

д-р Катерина Димитрова Витлиянова

**ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА
СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ: ХАРАКТЕРИСТИКА,
БИОМАРКЕРИ И ПРОГНОЗА**

АВТОРЕФЕРАТ

**Дисертационен труд за присъждане на научната степен
„доктор на медицинските науки”
*по научната специалност “кардиология”***

2011 г.

Дисертационният труд се състои от 169 стандартни машинописни страници и е онагледен с 47 таблици и 31 фигури. Библиографията включва 512 източници.

ТЕРМИНОЛОГИЧЕН РЕЧНИК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АХ	Артериална хипертония	ТДО	Теледиастолен обем
ДАН	Диастолично артериално налягане	ТДР	Теледиастолен размер
ЗД	Захарен диабет	ТН	Тютюнопушенето
ИБС	Исхемична болест на сърцето	ТСО	Телесистолен обем
ИТМ	Индекс на телесна маса	ТСР	Телесистолен размер
КМП	Кардиомиопатия	ФК	Функционален клас
КСБ	Клапни сърдечни болести	ХОББ	Хронична обструктивна белодробна болест
ЛК	Лява камера	ХСН	Хронична сърдечна недостатъчност
ЛКФИ	Лявокамерна фракция на изтласкване	BNP	Мозъчен натриуретичен пептид
ЛКХ	Лявокамерна хипертрофия	BR	Билирубин
МИ	Миокарден инфаркт	IQR	Диапазон на стойностите
ММР	Матриксни металопропротеинази	HDL	Липопротеини с висока плътност
ОКС	Остър коронарен синдром	HO-1	Хемоксигеназа - 1
ОС	Оксидативен стрес	HR	Риск
ПМ	Предсърдно мъждене	LDL	Липопротеини с ниска плътност
РФ	Рискови фактори	TSCN	Общ серумен холестерол
САН	Систолично артериално налягане	TR	Триглицериди

ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност (СН) е краен, общ патофизиологичен път на еволюция на всички сърдечни заболявания, основна причина за заболяемост и смъртност в развитите страни. Приблизително 4,9 милиона американци са с поставена диагноза хронична СН (ХСН). Хоспитализациите по повод на ХСН са се увеличили с 155% за периода 1979 до 1999. Болестността от ХСН е висока и достига до 65% по данни на *Euro Heart Survey of Heart Failure II (2000)*.

Независимо от терапевтичния напредък в лечението на ХСН, прогнозата е неблагоприятна, а смъртността е сравнима с тази на най-злокачествените заболявания. Доказано е съществуването на специфични клинични, инструментални и терапевтични характеристики на ХСН, в зависимост от подлежащата патология на изследваната популация. Единственото популационно, проведено проучване върху ХСН в България е насочено към изследване на характеристиката на ХСН при амбулаторни пациенти и установяване на честотата на асимптоматичната лявокамерна дисфункция. Липсват достатъчно убедителни данни за цялостната характеристика и прогноза на ХСН в страната. Последното десетилетие се характеризира с напредък в диагнозата и терапията на пациенти с ХСН, дължащо се основно на въвеждането и приложението на сърдечните биомаркери, в частност бета-натриуретичния пептид (BNP). Едновременно с това се наблюдава усилено търсене на нови, по-сигурни маркери за диагностика, лечение и прогноза на ХСН. В резултат на тази тенденция, проучванията върху фармакотерапевтичния напредък в лечението на ХСН се преориентират към изследване на фундаменталните биохимични и генетични механизми на ХСН. Счита се, че неврохормоналните промени в миокардния екстрацелуларен матрикс имат отношение към неблагоприятното ремоделиране на лява камера (ЛК), водещо до влошаване на ХСН. Налице е нарастващ брой доказателства за патофизиологичната роля на тези промени в регулацията на ХСН. Акумулацията на доказателства води до пренасочване на изследователския интерес към фамилията на вътреклетъчни и извънклетъчните ензими, имащи отношение към патогенезата на ЛК дисфункция.

Матриксните металопроотеинази (MMP) са сложна група от ендопептидази с важна роля в сърдечно-съдовата физиология и патология. MMP са представител на фамилия от цинкзависими протеази, регулиращи синтеза и деградацията на миокардните екстрацелуларни матриксни протеини. Данни от проучвания *in vitro* доказват, че неврохормоналната стимулация може

да усили както експресията на MMP, така и активността им в различните типове клетки. Съществуват обаче лимитиран брой данни за сложната взаимовръзка между неврохормоналната активация, MMP и други ензими, включително с антиоксидантно действие при пациенти с ХСН. Налице е особена нужда от проучвания в тази насока, предвид комплексния характер на активация на MMP, включващ оксидативен стрес, представляващ друго голямо предизвикателство за научни изследвания и разработки.

Понастоящем науката разполага с достатъчно доказателства, че индуцируемият от широк спектър от физични и химически агенти микрозомален чернодробен изоензим, Хемоксигеназа-1 (НО-1) води до няколко специфични съдово-клетъчни протективни ефекта при пациенти с различни сърдечни заболявания. Липсва информация относно характеристиката на системната регулация и биологична активност на НО-1 при пациенти с ХСН, синдром с детайлно дискутиран оксидативен патогенетичен механизъм. За разлика от съществуващите данни относно интра- и перицелуларната активност на НО-1, липсва информация за плазмените нива на ензима, количествената и качествена характеристика на плазмената НО-1 при ХСН и други сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), както и връзката на тези нива с параметрите на нарушената сърдечна функция при ХСН, билирубина, MMP и други плазмени биомаркери.

Световната практика доказва необходимостта от провеждане на проспективни проучвания с аналитичен характер, позволяващи проверката на хипотези и заключения, относно причините и механизмите на ХСН, които въпреки огромния брой изследвания по проблема остават недостатъчно проучени и изяснени.

ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Цел и задачи

ЦЕЛ на настоящото проучване е:

ОПРЕДЕЛЯНИЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКАТА И ПРОГНОЗАТА НА ХРОНИЧНАТА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ПРИ ПРОСПЕКТИВНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ, В КОНТЕКСТА НА ОБЩАТА ОЦЕНКА ЗА РОЛЯТА НА ОПРЕДЕЛЕНИ БИОМАРКЕРИ И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ.

За осъществяване на поставената цел са формулирани следните основни

ЗАДАЧИ:

1. Честотен анализ на изследваните характеристики и прогностични фактори;
2. Биомаркерна характеристика, чрез с определяне на BNP.
3. Определяне на профила и основните детерминанти на HO-1, и MMP-9 при пациенти с ХСН.
4. Установяване на посоката на генна благоприятна генна модулация на HO-1 и MMP-9, с благоприятен ефект по отношение на процесите на камерно ремоделиране, дисфункция и дилатация.
5. Установяване на определящите фактори за неврохормонална активация при ХСН.
6. Определяне на зависимостта между степента на неврохормонална активация и ензимите HO-1, и MMP-9.
7. Множествен сравнителен анализ на средните величини за даден фактор по категориите на друг фактор (ANOVA анализ).
8. Изследване на корелационните зависимости между изследваните характеристики и фактори, чрез провеждане на корелационен, едно-, и многофакторен линейно - регресионен анализ;
9. Определяне на преживяемостта, общата смъртност и честота на рехоспитализации в изследваната група пациенти с ХСН,
10. Определяне на риска от рехоспитализация по повод на декомпенсирана ХСН и обща смъртност в периода на проследяване, дължаща се на определен профил на изследваните прогностични фактори.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Дизайн на проучването

Проучването е проведено върху 228 последователни пациенти с ХСН, на възраст от 23 до 94 години, средна възраст 67.6 ± 11.59 г. за периода 1-ви март 2006 г. до -31-ви януари 2011 г., постъпили в Кардиологична клиника на Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Александровска”, МУ–София.

Усложненията в хода на проследяването са дефинирани като рехоспитализация по повод на декомпенсирана ХСН и обща смъртност.

Максималният период на проследяване за лицата без усложнения е 24 месеца. **Етично разрешение за провеждане на проучването бе получено**, след представяне на проучването пред Етичен комитет за медицински изследвания към МУ – гр. София

2. Критерии за включване и изключване от проучването

Критерии за включване

Пациентите са включени в проучването при предварително определени критерии за включване и изключване, формулирани както следва:

- Възраст над 18 години;
- Диагнозата ХСН се приема при типична симптоматика, рентгенологични данни за белодробен застой, и/или значителен клиничен отговор на провежданата терапия, в съответствие с дефиницията на Европейското кардиологично дружество, 2005 г..
- Систолната дисфункция е дефинирана при стойности на ЛКФИ <50%¹. Изразената систолната дисфункция на лява камера (ЛК) е определена при ЛКФИ <40%.

ИБС е дефинирана при наличие на ангиографско потвърждение и/или анамнестични данни за прекаран коронарен инцидент и стенокардия със съответна електрокардиографска (ЕКГ) и клинична характеристика.

Критерии за изключване от проучването

В проучването не са включени пациенти с ХСН, дължаща се на: първична пулмонална хипертония, вродени СС малформации, остър миокардит, токсична кардиомиопатия, остър миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия в рамките на три месеца преди старта на проучването, пациенти претърпели сърдечна хирургична или инвазивна процедура в последните три месеца, А-V блок II-III степен, с изключение на пациенти с поставен постоянен пейсмейкър, провеждана кардио-пулмонална ресусцитация в рамките на три месеца преди старта на проучването; тежки двигателни или умствени увреждания, дължащи се на различни причини, бременност, мозъчен инсулт до три месеца, неопластично заболяване, чернодробна недостатъчност.

