно 20.6 (1-39) месеца на визита в клиниката или в телефонен разговор за настъпването на първичната крайна точка. При невъзможност за свързване с пациента или с близките, виталният статус на пациента е верифициран, използвайки справка за здравно осигурителния му статус към Националния осигурителен институт.

3.5. Информирано съгласие

Изследването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИМУС) в България в рамките на проект, финансиран от Медицински университет София. Всички пациенти и контроли са разписали информирано съгласие.

3.6. Статистически анализ

Непрекъснатите променливи са представени като средно аритметична стойност и стандартно отклонение, като разликите между групите са изчислени чрез еднопосочен анализ на вариациите (ANOVA) и съответно Kruskal-Wallis еднопосочен ANOVA при три и повече групи. Категорийните променливи са представени като брой и проценти, и разликите между групите са оценени чрез chi-squared test или Fisher exact test, когато е подходящ. Разликите между групите по отношение на смъртността са оценени с log-rank test и представени чрез Kaplan-Meier криви.

Мултипараметричен стъпаловиден пропорционален регресионен анализ на Cox се използва за определяне на предикторите за смъртност. В модела бяха включени следните клинични променливи: пол, възраст, предсърдно мъждене, артериална хипертония, захарен диабет, сърдечна недостатъчност, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, карцином, коронарна артериална болест, SA или AV блок, имплантиран пейсмейкър, инсулт, индекс на телесна маса, тютюнопушене, систолно и диастолно артериално налягане, и сърдечна честота. В анализа се включиха и следните лабораторни показатели: хемоглобин, креатинин, eGFR, CRP и NT-proBNP.

Мултивариационен стъпаловиден пропорционален регресионен анализ на Cox се приложи

и за следните ехокардиографски показатели: фракция на изтласкване и глобален лонгитудинален стрейн на ЛК, E/e' на медиален и латерален митрален анулус, стрейн на свободната стена на дясна камера, както и глобален стрейн на дясна камера, индексирани обем на ляво и дясно предсърдие, трите компонента на лявопредсърдния и дяснопредсърдния стрейн (резервоарен, кондуитен и контрактилен), ехографски определеното систолно налягане в пулмоналната артерия, както и наличието на повече от лека, и тежка митрална и трикуспидална регургитация за определяне на предикторите за смъртност.

Точността за предсказване на неблагоприятни събития на лабораторните и ехокардиографски показатели (непрекъснати променливи) се оцени чрез receiver-operating characteristic curves (ROC) и представена като площ под кривата (AUC). За това е използван параметричен метод и е посочена чувствителност и специфичност. В основния ни анализ на предикторите за смъртност, NT-proBNP и лонгитудиналният стрейн на свободната стена на дясна камера (RVFWLS) са отделно изследвани като най-добрите предиктори за смъртност. Тъй като не съществуват стандартизирани cutoff стойности на стрейна на дясна камера за оценка на дяснокамерна дисфункция или предсказване на неблагоприятен изход, за класифициране на общата смъртност в нашата кохорта е приета стойност на RVFWLS, която максимизира индекса: чувствителност + специфичност -1.

За да се обособят фенотипни групи със сходни клинични характеристики, е използван йерархичен клъстерен анализ по метода на Ward за минимизиране на различията в рамките на клъстера, като са селектирани само дихотомни променливи. Методът на Ward изчислява сходството между два клъстера, като клъстерът може да е индивидуален пациент или група от пациенти вече групирани в клъстер, като мярка за сходство е квадратичното евклидово разстояние. Ако разстоянието е достатъчно малко, тогава пациентите се групират в един клъстер, ако разстоянието между клъстерите е прекалено голямо, тогава се формира нов клъстер и процесът продължава. Целта на анализа е да се идентифицира оптималният брой на клъстерите, които съдържат хомогенни пациенти и представляват релевантна фенотипна група от пациенти с предсърдна кардиомиопатия без да се знае за изхода им. Предварително са подбрани следните 10 клинични променливи: артериална хипертония, захарен диабет, сърдечна недостатъчност, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, карцином, коронарна артериална болест, AV блок, имплантиран пейсмейкър и исхемичен инсулт. Всички променливи са категорийни- т.е. или са налични, или липсват.

Разликите в смъртността между отделните клъстери също са изчислени чрез log-rank тест и представени чрез Kaplan- Meier криви. За установяването на асоциация между четирите клъстерни фенотипни групи и първичната крайна цел- смъртността, е използван Cox регресионен анализ.

Всички статистически анализи са направени на програмата IBM SPSS Statistics версия 29.0. Статистическа значимост е приета при ниво на достоверност $p < 0.05$ при използване на двустранен тест.

IV. Резултати

4.1. Демографски и клинични характеристики

От 724 последователни пациенти с дилатирано ляво предсърдие само 200 отговаряха на включващите критерии за напреднала предсърдна кардиомиопатия (ПКМ) и са включени в изследването. Средната възраст на изследваната популация с ПКМ е 73.9 ± 9.7 години (46-100), 58 % от тях са жени. Артериална хипертония е налична при 93 % от тях, захарен диабет при 26%, 78% са с предсърдно мъждене, 60% имат сърдечна недостатъчност, 20% - карцином и 24% имат дисфункция на синусовия възел или AV блок. Средният индекс на телесна маса е $27.5 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$, като 35% от тях са със затлъстяване. Процентното разпределение на придружаващите заболявания на пациентите с ПКМ е представено на фигура 12.

Групата с предсърдна кардиомиопатия в сравнение с контролната група има значително по-висока честота на артериална хипертония (93% vs 72%, $p < 0.001$), предсърдно мъждене (78% vs 2%, $p < 0.001$), застойна сърдечна недостатъчност (60% vs 0%, $p < 0.001$) и захарен диабет (26% vs 8%, $p = 0.007$). Пациентите с ПКМ имат също така значително по-висока честота на SA или AV (24 % vs 2 %, $p = 0.001$), на имплантиран пейсмейкър (15% vs 0 %, $p < 0.001$) и на инсулт (16% vs 2%, $p = 0.009$).



Фигура 12. Процентно разпределение на придружаващите заболявания при пациентите с предсърдна кардиомиопатия.

4.2. Лабораторни показатели

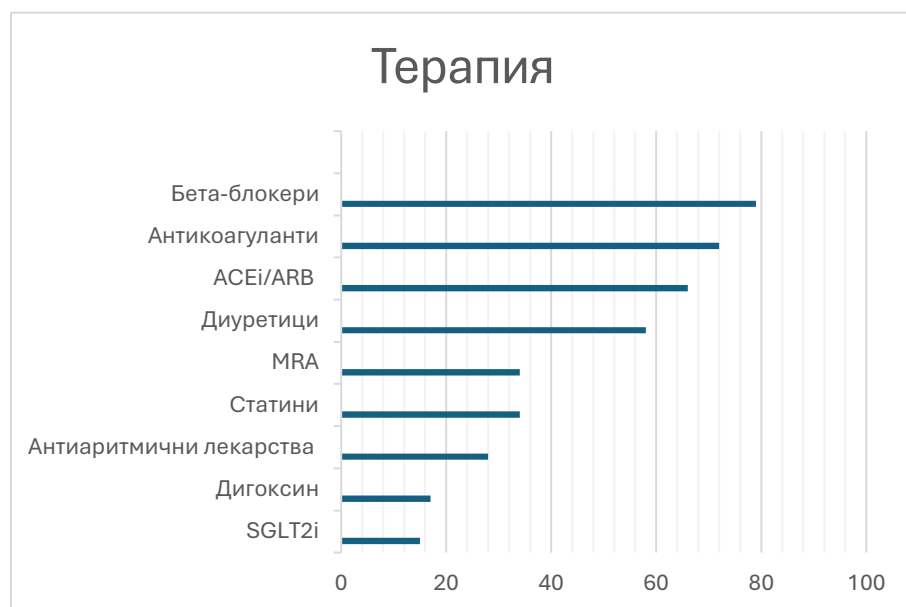
По отношение на лабораторните показатели пациентите с ПКМ в сравнение с контролната група имат по-ниска eGFR (67.3 ± 21.4 vs 78.4 ± 18.3 ml/min/1.73 m², p=0.004) и по-високи нива на NT-proBNP ($1\ 673.8 \pm 2\ 053.9$ vs 88 ± 32.7 pg/ml, p<0.001). Изходните демографски, клинични и лабораторни характеристики са представени на таблица 1.

Таблица 1. Демографски, клинични и лабораторни параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и контролната група.

	Предсърдна кардиомиопатия (n= 200)	Контроли (n= 50)	p-стойност
Възраст (години)	73.9 ± 9.7	73.1 ± 7.8	0.967
Женски пол (%)	58	59	0.936
Артериална хипертония (%)	93	72	<0.001
Захарен диабет, тип 2 (%)	26	8	0.007
СН (%)	60	0	<0.001
Затлъстяване (%)	35	30	0.357
Обструктивна сънна апнея (%)	11	6	0.336
Карцином (%)	20	10	0.101
КАБ (%)	9	2	0.096
SA или AV блок (%)	24	2	0.001
Пейсмейкър (%)	15	0	0.003
Инсулт (%)	16	2	0.009
ПМ (%)	78	2	<0.001
Пароксизмално ПМ (%)	24	2	0.001
Персистиращо/ перманентно (%)	54	0	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.5 ± 5.3	27.0 ± 4.2	0.567
Тютюнопушене (%)	32	24	0.312
САН mmHg	129 ± 18	128 ± 13	0.579
ДАН mmHg	79 ± 11	80 ± 9	0.437
СЧ	75 ± 16	72 ± 12	0.287
CRP (mg/dl)	1.5 ± 2.1	1.3 ± 1.4	0.635
Хемоглобин (g/l)	131.5 ± 20.1	134.7 ± 15.5	0.366
Креатинин (mcmol/l)	94.2 ± 38.2	77.8 ± 17.8	0.012
eGRF (ml/min/1.73 m²)	67.3 ± 21.4	78.4 ± 18.3	0.004
NT-proBNP (pg/ml)	1 673.8 ± 2053.9	88.0 ± 32.7	<0.001

4.3. Лечение

По отношение на лечението на пациентите с предсърдна кардиомиопатия, 58% са на терапия с диуретици, 66%- на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB), 79% се лекуват с бета-блокери, 34% с минералкортикоидни рецепторни антагонисти (MRA), и 15% с инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT2i). 17% пациентите с ПКМ получават Дигоксин, 28% антиаритмични лекарства и 72%- антикоагуланти (Фигура 13). В сравнение с контролната група, пациентите с ПКМ имат значително по-висока честота на лечение с диуретици, бета-блокери, MRA, SGLT2i, антиаритмични лекарства, Дигоксин и антикоагуланти (Таблица 2).



Фигура 13. Процентно разпределение на терапията на пациентите с предсърдна кардиомиопатия.

Таблица 2. Лечение на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и на контролите.

