



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА**

Катедра "КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ"

Д-р Константин Димитров Господинов

**Клинично значение на саркопенията и другите
несърдечни фактори в развитието на застойната
сърдечна недостатъчност**

**АВТОРЕФЕРАТ
НА
ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР“**

Научни ръководители:

Професор д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм

Професор д-р Начко Илиев Тоцев, дм.

ПЛЕВЕН, 2019

Дисертационният труд е обсъден на заседание на разширен катедрен съвет на Катедрата по кардиология, пулмология и ендокринология при Медицински Университет-Плевен и насочен за защита пред научно жури.

Дисертационният труд обхваща 167 стандартни машинописни страници. Онагледен е с 6 таблици и 61 графики и 4 приложения. Библиографията включва 270 източника.

Научното жури е в състав, назначен със Заповед № 256/04.02.2020г. на Ректора на МУ-Плевен:

Вътрешни за МУ-Плевен:

- Проф. д-р Начко Илиев Тоцев, дм
- Доц. д-р Надя Юлианова Станчева- Христова, дм
- Проф. д-р Пламен Гацов, дмн (резервен член)

Външни за МУ-Плевен:

- Проф.д-р Жанета Георгиева Тянева, дм
- Проф.д-р Иван Томов Груев, дм
- Проф.д-р Мария Миланова, дмн
- Доц. Д-р Мария Токмакова, дм (резервен член)

Официални рецензенти:

- Проф.д-р Жанета Георгиева Тянева, дм
- Проф.д-р Иван Томов Груев, дм

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на **25.02.2020г. от 14:30 ч. в зала «Амброаз Паре» ТЕЛЕЦ- МУ-Плевен.**

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в Катедрата по кардиология, пулмология и ендокринология, ул. «Г. Кочев» №8А – Първа кардиологична клиника.

СЪДЪРЖАНИЕ

	Използвани съкращения.....	4
I.	Въведение.....	6
II.	Цел и задачи на проучването.....	9
III.	Клиничен контингент и методи.....	10
IV.	Собствени резултати и обсъждане.....	15
V.	Обобщение.....	55
VI.	Изводи.....	62
VII.	Приноси.....	63
VIII.	Публикации свързани с дисертационния труд	64

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

Съкращения на български език:

АН	- артериално налягане
АРБ	- ангиотензин-рецепторен блокер
АТФ	- Аденозинтрифосфат
АФ	- алкална фосфатаза
АХ	- артериална хипертония
АЦЕи	- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим
ЗД	- захарен диабет
ЗСН	- застойна сърдечна недостатъчност
ЕКГ	- Електрокардиограма
ЖД	- желязен дефицит
ЖДА	- желязодефицитна анемия
ИБС	- исхемична болест на сърцето
ЛК	- лява камера
НСПВС	- нестероидни противовъзпалителни средства
Не-ССЗ	- не-сърдечно-съдово заболяване
ОКС	- остър коронарен синдром
ОСН	- остра сърдечна недостатъчност
ПК	- пикочна киселина
ПМ	- предсърдно мъждене
РАСС	- ренин-ангиотензин алдостеронова система
РФ	- рисков фактори
СН	- сърдечна недостатъчност
СЗО	- Световна здравна организация
ССЗ	- сърдечно-съдови заболявания
ССС	- сърдечно-съдова система
T23Д	- ЗД тип 2
T3	- Трийодтиронин
T4	- Тетрайодтиронин
ХБЗ	- хронично бъбречно заболяване
ХБН	- Хронична бъбречна недостатъчност
ХОББ	- хронична обструктивна белодробна болест
ХСН	- хронична сърдечна недостатъчност
ФИ	- фракция на изтласкване на лява камера

Съкращения на английски език:

ALAT	- Alanine aminotransferase
Ang	- Angiotensine
ARBs	- Angiotensin receptor-blokers
ASAT	- Aspartate aminotransferase
AF	- Atrial fibrillation
BMI	- Body mass index
BNP	- Brain natriuretic peptide
COPD	- Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	- C-reactive protein

CYP450	- Cytochrome P450
DM	- Diabetes mellitus
eGFR	- Glomerular filtration rate
GGT	- Gama glutamil transferase
GH	- Growth hormone
HbA1C	- Hemoglobin A1C
Hb	- Hemoglobin
HMG-CoA	- β -Hydroxy β -methylglutaryl-Coenzyme A
HRQoL	- Health-Related Quality of Life
HFmrEF	- Heart failure with mid-range ejection fraction
HFpEF	- Heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	- heart failure with reduced ejection farction
IGF-1	- Insulin-like growth factor 1
INR	- international normalized ratio
IL-1	- Interleukine 1
IL-6	- Interleukine 6
ISC	- Inhaled corticosteroid
LABA	- Long-acting β 2-agonist
LAMA	- Long-acting muscarinic antagonist
LVAD	- Left Ventricular Assist Device
LVEF	- Left ventricular ejection fraction
LVSD	- Left ventricular systolic dysfunction
MAFbx	- Muscle atrophy F-box
MHC	- Myosin high chains
MHCa	- Myosin high chains a
MHCb	- Myosin high chains b
MSU	- Monosodium urate, Uric Acid Crystals
MTOR	- Mammalian target of rapamycin
MuRF1	- Muscle RING-finger protein-1
NO	- Nitrous oxide
NT-proBNP	- N-terminal proBNP
NYHA	- New York Heart Failure Classification
RAAS	- Renin-angiotensin aldosterone system
ROS	- Reactive oxygen species
SERCa2p	- Expression of the sarcoplasmic reticulum Ca2p
SGLT2	- Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors
SHFR	- The Swedish Heart Failure Registry

I. ВЪВЕДЕНИЕ

(Сърдечна недостатъчност и несърдечни коморбидности)

Сърдечната недостатъчност (СН) е синдром, който има лоша прогноза, въпреки оптимизацията на лечението при сърдечно-съдовите (ССЗ) заболявания. Коморбидните заболявания, съпътстващи ССЗ, са често срещани и е известно, че оказват влияние върху клиничния ход на СН. Тези заболявания се променят във времето и зависят от тежестта на основния процес спрямо началото. Голям проблем в управлението и прогнозата на СН е как тежестта на коморбидността на не-ССЗ влияе върху индивидуалния риск.

Сърдечната недостатъчност е комплексен клиничен синдром на множество симптоми, функционални увреждания и лошо качество на живот (HRQoL), свързано със здравето. С модерните терапии за СН пациентите живеят по-дълго, но с потенциално по-голямо симптоматично натоварване, което може да бъде по-лошо в сравнение с хората с други хронични заболявания, включително карцином. Неадекватният контрол на симптомите и лошото качество на живот са значими двигатели на хоспитализациите, повторните приеми и смъртта при СН.

Пациентите със СН обикновено са по-възрастни, с голям брой съпътстващи заболявания, а една трета от същите съобщават, че други заболявания доминират техния здравен статус, но управлението на симптомите, се фокусира върху сърдечно-съдовия статус. Персистиращите симптоми и лошото качество на живот (HRQoL) след оптимизацията на лечението при СН предполагат, че съпътстващите заболявания могат да бъдат важен фактор за здравето и че не-сърдечно-съдовите съпътстващи заболявания могат да бъдат свързани със симптомите на СН.

Въпреки това, доказателствата са противоречиви като някои проучвания показват асоциации между съпътстващи заболявания и HRQoL, други, които не показват такива асоциации. Съпътстващите заболявания са последователни предиктори на заболяемостта и смъртността при СН, техните взаимовръзки със симптоми, функционални ограничения и общото здраве не са проучени. Шведският регистър на сърдечната недостатъчност (SHFR), който е един от най-големите, базирани на шведската популация, за рутинно събиране на докладвани от пациента резултати, създаден за да се изследва взаимодействието между СН и съпътстващи заболявания, симптоми, функционални ограничения и оценка на пациентското здраве, е един от най-информативните.

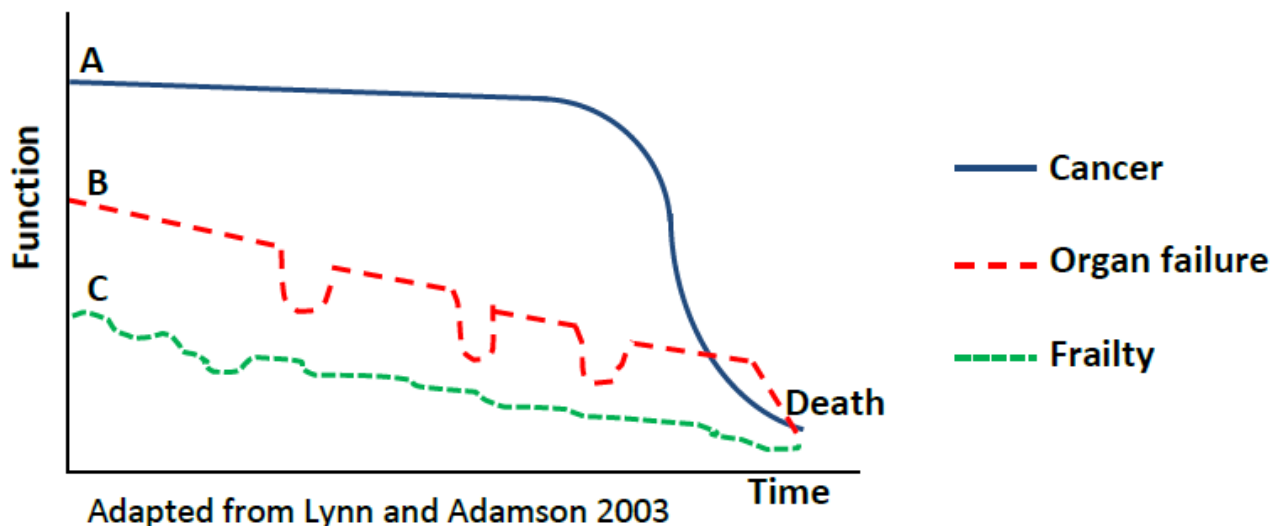
Тежестта в рамките на болестта е важна за определяне на възможните резултати или траекторията на заболяването. Описани са три различни болестни траектории за хора с три различни вида хронични заболявания (Фигура 1), които осигуряват външна мярка за тежест на заболяването.

Първата траектория на бавна прогресия и след това ясна терминална фаза (графика А) обикновено се свързва с карцином;

При заболяване на крайния орган (графика Б) се наблюдава постепенно намаляване, настъпило от остри епизоди на обостряне, изискващи интензивно лечение и болничен прием. Тези епизоди се появяват с нарастваща честота с

напредването на времето. Смъртта може да се случи във всяка точка и често е по-малко предсказуема. Това е траекторията на ХСН.

Крайната траектория на стабилно и прогресивно намаляване (графика С) е свързана с нестабилност или деменция.



Фиг.1- Криви на хроничните заболявания

Систематичен преглед и двуфазното наблюдение са проведени в общата популация на СН, за да се тества хипотезата, че увеличаването на тежестта и промяната на коморбидността на не-ССЗ биха били свързани с по-лоши резултати. Този анализ показва, че трите най-често срещани съпътстващи заболявания, които не са включени в прогнозата, са захарен диабет (ЗД), хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и хронично бъбречно заболяване (ХБН). Проучванията за прием в болници са ограничени и няма проучвания за качеството на живот. С изключение на болничните бъбречни изследвания, тежестта на коморбидността и доказателствата за промяна в хода на СН са оскъдни

Проучванията тип случай/контрол са използвали базата данни Datalink за клинични практики на Великобритания (2002 - 2014) на 50 114 инцидента на пациенти със СН. Създадена е рамка за измерване на скоростта и промяната в съвременната коморбидност, като се използват лекарствени или физиологични показатели за ДМ, ХОББ и ХБН, измерени в два времеви прозореца преди датата на срещата. Използвана е условна логистична регресия за изчисляване на коригираните коефициенти за приемане на всички болни и смъртност.

Тежкото и влошаващо се съпътстващо заболяване е често срещано, независимо значително свързано с повишен риск от прием в болници и смъртност. Тези динамични измервания на коморбидността на не-ССЗ значително подобряват прогностичните модели за СН, които имат важни последствия за управлението и прогнозата СН.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР:

Броят на хората с хронично заболяване, като СН, ще се увеличи сред застаряващото население. Ключов проблем е тежестта на коморбидността - тежестта на СС болест е ясно посочена като рисков фактор за редица резултати и е включена в прогнозните модели като биохимични или физиологични маркери или симптоми.

Важни въпроси са:

Какъв е ефектът от съпътстващите заболявания върху СН, стратифицирани по тежест, които не са свързани със ССЗ?

Ключово епидемиологично предизвикателство е как трябва да се определи експозицията. Традиционният подход към прогнозата е да се изследват един или повече фактори в модела в началото. Въпреки това, подходът на базовия модел не взема под внимание експозициите, които се развиват или променят във времето (експозиции, зависими от времето) или ефекти на експозиция, които варират във времето (променящи се ефекти). Този пропуск е важен и особено при популации от хронични заболявания, където заболяването и свързаните с него клинични фактори се развиват и променят извънредното време. Фактори, като хронична коморбидност на заболяването, която може да се развие след изходното състояние или промяната във времето, след като веднъж е била развита, могат да имат важно значение за резултатите, но в момента не се разглеждат.

Други важни въпроси са:

Какви са последиците от съпътстващите заболявания, които се развиват преди или след началото на СН по отношение на приема болница и смърт в СН?

Различават ли се ефектите на съпътстващите заболявания върху резултатите за хода на СН по времето на тяхното развитие преди или след началото на СН?

Какъв е ефектът от съпътстващите заболявания върху резултатите за СН, стратифицирани от неотдавнашна промяна в тяхната тежест?

В настоящото проучване върху пациенти със СН, хоспитализирани по повод обостряне на симптоматиката ние сме направили анализ върху девет често срещащи се несърдечни заболявания. Анализираме сме подробно влиянието им върху преживяемостта, смъртността и броя рехоспитализациите. Някои от данните се различават съществено от тези в горесцитираните регистри. Особено внимание сме обърнали на ролята на мускулната плътност като фактор, който влияе върху трите крайни параметъра, но е малко проучен при СН. На основание направени по-горе разсъждения, оформихме основната цел на настоящия дисертационен труд:

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел:

Да се проучи разпространението и влиянието на несърдечно-съдовите коморбидности при пациенти със сърдечна недостатъчност от Плевенска област. Да се проучи разпространението на саркопенията и ролята ѝ за прогресията на СН.

Задачи:

1. Да се определят основните сърдечни заболявания, водещи до изявата на сърдечна недостатъчност в изследваната група.
2. Да се определи разпространението и влиянието върху преживяемостта и смъртността на следните коморбидности сред изследваната група:
 - 2.1 Хронична бъбречна недостатъчност
 - 2.2 ХОББ,
 - 2.3 ЗД тип 2,
 - 2.4 Подагра и хиперурикемия
 - 2.5 Анемия,
 - 2.6 Промени във функцията на щитовидната жлеза,
 - 2.7 Депресия,
 - 2.8 Обезитет и наднормена телесна маса.
3. Да се оцени влиянието на тези коморбидности върху честотата на рехоспитализациите.
4. Да се формира група на пациенти със СН, на която да бъде оценена мускулната плътност.
5. Да се оцени влиянието на промените в мускулната плътност върху клиничната изява, смъртността и рехоспитализациите за СН.
6. На основание проведения анализ да формират прогностични констелации от коморбидности влияещи върху хода на СН.

III. Клиничен контингент и методи:

В изследването са включени пациенти след одобрението на местната етична комисия към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, ЕАД-гр. Плевен. Болните са последователно постъпили в кардиологична клиника в периода 02.2014 – 23.12. 2015г. Проследяването е проспективно. Включването на пациентите бе по следните критерии:

1. Включващи критерии:

1. Възраст над 18 години
2. Устно съгласие за анкетиране и проследяване на пациентите
3. Доказана СН от II до IV ФК.

2. Изключващи критерии:

1. Възраст под 18 години
2. Отказ от участие на пациента
3. Пациенти със злокачествени заболявания
4. Пациенти със заболявания на опорно-двигателната системна, непозволяващи провеждане на 6 минутния тест с ходене.
5. Пациенти с болести на съединителната тъкан

3. Обект на изследването

Осъществихме проспективно проучване на пациенти хоспитализирани в Първа Клиника по кардиология УМБАЛ „Д-р Георги Странски“.

Анализирайки данните, получени от използваните източници на информация относно СН и съпътстващите коморбидности, идентифицирахме и предложихме за наблюдение и изследване следните показатели

- Демографски и социални показатели: пол, възраст, местоживее, етническа принадлежност, социален статус, вредни навици – употреба на алкохол, тютюнопушене.
- Клинични данни от анамнеза и статус за СН и нейния клас по NYHA, хронична бъбречна недостатъчност, ХОББ, ЗД тип 2, подагра, анемия, промени във функцията на щитовидната жлеза, депресия, обезитет и саркопения
- Данни от инструментална диагностика:
- ФИ измерена ехокардиографски от 4 кухинен срез по формулата на Симпсън,
- СЧ взета от ЕКГ
- АН измерено след 5 минутен покой в седнало положение по правилата на СЗО
- 6 минутен walk-тест, проведен по стандартен протокол по 50 метрова права
- мускулна плътност измерена чрез 16 слайдов КАТ по стандартизиран протокол във Hounsfield единици (приложение 1). Според референтните стойности за мускулна плътност в УМБАЛ „Д-р Г.Странски“ приехме за норма стойност над 35 H.U
- BMI за всеки пациент с оглед обективизиране на обезитета
- Лабораторни показатели: CRP, NTproBNP, WBC, Hb, Ser.Fe, TIBC, TPROT, CREAT, UREA, GLU, TBIL, DBIL, ASAT, ALAT, K, Na, TrHS, TSH, EGFR, MDRD

- Тест за самооценка за тревожност-самооценяващ тест на Zung (приложение 2).

Горесцитираните показатели са отразени в изготвените анкетни карти на всеки пациент (приложение 4).

Резултатите от проведеното проучване са анализирани, систематизирани и представени в таблици, графики и диаграми.

4. Място на провеждане на изследването:

Пациентите включени в проучването са анкетирани и изследвани в Първа клиника по кардиология при УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, ЕАД- гр. Плевен.

5. Методология:

В разработването на настоящия дисертационен труд са използвани следните методи:

5.1. Документален и социологически метод

Този метод включваше подробен анализ на медицинската документация- История на заболяването, консултации със специалисти (извършвани амбулаторно или по време на престоя), епикризи от минали болнични пролежавания - предоставени от самия пациент или налични в единната информационна система, с която работи болницата, решения на ТЕЛК, фишове с резултати от провеждани изследвания- лабораторни, ЕКГ. Индивидуално се проведе разговор със съответния пациент, в някои случаи и с негови близки, както и с лекуващия лекар като целта бе пълно, точно и адекватно събиране на информация.

5.2 Клинични методи

На изследваните лица бе снета подробно анамнеза за налична СН, класа ѝ по NYHA, наличие на съпътстващи ССЗ и несърдечно-съдови коморбидности.

Анализира се физикалния статус:

- Проведе се измерване на ръста с ръстомер(сертифициран)
- Измерване на теглото със сертифицирана медицинска теглилка
- Проведен бе 6-минутния Walk Тест по стандартен протокол и използвайки 50 метрова права като точността на разстоянието беше гарантирано използвайки калибрирана, сертифицирана лазерна ролетка.

Бяха използвани лабораторните данни от епикризите и анкетните карти на пациентите. Бяха определени стойностите на CRP, NTproBNP, WBC, HBG, Ser.Fe, TIBC, PROT, CREAT, UREA, GLU, TBIL, DBIL, ASAT, ALAT, K, Na, TrHS, TSH ,EGFR MDRD

За патологични нива на TSH са приети над 7, въпреки, че промените в сърдечно-съдовата система са налице и при т.н. субклинични форми.

Компенсацията захарния диабет бе оценена по нивата на гликемията при постъпването, тъй като дългосрочното оценяване при пациентите чрез нивата на

гликирания Нв не винаги е провеждано при недиабетиците със СН в рамките на клиничната пътека.

Изследванията са проведени в сертифицираната клинична лаборатория на УМБАЛ „Д-р Г.Странски“ Беше създадена група от 67 пациенти на които беше изследвано NTproBNP, за което бяха набавени допълнително реактиви по разработен проект

5.3 Инструментални методи:

- Измерването на АН - съгласно съвременните препоръки на ESC измерването на АН бе извършено в седнало положение след 5 минутна почивка. За измерването се използва механичен сфингоманометър. На следващата **таблица 1** е отразена класификация на АХ според последните препоръки на ESH през 2018 (190)

Табл. 1 - Класификация на АХ според ESH

	Систолно АН (mmHg)		Диастолно АН (mmHg)
Оптимално	<120	и	<80
Нормално	120–129	и/или	80–84
Високо нормално	130–139	и/или	85–89
I ст. АХ	140–159	и/или	90–99
II ст. АХ	160–179	и/или	100–109
III ст. АХ	≥180	и/или	≥110
Изолирана систолна АХ	≥140	и	<90

- Електрокардиография - проведена ЕКГ в дванадесет отвеждания на калибриран и сертифициран апарат Shiller.
- Използва се калибрирана и сертифицирана лазерна ролетка за точно измерване на 50 метровата права използвана при 6 минутния тест с ходене.
- Използва се 16 слайдов КАТ за измерване на мускулната плътност на ниво квадрицепс, на 4-6 см над пателата
- Беше използван стандартен таймер на мобилен телефон за определяне на 6-те минути необходими за изготвяне на 6 минутния тест за ходене.
- Използва се сайта: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator, за изчисляване на EGFR MDRD

5.4.Статистически методи

Използвани са аналитични методи на класическата и модерната статистика. Статистическата обработка на информацията е реализирана с помощта на компютърните пакети: Microsoft Excel 2010, SPSS v.26.0 и Statgraphics XV за Windows.

Статистическата достоверност на резултатите в изучваните групи и доказване на хипотезите, които изградихме в хода на нашето проучване е проверена с различни методи във всички изучвани групи.