3. Контролна група

Контролната група се състои от лица, на възраст от 47 до 82 години, характеризиращи се с подобна на изследваните пациенти възрастова характеристика: средна възраст 68.7 ±7.9 години. Всички контроли са

¹ Критерии на Американската сърдечна асоциация

разпитани и прегледани обстойно за изключване на патологични отклонения, имащи отношение към резултатите на проучването. Инструменталната характеристика включва електрокардиография и ехокардиографска оценка на размера и функцията на ЛК. Само лица без анамнестични данни за заболяване, отклонения в обективното състояние, с нормален ЕКГ образ, както и без каквато и да е медикация са включени в контролната група. Общият брой контроли за анализ и сравнение е 24.

С оглед дефиниране на индивидуалния период на проследяване на всеки пациент, както и максимално редуциране на загубите на пациенти в хода на проследяването, стандартизираният протокол включва данни за *датите на хоспитализация и изписване, както и адрес и телефон* на включените в проучването пациенти *и/или техните близки*.

От обхванатите пациенти с ХСН (общо 262), 34 (12.9%) отпаднаха по следните причини:

- 8 не са съгласни за участие в проучването;
- 12 не отговарят на критериите за включване;
- 14 поради промяна в адрес, телефон и невъзможност за контакт.

Броят на изследваните пациенти е определен при съобразяване с допустимата грешка от I и II род, с оглед достигане на статистическа сила на проучването не по-малка от 95%.

4. Изследвани характеристики

Всички включени в проучването пациенти са разпитани и прегледани по стандартизиран протокол, *включващ данни от анамнезата и обективния статус*. Продължителността на интервюто и клиничния преглед е 60±30 минути и включва въпроси относно:

1. *Демографски и биологични фактори*: възраст, пол, ръст/тегло², индекс на телесна маса (ИТМ), систолично (САН) и диастолично (ДАН) артериално налягане;
2. *Сърдечно-съдови рискови фактори*: тютюнопушене (ТН), употреба на алкохол.
3. *Клинични характеристики*: етиология на сърдечната недостатъчност, придружаващи заболявания, функционален клас (ФК) по NYHA³, сърдечна честота, ритъмни нарушения, клинични белези на ХСН.

² Антропометричните измервания са взети при стартиране на проучването;

³ Класификация на Ню Йоркската Сърдечна Асоциация

4. *Инструментални*

Инструменталните характеристики са изследвани при приемането. Инструменталната характеристика включва:

- Провеждане на стандартна ЕКГ от 12 отвеждания, периферни и гръдни в покой на електрокардиографски апарат Hellige Multiscriptor EK 36 и Shiller 11197 AT 1 със скорост на хартията 25 mm/s и усилване 10 mm/mV;

- Рентгенографско изследване за наличие на увеличени размери на леви сърдечни кухини, плеврален излив, съдов застой, оценка на кардио-торакално отношение (<0.6 / ≥ 0.6).

- Ехокардиографско изследване с определяне на стойностите на ЛКФИ в % в покой.

Трансторакалната ехокардиография (ЕХОКГ) е проведена в ляво странично положение на пациента с 3.5 MHz трансдюсер с ехокардиографска система Phillips HD 11XE и Philips iE33 с приложение на стандартна М-мод и двуразмерна (2 D = B-mode) ЕХОКГ. Лявокамерните телесистолни (ТСО), теледиастолни (ТДО) обеми и ЛКФИ са определени с мануална планиметрия от конвенционалните дву- и четирикухинни образи по метода на Simpson. Чрез Doppler с прекъснатата ултразвукова вълна (PW Doppler) на нивото на коаптация на митралните клапни платна се оценява диастолния тип на пълнене на ЛК. Доплер ехокардиографските критерии за определяне на диастолната дисфункция са определени съобразно установените показатели на митралната доплерова спектрограма, като включва и показателите от проведения тъканен пулсов доплер. Максималното налягане в а. pulmonalis е измерено, чрез определяне на скоростта на кръвотока през трикуспидалната клапа с CW Doppler ехокардиография, при отчитане на данните за наличие и тежест на съпътстваща трикуспидална регургитация.

5. *Биохимични показатели*

На всички изследвани пациенти, както и на здравите контроли е взета кръв за биохимичен анализ, включващ кръвна картина, серумни нива на електролити (натрий и калий), общ билирубин, креатинин, ензими, липиден статус. Кръвни проби за BNP, MMP -9 и HO -1 са взети при изписването на пациентите от клиниката. Хиперхолестеролемия е дефинирана съобразно критериите в European Heart Failure Survey II – общ серумен холестерол (TSCN) >5.0 mmol/l. Кръв за изследване на BNP е взета на 85 пациента. Броят на пациентите, изследвани за HO-1 и MMP-9 е 53 и 59, съответно. На изследваните за нива на HO-1 пациенти е взета кръв за биохимичен анализ на

сеумно желязо и феритин.

6. *Провеждана терапия:* с β -блокери, инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим/ангиотензин рецепторни блокери (ACE/ARB), диуретици, дигиталисови препарати, антиаритмици и антикоагуланти. Оптималната *терапия* при пациенти със систолна дисфункция включва ACE/APB, диуретици и β -блокери (α/β -блокери). За диастолна дисфункция оптималната терапия включва диуретици, антихипертензивни медикаменти, нитрати.

5. Лабораторни методи

Биохимичният анализ е осъществен върху серум и плазма. Кръвните проби са взети със затворена система (Vacutainer, SST, Becton Dickinson NJ, USA) в EDTA, съдържащи епруветки. Отделянето на серум за анализ на BNP е осъществено след центрофугиране на 3000 оборота за 10 минути до 1 час от вземане на кръвните проби. Отделените сеуми и плазми са замразени при -20 градуса по Целзий до времето на анализ на пробите.

Определянето на серумната концентрация на BNP е извършено върху кодирани проби в лабораторията по Медико-биологични изследвания, Институт по молекулярна биология, Българска Академия на науките, посредством ензим-свързан имуносорбентен метод (**ELISA**), чрез готов тест (**BNP-32, IBL Hamburg**). Анализът е проведен на **ELISA reader на Biolab**. Съгласно протокола на производителя, чувствителността на метода, определена като минимална откриваема концентрация се равнява на 4 pg/ml. Възпроизводимостта на метода, изразена като вътреопитен коефициент на вариация е оценена на 5%, при коефициент на вариация между различните опити под 14%.

Концентрациите на плазмените HO-1 и MMP-9 са изследвани с ензим свързан имуносорбентен метод **ELISA** (EIA- ELISA assays, **ELISA reader Trinitron**) в института по Имунология и Биология на размножаването – Българска Академия на Науките. Хемоксигеназа -1 е определена чрез Stressgen's StressXpress™, Canada тест. Чувствителността на метода е 0.78 ng/ml. Вътреопитния коефициент на вариация на Stressgen HO-1 ELISA е оценен <10%. Коефициентът на вариация между различните опити е <10%.

MMP-9 е определена чрез готов MMP-9 тест на **IBL Hamburg**. Според протокола на производителя, чувствителността на метода за изследване на нивата на MMP-9 е 0.05 ng/ml. Вътреопитният коефициент на вариация е

оценен на 7.3%, докато коефициентът на вариация между различните опити е под 10.2%.

6. Статистически методи

Данните от проуването са анализирани с:

- Вариационен анализ – Количествените показатели са представени като средна величина със стандартно отклонение (SD);
- Алтернативен анализ – изчисляване на относителни дялове за качествени променливи;
- Непараметричен анализ – изчисляване на критерий χ^2 -квадрат за категориите променливи;
- Параметричен анализ – (ANOVA) анализ (за множествени сравнения на средните величини за даден фактор по категориите на друг фактор), t-критерий на Student-Fisher за количествени променливи и тест на Man-Whitney (за факторите, с разпределение различно от нормалното разпределение);
- Линеен –регресионен анализ с логаритмична трансформация за зависимите променливи с разпределение, различаващо се от нормалното за оценка на корелационните зависимости между изследваните показатели;
- Контрол за действието на замъгляващите променливи и стратификация на риска
- Прогностичен анализ:
 - Времето на проследяване на случаите е определено от датата на изписване от клиниката до деня на регистране на рехоспитализация, летално събитие или приключване на проследяването за изследваните лица без усложнения.
 - *Тест на Cox-Mantel:* сравнителен анализ на прогностичния ефект на отделните категории на изследваните фактори;
 - *Едно- и многофакторен регресионен анализ на Cox* с изчисляване на едно- и многофакторните величини на риска от усложнения за изследваните фактори

Наличие на статистическа значимост се приема при $p < 0.05$.

Данните от проучването са анализирани с помощта на статистическия пакет SPSS 13.0.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

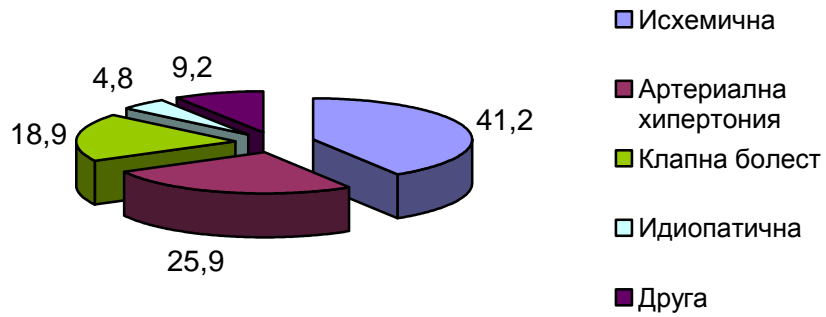
1. ХАРАКТЕРИСТИКА НА ХРОНИЧНАТА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Броят на пациентите с ХСН, включени в проучването и отговарящи на критериите за включване е 228. Стратификацията по възраст е представена в две възрастови категории < 65 години и ≥65 години: Пациентите на възраст <65 г са 95 (41.7%); 133 (58.4%) ≥65 годишна възраст. При стратификационна точка за възрастта, 60 г. преобладават пациентите от по-високата възрастова група: 163 (71.5%) са > 60 г. възраст, докато приблизително една четвърт (28.5% n=65) са ≤60 г.