	Предсърдна кардиомиопатия (n= 200)	Контроли (n= 50)	р-стойност
Бримкови диуретици (%)	58	0	<0.001
ACEi/ARB (%)	66	60	0.470
Бета-блокери (%)	79	36	<0.001
Статини (%)	34	30	0.639
MRA (%)	34	0	<0.001
SGLT2i (%)	15	2	0.015
Дигоксин (%)	17	0	0.002
Антиаритмични лекарства (%)	28	2	<0.001
Антикоагуланти (%)	72	2	<0.001
Антикоагуланти - DOAC (%)	60	2	<0.001
Антикоагуланти – антагонисти на Витамин К (%)	12	0	0.005

4.4. Ехокардиографски характеристики

Средната фракция на изтласкване на лява камера при пациентите с предсърдна кардиомиопатия е $56.1 \pm 4.9\%$, средният индексирани обем на ляво предсърдие (LAVI) $54.7 \pm 8.5 \text{ ml/m}^2$, а средният индексирани обем на дясно предсърдие (RAVI) $36.0 \pm 15.9 \text{ ml/m}^2$. Техният глобален лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера е $-16.0 \pm 4.9\%$, стрейнът на свободната стена на дясна камера- $-20.1 \pm 5.9\%$. Резервоарният стрейн на ляво предсърдие на пациентите с ПКМ е $17.1 \pm 9.4\%$ и на дясно предсърдие $18.8 \pm 9.7\%$. Налице е значителна разлика във всички ехокардиографски параметри между пациентите с предсърдна кардиомиопатия и контролите (Таблица 3). Пациентите с предсърдна кардиомиопатия имат и значително повече митрална и трикуспидална регургитация.

Таблица 3. Ехокардиографски параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и на контролите.

	Предсърдна кардиомиопатия (n= 200)	Контроли (n= 50)	p-стойност
LV EF (%)	56.1 ± 4.9	60.1 ± 5.1	<0.001
GLS LV (%)	-16.0 ± 3.9	-19.4 ± 3.4	<0.001
E/e' m	14.3 ± 4.9	10.3 ± 3.1	<0.001
E/e' l	11.5 ± 3.8	8.5 ± 2.6	<0.001
RVFWLS (%)	-20.1 ± 5.9	-24.5 ± 6.2	<0.001
RVGLS (%)	-16.9 ± 5.8	-19.1 ± 7.7	0.027
LAVI ml/m2	54.7 ± 8.5	26.6 ± 6.1	<0.001
LASr (%)	17.1 ± 9.4	39.5 ± 10.9	<0.001
LAScd (%)	-11.7 ± 5.5	-23.1 ± 6.8	<0.001
LASct (%)	-5.2 ± 5.4	-16.5 ± 7.7	<0.001
RAVI ml/m2	36.0 ± 15.9	19.5 ± 6.3	<0.001
RASr (%)	18.8 ± 9.7	38.7 ± 10.5	<0.001
RAScd (%)	-12.6 ± 7.1	-24.2 ± 7.8	<0.001
RASct (%)	-5.4 ± 5.2	-14.4 ± 5.9	<0.001
PASP mmHg	40.1 ± 13.4	29.0 ± 6.8	<0.001
MR > лека (%)	35	10	<0.001
Тежка MR (%)	3.5	0	0.181
TR > лека (%)	46	10	<0.001
Тежка TR (%)	20	0	<0.001

Тъй като част от пациентите с ПКМ са в трайно предсърдно мъждене и съответните ехокардиографски измервания са направени в мъждене, за да оценим ефекта на аритмията върху ехокардиографските показатели, разделихме пациентите с ПКМ в две групи в зависимост от това дали са в синусов ритъм без регистриран епизод на ПМ или с пароксизмално мъждене, но в момента на включването им са в синусов ритъм (n = 102), и с дълготрайно ПМ (персистиращо или перманентно) (n = 98). Ехокардиографските характеристики на двете групи са представени на таблица 4, като се наблюдават достоверно значими разлики в почти всички показатели.

Фракцията на изтласкване на лява камера, както и глобалният лонгитудинален стрейн на пациентите с ПКМ с дълготрайно предсърдно мъждене са значително по-ниски от тези в синусов ритъм (EF 54.9 ± 5.0% vs. 57.3 ± 4.3%, p=0.001 и GLS на ЛК -14.2 ± 3.8 vs. -17.8 ± 3.0, p< 0.001). Същото се отнася и за показателите за дяснокамерна функция (RVFWLS -17.3 ± 5.7

vs. 22.8 ± 4.6 , $p < 0.001$), като отношението E/e' на медиален и на латерален митрален анулус е значително по-високо при пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене. Пациентите с ПКМ и дълготрайно предсърдно мъждене имат тенденция към по-голям обем на ляво предсърдие ($LAVI 57.0 \pm 13.0$ ml/m² vs. 52.4 ± 7.2 , $p = 0.047$), и достоверно по-ниски параметри на лявопредсърден стрейн ($LASr 10.2 \pm 4.6$ % vs. 23.7 ± 7.9 , $p < 0.001$).

Групата с дълготрайно предсърдно мъждене е и със значително по-дилатирано дясно предсърдие ($RAVI 41.1 \pm 16.5$ ml/m² vs. 31.3 ± 13.9 , $p < 0.001$) с достоверно по-ниски параметри на дяснопредсърден стрейн ($RASr 12.1 \pm 6.9$ % vs. 24.4 ± 8.0 , $p < 0.001$). Пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене имат и значително по-високо ехокардиографски определено систолно пулмонално налягане (43.5 ± 14.2 mmHg vs. 36.9 ± 11.8 mmHg, $p < 0.001$). Интересно е, че не се наблюдава голяма разлика в митралната регургитация между двете групи, за разлика от трикуспидалната регургитация, която е значително повече при пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене. Тежка трикуспидална регургитация имат 33 % от пациентите с ПКМ в дълготрайно предсърдно мъждене спрямо 8% при пациентите с ПКМ в синусов ритъм, $p < 0.001$.

Таблица 4. Ехокардиографски показатели на пациентите с предсърдна кардиомиопатия в синусов ритъм и в дълготрайно предсърдно мъждене.

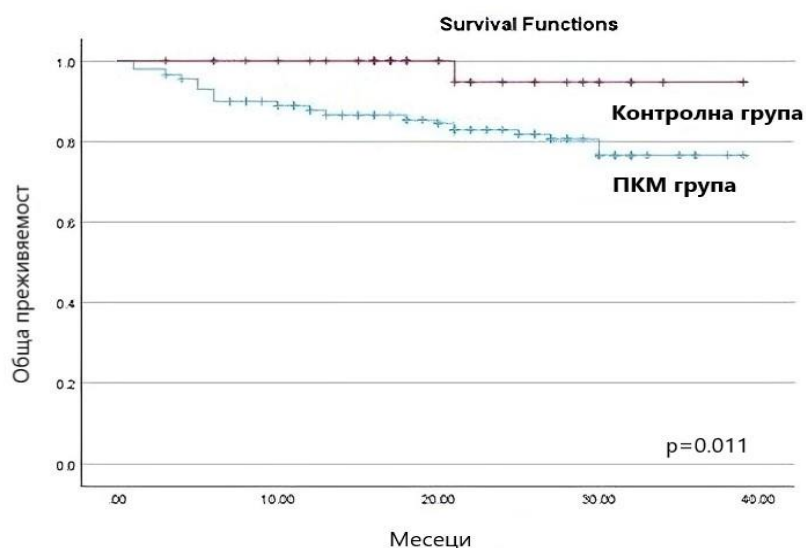
	Синусов ритъм (n= 102)	Дълготрайно ПМ (n= 98)	p-стойност
LV EF (%)	57.3 ± 4.3	54.9 ± 5.0	0.001
GLS LV (%)	-17.8 ± 3.0	-14.2 ± 3.8	<0.001
E/e' m	13.1 ± 4.5	15.5 ± 5.1	<0.001
E/e' l	10.5 ± 3.3	12.5 ± 3.9	<0.001
RVFWLS (%)	-22.8 ± 4.6	-17.3 ± 5.7	<0.001
RVGLS (%)	-18.9 ± 5.2	-14.7 ± 5.7	<0.001
LAVI ml/m ²	52.4 ± 7.2	57.0 ± 13.0	0.047
LASr (%)	23.7 ± 7.9	10.2 ± 4.6	<0.001
LAScd (%)	-14.4 ± 5.6	-8.9 ± 3.7	<0.001
LASct (%)	-9.0 ± 4.8	-1.2 ± 2.3	<0.001
RAVI ml/m ²	31.3 ± 13.9	41.1 ± 16.5	<0.001
RASr (%)	24.4 ± 8.0	12.1 ± 6.9	<0.001
RAScd (%)	-15.3 ± 6.4	-9.3 ± 6.5	<0.001
RASct (%)	-8.2 ± 4.8	-1.9 ± 3.2	<0.001
PASP mmHg	36.9 ± 11.8	43.5 ± 14.2	<0.001
MR > лека (%)	31	40	0.215
Тежка MR (%)	0	5	0.021
TR > лека (%)	26	65	<0.001
Тежка TR (%)	8	33	<0.001

4.5. Смъртност

За среден период на проследяване от 20.6 ± 9.6 (1-39) месеца са регистрирани 35 случая на смърт сред пациентите с предсърдна кардиомиопатия и един случай сред контролната група (17.5 % vs. 2 %, $p=0.011$). Причината за смъртността в повечето случаи при пациентите с ПКМ е от сърдечно-съдов произход- 21, основно вследствие на сърдечна недостатъчност. Причините за смърт сред ПКМ пациенти са представени на таблица 5. Единственият случай на смърт сред контролите е от несърдечен произход. Кривите на Kaplan-Meier с разликата в честотата на смъртността между двете групи е представена на фигура 14.

Таблица 5. Причини за смърт на пациентите с предсърдна кардиомиопатия.

Причина за смърт при ПКМ	Брой на пациентите
Сърдечно-съдова смърт	21
- Сърдечна недостатъчност	16
- Тромбоемболизъм	3
- Внезапна сърдечна смърт	2
Не-сърдечно-съдова смърт	12
- Карцином	5
- Кървене	1
- Инфекция	4
- Друга	2
Неизвестна	2



Фигура 14. Kaplan-Meier криви, демонстриращи разликата в смъртността между пациентите с ПКМ и контролната група.

4.6. Предиктори за смъртност

Мултивариационен стъпаловиден пропорционален регресионен анализ на Cox беше използван за установяването на предикторите за смъртност, като в модела бяха включени следните клинични променливи: пол, възраст, предсърдно мъждене, артериална хипертония, захарен диабет, сърдечна недостатъчност, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, карцином, коронарна артериална болест, SA или AV блок, имплантиран пейсмейкър, инсулт, индекс на телесна маса, тютюнопушене, систолно и диастолно артериално налягане и сърдечна честота (Таблица 6). Анализът показва, че следните фактори от клиничните характеристики се асоциират най-силно с настъпването на фатален изход: наличието на сърдечна недостатъчност (hazard ratio (HR) 5.2, CI 1.7 ÷ 16.3, p=0.004) и карцином (HR 3.7, CI 1.4 ÷ 9.5, p=0.007).