- За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$. Резултатите са представени освен текстово, но и чрез редица таблици, графики и числови величини (проценти, коефициенти, средни величини и др.).
- Оценката на статистическата достоверност в изучаваните групи се осъществява посредством стойността на p за намереното значение на χ -квадрат или критерия на Фишер, като за значими и достоверни се приемат разликите при ниво на значимост $p < 0.05$.
- Описание на качествени променливи величини - за провеждане на описателна характеристика се използваха два основни вида статистически показатели: коефициенти за честота и пропорции. Чрез тях изучихме структурата на разновидностите на разглежданите променливи. Описание на количествени променливи величини. При изучаването им се наблюдава вариабилитет, но въпреки това се наблюдава централна тенденция при тях, която се определя от съвкупността на стойностите на количествените променливи. За изучаване на централната тенденция се използваха алгебрични средни величини - средна аритметична и позиционни – медиана, мода.
- Вариационен анализ- за измерване на вариационния ред посредством минимална и максимална стойности, обseg на реда – разлика между максималната и минималната стойност, стандартно отклонение- средното отклонение на резултатите от средната аритметична.
- Параметрични методи за изследване на хипотези - дисперсионен анализ- еднофакторен и многофакторен – използван за изучаването на значимите различия между изучаваните групи по отношение на променливите. Използва се F-критерия на Фишер.
- Непараметрични методи за изследване на хипотези - приложими при количествени и качествени променливи независимо от формата на разпределение. Използван е критерият на Pearson- χ - квадрат.
- Корелационен анализ - използван е за изучаване на връзката между измененията в зависимата променлива и съответните изменения във факторите. Когато се наблюдава действителна връзка между изучваните компоненти, последната е представена чрез коефициента на корелация r , който освен числена стойност има и знак („ + „ / „- „). Числената стойност, която се оценява по 3- или 5 степенна скала отразява силата на връзката между променливите, а знака- нейното направление. Знак „ + „ показва положителна корелационна връзка, а знак „ – „ – отрицателна корелационна връзка. Използван е коефициента на Pearson, когато се касае за количествени променливи, а ранговия коефициент на Spearman – когато се касае за количествена и качествена променлива.
- Регресионен анализ - използван за количествено определяне ефекта на отделните коморбидности.

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Задача 1. Да се определят основните сърдечни заболявания, водещи до изявата на сърдечна недостатъчност в изследваната група.

За периода 2014-2015 бяха селектирани 256 пациенти, последователно постъпили във Първа Кардиологична Клиника с водеща диагноза Хронична сърдечна недостатъчност (ХСН). (табл. 2)

Таблица 2: Характеристика на изследваната група

N = 256	NYHA Class 2 HF (n=31)	NYHA Class 3 HF (n=212)	NYHA Class 4 HF (n=13)
Демография			
Мъже (%)	20 (64.5%)	107 (50.47%)	9 (69.23%)
Ср. възраст (години)	66 ± 9.6	71 ± 10	75 ± 7
Живеещи със сем. (%)	22 (70.9%)	164 (77.3%)	8 (61.5%)
Систолно АН	136 ± 25	138 ± 25,2	117 ± 18.3
Диастолно АН	80 ± 12.8	81.4 ± 13.2	75.7 ± 11.5
Сърдечна честота	87.6 ± 30.5	88 ± 25.7	102 ± 29.4
6-МТХ (в метри)	369.5 ± 99.8	185 ± 99	19.4 ± 37.49
Пролежани дни	5.7 ± 2	6.2 ± 2.2	6 ± 2.8
Предишни хосп.	10 (33.3%)	111 (52.3%)	9 (69.2%)
Несърдечносъдови коморбидности и състояния (%):			
ЗД тип 2	9 (29%)	88 (41.5%)	6 (46.1%)
ХОББ	6 (19.3%)	59 (27.8%)	4 (30.7%)
Щитовидна патология	5 (16.1%)	31 (14.6%)	3 (23%)
Автоимунни болести	3 (9.6%)	13 (6.1%)	1 (7.7%)
ХБН	5 (16.1%)	68 (33%)	7 (53.8%)
Подагра	5 (16.1%)	34 (16%)	4 (30.7%)
Обезитет	14 (45.1%)	114 (53.7%)	5 (38.5%)
Анемия	8 (33.3%)	102 (51.5%)	7 (53.8%)
Намалена муск. плътност	1 (2,5%)	20 (35.7%)	1 (33.3%)
Депресия	1 (2,5%)	21 (15%)	4 (33,3%)
НГрЕФ	31 (100%)	175 (82.5%)	3 (23.1%)
Сърдечно-съдова етиология			
ИБС	22 (71%)	170 (80.2%)	13 (100%)
Клапни болести	24 (77.4%)	179 (84.4%)	12 (92.3%)
Предсърдно мъждене	12 (39%)	105 (50%)	8 (62%)
АХ	19 (61.3%)	152 (71.6%)	13 (100%)

От представената таблица става ясно, че доминиращата група от изследвани лица е в трети функционален клас по NYHA, тъй като изследваната група е от хоспитализирани лица. На второ място по честота са пациенти с втори функционален

клас, които реално са попаднали в клиниката с друга водеща диагноза, респ. Клинична пътека и вторично са оценени като клас СН и най- малко са тези в четвърти ФК.

Анализът на групата по етиология демонстрира най-висока честота на ИБС, но разликата с броя пациенти с клапни лезии е незначителна, а във трети функционален клас дори се изравняват. Голям брой от пациентите имат съчетание от няколко сърдечни заболявания и трудно може да се прецизира, кое е доминиращото заболяване. В този случай приемаме водещата клинична диагноза на хоспитализацията.

Сред пациентите от изследваната а група тези с HFpEF са всички във втори ФК по NYHA , относително висок процент от тези във трети ФК са със запазена ФИ (82.5 %) и много по-малко – едва 23,1% са със запазена ФИ в четвърти функционален клас.

Изчисленията на преживяемост и смъртност са на база инцидентите до 2019 г.

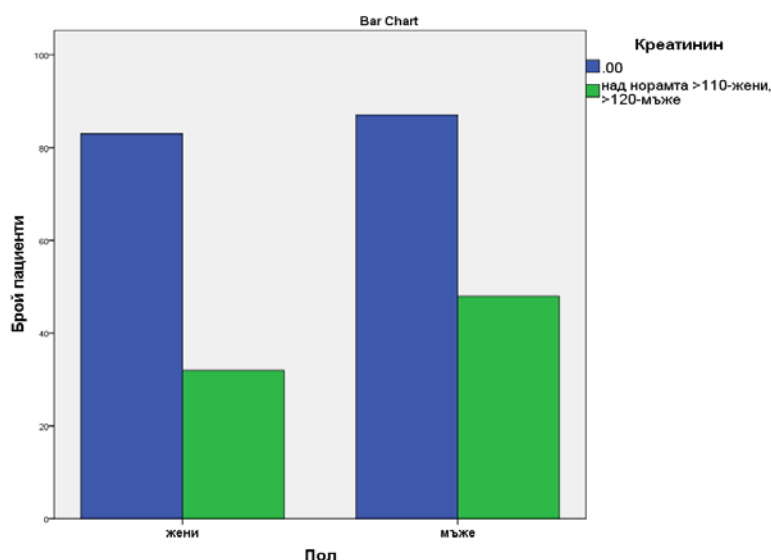
Задача 2. Да се определи разпространението и влиянието върху преживяемостта и смъртността на следните коморбидности сред изследваната група:

2.1.Хронична бъбречна недостатъчност.

При всички анализирани пациенти използвахме като критерии за оценка на бъбречната функция серумното ниво на креатинин и eGFR-MDRD. Пациентите бяха разделени по пол и възрастови декади. Разделени са на групи по ФК.

Най-често използваният критерии в ежедневната практика за бъбречна увреда е нивото на серумния креатинин. Ние използвахме в анализа си също нивото на креатинина, като разделихме пациентите по пол и две групи, съответно такива със стойности на креатинина в рамките на референтните норми и такива с абнормно повишено ниво на същия. При направения анализ установихме, че 80 от изследваните пациенти имат ниво на креатинина над установените лабораторни норми (31.25%)

По - детайлизираният ни анализ показва че 27,8% от жените и 35,6% от мъжете със СН имат повишени серумни нива на креатинин. (фиг.2.)

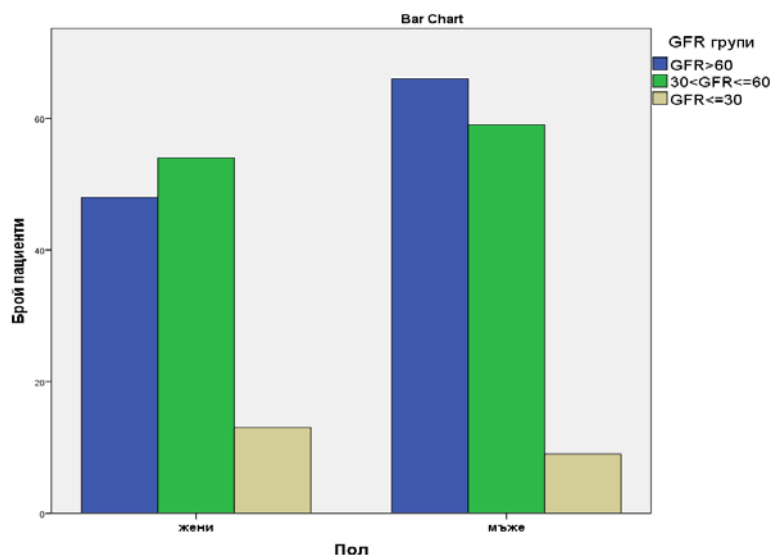


Фиг.2- Разпределение на пациентите по пол и стойности на креатинина

Многорегионално европейско проучване на 3226 пациенти с остра 'de novo' или хронична СН (амбулаторни пациенти, средна възраст 66 години) показват висока честота на не-сърдечни съпътстващи заболявания с най-висока честота, срещана при хипертония (58%), ХБН (41%) и ЗД (29%). Тези данни са с по-висока честота спрямо тези, които установихме

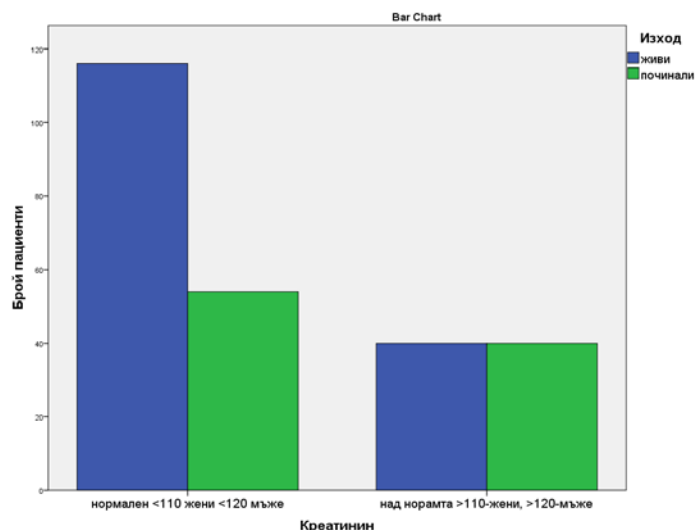
В анализа на бъбречната функция използвахме и eGFR като по прецизен критерий. Приехме че е налице лекостепенна бъбречна увреда при $eGFR < 90$ и $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, умерена при $30 \text{ ml/min/1,73m}^2 < eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ и тежкостепенна при $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (приложение 4).

Установихме че сред изследваните жени, най-голяма е групата на тези пациенти с умерено редуцирана бъбречна функция. Това е в съответствие с данните от литературните източници, че при жени дори и при привидно нормални стойности на креатинина, редукцията на бъбречната функция в по-честа. Относителния дял на пациентите с тежкостепенна редукция на бъбречната функция е по-голям също при жените. Установихме че, при мъжете най-голяма е групата на тези със лекостепенна редукция на бъбречната функция (фиг.3).



Фиг.3-Разпределение на пациентите съобразно пола и eGFR-Mdrd.

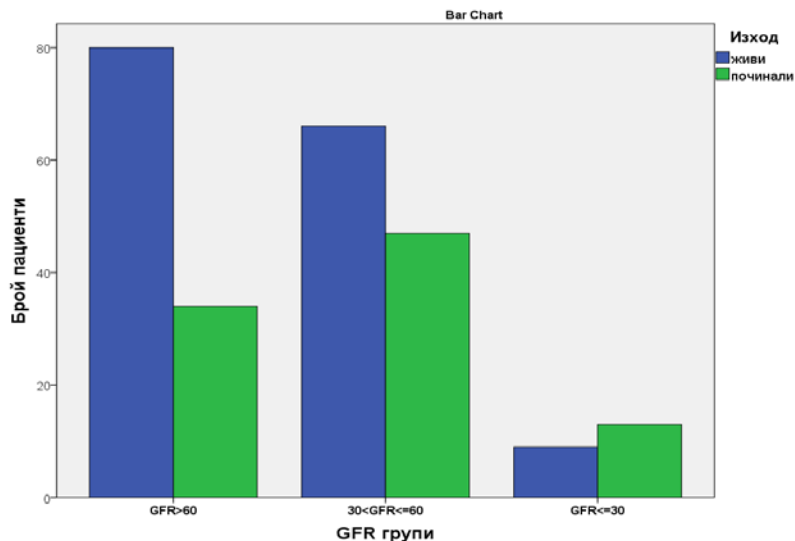
Анализирахме преживяемостта на пациентите съобразно стойностите на креатинина и eGFR и установихме, че повишаването на креатинина над нормата предопределя статистически достоверно по-висок летален изход в изследваната група. (фиг.4)



Фиг.4-Смъртност при пациентите съобразно нивото на креатинина. ($p = 0,004$)

Ather et al. показва, че бъбречната недостатъчност е свързана с повишаване на смъртността от ~25 % до 30%. Подобни са и нашите данни за общата група. Смъртността в общата група е с 50% по-голяма при тези със ХБН.

Анализирахме смъртността в различните групи, формирани според редукцията на гломерулната филтрация. Установихме, че с влошаването на бъбречната функция се увеличава смъртността. При групата с лекостепенна бъбречна увреда починалите са 36,2 %. При тези с eGFR между 30 и 60, починалите са 50%. При групата на тежкостепенна бъбречна увреда, пациентите с летален изход за 59, 1%. (Фиг.5.)



Фиг.5 Смъртност при пациентите съобразно eGFR. ($p = 0,018$).

Цитираният по –горе метаанализ показва приблизително 33% повишаване на риска от смъртност от всички причини от „всяко“ до умерено / тежко бъбречно увреждане.

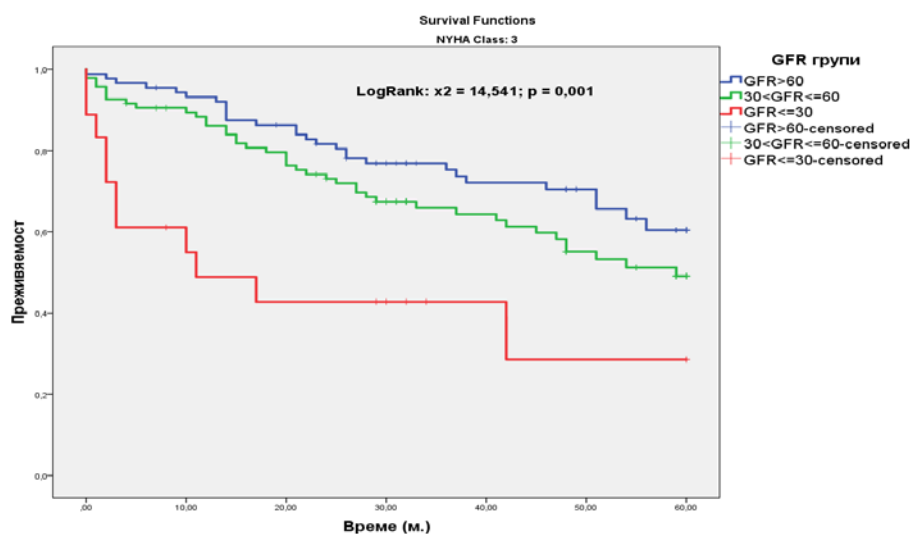
В две допълнителни бъбречни систематични проучвания е доказано, че влошаването на бъбречната функция (WRF) е свързано с комбинирано приблизително 62% - 95% увеличение на риска от смъртност и 30% увеличение на риска от прием в

болници. Този ефект е сходен при амбулаторни и хоспитализирани пациенти и свързаният с него риск и се увеличава с тежестта на промяната в бъбречната функция.

Бъбречната дисфункция може да влоши СН чрез множество механизми, включително повишено задържане на натрий и течности, анемия, възпаление и уремични токсини, както и RAAS и симпатиково активиране. Скорошен анализ установи значителна връзка между маркерите на бъбречната дисфункция и риска от HFrEF с ново начало, но не и HFpEF. Обратно, СН може да доведе до бъбречна дисфункция и кардиоренален синдром чрез механизми, свързани с нисък сърдечен пулс, ускорена атеросклероза, възпаление и повишено венозно налягане. Множеството механизми, които могат да доведат до бъбречна дисфункция, могат отчасти да обяснят сходното му разпространение при пациенти с HFpEF и HFpEF.

ADHERE (Национален регистър за остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност) разкри, че повече от половината пациенти с остра СН са имали поне умерена бъбречна недостатъчност при приемане, което е свързано с повишена смъртност. Важно е, че последните данни показват, че връзката между бъбречната дисфункция и лошите резултати е сложна. Например, преходното влошаване на бъбречната функция по време на остра СН хоспитализация може да не повлияе на резултатите след решаване на проблема и агресивното отстраняване на течности, водещо до хемоконцентрация може да бъде свързана с по-ниска смъртност, въпреки доказателства за влошаване на бъбречната функция. По този начин основната причина и траектория на бъбречната дисфункция могат да играят роля при определяне на въздействието върху последващи резултати.

Анализирахме смъртността според функционалния клас по NYHA на СН в зависимост степента на бъбречна увреда. При пациентите в 3ФК СН по NYHA, се установи следната закономерност. При пациентите със eGFR <30, смъртността е най-висока и тяхната преживяемост е с 30 месеца по-ниска при високо ниво на достоверност. Този анализ потвърждава хипотезата, че нарушената бъбречна функция пречупва обичайния ход на ЗСН и играе съществена роля за влошаване на клиничния ход на СН. Именно тези факти провокират някои изследователи да лансират тезата, че СН трябва да се класифицира съобразно бъбречната функция.



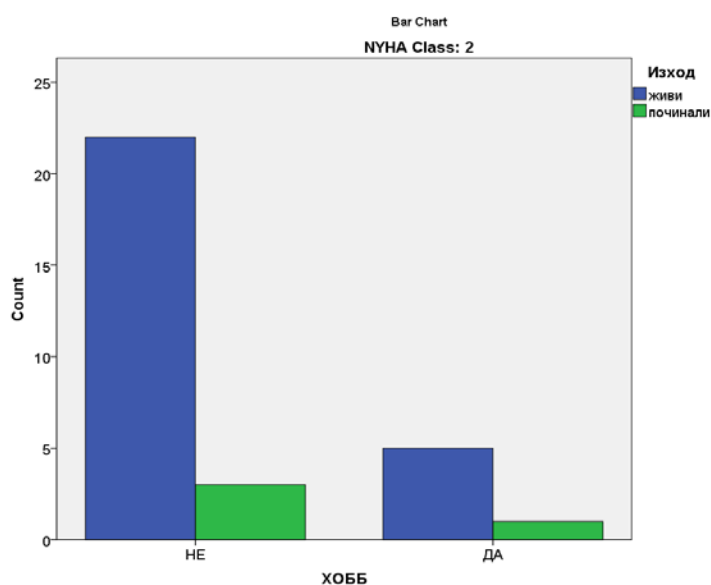
Фиг.6-Преживяемост според eGFR при различните ФК

В кохорта на пациентите със СН, влошената прогнозна честота на гломерулна филтрация е свързана със степенувано увеличение на риска от смърт и хоспитализация, с подобни резултати при тези с HFpEF и HFrEF

2.2.Хронична Обструктивна Белодробна Болест.

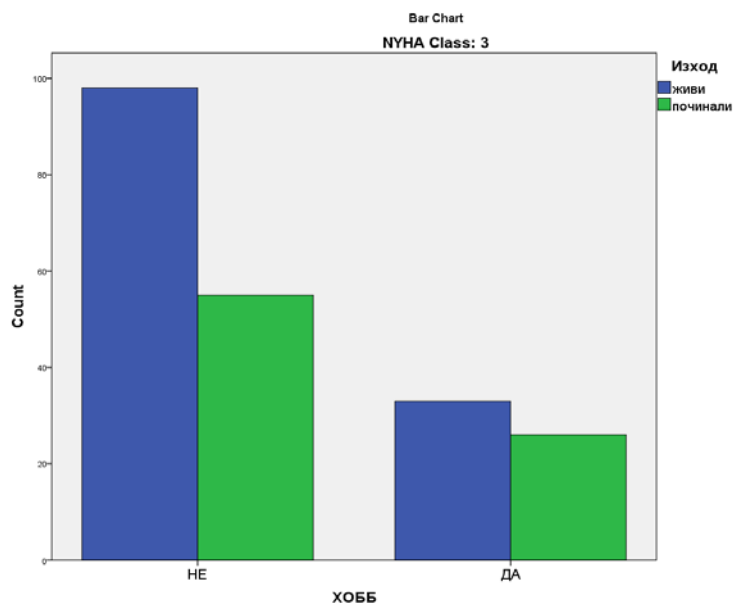
При групата ни от пациенти с ХОББ използвахме данни от медицинската история и документация на пациентите. Приемаме че, пациентите не са с екзацербация на ХОББ поради факта, че пациентите са хоспитализирани поради декомпенсация на СН със изява на умора и задух от кардиогенен характер (прецизирано с изследване на BNP).От анализа на цяла група установихме, че 27% са със медицинска история за ХОББ, за който се проследяват системно от пулмолог и приемат нужната терапия.

Анализирахме броя на починалите пациенти както в групата с наличен ХОББ и СН, така и сред тези без ХОББ и СН. Анализът е за всеки функционален клас в изследваната група.



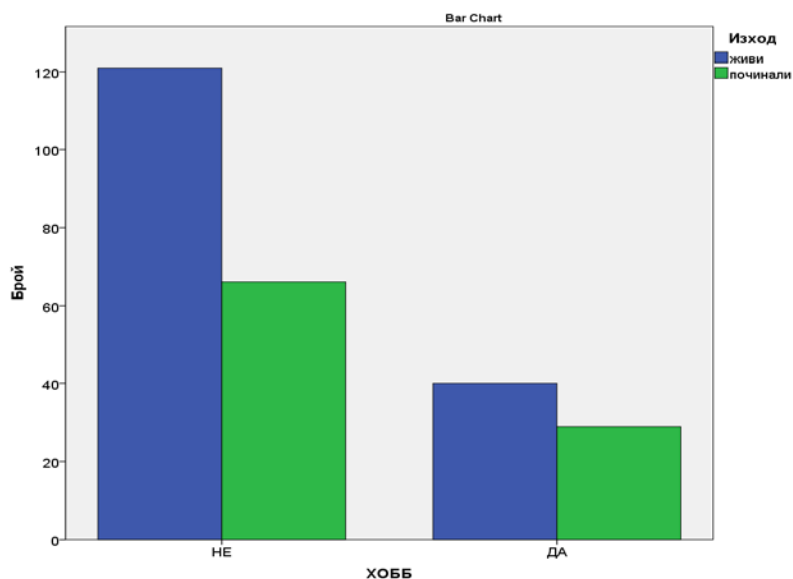
Фиг.7-Разпределение на броя починали пациенти при пациентите с и без ХОББ при NYHA Class 2 СН.($p = 0,598$)

Установихме, че при 2ФК, починалите са 16,7% от пациентите с ХОББ и 12% при тези без, което показва тенденция към по – висока смъртност при пациентите със комбинирани СН 2ФК. и ХОББ. (Фиг.8.)