Разпределението по пол не се различава значимо като жените (n=118) и мъжете (n=110) са приблизително с еднакъв относителен дял (51.8, спрямо 48.2%). За възрастта ≤ 60 г. възраст, обаче преобладават мъжете (37.3, спрямо 20.3%). Обратно в по-високите възрасти съотношението е 79.7, спрямо 62.7%, в полза на жените. Резултатите от разпределението на изследваните пациенти по *демографски, клинични, инструментални* характеристики са представени в *Табл. 1 и 2.*

ИБС е основен етиологичен фактор за развитието на ХСН. Една трета от случаите на ИБС са потвърдени ангиографски. Приблизително една четвърт от пациентите без ангиографско потвърждение са с преживян коронарен инцидент (24.1% n=55). Останалите пациенти с ИБС са с валидни ЕКГ и клинични данни за стенокардия. Относителният дял на исхемична етиология е висок (41.2%) (*Фиг. 1*). Резултатите определят АХ като втори по значимост етиологичен фактор с относителен дял, равняващ се на 25.9%, при значително по-нисък относителен дял за останалите етиологични фактори, включително КСБ. Само 14.1 % се пада на идиопатичните и други (вирусните, алкохолна и др.) форми на ХСН (*Фиг. 1*). Относителният дял на пациентите пушачи е нисък (14.5%), а приблизително една втора (52.6%) са с различна степен на наднормено тегло и затлъстяване (*Табл.1*). Една четвърт от пациентите са с клинични данни за белодробен и периферен застой. Висок е относителният дял на систолна дисфункция, наблюдаваща се при над половината от изследваните лица (60.5%) (*Табл. 2*). Приблизително една трета от всички изследвани пациенти са с изразена систолна дисфункция (ЛКФИ<40%). Пациентите с клинични данни за белодробен застой са 25.9% от всички

изследвани лица. Над половината от пациентите с ХСН са с инструментални данни за белодробен застои (59.6%) (Табл. 2)



Фиг. 1 Разпределение по етиология при пациенти с ХСН (%)

Табл 1. Демографски и клинични характеристики при пациенти с ХСН

Характеристика	Брой/ (%) пациенти/$X \pm SD$
<i>Придружаващи заболявания</i>	
АХ	194 (85.1)
ЗД	49 (21.5)
Анамнеза за ПСБ	18 (7.9)
Мозъчно-съдова болест	27 (11.8)
<i>Рискови фактори за ИБС</i>	
Настоящи пушачи	33 (14.5)
Дислипидемия	59 (25.9)
ИТМ>25 kg/cm ²	120 (52.6)
<i>Клинични белези</i>	
Сърдечна честота (уд./min)	79.0±18.7
Предсърдно мъждене (хронично)	107 (46.9)
ДАН (mmHg) /	82.6±15.8/
САН (mmHg)	132.6±25.6
Клинични данни за белодробен застой	25.9 (59)
Клинични данни за дясна СН	25.0 (57)

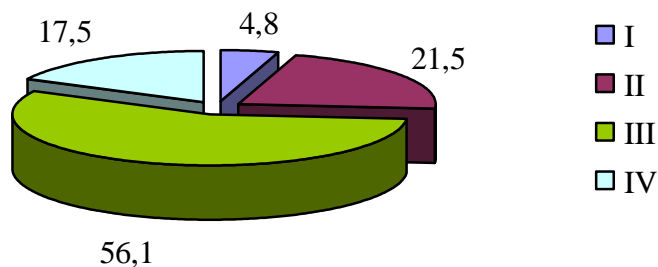
Табл 2. Инструментални характеристики при пациенти с ХСН

Характеристика	Брой (%) пациенти/ X ± SD*
Инструментални данни	
Рентгенологични данни за белодробен застои	136 (59.6)
Електрокардиография (патологична)	89 (38.9)
Проводни нарушения	21 (9.2)
Исхемична ЕКГ ¹	53 (23.2)
Камерни екстрасистоли	15 (6.5)
Ехокардиография	
² ЛКХ >11 mm ²	174 (76.3)
ЛКХ скор (mm)	12.8 ±2.1
ТДО (ml)/ТСО (ml)	160.5±74.0/90.5±52.2
ТСР (mm)/ТДР (mm)	39.4±10.7/54.2±10.8
Систолна ЛК дисфункция	138 (60.5)
ЛКФИ < 40%	67 (29.4)
Максимално налягане в а. pulmonalis (mmHg)	44.7±14.2
ЛСК със СКАГ	69 (30.3)
Спирален КАТ на коронарни артерии	5 (2.2)

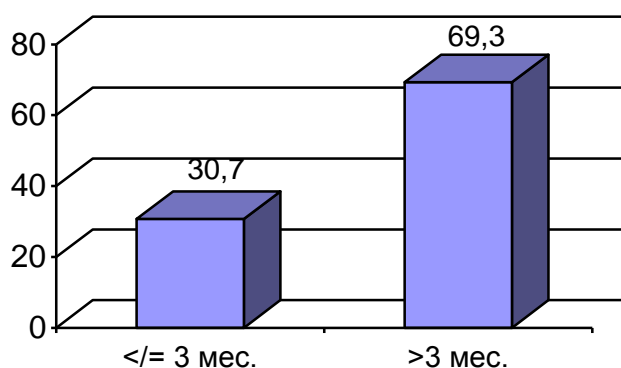
включва ST промени > 1 мм, патологичен Q зъбец, инверсия на Т вълна
²лявокамерна хипертрофия, медиана 13.0 IQR (8.0-13.0); ЛКХ скор = (дебелина на задна стена+дебелина на междукамерната преграда)/2 (mm)¹

Резултатите потвърждават наличието на връзка между високата честота на предсърдни аритмии и ХСН: приблизително половината (46.9%) от изследваните пациенти са с данни за хронично ПМ.

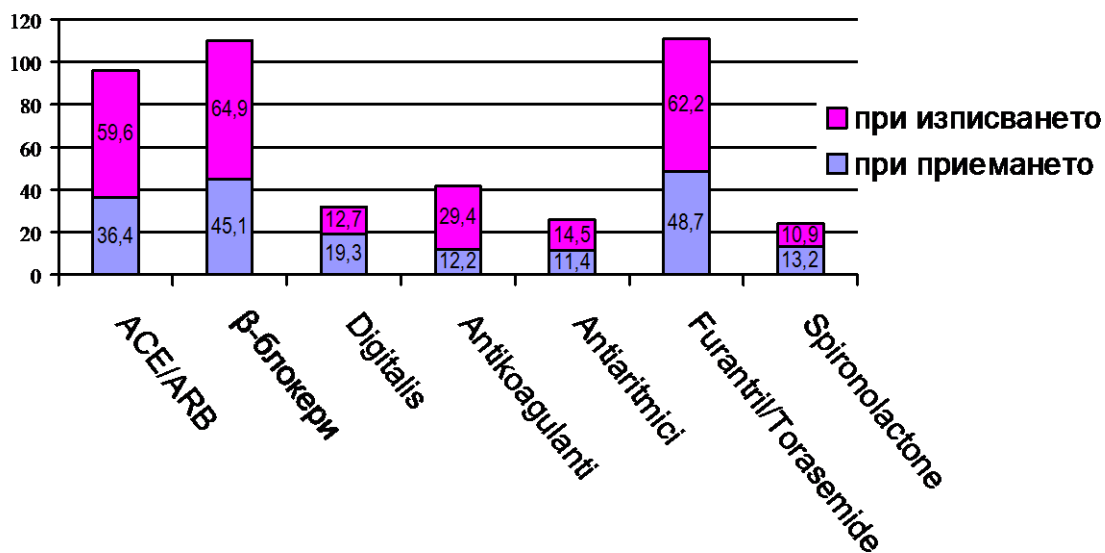
Разпределението по ФК клас показва най-висок относителен дял на пациенти със симптоматика на ХСН, отговаряща на III ФК (56.1%). Значително по-нисък е относителният дял на пациентите с IV ФК и нисък (I- II) ФК (Фиг.2). Почти половината от изследваните пациенти (56%) са били на диуретична терапия преди хоспитализацията (Фиг.4) Честотата на медикацията с ACE/ARB и β-блокери при изписването е висока и значително надвишава амбулаторната медикация с тези медикаменти, особено изразено за групата на ACE/ARB. Относителният дял на пациентите с установена ХСН е 69.3%, почти двойно по-висок от относителния дял на пациентите с новодиагностицирана ХСН (Фиг.3).



Фиг. 2 Разпределение на изследваните пациенти по функционален клас (%)



Фиг. 3 Разпределение на изследваните пациенти по продължителност на СН (%)



Фиг. 4 Разпределение на изследваните пациенти по провеждана терапия.