Таблица 6. Мултивариационен регресионен анализ на Cox на клиничните показатели.

Показател	Hazard ratio (HR)	95% Confidence interval (CI)	p-стойност
Възраст	1.03	0.98 ÷ 1.09	0.243
Женски пол	2.25	0.77 ÷ 6.61	0.140
Артериална хипертония	2.39	0.41 ÷ 13.89	0.332
Предсърдно мъждене	1.46	0.76 ÷ 3.08	0.178
Захарен диабет, тип 2	1.12	0.96 ÷ 1.39	0.216
Сърдечна недостатъчност	5.2	1.67 ÷ 16.32	0.004
Затлъстяване	0.83	0.69 ÷ 1.95	0.274
Обструктивна сънна апнея	2.98	0.99 ÷ 9.36	0.056
Карцином	3.69	1.43 ÷ 9.49	0.007
Коронарна артериална болест	1.39	0.35 ÷ 5.60	0.636
SA или AV блок	1.06	0.18 ÷ 6.37	0.952
Пейсмейкър	0.98	0.12 ÷ 8.08	0.983
Инсулт	1.02	0.78 ÷ 1.53	0.253
BMI	1.05	0.92 ÷ 1.19	0.485
Тютюнопушене	3.07	0.99 ÷ 11.39	0.060
Систолно артериално налягане	0.99	0.96 ÷ 1.02	0.533
Диастолно артериално налягане	0.97	0.93 ÷ 1.02	0.241
Сърдечна честота	1.02	0.98 ÷ 1.04	0.282

Аналогичен анализ се приложи и за следните лабораторни показатели: хемоглобин, креатинин, eGFR, CRP и NT-proBNP (Таблица 7). Сред тях NT-proBNP (HR 1.4, CI 1.2 ÷ 1.6, p<0.001) се отличи като най-добрият предиктор за смъртност.

Таблица 7. Мултивариационен регресионен анализ на Сох на лабораторните показатели.

Показател	Hazard ratio (HR)	95% Confidence interval (CI)	p-стойност
CRP	1.11	0.93 ÷ 1.35	0.239
Хемоглобин	0.98	0.95 ÷ 1.00	0.121
Креатинин	1.01	0.99 ÷ 1.02	0.745
eGRF	0.96	0.91 ÷ 1.01	0.159
NT-proBNP	1.40	1.20 ÷ 1.60	<0.001

CRP- С-реактивен протеин, eGFR- изчислена скорост на гломерулна филтрация (estimated glomerular filtration rate), NT-proBNP- N-terminal pro-B-тип натриуретичен пептид

От изследваните 34 ехокардиографски показателя следните променливи се включиха в стъпаловиден пропорционалния регресионен анализ на Сох за установяване на предикторите за смъртност: фракция на изтласкване и глобален лонгитудинален стрейн на ЛК, E/e' на медиален и латерален митрален анулус, стрейн на свободната стена на дясна камера, както и глобален стрейн на дясна камера, индексиран обем на ляво и дясно предсърдие, трите компонента на лявопредсърдния и дяснопредсърдния стрейн (резервоарен, кондуитен и контрактилен), ехографски определеното систолно налягане в пулмоналната артерия, както и наличието на повече от лека, и тежка митрална и трикуспидална регургитация (Таблица 8). Стрейнът на свободната стена на дясна камера (RVFWLS) (HR 1.20, CI 1.05 ÷ 1.37, p=0.006) и наличието на тежка трикуспидална регургитация (HR 5.4, CI 2.6 ÷ 11.3, p<0.001) се установи, че са най-силните предиктори за смъртност. Други важни предиктори за неблагоприятен изход се оказа, че са глобалният стрейн на дясна камера (RVGLS) (HR 1.1, CI 1.02 ÷ 1.39, p=0.019), резервоарният стрейн на ляво предсърдие (LASr) (HR 1.1, CI 1.01 ÷ 1.19, p=0.018) и резервоарният стрейн на дясно предсърдие (RASr) (HR 1.08, CI 1.03 ÷ 1.14, p=0.010).

Таблица 8. Мултивариационен регресионен анализ на Сох на ехокардиографските параметри.

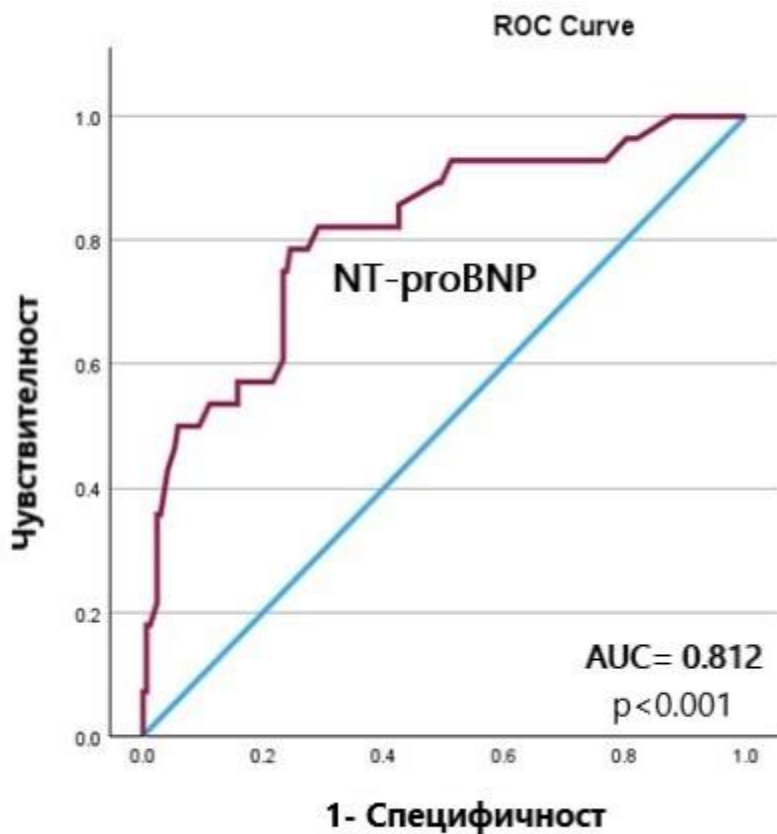
Показател	Hazard ratio (HR)	95% Confidence interval (CI)	p-стойност
LV EF	0.97	0.88 ÷ 1.06	0.485
GLS LV	1.09	0.75 ÷ 1.07	0.246
E/e' m	1.25	0.91 ÷ 2.02	0.073
E/e' l	1.35	0.98 ÷ 2.05	0.055
RVFWLS	1.20	1.05 ÷ 1.37	0.006
RVGLS	1.10	1.02 ÷ 1.39	0.019
LAVI	1.05	0.99 ÷ 1.01	0.057
LASr	1.10	1.01 ÷ 1.19	0.018
LAScd	1.04	0.91 ÷ 1.14	0.171
LASct	1.04	0.96 ÷ 1.12	0.353
RAVI	1.09	0.95 ÷ 1.05	0.880
RASr	1.08	1.03 ÷ 1.14	0.010
RAScd	1.04	1.00 ÷ 1.09	0.052
RASct	1.09	0.98 ÷ 1.20	0.106
PASP	1.02	0.98 ÷ 1.06	0.459
MR > лека	1.23	0.56 ÷ 2.70	0.613
Тежка MR	2.9	0.64 ÷ 13.37	0.167
TR > лека	1.96	0.93 ÷ 4.19	0.082
Тежка TR	5.4	2.63 ÷ 11.31	<0.001

Точността за предсказване на неблагоприятни събития на лабораторните и ехокардиографски показатели (непрекъснати променливи) е оценена чрез receiver-operating characteristic curves (ROC) и представена като площ под кривата (AUC). На таблица 9 са представени AUC стойностите на лабораторните параметри, които са статистически значими ($p < 0.05$). Като показател с най-висока предсказваща стойност се отличи NT-proBNP.

Таблица 9. Стойности на AUC с достоверна значимост сред лабораторните показатели.

Параметър	AUC	P-стойност	95% CI
Хемоглобин	0.715	0.001	0.622 ÷ 0.808
Креатинин	0.695	0.002	0.573 ÷ 0.817
eGFR	0.755	<0.001	0.655 ÷ 0.856
NT-proBNP	0.812	<0.001	0.723 ÷ 0.902

NT-proBNP коректно класифицира смъртността с площ под кривата (AUC) стойност от 0.812 ($p < 0.001$). Стойност на NT-proBNP 1200 pg/ml се изчисли, че най-добре разграничава смъртността с чувствителност от 82% и специфичност 71 % (Фигура 15).



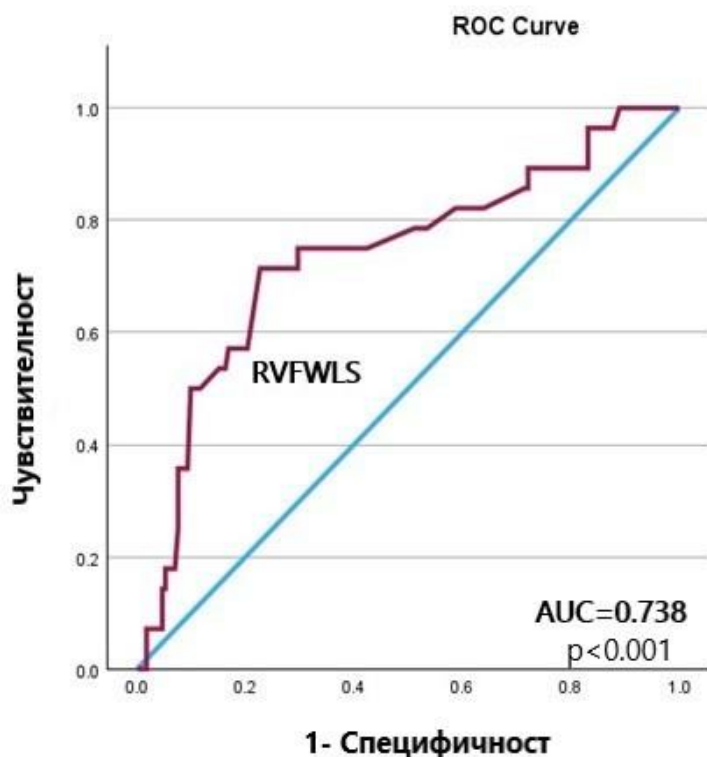
Фигура 15. Receiver operating характеристика на NT-proBNP като предиктор за смъртност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия.