Фиг.-8 Разпределение на броя починали пациенти при пациентите с и без ХОББ при NYHA Class 3 СН. ($p = 0,175$)

Анализът на групата с ХОББ при 3ФК СН отново демонстрира тенденция за по-висока смъртност при пациентите с ХОББ сравнено с тези без. Починалите при пациентите с ХОББ и СН 3ФК са 44.1% срещу 38.2% за тези без съпътстваща ХОББ (фиг.9.) Анализирахме цялата група без да разделяме пациентите по ФК по NYHA (Фиг.10).

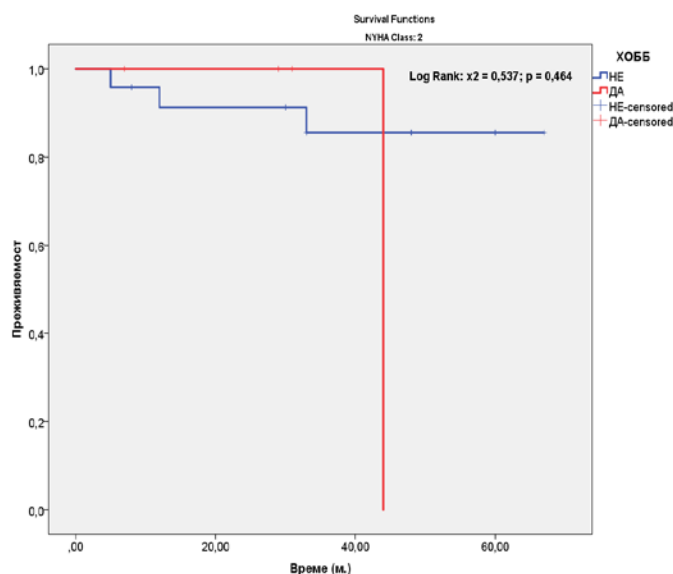


Фиг.10 Общо разпределение на броя починали пациенти при пациентите с и без ХОББ ($p = 0,199$).

Установихме, че както в подгрупите, така и в общата такава се наблюдава тенденция към по-висока смъртност при пациентите със СН и ХОББ (42%) , спрямо тези без тази коморбидност (35%). Тези данни подкрепят тезата, че ХОББ увеличава смъртността при болни със СН. Вероятно има значение и доказаният от редица

проучвания факт, че пациентите с ХОББ са свързани с 50% по-висок риск от коронарни инциденти и допринася за влошаването на вече налична исхемична сърдечна болест.

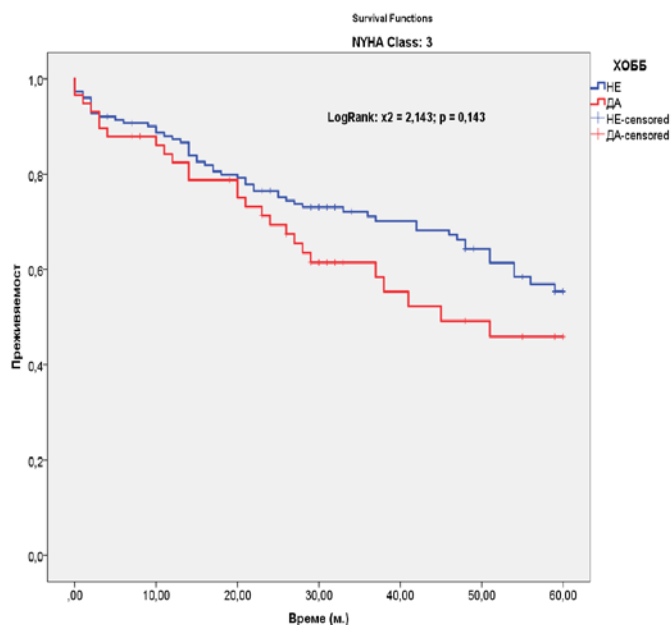
Анализирахме преживяемостта на пациентите с ХОББ както в общата група така и в различните класове СН.



Фиг.11- Преживяемост при пациентите със СН II ФК със и без ХОББ

Установихме, че пациентите с ХОББ и СН 2ФК имат с 20 месеца по-ниска преживяемост спрямо тези без наличие на ХОББ. (Фиг.10)

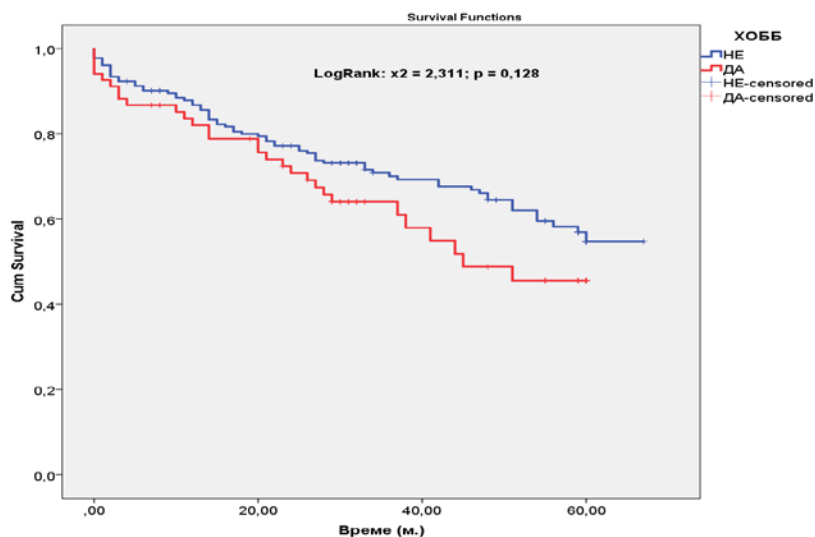
Преживяемостта при пациенти с трети ФК и ХОББ е значително по-малка (фиг.12). Тези данни са еднопосочни с представените в дисертационния труд на Пл.Павлов данни за коморбидности при ХОББ.



Фиг.12-Преживяемост на пациентите с и без ХОББ при 3ФК СН по NYHA.

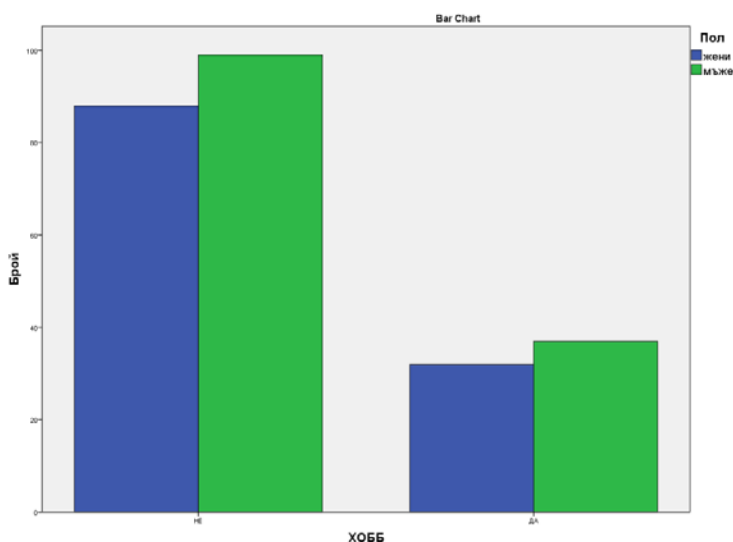
Установихме силна тенденция за по-висока смъртност при пациентите със съпътстваща ХОББ и СН 3-ти ФК (фиг.12.) Тези данни са в съответствие с цитираните проучвания в литературния обзор.

Анализирахме преживяемостта на пациентите с ХОББ и СН без да разделяме на подгрупите в зависимост от функционалния клас на СН.(Фиг.13.)



Фиг.13- Преживяемост при пациентите с и без ХОББ при общата група пациенти със СН.

Установихме както и при подгрупите, че наличието на ХОББ намалява преживяемостта при болните със СН. Анализирахме и разпространението на ХОББ при болните със СН спрямо техния пол.(Фиг.14.)



Фиг.14-Разпространение на ХОББ сред пациентите със СН според пола.(p = 0,518)

Установихме, че ХОББ е с по-висока честота сред мъжете при пациентите с хронична застойна сърдечна недостатъчност, като разликите не са статистически

значими. Това е съответно на твърденията и на други изследователи, че смъртността при пациенти с ХОББ и съпътстваща сърдечна недостатъчност е силно свързана с възрастта, мъжкия пол и други съпътстващи заболявания .

От направените анализи се установиха тенденции към по-висока смъртност при пациентите със съпътстващ ХОББ. Тези данни подкрепят резултатите от проведените публикувани проучвания сочещи към по-висока смъртност и по-малка преживяемост при болните със СН и съпътстващ ХОББ .

Според Pietro Pirina, Marco Martinetti, Claudia Spada et all:

- ХОББ и СН са силно значими в общата популация.
- Съвместното им съществуване води до влошаване на прогнозата и до висока смъртност.
- Общопрактикуващите лекари управляват различно ХОББ и СН по време на диагностициране.
- Терапията се характеризира при лечение на пациенти с ХОББ с бронходилататори, при лечение на ХОББ и СН пациенти с бронходилататори и β -блокери.

ХОББ често съжителства със СН, и те споделят няколко рискови фактора. Необходимо е по-голямо сътрудничество между кардиолози и пулмолози, за да се идентифицират и управляват едновременно СН и ХОББ. Нашето наблюдателно, проспективно проучване предоставя нови данни относно този проблем.

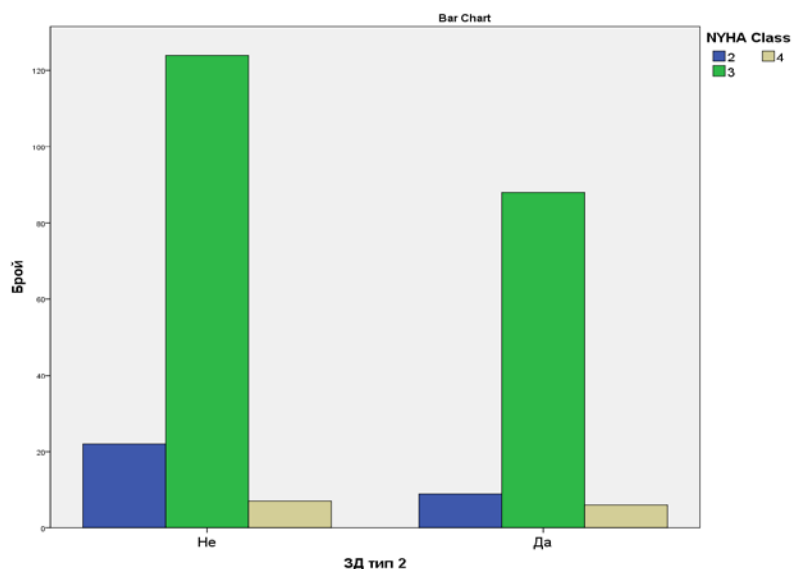
2.3.Захарен диабет и СН

ЗД се асоциира с повишена заболеваемост и смъртност при пациенти с хронична СН , но влиянието му като предиктор за дългосрочни резултати след хоспитализация за СН е по-малко дефинирано.

Анализирахме честотата на пациентите със захарен диабет тип 2 в изследваната група. Установихме, че те представляват **40,2%** от всички пациенти. Разпространението на диабет при пациенти със СН е между 30 и 40%. Това е демонстрирано при възрастно италианско население, при пациенти, приети в болница със СН, и при пациенти с изследвани за СН. Освен това е известно , че СН е независим рисков фактор за развитие на диабет и при проспективно проучване на диабет в Обединеното кралство - разпространението на СН е пропорционално на хемоглобина A_{1c} ($A1C$), без горен или долен праг. Проучването EVEREST демонстрира разпространение на захарен диабет при 40% от пациентите със СН. В организация за поддържане на здравето на почти 10 000 пациенти с диабет тип 2, първоначално 12% са имали СН и тя се е развивала със скорост 3,3% годишно в останалата част. Честотата на сърдечната недостатъчност нараства с възрастта .

В 43-месечно проучване в старчески дом, на хора без сърдечна недостатъчност 39% от диабетиците (10,9% годишно) и 23% от недиабетичните жители (6,4% годишно) развиват СН.

Съобразно принадлежността към ФК на СН те се разпределят като следва:

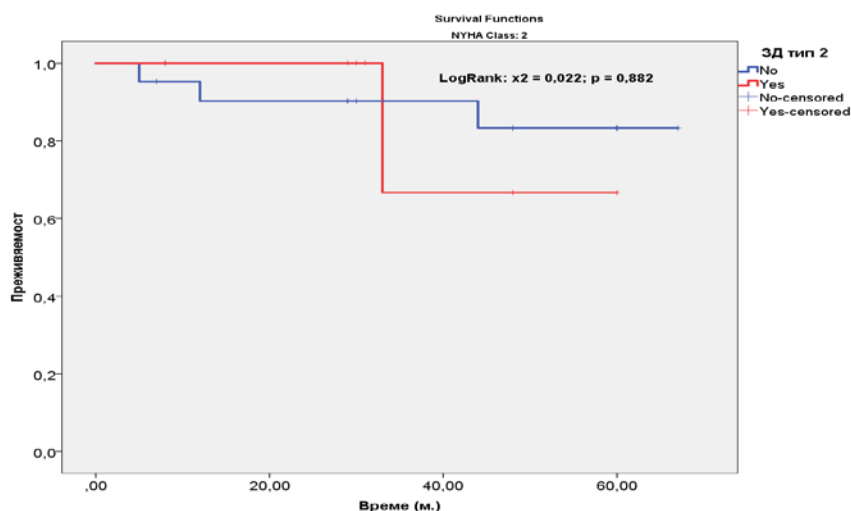


Фиг.15- Анализ на честота на ЗД2 по функционални класове.

От представената графика бихме могли да твърдим, че най - висока е честотата на ЗД2 във четвърти ФК. Относителният дял на диабетиците е по-висок от представения в редица метаанализи, но често хоспитализациите по повод СН са повод за установяване на новоизявен захарен диабет в условията на т.н. „диабетна епидемия“

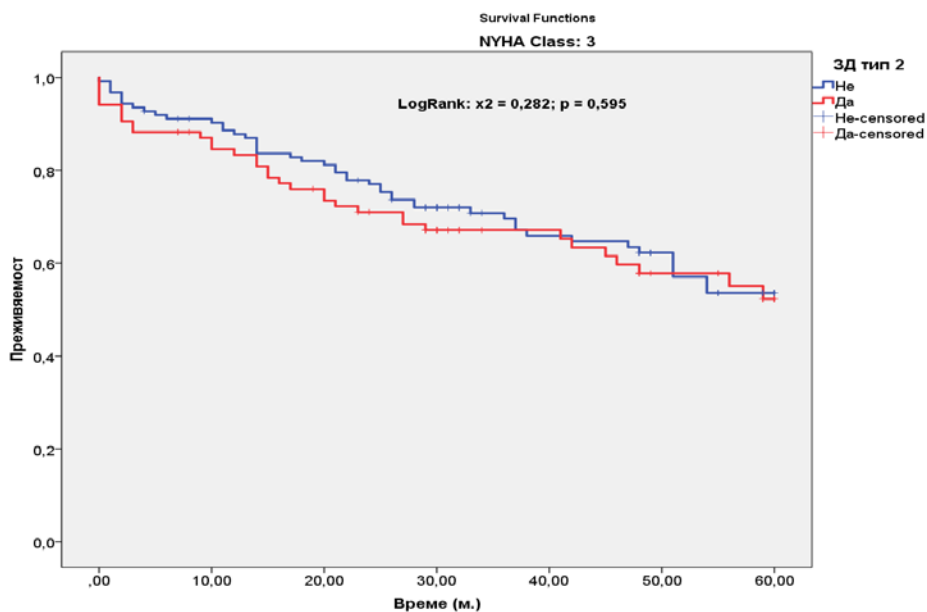
В групата между 45 и 74-годишна възраст от Framingham Study сърдечна недостатъчност (СН) е била два пъти по-честа при мъже с диабет и пет пъти по-често при жени с диабет, отколкото при недиабетични пациенти и при пациенти под 65 години.

Анализирахме преживяемостта във всяка група по функционален клас и съобразно това дали са със СН и ЗД тип 2 и ли само със СН. Установихме следните тенденции:



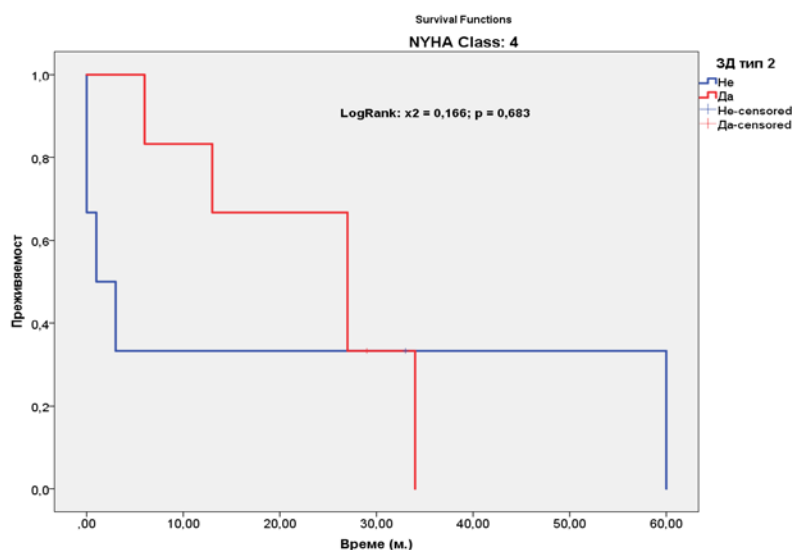
Фиг.16- Преживяемост в групата със СН и ЗД2 и СН без ЗД във втори функционален клас

Преживяемостта при пациенти със СН и ЗД показва тенденция към понижаване след 30 –я месец от първата хоспитализация. Подобна тенденция установихме и при пациентите със СН и ЗД тип2 , които са във трети ФК, но също без да има статистически достоверна разлика(Фиг.17).



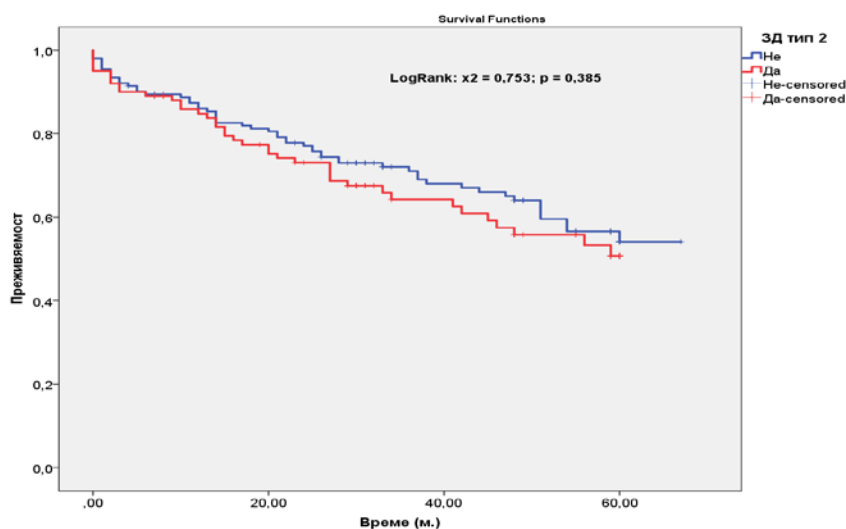
Фиг.17- Преживяемост при пациенти със СН и ЗД2 в III ФКклас

Проведохме аналогичния анализ и сред групата със СН и ЗД2 във четвърти ФК. Установихме, че преживяемостта в този клас при диабетиците е с 30 месеца по ниска спрямо първата хоспитализация (фиг.18)



Фиг.18- Преживяемост при пациенти със СН и ЗД в четвърти ФК

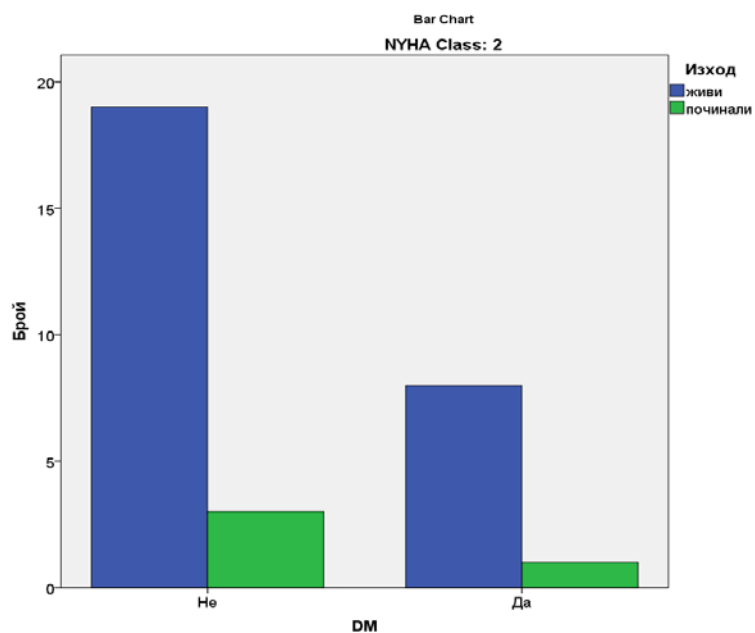
Проведохме изследване на преживяемостта в общата група пациенти със СН и диабет спрямо тези със СН без диабет. Установихме, че преживяемостта е по-малка след десетия месец от първата хоспитализация без да има статистически достоверна разлика (фиг.19).



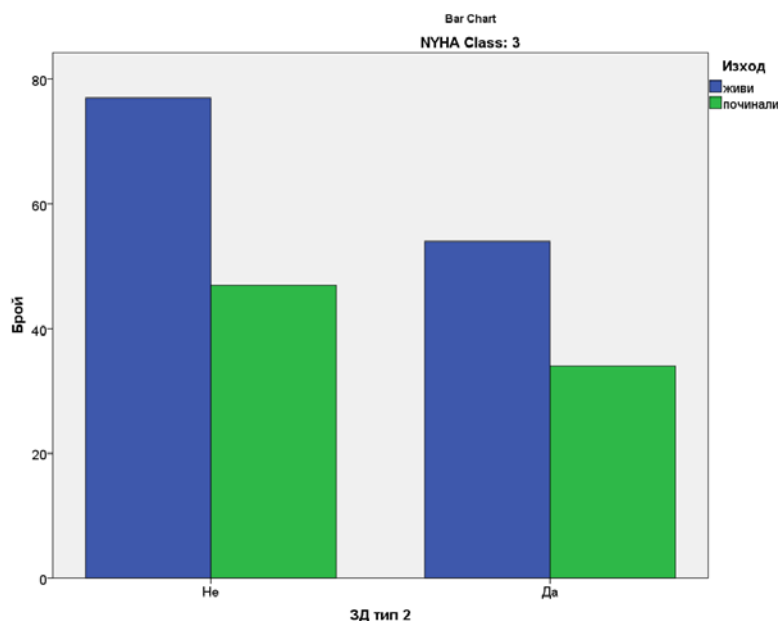
Фиг.19-Преживяемост при пациенти със СН и ЗД 2 в общата изследвана група.

