

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

Катедра «ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ»

**КОМОРБИДНОСТ, РИСКОВ ПРОФИЛ И БИОМАРКЕРИ ПРИ
ХОСПИТАЛИЗИРАНИ БОЛНИ СЪС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

**Автореферат на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен доктор, научна специалност
кардиология**

Д-Р КОНСТАНТИН МИХАЙЛОВ КОСТОВ

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ : Доц. д-р СОТИР МАРЧЕВ, Д.М.Н.

ПЛЕВЕН, 2021 Г.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на разширен катедрен съвет на Катедра пропедевтика на вътрешните болести при Медицински Университет – Плевен и насочен за защита пред научно жури.

Дисертационният труд обхваща 209 машинописни страници, онагледена със 72 таблици и 41 фигури и 1 приложение. Библиографията включва 243 източника, от които 15 на български автори.

Научното жури назначено със заповед на Ректора на МУ-Плевен 1295/01.06.2021 г. е в състав:

Вътрешни за МУ:

- Доц. д-р Аспарух Николов, дм
- Проф. д-р Пламен Гацов, дмн
- Доц. д-р Владимир Григоров, дм (резервен член)

Външни за МУ:

- Проф. д-р Младен Григоров, дмн
- Проф. д-р Йото Йотов, дмн
- Доц. д-р Николай Рунев, дм
- Проф. д-р Бранимир Каназирев, дмн (резервен член)

Официални рецензенти:

- Проф. д-р Младен Григоров, дмн
- Доц. д-р Аспарух Николов, дм

Защитата на дисертационния труд ще се проведе на 01.07.2021г.
в зала Амброаз Паре, „ТЕЛЕЦ“, МУ - Плевен.от 13:30 ч.

Материалите по защитата са на разположение в Катедра Пропедевтика на вътрешните болести, ул. „Ген. Владимир Вазов“ 91, Втора клинична база.

СЪДЪРЖАНИЕ

I.	Въведение.....	6
II.	Изводи от литературния обзор	7
III.	Цел и задачи.....	8
	1. Цел:.....	8
	2. Задачи.....	8
IV.	Материал и методи.....	8
	1.Материал	8
	1.1. Клиничен контингент – основни характеристики.....	8
	2.Методи.....	10
V.	Собствени резултати.....	12
VI.	Обсъждане.....	48
VII.	Изводи.....	56
VIII.	Приноси.....	57

СЪКРАЩЕНИЯ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК

АН	артериално налягане
АКЕ	ангиотензин конвертиращ ензим
АРБ	ангиотензин рецепторен блокер
АСЕ-И	ангиотензин конвертиращ ензим инхибитор
АХ	артериална хипертония
БУ	бъбречно увреждане
ВСС	внезапна сърдечна смърт
ДББ	десен бедрен блок
ДИ	доверителен интервал
ДК	дясна камера
ДП	дясно предсърдие
ЕКГ	електрокардиограма
ЕхоКГ	ехокардиография
ЗД	захарен диабет
ЗСН	застойна сърдечна недостатъчност
ИБС	исхемична болест на сърцето
ИДКМ	идиопатична дилатативна кардиомиопатия
КБ	коронарна болест
КТ	камерна тахикардия
ЛББ	ляв бедрен блок
ЛК	лява камера
ЛКФИ	левокамерна фракция на изтласкване
ЛКХ	левокамерна хипертрофия
ЛП	ляво предсърдие
ЛПХБ	ляв преден хемиблок
МИ	миокарден инфаркт
НТТ	наднормено телесно тегло
НУХ	натриуретичен хормон
ОКС	остър коронарен синдром
ОМИ	остър миокарден инфаркт
ОСА	обструктивна сънна апнея
ОХЗСН	обострена хронична застойна сърдечна недостатъчност
ПМ	предсърдно мъждене
РААС	ренин ангиотензин алдостеронова система
РНК	рибонуклеинова киселина
РФ	рисков фактор
САН	систолично артериално налягане
СН	сърдечна недостатъчност
СНзФИ	сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
СНмФИ	сърдечна недостатъчност с междинна фракция на изтласкване
СНнФИ	сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване
ССЗ	сърдечно съдови заболявания
ХБЗ	хронично бъбречно заболяване
ХБН	хронична бъбречна недостатъчност
ХЗСН	хронична застойна сърдечна недостатъчност
ХОББ	хронична обструктивна белодробна болест
ФИ	фракция на изтласкване

СЪКРАЩЕНИЯ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
BMI	body mass index
BNP	brain natriuretic peptide
CI	confidence interval
CRP	C-reactive protein
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ESC	European Society of Cardiology
IL	interleukin
IL-18BP	interleukin18 binding protein
IL-18R- α	interleukin -18 receptor alpha
IL-18R- β	interleukin -18 receptor beta
IVC	inferior vena cava
GWGHF	Get With the Guidelines Heart Failure
HFA	Heart Failure Association
mRNA	matrix ribonucleic acid
NYHA	New York Heart Association
NTproBNP	N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide
OR	odd ratio
PCWP	pulmonic capillary wedge pressure
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TDI	tissue dopler imaging
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност (СН) е синдром, който е последица на друго заболяване: артериална хипертония (АХ), исхемична болест на сърцето (ИБС), сърдечен порок, тахиаритмии, брадиаритмии, кардиомиопатии (идиопатична дилатативна кардиомиопатия, хипертрофична, рестриктивна), тиретоксикоза и други. В последните десетилетия значително нараства ролята на ИБС, включително и поради увеличаване броя на хората над 65 години. Намалява ролята на сърдечните пороци. С напредване на възрастта придобива все по-голямо значение апоптозата, т.е. програмираната клетъчна смърт, която води до количествено намаляване на миоцитите и съответно ограничаване на помпените възможности на сърцето, т.е. до СН. Застаряването на населението и по-голямата продължителност на живота довеждат до повишаване честотата на СН в световен мащаб. Според American Heart Association (АНА) между 2013 и 2016 г 6,2 млн. души в САЩ са със СН и около 23 млн. души в света са със СН. Според *Gottdiener JS и съавтори*, честотата на ЗСН се увеличава с напредване на възрастта и е по-висока при мъжете, отколкото при жените.

Безсимптомната СН е прекурсор на изявена, симптомна СН и е свързана с висока смъртност. Симптомите са от голямо значение, но трябва да се потвърдят от обективни данни за СН. Симптомите и тежестта на сърдечната дисфункция са в слаба връзка, но имат значение за прогнозата, особено ако персистират и са в основата на класификацията според Ню Йоркската кардиологична асоциация (NYHA).

Според Европейското Кардиологично дружество (ESC), разграничаването на пациентите със СН въз основа на ЛК ФИ е важно, поради: различните подлежащи етиологии, демографски особености, коморбидности и отговори към приложената терапия.

В клиничната практика пациентите със СН често са полиморбидни. Коморбидността при тях се разделя на две групи: несърдечносъдова коморбидност и сърдечносъдова коморбидност. Според *Chamberlain A.M.* и съавтори полиморбидността е често срещана при болните със СН, като по-голямата част от тези болни (86%) са с две или повече хронични състояния и е необходимо по-детайлно проучване на съпътстващите заболявания както при пациентите със СНзФИ така и при тези със СНнФИ.

Според Европейско ръководство за лечение на СН от 2016 г., пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг за сърдечносъдови и несърдечносъдови коморбидности, които ако са налице, трябва да бъдат овладяни с намеси, за които е доказано, че подобряват симптоматиката, самочувствието или клиничния изход при съответната коморбидност, без да обострят сърдечната недостатъчност.

Повишаващата се честота и постоянно високата заболеваемост и смъртност от ЗСН предполагат, че рисковите фактори (РФ) остават неповлияни от настоящите възможности за лечение на СН. В научната литература има данни за активиране на имунната система при ЗСН, които доказват ролята на възпалението при ЗСН, като вероятно ролята на възпалението е по-комплексна и също може да има адаптивен и кардиопротективен ефект (*Yndestad A*).

Според *ESC* при пациенти със ЗСН са идентифицирани редица прогностични маркери за смърт и/или хоспитализация за СН, но тяхната клинична приложимост е ограничена и точната рискова стратификация при СН остава предизвикателство.

II. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

1. СН е предизвикателство с многобройните РФ, които водят до ХСН, с полиморбидността на пациентите, с високата смъртност, влошеното качество на живот, трайните морфологични промени, с механизмите на прогресията на СН, включително и апоптозата, както и със сравнително големите разходи за лечението ѝ (около 2% от общите разходи за здравеопазване).

2. През последните десетилетия се натрупват все повече факти относно етиопатогенезата, прогресията и прогнозата на СН, което допринася за утвърждаване на диагностичен алгоритъм и на нови стратегии за лечение на болните с ХСН.

3. Въпреки многобройните проучвания върху РФ, все още има неясноти по отношение на риска от изява на СН и прогнозата на пациентите.

4. Осъществени са голям брой популационни проучвания на сърдечната и несърдечна коморбидност при ХСН, но не е напълно изяснено самостоятелното значение на някои коморбидности както и взаимодействието между тях за настъпването и хода на СН.

5. Не са детайлно проучени неврохуморалните фактори, като механизми свързани с цитокинната теория за настъпването и развитието на СН, също така не е напълно изяснено прогностичното значение на цитокините при СН, проучват се и ранни биомаркери за бъбречно увреждане в хода на ХСН.

6. През последните години на базата на ехокардиографско изследване се дефинира група болни при ХСН със запазена фракция на изтласкване и с междинна фракция на изтласкване на ЛК, които са обект на проучвания по отношение на РФ, съпътстващи заболявания и прогноза.

7. Не е напълно проучена ролята на проинфламаторните фактори в патогенезата и прогресията на СН. СН е системно заболяване с мултифакторна етиология. Голям брой проучвания показват, че активирането на възпалението се намесва като важен фактор за отключване и прогресиране на СН. Имунната система играе важна роля в миокардното ремоделиране, хипертрофията, апоптозата и фиброзата. При СН е нарушен баланса между проинфламаторните и антиинфламаторните цитокини. Необходими са понататъшни изследвания и проучвания за оценка на инфламаторните механизми при СН, с оглед откриване на нови възможности за подобряване качеството на живот, забавяне прогресията на заболяването и подобряване на преживяемостта на пациентите.

8. Не е напълно изяснена стратификацията на риска от рехоспитализации и смърт при болните със СН. В системен обзор, който изследва 64 прогностични модела, *Rahimi K* и съавтори обработват данни от MEDLINE и EMBASE за периода от 1995 до м.март 2013 г., като избират проучвания, в които има поне един многофакторен модел за пресказване на риска от смърт и/или хоспитализация или и двете. Авторите анализират данните от 64 модела, като според тях има няколко добре валидирани модела за предиктори на смъртност при СН, въпреки че моделите включват малко от основните маркери на риска. Според ESC мета-анализ и мета-регресионно проучване на 117 прогностични модела също показва, че мултивариационните модели за оценка на риска от рехоспитализации и смърт при СН са по-информативни по отношение на смъртността отколкото по отношение на рехоспитализациите.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. ЦЕЛ

Проучване на рисковия профил и влиянието на коморбидността върху прогресията на сърдечната недостатъчност при хоспитализирани болни с обострена хронична застойна сърдечна недостатъчност (ОХСН) със запазена, междинна и намалена фракция на изтласкване на лява камера и оценка на три биомаркери: *натриуретичен пептид*, *интерлевкин-18*, като предиктори за рехоспитализации и сърдечно съдова смърт при пациенти със СН и *цистатин С* за прецизиране на бъбречното увреждане в хода на СН.

2. ЗАДАЧИ

2.1. Да се проучат демографските данни, клиничната изява и коморбидността при болни със СН и ОХЗСН, хоспитализирани в УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен за периода 2016-2018 г. и да се анализират съпътстващите заболявания и въздействието им върху рехоспитализациите и прогресията на СН.

2.2. Да се анализира сърдечната и несърдечна коморбидност и влиянието ѝ върху смъртността и рехоспитализациите при пациенти със СНнФИ, СНмФИ и СНзФИ (категоризирани според ЕхОКГ оценка на ФИ на ЛК).

2.3. Да се направи оценка на предсказващата стойност на NTpro-BNP (N-терминален-прохормон мозъчен натриуретичен пептид) и интерлевкин-18 (IL-18) за бъдещи неблагоприятни събития при хоспитализирани болни с ОХЗСН и изследване на цистатин С за прецизиране на ранно бъбречно увреждане в хода на СН.

2.4. Проспективно проследяване на болните за период от две години, с оглед стратификация на риска за рехоспитализации и сърдечносъдова смърт при пациенти със СН и формиране на рискови групи при изследвания контингент.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ

1.1 . КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ – ОСНОВНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Проучването е проспективно. Изследваният клиничен контингент включва 337 пациенти хоспитализирани във Втора клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД за периода 2016 – 2018 г., които са проследени проспективно 24 месеца. Изследователският проект е одобрен от комисията по етика при МУ-Плевен. Всички участници в проучването бяха предварително запознати с целите и методите му и подписаха информирано съгласие за провеждане на изследването.

Критерии за включване: обострена хронична застойна сърдечна недостатъчност (ОХЗСН) от II до IV Ф.К. по NYHA. При анализа за прогресията на СН разделихме пациентите на подгрупи със СНзФИ, СНмФИ и СНнФИ както и пациенти с диастолна дисфункция, според ехографски оценената ФИ на ЛК и на подгрупи съобразно коморбидния статус на болните.

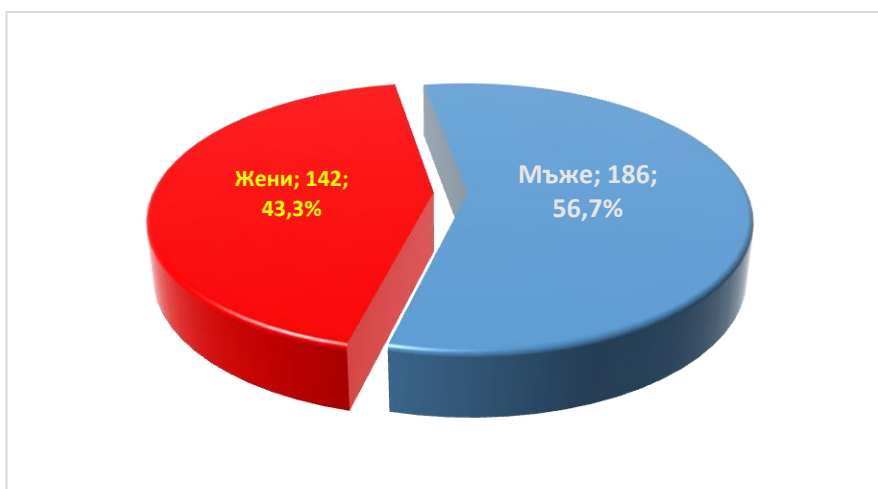
Критерии за изключване: известно автоимунно заболяване, колагенози, злокачествено заболяване, напреднало бъбречно заболяване (креатинин над 250

микромола/л или хемодиализно лечение), бактериален ендокардит, белодробна тромбемболия, отказ от подписване на информирано съгласие.

При 9 от 337-те болни са регистрирани изключващи критерии, с което изследвания контингент се редуцира на 328 болни, като при 90 лица е изследвана констелация от биомаркери (78 от изследваната група и 12 контроли).

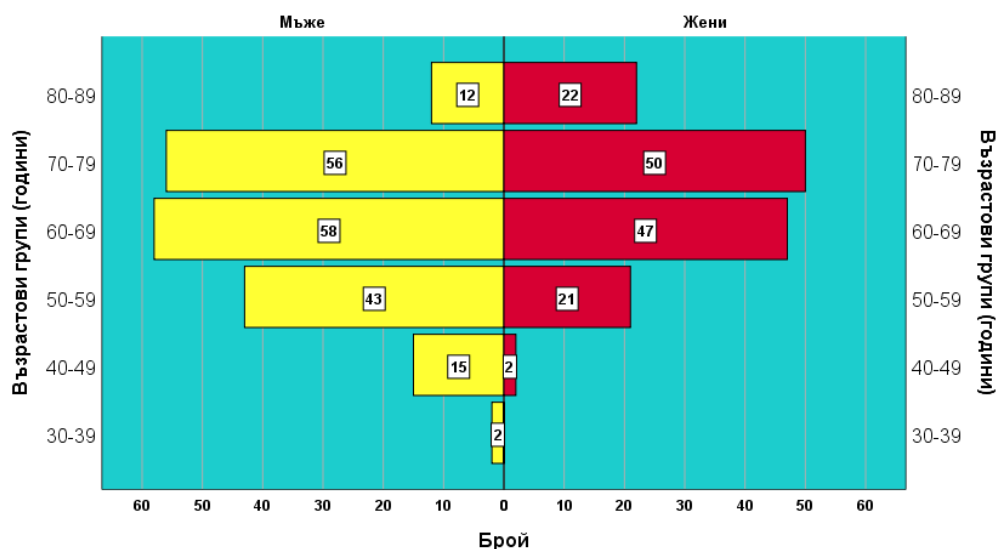
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНИЯ КОНТИНГЕНТ ПО ДЕМОГРАФСКИ ПОКАЗАТЕЛИ

Изследваният контингент включва 328 болни, хоспитализирани в УМБАЛ „Д-Р Георги Странски“, ЕАД Плевен за периода 2016-2018 г, проследени проспективно за период 24 месеца, от които 186 (56,7%) мъже и 142 (43,3%) жени (фиг. 1).



Фигура 1: Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

Средната възраст на участниците в проучването е $66,55 \pm 10,31$ години в диапазона 30 – 89 години. При мъжете е най-голям броят (58) във възрастова група 60-69 години, следвани от групата 70-79 с 56 болни, а най-малко мъже (2) са в групата 30-39 години. При жените преобладават по-възрастните болни (50 са във възрастова група 70-79 години), следвани от с 47 в групата 60-69 години, най-малка (2) са в групата 40-49 години, а във възрастова група 30-39 години жени няма (Фиг.2). В контингента на нашето проучването жените със СН са в по-напреднала възраст в сравнение с мъжете.



Фигура 2: Разпределение на изследвания контингент по пол и възрастови групи

Включените в проучването болни с ОХЗСН се лекувани според стандартен протокол като: 94 % са приемали инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ-И) или ангиотензин рецепторни блокери (АРБ); 85 % са приемали бета блокери; 96% са третирани с диуретици; болните с предсърдно мъждене са били на адекватна антикоагулантна терапия с витамин К антагонисти или невитамин К орални антикоагуланти (НОАК). Всички болни са приемали и медикаменти за лечение и контрол на съпътстващите заболявания.

2. МЕТОДИ

2.1. ДОКУМЕНТАЛЕН МЕТОД Проспективно са проучени историите на заболяването анамнеза, РФ, придружаващи и минали заболявания, сърдечна и несърдечна коморбидност. Данни от анамнезата за: тютюнопушене, наднормено телесно тегло (НТТ), захарен диабет (ЗД), АХ, ИБС, хиперурикемия, подагра, анемия, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

2.2. КЛИНИЧЕН МЕТОД – Анамнеза, измерване на ръст и тегло, артериално налягане (АН), пулсова честота, както и пълен физикален преглед.

2.3. ИНСТРУМЕНТАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ:

2.3.1. ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАМА ЕКГ с 12 отвеждания (при скорост 25 mm/sec. и волтаж 10mm/mV)

2.3.2. РЕНТГЕНОГРАФИЯ на сърце и бял дроб – за оценка на белодробната конгестия, конфигурацията и размерите на сърцето.

2.3.3. ТРАНСТОРАКАЛНА ЕХОКАРДИОГРАФИЯ – за оценка на фракцията на изтласкване (ФИ) на лявата камера (ЛК) и категоризиране на болните според класификацията на Европейското кардиологично дружество от 2016 г.