Придружаващи несърдечни заболявания

Анемията, бъбречната дисфункция и ЗД обичайно се считат за фактори/състояния, причиняващи или изострящи съществуваща ХСН, но понастоящем все повече се признава тяхната зависимост от сърдечната

дисфункция, както и разглеждането им като следствие от ХСН. Резултатите по отношение на придружаващите несърдечни заболявания, анемия, бъбречна дисфункция и ЗД показват нисък относителен дял на анемичен синдром при пациенти с ХСН (стойности на хемоглобина под 110g/l) (12.2%). Честотата на бъбречната недостатъчност (серумен креатинин $\geq 150\mu\text{mol/l}$) е 18%. Приблизително една четвърт от пациентите (17.4 %) са със серумни нива на натрий $\leq 135\text{mmol/l}$. Честотата на захарения диабет е 21.5%. Дислипидемия се регистрира при 25.9%.

Характеристика на ХСН по пол и възраст

Характеристика по възраст

Характерно за резултатите от разпределението на пациентите по възраст и изследвани характеристики е по-високата честота на неблагоприятни клинични и инструментални характеристики в по-високата възрастова група. Почти всички различия между изследваните фактори по възраст са статистически значими, с изключение на разпределението по исхемична етиология, тежка ЛК систолна дисфункция и ПМ (Табл.3).

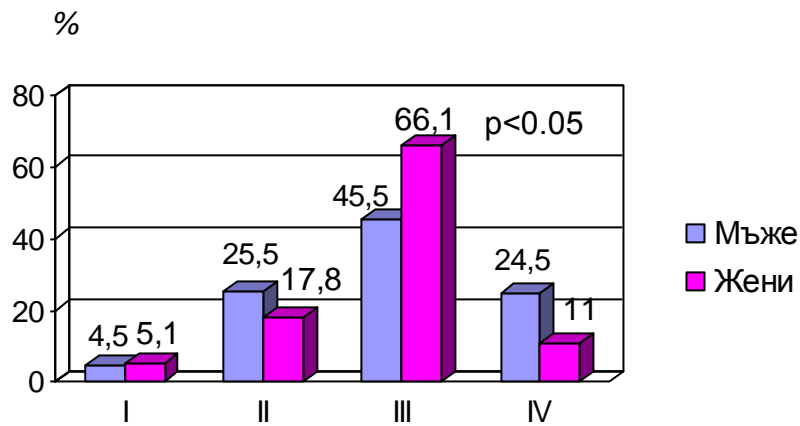
Характеристика по пол

Честотата на ХСН при жени е висока и достига до 51.8%. Жените са с по-висока средна възраст (69.7 ± 10.2 години), в сравнение с обхванатите в проучването мъже (65.2 ± 12.6 години) ($p=0.003$). Относителният дял на III ФК (Фиг. 5) и ХСН със запазена ЛКФИ са по-високи при жени, в сравнение с изследваните мъже.

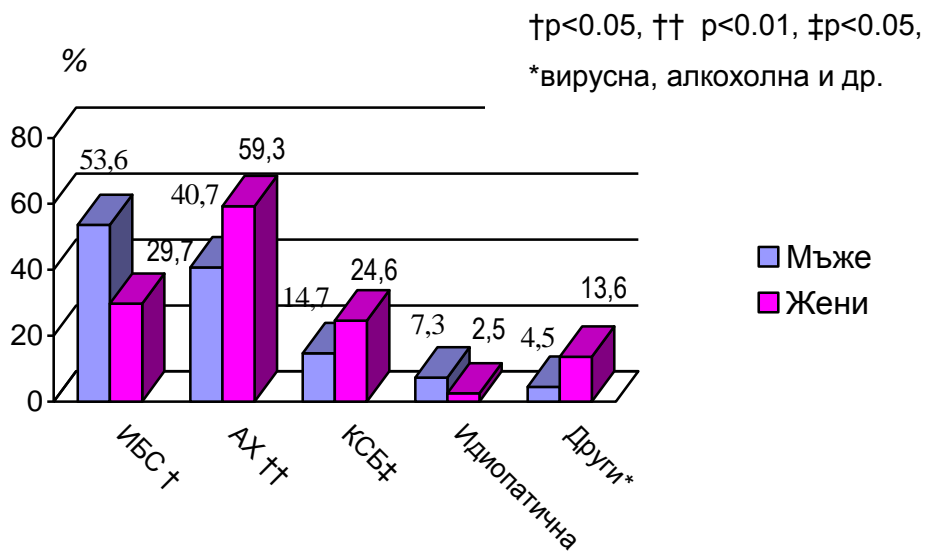
Табл 3 Разпределение по показатели и възраст при пациенти с ХСН

Фактори	Възраст (години)		p χ^2
	<65 (n=95) % (n)	≥ 65(n=133) % (n)	
Придружаващи заболявания			
ПСБ	3.2 (3)	11.3 (15)	0.026
Рискови фактори			
Тютюнопушене	24.2 (23)	7.5 (10)	0.000
Клинични белези			
Функционален клас (NYHA)			
I	7.4 (7)	3.0 (4)	
II	27.4 (26)	17.3 (23)	
III	54.7 (52)	57.1 (76)	
IV	10.5 (10)	22.6 (30)	0.024
Белодробен застой	36.1 (22)	56.1 (37)	0.024
Периферни отоци	32.8 (20)	54.4 (37)	0.014
Инструментални изследвания			
Рентгенологични данни за белодробен застой	49.5 (47)	66.9 (89)	0.008
ЛСК със СКАГ	40.0 (38)	24.1 (32)	0.010
Терапия при приемането			
АСЕ/АРВ	48.9 (46)	28.5 (37)	0.002
β-блоккер	53.2 (50)	39.2 (51)	0.038
Терапия при изписването			
β-блоккер	74.5 (70)	60.0 (78)	0.041
Антикоагуланти	43.0 (40)	21.1 (27)	0.000

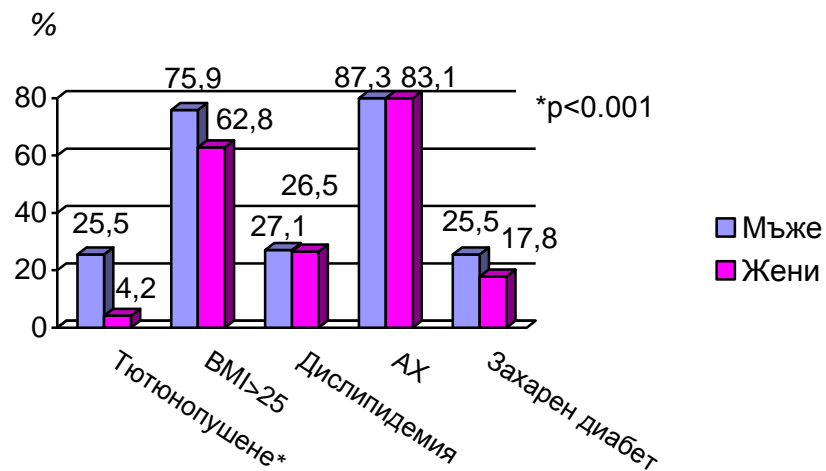
¹ статистически сигнификантни различия по възраст



Фиг. 5 Разпределение по пол и функционален клас ($p < 0.05$)



Фиг. 6 Разпределение по пол и етиология на ХСН (%)



Фиг. 7 Разпределение по пол и рискови фактори (%)

ИБС е основен етиологичен фактор за ХСН при мъжете (53.6%), докато за жените основна причина за ХСН е АХ (50.3%). Клапната сърдечна болест се среща два пъти по-често като причина за ХСН при жени, в сравнение с мъже. (Фиг. 6). Оносителният дял на настоящи пушачи сред изследваните мъже (25.5 %) е по-висок, отнесено към само 4.2 % от жените. Приблизително една четвърт от изследваните мъже и жени са със ЗД, което съответства на установената до момента висока честота на ЗД при пациенти с ХСН. Не се установява сигнификантна разлика в честотата на ЗД по пол. (Фиг. 7). С неоптимален гликемичен контрол са висок процент 33.2% от изследваните пациенти с ХСН и ЗД: мъжете в по-висока степен, в сравнение с жените (39.6, спрямо 26.9%, $p = 0.059$).

Относителният дял на АХ (87.3 мъже, спрямо 83.1% жени), наднорменото тегло и затлъстяването (75.9 мъже, спрямо 62.8% жени) е висок, както при жени, така и при мъже. (Фиг. 7).

Инструментална характеристика

Честотата на ХСН със запазена ЛК функция е сигнификантно по-висока при жени 51.2% (62), спрямо 25.5 (28) при мъже ($p=0.000$). Честотата на тежката систолна дисфункция е почти двойно по-висока при мъже, в сравнение с жени (40.9, спрямо 18.6%; $p =0.000$). (Табл. 5). Измерените средни стойности на максималното налягане в а. pulmonalis са повишени и не се различават значимо по пол (45.2 ± 12.5 за мъжете, спрямо 41.9 ± 15.3 mmHg при жени, $p>0.05$). Показателите телесистолен размер (ТСР) и обем (ТСО), теледиастолен размер (ТДР) и обем (ТДО) при жени са с по-ниски стойности и се различават статистически значимо от установените при мъже, което съответства и на установената по-висока честота на ХСН със запазена ЛКФИ при жени.

Въпреки по-високите стойности на ЛКФИ при жени, в сравнение с мъже, жените показват тенденция към по-изразена симптоматика, изразяваща се в по-ниска собствена оценка за физическия им капацитет, което съответства на статистически значимо по-високата честота на III NYHA ФК при жени (Фиг. 5). Инвазивни изследвания са проведени при 36.4 от мъжете, спрямо 24.6% от жените ($p=0.05$). Честотата на спирална компютърна томография на коронарните съдове е ниска както при жени, така и при мъже (4.5, спрямо 1.3%, $p>0.05$).