Същата тенденция установихме и в общата група пациенти. Захарният диабет тип 2 има принос за промяната в преживяемостта на пациентите със СН и ЗД тип 2 , но тежестта относно пречупването на клиничния ход не е достоверно значима(Фиг.20)

Важно е влиянието на ЗД2 при пациенти със СН по отношение на смъртността. По тази причина ние направихме анализ в различните групи по функционални класове (фиг.20,21,22) .



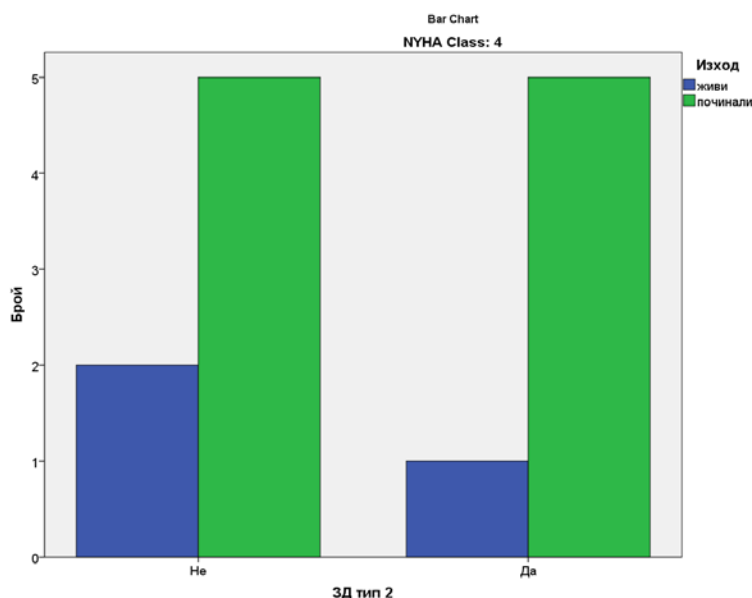
Фиг.20 – Смърт сред пациентите във втори ФК със СН и ЗД 2 /P= 0.673/



Фиг.21- Смъртност при пациенти със СН и ЗД2 в трети ФК/ $P=0,513$ /

И в трите групи установихме, че пациентите със СН, и захарен диабет независимо от ФК ,в който се намират имат по- висока смъртност от тези със СН без захарен диабет, но няма статистически достоверна разлика. Нашите данни са едноточни с тези от по-долу цитираното проучване.

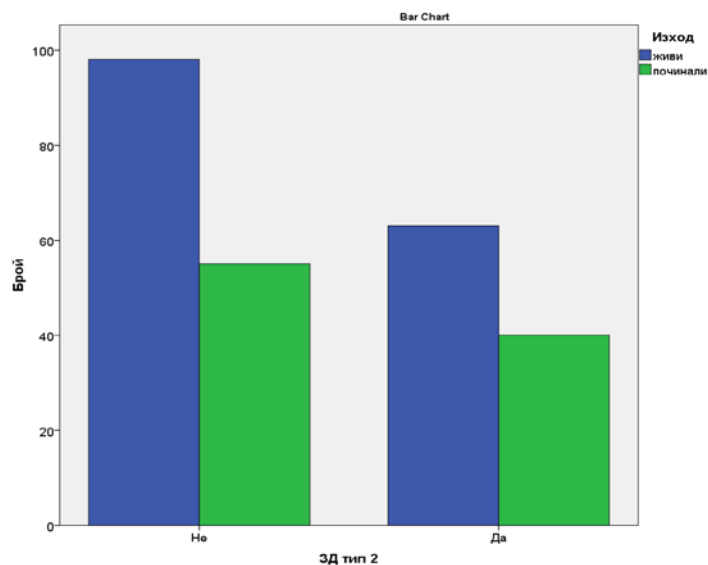
Базираното в регистъра проучване OPTIMIZE-HF разкрива разпространение на диабет до 42% в обща група от почти 43 000 пациенти с СН с намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF)(223).



Фиг.22- Смъртност при пациенти със ЗД 2 тип и СН в четвърти ФК/ $P=0,563$ /

Интересно е, че пациентите със СН и съпътстващ захарен диабет са имали скромно удължен първоначален болничен престой и по-често са хоспитализирани, но

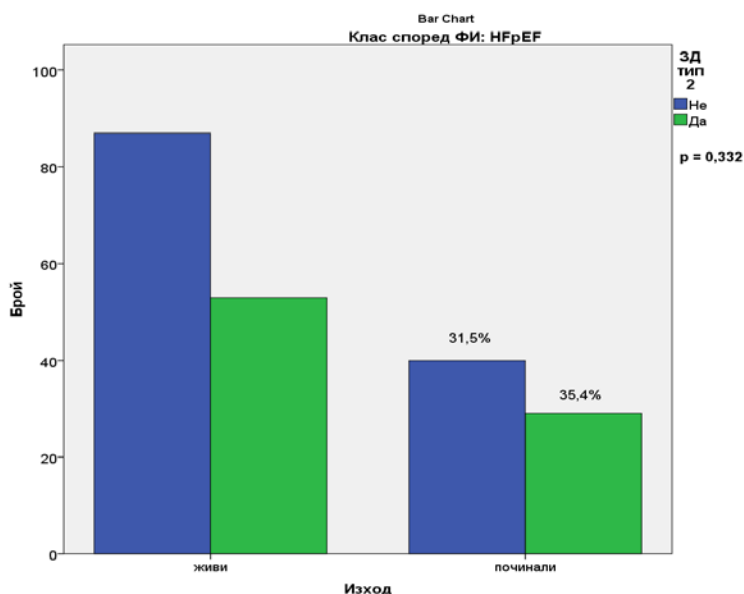
са имали подобен процент на смъртност в сравнение с техните СН колеги без захарен диабет .



Фиг.23-Смъртност при пациенти със СН и ЗД в общата група/ $p=0,367$ /

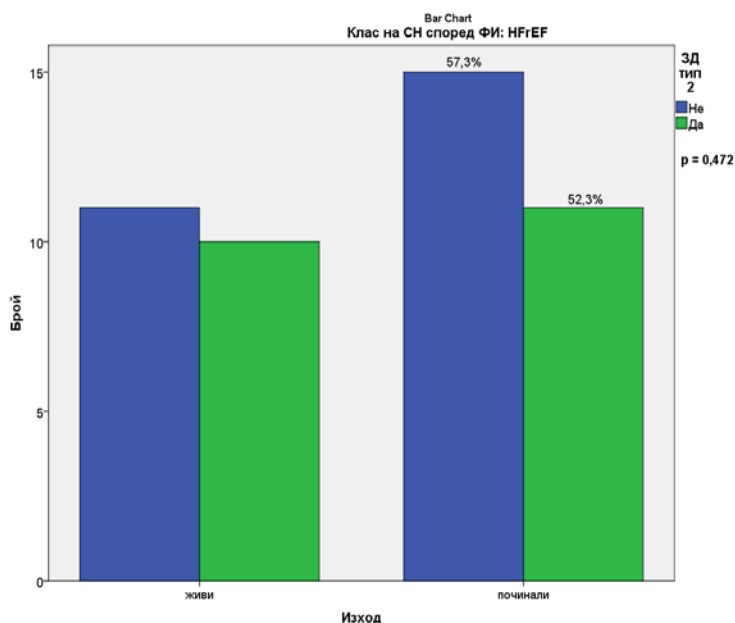
Влиянието на ЗД при пациенти с HFrEF спрямо HFrEF не е добре дефинирано. Един скорошен анализ показва, че точковата оценка на риска от смъртност, свързана със ЗД, е по-голяма при пациенти с HFrEF, отколкото при пациенти с HFrEF, но официалното статистическо тестване не открива взаимодействие между групите ЗД и ФИ. Анализ от CHARM показва, че ЗД е свързан с подобно увеличен риск от смъртност при пациенти с HFrEF и HFrEF, За разлика от тях, ЗД е свързан с повишена сърдечно-съдова смърт или СН хоспитализация при пациенти с HFrEF в сравнение с HFrEF пациенти. Тази разлика се дължи на повишен риск от СН хоспитализация, свързана със ЗД при пациенти с HFrEF .

В нашето проучване също изследвахме смъртността сред диабетиците със СН в двете форми на СН спрямо недиабетици със СН в двете групи. Установихме, че е налице тенденция за увеличаване на смъртността, без да има статистически достоверна разлика за тези със СН, ЗД HFrEF (Фиг.24)



Фиг.24- Смъртност при пациенти със СН, ЗД2 и HFrEF

Подобен анализ направихме и за пациентите със СН, ЗД и HFrEF. Там също установихме тенденция към увеличаване на смъртността в групата на диабетиците, спрямо тези без диабет, без да има статистически достоверна разлика(фиг. 25) .

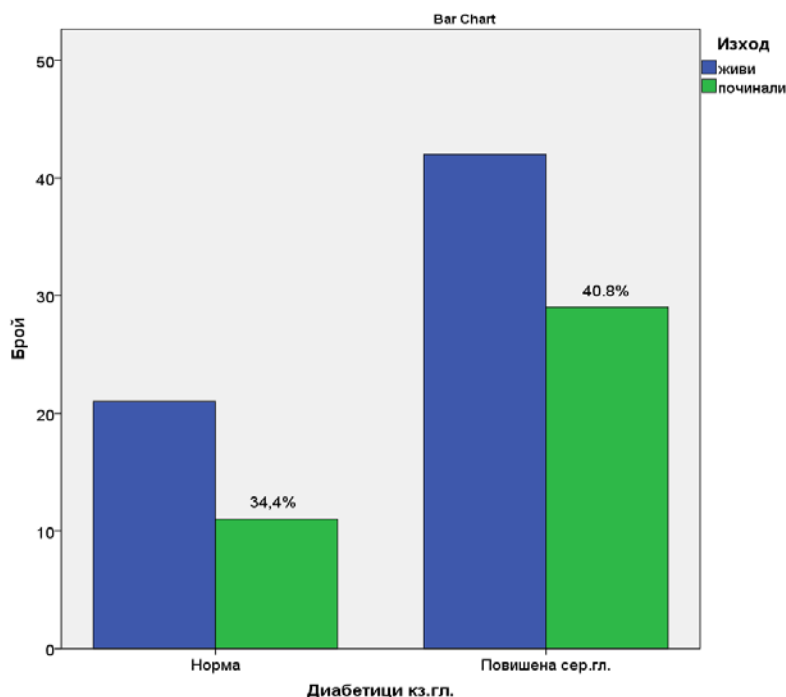


Фиг.25- Смъртност при пациенти със СН, ЗД2 и HFrEF

Нашите данни са еднопосочни с тези от проучванията от литературния обзор. Независимо от основния фенотип на СН (HFrEF или HFpEF), T2DM е свързан с неблагоприятна обща и сърдечно-съдова смъртност в сравнение с пациенти без T2ЗД. Пациенти със съпътстващ T2ЗД също са показали, че имат по-лош функционален статус на NYHA и по-тежки СН-свързани признаци и симптоми.

Значителна част от пациентите с HFrEF и HFpEF имат неразпознат захарен диабет, и преддиабет и T2DM често се пропускат при пациенти с диагноза СН. Като се има предвид, че напоследък е показано, че лекарствата за диабет значително намаляват сърдечно-съдовата смъртност и хоспитализацията при СН (напр. EMPA-REG OUTCOME, използвайки инхибитора на SGLT-2 empagliflozin), е разумно да се изследват пациенти със СН за недиагностицирана непоносимост към глюкоза или диабет, тъй като новите терапии предлагат възможност за подобряване на клиничните резултати.

Анализирахме смъртност на пациентите със СН и ЗД2 в зависимост от това дали са били нормогликемия или хипергликемия. Установихме, че смъртността на тези, които не са били с добър гликемичен контрол е относително по-висока спрямо първата си хоспитализация (Фиг.26).



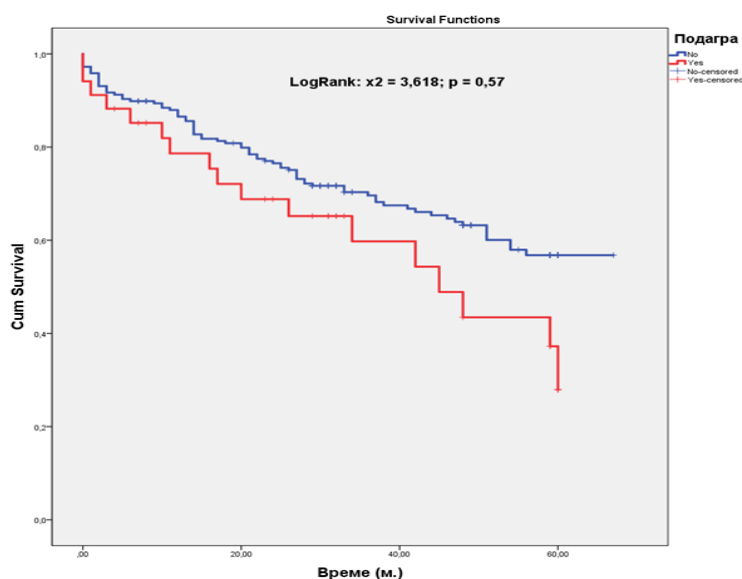
Фиг.26-Преживяемост в зависимост от гликемичния контрол при пациенти със СН и ЗД2

Тези наши резултати потвърждават и значимостта на гликемичния контрол при пациентите със ЗД2, което е еднопосочно с твърденията на други автори . Оптималното лечение на коморбиден диабет при пациенти със СН не е ясно. Показано е, че няколко класа антидиабетни средства като тиазолидиндиони и инхибитори на дипептидил пептидаза 4 са свързани с повишен риск от СН . Продължаващите мащабни проучвания за диабет, изследващи сърдечно-съдовите резултати, включително СН, ще информират за лечението на ЗД при тези пациенти (EXSCEL Exenatide Study of Cardiovas Eventing Test , NCT01144338). В очакване на резултатите от тези проучвания, лечението на ЗД при пациенти със СН трябва за предпочитане да включва средства с благоприятни профили на безопасност при пациенти със сърдечно-съдови заболявания .

2.4 Хиперурикемия и СН

При анализа на честота на подагратата в изследваната група установихме, че 16,8% са с диагностицирана и лекувана подагра.

Анализирахме преживяемостта и смъртността при пациенти, при които са със СН и хиперурикемия и такива при които е налице СН, нямат хиперурикемия. Установихме, че преживяемостта при пациентите със СН и хиперурикемия е с 15 м. по-малка в сравнение с тези без хиперурикемия.

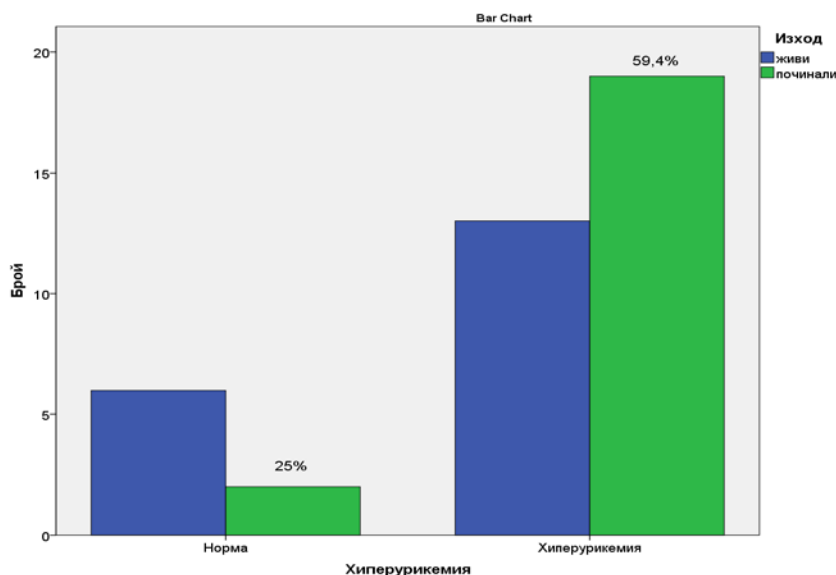


Фиг.27– Преживяемост на пациентите със СН и хиперурикемия спрямо тези със СН без хиперурикемия

Проспективните кохортни проучвания показват, че хиперурикемията води до хипертония, за която наскоро беше установено, че е по-рефрактерна, когато е свързана с хиперурикемия, бъбречна недостатъчност, захарен диабет тип 2 и метаболитен синдром. Тези впечатляващи резултати обаче не доказват причинност, тъй като наблюдаваните асоциации могат да бъдат обяснени от обкръжаващи фактори, обратна причинност или намеса на общ причинен фактор. Тъй хиперурикемия е свързано с многобройни сърдечно-съдови рискови фактори, грешките напълно може да представляват неблагоприятен резултат, както се наблюдава в изследване на Framingham Heart. Повечето от по-късните проучвания са установили връзка между хиперурикемия и лоши сърдечно-съдови резултати, въпреки многократните корекции на сърдечно-съдовите рискови фактори.

Според Alexander E Berezin по-голямата част от хората с традиционни сърдечно-съдови рискови фактори, допринасящи за риска от сърдечна недостатъчност, показват повишен серумни нива на пикочна киселина. Ролята на UA в проявата на СН изглежда противоречива. Първият спор засяга факта, че UA играе важна роля за предизвикване на оксидативен стрес, възпаление, невро-хуморална активация и ендотелна дисфункция. Като естествен антиоксидант пикочната киселина допринася за предотвратяване на увреждането на клетките и по този начин може да възстанови съдовата функция, водеща до реверсия на ендотелната дисфункция. Интересно е, че има голям брой доказателства относно това, че пикочната киселина е в състояние да регулира активността на ендогенната система за възстановяване чрез епигенетични механизми и активиране на вътреклетъчната сигнализация, като STAT3 и Akt. Всъщност пикочната киселина посредничи за оцеляване на ендотелните прекурсори, медираят тяхното мобилизиране и диференциация, както и координират ефекта на превръщане на явлението метаболитна памет във възстановяване на СН способността на клетъчни прекурсори.

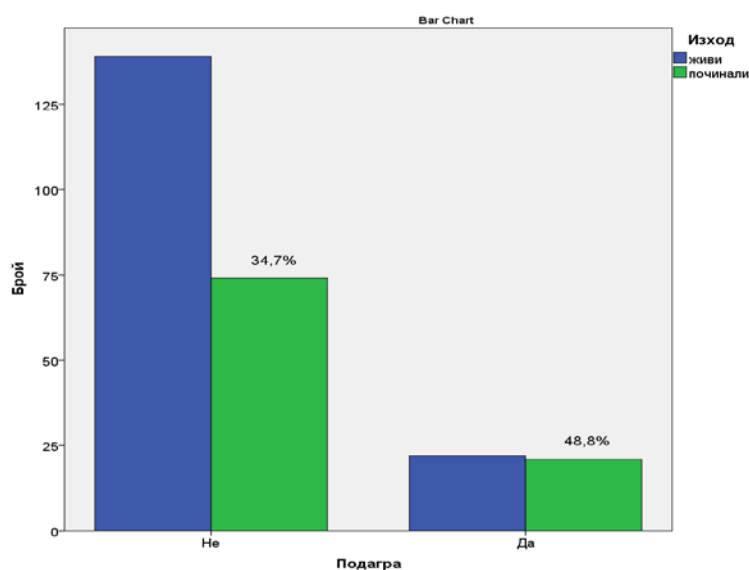
Анализът на смъртността демонстрира, че е налице тенденция към увеличаване на смъртността при пациентите с хиперурикемия без да е налице статистическа достоверност (Фиг.28).



Фиг.28- Смъртност при пациенти с хиперурикемия и СН ($p= 0,089$)

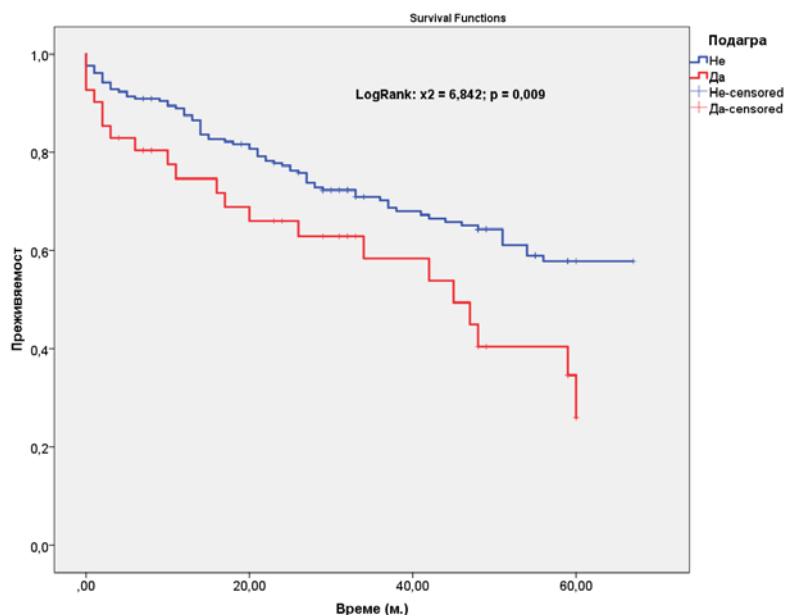
Едно изследване е показало връзка между остри не-ССЗ съпътстващи събития и специални хоспитализации или смърт. При 25 090 пациенти със СН в Квебек, остри подагрични епизоди (дефинирани от хоспитализациите за подагра в рамките на 60 дни от събитието) са свързани с приблизително 177% увеличение на риска в сравнение с тези без остра подагра. Интересното е, че ефектът върху резултатите от дълготрайна подагра (налична в началото) е по-малък (приблизително 63% увеличение на риска). Тези доказателства показват потенциална връзка между промяна в състоянието на съпътстваща болест преди събитие и промяна в статуса на ССЗ.

Нашият анализ върху смъртността при пациенти с подагра и СН демонстрира, че при пациентите от тази група смъртността е статистически достоверно по-висока (Фиг.29).



Фиг.29-Смъртност при пациенти със СН и подагра ($p= 0.05$)

По –нататъшният ни анализ върху преживяемостта при пациенти със СН и доказана подагра демонстрира статистически достоверно по-ниска такава в сравнение с пациенти със СН без подагра(Фиг.30)



Фиг.30– Преживяемост при пациенти със СН и подагра

В нашето проучване установената и клинично изявена подагра при пациенти със СН увеличава достоверно смъртността.

2.5. СН , анемичен синдром и желязен дефицит

Многобройните студии доказват, че независимо от първопричината, анемията оказва неблагоприятно въздействие поради настъпващата хипоксемия върху всички органи и системи в организма на човека и в т.ч.сърдечно-съдовата система. Анемията е често съпътстващо заболяване при пациентите със СН и е причина за утежняване на състоянието и лош изход на болестта (Von Haehling et al 2011).Механизмите, по които се влошава състоянието са сложни и разнопосочни. Развитието на бъбречна недостатъчност, на еритропоетинова резистентност, хронично възпаление, желязен дефицит, употреба на антикоагуланти (Van der Meer et al, 2005;Westerbrink et al, 2007) имат своя принос.