2.4. РАЗРАБОТВАНЕ НА АНКЕТНА КАРТА ЗА ПАЦИЕНТА

Разработена е подробна анкетна карта, в която са въвеждани проспективно данните на пациентите, включени в проучването както и резултатите от изследваните показатели: ЕКГ, ЕхоКГ, лабораторни резултати, резултатите от изследваните три биомаркера, данните от периода на проследяване и изхода на заболяването.

2.5. ЛАБОРАТОРНИ МЕТОДИ: изследване на кръвна картина, кръвна захар, креатинин, GFR, урея, йонограма, липиден профил;
Скоростта на гломерулната филтрация - GFR (Glomerular filtration rate) е най-добрият индекс за бъбречната функция. Нормалният GFR варира според възрастта, пола, телесното тегло и се понижава с напредването на възрастта. GFR се изчислява като се използва стойността на серумния креатинин или на Cystatin C, в комбинация с възраст, раса и пол, като се прилага утвърдено уравнение (е GFR). Базираният на Cystatin C е GFR е по-точен показател за бъбречната функция.

В нашето проучване е използван MDRD eGFR Calculator за серумен креатинин при всички пациенти и MDRD eGFR Calculator за Cystatin C при 78 болни.

• *GFR калкулатора на NKF е достъпен на следния website: www.kidney.org/gfr*

2.6. ИЗСЛЕДВАНЕ НА БИОМАРКЕРИ (при 78 болни със СН)

Всички тестове са извършени в лабораторията на МДЛ Клинична Имунология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен, Втора клинична база.

2.6.1. НАТРИУРЕТИЧНИТЕ ПЕПТИДИ (NT-proBNP)

Изследването на NT-proBNP е извършено чрез ELISA метод ензимно-свързан имуносорбентен анализ за количествено определяне на човешки NT-proBNP.

2.6.2. IL-18 с метода Platinum ELISA. Изследването на IL-18 е извършено чрез ELISA метод – ензимно-свързан имуносорбентен анализ за количествено определяне на човешки IL-18.

2.6.3. CYSTATIN C с турбодиметричен метод. Изследванията бяха извършени чрез турбодиметрия на автоматичен анализатор SPAplus.

2.7. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0 и MedCalc Version 14.8.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$. Бяха приложени следните методи:

2.7.1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2.7.2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

2.7.3. Тест χ^2 и точен тест на Фишер - за търсене на зависимости между категорийни признаци, за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи. При анализа на данните са използвани параметрични и непараметрични методи, при анализа на качествените променливи е използвана стойността на хи-квадрат или точния критерий на Фишер. Оценката на статистическата достоверност в проучваните групи се осъществява посредством стойността на p за намереното значение на хи-квадрат или точния критерий на Фишер, като за значими се приемат разликите при ниво на значимост $p < 0.05$. Когато $p < 0.05$, това означава, че наблюдаваните разлики в процентите са закономерни, а не се дължат на действието на случайни фактори.

2.7.4. Сравнение на относителни дялове.

2.7.5. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

2.7.6. Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.

2.7.7. Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) – за сравнение на средните аритметични стойности на повече от две независими извадки.

2.7.8. Т-критерий на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

2.7.9. Непараметричен тест на Крускал-Уолис - за сравнение на повече от две независими извадки.

2.7.10. Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

2.7.11. Корелационен анализ – за търсене на линейна зависимост между количествени признаци.

2.7.12. ROC curve – за определяне на прагови стойности при количествени променливи.

2.7.13. Бинарна логистична регресия – за количествена оценка на изследваните фактори и индикатори.

2.7.14. Критерии за валидизация на скрининг тестове. За оценяване **валидността** на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии¹: Чувствителност; Специфичност; Положителна предсказваща стойност; Отрицателна предсказваща стойност; Прецизност (% на верните отговори).

2.7.15. Метод на Каплан-Майер - за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).

V. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

1. Клинични симптоми на ОХЗСН при хоспитализация

Анализиран са симптомите на болните, свързани с проявите на СН при хоспитализацията *и (фиг. 3)* :

С най-висок относителен дял от клиничните критерии за ОХЗСН е **нощен задух (56,4%)**, следван от **задух при леки физически усилия (54,3%)**; най-малко са случаите със **задух при обичайни физически усилия(4,9%)**.



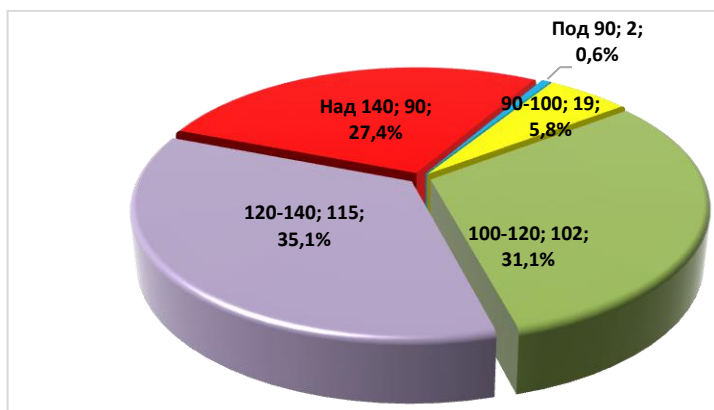
Фигура 3: Честотно разпределение на пациентите по клинични критерии за ОХЗСН (сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентите имат по повече от един критерий)

При 29 от болните като изява на декомпенсация на сърдечната недостатъчност се наблюдават плеврални изливи, перикарен излив и асцит: с най-голям процент (5,2%) е плевралния излив, следван от перикарден излив с 2,4% и на последно място – асцит с 1,2% .

2. АРТЕРИАЛО НАЛЯГАНЕ ПРИ ХОСПИТАЛИЗАЦИЯТА

При хоспитализацията преобладават болните със систолно артериално налягане (САН) 120-140 мм Нд, следвани от болните с повишено САН >140 мм Нд . С най-висок

относителен дял (35,1%) според АН при хоспитализацията, са болните с АН 120-140 mmHg, 31,1% са с 100-120 и най-малко са случаите със САН < 90 (0,6%).(фиг.4).



Фигура 4: Честотно разпределение на пациентите по артериално налягане при хоспитализацията

3. КОМОРБИДНОСТ

В проучването са анализирани съпътстващите заболявания, хода на заболяването, усложненията, рехоспитализациите и смъртността за 24 месечен период на проследяване. Данните за несърдечната и сърдечна коморбидност са представени на табл. 1, 2, 3 и 4.

Таблица 1. Несърдечна коморбидност

Несърдечна коморбидност	N	%
	ХОББ	83
Щитовидна патология	46	14,02
Захарен диабет	117	35,67
ЗД давност		
Новооткрит	14	11,95
До 5 г.	40	34,20
От 5 до 10 г.	42	35,90
Над 10 г.	21	17,95
Анемия	135	41,16
ХБН	87	26,5
Наднормено тегло	145	44,21
Подагра	60	18,29

Хоспитализираните пациенти със СН често са с повече от едно съпътстващо несърдечно заболяване, като преобладават болните с две съпътстващи заболявания, които са с най-висок относителен дял (25,3%), следвани от тези с едно съпътстващо несърдечно

заболяване (24,7%), висок е относителният дял и на болните с три коморбидни заболявания (23,2%) (табл. 2).

Таблица 2: Честотно разпределение на пациентите по брой несърдечни коморбидни заболявания

Брой несърдечни коморбидни заболявания	n	%	Sp
0	41	12,5	1,8
1	81	24,7	2,4
2	83	25,3	2,4
3	76	23,2	2,3
4	31	9,5	1,6
5	16	4,9	1,2
Общо	328	100,0	

Най-честите сърдечни коморбидности при СН са: исхемична болест на сърцето (ИБС), артериална хипертония (АХ) и предсърдно мъждене (ПМ).(табл.3)

Таблица 3. Сърдечна коморбидност

Сърдечна коморбидност	n	%
	АХ	289
Давност на АХ		
До 5 г.	22	6,7
От 5 до 10 г.	57	17,6
Над 10 г.	210	66,0
Клапен порок	191	58,23
ИБС	272	82,92
ХИБС исхемична кардиопатия	194	59,6
ХИБС преживян МИ	62	19,6
ОКС	16	5,1
ПМ преди хоспитализацията	115	35,06

Хоспитализираните болни със СН са полиморбидни и по отношение на сърдечната патология, като най-често са с повече от две съпътстващи сърдечни заболявания. С най-висок относителен дял (56,4%) са пациентите с три съпътстващи сърдечни заболявания, следвани от тези с две (22,6%) Най-малко са болните с едно сърдечно заболяване – 9,5% и само 0,6% са без сърдечно заболяване (табл.4).

Таблица 4: Честотно разпределение на пациентите по брой сърдечни коморбидни заболявания

Брой сърдечни коморбидни заболявания	N	%	Sp
0	2	0,6	0,4
1	31	9,5	1,6
2	74	22,6	2,3
3	185	56,4	2,7
4	36	11,0	1,7
Общо	328	100,0	

4. ФУНКЦИОНАЛЕН КЛАС НА ХОСПИТАЛИЗИРАНИТЕ БОЛНИ

Разпределението на болните според функционалния клас (ФК) на СН по НУНА при хоспитализацията в клиниката е представено на табл.5. С най-висок относителен дял (80,2%) са пациентите с III ФК по НУНА, следвани от болните с II ФК с 16,8%, най-малко са случаите с IV клас (3,0%).

Табл.5: Честотно разпределение на пациентите по функционален клас (ФК) по НУНА

Функционален клас (ФК) по НУНА	Брой	%	Sp
I	0	0,0	0,0
II	55	16,8	2,1
III	263	80,2	2,2
IV	10	3,0	0,9
Общо	328	100,0	

5. АРИТМИИ

Пациентите с аритмии са 87 или 26,5% от извадката (фиг. 5), като най-честата аритмия е е пристъпно предсърдно мъждене (ППМ) - (12,5%), следвани от камерна екстрасистолия - 11,6% и непродължителна камерна тахикардия (КТ) - 0,9% (табл. 6).

Таблица 6: Честотно разпределение на пациентите според вида на аритмиите

Вид на аритмията	Брой	%	Sp
Няма	241	73,5	2,4
Надкамерна пароксизмална тахикардия	4	1,2	0,6
Камерни екстрасистоли	38	11,6	1,8
Нетрайна КТ	3	0,9	0,5
Надкамерни екстрасистоли	17	5,2	1,2
Пристъпно предсърдно мъждене	41	12,5	1,8

* - сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентите имат по повече от един вид аритмия



Фиг. 5: Аритмии по време на хоспитализацията

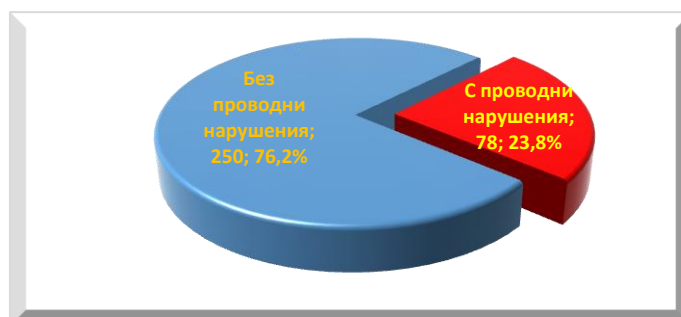
6. ПРОВОДНИ НАРУШЕНИЯ

Пациентите с проводни нарушения са 78 или 23,8% (фиг. 8), като най-голям брой болни са с десен бедрен блок (ДББ) - 9,5% , 7,9%, са с ляв преден хемиблок (ЛПХБ) и 6,1 % са с ляв бедрен блок (ЛББ) (табл. 7) (фиг. 6).

Таблица7: Честотно разпределение на пациентите по вид на проводните нарушения

Вид на проводните нарушения	Брой	%	Sp
Няма	250	76,2	2,4
ЛПХБ	26	7,9	1,5
ЛЗХБ	3	0,9	0,5
ДББ	31	9,5	1,6
ЛББ	20	6,1	1,3
А-V блок I ст.	10	3,0	0,9
А-V блок II ст.	1	0,3	0,3
А- V блок III ст.	3	0,9	0,5
Синусова брадикардия	1	0,3	0,3

* - сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентите имат по повече от един вид аритмия



Фиг.6. Честотно разпределение на пациентите по вид на проводните нарушения

7. ЛЕВОКАМЕРНА ХИПЕРТРОФИЯ

Близо $\frac{3}{4}$ (72%) от участниците в проучването имат левокамерна хипертрофия (фиг.7), (табл. 8).



Фигура 7: Честотно разпределение на пациентите по левокамерна хипертрофия

Таблица 8: ЛК хипертрофия при болни с АХ

Левокамерна хипертрофия	Брой	%	Sp
Не	92	28,0	2,5
Да	236	72,0	2,5
Общо	328	100,0	

Няма сигнификантна зависимост между ЛК хипертрофия и давността на АХ (табл. 9).

Таблица 9. Анализ на зависимостта между ЛК хипертрофия и давността на АХ

Давност на АХ	ЛК хипертрофия				P
	Не		Да		
	N	%	N	%	
Не	12	13,0	21	8,9	0,446
До 5 г.	7	7,6	15	6,4	
От 5 до 10 г.	13	14,1	48	20,3	
Над 10 г.	60	65,2	152	64,4	

8. ЛЕВОКАМЕРНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ И ФУНКЦИОНАЛЕН КЛАС

Тъй като всички пациенти с диастолна дисфункция имат и запазена ФИ $\geq 50\%$, но не всички пациенти със запазена ФИ $\geq 50\%$ имат и диастолна дисфункция обособихме 4 категории пациенти: със запазена ФИ $\geq 50\%$; със запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция; с междинна ФИ 40 – 49% и с намалена ФИ $< 40\%$.

Табл.10 Честотно разпределение на пациентите по фракция на изтласкване на лява камера

Фракция на изтласкване на лява камера	Брой	%	Sp
Със запазена ФИ $\geq 50\%$	205	62,5	2,7
С междинна ФИ 40 – 49%	88	26,8	2,4
С намалена ФИ $< 40\%$	35	10,7	1,7
Диастолна дисфункция	110	33,5	2,6

* - сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентите със запазена ФИ имат диастолна дисфункция

С най-висок относителен дял (62,5%) са болните със запазена ФИ $\geq 50\%$, следвана от болните с диастолна дисфункция - 33,5%; Най-малко са случаите с намалена ФИ $< 40\%$ (10,7%). (табл.10), (фиг.8)



Фигура 8: Честотно разпределение на пациентите по ФИ на ЛК (сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентите със запазена ФИ имат диастолна дисфункция)

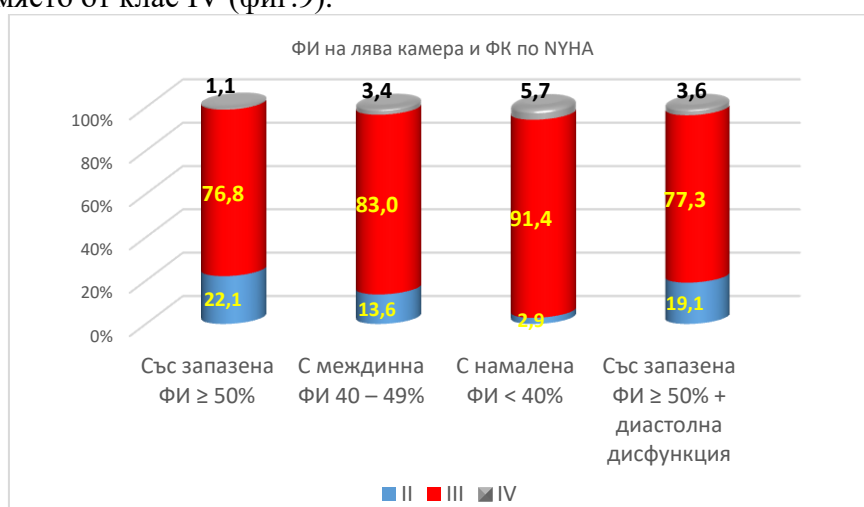
Сигнификантно различие в честотното разпределение на ФК по NYHA при различните категории на ФИ на ЛК има единствено при пациентите с намалена ФИ $< 40\%$ - относителният дял на клас II е значимо по-малък от тези на клас III и IV, които не се различават статистически помежду си. (табл. 11).

Таблица 11: Анализ на зависимостта между ФИ на ЛК и ФК по NYHA

Фракция на изтласкване на лява камера	Функционален клас (ФК) по NYHA					
	II		III		IV	
	N	%	n	%	N	%
Със запазена ФИ $\geq 50\%$	21	38,2 ^a	73	27,8 ^a	1	10,0 ^a
С междинна ФИ 40 – 49%	12	21,8 ^a	73	27,8 ^a	3	30,0 ^a
С намалена ФИ $< 40\%$	1	1,8 ^a	32	12,2 ^b	2	20,0 ^b
Със запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция	21	38,2 ^a	85	32,3 ^a	4	40,0 ^a

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

При четирите изследвани категории на ФИ с най-голям относителен дял е ФК III по NYHA, следван в повече от случаите (с изключение на болните с намалена ФИ) от клас II и на последно място от клас IV (фиг.9).



Фигура 9: Честотно разпределение по ФИ на ЛК и ФК по NYH

9. БИОМАРКЕРИ

Изследвани са три биомаркера при 78 от болните включени в нашето проучване :

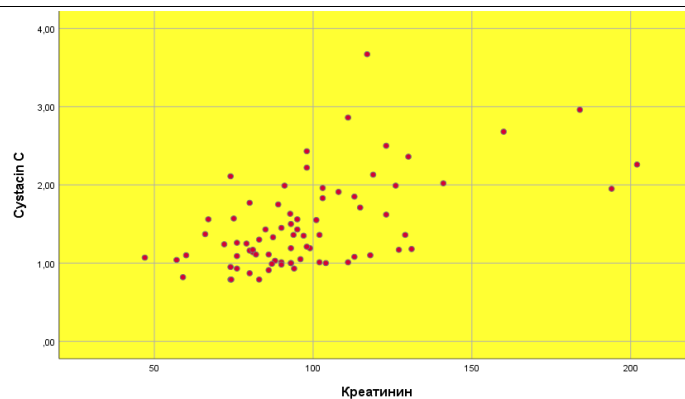
- NT-pro BNP – като ”златен стандарт” в диагностиката и прогнозата на СН;
- IL-18 – като биомаркер на екстрацелуларното активиране и възпалението, като биомаркер за основните патогенетични механизми на настъпването и прогресирането на СН (неврохормонална активация, миокарден стрес, екстрацелуларно ремоделиране). IL-18 корелира с ФИ, повишава се при напредване на СН, свързан е и с исхемично бъбречно увреждане (БУ);
- Изследвани са функционални маркери на БУ- оценка на степента на гломерулна филтрация чрез креатинин и цистатин като са изчислени $eGFR_{MDRD}$ Cystatin C и $eGFR_{MDRD}$ креатинин на пациентите.

При анализа на бъбречната функция като по-прецизен критерий е използван $eGFR$. Изчислени са $eGFR$ Creatinin и $eGFR$ -Cystatin C, като е направена съпоставка на резултатите. Като критерий за лекостепенна бъбречна увреда приехме стойности на $eGFR < 90$ и ≥ 60 ml/min/1,73 m², за умерена при $eGFR > 30$ - < 60 ml/min/1,73 m² и за напреднало бъбречно заболяване при $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m² .