Терапевтична характеристика при изписване от клиниката

Липсват статистически значими различия в честотното разпределение на прилаганите основни групи медикаменти за лечение на ХСН по пол. Над половината от изследваните мъже и жени с ХСН (60.3/61.1%) са на терапия с Furanthril при изписване от клиниката.

В заключение, основният етиологичен фактор за развитие на ХСН в изследваната група пациенти е ИБС. Наблюдава се висок относителен дял на пациенти с ХСН във възрастта под 65 г.. Липсват сигнификантни различия по възраст в установената характеристика за честотата на исхемична етиология, изразена систолна дисфункция и предсърдно мъждене. Честотата на ХСН при жени е висока и незначително надвишава честотата при мъже. Пациентите от женски пол с ХСН се характеризират с по-висока възраст, по-висок относителен дял на запазена ЛКФИ и III -ти ФК по NYHA. Честотата на исхемична етиология на ХСН, ЛК дилатация и систолна дисфункция са по-високи при мъже, в сравнение с жени. Водещи в етиологично отношение при жени са АХ и КБС. Липсват статистически сигнификантни различия в честотното разпределение на основните групи медикаменти за лечение на ХСН по пол, но се наблюдава сигнификантно по висока честота на инвазивни изследвания при мъже, в сравнение с пациентите от женски пол.

2. НЕВРОХОРМОНАЛНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ХСН

Исходните характеристики на изследваните пациенти за оценка на BNP – профила са преставени подробно в *Табл. 4 и 5*. Средната BNP стойност е 467.7 ± 943.1 pg/ml, общо за двата пола. Медианната стойност е 68.0 pg/ml. Жените са 51.7 % (44) от всички изследвани пациенти, статистически значимо по-възрастни от пациентите мъже. Пациентите с повишени BNP са с по-висока възраст, в сравнение с пациентите с по-ниски BNP стойности. Медианните BNP стойности (диапазон 40 - 5974.0 pg/ml) са по-високи при жени, в сравнение с установените при мъже (102.0 pg/ml, спрямо 62.0 pg/ml). Високи нива на BNP са дефинирани при стойности над граничната стойност на най-високата четвърт от разпределението по концентрации (≥ 463 pg/ml).

В регресионния анализ, BNP е въведена като зависима количествена променлива. Независимите променливи САН, ДАН, ФК, ТСО и ТДО, ЛКФИ и максимално белодробно налягане са анализирани като количествени фактори. Независимите качествени променливи включват: възраст, пол, ЗД, АХ, етиология на ХСН, ПМ, белодробен застои и терапия. Референтните категории

за независимите качествени променливи са дефинирани като възраст ≤ 65 години, мъжки пол, недиабетици, нормотензивни, неischemична етиология, синусов ритъм, негативни данни за белодробен застой и липса на медикация с ACE/ARB и β -блокери.

Почти половината (48) от пациентите са с BNP стойности под 100 pg/ml. Високи BNP при изписването се наблюдават при 21 (24.7%) от изследваните пациенти. Пациентите с персистиращо високи BNP стойности (Табл. 6) са със статистически значимо по-висока честота на IV ФК по NYHA (23.8 спрямо 4.7%), хипотония, измерена като по-ниски стойности на средно САН и ДАН, инструментални данни за белодробен застой, хронично ПМ и ischemична етиология (47.6 спрямо 15.6%). Високи стойности на BNP се измерват също така и при пациенти с високи стойности на белодробното артериално налягане, и тахикардична сърдечна дейност, определена като повишени стойности на средната сърдечна честота над 100 уд/мин в покой.

Табл. 4 Демографски, клинични и инструментални характеристики при пациенти с ХСН, изследвани за BNP

Характеристика	Брой (%) пациенти/ $X \pm SD$
Възраст ≥ 65 years	35 (41.2)
Жени	44 (51.8)
Придружаващи заболявания	
Артериална хипертония	70 (82.4)
Захарен диабет	21 (24.7)
Анамнеза за периферни съдови заболявания	6 (7.1)
Ischemична етиология	20 (23.5)
Клинични белези	
Сърдечна честота (уд./min)	79.7 \pm 18.1
Предсърдно мъждене (хронично)	20 (23.5)
САН (mmHg)/ ДАН (mmHg)	134.1 \pm 24.4/85.0 \pm 18.2
Клинични данни за белодробен застой	27 (31.8)
Среден функционален клас	2.7 \pm 0.76
Инструментални данни	
Рентгенологични данни за белодробен застой	25 (29.4)
Ехокардиография	
ТДО (ml)/ТСО (ml)	161.7 \pm 74.2/86.6 \pm 49.9
Систолна дисфункция	32 (37.6)
Максимално налягане в а. pulmonalis (mmHg)	41.6 \pm 13.0

Табл. 5 Лабораторни и терапевтични характеристики при пациенти с ХСН, изследвани за BNP

Характеристика	Брой (%) пациенти/X±SD
<i>Лабораторни изследвания</i>	
Мозъчен натриуретичен пептид (BNP) pg/ml	467.7±943.1
Креатинин (μmol/l)	106.1±34.1
Натрий (mmol/l)	138.3±4.3
<i>Терапия при изписването</i>	
ACE/ARB	54 (63.5)
β-блокери	61 (71.8)
Digitalis	11 (12.9)
Антикоагуланти	35 (41.2)
Антиаритмици	6 (7.1)
<i>Диуретици</i>	
Furantril	54 (63.5)
Spironolacton	19 (22.3)

Табл.6 Изследвани характеристики в зависимост от стойностите на BNP

Показатели	BNP Брой (%) /X ± SD		
	*I-III (n = 64)	**IV (n = 1)	p
Възраст ≥ 65 years	25 (39.1)	10 (47.6)	NS
Жени	32 (50.0)	12 (57.1)	NS
Захарен диабет	18 (28.1)	3 (14.3)	NS
Артериална хипертония	54 (84.4)	16 (76.2)	NS
Исхемична етиология на СН	10 (15.6)	10 (47.6)	0.006
Клинични белези			
Сърдечна честота в покой (уд./min)	77.3±15.92	87.1±22.4	NS
Предърдно мъждене (хронично)	23 (35.9)	15 (71.4)	0.005
САН (mmHg) /	138.8±23.3	117.5±21.6	0.004
ДАН (mmHg)	87.6±18.4	75.8±14.3	0.017
Среден функционален клас	2.6±0.7	2.9±0.9	NS
Инструментални изследвания			
Рентгенологични данни за белодробен застой	26 (40.6)	16 (76.2)	0.005
Ехокардиография	159.4±76.3	166.8±71.6	NS
ТДО (ml) /	85.4±51.6	89.0±47.3	NS
ТСО (ml)	22 (34.4)	10 (50.0)	NS
ЛКФИ <40%	38.3±11.8	49.9±12.8	0.001
Максимално налягане в а. pulmonalis (mmHg)			
Креатинин (μmol/l)	106.5±38.6	106.0±32.8	NS
Натрий (mmol/l)	138.6±2.4	138.1±5.2	NS

*I-III BNP категория: <463 pg/ml

**IV BNP категория: ≥463 pg/ml

Липсват данни за значими различия в честотата на провежданата терапия с ACE/ARB (54.7, спрямо 47.6%, $p>0.05$) и β -блокери (60.9%, спрямо 71.4%, $p>0.05$) в зависимост от дефинираните BNP категории.

2.2 Връзка на BNP с изследваните показатели

Факторите, различаващи се статистически значимо между групите с високи, съответно ниски BNP стойности са също така и статистически значими предсказващи фактори на BNP в еднофакторния линейно-регресионен анализ (Табл. 7).

Табл. 7 Еднофакторен линейно-регресионен анализ

Характеристика	R ²	F	β	P
Възраст >65 години	0.01	1.18	0.12	NS
Жени	0.00	0.21	-0.05	NS
Придружаващи заболявания				
Захарен диабет	0.02	1.38	-0.13	NS
Артериална хипертония	0.09	8.64	-0.31	0.004
Етиология на СН				
Исхемична	0.33	9.82	0.33	0.002
Клинични белези				
Хронично ПМ	0.01	8.69	0.30	0.004
САН (mmHg)/	0.13	9.36	-0.36	0.003
ДАН (mmHg)	0.07	4.91	-0.27	0.030
Функционален клас	0.03	2.93	0.19	NS
Инструментални изследвания				
Рентгенологични данни за белодробен застой	0.09	12.67	0.39	0.004
Ехокардиография				
ТДО (ml) /	0.00	0.10	0.05	NS
ТСО (ml)	0.00	0.05	0.03	NS
ЛКФИ (%)	0.03	3.08	-0.19	NS
Терапия				
АСЕ/АРВ	0.00	0.31	-0.06	NS
β-блокер	0.02	0.48	-0.15	NS

Многофакторният регресионен анализ определя наличието на хипотония, ПМ и инструментални данни за белодробен застой като статистически сигнификантни и независими от действието на останалите, включени в модела фактори/предиктори на високите BNP (Табл. 8).