В нашето проучване анализирахме честотата на желязния дефицит и на анемичния синдром в изследваната популация.Установихме следните резултати:

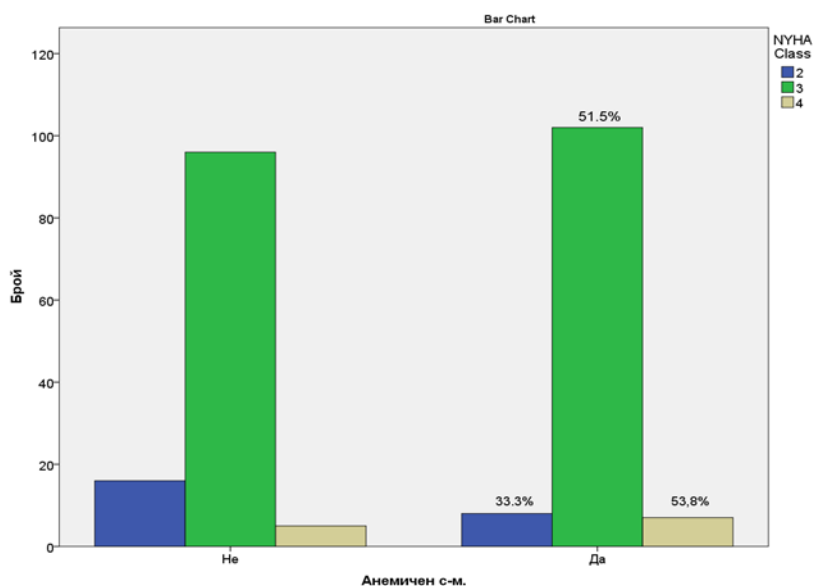
Анализът на честотата на желязен дефицит без да се покриват критериите за анемия доказват **46,7%** от изследваните. Анализирахме честотата на анемичния синдром при общата изследвана група и установихме, че е 50% при средна възраст за групата около 70,4години. Нашите данни са в съответствие с повечето публикации през последната декада.

Честотата на анемията сред пациенти със СН според метаанализа на 11 клинични проучвания в първото десетилетие на 21 век е между 13.5 и 55.5%, а при хоспитализираните такива достига до 61% (Tang et al.2008). Български автори (А. Ангелов, 2013) съобщават, че при 324 последователни болни, хоспитализирани за ОСН

на средна възраст 67,7г.за честота на анемията 32,%. Л. Мирчева при анализа на 444 болни с ОЧН установява,че при тези над 75г. честотата на анемията е 42%, а при тези под 75 е 27%.

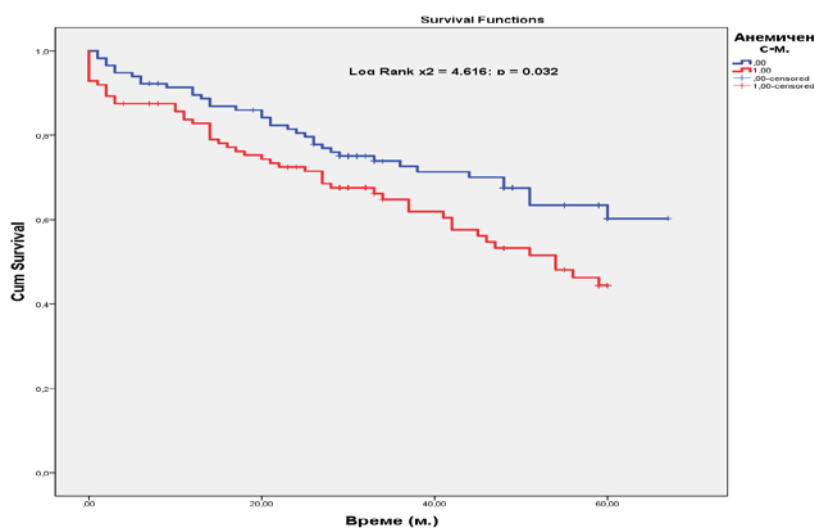
Честотата на анемията при пациенти със СН е в голям диапазон-между 17-70%. С напредване на възрастта делът на анемиите нараства до около 20% при хората над 85 години (Anand, 2008, Goodnough,2014). Анализът показва, че по-често с анемия са възрастни жени със захарен диабет, ХБЗ, по-висок клас СН .

В нашето проучване анализирахме честота на анемичния синдром сред пациенти с различен ФК (Фиг.31).Логично и предвид установените в метаанализите закономерности в нашето проучване установихме , че честотата на анемичния синдром нараства с прогресията на ФК.



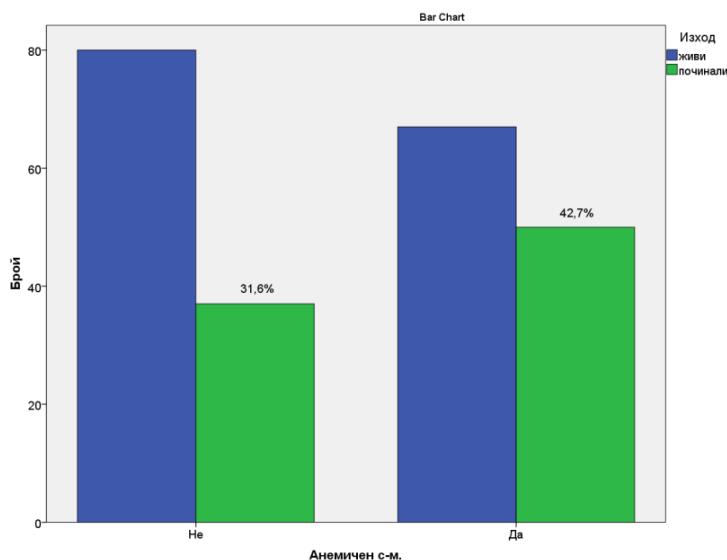
Фиг.31- Честота на анемичния синдром сред пациентите със СН в различните ФК

Пациентите с анемия имат по-малка преживяемост в сравнение с тези които нямат анемия, и това е статистически достоверно.



Фиг.32-Преживяемост на пациентите със СН и анемия спрямо тези със СН и без анемия

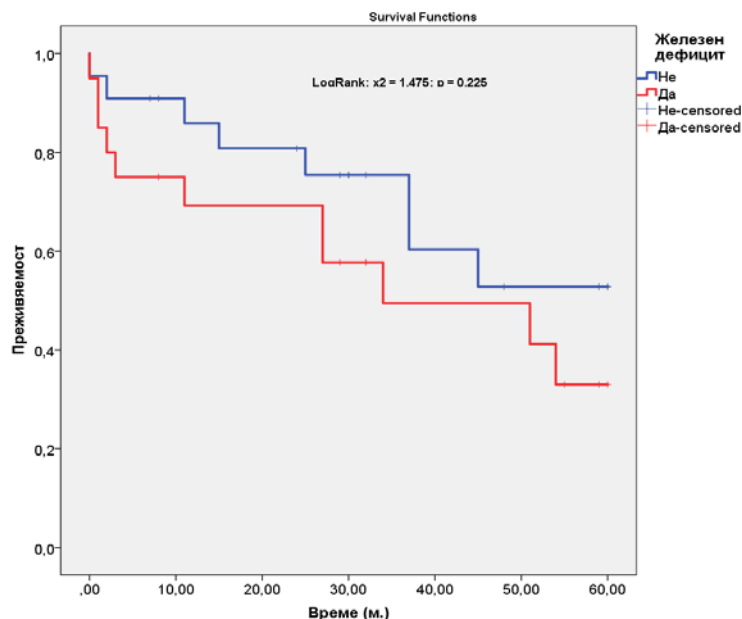
Нашите данни са в съгласие с тези от азиатското проучване от 2014 г. Yeo et all. доказва, че смъртността при пациенти със СН, железен дефицит и анемия е по-високо отколкото при тези със СН без железен дефицит и анемия. Когато говорим за анемия и СН не бива да забравяме факта, че може да е налице и хипердилуция, поради настъпилата хиперхидратация. Ето защо е възможно да е налице и псевдоанемия (Westernbrink et all 2007). Анализът на смъртността в зависимост от наличието на анемия в нашето проучване установи, че анемията достоверно повлиява хода на СН .



Фиг.33 - Смъртност в групата със СН и анемия и в тази със СН и без анемия ($p=0.05$)

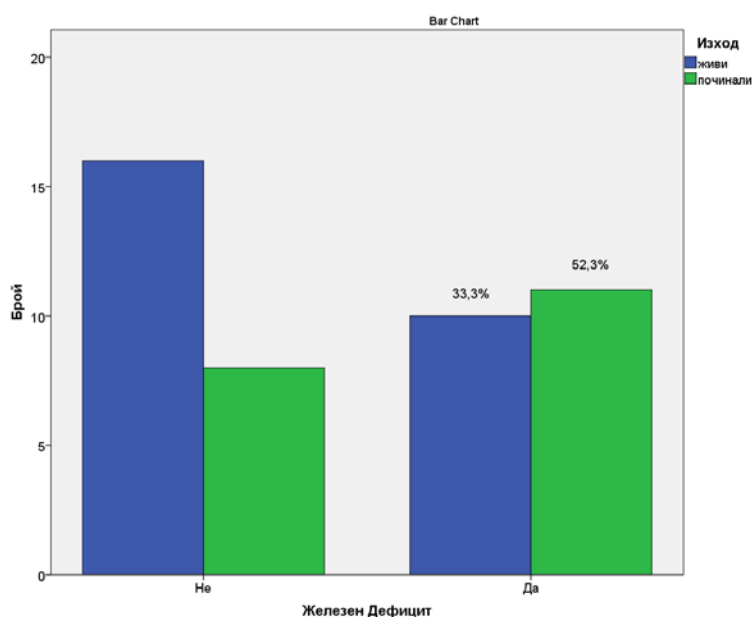
Тежката анемия при нормална ФИ, намаленият кислородопренасящ капацитет водят до редица хемодинамични и нехемодинамични промени. Кривата на дисоциация Нв –кислород се измества надясно, редуцира се системната съдова резистентност поради намаления вискозитет на кръвта и настъпва опосредствана от азотния окис вазодилатация. Понижаването на АН води до барорецептор медирана неврохуморална активация, индентична с тази при СН с редуцирана ФИ (Anand et all.1982)

Тежката анемия води до активация на РААС, СНС, увеличена скорост на гломерулната филтрация, задръжка на натрий и вода и увеличен екстрацелуларен плазмен обем. Това е патофизиологичният механизъм, по който тежката анемия сама по себе си може да доведе до синдром на високодебитна СН при пациенти със запазена ФИ. Анализирахме преживяемостта на пациенти с железен дефицит и СН и без такъв и СН. Установихме, че комбинацията ЖД и СН предопределя по-ниска преживяемост в изследваната група с около 20 месеца (Фиг.33).



Фиг.34- Преживяемост на пациенти с ЖД и СН спрямо такива без ЖДА, но със СН

Анализът на смъртността в зависимост от наличието на ЖД в нашата група не показва статистически достоверна разлика (фиг.34).

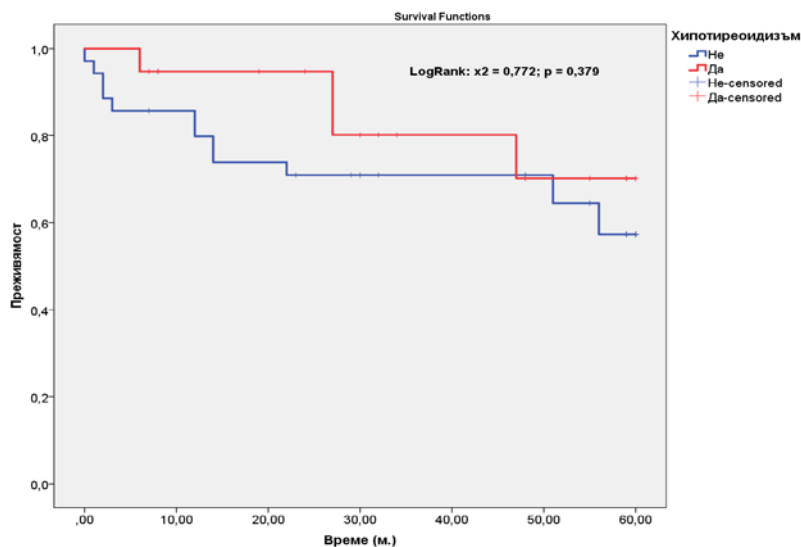


Фиг.35-Смъртност при пациенти със СН и ЖД и без ЖД ($p=0.162$)

В нашето проучване се потвърждава хипотезата на други автори ,че ЖД няма предиктивна стойност за смъртността. През 2018г испански колектив Gonsales - Castello след 7 –годишно проследяване на 2495 пациенти със СН не установяват предиктивна стойност на желязния дефицит за смъртност. Нивото на Нв е предиктивен фактор за смъртност според този колектив- информация, потвърждаваща данните от нашето проучване.

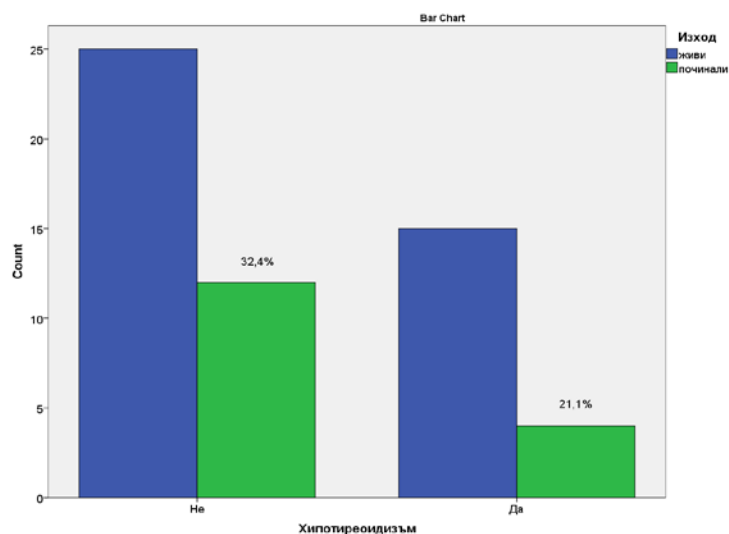
2.6 . Нарушение във функцията на щитовидната жлеза

Анализирани случаите на тиреодна патология в общо изследваната група- 15.2 %.Най –разпространената патология на щитовидната жлеза сред пациентите със СН е хипотиреодизъм.В анализа на изследваната група със СН и тиреоидна патология, 33.9% са с хипотиреодизъм.Изследванията ни върху преживяемостта при пациенти с доказан хипотиреодизъм и СН демонстрира тенденция към увеличаване на преживяемостта без достоверна статистическа значимост (Фиг.35) .



Фиг.36- Преживяемост при пациенти със СН с хипотиреодизъм спрямо тези без такава патология

Подробен анализ в това отношение изисква по-голям пул пациенти и целенасочено наблюдение в зависимост от нивото на компенсация. Литературните данни сочат, че TSH е предиктор за клинични резултати, включително смърт и сърдечни хоспитализации. Нивата на TSH, които бяха само леко повишени (до 10 mIU / L), също са били предиктор за по-лош резултат. Именно тези резултати провокира и изследването на смъртността сред тези две групи (Фиг.36).



Фиг.37- Смъртност при пациенти със СН и хипотиреодизъм и такива със СН без хипотиреодизъм (p = 0,285)

В нашето проучване не се установява статистически достоверна разлика по отношение на смъртността в двете групи.

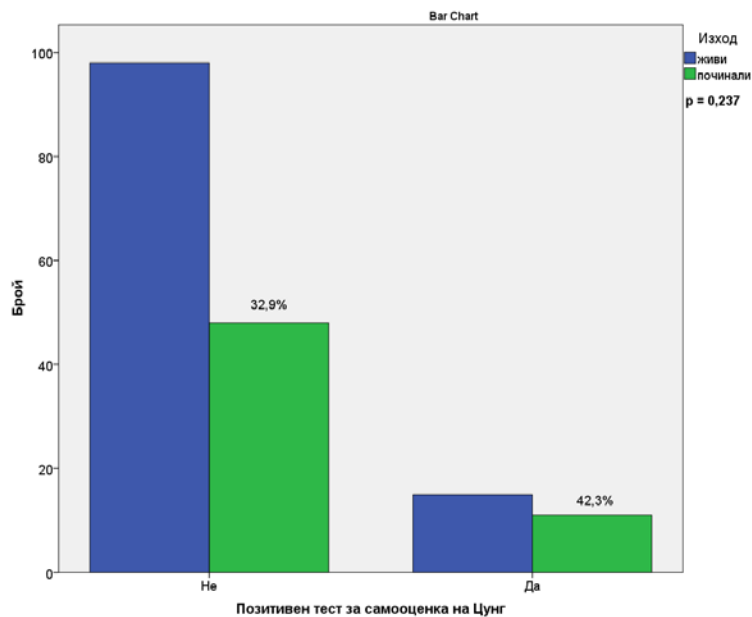
TSH е важен предиктор за клинични резултати, включително смъртност при пациенти със СН. Дисбалансът на щитовидната жлеза създава значителен риск при СН и изисква внимание. Shmuel Chen , Ayelet Shauer, Donna R. Zwas и сътр. провеждат проучване за да се оцени значението на TSH за клиничните резултати, включително смърт и хоспитализация при голяма група пациенти с хронична СН. Средният период на проследяване е 434 дни. Общият коефициент на смъртност през този период е 13.2% (739/5599). Като високата TSH, така и ниската TSH са свързани с повишена смъртност. Най-ниската смъртност е очевидна при пациенти с TSH между 1,4 и 2,2 mIU / L (втори кватил) Последващи стойности на TSH са били налични при 3675 пациенти (66% от кохортата). Средният времеви интервал между базовите и последващите нива на TSH е 313 дни (интерквартилен диапазон 196–420 дни). В тази голяма група от пациенти със СН, се установява, че ненормален TSH е често срещан и TSH има значително влияние върху клиничния резултат.

4.7. Сърдечната недостатъчност и депресия

Връзката между депресията и застойна сърдечна недостатъчност (ХСН) е проучена едва наскоро. В нашето наблюдение изследвахме разпространението на депресията като изхождахме теста на Цунг. Според анализа установихме, че средната честота на депресията в групата е **15.1%**. Оценката на разпространението в зависимост от ФК показва, че във II ФК - **5%** пациенти с депресия; в трети функционален клас - **15%**; в четвърти ФК - **33%**. Установихме повишаване на честотата на депресивните разстройства с нарастване на ФК на пациентите със СН.

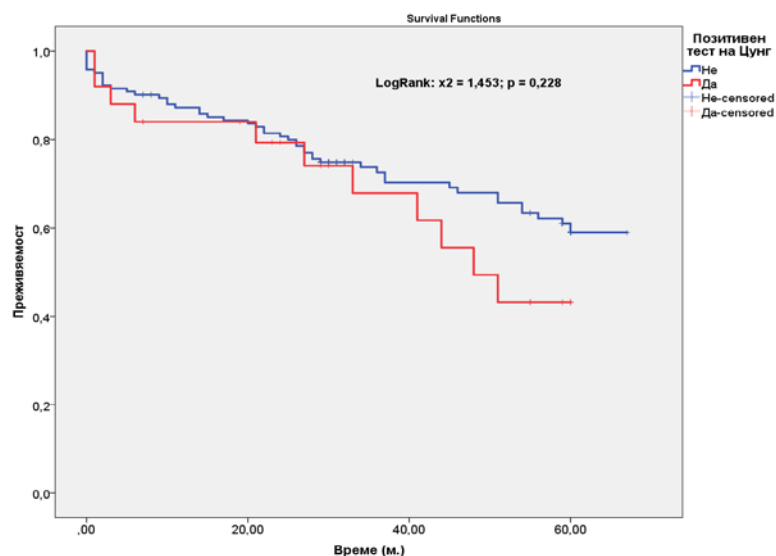
Между 2 и 3 милиона американци страдат от СН. Приблизително 400 000 нови случаи на ХСН се диагностицират всяка година. Процентът на разпространение на депресията при СН варира от 24% до 42%. Vaccarino et al. установяват, че 35%, 33,5% и 9% от извадка от пациенти с ХСН на възраст 50 или повече години съобщават съответно за лека, умерена или тежка депресия. Дзян и колегите съобщават, че 13,9% от 374 пациенти с ХСН на възраст 18 или повече години отговарят на критериите за основно депресивно разстройство, докато 35,3% от извадката съобщават за депресия с коефициент на Бек 10 или повече .

Проучихме влиянието на депресията върху смъртността в изследваната група(Фиг.38). и установихме по-висока смъртност в групата с депресия и СН , без значима статистическа достоверност. Нашите данни са еднопосочни с установените в цитираните източници в литературния обзор.



Фиг.38- Смъртност при пациенти със СН и депресия и такива със СН без депресия ($p = 0,237$)

Проучихме и влиянието върху преживяемостта в двете групи. Анализът показва, че преживяемостта при пациентите с депресия се редуцира с 10 месеца спрямо пациентите само със СН (Фиг.39)

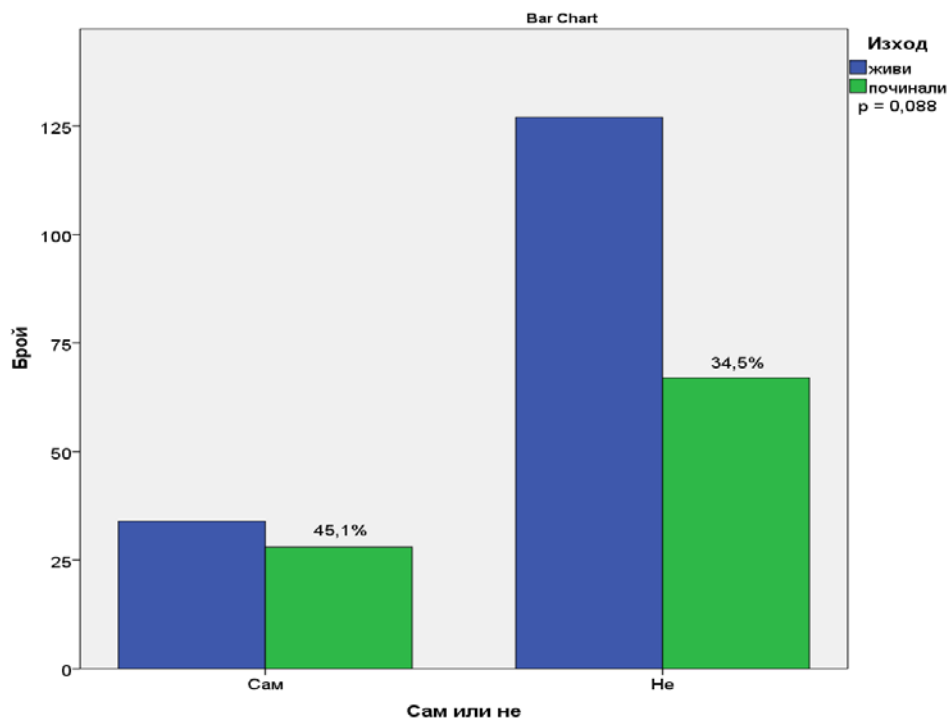


Фиг.39 - Преживяемост при пациенти с депресия и СН спрямо тези без депресия и СН

Установено е, че депресията е свързана значително с намаления функционален статус, по-високият процент на рехоспитализации и повишената смъртност при пациенти с ХСН. Скорошно проучване установи силна и степенувана връзка между тежестта на депресивните симптоми в началото и функционалния спад и смъртта след 6 месеца изследване. Въпреки, че не са налични данни, специфични за ХСН, се изчислява, че по-малко от 25% от сърдечните пациенти с голяма депресия се диагностицират като депресия, а само около половината от сърдечните пациенти с диагноза депресия са получили лечение за депресия.