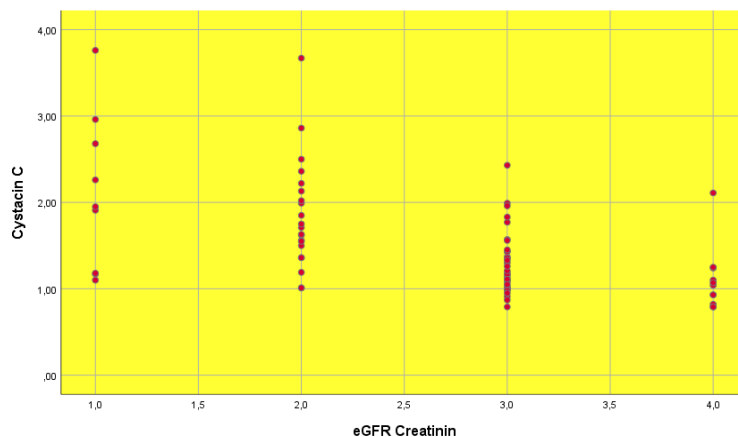
Cystatin C корелира сигнификантно и изразено по сила с показателите креатинин и $eGFR$ Creatinin; с креатинина корелацията е правопрпорционална, а с $eGFR$ Creatinin – разнопосочна (табл. 12), (табл. 13), (фиг. 10), (фиг.11).

Таблица12: Корелационни коефициенти между показателите креатинин, $eGFR$ креатинин и Cystatin C
*** - $p < 0,001$

Показатели	Cystatin C
Креатинин	0,514***
$eGFR$ Creatinin	-0,604***



Фигура10: Диаграма на разсейване между креатинин и Cystatin



Фигура 11: Диаграма на разсейване между eGFR Creatinin и Cystatin C

- Болните с eGFR Cystatin C между 60 и 90 ml/min/1,73 m² са със сигнификантно по-висок процент на нормален креатинин.

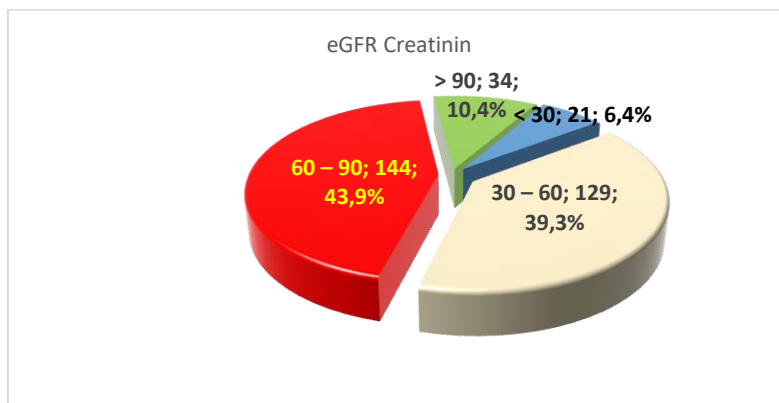
Таблица 13: Анализ на връзката между стойностите на eGFR Creatinin и eGFR Cystatin C

eGFR Creatinin (ml/min/1,73 m ²)	Честота	eGFR Cystatin C (ml/min/1,73 m ²)			
		< 30	30 – 60	60 – 90	> 90
< 30	N	4	5	0	0
	%	26,7 ^a	14,7 ^{ac}	0,0 ^{bc}	0,0 ^{ac}
30 – 60	N	8	11	2	0
	%	53,3 ^a	32,4 ^{ac}	8,7 ^{bc}	0,0 ^{ac}
60 – 90	N	2	16	16	3
	%	13,3 ^a	47,1 ^{ac}	69,6 ^{bc}	50,0 ^{ac}
> 90	N	1	2	5	3
	%	6,7 ^a	5,9 ^a	21,7 ^a	50,0 ^a

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

По отношение на eGFR Creatinin (ml/min/1,73 m²) (фиг. 12):

- с най-голям относителен дял (43,9%) са пациентите със стойности в интервала 60-90,
- следвани от тези с 30-60 (39,3%);
- най-малко са случаите със стойности под 30 – 6,4%.

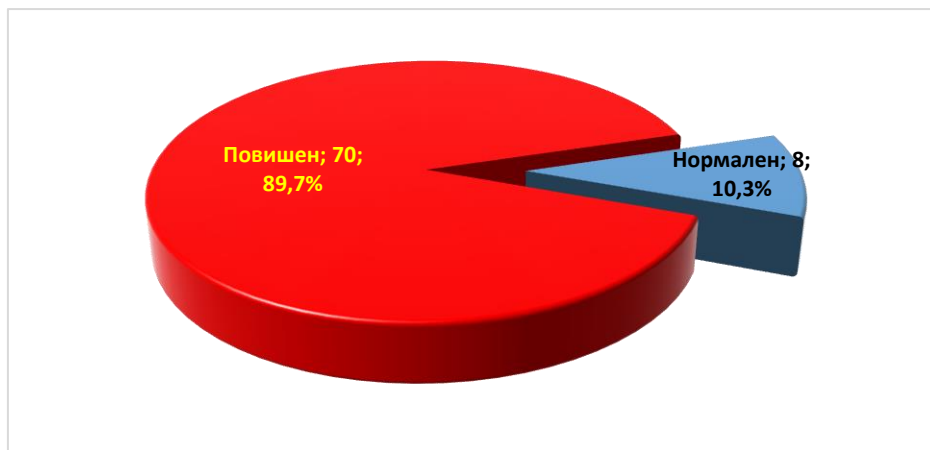


Фигура 12: Честотно разпределение на пациентите по eGFR Creatinin

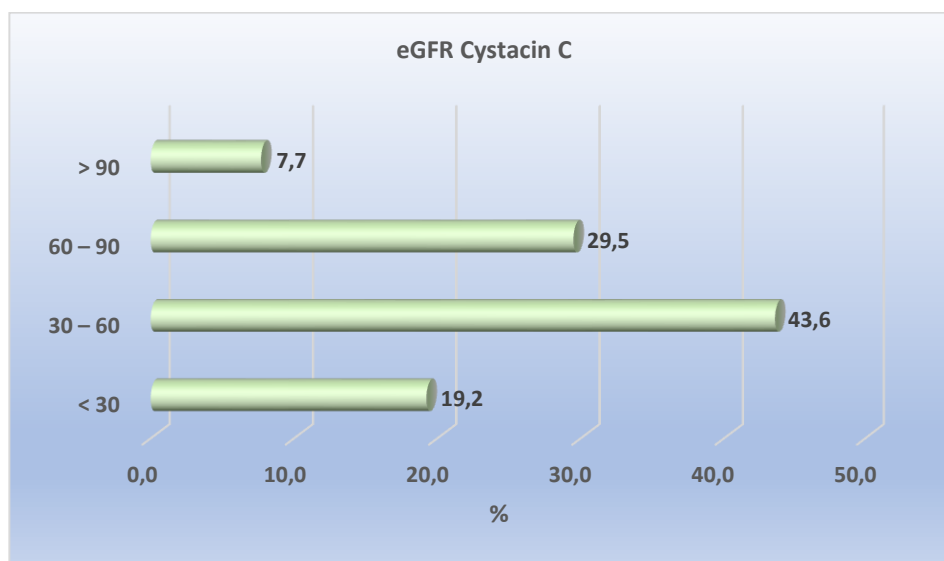
При **89,7%** от изследваните пациенти **Cystatin C** е повишен (фиг13) .

По отношение на **eGFR Cystatin C (ml/min/1,73 m²)** (фиг. 14):

- с най-голям относителен дял (**43,6%**) са пациентите със стойности в интервала **30-60**,
- следвани от тези с **60-90 (29,5%)**;
- най-малко са случаите с **eGFR** над 90 – **7,7%**.



Фигура 13: Честотно разпределение на пациентите по Cystatin C



Фигура 14: Честотно разпределение на пациентите по eGFR Cystatin C

Креатининовият клирънс не е достатъчно екзактен показател при оценката на гломерулната филтрация, препоръчва се изследването на Cystatin C, който има редица предимства пред креатининовия клирънс. Серумният „Цистатин С“, представлява ендогенен протеиназен инхибиор, който се синтезира от всички нуклеарни клетки. Цистатин С е по-добър маркер от серумния креатинин за откриване на ранно бъбречно заболяване. Определя се като “идеален бъбречен маркер” тъй като не се повлиява от фактори като възраст, пол, мускулна маса и затова е подходящ за употреба при деца и възрастни с редуция на мускулната маса. Освен това Цистатин С не зависи от възпалителни процеси, има изключително ниска денонощна вариация, спрямо доказаната 40% такава за креатинин и се увеличава при минимални бъбречни

увреждания, за разлика от креатинина, който променя значимо концентрацията си едва когато 50% от бъбречните нефроните са увредени.

Cystatin C е маркер за откриване на ранно БУ и прогностичната му стойност се повишава при съвместно изследване на NT-proBNP

Съществува статистически достоверна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-pro BNP, Cystatin C и eGFR Cystatin C (табл. 14).

Корелацията на eGFR Cystatin C с разглежданите маркери е обратнопропорционална, изразена по сила с NT-pro BNP и много силна с Cystatin C (табл.15);

Видът на зависимостта с NT-pro BNP е линеен (фиг. 15), докато с Cystatin C – нелинеен (фиг. 16).

Таблица 14: Анализ на връзката между стойностите на биомаркерите NT-pro BNP Cystatin C и eGFR Cystatin C

Биомаркери	Честота	eGFR Cystatin C (ml/min/1,73 m ²)			
		< 30	30 – 60	60 – 90	> 90
NT-pro BNP					
Нормален	N	1	5	13	4
	%	6,7 ^a	14,7 ^a	56,5 ^b	66,7 ^b
Повишен	N	14	29	10	2
	%	93,3 ^a	85,3 ^a	43,5 ^b	33,3 ^b
Cystatin C					
Нормален	N	0	0	2	6
	%	0,0 ^a	0,0 ^a	8,7 ^a	100,0 ^b
Повишен	N	15	34	21	0
	%	100,0 ^a	100,0 ^a	91,3 ^a	0,0 ^b

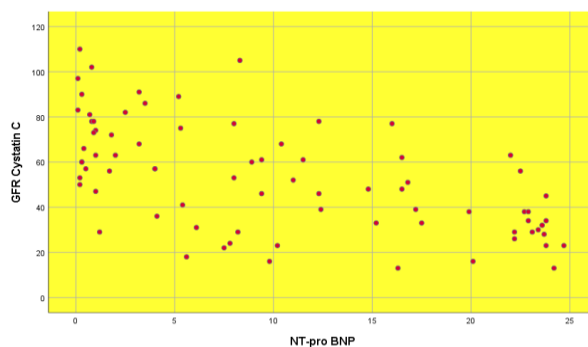
* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Таблица 15: Корелационни коефициенти между биомаркерите NT-pro BNP Cystatin C и eGFR Cystatin C

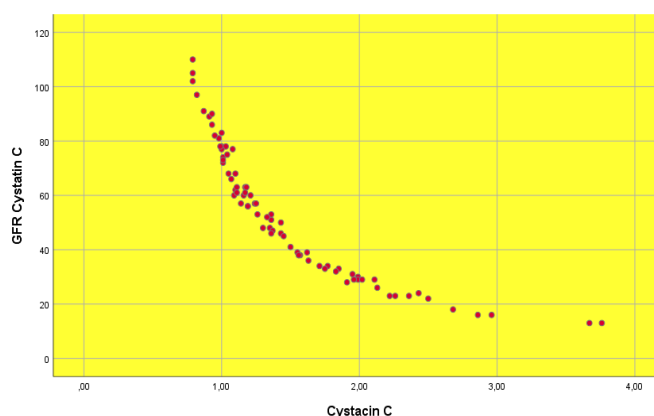
Биомаркери	eGFR Cystatin C (ml/min/1,73 m ²)
NT-pro BNP	-0,613***
Cystatin C	-0,993***

*** - $p < 0,001$

При болните с по-високи стойности на NT-pro BNP - белег на по-изразена СН, броят на болните с eGFR Cystatin C >30 - <60 ml/min/1,73 m², както и с eGFR Cystatin C ≥60 - <90 ml/min/1,73 m² е статистически значимо по-голям, което е потвърждение на тезата, че при напредване на СН настъпва ранно БУ, предпоставка за развитие на кардиоренален синдром. Също така нашите резултати потвърждават тезата, че eGFR Cystatin C е по-прецизен маркер за оценка стадия на БУ, както и данните от научната литература от последните години, че предиктивната стойност на Cystatin C и eGFR Cystatin C се повишава при паралелно изследване на NT-pro BNP.



Фигура 15: Диаграма на разсейване между NT-pro BNP и eGFR Cystatin C



Фигура 16: Диаграма на разсейване между Cystatin C и eGFR Cystatin C

Няма сигнификантна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18 и показателите ФИ на ЛК и ФК по НУНА (табл. 16), (табл. 17).

Таблица 16: Анализ на зависимостта между биомаркерите NT-pro BNP, IL-18 и показателите ФИ на ЛК и ФК по НУНА

Показатели	NT-pro BNP					IL-18				
	Нормален		Повишен		P	Нормален		Повишен		P
	n	%	n	%		N	%	n	%	
ФИ на ЛК										
Със запазена ФИ $\geq 50\%$	3	13,0	8	14,5	0,854	7	17,5	4	10,5	0,574
С междинна ФИ 40 – 49%	11	47,8	22	40,0	0,701	13	32,5	20	52,6	0,117
С намалена ФИ $< 40\%$	2	8,7	8	14,5	0,743	4	10,0	6	15,8	0,669
Със запазена ФИ $\geq 50\%$ + Диастолна дисфункция	7	30,4	17	30,9	0,822	16	40,0	8	21,1	0,118
ФК по НУНА										
II	6	26,1	9	16,4	0,499					
III	15	65,2	42	76,4	0,466					
IV	2	8,7	4	7,3	0,800					

Таблица 17: Анализ на зависимостта между количествените стойности на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18 и показателите ФИ на ЛК и ФК по NYHA

Показатели	Биомаркери					
	NT-pro BNP			IL-18		
	N	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
ФИ на ЛК						
Със запазена ФИ $\geq 50\%$	11	8,34 ^a	8,14	11	171,30 ^a	244,55
С междинна ФИ 40 – 49%	33	10,56 ^a	8,96	33	157,92 ^a	114,91
С намалена ФИ $< 40\%$	10	12,94 ^a	8,40	10	178,86 ^a	122,66
Със запазена ФИ $\geq 50\%$ + Диастолна дисфункция	24	9,28 ^a	8,59	24	132,89 ^a	129,56
ФК по NYHA						
II	15	7,13 ^a	7,95			
III	57	11,26 ^a	8,85			
IV	6	7,25	5,99			

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - категориите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

10. РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИ И СМЪРТНОСТ НА ИЗСЛЕДВАНИЯ КОНТИНГЕНТ

10.1. РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИ

Общият брой на рехоспитализациите е 97, от които 62 (63,9%) са поради влошаване на СН, а 35 (36,1%) поради други причини (фиг. 17).



Фигура 17: Честотно разпределение на рехоспитализациите (3-ти – 24-ти месец) по причини

До края на третия месец рехоспитализациите са 12, като 9 от болните са рехоспитализирани по сърдечно съдови (СС) причини: 6 – по повод на ОХЗСН; един - хоспитализиран в кардиология по повод Остър коронарен синдром и един с пристъп от предсърдно мъждене. От тримата пациенти, които са рехоспитализирани по други (не СС) причини: един е хоспитализиран по повод а хронична бъбречна недостатъчност (ХБН); един е с тригеминална невралгия и един е хоспитализиран в ендокринлогия по повод декомпенсиран захарен диабет.

Рехоспитализациите до 6 месец по СС причина са са 23, от които 19 са по повод на ОХЗСН, 2 – по повод на остър миокарден инфаркт (ОМИ) и 1 – по повод на исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ), 1 – хоспитализация за инфекциозен ендокардит. За

шестмесечния период на проследяване са настъпили и 13 хоспитализации по не сърдечно съдови причини по повод на: холелитиаза, ингвинална херния, бронхопневмония, грип, 3 - обостряне на ХОББ, декомпенсиран захарен диабет – 3, дископатия, фрактура на дясна подбедрица с белодробен тромбемболизъм (БТЕ), артрозна болест с наслоен възпалителен процес.

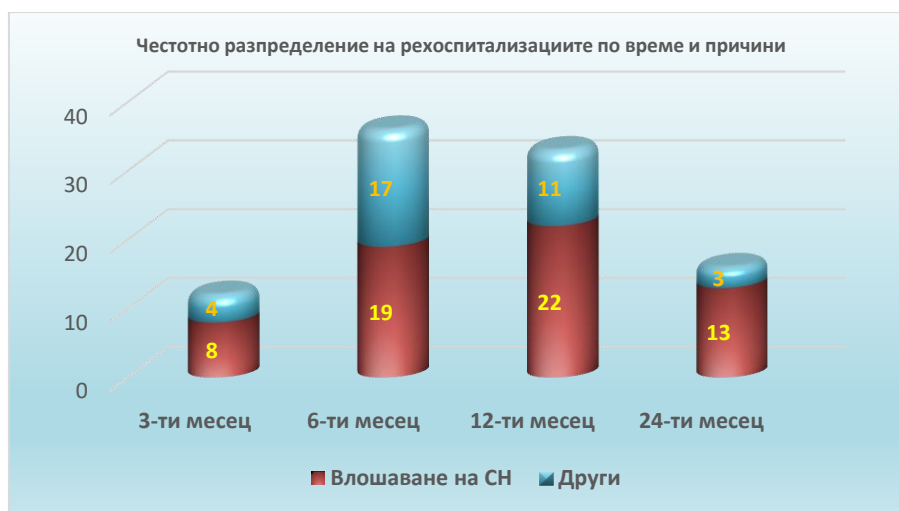
До края на първата година рехоспитализациите по СС причини са 28, за ОХЗСН са 22, по повод ИМИ– 2, ОКС - 2 и 1 – имплантиране на постоянен кардиостимулатор по повод пълен AV блок; хоспитализациите за други заболявания са 5: обострена хронична дихателна недостатъчност -1, подагрозен артрит - 1, обострена ХОББ – 2, язвена болест на дуоденума – 1.

До края на втората година са рехоспитализирани по СС причини 13 болни, 10 от които са рехоспитализирани за ОХЗСН и трима са хоспитализирани по други причини: 1 – рак на гърдата, 1- анемия и 1 поради остро кървене от гастроинтестиналния тракт в хода на лечение е невитамин К орален антикоагулант (НОАК) по повод на перманентно предсърдно мъждене.

Най-много рехоспитализации (36) е имало на 6-ия месец от проследяването, а най-малко (12) - на 3-ия; И при четирите времена на проследяване като причини за рехоспитализацията преобладава влошаването на СН; Влошаването на СН е с най-висок процент (81,3) при рехоспитализациите на 24-месец и с най-нисък при рехоспитализациите на 6-ти месец – 52,8% (табл. 18) (фиг. 18).