На таблица 10 са представени AUC стойностите на ехокардиографските показатели, които са статистически значими ($p < 0.05$). Като показател с най-висока предсказваща стойност тук се открие лонгитудиналният стрейн на свободната стена на дясна камера (RVFWLS).

Таблица 10. Стойности на AUC с достоверна значимост сред ехокардиографските показатели.

Параметър	AUC	P-стойност	95% CI
E/e' m	0.726	<0.001	0.619 ÷ 0.834
E/e' l	0.734	<0.001	0.630 ÷ 0.837
EF LV	0.646	0.018	0.525 ÷ 0.767
GLS LV	0.660	0.003	0.554 ÷ 0.767
RVFWLS	0.738	<0.001	0.648 ÷ 0.828
RVLS	0.737	<0.001	0.629 ÷ 0.845
LASr	0.642	0.010	0.534 ÷ 0.744
LAScd	0.636	0.025	0.517 ÷ 0.754
RAVI	0.689	0.002	0.568 ÷ 0.809
RASr	0.728	<0.001	0.612 ÷ 0.844
RAScd	0.711	<0.001	0.608 ÷ 0.814
PASP	0.711	0.001	0.588 ÷ 0.833

RVFWLS най-добре класифицира смъртността с AUC стойност от 0.738 ($p < 0.001$). Стойност на RVFWLS -17 % най-добре разграничава смъртността с чувствителност 79% и специфичност 62 % (Фигура 16).



Фигура 26. Receiver operating характеристика на RVFWLS като предиктор за смъртност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия

4.7. Фенотипни групи

Йерархичният клъстерен анализ на пациентите с предсърдна кардиомиопатия идентифицира 4 групи пациенти със сходни клинични характеристики. Клиничните характеристики, лечението и ехокардиографските параметри на 4-те фенотипни групи са сравнени и са представени на Таблица 11, 12 и 11.

4.7.1. Демографски и клинични характеристики на фенотипните групи ПКМ и тяхното лечение

Клъстер 1 (n = 73, 36%) По-млади пациенти с пароксизмално ПМ и затлъстяване. Това е най-големият клъстер и включва пациентите с най-ниската средна възраст (71.1 ± 9.0 години), като 63% от тях са жени. Всички пациенти от клъстер 1 са хипертоници, 58% са със затлъстяване, а 70% са с наднормено тегло или затлъстяване. Средният BMI е $30.3 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$, като 21% от тях са диагностицирани с обструктивна сънна апнея. Това е клъстерът с най-високия процент на пароксизмално ПМ и най-ниския процент на застойна СН, в сравнение с останалите клъстери. По отношение на лечението, тази фенотипна група се характеризира с най-ниския процент на терапия с диуретици.

Клъстер 2 (n = 56, 28%) Възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност и нисък BMI. Този клъстер включва пациенти със средна възраст 76.1 ± 11.2 години, 64% от тях са жени и 70% имат застойна сърдечна недостатъчност. Това е групата с най-високия процент на карцином - 30%, и най-ниския среден BMI ($24.2 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$). Процентът на преживелите исхемичен инсулт също е висок (29%). По отношение на лечението, това е клъстерът с най-ниския процент на антикоагулантно лечение (68%) въпреки наличието на ПМ при 77% от пациентите.

Клъстер 3 (n = 34, 17%) Диабетици със сърдечна недостатъчност. Този клъстер включва пациенти със средна възраст 72.6 ± 10.0 години, 62 % от тях са жени. Всички пациенти са диабетици, 35% са със затлъстяване със среден BMI $28.4 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$. Това е клъстерът с най-високата честота на сърдечна недостатъчност (88%) и коронарна артериална болест (18%), като 26 % от тях имат карцином. Фенотипната група се характеризира с най-високите стойности на систолно артериално налягане ($136 \pm 15 \text{ mmHg}$), най-високата сърдечна честота ($82 \pm 18/\text{мин}$), и най-високите стойности на NT-proBNP ($3134.2 \pm 1670.3 \text{ pg/ml}$). В съответствие на коморбидностите и процентът на лечение с диуретици, минералкортикоидни рецепторни антагонисти (MRA), бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB), инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT2i) е най-висок сред този клъстер, както и изненадващо терапията с Дигоксин.

Клъстер 4 (n = 37, 19%) Възрастни пациенти с тахикардия- брадикардия синдром и имплантиран пейсмейкър. Този клъстер включва пациенти със средна възраст 76.2 ± 7.2 години, повечето от които са мъже (62%). Всички са с дисфункция на синусовия възел или атрио-вентрикуларен (AV) блок и 78% от тях са с имплантиран пейсмейкър. Това е групата с най-ниския процент на артериална хипертония (78%) и най-високия процент на персистиращо/перманентно ПМ (62%) и инсулт (35%). Този клъстер се характеризира с най-ниските стойности на NT-proBNP ($937.2 \pm 191.0 \text{ pg/ml}$). По отношение на лечението, това е

групата с най-ниската честота на терапия с бета-блокери, ACEi/ARB, MRA, статини и Дигоксин.

Таблица 11. Характеристики на пациентите, разпределени по клъстери.

	Клъстер 1 (n= 73) По-млади, с пароксизмално ПМ и затлъстяване	Клъстер 2 (n= 56) Възрастни пациенти със СН и нисък ВМІ	Клъстер 3 (n= 34) Диабетици със СН	Клъстер 4 (n= 37) Възрастни пациенти с имплантиран пейсмейкър	р-стой- ност (Между групите)
Възраст (години)	71.1 ± 9.0*	76.1 ± 11.2*	72.6 ± 10.0	76.2 ± 7.2*	0.27
Женски пол (%)	63**	64**	62**	38	0.45
Артериална хипертония (%)	100	93	91	78	<0.001
Захарен диабет, тип 2 (%)	10	5	100	19	<0.001
СН (%)	42	70	88	51	<0.001
Затлъстяване (%)	58	3	35	13	<0.001
Наднормено тегло и затлъстяване (%)	70	5	38	19	<0.001
Обструктивна сънна апнея (%)	21	3	8	4	0.004
Карцином (%)	10***	30***	26***	19	0.21
КАБ (%)	8	9	18 ^a	3 ^a	0.177
SA или AV блок (%)	14	0	0	100	<0.001
Пейсмейкър (%)	1	0	0	78	<0.001
Инсулт (%)	3	29	3	35	<0.001
ПМ (%)	77	77	79	84	0.837
Пароксизмално ПМ (%)	40 ^b	27	18 ^b	22 ^b	0.062
Персистиращо/перманентно ПМ (%)	37 ^d	50	61 ^d	62 ^d	0.029
ВМІ (kg/m ²)	30.3 ± 5.5	24.2 ± 3.7	28.4 ± 5.4	25.9 ± 3.4	<0.001
Тютюнопушене (%)	37	29	32	24	0.55
САН mmHg	126 ± 18 ^e	128 ± 21 ^e	136 ± 15 ^e	128 ± 17	0.091
ДАН mmHg	78 ± 11	79 ± 12	82 ± 10	78 ± 11	0.372
СЧ	72 ± 15 ^e	76 ± 13	82 ± 18 ^e	71 ± 18 ^e	0.014
CRP (mg/dl)	1.6 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.8 ± 0.6	1.4 ± 0.4	0.882
Хемоглобин (g/l)	133.8 ± 18.4	128.1 ± 18.1 ^k	126.4 ± 16.9 ^k	136.8 ± 26.1 ^k	0.066
Креатинин (mcmol/l)	90.9 ± 24.1	95.4 ± 36.1	96.3 ± 15.0	96.7 ± 32.8	0.847
eGRF (ml/min/1.73 m ²)	68.3 ± 20.5	66.1 ± 21.9	63.8 ± 20.2	70.0 ± 23.3	0.617
NT-proBNP (pg/ml)	1 503.9 ± 562.8	2 488.5 ± 759.6	3 134.2 ± 1 670.3	937.2 ± 191.0	0.428

- *Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 2 ($p=0.011$), 1 и 4 ($p=0.021$).
- ** Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 4 ($p=0.011$), 2 и 4 ($p=0.011$), и 3 и 4 ($p=0.04$)
- *** Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 2 ($p=0.003$), 1 и 3 ($p=0.04$)
- ^a Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 3 и 4 ($p=0.029$)
- ^b Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 ($p=0.019$), и 1 и 4 ($p=0.048$)
- ^d Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 ($p=0.017$), и 1 и 4 ($p=0.012$)
- ^e Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 ($p=0.013$), и 2 и 3 ($p=0.045$)
- ^g Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 ($p=0.005$), и 3 и 4 ($p=0.004$)
- ^k Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 2 и 4 ($p=0.041$), и 3 и 4 ($p=0.031$)

Таблица 12. Приемани лекарства според клъстерната група.

	Клъстер 1 (n= 73) По-млади пациенти, с пароксизмално ПМ и затлъстяване	Клъстер 2 (n= 56) Възрастни пациенти със СН и нисък BMI	Клъстер 3 (n= 34) Диабетици със СН	Клъстер 4 (n= 37) Възрастни пациенти с имплантиран пейсмейкър	р- стойност (Между групите)
Диуретици (%)	41	66	85	51	<0.001
ACEi/ARB (%)	74	52	85	51	<0.001
Бета-блокери (%)	75	88	91	59	0.002
Статин (%)	32	29	65	16	<0.001
MRA (%)	25	41	56	19	0.001
SGLT2i (%)	10	5	44	11	<0.001
Дигоксин (%)	18	13*	29*	11*	0.137
Антиаритмична терапия (%)	36**	21	17**	19	0.095
Антикоагулант (%)	71	68	76	76	0.785
Антикоагулант- DOAC (%)	60	54	56	70	0.428
Антикоагулант- Антагонист на Витамин К (%)	11	13	18	5	0.447

* Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 2 и 3 ($p=0.039$), и 3 и 4 ($p=0.038$).

** Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между клъстери 1 и 3 ($p=0.047$).

4.7.2. Ехокардиографски характеристики на фенотипните групи

Пациентите от **клъстер 1**, в сравнение с останалите клъстери, имат най-високите стойности на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера (-16.8 ± 3.6 %), и на свободната стена на дясна камера (-21.2 ± 5.5 %), и най-ниското E/e' . Те притежават също така най-малките LAVi и RAVi с най-висок пиков стрейн на ляво и дясно предсърдие (LASr 20.1 ± 10.3 % и RASr 20.4 ± 9.6 %). Тези пациенти са с преобладаваща лека трикуспидална регургитация.

Пациентите от **кълъстер 2** имат най-ниския стрейн на свободната стена на дясна камера (RVFWLS $-18.8 \pm 6.4\%$), най-големия обем на ЛП (среден LAVi- $57.6 \pm 9.0 \text{ ml/m}^2$) и най-високия процент на значителна митрална и трикуспидална регургитация (съответно 45% and 55%).