Пациентите с ХСН, които са имали голяма депресия, са били повече от два пъти по-склонни да бъдат хоспитализирани или умират спрямо недепресирани пациенти. Ясно е, че тези скорошни открития осигуряват силни доказателства, че депресивни симптоми са независим рисков фактор за пациенти със ЗСН, точно както те са за пациенти с исхемична болест на сърцето.

В студиите, които анализирахме се обръща внимание на факта дали пациентите живеят сами или в семейна среда. Този факт влиза и в оценъчната скала за депресия. Ние анализирахме влиянието на този фактор (фиг.40).



Фиг.40- Смъртност при живеещи сами или фамилно

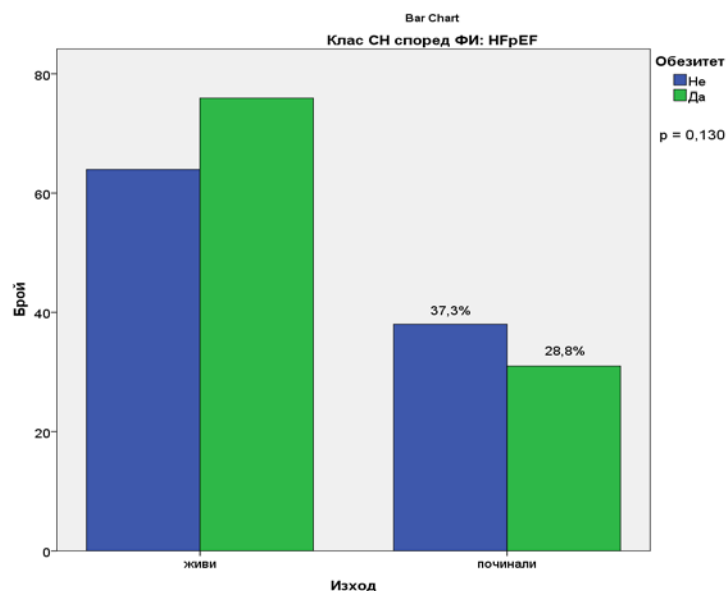
Резултатите потвърждават нашите впечатления от клиничната практика, че живеещите сами пациенти умират повече от тези, които живеят във фамилия. Значение тук имат не само грижите на фамилията, на осигуряването на по-добър къмплайънс на пациент относно медикаментозната терапия. Пациентите живеещи сами са по-склонни към депресивни разстройства.

2.8. Затлъстяване и СН

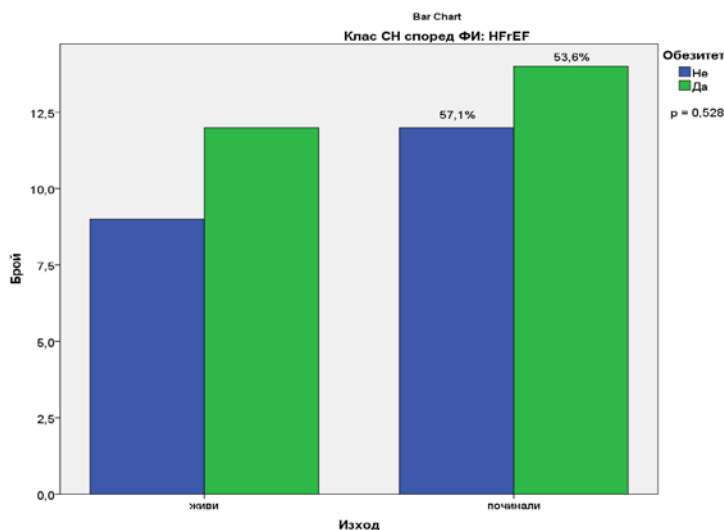
В нашето изследване потърсихме влиянието на затлъстяването или наднормената телесна маса, представено от БМИ на пациенти с HFrEF и при HFGrEF. Определихме честотата на пациентите с наднормена телесна маса и затлъстяване-52%. Тези данни надхвърлят процента изчислен в други кохорти пациенти от Плевенска област-пр. с повишен сърдечно-съдов риск (Г. Найденова и сътр.). Анализът ни

демонстрира , че в групата със СН и HFrEF честотата е 51.2% , а при тези със СН с HFrEF е 55,32%.

Оценихме смъртността при пациентите със СН при HFrEF спрямо тези , които са със СН с HFrEF без наднормено тегло или затлъстяване (Фиг.41).Относителният дял на пациентите в групата с наднормена телесна маса или обезитет е по- нисък без да има статистическа достоверност.



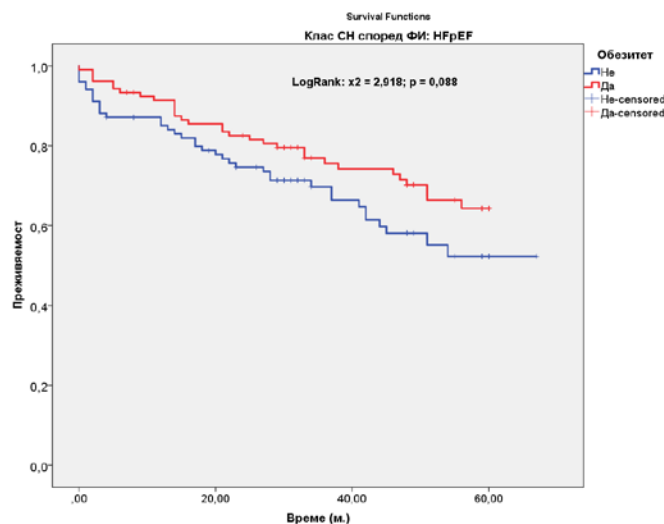
Фиг.41- Смъртност при пациенти със СН с HFrEF спрямо тези със СН с HFrEF без наднормено телесно тегло или затлъстяване.



Фиг.42- Смъртност при пациенти със СН с HFrEF спрямо тези със СН с HFrEF без наднормено телесно тегло или затлъстяване.

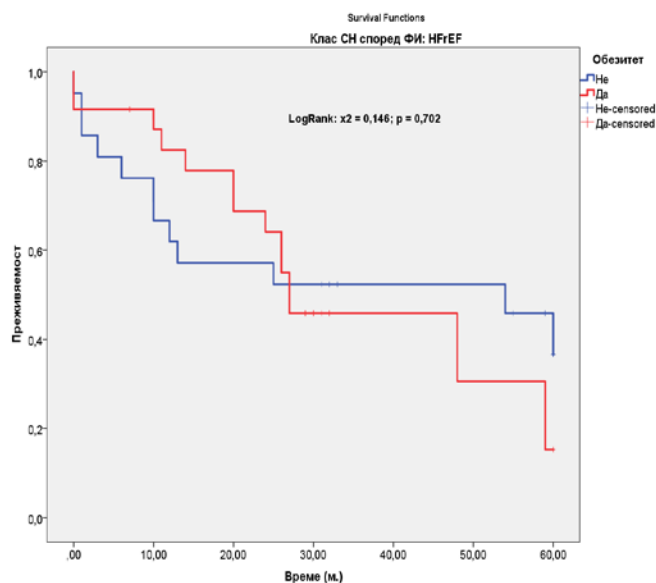
Анализирахме смъртността на пациентите с наднормена телесна маса или обезитет и СН и в групата с HFrEF (Фиг.42) и установихме,че смъртността сред пациентите с наднормена телесна маса или обезитет и СН и в групата с HFrEF е по – ниска в сравнение с тези със СН и в групата с HFrEF

Анализирахме и преживяемостта в двете двойки групи (Фиг.43 и фиг.44):



Фиг.43- Преживяемост при пациенти със СН с HFrEF спрямо тези със СН с HFrEF без наднормено телесно тегло или затлъстяване.

Пациентите със СН с HFrEF с наднормено телесно тегло или затлъстяване имат тенденция за по – добра преживяемост спрямо тези със СН с HFrEF без наднормено телесно тегло или затлъстяване.



Фиг.44- Преживяемост при пациенти със СН с HFrEF спрямо тези със СН с HFrEF без наднормено телесно тегло или затлъстяване.

Въпреки, че повишеното телесно тегло е свързано с подобрени резултати при популациите от сърдечно-съдови заболявания, последните доклади обсъждат балансирана преценка на този парадокс за затлъстяване. По-високото тегло може да бъде свързано с по-добри резултати в сравнение с пациенти с СН със сърдечна кахексия и / или хранителни дефицити.

Потенциалните механизми за подобряване на резултатите, свързани със затлъстяването, включват увеличен метаболитен резерв и липопротеинови пулове, които да служат като почистващи вещества за циркулиращи ендотоксини. Въпреки това, връзките между затлъстяването и метаболитния синдром, глюкозния intolerанс и

диабета вероятно обясняват отчасти връзката между повишеното телесно тегло и нежеланите събития при определени обстоятелства .

Неотдавнашно проучване при 4,109 пациенти с HFrEF установява U-образна връзка между индекса на телесната маса и нежеланите клинични събития. Индексите на телесна маса $<23,5$ или $\geq 35 \text{ kg / m}^2$ са свързани с увеличение на смъртта или сърдечно-съдова хоспитализация с 27%, в сравнение с индекса на телесната маса на референтната група от 26,5 до 30,9 kg / m^2 . Именно с установената закономерност се обясняват промените в преживяемостта при пациенти със СН с HFrEF спрямо тези със СН с HFrEF без наднормено телесно тегло или затлъстяване.

Необходими са бъдещи проучвания, за да се прецени дали стратегиите за лечение, насочени към наддаване на тегло или намаляване на теглото, могат да подобрят резултатите както при пациенти с HFrEF, така и при HFpEF.

Задача 3. - Да се оцени влиянието на тези коморбидности върху честотата на рехоспитализациите.

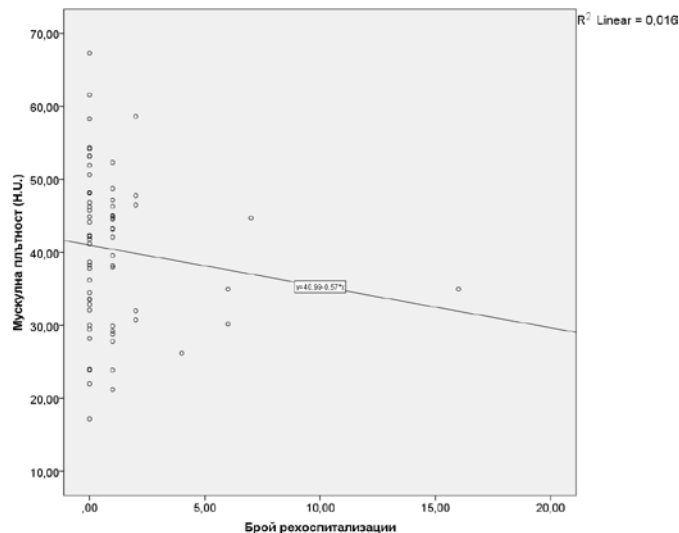
Популацията от изследването включва участници с диагноза сърдечна недостатъчност. Оценяваните гериатрични състояния са бавна походка, мускулна слабост (дефинирана като плътност). Регресионното моделиране на Андерсън-Гил е използвано за определяне на предикторите за приемане в болница след диагностициране на сърдечна недостатъчност.

Проведените анализи са на основание установените зависимости и статистически достоверно влияние на някои от изследваните коморбидности върху смъртността и преживяемостта. Популацията от изследването включва участниците с диагноза сърдечна недостатъчност. Оценяваните параметри на коморбидните състояния са Walk test, мускулна слабост (дефинирана мускулна плътност), ниво на пикочната киселина, ниво на бъбречната функция, ниво на хемоглобина.

Относителният дял на рехоспитализации беше 5%, 22,2% и 27,8% съответно на 30, 60 и 90 дни след изписването . По-голямата част от повторните приеми (73,61%) се дължат на обостряне на сърдечната недостатъчност. Според литературните източници, значителни предиктори за рехоспитализации са : анамнеза за захарен диабет, подагра, продължителност на престой при приема и нива на крeтинина. Относителният нисък брой на рехоспитализации до 30-я ден в проведеното проучване са нереални и са свързани с изискванията на НЗОК за рехоспитализации.

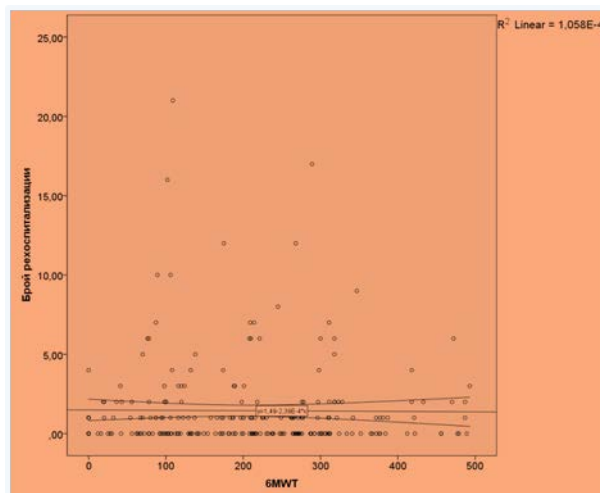
На основание установения брой рехоспитализации потърсихме корелационна връзка между някои от изследваните показатели. Установихме следните зависимости:

Оценявайки мускулната слабост като мускулна плътност, но и възможностите при провеждане 6 минутния тест ние установихме, че мускулната слабост е важен предиктор за ранна рехоспитализация при нашите пациенти. Налице е силна обратна корелативна зависимост между мускулната плътности броя рехоспитализации (фиг.45) .



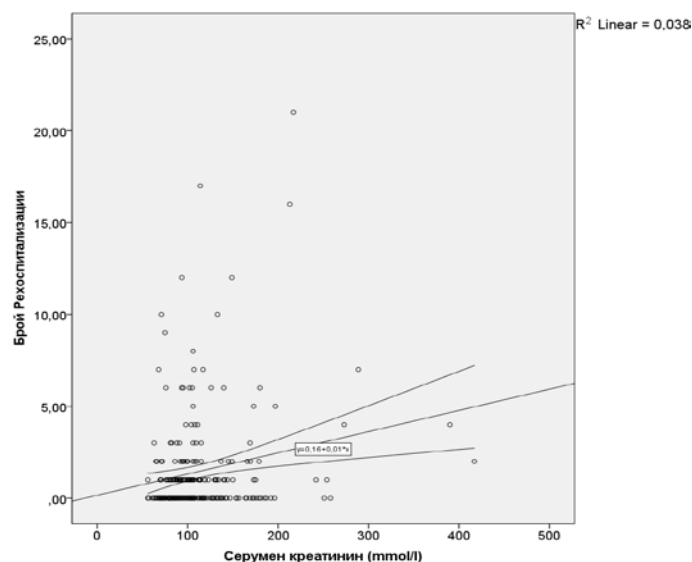
Фиг.45-Корелативна връзка между рехоспитализации мускулна плътност

От друга страна 6-мин тест, който оценява също и мускулната слабост, но дава реална представа и за функционалния капацитет на СН също има много по-слаба, но права линейна зависимост с броя рехоспитализации.



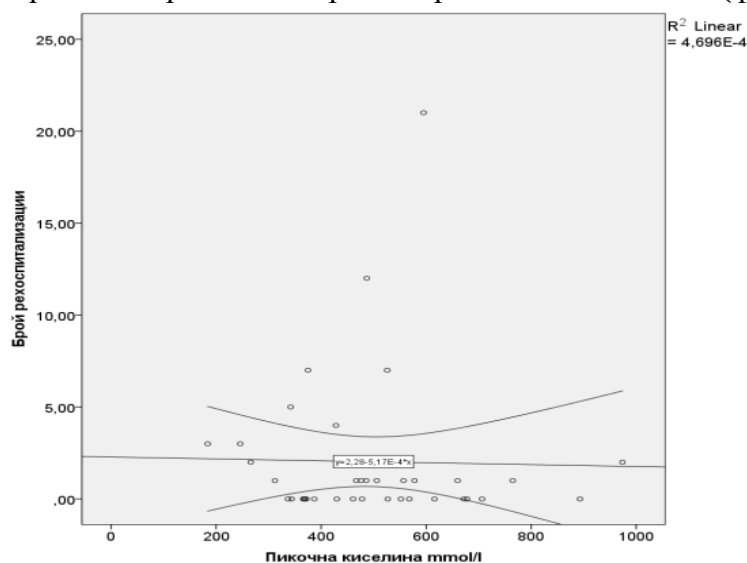
Фиг. 46- Корелативна зависимост между 6- минутен тест и рехоспитализации

В предишни анализи и тези на Aranda J, J.M, Johnson JW, Conti JB. се споменава важната роля на бъбречната функция за рехоспитализациите. Ние използвахме като критерий нивата на креатинина . Установихме силна права линейна зависимост между нивото на рехоспитализациите и нивата на креатинина (фиг.47).



Фиг. 47 - Корелативна връзка между нивото на креатинина и рехоспитализациите.

Анализът в нашето проучване показва значима статистически тежест на подагратата за смъртността при пациенти, които я имат в сравнение с тези, при които нямат. Ето защо потърсихме корелативно връзка с рехоспитализациите (фиг.48).



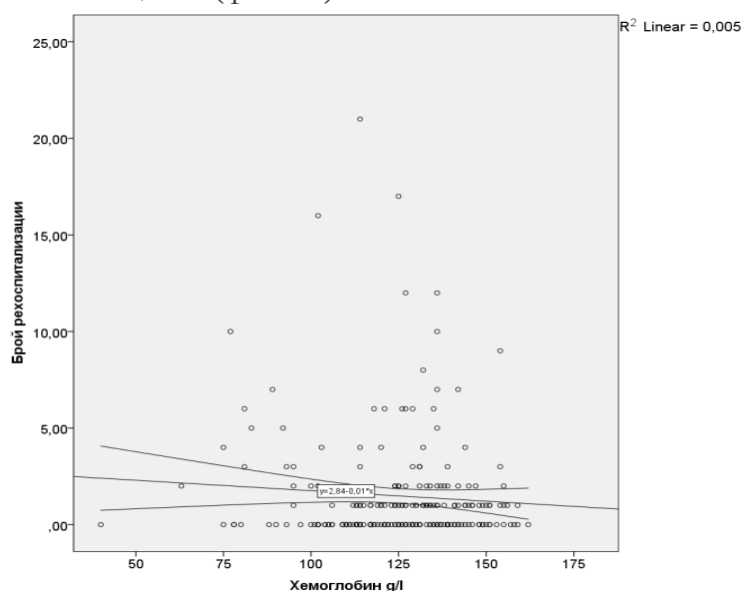
Фиг. 48—Корелативна връзка между ниво на пикочната киселина и рехоспитализациите.

Изненадващото е, че нивото на пикочната киселина почти не променя нивото на рехоспитализациите пряко.

В един проучваните анализи анемичните пациенти са били по-възрастни, имат по-ниска диастолна функция и по-лоша бъбречна функция (всички $P < 0,05$). След многовариантна корекция, хемоглобинът остава независим предиктор за смъртността от всички причини и приемането в болница (време до първо събитие) в тази група пациенти.

По - рано се съобщава, че редица рискови фактори като женски пол, напреднала възраст, хронично бъбречно заболяване и лошо хранително състояние предразполагат пациенти с HFrEF да развият анемия в хода на заболяването. Всичко това може да бъде включено в механизмите на анемия при пациенти с HFrEF, въпреки че са необходими допълнителни изследвания за потвърждаване на тази хипотеза.

Ние изследвахме има ли зависимост между нивата на хемоглобина и броя рехоспитализации. Установихме обратна корелативна линейна зависимост между нивата на Нв и рехоспитализациите (фиг.49).



Фиг. 49- Корелативна зависимост между Нв и рехоспитализациите.

Тази зависимост потвърждава влиянието на анемичния синдром за рехоспитализациите. Тези факти внушават необходимостта от комплексно лечение на пациента, което налага и компенсирането на анемичния синдром.

Задача №4- Да се формира група на пациенти със СН, на която да бъде оценена мускулната плътност.

Намаляването на мускулната маса има отрицателно въздействие върху метаболизма, адаптация и имунологичния отговор спрямо болестта, намалявайки по този начин способността на тялото ни да се противопоставя на екологичните предизвикателства. Наистина, ниска мускулна сила е силен предиктор за смъртност независимо от всички други известни рискови фактори и заболявания

Обособихме група от пациенти, постъпили последователно в клиниката по повод сърдечна недостатъчност, покриващи включващите критерии и подписали информирано съгласие за провеждане на КАТ за оценка на мускулната плътност.(табл.3)

От представената група повечето са в III ФК, следват тези в IV ФК и най- малко са във II ФК. При всички е изчислявана мускулната плътност, проведен 6MWT(m). Групата е разделена по пол. Средната възраст е над средната в общата група (73 ±9 г)

Табл.3 Характеристика на групата, при която е изследвана мускулната плътност

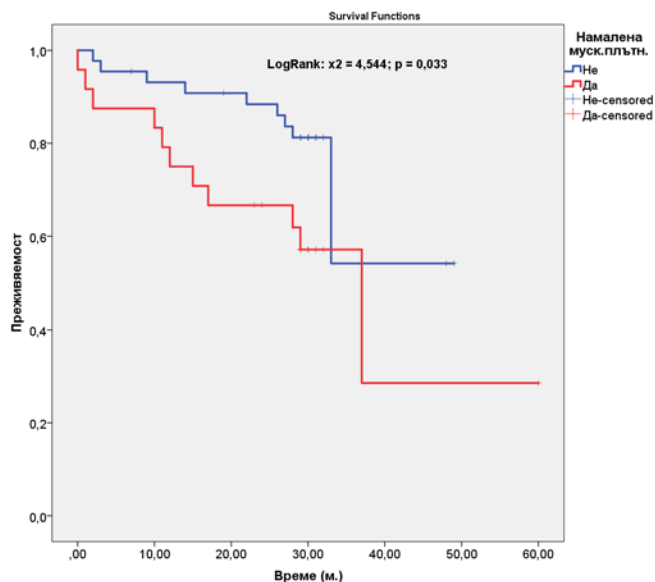
N = 70	
Възраст:	73 ± 9
Мъже(%):	36 (51, 4%)
6MWT(m):	198 ± 138
6MWT <300m(%):	53 (75, 7%)
Повишено CRP:	19 (30%)
Намалена(%):	24 (34, 4%)
Мускулна Плътност	
NYHA 2(%)	2 (25%)
NYHA 3(%)	20 (35, 7%)
NYHA 4(%)	2 (33,3%)

Известно е, че независим фактор за процеса саркопения е възрастта. В този смисъл оценката на мускулната плътност при пациенти със СН и по-голяма възраст прави по-достоверна временната оценка на състоянието при тези пациенти. Докато загубата на телесно тегло е определяща компонента на кахексията, саркопенията (т.е. свързаната с възрастта загуба на мускулна маса и сила / функция) не е задължително да се свързва с промени в телесното тегло, тъй като намаляващата мускулна маса може да бъде маскирана чрез пропорционално увеличение на мастната тъкан. Такова явление може да попречи на клиничното откриване на саркопения и изисква използването на техники за изобразяване, включително двуенергийна рентгенова абсорбометрия, компютърна томография или магнитно резонансно изображение, за количествено определяне на мускулната маса. От клинична гледна точка е практически невъзможно да се направи разграничение между саркопенията и свързаното с кахексия мускулно изхвърляне в напреднали стадии на СН. Все пак, трябва да се отбележи, че мускулната маса се губи по-рано от мастната тъкан по време на прогресията на СН. По този начин по-възрастните пациенти със СН могат да развият саркопения, преди да станат кахектични. Проведохме анализ на честота на намалена мускулна плътност сред изследваната група. Установихме, че 34.3 % са намалена мускулна плътност.