Таблица 18: Честотно разпределение на рехоспитализациите по време и причини

Причини за рехоспитализацията	Рехоспитализации							
	3-ти месец		6-ти месец		12-ти месец		24-ти месец	
	n	%	N	%	N	%	N	%
Влошаване на СН	8	66,7	19	52,8	22	66,7	13	81,3
Други	4	33,3	17	47,2	11	33,3	3	18,8
Общо	12		36		33		16	

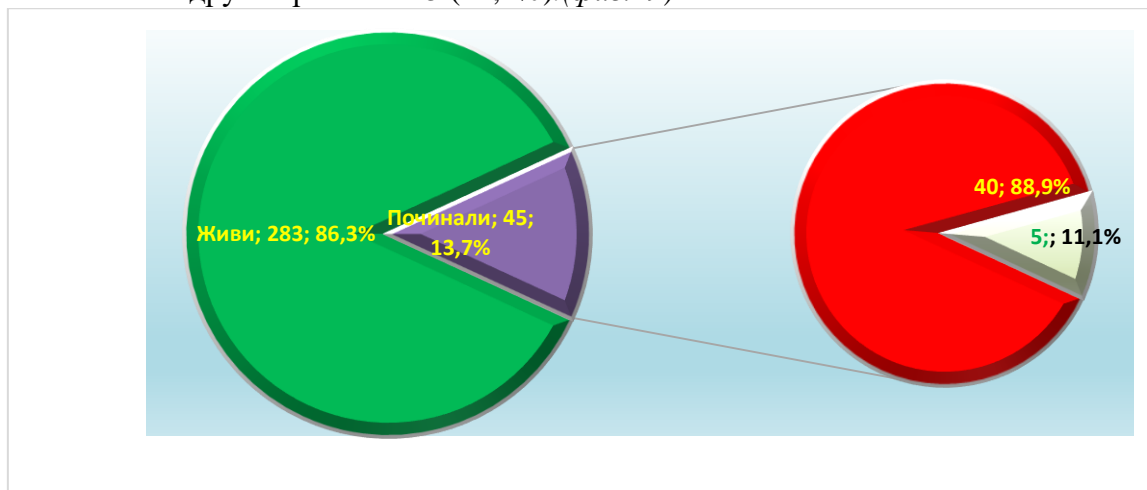


Фигура 18: Честотно разпределение на рехоспитализациите по време и причини

10.2. СМЪРТНОСТ

Общият брой на починалите е 45 или 13,7% от изследваната извадка, от тях починалите мъже са 28 (62,2%), а жените – 17 (37,8%);

Значително по-голям е дялът на починалите по СС причини – 40 (88,9%) спрямо починалите по други причини – 5 (11,1%). (фиг.19)



Фигура 19: Смъртност на изследвания контингент, обща и по причини

- **ДАННИ ЗА ПРИЧИНИТЕ ЗА СМЪРТ**

При починалите болни по време на проспективното проследяване е анализирана общата смъртност и сърдечно съдовата смъртност. Най-честата причина за смъртен изход при болните със СН е внезапната сърдечна смърт (ВСС) – при 17 от болните причината за смъртта е ВСС (42,5%), следвана от рефрактерна на лечение ХСН с контрактилен отказ - 11 болни (27,5%), кардиогенен шок 7 (17,05%), ОМИ – 4 (10,0 %), ХДН като усложнение при болни с тотална СН - 3 (7,5%), ИМИ – 2 (5%).

Причините за смъртен изход с извънсърдечен произход при болни от нашето проучване са следните: ХБН при 2-ма болни, злокачествено заболяване при 1, придобит дефицит на факторите на кръвосъсирването при 1 болен с митрално клапно протезиране, кървене от гастроинтестиналния тракт - 1 (при лечение с НОАК по повод на перманентно ПМ).

11. АНАЛИЗ НА ЗАВИСИМОСТТА МЕЖДУ КОМОРБИДНОСТ РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИ И СМЪРТНОСТ ПРИ СН

Анализиран са честотата на рехоспитализациите и смъртността при изследваните пациенти за три-, шест-, дванадесет- и за двадесет и четиримесечен период и влиянието на сърдечната и несърдечна коморбидност. Рехоспитализации до 30 дена от СН практически – няма. Използвани са данните за рехоспитализации поради влошаване на СН в моменти на измерване: 3-ти, 6-ти, 12-ти и 24-ти месец. Не намираме сигнификантна зависимост между нито едно от включените в изследването несърдечни и сърдечни съпътстващи заболявания и рехоспитализации поради влошаване на СН на 3-ти, 6-ти, 12-ти и 24-ти месец. При изследвания контингент установяваме, че **увеличаването на броя на сърдечните коморбидности е свързано с по-висок процент рехоспитализации поради влошаване на СН, докато при несърдечната коморбидност тази тенденция не е ясно изразена**; единствената сигнификантна разлика в относителните дялове на не- и рехоспитализираните се установява при рехоспитализациите за СН на 24-ти месец. При пациентите без сърдечна коморбидност – процентът на нерехоспитализираните е значимо по-висок ($p=0,039$) (табл. 19).

Таблица 19: Анализ на зависимостта между брой несърдечни и сърдечни коморбидности и рехоспитализации за СН на 24-ти месец

Брой коморбидни заболявания	Рехоспитализации за СН на 24-ти месец				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Несърдечни					
0	35	12,3	1	7,7	0,950
1	70	24,6	4	30,8	0,859
2	76	26,8	4	30,8	0,999
3+	103	36,3	4	30,8	0,914
Сърдечни					
0	1	0,4	0	0,0	0,039
1	30	10,6	0	0,0	0,442
2	63	22,2	3	23,1	0,791
3+	190	66,9	10	76,9	0,653

Не намираме сигнификантна зависимост между нито едно от включените в изследването несърдечни и сърдечни съпътстващи заболявания и смъртността от СН на 6-ти месец.

Установяваме сигнификантна зависимост между смъртността от СН на 12-ти месец с давността на ЗД, подагра и ИБС (табл. 20) , (табл. 21):

- при давност на диабета между **5 и 10 години** относителният дял на починалите в рамките на една година е значимо по-висок от този на преживелите в този срок ($p=0,011$) ;
- при пациентите с **подагра** относителният дял на починалите е статистически достоверно по-висок спрямо болните без тази коморбидност от проучвания контингент ($p=0,013$) ;
- болните с **ХИБС с преживян МИ** са със сигнификантно по-висок процент починали ($p=0,039$) (табл. 20) , (табл. 21).

В нашето проучване намираме статистически достоверна зависимост на **смъртността от СН до 24-ти месец** със **сърдечния коморбидитет ПМ преди хоспитализацията** - починалите пациенти са със сигнификантно по-висок процент от преживелите в този срок на проследяване ($p=0,003$) (табл. 22) .

Таблица 20: Анализ на зависимостта между несърдечна коморбидност и смъртност от СН на 12-ти месец

Несърдечна коморбидност	Смъртност от СН на 12-ти месец				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
ХОББ					1,000
Не	223	74,3	9	75,0	
Да	77	25,7	3	25,0	
Щитовидна патология					1,000
Не	261	87,0	11	91,7	
Да	39	13,0	1	8,3	
Захарен диабет					0,131
Не	193	64,3	5	41,7	
Да	107	35,7	7	58,3	
ЗД давност					
Новооткрит	15	5,0	0	0,0	0,916
До 5 г.	37	12,3	2	16,7	0,994
От 5 до 10 г.	36	12,0	5	41,7	0,011
Над 10 г.	19	6,3	0	0,0	0,779
Анемия					1,000
Не	178	59,3	7	58,3	
Да	122	40,7	5	41,7	
ХБН					1,000
Не	218	72,7	9	75,0	
Да	82	27,3	3	25,0	
Наднормено тегло					0,773
Не	166	55,3	6	50,0	
Да	134	44,7	6	50,0	
Подагра/					0,013
Не	247	82,3	6	50,0	
Да	53	17,7	6	50,0	

Таблица 21: Анализ на зависимостта между сърдечна коморбидност и смъртност от СН на 12-ти месеца

Сърдечна коморбидност	Смъртност от СН на 12-ти месеца				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
АХ					1,000
Не	29	9,7	1	8,3	
Да	271	90,3	11	91,7	
Давност на АХ					
До 5 г.	20	6,7	1	8,3	0,712
От 5 до 10 г.	53	17,7	3	25,0	0,793
Над 10 г.	198	66,0	7	58,3	0,810
Клапен порок					0,132
Не	126	42,0	2	16,7	
Да	174	58,0	10	83,3	
ИБС					
Не	50	16,7	0	0,0	0,252
ХИБС исхемична кардиопатия	180	60,0	5	41,7	0,334
ХИБС преживян МИ	55	18,3	6	50,0	0,019
ОКС	15	5,0	1	8,3	0,874
ПМ преди хоспитализацията					0,063
Не	192	64,0	11	91,7	
Да	108	36,0	1	8,3	

Таблица 22: Анализ на зависимостта между сърдечна коморбидност и смъртност от СН на 24-ти месец

Сърдечна коморбидност	Смъртност от СН на 24-ти месец				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
АХ					0,679
Не	28	9,8	2	11,8	
Да	259	90,2	15	88,2	
Давност на АХ					
До 5 г.	19	6,6	1	5,9	0,696
От 5 до 10 г.	51	17,8	1	5,9	0,350
Над 10 г.	189	65,9	13	76,5	0,525
Клапен порок					0,801
Не	119	41,5	8	47,1	
Да	168	58,5	9	52,9	
ИБС					
Не	47	16,4	3	17,6	0,836
ХИБС исхемична кардиопатия	172	59,9	11	64,7	0,890
ХИБС преживян МИ	53	18,5	3	17,6	0,819
ОКС	15	5,2	0	0,0	0,699
ПМ преди хоспитализацията					0,003
Не	190	66,2	5	29,4	
Да	97	33,8	12	70,6	

За анализиране на зависимостта между броя несърдечни и сърдечни съпътстващи заболявания и смъртността на 6-ти, 12-ти и 24-ти месец пациентите бяха групирани в три групи:

- Без заболяване;
- С едно заболяване;
- С повече от едно заболяване.

Резултатите показват, че: няма сигнификантна зависимост между брой несърдечни и сърдечни коморбидности и смъртността от СН на 6-ти месец (табл. 23), на 12-ти и 24-ти месец (табл. 24 и 25);

Пациентите без сърдечна коморбидност са със значимо по-висок относителен дял преживели до 12-ти ($p=0,011$) и на 24-ти месец ($p=0,034$) (табл. 23 и табл. 24).

Таблица 23: Анализ на зависимостта между брой несърдечни и сърдечни коморбидности и смъртност от СН на 6-ти месец

Брой коморбидни заболявания	Смъртност от СН на 6-ти месец				P
	Не		Да		
	N	%	n	%	
Несърдечни					
0	38	12,2	2	20,0	0,803
1	78	25,0	2	20,0	0,991
> 1	196	62,8	6	60,0	0,879
Сърдечни					
0	1	0,3	1	10,0	0,068
1	30	9,6	0	0,0	0,634
> 1	281	90,1	9	90,0	0,598

Таблица 24: Анализ на зависимостта между брой несърдечни и сърдечни коморбидности и смъртност от СН на 12-ти месец

Брой коморбидни заболявания	Смъртност от СН на 12-ти месец				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Несърдечни					
0	37	12,3	2	16,7	0,994
1	74	24,7	3	25,0	0,751
> 1	189	63,0	7	58,3	0,979
Сърдечни					
0	1	0,3	0	0,0	0,011
1	30	10,0	0	0,0	0,514
> 1	269	89,7	12	100,0	0,498

Таблица 25: Анализ на зависимостта между брой несърдечни и сърдечни коморбидности и смъртност от СН на 24-ти месец

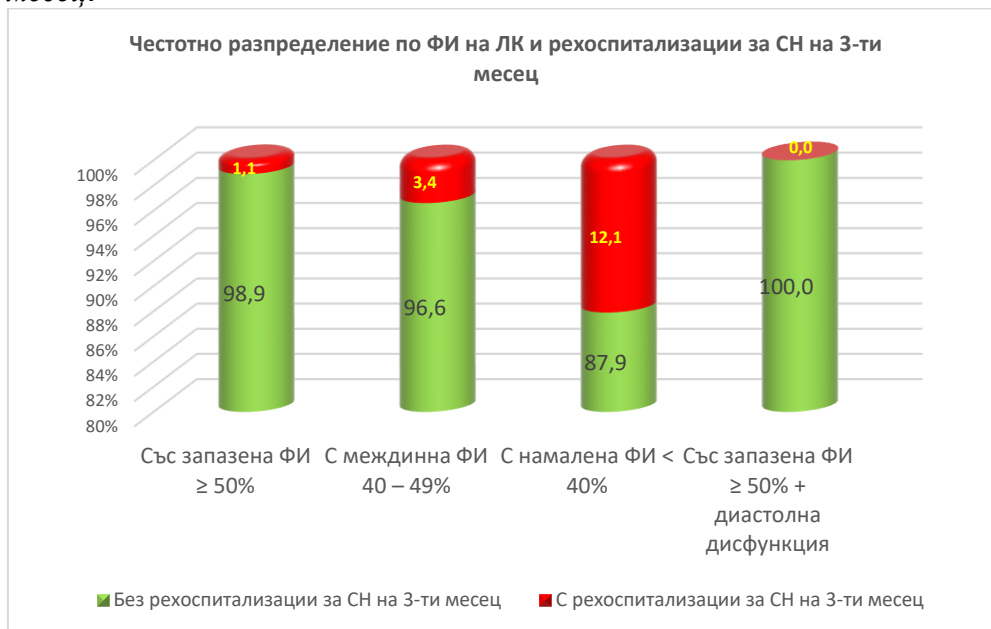
Брой коморбидни заболявания	Смъртност от СН на 24-ти месец				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Несърдечни					
0	34	11,8	4	23,5	0,298
1	72	25,1	2	11,8	0,342
> 1	181	63,1	11	64,7	0,900
Сърдечни					
0	1	0,3	0	0,0	0,034
1	30	10,5	0	0,0	0,322
> 1	256	89,2	17	100,0	0,309

12. АНАЛИЗ НА ЗАВИСИМОСТТА МЕЖДУ КЛИНИЧНИ ПРИЗНАЦИ И РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИ И СМЪРТНОСТ ПРИ СН

Сигнификантна зависимост между рехоспитализации за СН на 3-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява с вида на проводните нарушения, ФИ на ЛК и левокамерна хипертофия. Рехоспитализираните в рамките на този период имат значимо по-висок относителен дял на ЛББ ($p=0,002$), намалена ФИ $< 40\%$ ($p=0,002$) и липса на левокамерна хипертофия ($p=0,04$) (фиг.20), (фиг.21), (табл.26).



Фигура 20: Честотно разпределение по проводни нарушения и рехоспитализации на 3-ти месец.

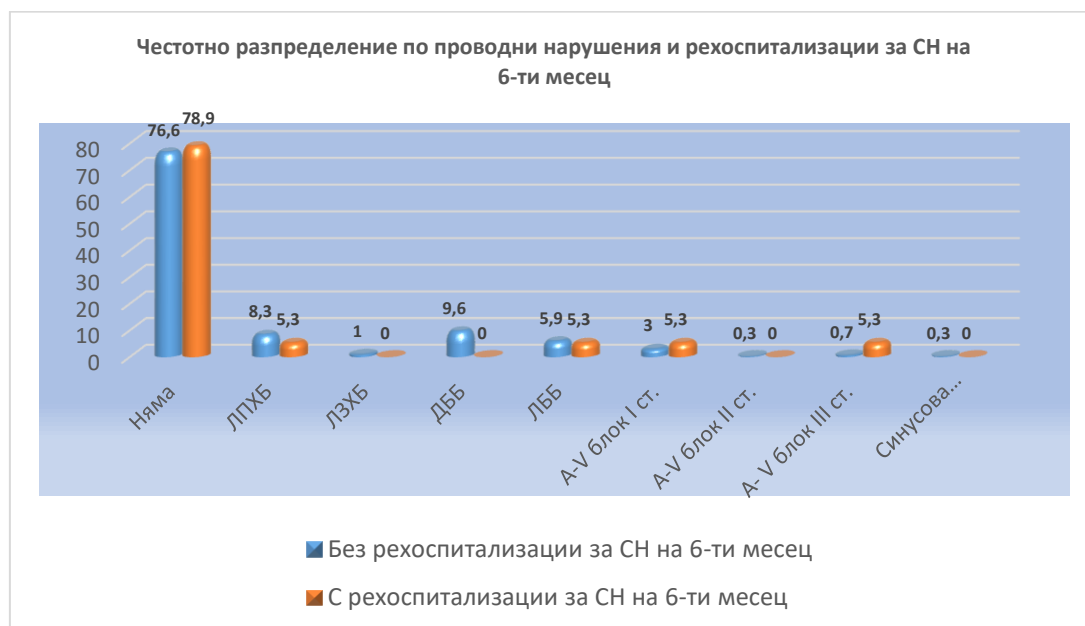


Фигура 21 : Честотно разпределение по ФИ на ЛК и рехоспитализации за СН на 3-ти месец

Таблица 26: Анализ на зависимостта между клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН и рехоспитализации за СН на 3-ти месец

Клинични характеристики	Рехоспитализации за СН на 3-ти месец				P
	Не		Да		
	N	%	N	%	
Клинични критерии за ОХЗСН					
Умора при обичайни физически усилия	124	39,2	1	12,5	0,244
Умора при леки физически усилия	154	48,7	5	62,5	0,680
Задух при обичайни физически усилия	16	5,1	0	0,0	0,866
Задух при леки физически усилия	172	54,4	6	75,0	0,426
Задух при покой	118	37,3	3	37,5	0,720
Артериално налягане при хоспитализацията (mmHg)					
Под 90	2	0,6	0	0,0	0,033
90-100	16	5,1	2	25,0	0,101
100-120	97	30,7	2	25,0	0,966
120-140	112	35,4	3	37,5	0,801
Над 140	89	28,2	1	12,5	0,562
Функционален клас (ФК) по NYHA					
II	52	16,5	1	12,5	0,856
III	254	80,4	7	87,5	0,961
IV	10	3,2	0	0,0	0,606
Вид на аритмията					
Няма	233	73,7	5	62,5	0,762
Надкамерна пароксизмална тахикардия	4	1,3	0	0,0	0,202
Камерни екстрасистоли	38	12,0	0	0,0	0,627
Нетрайна КТ	3	0,9	0	0,0	0,099
Надкамерни екстрасистоли	17	5,4	0	0,0	0,900
Пристъпно предсърдно мъждене	37	11,7	3	37,5	0,100
Други усложнения					
Няма	293	92,7	7	87,5	0,898
Плеврален излив	17	5,4	0	0,0	0,900
Перикарден излив	7	2,2	1	12,5	0,482
Асцит	4	1,3	0	0,0	0,202
Вид на проводните нарушения					
Няма	243	76,9	4	50,0	0,179
ЛПХБ	25	7,9	1	12,5	0,852
ЛЗХБ	3	0,9	0	0,0	0,099
ДББ	30	9,5	1	12,5	0,746
ЛББ	16	5,1	3	37,5	0,002
А-V блок I ст.	9	2,8	1	12,5	0,592
А-V блок II ст.	1	0,3	0	0,0	0,002
А-V блок III ст.	3	0,9	0	0,0	0,099
Синусова брадикардия	1	0,3	0	0,0	0,002
Фракция на изтласкване на ЛК					
Със запазена ФИ $\geq 50\%$	93	29,4	1	12,5	0,518
С междинна ФИ 40 – 49%	85	26,9	3	37,5	0,792
С намалена ФИ $< 40\%$	29	9,2	4	50,0	0,002
Със запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция	109	34,5	0	0,0	0,097
Левокамерна хипертофия					
Не	85	26,9	5	62,5	0,040
Да	231	73,1	3	37,5	

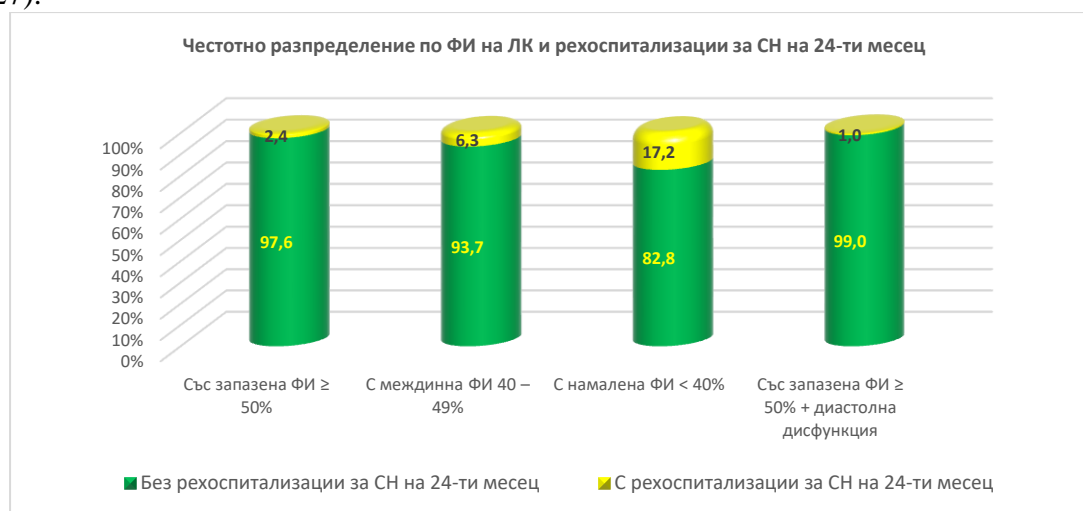
Сигнификантна зависимост между рехоспитализациите на 6-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява единствено с вида на проводните нарушения, нерехоспитализираните за този период имат значимо по-висок относителен дял на А-V блок II ст. и синусова брадикардия (фиг. 22).