Кълъстер 3 се характеризира с най-ниските стойности на GLS на лява камера ($-14.9 \pm 4.3 \%$), най-високото съотношение E/e' на медиалния и латералния митрален анулус (16.4 ± 5.2 и 13.6 ± 3.8) и най-високото ехокардиографски оценено систолно налягане в белодробната артерия (sPAP $41.9 \pm 11.1 \text{ mmHg}$).

Пациентите от **кълъстер 4** имат най-голямото дясно предсърдие със среден RAVi $40.2 \pm 14.9 \text{ ml/m}^2$ с най-нисък пиков стрейн на дясно предсърдие $16.5 \pm 7.6\%$, най-ниска честота на повече от лека митрална регургитация (30%) и висока честота на повече от лека трикуспидална регургитация (54%).

Таблица 13. Ехокардиографски характеристики на отделните кълъстери.

	Кълъстер 1 (n= 73) По-млади, с пароксизмал но ПМ и наднормено тегло	Кълъстер 2 (n= 56) Възрастни пациенти със СН и нисък BMI	Кълъстер 3 (n= 34) Диабетици със СН	Кълъстер 4 (n= 37) Възрастни пациенти с пейсмейкър	р- стойност (Между групите)
LV EF (%)	56.8 ± 4.7	55.8 ± 4.6	55.5 ± 4.8	55.6 ± 6.2	0.471
GLS LV (%)	$-16.8 \pm 3.6^*$	-15.8 ± 4.0	$-14.9 \pm 4.3^*$	-15.8 ± 3.8	0.110
E/e' m	13.4 ± 4.4	14.3 ± 5.1	16.4 ± 5.2	14.0 ± 4.9	0.031
E/e' l	10.8 ± 3.4	11.3 ± 3.8	13.6 ± 3.8	11.1 ± 3.8	0.003
RVFWLS (%)	$-21.2 \pm 5.5^{**}$	$-18.8 \pm 6.4^{**}$	-20.1 ± 5.4	-19.7 ± 5.8	0.154
RVGLS (%)	-17.5 ± 5.9	-16.4 ± 5.1	-17.4 ± 4.5	-15.7 ± 7.6	0.386
LAVI ml/m ²	52.5 ± 4.5	57.6 ± 9.0	53.9 ± 6.2	55.3 ± 8.9	0.363
LASr (%)	20.1 ± 10.3	15.8 ± 8.4	15.0 ± 9.7	15.0 ± 7.1	0.007
LAScd (%)	-13.4 ± 5.7	-10.6 ± 5.9	-10.8 ± 5.1	-10.9 ± 3.8	0.011
LASct (%)	-6.6 ± 6.1	-4.7 ± 4.6	-4.1 ± 5.3	-4.1 ± 4.9	0.038
RAVi ml/m ²	34.8 ± 16.9	35.3 ± 16.9	35.8 ± 12.2	40.2 ± 14.9	0.532
RASr (%)	20.4 ± 9.6	18.3 ± 10.6	18.8 ± 10.1	16.5 ± 7.6	0.428
RAScd (%)	-13.7 ± 7.4	-12.2 ± 6.5	-11.0 ± 9.3	-12.4 ± 4.3	0.486
RASct (%)	-5.3 ± 5.4	-6.3 ± 5.2	-5.6 ± 5.5	-4.0 ± 4.2	0.426
PASP mmHg	39.5 ± 14.4	40.9 ± 13.3	41.9 ± 11.1	38.4 ± 13.5	0.672
MR > лека (%)	32	45	35	30	0.382
MR > умерена (%)	2	4	0	3	0.767
TR > лека (%)	33 ^{***}	55 ^{***}	50	54 ^{***}	0.056
TR > умерена (%)	16	24	23	19	0.750

* Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между кълъстери 1 и 3 ($p=0.018$)

** Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между кълъстери 1 и 2 ($p=0.024$)

*** Средната разлика е сигнификантна при ниво 0.05 между кълъстери 1 и 2 ($p=0.019$), и кълъстери 1 и 4 ($p=0.035$)

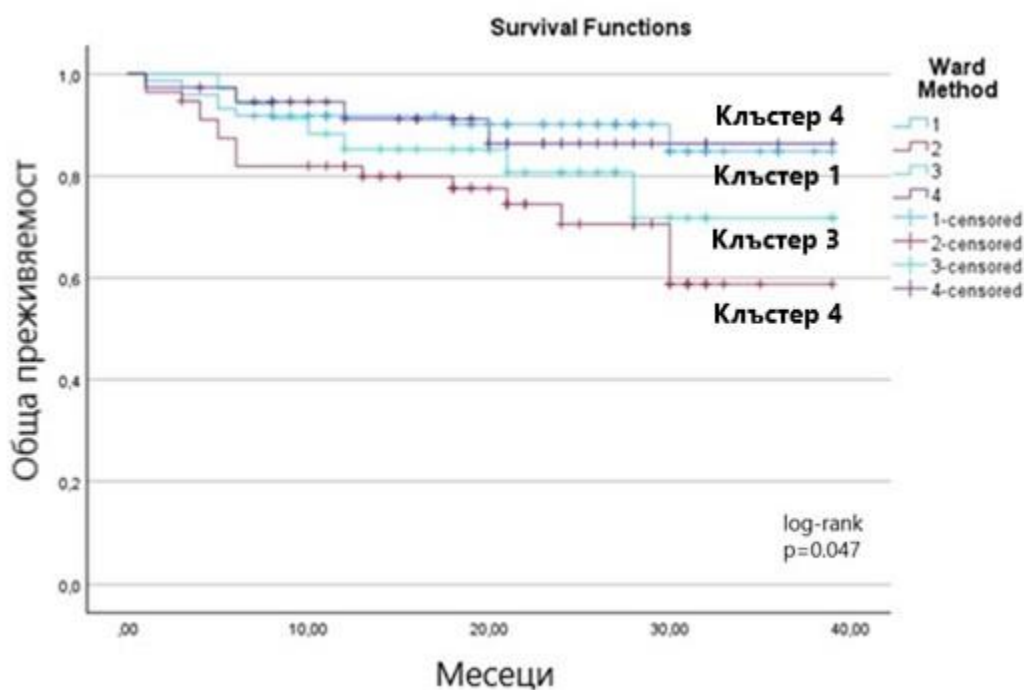
Схематично клъстерите са представени на фигура 17.



Фигура 17. Фенотипни групи на предсърдната кардиомиопатия.

4.7.3. Фенотипни групи и смъртност

За среден период на проследяване от 20.6 ± 9.6 (1-39) месеца са регистрирани 35 смъртни случая сред пациентите с предсърдна кардиомиопатия. Клъстер 2 демонстрира най-високата честота на смъртност 28.6 % (16 случая), следван от клъстер 3 с честота на смъртност 20.6% (7 случая). Клъстери 1 и 4 имат значително по-ниска честота на смъртност – съответно 11% и 10.8%. Kaplan–Meier кривите с разликата в честотата на смъртността между отделните групи са представени на фигура 18.



Фигура 18. Kaplan–Meier криви, демонстриращи различната честота на смъртност между клъстерите от 1 до 4 (log-rank тест $p=0.047$).

V. Обсъждане

В дисертационния труд изследвахме клиничните и ехокардиографски характеристики на кохорта от пациенти с напреднала предсърдна кардиомиопатия и оценихме ефекта на изследваните показатели върху прогнозата. Нашите основни 4 извода от анализа са следните: 1. Най-честите коморбидности при пациентите с ПКМ са артериална хипертония, предсърдно мъждене, застойна сърдечна недостатъчност, затлъстяване и захарен диабет. 2. Пациентите с ПКМ имат относително високи нива на NT-proBNP и се лекуват основно с бета-блокери, ACE инхибитори/ ARB, антикоагуланти и диуретици. 3. ПКМ се характеризира с неблагоприятни промени в ехокардиографските параметри, като пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене имат по-напреднали структурни и функционални промени в десните сърдечни кухини. 4. ПКМ е клинична диагноза с висока смъртност, като са налице ясни клинични, лабораторни и ехокардиографски характеристики, които се асоциират с неблагоприятен изход.

5.1. Най-чести коморбидности при пациентите с предсърдна кардиомиопатия

Установените от нас най-чести коморбидности при пациентите с ПКМ са в съответствие с публикуваните литературни данни, че често срещаните заболявания като застойна сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене, артериална хипертония, захарен диабет и други състояния като напреднала възраст, затлъстяване, обструктивна сънна апнея са доказани етиологични фактори за предсърдното ремоделиране- основният отличителен белег на предсърдната кардиомиопатия. Предсърдното ремоделиране се дефинира като персистиращи промени в структурата и функцията на ляво предсърдие, най-често в резултат на появата на предсърдни тахиаритмии като предсърдно мъждене или трептене или вследствие на тензионното или обемно обременяване, предизвикано от застойната сърдечна недостатъчност или други болести с натрупване на фиброза. Предсърдното ремоделиране се базира на три основни патофизиологични стълба: структурно, електрическо и функционално ремоделиране. Предсърдното структурно ремоделиране се характеризира с повишена интерстициална фиброза и нарушени адаптивни структурни промени в резултат на възпаление, тензионно или обемно обременяване, водещи до дилатация на предсърдията. Пролиферацията на фибробласти и последващата обилна продукция на екстрацелуларен матрикс предразполага към започване и поддържане на електрически нарушения като анизотропия и образуване на ри-ентри. Ангиотензин II и трансформиращия растежен фактор бета-1 са основни стимули за продукцията на колаген и ключови регулатори на фиброзата. Ангиотензин II и алдостерон участват в инициацията на възпалението и оксидативния стрес. Изследвания от последните години показват, че възпалението и увеличената продукция на реактивни кислородни частици играят основна роля за предсърдното ремоделиране. Дори лекото системно възпаление се асоциира с повишен сърдечно-съдов риск, като това проинфламаторно състояние се установява при много патологии като артериална хипертония, СН, коронарна артериална болест, затлъстяване и захарен диабет.

5.2. Стойности на NT-proBNP и лечение на пациентите с предсърдна кардиомиопатия

Втората важна находка в нашето изследване е наличието на високи стойности на NT-proBNP при пациентите с предсърдна кардиомиопатия. NT-proBNP е маркер за обемно обременяване и миокардна увреда. Този параметър демонстрират силна корелация с ехокардиографските параметри за ЛП ремоделиране и дисфункция, и се асоциират със степента на обременяване с ПМ. Установена е обратнопропорционална връзка между високите нива на NT-proBNP и ниските резервоарен и контрактилен стрейн на ЛП, предполагайки, че левопредсърдната миопатия се асоциира с персистираща застой.