Според проучванията 10%-15% от пациентите със СН развиват сърдечна кахексия - състояние, характеризиращо се със загуба на телесно тегло, дължащо се на загуба на мускулна и мастна тъкан. Пациентите с тежка СН проявяват множество хистологични аномалии в скелетната мускулатура, наричани общо "сърдечна скелетна миопатия".

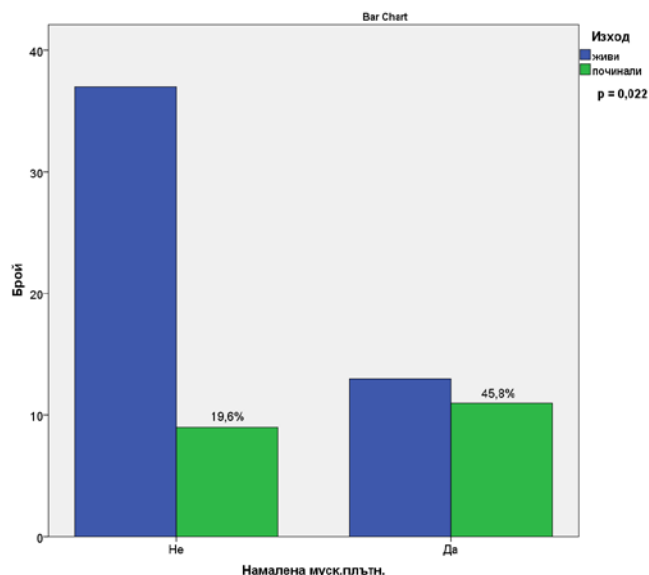
Задача № 5-Да се оцени влиянието на промените в мускулната плътност върху клиничната изява, смъртността и рехоспитализациите за СН.

Анализирахме преживяемостта в групата с намалена мускулна плътност спрямо тези със съхранена (фиг.50)



Фиг.50 - Преживяемост при пациенти със СН и намалена мускулна плътност спрямо тези със запазена такава

Установихме, че има статистически достоверна разлика в преживяемостта на пациентите със СН и намалена мускулна плътност. По нататъшният ни анализ е върху смъртността при тези категории пациенти (фиг.51)



Фиг.51- Смъртност при пациенти със СН и намалена мускулна плътност спрямо тези със запазена такава

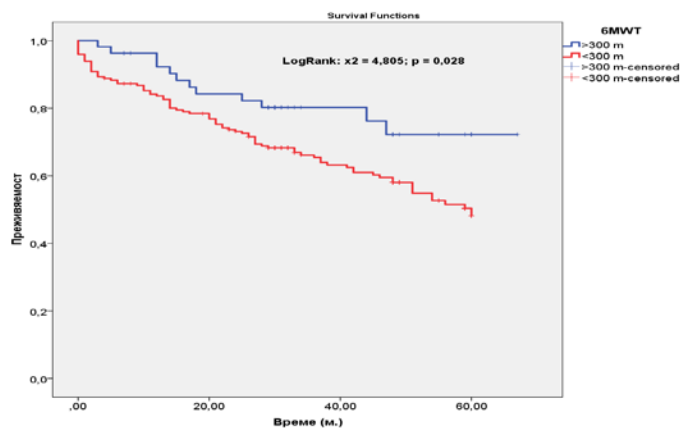
При пациенти с мускулна плътност под 35 Н.У. имат статистически достоверно по-голяма смъртност спрямо тези със запазена такава.

Сърдечната кахексия има драматично прогресивно въздействие при пациентите със СН, с 18-месечна смъртност до 50% . Освен това, сърдечната кахексия влошава функционалния капацитет на пациентите със СН в по-голяма степен от влошаването, което може да се очаква въз основа оценката на сърдечната дисфункция .

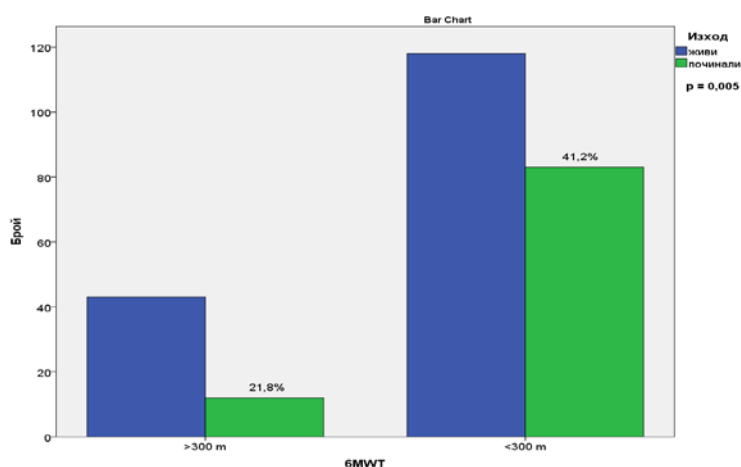
Резултатите от нашето проучване са в съответствие с изводите на проучването „Сравнение на саркопения и кахексия при мъже с хронична сърдечна недостатъчност: резултати от проучванията, изследващи съпътстващите заболявания, утежняващи сърдечната недостатъчност (SICA-HF)“. Emami A , Saitoh M , Valentova M и сътр. установяват, че загубата на мускул със или без загуба на тегло изглежда има по-изразена роля от самото отслабване по отношение на функционалния капацитет и качеството на живот сред мъжете с хронична СН.

В същата формирана група проведохме 6 - минутен тест по протокол и установихме че 53 от 70 души имат тест с резултат под 300 м, което е 75,7%

Анализирахме смъртността според 6 - минутния тест с ходене като разделихме пациентите на две групи с резултат над и под 300м). Установихме, че тези с Walk test под 300м и СН имат статистически достоверно по-малка преживяемост (фиг.51).



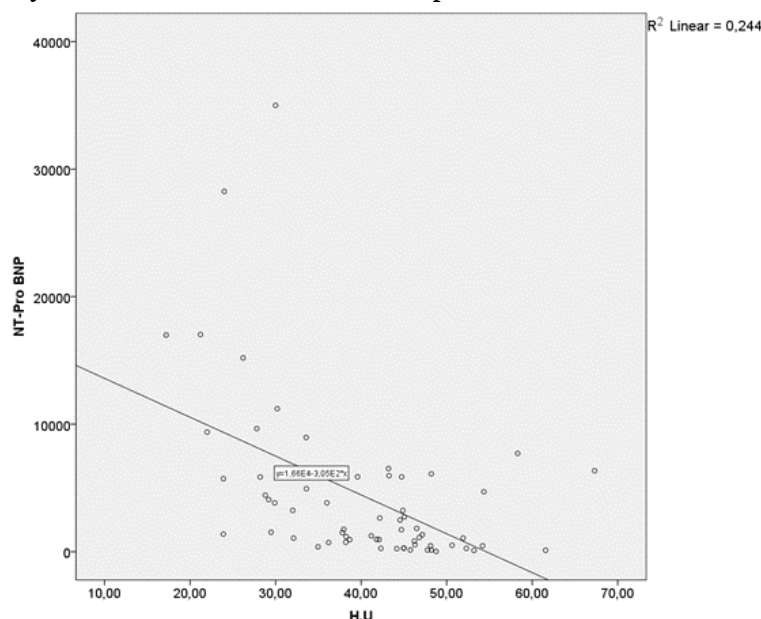
Фиг.51- Преживяемост при пациенти със СН и нисък Walk test спрямо тези с нормален такъв



Фиг.52- Смъртност при пациенти със СН и нисък Walk test спрямо тези с нормален такъв

Анализът на връзката между демонстрираното при 6 мин тест и смъртността показва силната прогностична стойност на теста при пациенти с нисък резултат.

По - нататъшните ни изследвания доказват силна обратна корелационна връзка между нивата на мускулната плътности нивата NT-proBNP



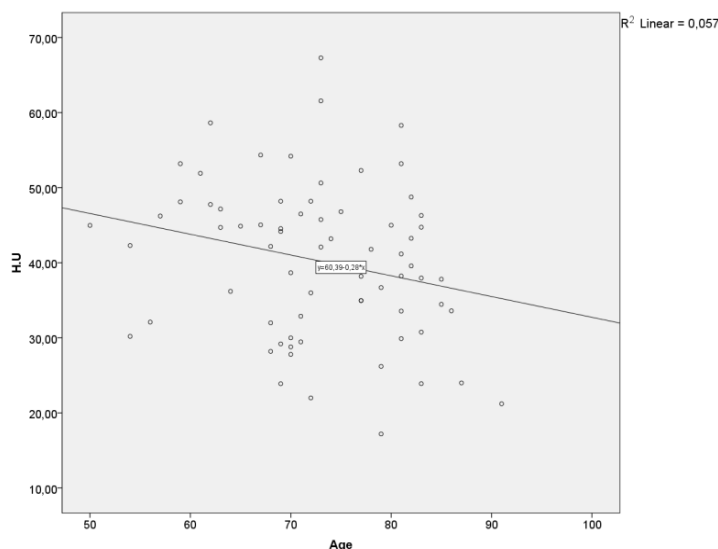
Фиг.53 Корелационна връзка между нивата на мускулна плътност и нивата на NTproBNP

Установяването на такава зависимост ни кара да бъдем внимателни с пациентите с високо **NTproBNP** , който е не само маркер за СН , но може да бъде сигнал за това, че тези пациенти са с голяма вероятност със саркопения.

Въпреки че саркопенията е предимно явление, зависимо от възрастта, ходът ѝ се акцелира от съвместната поява на болестни състояния, включително и СН. В действителност, саркопенията засяга приблизително 20% от по-възрастните хора със СН , което надвишава честотата, наблюдавана при индивиди на същата възраст без СН. По-възрастните СН пациенти със саркопения показват по-нисък физически капацитет от тези със запазена мускулна маса и функция.

Тази констатация показва, че признаването на саркопенията в контекста на СН и прилагането на ad hoc терапевтични стратегии може да помогне за подобряване на функционалния капацитет на пациентите, преди патологията да навлезе в по-късните етапи.

В нашето проучване ние също установихме, че има обратна права линейна зависимост между нивото на мускулната плътност и възрастта на пациентите в изследваната група, които са със СН(фиг. 54). СН и възрастта са синергични фактори, влияещи върху мускулната плътност.Ето защо системният физически тренинг би повлиял благоприятно и може би би отсрочил негативното въздействие на саркопенията при всички пациенти със СН.



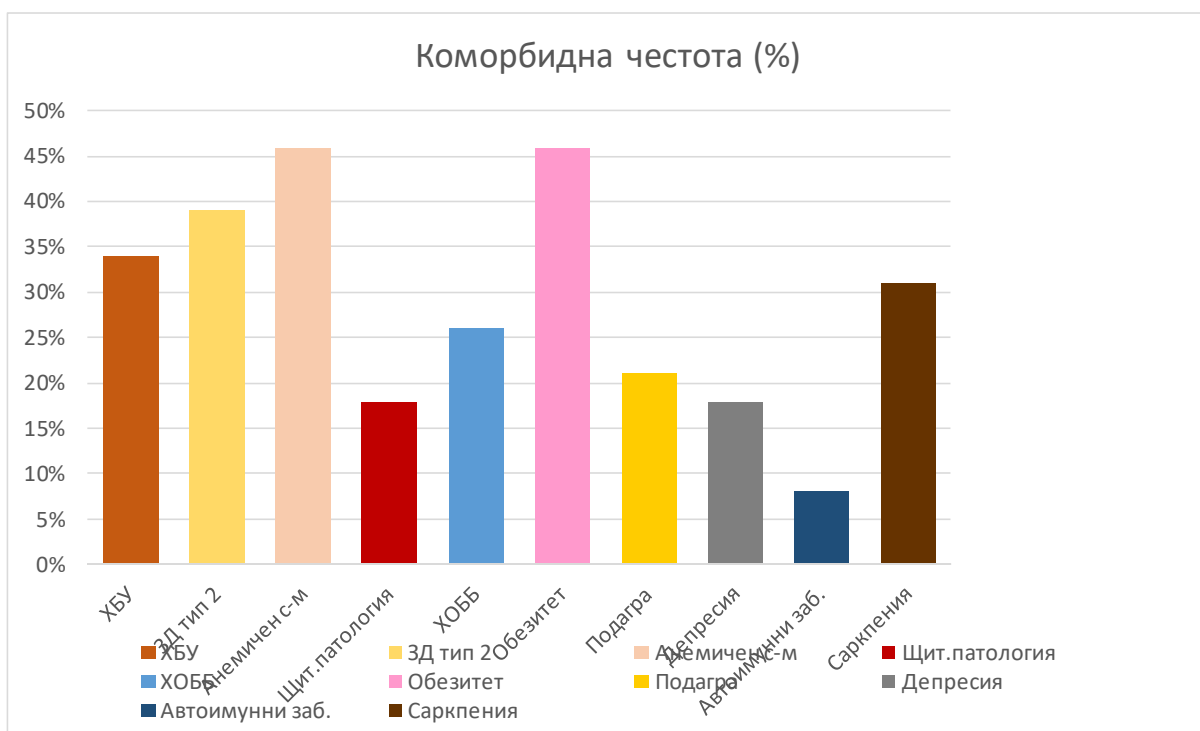
Фиг. 54-Корелационна връзка между възрастта и мускулната плътност при пациентите със СН

Честото съжителство на саркопения и СН е вероятно резултат от техните общи патофизиологични пътища, включващи променен прием и абсорбция на хранителни вещества, възпалителни процеси и метаболитни и автономни смущения. Тези комбинирани процеси водят до ултраструктурни мускулни аномалии, промени в митохондриалната структура и функция, засилен оксидативен стрес и промяна в разпределението на влакната, което в крайна сметка води до намален капацитет на упражняване.

Задача 6. На основание проведения анализ да се формират прогностични констелации от коморбидности влияещи върху хода на СН.

Анализът на честотата на коморбидностите от несърдечен произход в изследваната от нас кохорта показва , че най- често СН се среща заедно със ЗД2, анемия и обезитет (Фиг.559)

СН прогнозните изследвания досега са фокусирани върху риска от ограничени резултати, като смъртност, използвайки изходно измерване и статични прогностични фактори, като например наличието или отсъствието на съпътстващи заболявания. Коморбидността на не-ССЗ при СН преобладава над коморбидността на ССЗ, но е по-малко изследвана или включена в СН-прогнозата. Изследването на тежестта на коморбидността на не-ССЗ и промяната в прогнозата на ССЗ ще предостави потенциал за по-добра стратификация на риска от по-чувствителни резултати, като преходи през интерфейсите на специализираните грижи и промени в качеството на живот, свързани със здравето.



Фиг.55- Разпространение на коморбидностите при СН

Нашият анализ на влиянието всеки от коморбидитетите върху преживяемостта и смъртността отличава със статистическия достоверност присъствието на **хронична бъбречна увреда**, особено умерена или тежка такава. Дори увеличението на креатинина над нормата е свързан със статистически достоверно повишаване на смъртността, има корелативна връзка с броя рехоспитализации и респективно понижаване на преживяемостта при пациентите със СН и ХБУ. Също такива са и закономерностите, свързани с редукцията на eGFR

Вторият фактор, който установихме, че има съществена прогностична тежест и такава за смъртността е **анемичния синдром**. Това са факти установени в нашия анализ по-горе.

Доказателствата, предимно в болничните популации, за съпътстващата болест на бъбреците и за ограничените данни за диабета и хроничната обструктивна коморбидност на белодробните заболявания показват повишен риск от смърт при СН с повишена тежест на съпътстващото заболяване. С изключение на бъбречния статус, измерен чрез бъбречна функция, доказателствата за тежестта на коморбидността на не-ССЗ не са преведени в прогноза и осигуряват потенциал за по-чувствителна стратификация на риска.

Третият фактор, който има статистически достоверна тежест в пречупването на хода на СН е подагратата. По – нататъшния ни анализ доказва статистически достоверна разлика при пациентите със СН подагра, които са в ремисия, както за увеличаване на смъртността така и за влошаване на прогнозата.

Статистически достоверно е увеличаването на смъртността, на броя хоспитализации и намаляването на преживяемостта при пациентите с **намалена мускулна плътности СН**.

Всички коморбидности с изключение на затлъстяването без диабет имат принос за пречупването на класическата крива на еволюцията на хроничната сърдечна недостатъчност.

Въз основа на проведеното от нас изследване върху влиянието на несърдечните коморбидности в хода на СН ние приемаме, че пациентите, които са със СН и поне една от коморбиностите: хронична бъбречна увреда, анемичен синдром, подагра, намалена мускулна плътност 6-минутен тест под 300 м при хоспитализацията, имат най-лоша прогноза както по отношение на смъртността, така и на рехоспитализациите в краткосрочен план.

На следващ етап се извършва бинарна логистична регресия, като в модела се включват 9 от факторните променливи, при които се установява корелационна зависимост с резултативната (зависимата) променлива „смърт“ (табл.4)

Табл.6 .Логистична регресия на ко-морбидностите

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.
Step 1 ^a ХОББ(1)	-,880	1,530	,330	1	,565
Заб. щит. жл. (1)	35,848	19652,013	,000	1	,999
DM(1)	-2,309	1,836	1,583	1	,208
Подагра(1)	-1,462	2,289	,408	1	,523
СКD 3 - 5(1)	-16,353	13896,086	,000	1	,999
Обезитет(1)	2,867	1,671	2,944	1	,086
Анемичен с-м.(1)	,826	1,380	,358	1	,549
Mental Test Positivity(1)	1,348	1,797	,563	1	,453
Намалена муск.плътн.	2,650	1,302	4,142	1	,042
Constant	-21,292	13896,085	,000	1	,999

Variables in the Equation

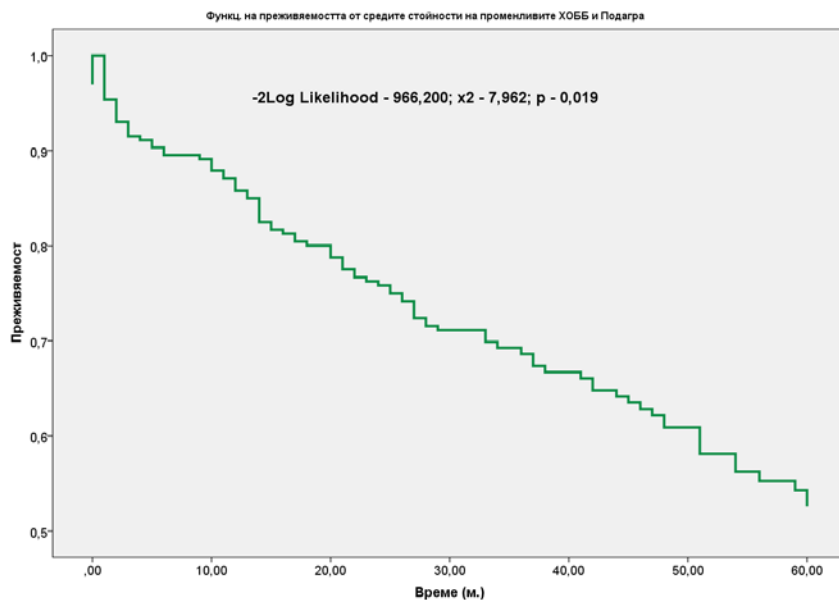
		Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
			Lower	Upper
Step 1 ^a	ХОББ(1)	,415	,021	8,327
	Заб. щит. жл. (1)	370378666300000	,000	.
		0,000		
	DM(1)	,099	,003	3,627
	Подагра(1)	,232	,003	20,561
	СКД 3 - 5(1)	,000	,000	.
	Обезитет(1)	17,577	,665	464,523
	Анемичен с-м.(1)	2,284	,153	34,110
	Mental Test Positivity(1)	3,848	,114	130,209
	Намалена муск.плътн.	14,151	1,103	181,556
	Constant	,000		

Използваният прогностичен модел е адекватен (Omnibus Test of Model Coefficients: $p < 0.05$; Hosmer and Lemeshow Test: $p > 0.05$). Моделът прогнозира точно 80 % от наблюденията и е по-добър от този в Блок 0, при който не са включени независимите променливи (74.3%) при $p = 0.05$

Регресионният анализ потвърждава факта, че намалената мускулна плътност увеличава риска от смърт 14 пъти.

Според този анализ затлъстяването също увеличава 17 пъти риска от смърт.

Детайлният анализ на коморбидностите, които биха имали синергичен ефект показва тенденции. Значителен е потенциращия ефект на подаграта по отношения увеличаване на вероятността за смърт при пациенти със СН и ХОББ (графика 56)



Фиг.56- Кокс регресия за СН, подагра и ХОББ

V. ОБОБЩЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност е едно хронично състояние, което носи висок риск от смъртност, подобен на много често срещани ракови заболявания, но все пак траекторията на заболяването за тези със СН е по-малко ясна. Това означава, че тези пациенти имат тенденция да живеят в несигурност и клиницистите не са в състояние да планират своевременни интервенции, за да осигурят оптимална грижа за такива пациенти. Коморбидността също се увеличава с по-напреднала възраст, което допълнително усложнява хода на заболяването и е известно, че има важно влияние върху прогнозните резултати.

Съвременните терапевтични възможности позволяват при ранна интервенция пациентите със СН да подобрят качеството си на живот и преживяемостта. Интервенционални подходи решиха въпросът с ранната реваскуларизация и рязко намалиха смъртността от остри коронарни инциденти. Проблемът с ранната оценка, своевременното лечение на СН не се свежда само до познаването на сърдечните заболявания, довели до проявите на този сложен синдром. Важен проблем е познаването на несърдечните фактори, които появявайки се на даден етап от развитието на СН, предшестващи я или съществувайки едновременно със СН пречупват хода ѝ.