Фигура 22: Честотно разпределение по проводни нарушения и рехоспитализации за СН на 6-ти месец

Статистически достоверна зависимост между рехоспитализациите на 12-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН не се установява.

Сигнификантна зависимост между рехоспитализациите за СН на 24-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява с други усложнения, вида на проводните нарушения и ФИ на ЛК; Рехоспитализираните в рамките на този период имат значимо по-висок относителен дял на плеврален излив ($p=0,004$) и намалена ФИ < 40% ($p=0.002$), докато при нерехоспитализираните със статистически достоверно по-голям процент са пациентите без усложнения и синусова брадикардия (фиг. 23) (табл. 27).



Фигура 23: Честотно разпределение по ФИ на ЛК и рехоспитализации за СН на 24-ти месец

Таблица 27: Анализ на зависимостта между клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН и рехоспитализации за СН на 24-ти месеца

Клинични характеристики	Рехоспитализации за СН на 24-ти месеца				P
	Не		Да		
	N	%	n	%	
Клинични критерии за ОХЗСН					
Умора при обичайни физически усилия	112	39,4	6	46,2	0,841
Умора при леки физически усилия	138	48,6	6	46,2	0,909
Задух при обичайни физически усилия	14	4,9	0	0,0	0,884
Задух при леки физически усилия	159	56,0	7	53,8	0,897
Задух при покой	105	37,0	6	46,2	0,706
Артериално налягане при хоспитализацията (mmHg)					
Под 90	2	0,7	0	0,0	0,151
90-100	15	5,3	1	7,7	0,800
100-120	84	29,6	4	30,8	0,828
120-140	105	37,0	3	23,1	0,469
Над 140	78	27,5	5	38,5	0,584
Функционален клас (ФК) по NYHA					
II	50	17,6	3	23,1	0,892
III	227	79,9	10	76,9	0,928
IV	7	2,5	0	0,0	0,725
Вид на аритмията					
Няма	205	72,2	11	84,6	0,507
Надкамерна пароксизмална тахикардия	3	1,1	1	7,7	0,437
Камерни екстрасистоли	36	12,7	1	7,7	0,917
Нетрайна КТ	3	1,1	0	0,0	0,312
Надкамерни екстрасистоли	17	6,0	0	0,0	0,764
Пристъпно предсърдно мъждене	36	12,7	0	0,0	0,349
Други усложнения					
Няма	269	94,7	10	76,9	0,042
Плеврален излив	10	3,5	3	23,1	0,007
Перикарден излив	5	1,8	0	0,0	0,547
Асцит	2	0,7	1	7,7	0,293
Вид на проводните нарушения					
Няма	222	78,2	8	61,5	0,285
ЛПХБ	20	7,0	2	15,4	0,555
ЛЗХБ	1	0,4	1	7,7	0,172
ДББ	24	8,5	2	15,4	0,720
ЛББ	17	6,0	1	7,7	0,732
А-V блок I ст.	8	2,8	1	7,7	0,856
А-V блок II ст.	1	0,4	0	0,0	0,039
А- V блок III ст.	3	1,1	0	0,0	0,312
Синусова брадикардия	1	0,4	0	0,0	0,039
Фракция на изтласкване на ЛК					
Със запазена ФИ $\geq 50\%$	83	29,2	2	15,4	0,446
С междинна ФИ 40 – 49%	74	26,1	5	38,5	0,504
С намалена ФИ $< 40\%$	24	8,5	5	38,5	0,002
Със запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция	103	36,3	1	7,7	0,069
Левокамерна хипертофия					
Не	76	26,8	6	46,2	0,200
Да	208	73,2	7	53,8	

Сигнификантна зависимост между смъртността от СН на 24-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява с ФИ на ЛК и с вида на проводните нарушения: починалите в рамките на този период имат значимо по-висок относителен дял на ЛББ ($p=0,008$) и А-V блок I ст. ($p=0,003$) и намалена ФИ < 40% , докато преживелите са със статистически достоверно по-голям процент запазена ФИ $\geq 50\%$ и диастолна дисфункция ($p=0,004$) (табл.28).

Таблица 28: Анализ на зависимостта между клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН и смъртност от СН на 24-ти месец

Клинични характеристики	Смъртност от СН на 24-ти месец				P
	Не		Да		
	N	%	N	%	
Клинични критерии за ОХЗСН					
Умора при обичайни физически усилия	113	39,4	8	47,1	0,708
Умора при леки физически усилия	141	49,1	7	41,2	0,701
Задух при обичайни физически усилия	13	4,5	1	5,9	0,742
Задух при леки физически усилия	158	55,1	11	64,7	0,601
Задух при покой	110	38,3	5	29,4	0,254
Артериално налягане при хоспитализацията (mmHg)					
Под 90	2	0,7	0	0,0	0,232
90-100	15	5,2	2	11,8	0,543
100-120	85	29,6	7	41,2	0,459
120-140	103	35,9	6	35,3	0,834
Над 140	82	28,6	2	11,8	0,220
Функционален клас (ФК) по NYHA					
II	52	18,1	1	5,9	0,237
III	228	79,4	16	94,1	0,244
IV	7	2,4	0	0,0	0,847
Вид на аритмията					
Няма	211	73,5	12	70,6	0,984
Надкамерна пароксизмална тахикардия	3	1,0	1	5,9	0,524
Камерни екстрасистоли	36	12,5	1	5,9	0,669
Нетрайна КТ	3	1,0	0	0	0,381
Надкамерни екстрасистоли	17	5,9	0	0	0,627
Пристъпно предсърдно мъждене	33	11,5	3	17,6	0,711
Други усложнения					
Няма	270	94,1	14	82,4	0,165
Плеврален излив	12	4,2	2	11,8	0,392
Перикарден излив	5	1,7	1	5,9	0,752
Асцит	2	0,7	1	5,9	0,751
Вид на проводните нарушения					
Няма	225	78,4	9	52,9	0,165
ЛПХБ	22	7,7	1	5,9	0,841
ЛЗХБ	1	0,4	1	5,9	0,232
ДББ	27	9,4	2	11,8	0,917
ЛББ	14	4,9	4	23,5	0,008
А-V блок I ст.	6	2,1	3	17,6	0,003
А-V блок II ст.	1	0,4	0	0,0	0,054
А- V блок III ст.	3	1,0	0	0,0	0,404
Синусова брадикардия	1	0,4	0	0,0	0,054
Фракция на изтласкване на ЛК					
Със запазена ФИ $\geq 50\%$	81	28,2	6	35,3	0,724
С междинна ФИ 40 – 49%	76	26,5	5	29,4	0,984
С намалена ФИ < 40%	24	8,4	6	35,3	0,001
Със запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция	106	36,9	0	0,0	0,004
Левоекамерна хипертофия					
Не	76	26,5	8	47,1	0,091
Да	211	73,5	9	52,9	

13. АНАЛИЗ НА ЗАВИСИМОСТТА МЕЖДУ ИЗСЛЕДВАНИТЕ БИОМАРКЕРИ И РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИ И СМЪРТНОСТ ПРИ СН

Няма сигнификантна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18 и показателите ФИ на ЛК и ФК по NYHA.

Наличните данни не дават основание да се твърди статистически достоверно, че има зависимост между количествените стойности на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18, Cystatin C и смъртността от СН на 6-ти, 12-ти и 24-ти месец.

В нашия контингент при рехоспитализациите за СН на 6-ти месец има представителна група от 9 случая. Поради тази причина само за този период бе възможно да се тестват възможностите на трите биомаркери (в количествен и категориен вариант) в качеството им на индикатори поотделно и в комбинация за този вид събитие.

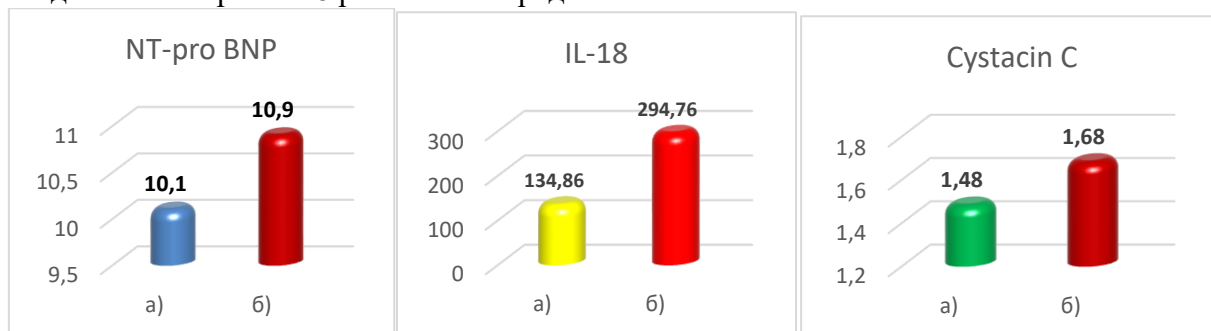
Установяваме сигнификантна зависимост между количествените стойности на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18, Cystatin C и рехоспитализации за СН:

- наличните данни имат статистическа представителност само за рехоспитализациите на 6-ти месец;
- средната стойност на IL-18 при рехоспитализираните за този период е значимо по-висока от тази на нерехоспитализираните ($p=0,044$) (табл. 29), (фиг. 24).

Таблица 29: Сравнителен анализ на зависимостта между количествените стойности на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18, Cystatin C и рехоспитализации за СН на 6-ти мес.

Биомаркери	Рехоспитализации за СН на 6-ти месец						P
	Не			Да			
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
NT-pro BNP	67	10,10	8,53	9	10,90	9,68	0,917
IL-18	67	134,86	115,27	9	294,76	230,56	0,044
Cystatin C	67	1,48	0,63	9	1,68	0,70	0,484

Единствено при IL-18 разликата в средните стойности е статистически значима

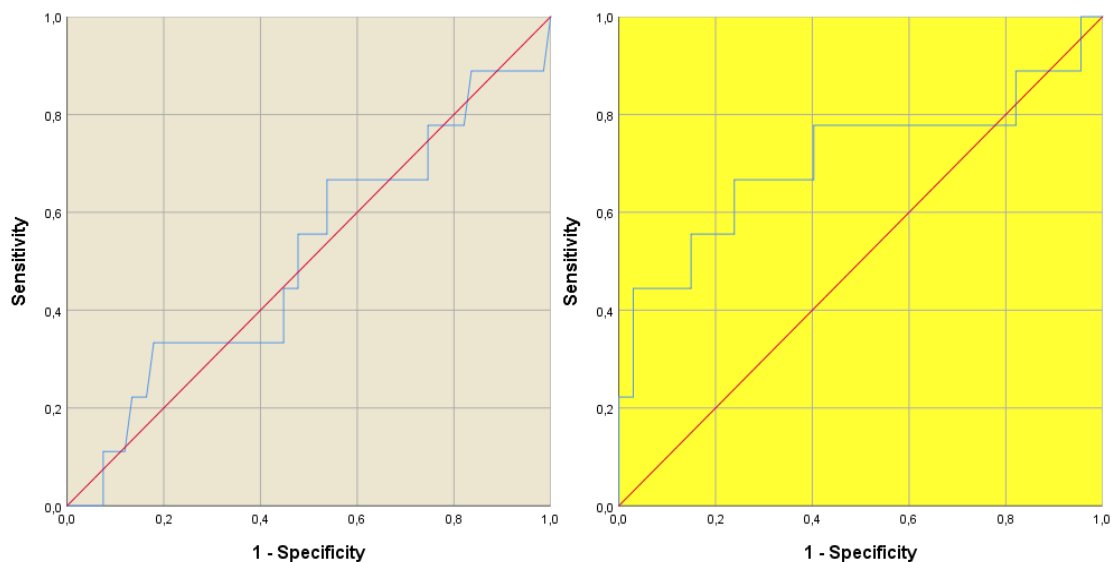


Фигура 24 : Сравнителен анализ на зависимостта между количествените стойности на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18, Cystatin C и рехоспитализации за СН на 6-ти месец (а – не, б – да)

Статистическата обработка на данните от проучвания контингент доказва, че единствено биомаркерът IL 18 има статистически достоверна прагова стойност за отграничаването на рехоспитализираните от нерехоспитализираните на 6-ти месец (фиг. 25). Стойности на площ под кривата между 0,7 и 0,8 се считат за задоволителни, което се потвърждава и от неособено високите стойности на

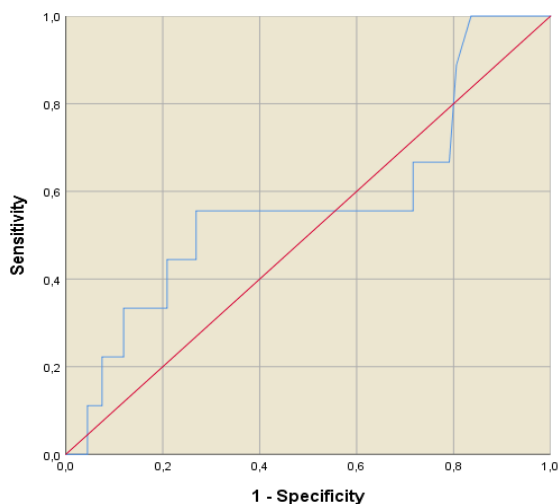
критериите за валидизация (табл. 40). Все пак трябва да се отбележи високият процент (94) на отрицателната предсказваща стойност, което дава висока вероятност за отсъствие на рехоспитализация при лицата със стойност под праговата.

Фигура25: ROC криви за определяне прагова стойност при отграничаването на имащите от нямащи рехоспитализации на 6-ти месец на а) NT pro BNP (площ под кривата 0,511, $p=0,917$), б) IL-18 (площ под кривата 0,708, $p=0,044$), в) Cystatin C (площ под кривата 0,572, $p=0,484$)



а) NT pro BNP (площ под кривата 0,511, $p=0,917$)

б) IL-18 (площ под кривата 0,708), $p=0,044$,



в) Cystatin C (площ под кривата 0,572, $p=0,484$)

Фигура 25: ROC криви за определяне прагова стойност на биомаркерите при отграничаването на имащите от нямащи рехоспитализации на 6-ти месец

За да оценим в количествен план свързаността на изследваните биомаркери с риска за рехоспитализация на 6-ти месец приложихме бинарна логистична регресия, която даде следните резултати (табл. 30):

• Статистически достоверно отношение на шансовете има единствено биомаркера IL 18 при сравнение получено чрез намерената прагова стойност вследствие на ROC curve анализа;

• От този резултат следва, че пациентите със стойност на IL 18 ≥ 219 имат около 6 пъти по-голям риск за рехоспитализация до 6-ти месец спрямо имащите по-ниски стойности (табл.31).

Таблица 30: Прагова величина на IL-18 за отграничаване на имащите от нямащи рехоспитализации на 6-ти месец и стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове

Прагова величина	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
≥ 219	67	76	27	94	75

Таблица 31: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните биомаркери, като индикатор за рехоспитализация на 6-ти месец

Показател	Сравнение	OR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
NT pro BNP	Повишен / Нормален	0,79	0,179	3,492	0,758
IL 18	Повишен / Нормален	4,32	0,834	22,333	0,081
Cystatin C	Повишен / Нормален	246428432,34	0,00	.	0,999
IL 18	$\geq 219 / < 219$	6,37	1,43	28,44	0,015

IL-18 участва в патогенезата на ЗСН и специфичните му функции са обект на проучвания, като има доказателства, че проинфламаторните цитокини участват в патогенезата на авансиралата СН (*Nakanishi K*), (*Okamura H*).

Резултатите от нашето проучване са потвърждение на тези данни от научната литература като намираме, че повишените серумни нива на IL-18 над определена стойност при хоспитализирани болни с ОХЗСН са показателни за значимо по-висок риск от рехоспитализации по повод обостряне на ХЗСН през първите шест месеца и успяхме да определим конкретна прагова стойност на IL-18, над която рискът от рехоспитализации нараства над 6 пъти.

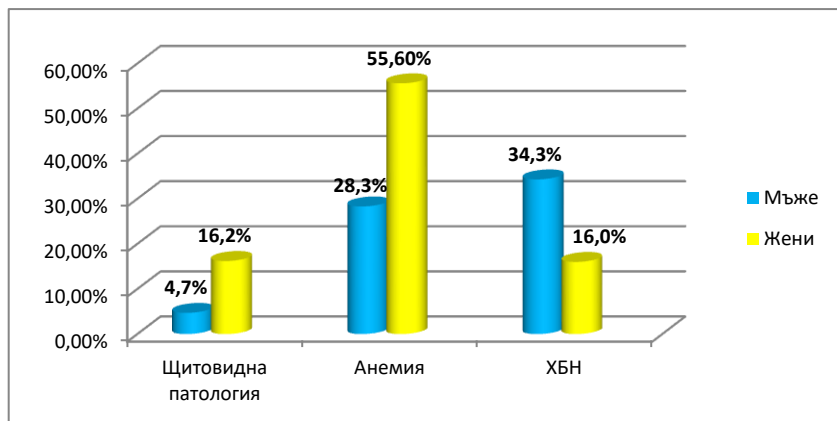
14. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА КОМОРБИДНОСТ, РЕХОСПИТАЛИЗАЦИИ И СМЪРТНОСТ ПРИ МЪЖЕ И ЖЕНИ

По отношение на броя на несърдечните коморбидни заболявания при изследвания контингент се установява статистически достоверно различие между двата пола. При жените процентът на болните с едно заболяване е значимо по-висок, а при мъжете е по-висок процентът на болните с 4 и 5 съпътстващи несърдечни заболявания. При сърдечната коморбидност сигнификантна разлика между двата пола не се наблюдава. В нашето проучване не намираме сигнификантна разлика между двата пола при смъртността от СН и хоспитализациите поради влошаване на СН.

15. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ДВАТА ПОЛА ПО НЕСЪРДЕЧНА КОМОРБИДНОСТ ПРИ БОЛНИТЕ СЪС СН СЪС ЗАПАЗЕНА ФИ

При пациентите със СНзФИ бяха направени допълнителни анализи на данните, тъй като те са с най-голям брой (205) в проучвания от нас контингент.

По отношение на несърдечната коморбидност при нашия контингент със СНзФИ, се установява статистически значимо различие между двата пола по отношение честотата на щитовидната патология, анемията и ХБН. При жените анемията ($p < 0,001$) и щитовидната патология ($p = 0,01$) са с по-висока честота, а при мъжете преобладават пациенти с ХБН ($p = 0,003$) (фиг.26). Сигнификантна разлика в честотното разпределение останалите проучвани несърдечни коморбидности не се установява, като при мъжете се наблюдава тенденция за по-висока честота на хиперурикемия и подагра.