Повишените нива на NT-proBNP са важен диагностичен биомаркер на декомпесиралата СН. NT-proBNP се повлиява съществено от наличието на предсърдно мъждене, което прави трудна за разграничаване първопричината за повишен NT-proBNP- сърдечната недостатъчност или предсърдното мъждене. Наскоро публикувано изследване сравнява плазмените нива на NT-proBNP при пациентите със СН в ПМ спрямо СН в синусов ритъм и установява, че изходните серумни концентрации на NT-proBNP при пациентите, които са с ПМ са по-високи от тези на пациентите в синусов ритъм, независимо от това дали последните са имали ПМ в анамнезата си или не. Същото изследване демонстрира, че новият биомаркер за СН- growth differentiation factor-15 (GDF-15) не се влияе от наличието на ПМ и може да диагностицира СН, въпреки съпътстващото ПМ.

По отношение на лечението на пациентите с ПКМ установихме, че повечето се лекуват с бета-блокери, антикоагуланти, диуретици и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB). Препоръчаните стратегии за фармакологична терапия на ПКМ се основават на превенцията на инсулт и контрола на сърдечния ритъм или честота. Много изследвания демонстрират, че най-ефективното лечение са стратегиите за контрол на ритъма и особено катетърната аблация на ПМ. За съжаление, пациентите от нашето изследване са с напреднала ПКМ и значителна предсърдна фиброза, повечето от тях с дълготрайно ПМ и не са добри кандидати за терапия за контрол на ритъма. Само малка група от тях (по-млади, със затлъстяване и пароксизмално предсърдно мъждене) са на антиаритмични медикаменти, и само няколко пациента са след катетърна аблация. Антикоагулацията е основното лечение на ПКМ вследствие на високия риск за инсулт сред тази популация. Високият процент на диуретична терапия в нашето изследване може да се обясни с високата честота на СН.

Имайки предвид важната роля на ангиотензин II, алдостерон и възпалението в патогенезата на предсърдната кардиомиопатия, терапията с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторни блокери (ARB) показва обещаващи резултати за намаляване на честотата на предсърдното мъждене при пациентите със сърдечно-съдови заболявания. Освен това терапията с ACE инхибитори и ARB блокери има позитивни резултати в съчетание със спиронолактон и статини. В този смисъл 66% от нашите пациенти са на лечение с ACEi/ARB блокери и 34% с минералрецепторни антагонисти и статини.

Няколко скорошни изследвания, фокусирани върху плейотропния, кардио-васкуларен протективен ефект на инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер-2 (SGLT2i) показват много обнадеждаващи резултати върху предсърдното ремоделиране. Изследване, направено от Shao и екип демонстрира, че Емпаглифлозин- SGLT2i, може да предотврати предсърдното структурно и електрическо ремоделиране и да подобри митохондриалния метаболизъм при плъхове с диабет. Същите автори подчертават, че Емпаглифлозин, не само подобрява свързаните с диабета структурни промени (предсърдна интерстициална фиброза и хипертрофия на предсърдните миоцити), но упражнява и антиинфламаторни ефекти (намалявайки С-реактивния протеин) и затруднява индуцирането на ПМ по време на електрофизиологично изследване. Поради финансови съображения (не се реимбурсират от Здравната каса на България за лечението на СН със запазена фракция до 02.2023 г) само малка група от нашите пациенти са лекувани със SGLT2i, основно диабетиците.

5.3. Ехокардиографски параметри на пациентите с предсърдна кардиомиопатия

Нашето изследване включва прецизна ехокардиографска оценка на пациентите с ПКМ, като са изследвани 34 параметъра. Използвахме също модерни ехокардиографски методи-двуразмерен стрейн на ляво и дясно предсърдие, както и на лява и дясна камера.

Най-често изследваните ехокардиографски показатели при ПКМ са размерът и обемът на ляво предсърдие. Средният индексирани обем на ляво предсърдие при пациентите с предсърдна кардиомиопатия в нашето изследване е $54.7 \pm 8.5 \text{ ml/m}^2$, т.е. силно уголемено ляво предсърдие, което е и основният ни включващ критерий. Въпреки, че структурните и функционалните промени в предсърдията започват много преди дилатацията им, в изследването избрахме да включим само пациенти със силно дилатирани предсърдия. Тъй като липсва консенсус относно методите за доказване на ранните промени в предсърдията, сметохме че включването на пациенти със сигурни структурни и съответно функционални изменения, ще премахне евентуално проблемите около диагностицирането на предсърдната кардиомиопатия. Избирайки за водещ включващ критерий “силно дилатирано ляво предсърдие” ($LAVi >48 \text{ ml/m}^2$), предположихме, че така ще избегнем проблемите с различните етапи на структурни и функционални изменения на предсърдията. За разлика от предсърдната кардиомиопатия (болестно специфични анатомични/хистологични промени), предсърдната дисфункция/недостатъчност се определя като функционалните последици от всяко предсърдно състояние, включващо, но неограничено само до първично предсърдно засягане.

Като основен включващ критерий избрахме силно дилатираното ляво предсърдие, поради наличието на повече знания за ляво, отколкото за дясно предсърдие. В много литературни източници под предсърдна кардиомиопатия се имат предвид точно структурните и функционални изменения в ляво предсърдие. Критериите за различните степени на дилатация на дясно предсърдие не са ясно дефинирани. Изолираното силно дилатирано

дясно предсърдие се среща изключително рядко. При предсърдна кардиомиопатия обикновено първо дилатира ляво предсърдие и едва впоследствие и в по-напредналите стадии дилатира и дясно предсърдие. Нашите пациенти са и със различна степен на дилатация на дясно предсърдие- среден индексирания обем на дясно предсърдие 36.0 ± 15.9 ml/m². R. Lang и сътрудници докладват нормални стойности за индексирания обем на дясно предсърдие 21 ml/m² при жени и 25 ml/m² при мъже. В друго изследване от 2018 г. се посочват нормални стойности за индексирания обем на дясно предсърдие, определени по модифицирания метод на дисковете, от 18.2 ± 5.4 mL/m² при жени и 21.6 ± 5.6 mL/m² при мъже. Горната граница на нормата е 27 ml/m² при жени и 31 ml/m² при мъже.

При рестриктивната кардиомиопатия също са налице силно дилатирани предсърдия и запазена систолна функция на лява камера. Въпреки това, в повечето случаи на рестриктивна кардиомиопатия първично се засяга миокардът, обикновено от натрупване на специфично вещество/протеин със специфична етиология като сърдечна амилоидоза, хемокроматоза, саркоидоза и др., които са изключващи критерии в нашето изследване. Възможно е включването на единични недиагностицирани случаи на рестриктивна кардиомиопатия в ранен етап, въпреки че това е малко вероятно, тъй като при рестриктивната кардиомиопатия е налице хипертрофия на стените на лява и дясна камера, което е значително при амилоидоза. По тази причина сме приели за изключващ критерий дебелина на междукамерния септум и задна стена на лява камера над 13 мм. Възможно е т.нар. в миналото идиопатична рестриктивна кардиомиопатия да представлява именно предсърдна кардиомиопатия

В изследването включихме и нови ехокардиографски параметри, като стрейн на ляво и дясно предсърдие, които дават информация и за функционалните изменения в предсърдията. Пациентите с ПКМ от нашата кохорта са със значително редуцирани компоненти на левопредсърдния и дяснопредсърдния стрейн, като средният пиков стрейн на ЛП е $17.1 \pm 9.4\%$. Установено е, че ниският резервоарен стрейн на ЛП предсказва рецидиви на ПМ, особено след изолация на пулмоналните вени, както и инсулт и други емболични инциденти, сърдечна недостатъчност и фатален изход. Стойност на пиковия стрейн на ЛП $\leq 17\%$ в различни изследвания има най-добра предсказваща роля за повторен епизод на ПМ след аблация, и поява на ПМ след хирургично аортно клапно протезиране. Според Експертен консенсусен документ на EACVI от 2022 г. стойност на пиковия стрейн $< 18\%$ предсказва повишени налягания на пълнене при пациентите със СН със запазена фракция на изтласкване, заедно с $E/e' > 14$, LAVI > 34 ml/m² и скорост на джета на трикуспидална регургитация > 2.8 m/s. Една част от нашите пациенти са с E/e' над 14, особено тези със СН, голяма част са с поне лека трикуспидална регургитация, като средното ехокардиографски определено систолно налягане в пулмонална артерия е 40.1 ± 13.4 mmHg, т.е. имат лека-умерена пулмонална хипертония. Геометрията и функцията на десните кухини при пациентите с ПКМ са изследвани досега само при тези с атриална функционална трикуспидална регургитация.

При разделянето на пациентите с ПКМ на две групи- в синусов ритъм в момента на изследването и в предсърдно мъждене, получаваме, че почти всички ехокардиографски показатели са значително по-влошени при пациентите с предсърдно мъждене,

включително фракцията на изтласкване и глобалния лонгитудинален стрейн на лява камера. Доказано е, че измерването на GLS на лява камера е възпроизводимо дори при предсърдно мъждене, особено използвайки метода на „индексния комплекс“ (133, 236). Установено е, че параметрите на ЛК систолна и диастолна функция, както и GLS са значително влошени при ПМ в сравнение със синусов ритъм, като тези изменения са независими от възрастта, пола, сърдечната честота, ФИ на ЛК и ЛК маса. Тази находка предполага, че степента на миокардна дисфункция е по-голяма при ПМ и показва, че вариращото пълнене на ЛК по време на ПМ води до субклинични промени в ЛК контрактилитет и повишени налягания на пълнене.

Нашата находка на влошена функция на ляво предсърдие и лява камера се потвърждава и от друго изследване, което описва ремоделирането на ЛП и ЛК чрез speckle tracking ехокардиография при различните подвидове ПМ. Авторите установяват, че в сравнение със синусов ритъм, пароксизмалното, и персистиращото ПМ се асоциират с по-големи обеми на ЛП и ЛК, както и с нарушена ЛП и ЛК функция. Пациентите с персистиращото ПМ имат по-големи обеми на ЛП и по-влошена функция на ЛП и ЛК в сравнение с пароксизмално мъждене, като нарушенията на ЛП и ЛК функция настъпват преди дилатацията на ЛП, и ЛП функция се компрометира значително с уголемяването на ЛП. LASr е значително по-нисък при персистиращо в сравнение с пароксизмално ПМ (19% [14-28] vs. 28% [21-33], $P < 0.05$), както и абсолютните стойности на GLS ($-14.1 \pm 3.5\%$ vs. -16.9 ± 3.3 , $P < 0.05$).

По отношение на промените в десните кухини при перманентно предсърдно мъждене, нашите резултати са в съответствие с находките от изследването на Y. Reddy, B. Borlaug и колеги. Те установяват, че пациентите с перманентно предсърдно мъждене се характеризират с повече белодробен застой, по-тежко белодробно съдово засягане и по-нисък сърдечен дебит. С нарастване на продължителността на предсърдното мъждене обемът на ляво предсърдие се увеличава, докато комплайнсът и резервоарният стрейн на ляво предсърдие намаляват и функцията на дясна камера се влошава. Наличието на перманентно предсърдно мъждене се характеризира със специфична патофизиология, изразяваща се в по-голям тотален обем на сърцето, дължащ се на дилатацията на предсърдията, и водещ до повишени налягания на пълнене чрез засилена перикардна рестрикция. Други изследвания също потвърждават, че дълготрайното предсърдно мъждене се свързва с по-тежко ремоделиране на белодробните съдове, дяснокамерна дисфункция, по-голяма честота на атриална митрална и трикуспидална регургитация вследствие на дилатацията на митралния и трикуспидалния анулус, водещи до намаляване на функционалния капацитет и лоша прогноза.