Също толкова важно е да прецизираме тежестта на коморбидностите. Какъв е ефектът от съпътстващите заболявания, стратифицирани по тежест, които не са свързани със ССЗ, върху СН?

Друг важен въпрос е: Какви са последиците от съпътстващите заболявания, които се развиват преди или след началото на СН по отношение на приема в болница и смърт в СН?

Познанието на факторите и процесите, влияещи върху хода на хроничната сърдечна недостатъчност би позволило да се стремим към комплексното им повлияване, промяната на възстановителните грижи и правилната организация на превантивните ни действия.

В нашето проспективно проучване, което стартирахме през 2014 година се постаряхме да дадем възможни отговори на някои от въпросите. За периода 2014-2015 бяха селектирани 256 пациенти, последователно постъпили във Първа Кардиологична Клиника с водеща диагноза Хронична сърдечна недостатъчност. Анализът на групата по етиология демонстрира най- висока честота на ИБС, но разликата с броя пациенти с клапни лезии е незначителна, а във трети функционален клас дори се изравняват. Голям брой от пациентите имат съчетание от няколко сърдечни заболявания и трудно може да се прецизира, кое е доминиращото заболяване. В този случай приемаме водещата клинична диагноза на приема. Сред пациентите от изследваната група тези с HFpEF са всички във втори ФК по NYHA. Относително висок процент от тези във трети ФК са със запазена ФИ (82.5 %) и много по-малко – едва 23, 1% са със запазена ФИ в четвърти функционален клас.

Определихме разпространението и влиянието върху преживяемостта и смъртността на следните коморбидности сред изследваната група:

Оценихме **хроничната бъбречна увреда** като за целта използвахме както нивото на креатинина, така и eGFR. При направения анализ установихме, че 80 от изследваните пациенти имат ниво на креатинина над установените лабораторни норми- т.е **31.25%**

По- детайлизираният ни анализ показва че 27,8% от жените и 35,6% от мъжете със СН имат повишени серумни нива на креатинин. В анализа на бъбречната функция използвахме и eGFR като по прецизен критерий. Установихме, че сред изследваните жени, най-голяма е групата на тези пациентки с умерено редуцирана бъбречна функция. Относителния дял на пациентите с тежкостепенна редукция на бъбречната функция е по-голям също при жените, а при мъжете най-голяма е групата на тези със лекостепенна редукция на бъбречната функция.

Анализът показва, че повишаването на креатинина над нормата предопределя статистически достоверно по-висок летален изход в изследваната група. С влошаването на бъбречната функция се увеличава смъртността. При групата с лекостепенна бъбречна увреда починалите са 36,2%. При тези с eGFR между 30 и 60, починалите са 50%. При групата на тежкостепенна бъбречна увреда, пациентите с летален изход за 59,1%. В нашето проучване с увеличаване на тежестта на бъбречната недостатъчност се увеличава и смъртността.

При пациентите в 3ФК СН по NYHA, се установи следната закономерност. При пациентите със eGFR <30, смъртността е най-висока и тяхната преживяемост е с 30 месеца по ниска при високо ниво на достоверност. Този анализ потвърждава хипотезата, че нарушената бъбречна функция пречупва обичайния ход на ЗСН и играе съществена роля за влошаване на клиничния ход на СН.

При групата ни от пациенти с **ХОББ** използвахме данни от медицинската история и документация на пациентите. От анализа на цяла група установихме, че 27% са със медицинска история за ХОББ, за който се проследяват системно от пулмолог и приемат нужната терапия.

Установихме, че във втори ФК, починалите са 16,7% от пациентите с ХОББ и 12% при тези без, което показва тенденция към по – висока смъртност при пациентите със комбинирани СН 2ФК. и ХОББ, Починалите при пациентите с ХОББ и СН 3ФК са 44.1% срещу 38.2% за тези без съпътстваща ХОББ. Както в подгрупите, така и в общата се наблюдава тенденция към по-висока смъртност при пациентите със СН и ХОББ (42%), спрямо тези без тази коморбидност (35%). Тези данни подкрепят тезата, че ХОББ увеличава смъртността при болни със СН.

Пациентите с ХОББ и СН 2ФК имат по-малка с около 20 месеца преживяемост спрямо тези без наличие на ХОББ. Преживяемостта при пациенти с трети ФК и ХОББ е значително по-малка. Установихме както и при подгрупите, че наличието на ХОББ намалява преживяемостта при болните със СН. От направените анализи се установиха тенденции към по-висока смъртност при пациентите със съпътстващ ХОББ. ХОББ често съжителства със СН, и те споделят няколко рискови фактора. Необходимо е по-голямо сътрудничество между кардиолози и пулмолози, за да се идентифицират и управляват едновременно СН и ХОББ. Нашето наблюдателно, проспективно проучване предостави нови данни относно този проблем.

Захарният диабет тип2 се асоциира с повишена заболеваемост и смъртност при пациенти с хронична СН, но влиянието му като предиктор за дългосрочни резултати след хоспитализация за СН е по-малко дефинирано. Честотата на пациентите със захарен диабет тип 2 в изследваната група е 40,2% от всички пациенти. Най-висока е честотата на ЗД2 във четвърти ФК. Относителният дял на диабетиците е по-висок от представения в редица метаанализа, но често хоспитализациите по повод СН са повод за установяване на новоизявен захарен диабет в условията на т.н. „диабетна епидемия“

Преживяемостта при пациенти със СН и ЗД показва тенденция към понижаване след 30 –я месец от първата хоспитализация. Подобна тенденция установихме и при пациентите със СН и ЗД тип2, които са във трети ФК, но също без да има статистически достоверна разлика. Проведохме аналогичния анализ и сред групата със СН и ЗД2 във четвърти ФК при която преживяемостта в този клас при диабетиците е с около 30 месеца по ниска спрямо първата хоспитализация. В изследванията ни Захарният диабет тип 2 има принос за промяната в преживяемостта на пациентите със СН и ЗД тип 2 , но тежестта относно пречупването на клиничния ход не достоверно значима. И в трите групи установихме, че пациентите със СН, и захарен диабет независимо от ФК, в който се намират имат по- висока смъртност от тези със СН без захарен диабет, но няма статистически достоверна разлика.

Влиянието на ЗД при пациенти с HFrEF спрямо HFrEF не е добре дефинирано. Установихме, че е налице тенденция за увеличаване на смъртността, без да има статистически достоверна разлика за тези със СН, ЗД HFrEF и за пациентите със СН, ЗД и HFrEF спрямо недиабетици.

Анализирахме смъртност на пациентите със СН и ЗД2 в зависимост от това дали са били нормогликемия или хипергликемия . Смъртността на тези, които не са били с добър гликемичен контрол е относително по-висока спрямо първата си хоспитализация.

Хиперурикемия и СН - при анализа на честота на подаграта в изследваната група установихме, че 16,8% са с диагностицирана и лекувана подагра. Преживяемостта при пациентите със СН и хиперурикемия е с 15 м. по- малка в сравнение с тези без хиперурикемия. Анализът на смъртността демонстрира, че е налице тенденция към увеличаване на смъртността при пациентите с хиперурикемия без да е налице статистическа достоверност.

Нашият анализ върху смъртността при пациенти с подагра и СН демонстрира, че при пациентите от тази група смъртността е статистически достоверно по-висока. По –нататъшният ни анализ върху преживяемостта при пациенти със СН и доказана подагра тя е статистически достоверно по-ниска

Многобройните студии доказват, че независимо от първопричината, **анемията** оказва неблагоприятно въздействие поради настъпващата хипоксемия върху всички органи и системи в организма на човека и в т.ч.съречно-съдовата система. Анализът на честотата на желязен дефицит без да се покриват критериите за анемия доказват 46,7% от изследваните. Анализирахме честотата на анемичния синдром при общата изследвана група и установихме, че е 50% при средна възраст за групата около 70,4години. В нашето проучване установихме, че честотата на анемичния синдром нараства с прогресията на ФК.

Пациентите с анемия имат по-малка преживяемост в сравнение с тези които нямат анемия, и това е статистически достоверно. Анализирахме преживяемостта на пациенти с желязен дефицит и СН и без такъв и СН. Установихме, че комбинацията ЖД и СН предопределя по-ниска преживяемост в изследваната група с 20 месеца

Анализът на смъртността в зависимост от наличието на анемия в нашето проучване установи, че анемията достоверно влошава хода на СН.

Анализирани са случаите на **тиреодна патология** в общо изследваната група- 15.2 %. Най-разпространената патология на щитовидната жлеза сред пациентите със СН е **хипотиреодизъмът**. В анализа на изследваната група честотата с тиреоидна патология 33.9% са с хипотиреодизъм (13,1%). Изследванията ни върху преживяемостта при пациенти с доказан хипотиреоидизъм и СН демонстрира тенденция към увеличаване на преживяемостта без достоверна статистическа значимост. В нашето проучване не се установява статистически достоверна разлика по отношение на смъртността в двете групи- със СН и хипотиреоидизъм и със СН без хипотиреоидизъм.

Връзката между **депресията и застойна сърдечна недостатъчност (ХСН)** е проучена едва наскоро. В нашето проучване изследвахме разпространението на депресията като изхолзвахме теста на Цунг. Според анализа установихме, че средната честота на депресията в групата е 15.1%.

Оценката на разпространението в зависимост от ФК показва, че във II ФК-5% пациенти с депресия; в трети функционален клас-15%; в четвърти ФК-33%. Установихме, че честотата на депресивните разстройства с нарастване на ФК на пациентите със СН също нараства. В групата със СН и депресия има тенденция за повишаване на смъртността а преживяемостта се редуцира средно с 10 месеца. В студиите, които анализирахме се обръща внимание на факта дали пациентите живеят сами или в семейна среда. Това влиза и в оценъчната скала за депресия. В нашето проучване се потвърждават нашите впечатления от клиничната практика, че живеещите сами пациенти умират повече от тези, които живеят във фамилия.

В нашето изследване потърсихме влиянието на **затлъстяването**, или наднормената телесна маса, представено от БМИ на пациенти с HFpEF и при HFpEF. Определихме честотата на пациентите с наднормена телесна маса и затлъстяване в тази кохорта -52% . Анализът ни демонстрира, че в групата със СН и HFpEF честотата е 51.2% , а при тези със СН с HFpEF е 55,32 %

Оценихме смъртността при пациентите със СН при HFpEF спрямо тези, които са със СН с HFpEF без наднормено тегло или затлъстяване - относителният дял на пациентите в групата с наднормена телесна маса или безитет е по- нисък без да има статистическа достоверност. Смъртността и сред пациентите с наднормена телесна маса или безитет и СН и в групата с HFpEF е по –ниска в сравнение с тези със СН и в групата с HFpEF.

Пациентите със СН с HFpEF с наднормено телесно тегло или затлъстяване имат тенденция за по – добра преживяемост спрямо тези със СН с HFpEF без наднормено телесно тегло или затлъстяване. Въпреки, че повишеното телесно тегло е свързано с подобрени резултати при популациите от сърдечно-съдови заболявания, последните

доклади обсъждат балансирана преоценка на този парадокс за затлъстяване . По-високото тегло може да бъде свързано с по-добри резултати в сравнение с пациенти с СН със сърдечна кахексия и / или хранителни дефицити

Последвалият логистичен анализ ни фокусира вниманието върху факта, че лицата със затлъстяване имат 17 пъти по-голяма вероятност за смъртен изход.

Беше оценено влиянието на тези коморбидности върху честотата на рехоспитализациите.

Делът на рехоспитализации сред изследваната популация беше 5%, 22,2% и 27,8% съответно на 30, 60 и 90 дни след изписването . По-голямата част от повторните приеми (73,61%) се дължат на обостряне на сърдечната недостатъчност.

Най- силно влияние върху рехоспитализациите от групата на несърдечните коморбидности имат хроничната бъбречна увреда и респ. нивото на креатинина, саркопенията представена от мускулната плътност и 6 минутния тест, подагратата и анемичния синдром. По-високата мускулна плътност и 6- минутния тест над 300м имат обратна корелативна връзка с броя на рехоспитализациите.

Формирана група на пациенти със СН, на която да бъде оценена мускулната плътност.

От представената група повечето са в III ФК, следват тези в IV ФК и най- малко са във II ФК. Лицата всички е изчислявана мускулната плътност, проведен 6MWT(m). Групата е разделена по пол. Средната възраст е над средната в общата група (73 $\pm$ 9 г)

Проведохме анализ на честота на намалена мускулна плътност сред изследваната група. Установихме, че 34.3 % са намалена мускулна плътност. Установихме, че има статистически достоверна разлика в преживяемостта на пациентите със СН и намалена мускулна плътност.

Оценено бе влиянието на промените в мускулната плътност върху клиничната изява, смъртността и рехоспитализациите за СН.

При пациенти с мускулна плътност под 35 Н.У. имат статистически достоверно по-голяма смъртност спрямо тези със запазена такава. В същата формирана група проведохме 6- минутен тест по протокол и установихме че 53 от 70 души имат тест с резултат под 300 м, което е 75,7%.

Анализирахме смъртността според 6- минутния тест с ходене като разделихме пациентите на две групи с резултат над и под 300м . Установихме, че тези с Walk test под 300м и СН имат статистически достоверно по-малка преживяемост и два пъти по-висока смъртност.

На основание проведения анализ формирахме прогностични констелации от коморбидности влияещи върху хода на СН.

Анализът на честотата на коморбидностите от несърдечен произход в изследваната от нас кохорта показва , че най- често СН се среща заедно със ЗД2, анемия и обезитет. Всички коморбидности с изключение на затлъстяването без диабет имат негативен принос за пречупването на класическата крива на еволюцията на хроничната сърдечна недостатъчност.

Въз основа на проведеното от нас изследване върху влиянието на несърдечните комолбидности в хода на СН ние приемаме, че пациентите, които със СН, хронична бъбречна увреда, анемичен синдром, подагра , намалена мускулна плътност 6- минутен тест под 300 м при хоспитализацията, имат най-лоша прогноза както по отношение на смъртността, така и на рехоспитализациите в краткосрочен план.

VI. ИЗВОДИ

1. В изследваната група от пациенти със СН, водеща причина за синдрома е ИБС, следвана от клапните пороци и артериалната хипертония.
2. С най – висока честота от изследваните несърдечно-съдови заболявания са обезитетата, анемията и захарният диабет 2 тип.
3. ХБН, анемичният синдром и подагратата водят сигнификантно до пречупване в хода на ХСН като увеличават смъртността и намаляват преживяемостта на болните.
4. ХОББ, Захарен диабет тип 2, промените в тиреоидната функция и депресията имат синергичен ефект, като показват тенденция да увеличават смъртността и намаляват преживяемостта при пациентите със СН.
5. От всички изследвани несърдечни заболявания анемията и саркопенията имат най-значим принос за увеличаване на броя рехоспитализации в проучената популация.
6. Саркопенията има висока честота и статистическа значимост за прогресията на СН, като увеличава смъртността и редуцира преживяемостта в изследваната група.
7. На основание проведеното проучване приемаме, че комбинацията сърдечна недостатъчност и поне едно от следните несърдечно съдови заболявания: хронична бъбречна увреда, анемичен синдром, подагра и саркопения, при пациентите със СН, има лоша прогноза.

VII. ПРИНОСИ:

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР:

1. За първи път в България е направено популационно изследване на пациенти със СН за проучване влиянието на девет от срещащите се несърдечни коморбидности.
2. Установени са най-честите несърдечни коморбидности при пациенти със СН в Плевенска област.
3. За първи път в България е разработен метод за оценка на саркопенията базирана на приложението на КАТ за измерване на мускулна плътност, който е описан в литературните източници.
4. За първи път в България се изследва ролята на саркопенията при пациенти със сърдечна недостатъчност и се доказва важният принос за прогресията на СН
5. За първи път в Плевенска област е проучена честота и влиянието на депресията върху смъртността и преживяемостта на пациентите със СН.
6. За първи път в България е посочена констелация от несърдечни коморбидности, която има достоверен принос за влошаване хода на СН.

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР:

1. Доказва се значението на хроничната бъбречна увреда при пациенти със СН за увеличаване на смъртността, броя рехоспитализации и намаляването на преживяемостта им.
2. Потвърждава се важната роля на анемичния синдром за пречупването на клиничния ход на СН.
3. Потвърждава се важната роля на подагратата за влошаването на прогнозата и увеличаването на смъртността при пациенти със СН.
4. Потвърждава се важната роля на захарния диабет тип2, ХОББ, тироидната патология за прогресията на СН и влошаването на прогнозата.
5. Анализирано е влиянието на несърдечните коморбидности върху броя на рехоспитализациите при пациентите със СН, което би имало важна роля за организацията на допълнителните грижи на тази група пациенти.

VIII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Kostov K, Dimitrova A, Grigoryan A, Tisheva S, Ruseva A, Atanasova M, Gospodinov K, Blazhev A. Changes in the serum levels of endotelin-1, matrix metalloproteinases -2,-9 and C-reactive protein in patients with mild and severe degree of arterial hypertension. *Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences*, 2014; 67(3): 427 – 434. ISSN (print) 1310-1331, ISSN (online) 2367-5535
2. Й.Младенова, К Джеймс, К Господинов, Н.Николов, С. Тишева Остра сърдечна недостатъчност при пациент с ятрогенно формиран Синдром на CUSHING при лечение на подагра.Българска кардиология т.XXI,2015(4) ;66-71; ISSN:1310-7488
3. Kostov K, Dimitrova A, Tisheva S, Ruseva A, Blazhev A, Atanasova M, Gospodinov K. C-reactive protein as a marker for low – grade inflammation in hypertensive patients with and without type 2 Diabetes MELLITUS. *Science and Youth*. 2015; 106 – 109
4. К. Господинов, Н. Станчева и С. Тишева. Саркопенията като фактор в развитието на сърдечната недостатъчност – общи патофизиологични пътища и модели Българска кардиология том XXIII, 2017(3)5-12
5. С .Тишева, К. Господинов - Нови акценти в антикоагулантната терапия съобразно ръководните правила при предсърдно мъждене MEDINFO 2018 (7)26-34

Участия в научни форуми в чужбина, резюметата от които са публикувани в реферирани списания в базите S/WOS:

1. Chakalova-Yancheva, T.; **Gospodinov, K.**; Rashev, T.; Mladenova, Y.; Stancheva, N.; Tonchev, P.; Tisheva, S.. [PP.07.20] CORRELATION OF POLYMORPHISM RS699 (G (-6) A) IN THE PROMOTER OF THE GENE CODING ANGIOTENSINOGEN AND EARLY MANIFESTATION OF HYPERTENSION. **Journal of Hypertension**: September 2016. Vol.34.e159
2. James, Cyril; Tisheva, Snezhana; Mladenova, Y.; Gaidarova, Diana; Yanakieva, Asiq; **Gospodinov, Konstantin**; Mathew, Meetu; Jose, Soumya.PS 08-64 ANALYSIS ON THE PARAMETERS OF THE EuroQol- 5 D -5L AMONG PATIENTS WITH GESTATIONAL HYPERTENSION. **Journal of Hypertension**: September 2016. Vol.34. e310.
3. Yoana Mladenova, Snezhanka Tisheva, Nadya Stancheva, Tatqna Chakalova, **Konstantin Gospodinov**, Martin Hristov, Asq Yanakieva. An interview about premature coronary artery disease-family history and dyslipidemia.**Atherosclerosis**. August 2017,Volume 263, Page e176.
4. Yoana Mladenova, Snezhanka Tisheva, Nadya Stancheva, Tatqna Chakalova, **Konstantin Gospodinov**, Martin Hristov, Asq Yanakieva. Correlation between serum total cholesterol and early coronary artery disease among young patients in region of Pleven, Bulgaria. **Atherosclerosis**. August 2017,Volume 263, Page e176.
5. Y. Mladenova , S. Tisheva, N. Stancheva , T. Chakalova , **K. Gospodinov** , M. Hristov , A. Yanakieva.SCREENING FOR HYPERTENTION AMONG PATIENTS EVALUATING FOR FAMILIAL H ETEROZYGOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA ACCORING TO DUTCH LIPID NETWORK CLINICAL CRITERIAS IN POPULATION OF PLEVEN, BULGARIA. **Journal of Hypertension**,September 2017, Vol.35:e186
6. Y. Mladenova , S. Tisheva , N. Stancheva , T. Chakalova , **K. Gospodinov** , M. Hristov , A. Yanakieva , G.Dimitrov . SCREENING FOR EARLY ISCHAEMIC

STROKE AMONG PATIENTS EVALUATING FOR FAMILIAL HETEROZYGOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA ACCORDING TO DUTCH LIPID NETWORK CLINICAL CRITERIA. **Journal of Cerebrovascular diseases**. 2017, Vol.43, suppl.1

7. Y. Todorova, T. Chakalova- Yancheva, N. Stancheva, **K. Gospodinov**, M. Hristov, G. Dimitrov, D. Qkova, S. Tisheva Fight against early heart disease what more we have to know ? P641. **European Journal of Preventive Cardiology**, 2018
8. Tatqna Chakalova-Yancheva, P Tonchev, Y Mladenova, **K Gospodinov**, S Tisheva Correlation of polymorphism rs699 (g (-6) a) in the promoter of the gene coding angiotensinogen, early prehypertension, and common carotid artery intima-media thickness P162. **European Journal of Preventive Cardiology**. 2018

Участия в научни форуми в България:

1. Т. Чакалова-Янчева, **К. Господинов**, Т. Рашев, Н. Станчева, Й. Младенова, П. Тончев и Сн. Тишева. П-П.12. РОЛЯТА НА ПОЛИМОРФИЗМИТЕ В ПРОМОТОРА НА ГЕНА, КОДИРАЩ АНГИОТЕНЗИНОГЕНА, В РАННАТА ИЗЯВА НА ЕСЕНЦИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ. Дружество на кардиолозите в България. Българска кардиология. 2016; Том XXII, бр. 4; 46-47
2. Младенова, Й., Янакиева, А., Гечева, Е., Чакалова, Т., Станчева, Н., **Господинов, К.**, Якова Д., Тишева, С. П-III.1. АНАЛИЗ НА РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА ФАМИЛНА ХЕТЕРОЗИГОТНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ СРЕД ПАЦИЕНТИ В ПЛЕВЕН, XVI Национален конгрес по Кардиология, 4-7 Октомври 2018г, к.к. Албена
3. Младенова, Й., Чакалова, Т., Станчева, Н., **Господинов, К.**, Якова, Д., С. Тишева, С.П-III. КЛИНИЧЕН ОПИТ С PCSK9 ИНХИБИТОРИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИ С ХЕТЕРОЗИГОТНА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ В ПЛЕВЕН, XVI Национален конгрес по Кардиология, 4-7 Октомври 2018г, к.к. Албена
4. Якова-Христова, Д., Христов, М., Рашев, Т., **Господинов, К.**, Младенова, Й., Станчева, Н., Тончев, П., Тишева, С. Роля на С>Т полиморфизма в четвърта хромозома при пациенти с предсърно мъждене XVI Национален конгрес по Кардиология, 4-7 Октомври 2018г, к.к. Албена