Фигура 26. Сравнителен анализ на двата пола по несърдечна коморбидност при болните със СНзФИ - съпътстващи заб., при които двата пола се различават сигнификантно ($p < 0,05$)

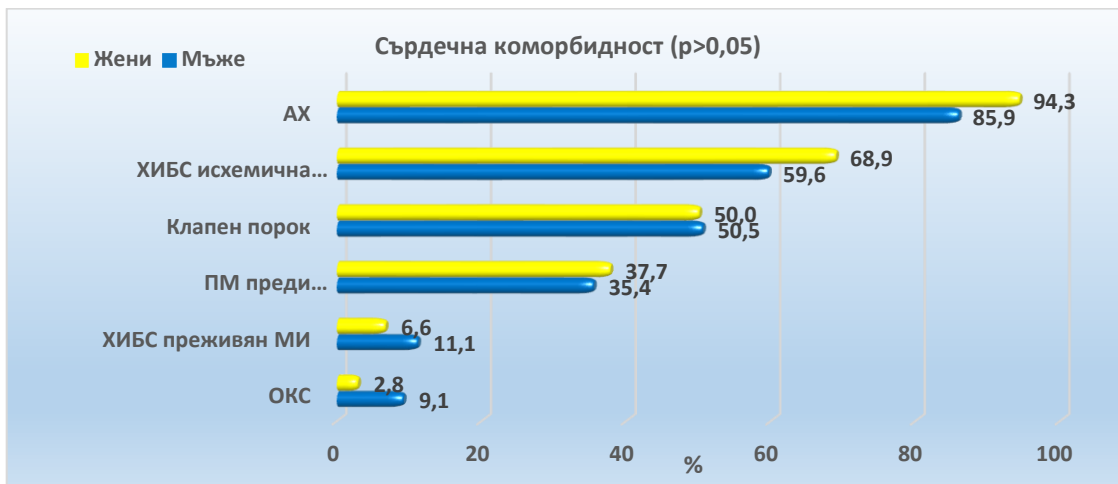
В нашето проучване при болните със СНзФИ установяваме по-висока честота на щитовидна патология при жените ($p = 0,010$). По-голямата част от тези пациентите са с диагностициран преди хоспитализацията им за ОХЗСН, субклиничен (13) или явен хипотиреозидизъм (5). Явният хипотиреозидизъм се характеризира с повишени нива на тироид стимулиращ хормон (ТСХ) и понижено на периферния хормон - тироксин (Т4). Субклиничен хипотиреозидизъм е налице при наличие на повишени серумни нива на ТСХ (над горната референтна граница - 4,2 mIU/L) при нормален ФТ4.

Трима болни, които са с леки симптоми на хипертиреозидизъм, са със субклиничен хипертиреозидизъм - с ниски серумни концентрации на ТСХ ($< 0.5 \mu\text{U/mL}$ [mU/L]), но нормални серумни концентрации на тироксин (Т4) и трийодотиронин (Т3).

Нашите данни са в унисон с публикации в научната литература, в които е установено, че субклиничният хипотиреозидизъм е РФ за СН при възрастни пациенти, както и че персистиращата субклинична тироидна дисфункция е свързана с изява на СН при болни с ТСХ < 0.1 или > 10 mU/L.

Според източници от научната литература, анемия се среща при около 50% от болните с ХЗСН, като честотата ѝ е по-висока при жени и при болните с по-висока ФК по NYHA. В нашето проучване също намираме значимо по-висока честота на анемията при жените хоспитализирани със СНзФИ ($p < 0,001$).

По отношение на сърдечната коморбидност, честотата на разглежданите сърдечни съпътстващи заболявания не се различава статистически значимо при двата пола при болните със СНзФИ, като при пациентите с ИБС честотата на ОКС и МИ е сравнително по-висока при мъжете (Фигура 27).



Фигура 27: Сравнителен анализ на двата пола по сърдечна коморбидност при болните със СНзФИ

16. ПРЕЖИВЯЕМОСТ

Приложихме допълнителни статистически тестове при анализа на преживяемостта:

1. **Метод на Каплан-Майер** - за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).
2. **Тестове Log Rank, Breslow u Tarone-Ware** - за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на разглежданото събитие.
3. **Кокс-регресионен анализ** – за количествена оценка на влиянието на установените фактори върху настъпването на разглежданото събитие.
4. **ROC curve анализ** – за определяне на прагови стойности.

Обща преживяемост на изследвания контингент

Средната обща преживяемост е $22,26 \pm 0,28$ месеца при 95% ДИ от 21,70 до 22,82 месеци.

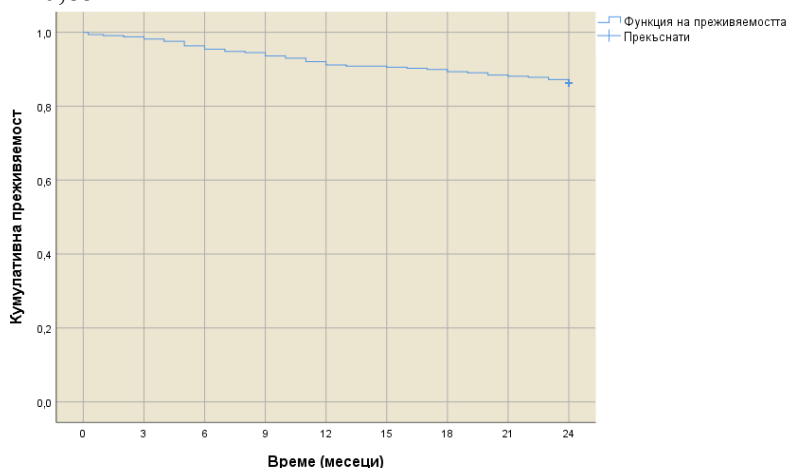
Таблица 32 представлява таблица на общата преживяемост, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- **От 328 проследени за обща преживяемост пациенти 45 (13,7%) са екзитурали от СН и други причини;**
- **Най-голяма смъртност се наблюдава през първите 6 месеца – 15 случая или 1/3 от общия брой на екзитуралите за времето на проследяването 45 пациенти;**
- **Второ място по смъртност заемат вторите 6 месеца, когато са се случили 14 (31,1%) от екзитусите;**
- **Минималната регистрирана преживяемост е била една седмица, а максималната – 2 години;**
- **6-месечната преживяемост е 95,4%, едногодишната – 91,2%, 18-месечната – 89,3%, а двугодишната – 86,3%.**

Таблица 32: Обща преживяемост на изследвания контингент

Време (месеци)	Кумулативна преживяемост	Ст. грешка	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой оставащи
0	1,000		0	0	328
0,25	0,994	0,004	2	2	326
3	0,982	0,007	4	6	322
6	0,954	0,012	9	15	313
9	0,936	0,014	6	21	307
12	0,912	0,016	8	29	299
15	0,905	0,016	2	31	297
18	0,893	0,017	4	35	293
21	0,881	0,018	4	39	289
24	0,863	0,019	6	45	0

На фиг. 28 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. С вертикална отсечка са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти които са останали живи в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че по-стръмният участък на графиката е през първата година от проследяването. След това спадът на кумулативната преживяемост става малко по-плавен, като на 24-тия месец е около 0,85.



Фигура 28: Обща преживяемост по Каплан-Майер

Фактори влияещи върху общата преживяемост

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Kaplan-Meier, като оценката за наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow and Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: пол, възраст, наднормено телесно тегло, причина, коморбидност и ФИ.

Пол

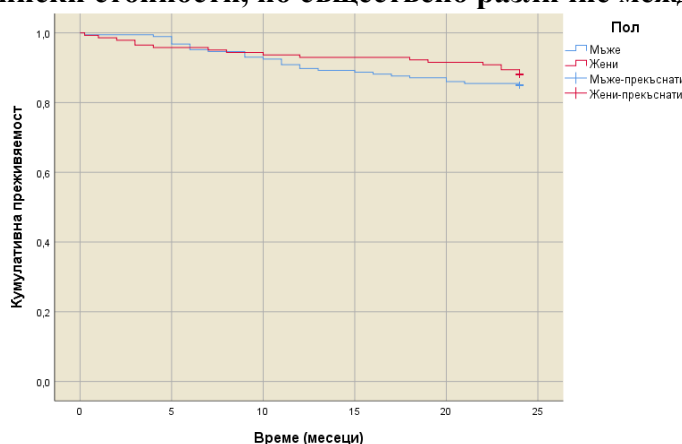
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер показва с около половин месец по-висока средна преживяемост на жените спрямо тази на мъжете, но тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата няма сигнификантен характер (табл. 33).

Таблица 33: Сравнителен анализ на общата преживяемост на двата пола

Пол	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)*	Станд. грешка	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
Мъже	186	28	22,04	0,39	21,28	22,80
Жени	142	17	22,56	0,43	21,71	23,40

* Log Rank (Mantel-Cox) $p = 0,422$

Кумулативната преживяемост на мъжете след 9-ия месец спада по-бързо от тази на жените и достига по-ниски стойности, но съществено различие между тях няма (фиг. 29).

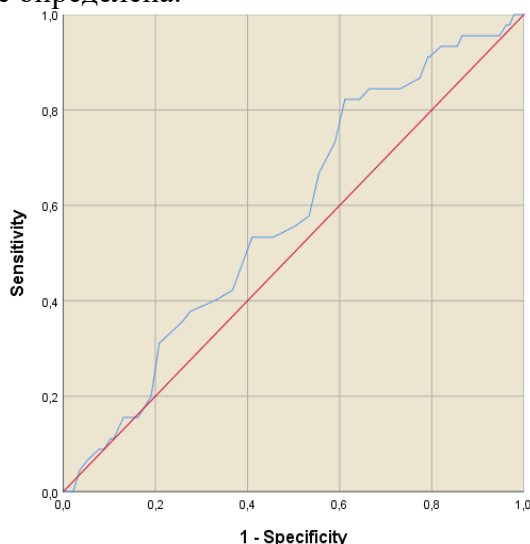


Фигура 29: Обща преживяемост на пациентите от двата пола

Възраст

Тъй като възрастта е количествен признак се наложи прилагането на ROC curve анализ, за да се установи има ли статистически значима прагова стойност.

Получените резултати (фиг. 30) показват, че статистически достоверна прагова стойност не може да бъде определена.



Фигура 30: ROC крива на възрастта за определяне праговата стойност при отграничаването на починалите от останалите живи (площ под кривата 0,577, $p=0,098$).

Наднормено телесно тегло

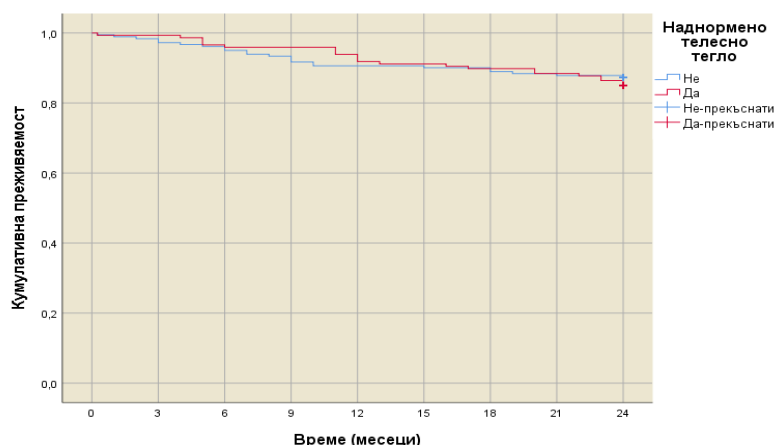
Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер и приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата между

преживяемостта на имащите и нямащи наднормено телесно тегло е статистически нищожна (табл. 34), (фиг. 31).

Таблица 34: Сравнителен анализ на общата преживяемост според показателя наднормено телесно тегло

Наднормено телесно тегло	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)*	Станд. грешка	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
Не	181	23	22,13	0,41	21,33	22,94
Да	147	22	22,42	0,39	21,65	23,20

* Log Rank (Mantel-Cox) $p = 0,617$



Фигура 31: Обща преживяемост на пациентите според показателя ННТ

Причини за смъртта

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер и тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата между средната преживяемост на починалите от двата вида причини е статистически несигнификантна. (табл. 35)

Табл. 35: Сравнителен анализ на общата преживяемост според причините за смъртта

Причини за смъртта	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)*	Станд. грешка	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
СН или друга СС	40	40	11,34	1,18	9,03	13,64
Други	5	5	11,40	2,91	5,70	17,10

* Log Rank (Mantel-Cox) $p = 0,749$

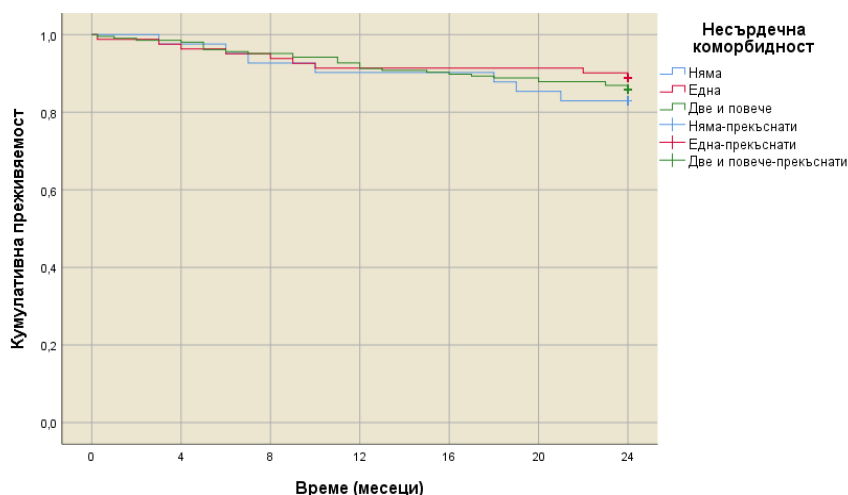
Несърдечна коморбидност

Проведеният анализ на преживяемостта по метода на Каплан-Майер и тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че разликата между средната преживяемост на пациентите с различна несърдечна коморбидност е статистически незначима (табл. 36),(фиг. 32).

Таблица 36: Сравнителен анализ на общата преживяемост според несърдечната коморбидност

Несърдечна коморбидност	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)*	Станд. грешка	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
Няма	41	7	21,95	0,83	20,33	23,57
Една	81	9	22,40	0,61	21,19	23,60
Две и повече	206	29	22,27	0,36	21,58	22,97

* Log Rank (Mantel-Cox) $p = 0,664$



Фигура 32: Обща преживяемост на пациентите според несърдечната коморбидност

Сърдечна коморбидност

Почти всички болни имат поне по едно СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМО сърдечно забеляване, поради което не могат да се разделят на две категории – имащи и нямащи СЗ.

Таблица 37: Сравнителен анализ на общата преживяемост според сърдечната коморбидност

Сърдечна коморбидност	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)*	Станд. грешка	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
Няма	2	1	14,00 ^a	7,07	0,14	27,86
Една	31	1	23,26 ^b	0,73	21,83	24,69
Две и повече	295	43	22,22 ^b	0,30	21,63	22,80

* Log Rank (Mantel-Cox) $p = 0,033$

** еднакви букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

Фракция на изтласкване

Проведеният анализ по метода на Каплан-Майер и тестовете Log Rank, Breslow и Tarone-Ware установиха, че (табл. 38), (фиг. 33):

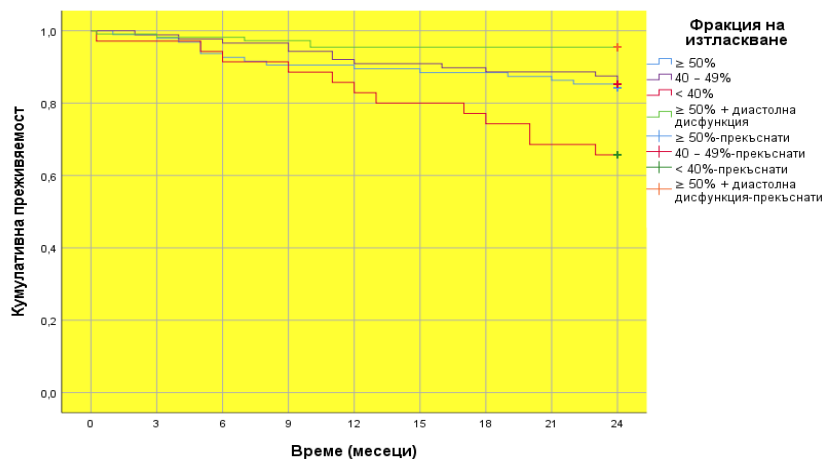
- Сигнификантно най-ниска средна преживяемост имат пациентите с намалена ФИ < 40%, а статистически достоверно-най-висока – пациентите със запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция;
- С междинни стойности на средната преживяемост (статистически неразличими) са останалите две категории - със запазена ФИ $\geq 50\%$ и междинна ФИ 40 – 49%;

Таблица 38: Сравнителен анализ на общата преживяемост според ФИ

ФИ	Брой случаи	Брой събития	Средна преживяемост (месеци)*	Станд. грешка	95% ДИ	
					Долна граница	Горна граница
Със запазена ФИ $\geq 50\%$	95	15	21,86 ^a	0,61	20,66	23,06
С междинна ФИ 40 – 49%	88	13	22,38 ^a	0,53	21,34	23,41
С намалена ФИ < 40%	35	12	20,18 ^b	1,11	18,00	22,36
Със запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция	110	5	23,18 ^c	0,37	22,47	23,90

* Log Rank (Mantel-Cox) $p < 0,001$

** еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)



Фигура 33: Обща преживяемост на пациентите според ФИ

Количествена оценка на факторите, свързани с настъпването на летален изход

Направените до момента анализи установиха, че фракцията на изтласкване е сигнификантно свързан фактор с настъпването на летален изход.

За да се оцени количествено въздействие на различните категории бе проведен кокс-регресионен анализ. Като база за сравнение бе използвана запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция. Най-голям дял от пациентите със СНзФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция са болни с артериална хипертония като съпътстващо сърдечно заболяване без други сърдечни и несърдечни коморбидности. Голяма част от пациентите със СНзФИ $\geq 50\%$ включени в проучването са полморбидни с две и три несърдечни съпътстващи заболявания.

- Със сигнификантно различен риск за летален изход спрямо базата са три от категориите;

- При болните със СН със запазена ФИ $\geq 50\%$ рискът за летален изход е около 3,7 пъти по-висок спрямо базовата категория;
- При болните с междинна ФИ 40 – 49% рискът за екзитус е около 3,4 пъти по-висок спрямо базовата категория;
- При СН с намалена ФИ $<40\%$ рискът от летален изход е около 8,6 пъти по-висок спрямо базовата категория.

Таблица 39: Отношение на рисковете и 95% ДИ на фракцията на изтласкване като фактор за настъпване на летален изход

Показател	Сравнение	HR	95% CI		P
			Долна граница	Горна граница	
Фракция на изтласкване	Запазена ФИ $\geq 50\%$ / Запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция	3,68	1,34	10,11	0,012
	Междинна ФИ 40 – 49% / Запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция	3,35	1,20	9,41	0,021
	Намалена ФИ $< 40\%$ / Запазена ФИ $\geq 50\%$ + диастолна дисфункция	8,55	3,01	24,28	$<0,001$

След анализ на резултатите от нашето проспективно проучване на коморбидността, клиничния ход, проведените инструментални изследвания, изследваните биомаркери при хоспитализираните болни със СН, проследяване на рехоспитализациите и смъртността за 24-месечен период се формира рисковия профил на болните.

След статистическа обработка на резултатите от нашето проучване се дефинира рисков профил на хоспитализираните с ОХЗСН болни, като според степента на риска за рехоспитализации и смърт се формираха три групи:

- **група с нисък риск** (болни с по-малък брой несърдечни и сърдечни коморбидности; в синусов ритъм; без ритъмни и проводни нарушения; IL-18 <219 pg/mL; СНзФИ $\geq 50\%$; диастолна левокамерна дисфункция);
- **група с интермедиерен риск** (болни със СНмФИ, ФИ 40% - 49%; със синусова брадикардия; ХОББ, анемия и болните с по-малък брой сърдечни коморбидности и с неусложнен клиничен ход на заболяването по време на хоспитализацията);
- **група с висок риск** (болни с: исхемична болест на сърцето; преживян миокарден инфаркт; захарен диабет тип2 с давност над 5 години; подагра; предсърдно мъждене; ляв бедрен блок; AV блок I степен ; повишен IL-18 ≥ 219 pg/mL; СНнФИ - ФИ $<40\%$ и усложнен клиничен ход на СН по време на хоспитализацията - плеврален излив, перикарден излив, асцит).