5.4. Прогноза и предиктори за неблагоприятен изход при предсърдната кардиомиопатия

Неблагоприятната прогноза на напредналата предсърдна кардиомиопатия, която ние установяваме, се потвърждава в едно голямо изследване на Masuda и сътрудници. Те демонстрират честота на първичната крайна цел от 7.1% за период на проследяване от 5

години. Изследователите дефинират първичната крайна цел като смърт, сърдечна недостатъчност или инсулт, като тя се наблюдава по-често при групата с екстензивна фиброза на ляво предсърдие (19.1%), която е много сходна с нашата кохорта пациенти. Авторите на същото изследване установяват, че други независими предиктори на първичната крайна цел са съпътстващите захарен диабет, анамнеза за сърдечна недостатъчност, ниска скорост на гломерулна филтрация, голям диаметър на ляво предсърдие и рецидив на предсърдно мъждене.

По отношение на предикторите за неблагоприятен изход, повечето изследвания при литературната справка се оказва, че са провеждани при пациентите с ПМ и само няколко - при ПКМ. Предсърдното мъждене е най-важният етиологичен фактор на ПКМ и затова резултатите от изследванията на ПМ екстраполирахме върху пациентите с ПКМ. В нашето изследване демонстрирахме, че най-силните предиктори за неблагоприятен изход са наличието на сърдечна недостатъчност, карцином, стойности на NT-proBNP > 1200 pg/ml, RVFWLS < 17% и тежка трикуспидална регургитация. Високият процент на пациенти със сърдечна недостатъчност в нашата кохорта потвърждава ключовата роля на това съпътстващо заболяване като водеща причина за смърт при пациентите с ПМ, дори по-важна от исхемичния инсулт. Установено е, че карциномът е друг важен рисков фактор за смърт в популацията с ПМ.

NT-proBNP е важен диагностичен и прогностичен маркер. Установено е, че стойност > 1000 pg/ml предсказва повишен риск от смърт и хоспитализации при пациентите с хронична стабилна СН с редуцирана фракция на изтласкване на лява камера. В нашето изследване получаваме, че най-добра предсказваща стойност има NT-proBNP > 1200 pg/ml (AUC=0.812).

Въпреки че прогностичната роля на стрейна на дясна камера при предсърдна кардиомиопатия не е изследвана все още, е известно, че стрейнът на дясна камера е важен предиктор за смърт при сърдечна недостатъчност, пулмонална хипертония и клапни заболявания. При пулмонална артериална хипертония изследванията показват, че стойност на стрейна на свободната стена на дясна камера (RVFWLS) \geq -19% е независим предиктор за смъртност. При СН с редуцирана систолна функция на лява камера в различни проучвания cut-off стойности на RVFWLS > -14.8%, -15.3% и -16% се доказва, че предсказват неблагоприятни събития. В нашето изследване установихме, че стойност на RVFWLS > -17% разграничава най-добре средносрочната смъртност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия с чувствителност 70% и специфичност 63%. По отношение на прогностичното значение на трикуспидалната регургитация е доказано, че тежката трикуспидална регургитация се свързва с ниска преживяемост при пациентите с ПМ.

Други важни предиктори за неблагоприятен изход, които ние установихме в мултивариационния анализ, са глобалният стрейн на дясна камера (RVGLS), резервоарният стрейн на ляво предсърдие (LASr) и резервоарният стрейн на дясно предсърдие (RASr). Интересна е находката, че предсказващата стойност на стрейна на дясна камера превъзхожда тази на лява камера, като глобалният лонгитудинален стрейн на лява камера в нашия модел е с hazard ratio 1.09, но не достига статистическа значимост. Според едно изследване стрейнът на дясна камера се оказва по-добър предиктор за смъртност след транскатетърна аортна клапна имплантация в сравнение с този на лява камера.

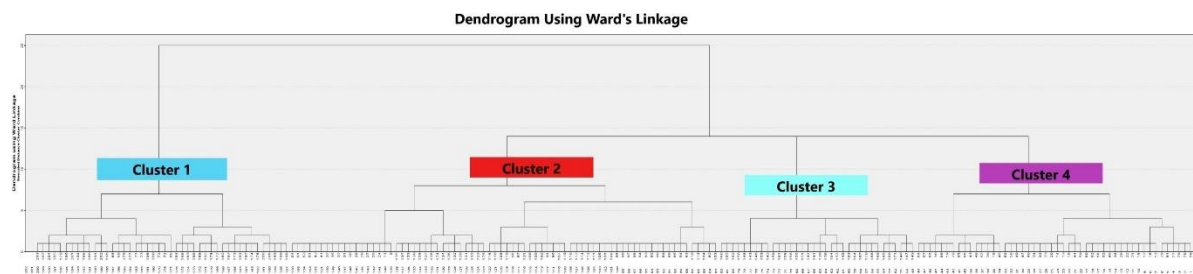
Предсказващата роля на резервоарния стрейн на ляво предсърдие по отношение на общата и сърдечно-съдовата смъртност е установена при пациенти с диастолна дисфункция (44), след остър коронарен синдром, както и сред общата популация. Стрейнът на дясно предсърдие е обект на интензивен научен интерес в последно време, като предсказващата му стойност все още не е установена.

5.5. Клъстерен анализ на пациентите с предсърдна кардиомиопатия

По наши знания, изследването ни е първият опит за клъстерен анализ на хетерогенната популация от пациенти с предсърдна кардиомиопатия. Във всички предишни изследвания е правен клъстерен анализ на пациентите с предсърдно мъждене.

За клъстерния анализ предварително подбрахме следните 10 клинични променливи: артериална хипертония, захарен диабет, сърдечна недостатъчност, затлъстяване, обструктивна сънна апнея, карцином, коронарна артериална болест, SA или AV блок, имплантиран пейсмейкър и исхемичен инсулт. Следните демографски и клинични параметри не бяха включени в клъстерния анализ: пол, възраст, предсърдно мъждене. Изключихме тези променливи, тъй като сметохме, че използването им би довело до получаването на прекалено голям брой групи, което не би било от полза за клиничните цели. Съпътстващите лекарства също не бяха включени в анализа, за да се избегне пристрастието при анализа според индикацията им.

В предишните изследвания с клъстерен анализ на пациентите с предсърдно мъждене е използван модел от 3 или 4 клъстера. Нашата цел беше да получим клъстери, които са хомогенни, като изпробвахме модели с 3 и 4 клъстера. 4-клъстерният модел оформи пациентски групи с по-ясни отличителни черти в сравнение с три-клъстерния модел. Затова избрахме 4- клъстерен модел в нашето изследване (Фигура 19).



Фигура 19. Дендрограма, генерирана чрез йерархичен клъстерен анализ, и демонстрираща 4 основни клъстера. Дендрограмата отразява относителната степен на сходство между отделните групи.

5.6. Анализ на четирите фенотипни групи на предсърдна кардиомиопатия

Четирите клъстера на предсърдната кардиомиопатия демонстрират специфични клинични характеристики. Клъстер 1 е съставен от най-младите пациенти с наднормено тегло и затлъстяване и има най-ниската честота на смъртност. Тази фенотипна група се характеризира с най-високата честота на пароксизмално предсърдно мъждене, в сравнение с останалите клъстери. По-ниската честота на смъртност при пациентите с пароксизмално ПМ спрямо перманентното ПМ е докладвана в *post hoc* анализ на проучването ENGAGE AF-TIMI 48. Този клъстер се характеризира също така с голям процент на пациенти със затлъстяване. По отношение на затлъстяването, анализ демонстрира U-образна асоциация между телесното тегло и смъртността при пациентите с предсърдно мъждене .

Клъстер 2 включва основно жени със сърдечна недостатъчност и висока честота на карцином. Пациентите в тази група са с най-високата смъртност. Известно е, че карциномът в важен рисков фактор за смъртност при пациентите с ПМ. Високият процент на пациенти с нисък BMI в този клъстер е в съответствие с предишни изследвания, които демонстрират U-образна зависимост между телесното тегло и смъртността при пациентите с ПМ. Високата честота на пациенти със сърдечна недостатъчност в тази група (88%) още веднъж потвърждава ключовата роля на тази коморбидност за смъртността при пациентите с ПМ. Този клъстер демонстрира най-ниските стойности на стрейна на дясна камера. Нашето изследване установява важната прогностична роля на дяснокамерния стрейн при предсърдната кардиомиопатия, която е доказана при много други заболявания. Това е също така клъстерът с най-висок процент на значителна трикуспидална регургитация, като в предишни изследвания е установена връзката ѝ с неблагоприятната прогноза при пациентите с ПМ.

Клъстер 3 се състои от пациенти със захарен диабет и висок процент на сърдечна недостатъчност и висок BMI. Това е клъстерът с най-високата честота на коронарна артериална болест, относително висока честота на карцином и висок процент на дълготрайно ПМ. Тази група демонстрира втората най-висока смъртност. Това е в съответствие с доказаната хипотеза, че персистиращите форми на ПМ се асоциират с по-неблагоприятна прогноза. Този клъстер се характеризира с най-ниските стойности на глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) на лява камера. Няколко изследвания демонстрират важността на GLS като надежден индикатор за прогнозата при пациентите с остра и хронична сърдечна недостатъчност, след миокарден инфаркт и при исхемична кардиомиопатия. GLS на лява камера е основният ехокардиографски предиктор за сърдечно-съдови събития при пациентите с ПМ. Това е също така групата с най-високото E/e' съотношение, а е известно, че E/e' е силен предсказващ фактор за смърт при пациентите с неклапно предсърдно мъждене и запазена систолна функция на лява камера.

Клъстер 4 включва най-възрастните пациенти, основно мъже с тахикардия-брадикардия синдром и имплантиран постоянен електрокардиостимулатор вследствие на дисфункция на синусовия възел или AV блок. Това е клъстерът с най-високата честота на исхемичен инсулт и персистиращо/перманентно ПМ. Ниският процент на затлъстяване при тази група може да е в резултат на наличната саркопения с напредване на възрастта. Изненадващо, и за разлика от предишните клъстерни анализи, тази група демонстрира относително ниска смъртност.