Табл. 8 Многофакторен линейно-регресионен модел*

Характеристика	R ²	F	β	P
Ишемична етиология	0.27	7.18	0.168	NS
		p<0.001		
<i>Клинични белези</i>				
Предсърдно мъждене (хронично)			0.30	0.010
САН (mmHg)			-0.01	0.011
ДАН (mmHg)			-0.18	NS
<i>Инструментални изследвания</i>				
Рентгенологични данни за белодробен застой			0.20	0.048
ЛКФИ (%)			0.04	NS

*След стандартизация по възраст и пол

В заключение, установяват се значими различия в разпределението на изследваните фактори в дефинираните BNP категории. Пациентите с ХСН и инструментални данни за белодробен застой, хипотония и предсърдно мъждене са с периситиращо високи BNP стойности при изписването, въпреки, провежданата терапия, което определя необходимостта от специфичен клиничен подход и проследяване на тези пациенти.

3. ХЕМОКСИГЕНАЗА- 1 ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Сравнителният анализ на НО-1 между случаи и контроли е проведен върху медианните стойности, предвид липсата на нормално разпределение на стойностите на НО-1. Хемоксигеназа-1 е анализирана в линейно-регресионния анализ като логаритмично трансформиран показател.

Показателите САН, ДАН, ТСО, ТДО, ТСР, ТДР са изследвани като количествени променливи в линейно регресионния анализ. Всички останали показатели са въведени като категорийни фактори.

3.1 Сравнителен анализ на показателите по групи

Групата на пациенти с ХСН и контролната група се различават статистически значимо по стойностите на хемоглобина, общия холестерол, кръвната захар, креатинина и серумните нива на натрий. Статистически

сигнификантна разлика между групите се регистрира още за измерените нива на BNP и HO-1. (Табл. 9). Медианната стойност на случаите (2.58 ng/ml, диапазон 0.5-7.3) е сигнификантно по-ниска, в сравнение с установената медианна HO-1 стойност на контролната група (5.17 ng/ml, диапазон 1.2-12.2) при високо ниво на статистическа значимост ($p=0.006$).

Табл. 9 Сравнителен анализ по показатели между пациенти с ХСН и здрави контроли

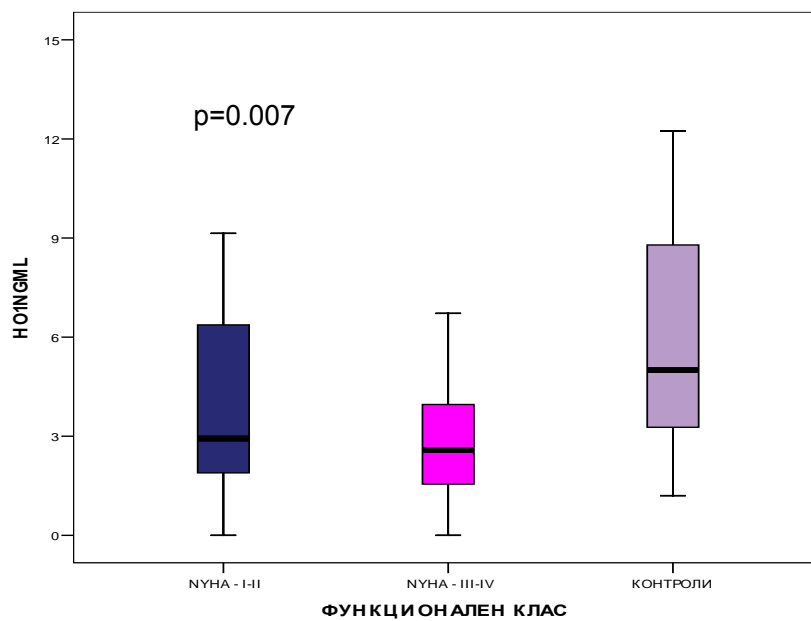
Показател	Пациенти $n=53$	Здрави контроли $n=24$	P*
BNP (pg/ml)	650 (401-5974)	57 (35-118)	<0.05
HO-1 (ng/ml)	2.58 (0.52-13.3)	5.1 (1.2-12.2)	<0.01
TSCN (mmol/l)	4.6 (0.7)	5.3 (0.6)	<0.05
Кръвна захар на гладно (mmol/l)	6.4 (2.3)	5.4 (0.8)	<0.05
Хемоглобин (g/l)	126.5 (19.7)	144 (19.4)	<0.05
Серумно желязо ($\mu\text{mol/l}$)	17.1 (8.8)	20.2 (8.1)	NS
Серумен феритин ($\mu\text{mol/l}$)	74.8 (67.8)	80.9 (42.8)	NS
Общ билирубин ($\mu\text{mol/l}$)	17.2 (13.5)	16.2 (9.0)	NS
Креатинин ($\mu\text{mol/l}$)	126.5 (45.7)	97.7 (35.4)	<0.05
Натрий (mmol/l)	140 (3.7)	144 (3)	<0.05

Стойностите са представени като средна величина със SD, медиана с IQR, в зависимост от вида на данните; * Mann-Whitney U-test

3.2 Връзка на HO-1 с изследваните демографски и клинични показатели

Не се установяват сигнификантни зависимости на HO-1 с изследваните демографски и клинични параметри, вероятно следствие от обстоятелството, че биологичната активност на HO-1 е зависима основно от структурни и биохимични промени в миокарда, причина или следствие за нарушената сърдечна функция (Табл 10).

Регистрира се силна сигнификантна връзка между ензима и степента на ограничение на функционалния клас като пациентите от III и IV ФК по NYHA са с по-ниски HO-1 нива (Фиг. 8).



Фиг. 8 Плазмени нива на HO-1 в зависимост от ФК при пациенти с ХСН и здрави контроли

Табл. 10 Еднофакторен линейно-регресионен анализ за изследваните показатели*

Характеристика	R²	F	B	P
Възраст >65 години	0.002	0.12	-0.08	NS
Жени	0.03	1.19	0.23	NS
Придружаващи заболявания				
Захарен диабет	0.01	0.353	0.15	NS
Артериална хипертония	0.01	0.046	-0.08	NS
Етиология на СН				
Ишемична	0.00	0.00	-0.001	NS
Клинични белези				
Предсърдно мъждене (хронично)	0.067	3.38	-0.379	0.072
САН (mmHg)/	0.057	2.84	0.35	NS
ДАН (mmHg)	0.002	0.10	0.08	NS
Функционален клас: I-II, спрямо III-IV	0.072	3.62	-0.42	0.063
Инструментални изследвания				
Рентгенологични данни за белодробен застой	0.012	0.56	-0.172	NS
<i>Ехокардиография</i>				
ТДО (ml) /	0.22	4.74	0.76	0.044
ТСО (ml)	0.22	4.87	0.77	0.041
ТСР (mm)/	0.12	4.70	0.53	0.037
ТДР (mm)	0.12	4.52	0.52	0.041
ЛКФИ (%) (</≥40%)	0.01	0.57	-0.16	NS
<i>Терапия</i>				
АСЕ/АРВ	0.005	0.225	0.105	NS
В-блоккер	0.004	0.167	0.096	NS

НО-1 зависима променлива с ln трансформация

3.3 Връзка на Хемоксигеназа-1 с елементите на хемоксигеназната система

Липсата на проучвания върху характеристиката на системната регулация на НО-1 и съответстващата биологична активност на ензима, наложи

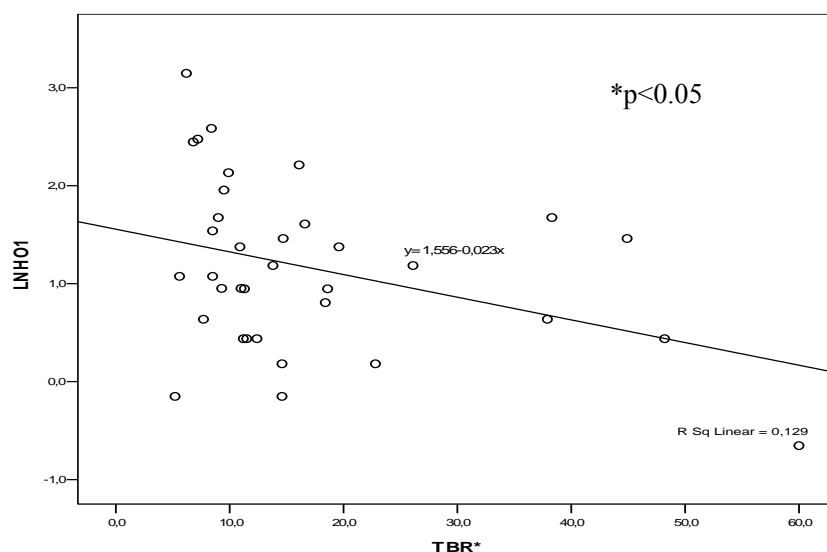
изследването на взаимовръзката на НО-1 със серумните нива на останалите елементи от хемоксигеназната система, включваща билирубин, феритин и желязо, както и BNP като маркер за неврохомонална активация при ХСН.

Установява се значима негативна корелация със стойностите на серумния общ BR (TBR) (Табл. 11, Фиг.9) при липса на зависимост между НО-1 и останалите елементи на НО-1-системата - серумния феритин и желязо. Липсва корелационна зависимост между плазмените нива на НО-1 и стойностите на BNP.