Приложението на разработената стратификация на риска в клиничната практика при хоспитализирани болни с ОХЗСН е предпоставка за диференциран диагностичен и терапевтичен подход по време на хоспитализацията, като при пациентите с висок риск след дехоспитализацията е уместно да се дават препоръки за по-стриктно наблюдение и контрол на провежданата терапия в амбулаторни условия.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

В проучването са обхванати 328 пациенти, хоспитализирани с ОХСН за периода 2016-2018 година, анализирани са съпътстващите сърдечни и несърдечни заболявания, симптоматиката, клиничната изява на СН, оценени са ФК по NYHA, ФИ на ЛК с ЕхоКГ, както и бъбречната функция на пациентите. При 78 от болните са изследвани три биомаркера: NTproBNP маркер за миокардния стрес, „златен стандарт“ за дигностицирането на СН; Cystatin C и eGFR_{MDRD} за прецизна оценка на ранно бъбречно увреждане (БУ) в хода на СН и Interleukin-18 (IL-18), който има кардиодепресивен ефект, маркер е за възпалителна активност на организма и апоптоза на кардиомиоцита. От изследвания контингент общо 328 болни, 186 (56,7%) са мъже и 142 (43,3%) са жени. Средната възраст на участниците в проучването е 66,55±10,31 години в диапазона 30 – 89 години. В нашия контингент преобладават по-възрастните пациенти, над 60 години, най-голяма честота на СН е регистрирана при мъжете на възраст 60-69 години, с една декада по-рано в сравнение с жените. Според *Gottdiener JS* и съавт., които проучват популационния риск за развитие на СН, честотата на ЗСН е висока при възрастните и старите хора и е свързана основно с възрастта, пола и коморбидността.

Пациентите са проследени проспективно по отношение на рехоспитализации и смъртност за 24 месечен период след дехоспитализацията. Проследени са симптоматиката и изявата на ОХЗСН, като при хоспитализацията с най-висок относителен дял от клиничните критерии за ОХЗСН е нощен задух (56,4%), следван от задух при леки физически усилия (54,3%). При 29 от болните като изява на декомпенсация на СН се наблюдават плеврални изливи, перикарен излив и асцит, като с най-голям процент (5,2%) е плевралния излив, следван от перикарден излив с 2,4%. При хоспитализацията преобладават болните със САН 120-140 мм Нд (35,1%). Разпределението на болните според ФК на СН по NYHA при хоспитализацията в клиниката е следното: с най-висок относителен дял (80,2%) са пациентите с III ФК по NYHA, следвани от болните с II ФК - 16,8% и най-малко са случаите с IV ФК (3,0%).

Пациентите с аритмии са 26,5% от извадката, като най-често срещаната аритмия е пристъпно предсърдно мъждене (12,5%), следвано от камерна екстрасистолия - 11,6% и непродължителна камерна тахикардия (КТ) - 0,9%. Пациентите с проводни нарушения са 23,8%, като най-голям брой болни са с десен бедрен блок (ДББ) - 9,5%, 7,9%, са с ляв преден хемиблок (ЛПХБ), следвани от ляв бедрен блок (ЛББ) – 6,1%. Близо ¾ (72%) от участниците в проучването имат левокамерна хипертрофия, като не установяваме сигнификантна зависимост между ЛК хипертрофия и давността на АХ (p=0,44).

С ЕхоКГ, Доплер и TDI е определена систолната и диастолна ЛК функция. Тъй като всички пациенти с диастолна дисфункция имат и запазена ФИ ≥ 50%, но не всички пациенти със запазена ФИ ≥ 50% имат и диастолна дисфункция обособихме 4 категории пациенти: със запазена ФИ ≥ 50%; със запазена ФИ ≥ 50% и диастолна дисфункция; с междинна ФИ 40 – 49% и с намалена ФИ < 40%. Сигнификантно различие в честотното разпределение на ФК по NYHA при различните категории на ФИ на ЛК има единствено при пациентите с намалена ФИ < 40% - относителният дял на клас II е значимо по-малък (p<0,05) от тези в клас III и IV, които не се различават статистически помежду си. При четирите изследвани категории на ФИ с най-голям относителен дял е функционален клас III по NYHA, следван в повече от случаи (с изключение на случаите с намалена ФИ) от клас II и на последно място от клас IV. Според *Angerman С.Е* въпреки, че ЗСН е синдром, който традиционно се възприема като хемодинамично нарушение, често има слаба корелация между

измерената помпена функция на сърцето и симптомите на ЗСН при някои пациенти, което се потвърждава и в нашето проучване. Механизмът на намаления толеранс към физическо натоварване при болните със ЗСН не е напълно изяснен. Така например тежко увредена левокамерна функция се установява понякога при напълно безсимптомни пациенти, докато лица със запазена систолна функция може да имат изразени инвалидизиращи симптоми на ЗСН (*ADHERE*).

Сърдечносъдовата коморбидност при СН според данните в научната литература е следната: исхемична болест на сърцето (ИБС), артериална хипертония (АХ), клапни болести, предсърдно мъждене (ПМ) (*Angerman C.E.*)(*Cheng R.K.*).

Най-честите сърдечни коморбидности при изследваните от нас болни със СН са: ИБС, АХ, клапни пороци на сърцето и ПМ. Редица автори акцентират върху полиморбидността на болните със СН (*Chamberlain A.M.*), (*Cheng R.K.*), (*Levy D.*), (*Lloid-Jones D.M.*). При изследвания от нас контингент от хоспитализирани болни със СН по отношение на сърдечната патология, най-често болните са с повече от две съпътстващи сърдечни заболявания, като с най-висок относителен дял (56,4%) са пациентите с три съпътстващи сърдечни заболявания, следвани от тези с две (22,6%). Според *Gottdiener JS* и съавт. популационният риск за развитие на СН е относително висок при наличие на коронарна болест (КБ) (13.1%), САН > или = 140 mm Hg (12.8%), повишено ниво на CRP (9.7%), като посочва, че честотата на ЗСН е висока при възрастните и старите хора и е свързана основно с възрастта, пола, клинична и субклинична КБ, повишено САН и с инфламаторен процес (*Chamberlain A.M.*), (*Brown AM*).

Според *Page RL 2nd* и *Lindenfeld J.* над 40% от болните със СН имат пет или повече хронични коморбидни състояния. Според данните за пациентите от системата на Medicare САЩ, при 40% от болните със СН са регистрирани повече от пет несърдечни коморбидности. Хоспитализациите за ОХЗСН при тези болни са много почести и болничното им лечение е по-продължително. Включените в нашето проучване болни със СН са полиморбидни, над 50% от пациентите са с 3 и повече съпътстващи сърдечни заболявания. Също така висок е и процента на несърдечната коморбидност на изследваните болни, около ¼ от тях са с 2 и 3 съпътстващи несърдечни заболявания. Нашите данни потвърждават публикуваните от *Metra M.* и съавтори данни в научната литература, че най-честите несърдечносъдови коморбидности и състояния при болни със СН са: захарен диабет (ЗД) тип 2, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), анемия, подагра, щитовидна патология както и обезитет и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН). Честотата на несърдечната коморбидност в нашето проучване е следната: Захарен диабет - 35,67%; Анемия - 41,16%; наднормено телесно тегло - 44,21%; подагра - 18,29%; щитовидна патология – 14,02%; ХОББ - 25,3%; ХБН – 26,5%.

Установяваме неблагоприятния ефект на полиморбидността върху дългосрочната прогноза на СН. Относителният дял на преживелите до 12-тия и 24-тия месец е значимо по-висок при болните без сърдечна коморбидност. Пациентите без сърдечна коморбидност са със значимо по-висок относителен дял на преживели до 12-ти ($p=0,011$) и до 24-ти месец ($p=0,034$). При проследяване на нашите пациенти установяваме, че смъртността при болните със СН и ХИБС с преживян МИ, е сигнификантно по-висока на 24 месец ($p=0,019$). Съществува и статистически достоверна зависимост между по-висока смъртност от СН до края на втората година и перманентното ПМ при хоспитализираните болни ($p=0,003$). ПМ е най-честата аритмия при СН, независимо от съпътстващата ФИ на ЛК, като увеличава риска от тромбоемболични усложнения (особено инсулт) и може да наруши сърдечната функция водейки до влошаване на симптомите на СН. Инцидентната СН провокирана от ПМ е свързана с по-благоприятна прогноза, но новопоявилото се ПМ при пациенти с установена СН е свързано с по-лоша прогноза, вероятно защото е от една страна маркер за по-тежка болест, а от друга страна нарушава сърдечната функция. Според *Sharma AK*

и съавтори ПМ и ЗСН са много чести състояния, които предразполагат едно към друго, имат общи РФ и са честа причина за заболяемост и смъртност сред общата популация. Тези състояния имат обща патофизиология, която включва структурно и електрическо ремоделиране, дисрегулация на втреклетъчния калций и невроендокринни механизми, както и обща генетична основа. Въпреки по-добрата преживяемост на пациентите с възстановен синусов ритъм в сравнение с пациентите, които остават в ПМ с контрол на честотата, стратегията за контрол на ритъма няма особени предимства пред стратегията за контрол на честотата. Според *Swedberg K* и съавт. пациентите с хронична СН и перманентно ПМ имат по-лоша прогноза от тези в синусов ритъм, като това се обяснява до голяма степен с по-напредналата възраст и тежестта на СН.

Сигнификантна зависимост между смъртността от СН на 24-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява с вида на проводните нарушения и ФИ на ЛК. Починалите в рамките на този период имат значимо по-висок относителен дял на ЛББ ($p=0,008$), А-V блок I ст. ($p=0,003$) и намалена ФИ $<40\%$ ($p=0,001$), докато преживелите са със статистически достоверно по-голям процент запазена ФИ $\geq 50\%$ и диастолна дисфункция ($p=0,004$). *Zannand F.* обобщава данни от научната литература, които показват, че ЛББ чрез медиране на втрекамерната асинхрония довежда до влошаване на сърдечната функция, сърдечно ремоделиране и СН.

По отношение влиянието на несърдечната коморбидност върху смъртността при изследвания контингент наблюдаваме значимо по-висока смъртност на 12-ти месец при болните със ЗД тип 2 с давност на диабета над пет години ($p=0,011$), както и при болните със съпътстваща хиперурикемия и подагра ($p=0,013$). Пациентите със СНзФИ са с по-голяма коморбидност в сравнение с пациентите със СНнФИ и вероятно това е една от причините за прогресирането на този синдром. Според *Gilbert RE*, и съавт. нарушението на въглехидратния толеранс и ЗД се срещат много често при СН, като ЗД обуславя по-лош функционален статус на пациентите и по-неблагоприятна прогноза. При пациентите със СНнФИ добрият контрол на ЗД е важен фактор за намаляване на морбидността и смъртността при тези болни. При пациенти със СНзФИ, ЗД в по-голяма степен повишава риска от сърдечно-съдова смърт и рехоспитализация за СН в сравнение с пациентите със СНнФИ. Анализите на *OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Patients with Heart Failure)* доказват, че пациентите със ЗД не са с повишен риск от смъртност и рехоспитализации за разлика от повишения риск при болните от ЗД със СНнФИ. Напоследък, се подчертава, че хиперурикемията е белег на нарушен метаболитен баланс и хиперурикемията е независим маркер за неблагоприятна прогноза при ЗСН (*Pascual-Figal DA*), което се потвърждава и в нашето проучване. При болните със съпътстваща хиперурикемия и подагра, в изследвания от нас контингент, едногодишната смъртност е сигнификантно по-висока ($p=0,013$). Данни от *Фрамингамското проучване* доказват връзката на хиперурикемията с риска за сърдечносъдови заболявания и смърт, но ролята на пикочната киселина независимо от другите установени фактори не е ясна.

По отношение на несърдечната коморбидност при болните със СНзФИ от нашия контингент, се установява статистически значимо различие между двата пола по отношение честотата на щитовидната патология, анемията и ХБН. При жените анемията ($p<0,001$) и щитовидната патология ($p=0,01$) са с по-висока честота, а при мъжете преобладават пациенти с ХБН ($p=0,003$). Сигнификантна разлика в честотното разпределение на останалите проучвани несърдечни коморбидности не се установява. Според *OPTIMIZE-HF* честотата на анемията е по-висока при жените със СН, освен това пациентите с по-нисък хемоглобин са по-възрастни и по-често са със запазена

функция на лявата камера. Според *CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)* по-ниският хемоглобин е свързан с по-висока ФИ. Освен това се подчертава, че женският пол, ЗД и влошената бъбречна функция са силни предиктори за изява на анемия.

В нашето проучване най-много рехоспитализации (36) са настъпили на 6-ти месец от проследяването, а най-малко (12) - на 3-ти, като и през четирите периода на проследяване като причини за рехоспитализацията преобладава влошаването на СН. Влошаването на СН е с най-висок процент (81,3%) при рехоспитализациите на 24-месец, а най-нисък – на 6-ти месец – 52,8%. Увеличението на броя на сърдечните коморбидности е свързано с по-висок процент рехоспитализации поради влошаване на СН, докато при несърдечната коморбидност тази тенденция не е ясно изразена. Единствената сигнификантна разлика в относителните дялове на не- и рехоспитализираните се установява при рехоспитализациите за СН на 24-ти месец ($p=0,039$) при болните без сърдечна коморбидност, като при тях процентът на нерехоспитализираните е значимо по-висок. По отношение на рехоспитализациите за СН не намираме сигнификантна разлика между наблюдаваните в проучването сърдечни и несърдечни коморбидности и честотата на рехоспитализациите за СН до 24-тия месец, като при болните с ХОББ, както и при тези с анемия се регистрира тенденция към по-висока честота на рехоспитализации за ОХЗСН. По-висока е и честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН при болните с ПМ, с ХИБС, както и при наличие на ЛББ. **Сигнификантна зависимост между рехоспитализации за СН на 3-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН установяваме с артериалното налягане, вида на проводните нарушения, ФИ на ЛК и левокамерна хипертофия. Рехоспитализираните в рамките на този период имат значимо по-висок относителен дял на ЛББ ($p=0,002$), намалена ФИ < 40% ($p=0,002$) и липса на левокамерна хипертофия ($p=0,04$).** Според *Sharma* и съавт. броят на несърдечните коморбидности се увеличава във времето, което е свързано с влошаване на прогнозата при болните със СН и е необходимо да се разработи стратегия относно лечението на несърдечната коморбидност при болните със СН, с оглед подобряване на прогнозата. По отношение на сърдечните коморбидности авторите установяват тенденция към увеличаване честотата на предсърдното мъжден (ПМ) от 32% на 37%, на АХ от 73% на 84% и на дислипидемията от 35 на 54 %. Честотата на коронарната болест (КБ) леко намалява от 51% на 49%, а периферната съдова болест е почти непроменена (12%). **В нашето проучване се установява сигнификантна зависимост между рехоспитализациите за СН на 24-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН с други усложнения ($p=0,042$), вида на проводните нарушения и ФИ на ЛК. Рехоспитализираните в рамките на този период имат значимо по-висок относителен дял на плеврален излив ($p=0,042$) и намалена ФИ < 40% ($p=0,002$), докато нерехоспитализираните са със статистически достоверно по-голям процент на пациенти без усложнения ($p=0,007$).** Болните със СНзФИ често са хоспитализирани по друга причина, а не по повод на СН, докато при болните със СНнФИ, честотата на хоспитализациите поради СН е по-висока, което е в унисон с данните в научната литература съобщени от *Berry C. и съавтори*.

При 78 от хоспитализираните болни за потвърждение на диагнозата СН е изследван NTproBNP. Натриуретичните пептиди – BNP и NTproBNP са показателни за миокардното ремоделиране и миокардния стрес при СН и се използват реално в клиничната практика за биохимична диагностика на СН. Плазмената концентрация на натриуретичните пептиди (NPs) може да се използва като начален диагностичен тест, особено в не остри условия (*Kim H.N.*) Повишените натриуретични пептиди (NPs) помагат за установяване на начална работна диагноза, като идентифицират тези които

се нуждаят от допълнителни сърдечни изследвания; пациенти със стойности под долната граница за изключване на значима сърдечна дисфункция не се нуждаят от ехокардиография. Пациенти с нормални плазмени концентрации на NPs най-вероятно нямат СН. Употребата на натриуретичните пептиди се препоръчва за изключване на СН, но не и за потвърждаване на диагнозата. Съществуват многобройни сърдечносъдови и несърдечносъдови причини за повишение на натриуретичните пептиди, които могат да намалят диагностичната им стойност при СН. ПМ, възрастта и бъбречна недостатъчност са основните фактори, които затрудняват интерпретацията на получените резултати от изследването на натриуретичните пептиди. Стойностите на NPs могат да бъдат непропорционално ниски при пациенти със затлъстяване. (*Madamanchi C*), (*Maisel A.*)

В нашето проучване не установяваме сигнификантна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18 и показателите ФИ на ЛК и ФК по NYHA. В научната литература към настоящия момент връзката между плазмените нива на BNP и NT-proBNP и риска от сърдечносъдови усложнения при болните с ХСН е установена, но не е ясно дали промените в серумните нива на BNP и NT-proBNP са предиктори на по-висока морбидност при болните с ХСН. *Savarese G* и съавт. анализират резултати от 19 клинични проучвания, с включени 12 891 болни със СН и проследени средно 9,5 месеца след дехоспитализацията, с цел изясняване на връзката между плазмените нива на BNP и NT-proBNP и риска от рехоспитализации по повод влошаване на СН. Активното лечение и редукцията на стойностите на BNP и NT-proBNP сигнификантно скъсява болничния престой при хоспитализираните болни с ОХЗСН. С мета-регресионен анализ авторите доказват, че редукцията на BNP и NT-proBNP по време на болничното лечение намалява риска от болнично лечение за влошаване на СН. В нашето проучване не намираме статистически значима зависимост между стойностите на NTproBNP, честотата на рехоспитализациите и смъртността през 24 месечното на проследяване ($p>0,05$), но при болните с по-високи стойности на NTproBNP, се регистрират по-голям брой рехоспитализации по повод влошаване на ХСН през периода на проследяването. В научната литература има данни, че плазмените нива на NT-proBNP и BNP не винаги се увеличават пропорционално при болните със СН. *Wang Y*, и съавтори изследват симултантно нивата на NT-proBNP и BNP при 1464 болни хоспитализирани за ОХЗСН и проследени 533 дни, с цел да установят дали паралелното изследване на NT-proBNP и BNP има допълнителна прогностична стойност при СН. Според авторите плазмените нива на NT-proBNP и BNP не винаги се увеличават пропорционално при болните със СН и комбинацията от изследването на NT-proBNP и BNP може да повиши прогностичната стойност на натриуретичните пептиди по отношение на риска от неблагоприятни събития при хоспитализираните със СН болни .

СН често се придружава от налична редукция на гломерулната филтрация. Честотата на редуцираната гломерулна филтрация при пациентите със СН е 30-60% (*Heywood JT*). Съществуват различни важни взаимодействия между сърдечното и реналното заболяване. Смъртността при пациентите със СН е по-висока при пациентите с повишен креатинин респективно с редуцирана гломерулна филтрация (*ADHERE*). Нарушената бъбречна функция при пациентите със СН се дефинира като редукция на гломерулната филтрация, като най-употребяваният тест за измерването ѝ представляват нивата на серумния креатинин. Друга алтернатива на серумния креатинин е измерването на нивата на серумния Цистатин С. Цистатин С се определя като “идеален бъбречен маркер”.