5.7. Изводи от клъстерния анализ

В нашето изследване приложихме клъстерен анализ при кохорта от пациенти с напреднала предсърдна кардиомиопатия в опит да сформираме отличителни и информативни клинични фенотипа, като 4 са основните ни находки. Първо, клъстерният анализ идентифицира 4 клинично релевантни и разпознаваеми фенотипа. Второ, лечението между отделните клъстери варира и е според основните придружаващи заболявания, освен общите за всички клъстери антикоагулантно лечение, контрол на ритъма или честотата. Трето, ехокардиографските параметри варират между отделните клъстери. И последно, различните клъстери се отличават с различна честота на сърдечно-съдова смъртност.

5.8. Сравнение с клъстерните анализи на други автори

Нашият анализ се различава съществено от предишните изследвания, които анализират клиничните фенотипи при пациентите с предсърдно мъждене. Първото изследване е базирано на многоцентров регистър в САЩ- Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) и идентифицира 4 специфични, клинично релевантни фенотипа. Подобно на тях, ние също идентифицираме група с тахи-бради синдром и висока честота на имплантиран пейсмейкър. Подобен клъстерен анализ е направен и в Япония и включва пациенти от регистър за предсърдно мъждене (KiCS-AF) и включва 3 клъстерни фенотипа. Клиничните характеристики на изследваната популация са доста различни от нашите. Японската кохорта включва относително млади пациенти с ниска честота на артериална хипертония. Известно е, че хипертонията е един от основните етиологични фактори на предсърдната кардиомиопатия.

Наскоро бяха публикувани резултатите от други два големи клъстерни анализа на пациенти с предсърдно мъждене. Фенотипните групи, дефинирани в нашето изследване, съответстват в най-голяма степен на клъстерите от анализа на Италианския регистър- START. Подобно на тях, ние също демонстрираме най-висока честота на смъртност в клъстера с възрастни жени (клъстер 4 в тяхното изследване), следван от клъстера с диабетици (клъстер 3).

Разликите в идентифицираните клъстери в различните анализи подчертават хетерогенността, която се наблюдава сред пациентите с предсърдно мъждене, както и регионалните разлики между регистрите. В повечето клъстерни анализи на пациентите с

ПМ карциномът не е включен при сформирването на фенотипните групи (с изключение на едно изследване). Това е важна точка, тъй като ние вярваме, че включването на карцинома в анализа, би дефинирало специфична подгрупа от пациенти с ПМ със специфични характеристики. Единствените ехокардиографски показатели, които са изследвани в предишните клъстерни анализи, са фракцията на изтласкване на лява камера и размера на ляво предсърдие. В нашето изследване, за разлика от предхождащите го, включваме подробен анализ на ехокардиографските параметри и ги сравняваме между отделните клъстери.

5.9. Ограничения

Нашето изследване има няколко ограничения и резултатите ни следва да се интерпретират с внимание. Първо и най-основно е малкият брой изследвани пациенти. Второ, пациентите в изследването са с напреднала форма на предсърдна кардиомиопатия и включени при хоспитализация, което означава, че те са предимно с напреднала възраст и с много съпътстващи заболявания. Така, нашите резултати може да не са валидни при по-млади и по-здрави амбулаторни пациенти с начални форми на предсърдна кардиомиопатия. Трето, използването на различни клъстерни методи може да генерира различни фенотипни групи и съответно различни резултати. Не е наличен научен консенсус относно методите на клъстерен анализ и свързване. Броят на клъстерите ($n=4$) в нашето изследване е преценен от изследователя. При включването на повече клъстери може да се формират различни групи с произтичащия риск при това да се загуби валидността на нашите находки. Четвърто, заключенията ни са валидни само за Българската популация. Необходими са още изследвания, които да анализират и обогатят знанията за хетерогенността на предсърдната кардиомиопатия.

5.10. Заключение

Предсърдна кардиомиопатия със силно дилатирано ляво предсърдие включва пациенти с разнородни демографски и клинични характеристики, както и придружаващи заболявания. Обособяването на фенотипни групи със сходни клинични характеристики е важно за ефективното лечение на тези пациенти, за прогнозата им, както и за превенцията на предсърдната кардиомиопатия. Оформянето на отделни клинични фенотипи на предсърдна кардиомиопатия е предизвикателство, тъй като съществува припокриване на клиничните характеристики на пациентите с дилатирано ляво предсърдие. Необходима е комбинация от клинични показатели, придружаващи заболявания, биомаркери и образни методи, които да подобрят стратификацията на пациентите. „Омикс“ (“Omics”), изкуственият интелект и machine learning вероятно ще имат важна роля в бъдеще за подобряване на знанията за патофизиологията на заболяването, за по-добрата стратификация на пациентите и оптимизиране на терапията. Опитът за фенотипизиране на тази разнородна група пациенти е първа стъпка от така наречената персонализирана медицина и има ключово значение за превенцията, както и за по-доброто лечение на това заболяване.

VI. Изводи

1. При пациентите с предсърдна кардиомиопатия се установява, че най-честите съпътстващи заболявания са артериална хипертония, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, затлъстяване и захарен диабет.
2. Пациентите с предсърдна кардиомиопатия имат относително високи нива на NT-proBNP и се лекуват основно с бета-блокери, антикоагуланти, диуретици и ACE инхибитори/ ARB.
3. Тези пациенти се характеризират с неблагоприятни ехокардиографски параметри и висока смъртност, като пациентите с дълготрайно предсърдно мъждене имат по-напреднали структурни и функционални промени в десните сърдечни кухини.
4. Наличието на сърдечна недостатъчност, карцином, тежка трикуспидална регургитация, високи стойности на NT-proBNP и редуциран RVFWLS се асоциират с неблагоприятна прогноза. Предлагат се cut-off стойност на NT-proBNP над 1200 pg/ml за предсказване на смъртност с чувствителност от 82% и специфичност 71 %, AUC 0.812.
5. При пациентите с напреднала предсърдна кардиомиопатия се идентифицират четири фенотипни групи, които се характеризират с различни клинични и ехокардиографски характеристики и прогноза. Опитът за фенотипизиране на тази разнородна група пациенти е първа стъпка от персонализирана медицина и би имал значение за индивидуализирания подход, както и за превенцията.
6. Клъстерът с най-млади пациенти със затлъстяване и пароксизмално предсърдно мъждене демонстрира най-ниска смъртност.
7. Фенотипната група, съставена основно от възрастни жени със сърдечна недостатъчност с нисък BMI, е с най-висока смъртност.
8. Клъстерът от пациенти със захарен диабет, сърдечна недостатъчност и висок BMI демонстрира втората по честота най-висока смъртност.
9. Фенотипната група, включваща най-възрастните пациенти, основно мъже с тахикардия-брадикардия синдром и имплантиран постоянен електрокардиостимулатор вследствие на дисфункция на синусовия възел или AV блок, демонстрира относително ниска смъртност.
10. Нашето изследване установява важната прогностична роля на деснокамерния стрейн при предсърдната кардиомиопатия. Предлага се cut off стойност на стрейна на свободната стена на дясна камера от -17% за предсказване на неблагоприятен изход с чувствителност 79% и специфичност 62 %, AUC 0.738.
11. Получените резултати внасят светлина в клиничната сложност на пациентите с предсърдна кардиомиопатия и тяхната прогноза.

VII. Приноси

7.1. Приноси с оригинален характер

1. Научният труд е първото изследване в България на демографските, клинични и ехокардиографски характеристики на пациентите с предсърдна кардиомиопатия, тяхното лечение и прогноза.
2. Изследването ни е първият опит за клъстерен анализ на хетерогенната популация от пациенти с предсърдна кардиомиопатия.
3. Установяват се определени клинични, лабораторни и ехокардиографски параметри, които са прогностични фактори за неблагоприятен изход.
4. Предлага се хипотезата за връзка между онкологичните заболявания и предсърдната кардиомиопатия.

7.2. Приноси с потвърдителен характер

1. Изследването потвърждава важната роля на предсърдното мъждане, артериалната хипертония, сърдечната недостатъчност, затлъстяването и диабета за възникването на предсърдната кардиомиопатия.
2. Дисертационният труд утвърждава най-важните стратегии за лечението на предсърдната кардиомиопатии.
3. Потвърждава се превъзхождащата роля на новите ехокардиографски техники за предсказване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития.
4. Утвърждава се хипотезата, че пациентите с дълготрайно предсърдно мъждане имат по-напреднали структурни и функционални промени в десните сърдечни кухини.
5. Изследването потвърждава неблагоприятната прогноза на предсърдната кардиомиопатия

7.3. Научни публикации във връзка с дисертационния труд

1. Ilieva R, Slavchev B, Georgieva N, Spasova N, Kalaydzhiev P, Somleva D, Kinova E, Goudev A. In patients with atrial cardiomyopathy long-lasting atrial fibrillation is associated with unfavorable structural changes in right chambers and worse outcome, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue Supplement_2, November 2023, ehad655.241, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.241>
2. Р. Илиева, Е. Кинова, Б. Славчев, Н. Георгиева, П. Калайджиев, Л. Шопов, А. Гудев. Предсърдна кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Списание Сърдечно-съдови заболявания. 2024, брой 2, стр 41-47.
3. Р. Илиева, Б. Славчев. Предсърдна кардиомиопатия – определение, полови различия и образни методи на диагностика. Списание GP News. 2024, брой 5, стр. 26-31.
4. Р. Илиева, Б. Славчев. Предсърдна кардиомиопатия – дефиниция, етиологични фактори и клинично значение. Списание Мединфо. 2024 брой 4. стр. 58-61.

7.4. Участия в конгреси във връзка с дисертационния труд

1. R Ilieva, E Kinova, B Slavchev, N Georgieva, P Kalaydzhiev, A Goudev. Phenotype groups in atrial cardiomyopathy and their prognosis. Moderated poster, ESC Congress 30.08-02.09.2024 London
 2. Р. Илиева, Р. Савова, Н. Георгиева, Б. Кръстев, Е. Кинова, А. Гудев
Фактори, асоцииращи се със сърдечна недостатъчност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия- постер
XVII Национален конгрес по кардиология 29.09—02.10.2022 Албена
 3. Р. Илиева, Б. Славчев, Р. Савова, Н. Георгиева, А. Гудев, Е. Кинова
Дълготрайното предсърдно мъждене води до структурни и функционални промени в лява камера и десните кухини при пациентите с предсърдна кардиомиопатия- постер
3-та Национална среща по неинвазивна образна диагностика в кардиологията, 24-26.06.2022 Бургас
- грант „Млад изследовател 2023“ към МУ София за проект на тема
„Пиковият стрейн на ляво предсърдие като предиктор за предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност при пациенти с предсърдна кардиомиопатия“

Благодарности

Изказвам своята искрена признателност на научните си ръководители проф. Асен Гудев и проф. Елена Кинова за техните ценни напътствия, професионална компетентност, съдействие и непримиримост. Благодаря и на всички мои учители, ментори и колеги, които съм срещала в професионалния си път.

Благодаря на моя съпруг за подкрепата, търпението и грижите.

Признателна съм и на родители си за това, че са ме научили да се боря.