Табл. 11 Корелационни зависимости между НО-1 и изследваните характеристики

НО-1	ПМ	ФК	TBR	ТСО	ТДО	ТСР	ТДР
R*	-0.26	-0.27	-0.37	0.62	0.64	0.48	0.52
P	0.036	0.032	0.024	0.002	0.002	0.002	0.001

*R корелационен коефициент - Spearman корелация

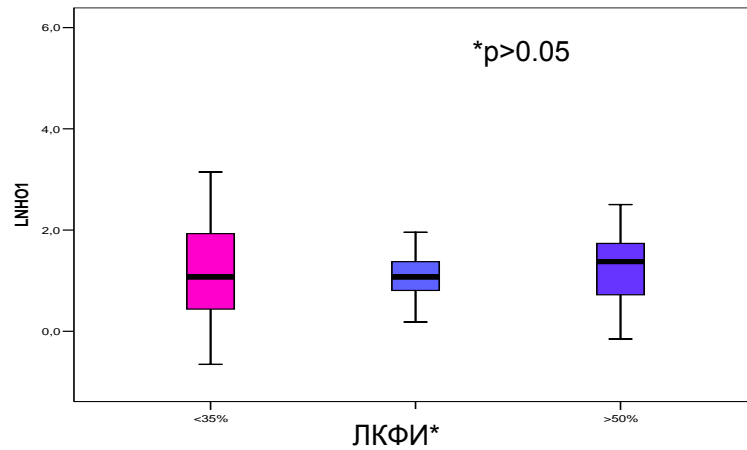


Фиг. 9 Връзка между НО-1 и стойностите на серумния билирубин

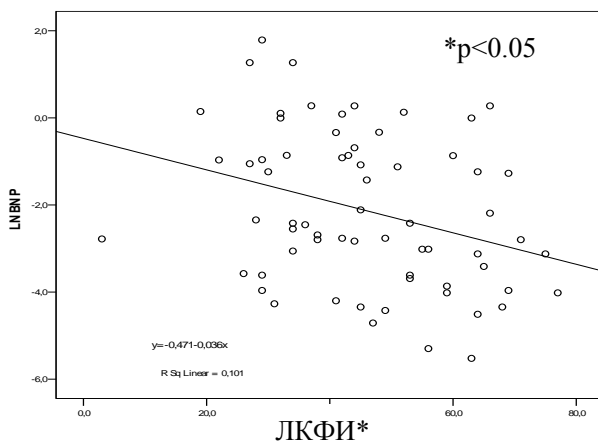
3.3.4 Връзка на НО-1 с инструменталните параметри при ХСН

Липсват данни за линейно-регресионна зависимост на НО-1 със степента на систолна ЛК дисфункция, което е в съответствие с установената слаба негативна корелация между НО-1 и BNP (Фиг. 10). За валидизация на резултата в тази насока, изследвахме връзката на BNP с ЛКФИ, показваща силна зависимост между двата показателя (Фиг. 11) и изключваща евентуален

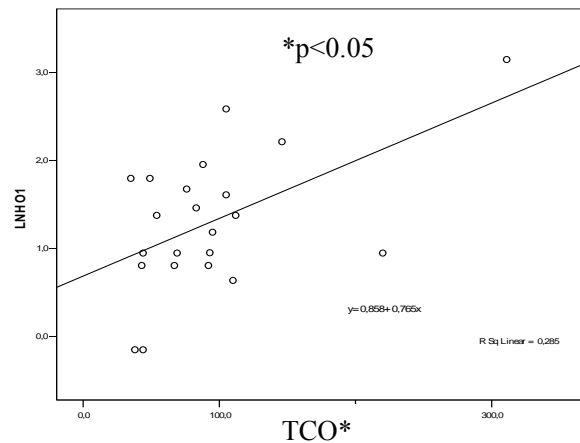
проблем с BNP-анализа, съответно липсата на корелация между НО-1 и BNP. Отбелязва се статистически значим прогностичен ефект на показателите, определящи степента на ЛК дилатация, ЛК размери и обеми върху плазмената НО-1 (Табл. 11, 12, Фиг. 12 и 13).



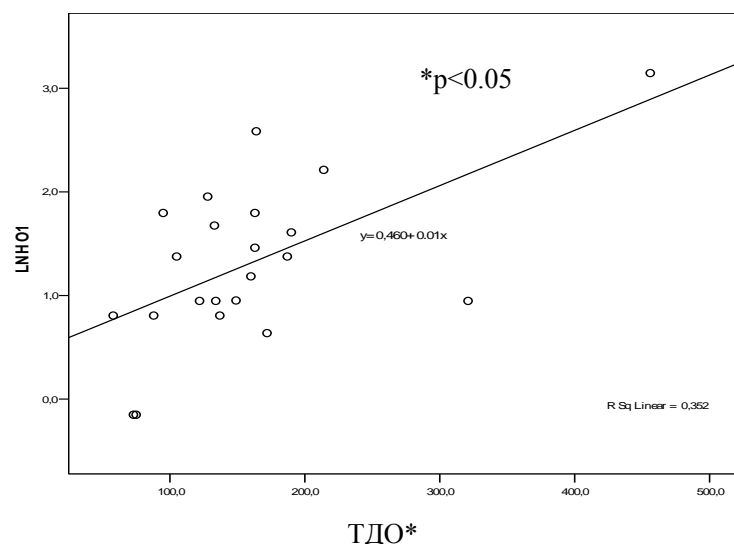
Фиг. 10 Плазмени нива на НО-1 в зависимост от степента на систолна дисфункция при пациенти с ХСН



Фиг. 11 Връзка между BNP и ЛКФИ:
Линейно-регресионен анализ



Фиг. 12 НО-1 като функция на телесистолния обем



Фиг. 13 *НО-1 като функция на телесдиастолния обем*

Провеждането на многофакторния линейно-регресионен анализ определи ТДО и ПМ като прогностични показатели с независим от останалите изследвани и включени в анализа фактори ефект върху плазмените нива на НО-1 (Табл. 12)

Табл. 12 *Многофакторен линейно-регресионен модел*

Характеристика	R ²	F	B	P
Хронично ПМ	0.916	8.179	-1.985	0.04
Функционален клас			1.38	NS
Общ BR			0.046	NS
ТДО			0.006	0.04

Характеристиката на физиологична индукция на НО-1 при ХСН, като общ краен патофизиологичен механизъм на всички сърдечно-съдови болести не е изследван и известен до момента. Въпреки вътреклетъчната локализация на ензима, включването му в патологичните процеси при пациенти с ХСН намира израз в установените различия в плазмените нива между случаи и контроли. Счита се че, високата генна експресия на ензима води до и/или е израз на самоограничителен, патологичен процес.

Резултатите разкриват, че ефектът на системната хемокисгеназна протекция при пациенти с ХСН се осъществява само от един от трите елемента, продукти от експресията на НО-1. Наличието на значима негативна линейна зависимост със стойностите на серумния билирубин доказва водещата роля на този елемент от НО-1 системата при пациенти с ХСН.

Ангажирането основно на този компонент на системата е вероятно следствие от включването предимно на антиоксидантния потенциал на HO-1. В потвърждение на описания начин на действие на HO-1 е липсата на зависимост между стойностите на HO-1 и стойностите на серумния феритин, хемоглобин и желязо, както и липсата на значима зависимост със стойностите на пулмоналното налягане, таргетна точка за действието на въглеродния окис, другият също важен продукт от действието на HO-1.

Възможните обяснения за наблюдаваната от нас негативна корелационна зависимост между HO-1 и билирубина са насочени в две направления:

1. При пациенти с ХСН експресията на HO-1 е компенсаторно повишена, предвид съществуващите до момента данни за повишена експресия при патологични състояния. Ниските плазмени нива на ензима са резултат от изчерпване в интензивните патологични процеси на ХСН, свидетелство за което е силната зависимост между HO-1 и ЛК размери и обеми, съответно симптоми на ХСН, изразено като сигнификантна разлика между нивата на HO-1 в различните категории на ФК, както и при сравнение със здрави контроли.

2. Второто възможно обяснение включва генетично заложен дефицитна експресия на HO-1 при пациенти с ХСН, което е малко вероятно в конкретния случай, тъй като би съответствало на ниска биологична активност на ензима с ниски стойности на билирубина, при липса на описаната от нас негативна корелационна зависимост между HO-1 и BR.

Стойностите на HO-1 са в значима позитивна връзка с ЛК размери, отнасящо се както до телесистолните и теледиастолни диаметри, така и до ЛК обеми, маркирайки степента на кардиодилатация. Наличието на позитивна корелационна зависимост между размерите на ЛК и HO-1 доказва допълнително тезата за изчерпване на ензима в патологичните процеси при ХСН.

В заключение, плазмените HO-1 нива са понижени при пациенти с ХСН. Плазмената HO-1 корелира независимо със степента на ЛК дилатация, посредством наблюдаваната силна и независима линейно-регресионна зависимост с ТДО. Ефектът на HO-1 при пациенти с ХСН е независим от промените в неврехормоналната активация и действа по различен механизъм. Необходими са допълнителни изследвания върху конкретните механизми на нарушената системна регулация на HO-1 при пациенти с ХСН.

4. МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА-9 ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

В редица експериментални проучвания при животни се доказва, че интерстициалните MMP се повишават в хода на развитие на ХСН, при липса на достатъчно доказателства от клинични проучвания върху пациенти с ХСН. Анализът на MMP-9 е осъществен върху медианните стойности с логаритмична трансформация на факторите без нормално разпределение на стойностите, включително и на зависимата променлива MMP-9. Показателите САН, ДАН, ТСО, ТДО, ТСР, ТДР са изследвани като количествени променливи в линейно-регресионния анализ. Всички останали показатели са въведени като категорийни фактори.

4.1 Сравнителен анализ по групи

Групата на пациенти с ХСН и контролната група се различават статистически значимо по стойностите на хемоглобина, общия холестерол, кръвната захар, креатинина и серумните нива на натрий. Статистически сигнификантна разлика между групите се регистрира още за измерените нива на BNP и MMP-9. Медианната стойност на случаите (1.7 диапазон 0.5-7.3) е сигнификантно по-висока, в сравнение с установената медианна MMP-9 стойност на контролната група (1.2 диапазон 0.6-2.9) при високо ниво на статистическа значимост ($p=0.01$) (Табл. 13).