При 78 болни в нашето проучване е изследван Cystatin C, като 89,7% от участниците в проучването са с повишен Cystatin C. С най-голям относителен дял (43,6%) са пациентите със стойности на eGFR Cystatin C в интервала 30-60, следвани от тези с 60-90 (29,5%); най-малко са болните с над 90 – 7,7%. Има статистически

достоверна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-pro BNP, Cystatin C и eGFR Cystatin C. Корелацията на eGFR Cystatin C с разглежданите маркери е обратнопропорционална, изразена по сила с NT-pro BNP ($p < 0,001$) и много силна с Cystatin C ($p < 0,05$). Видът на зависимостта с NT-pro BNP е линеен.

При болните с по-високи стойности на NT-pro BNP - белег на по-изразена СН, броят на болните с eGFR Cystatin C $>30 - <60$ ml/min/1,73 m², както и с eGFR Cystatin C $\geq 60 - <90$ ml/min/1,73 m² е статистически значимо по-голям, което е потвърждение на тезата, че при напредване на сърдечната недостатъчност настъпва ранно бъбречно увреждане (БУ), предпоставка за развитие на кардиоренален синдром. Също така нашите резултати потвърждават тезата, че eGFR Cystatin C е по-прецизен маркер за оценка стадия на бъбречното увреждане, както и данните от научната литература от последните години, че предиктивната стойност на Cystatin C и eGFR Cystatin C се повишава при паралелно изследване на NT-pro BNP. Според Dupont M. и съвт. влошаването на бъбречната функция е силен предиктор на неблагоприятни събития при СН и Cystatin C е обещаващ и по-добър маркер от креатинина за определяне скоростта на гломерулната филтрация. След корекция за традиционните РФ и NT-pro BNP, Cystatin C остава независим предиктор ($P < 0.001$) на големи сърдечносъдови събития при ХСН. Изследването на Cystatin C и eGFR Cystatin C има сигнификантна прогностична стойност особено при болните с относително запазена бъбречна функция (Yamamoto K). Cystatin C има адитивна прогностична стойност към BNP. При болните в най-високия терцил на двата показателя има 45% риск от смърт, МИ и исхемичен инсулт ($p < 0.0001$), в сравнение с 12% риск, когато двете променливи са най-ниския терцил.

Повишаващата се честота и постоянно високата честота на заболяемост и смъртност от ЗСН предполагат, че РФ остават неповлияни от настоящите възможности за лечение на СН. Според съществуващите данни, от които е ясно, че настъпва активиране на имунната система при ЗСН и които доказват ролята на възпалението при ЗСН, вероятно ролята на възпалението е по-комплексна и също може да има адаптивен и кардиопротективни ефекти. В научната литература има доказателства, че проинфламаторните цитокини като TNF α , interleukin (IL)-1 β , IL-6 участват в патогенезата на авансиралата СН. Цитокините имат кардиодепресивно действие, те са промотори на системен катаболизъм, на хипертрофия на сърдечния мускул и апоптоза на миоцитите при ЗСН (Yndestad T).

В нашето проучване установяваме сигнификантна зависимост между количествените стойности на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18, Cystatin C и рехоспитализации за СН. Наличните данни имат статистическа представителност само за рехоспитализациите на 6-ти месец. Средната стойност на IL-18 при рехоспитализираните за този период е значимо по-висока от тази на нерехоспитализираните. За да оценим в количествен план свързаността на изследваните биомаркери с риска за рехоспитализация на 6-ти месец приложихме бинарна логистична регресия. Нашите резултати от ROC криви анализа за определяне прагова стойност при отграничаването на рехоспитализираните от болните без рехоспитализации на 6-ти месец са: а) NT pro BNP (площ под кривата 0,511, $p=0,917$), б) IL-18 (площ под кривата 0,708, $p=0,044$), в) Cystatin C (площ под кривата 0,572, $p=0,484$)

Статистически достоверно отношение на шансовете има единствено биомаркера IL-18 при сравнение получено чрез намерената прагова стойност вследствие на ROC curve анализа, от което следва, че пациентите със стойност на IL 18 ≥ 219 имат около 6 пъти по-голям риск за рехоспитализация до 6-ти месец спрямо пациентите с по-ниски стойности. Стойности на IL 18 <219 е с

изключително висока негативна предсказваща стойност по отношение на рехоспитализациите на 6-ти месец. Цитокините имат кардиодепресивен ефект и промотират апоптоза на миоцитите при ЗСН. Предполага се, че IL-18 участва в патогенезата на СН като допринася за имунната активация и сърдечната дисфункция при ЗСН. *Naito Y*, и съавтори доказват за първи път, че серумните нива на IL-18 са повишени при болни със ЗСН, при които по-високите нива корелират с по-ниска ФИ на ЛК и с по-висока концентрация на TNF α . Серумните нива на IL-18 са сигнификантно по-високи при пациенти със ЗСН в сравнение с пациентите без ЗСН (съответно, 255 (30) срещу 83 (9) pg/ml, $p < 0.001$). IL-18 участва в патогенезата на ЗСН и специфичните му функции са обект на проучвания. Серумната концентрация на TNF α също е по-висока при болните със ЗСН в сравнение с пациентите без прояви на СН (1.9 (0.3) срещу 1.1 (0.1) pg/ml, $p < 0.05$). Резултатите от нашето проучване потвърждават, че стойностите на IL-18 са повишени при хоспитализирани болни с ОХЗСН. **Нашият принос е дефинирането на прагова стойност на IL-18 (219 pg/mL), над която честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН през първите шест месеца значимо нараства (до 6 пъти).** Изследването на IL-18 при хоспитализирани болни с ОХЗСН би допринесло за по-прецизна стратификация на риска от рехоспитализации. Според *Raeburn CD* е възможно IL-18 да медира посредством индукция на и/или синергично с IL-1 β , ICAM-1 и VCAM-1, ендотоксична миокардна дисфункция.

Общият брой на починалите е 45 или 13,7% от изследвания от нас контингент. От тях починалите мъже са 28 (62,2%), а жените – 17 (37,8%). Значително по-голям е дялът на починалите по СС причини – 88,9% спрямо починалите по други причини 11,1%. При анализ на причините за смърт при хоспитализираните болни със СН установяваме, че най-честата причина за смъртен изход при болните със СН е внезапната сърдечна смърт (ВСС) - при 42,5%, от болните причината за смъртта е ВСС. Тези данни са потвърждение на публикацията на *Diseroti M.*, според която ВСС е много честа при болните със СН особено при пациентите с NYHA II и III ФК (съответно 50-80% и 30-50% от всички смъртни случаи). Механизмът на ВСС зависи от това дали СН е вторична като следствие на ИБС или на друго заболяване. При ИБС ВСС се дължи предимно на камерни аритмии (КТ/КМ, които са причинени от ориентри механизъм в инфарктната зона или от остри исхемични епизоди, или брадиаритмия). Брадикардия и паузи също се наблюдават често при болните със СН, Паузите са свързани с лоша прогноза при пациенти с КБ и левокамерна дисфункция, като брадиаритмията може да има важен принос за ВСС при СН.

При анализ на преживяемостта в нашето проучване не намираме статистически достоверна зависимост между пола, възрастта, затлъстяването и сърдечно съдовата смъртност. Смъртността при мъжете и жените е сравнима, но между 9-тия и 12-тия месец се наблюдава по-рязък спад на преживяемостта при мъжете. Кумулативната преживяемост спада по-бързо през първата година от проследяването, след това спадът на кумулативната преживяемост става по-плавен като на 24-тия месец е 0,85. Установяваме, че ФИ<40% е сигнификантно значим фактор за по-висока смъртност през двугодишния период на проследяване. Сигнификантно най-ниска средна преживяемост имат пациентите с намалена ФИ < 40%, а със статистически достоверно-най-висока преживяемост са пациентите със запазена ФИ $\geq 50\%$ и диастолна дисфункция. Сходни резултати съобщават *Cheng RK* и съавт., които проследяват болните от *Get With The Guidelines-HF* регистъра и установяват, че пациентите със СНнФИ са с малко по-висока смъртност в сравнение с пациентите със СНмФИ и със СНзФИ.

Rahimi K и съавт. анализират публикуваните в научната литература модели за предсказване на риска при болни със сърдечна недостатъчност за да идентифицират реалните независими предиктори на риска в създадените прогностични модели на СН.

Оценката на риска ни осигурява информация за прогнозата на пациента и ни служи за определяне на поведението, за интензивността на лечението и грижите за болния. Анализирани са проучванията публикувани в MEDLINE и EMBASE от януари 1995 г. до март 2013 г., които включват поне един мултивариационен модел за предсказване на риска от смърт и рехоспитализации при болни със СН, като класифицират предикторите на риска според силата на връзката им с изхода на заболяването и оценяват клиничните характеристики включени в моделите (64 модела и 50 модификации от 48 проучвания). От 64-те основни модели, 43 предсказват риска за смърт, 10 – риска за рехоспитализации и 11 – риска за смърт или рехоспитализация. Има голямо различие между проучванията в клиничното оформяне, в характеристиките и обема на проучваната популацията, както и различия във включените променливи при разработването на моделите, което няма съществено значение за разликите в разработените математическите модели. Очертават се няколко силни предсказващи фактора за смърт: възраст, бъбречна функция, артериално налягане, серумно ниво на натрий, левокамерна фракция на изтласкване, пол, натриуретични пептиди, функционален клас по NYHA, захарен диабет, телесно тегло (BMI) и физически капацитет. Заключение е, че са разработени няколко добре валидирани, полезни за клиничната практика модели за стратификация на риска при болни със СН.

Въпреки че, проучванията се различават в много аспекти, в моделите са включени предимно няколко обичайни маркери на риска, като разграничителната способност на моделите за предсказване на риска от смърт е по-висока отколкото за предсказване на риска от смърт и рехоспитализации или само от рехоспитализации ($p=0.0003$).

Принос на нашето проучване е валидиране стойността на IL-18 > 219 pg/mL при хоспитализирани болни с ОХЗСН, като показател за повишен риск от рехоспитализации. Изследването на IL-18 при хоспитализирани болни с ОХЗСН би допринесло за по-прецизна стратификация на риска от рехоспитализации.

VII. Изводи:

1. Болните със СН са полиморбидни (повече от половината от хоспитализираните болни със СН са с три и повече съпътстващи сърдечни заболявания). В изследвания контингент ИБС и АХ са водещи причини за ХСН.
2. Пациентите с ХСН са с висок процент на несърдечни коморбидности (25,3% са с две и 23,2% с три съпътстващи несърдечни заболявания). Най-честите несърдечносъдови коморбидности при болните със СН са: ЗД тип 2, ХОББ, анемия и подагра.
3. По отношение на несърдечната коморбидност при нашия контингент със СНзФИ, се установява статистически значимо различие между двата пола по отношение честотата на щитовидна патология, анемия и ХБН. При жените анемията ($p < 0,001$) и щитовидната патология ($p = 0,01$) са с по-висока честота, а при мъжете преобладават пациенти с ХБН ($p = 0,003$).
4. Относителният дял на преживелите болни на 12-ти и 24-ти месец е значимо по-висок при болните без сърдечна коморбидност. При болните със СН с ХИБС и преживян МИ както и при пациентите с ПМ преди хоспитализацията смъртността е сигнификантно по-висока до края на втората година.
5. Смъртността до 12-ти месец е сигнификантно по-висока при болните със СН и ЗД тип 2 с давност над пет години и при пациентите с хиперурикемия и подагра.
6. Установява се сигнификантна зависимост между рехоспитализации за СН на 3-ти месец и вида на проводните нарушения, ФИ на ЛК и левокамерна хипертофия, рехоспитализираните имат значимо по-висок относителен дял на: ЛББ ($p = 0,002$), намалена ФИ $< 40\%$ ($p = 0,002$) и са без данни за левокамерна хипертофия ($p = 0,04$).
7. Сигнификантна зависимост между рехоспитализациите за СН на 24-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява с други усложнения (плеврален излив, $p = 0,042$), вида на проводните нарушения и ФИ на ЛК (намалена ФИ $< 40\%$, $p = 0,002$).
8. Няма статистически значима зависимост между включените в проучването сърдечни и несърдечни съпътстващи заболявания и честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН за периода на проследяване.
9. Няма сигнификантна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-proBNP, IL-18 и показателите: ФИ на ЛК, ФК по NYHA. Серумното ниво на Cystatin C и eGFR_{MDRD} Cystatin C са по-прецизни маркери за оценка стадия на бъбречното увреждане, като предсказващата стойност на Cystatin C и eGFR Cystatin C по отношение хода на СН се повишава при паралелно изследване на NT-pro BNP.
10. Серумните нива на IL-18 при болни с ОХЗСН са повишени, като се установява сигнификантна зависимост между количествените стойности на IL-18 и честотата на рехоспитализациите за СН до шестия месец.
11. Дефинирана е прагова стойност на IL-18 (219 pg/mL), над която честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН през първите шест месеца нараства сигнификантно до 6 пъти. Стойности на IL-18 < 219 pg/mL са с висока отрицателна предиктивна стойност по отношение на рехоспитализации за ОХЗСН за шестмесечен период.

VIII. ПРИНОСИ:

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Болните със СН са полиморбидни, най-често с три и повече съпътстващи сърдечни заболявания. Ишемичната болест на сърцето и артериалната хипертония са водещи причини за развитие на хронична сърдечна недостатъчност.
2. При болните с хронична сърдечна недостатъчност процентът на несърдечните коморбидности е висок. Най-честите несърдечносъдови коморбидности и състояния при болни със СН са: захарен диабет (ЗД) тип 2, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), анемия, хиперурикемия и подагра.
3. Между измерената левокамерна ФИ и ФК по NYHA има слаба корелация.
4. Няма сигнификантна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18 и показателите: ФИ на ЛК и функционалния клас (ФК) по NYHA.
5. Серумните нива на цитокина IL-18 при ОХЗСН са повишени.
6. Серумното ниво на Cystatin C и eGFR_{MDRD} Cystatin C са по-прецизни маркери за бъбречно увреждане в хода на ХСН.
7. Смъртността при болните със СН и ХИБС и преживян МИ, е сигнификантно по-висока. Смъртността при болните със СН и перманентно предсърдно мъждене също е значимо по-висока.
8. При болните със СН и ЗД тип 2 смъртността до 12-ти месец е сигнификантно по-висока.
9. Пациентите със СН с хиперурикемия и подагра са със сигнификантно по-висока смъртност до до края на първата година.
10. Най-честата причина за смърт при болните със СН е внезапната сърдечна смърт.

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. Комплексно паралелно изследване на три биомаркера: NT-proBNP, Cystatin C и IL-18 при хоспитализирани болни с ОХЗН.
2. За първи път в България е изследвано серумното ниво на Cystatin C с изчислен $eGFR_{MDRD}$ Cystatin C при болни с ОХЗН.
3. За първи път в България е направена съпоставка на Cystatin C, $eGFR_{MDRD}$ Cystatin C и креатинин и $eGFR_{MDRD}$ креатинин за оценка на БУ в хода на ХСН.
4. За първи път в България е изследван IL-18 при болни с ОХЗН, като инфламаторен маркер и маркер за апоптозата на кардиомиоцита.
5. За първи път в България се установява, че серумните нива на цитокина IL-18 при ОХЗН са повишени.
6. Собствен оригинален принос е дефинирането на прагова стойност на IL-18 (219 pg/mL), над която честотата на рехоспитализациите за ОХЗН през първите шест месеца значимо нараства (до 6 пъти). Оригинален принос е и доказването на висока отрицателна предиктивна стойност на $IL-18 < 219$ pg/mL, по отношение на рехоспитализации за ОХЗН за шестмесечен период.

A. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

1. Nikolov AG, Tzekova ML, Kostov KM, Blazhev AB. ASSOCIATION BETWEEN SERUM MATRIX METALLOPROTEINASE-12/ANGIOTENSIN II PROFILE AND LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE. Archives of the Balkan Medical Union 2020; 55(2): 233-242; ISSN PRINT 1584-9244; ISSN ONLINE 2558-815X **(SJR- 0.218)**
2. Nikolov AG, Blazhev AB, Tzekova ML, Kostov KM, Popovski NK. Serum Levels of Antibodies to Advanced Glycation End Products in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. Folia Medica 2020; 62(2): 295-301; ISSN 1314-2143 (online) | ISSN 0204-8043 (print) **(SJR- 0.252)**
3. Nikolov AG, Tzekova ML, Kostov KM, SERUM BIOMARKERS OF COLLAGEN TYPE I AND TYPE III TURNOVER IN HEART FAILURE – THE NEED FOR REAPPRAISAL. Acta Medica Croatica, 2020; 74(2): 145-153; ISSN PRINT 1330-0164; ISSN ONLINE 1848-8897 **(SJR- 0.116)**
4. Костов К., Цекова М., Николов А. Клинично значение на биомаркерите NTproBNP, Interleukin 18, CystatinC при сърдечна недостатъчност. Medical Magazine. 2018, 10, 22-24, ISSN: 1314-9709.
5. Николов А., Цекова М., Костов К. Нови кардиологични биомаркери при сърдечна недостатъчност- от теория към практическо приложение. Medical Magazine. 2018, 10,18-21, ISSN: 1314-9709.
6. М. Цекова, К. Костов . Алгоритъм за диагноза на остра сърдечна недостатъчност. (Препоръки на Европейското кардиологично дружество). МЕДИНФО, 2017, бр.7, стр.6-9, ISSN:1314-0345.
7. Николов А., Цекова М., Костов К., Серумни маркери на сърдечния екстрацелуларен матрикс (кардиална колагенова обмяна) при болни с есенциална хипертония и сърдечна недостатъчност с гранично потисната фракция на изтласкване, Medical Magazine, 74, 03.2020, 72-77, ISSN: 1314-9709

Б. СПИСЪК НА УЧАСТИЯТА В НАУЧНИ ФОРУМИ В ЧУЖБИНА

1. Nikolov A., Tsekova M., Kostov K., Blazhev A., Lozanov L., Drenovski T. Serum levels of anti-collagen type IV IgG antibodies are associated with high risk of atherosclerosis in diabetic patients with essential hypertension. 25TH ISCOMS (International Student Congress of (bio)Medical Sciences), 04-08 June, 2019 Amsterdam, The Netherlands.
2. Abstract 591- Association between serum anti-elastin IgA antibodies levels and hypertension treatment and control in diabetic patients. A. Nikolov, M. Tzekova, K. Kostov, A. Blazhev, N. Popovski. European Atherosclerosis Society (EAS) 2020 Virtual Congress, 04-07 October 2020, poster, Abstract in print Atherosclerosis e-Supplements; ISSN: 1567-5688 (IF-3.968).
3. Abstract 1597- Circulating serum markers of collagen type III synthesis in high atherogenic risk patients with heart failure and coronary artery disease. A. Nikolov, M. Tzekova, K. Kostov, A. Blazhev, N. Popovski. European Atherosclerosis Society (EAS) 2020 Virtual Congress, 04-07 October 2020 , poster, Abstract in print Atherosclerosis e-Supplements; ISSN: 1567-5688 (IF-3.968).

В. СПИСЪК НА УЧАСТИЯТА В НАУЧНИ ФОРУМИ В БЪЛГАРИЯ

4. **Abstract.** Atanasova GL., Tzekova ML., Kostov KM., Stefanova P., Valeva I. detection of cognitive impairment in metabolic syndrome. XVII International medical scientific conference for students and young doctors. Medical University Pleven, Bulgaria, 20.10.- 02.11.2019. Abstract book. 2019:62.
5. Asparuh G. Nikolov, Maria L. Tzekova, Alexander M. Blazhev, Konstantin M. Kostov, Nikola K. Popovski, Teodor V. Drenovski. Serum Levels of Angiotensin II and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-3 in Patients with Heart Failure and Essential Hypertension. Journal of Biomedical and Clinical Research. Vol.12 Number 1, Supplement 2, 2019, 39 (ISSN: 1313-9053)