4.2 Връзка на MMP-9 с инструменталните и клинични параметри при ХСН

Еднофакторният линейно-регресионен анализ показва сигнификантна линейна зависимост между зависимата променлива MMP-9 и наличието на данни за ПМ. Стойностите на систоличното артериално налягане, ЛКФИ и дебелината на ЛК миокард, измерена като ЛКХ скор имат определящо значение върху периферните нива на MMP-9 (Табл. 14, 15).

Табл. 13 Сравнителен анализ по показатели между пациенти с ХСН и здрави контроли

Показател	Пациенти $n=53$ Здрави контроли $n=24$ P^*		
BNP (pg/ml)	650 (401-5974)	57 (35-118)	<0.05
MMP-9 (ng/ml)	1.7 (0.5-7.3)	1.2 (0.6-2.9)	<0.01
TSCN (mmol/l)	4.6 (0.7)	5.3 (0.6)	<0.05
Кръвна захар на гладно (mmol/l)	6.4 (2.3)	5.4 (0.8)	<0.05
Хемоглобин (g/l)	126.5 (19.7)	144 (19.4)	<0.05
Общ билирубин ($\mu\text{mol/l}$)	17.2 (13.5)	16.2 (9.0)	NS
Креатинин ($\mu\text{mol/l}$)	126.5 (45.7)	97.7 (35.4)	<0.05
Натрий (mmol/l)	140 (3.7)	144 (3)	<0.05
Левкоцити ($\cdot 10^9/l$)	7.8 (2.1)	7.0 (1.6)	NS
СРК (U/l)	93.9 (65.2)	71.1 (27.8)	NS

Стойностите са представени като средна величина със SD, медиана с IQR, в зависимост от вида на данните; * Mann-Whitney U -test

Не се установяват значими корелационни зависимости с етиологията на ХСН. (Табл. 14) Изследваните лабораторни показатели са с несигнификантен прогностичен ефект по отношение на стойностите на MMP-9. (Табл. 15)

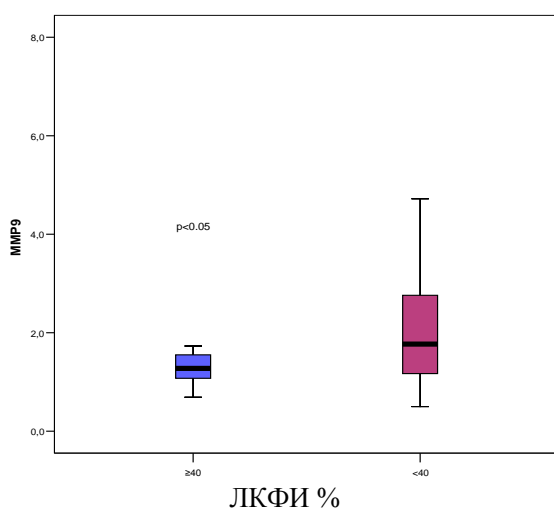
Табл. 14 Еднофакторен линейно-регресионен анализ

Показатели	R ²	F	B	P
Възраст >65 години	0.00	0.02	0.02	NS
Жени	0.13	0.02	0.15	NS
<i>Придружаващи заболявания и РФ</i>				
Артериална хипертония	0.01	0.28	-0.11	NS
Захарен диабет	0.06	3.61	0.13	0.06
ХОББ	0.06	3.58	-0.36	0.06
ПСБ	0.02	0.96	0.22	NS
Тютюнопушене	0.00	0.04	-0.04	NS
Ишемична етиология на СН	0.02	1.18	0.16	NS
МИ	0.02	0.59	0.12	NS
<i>Клинични белези</i>				
Предсърдно мъждене (хронично)	0.07	4.35	-0.30	0.042
САН (mmHg)/	0.07	4.18	0.007	0.046
ДАН (mmHg)	0.01	0.37	0.004	NS
Белодробен застой	0.01	0.30	0.08	NS
Периферен застой	0.00	0.00	0.01	NS
Функционален клас (II спрямо III-IV)	0.00	0.13	-0.06	NS
<i>Инструментални данни</i>				
Рентгенологични данни за белодробен застой	0.00	0.20	0.07	NS
<i>Ехокардиография</i>				
ТДО (ml)/	0.00	0.10	-0.07	NS
ТСО (ml)	0.08	2.15	-0.33	NS
ЛКФИ <40%	0.12	8.55	-0.43	0.005
ЛКХ скор	0.09	5.21	0.09	0.027
Максимално налягане в а. pulmonalis	0.00	0.43	0.00	NS

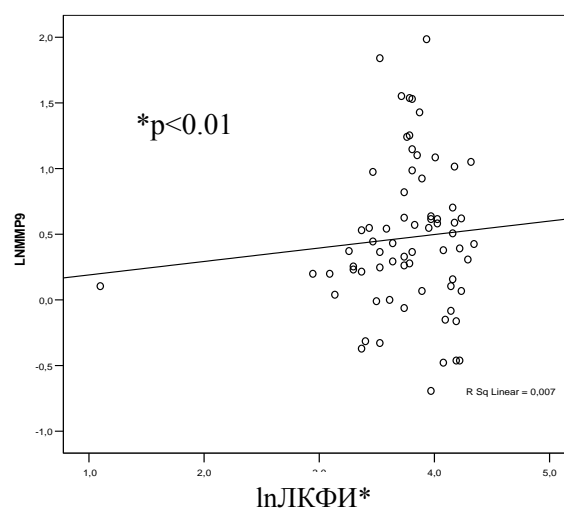
Табл. 15 Еднофакторен линейно-регресионен анализ (лабораторни показатели)

Показатели	R ²	F	B	P
Хемоглобин (g/l)	0.003	0.16	0.002	NS
Хематокрит	0.005	0.28	0.69	NS
Левкоцити (*10 ⁹ /l)	0.020	1.04	0.04	NS
Креатинин (μmol/l)	0.028	1.49	-0.20	NS
Натрий (mEq/L)	0.029	1.53	0.03	NS
Калий(mEq/L)	0.006	0.31	0.09	NS
СРК (U/l)	0.061	2.71	-0.002	NS
BNP pg/ml	0.016	0.81	-0.10	NS

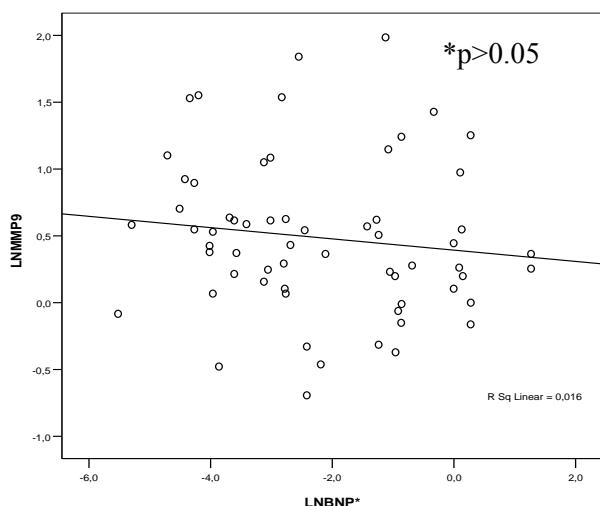
Липсва сигнификантна връзка между стойностите на MMP-9 и BNP при наличие на силна зависимост между BNP и стойностите на ЛКФИ от една страна и MMP-9 и ЛКФИ от друга (Фиг. 14, 15, 16, 17).



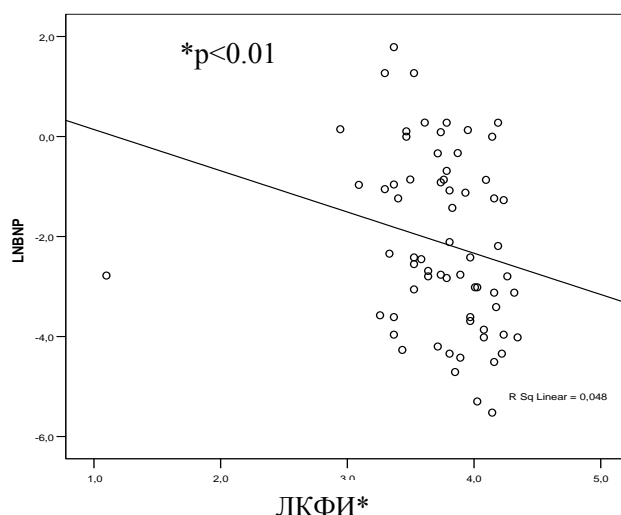
Фиг. 14 Стойности на MMP-9 в зависимост от ЛКФИ



Фиг. 15 MMP-9 като функция от ЛКФИ (lnLKФИ)



**Фиг. 16. MMP-9 като функция от BNP
ln(BNP)**



**Фиг. 17. lnBNP като функция от
lnЛКФИ**

При пациенти с ХСН и придружаващи ЗД и хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) нивата на MMP-9 са сигнификантно зависими от коморбидността с тези заболявания (Табл.16).

Табл. 16 Корелационни зависимости между MMP-9 и изследваните характеристики

MMP-9	ЗД	ХОББ	Исхемична етиология	САН	ЛКФ И	ЛКХ скор	Левко цити	СРК	BNP
R*	0.25	-0.24	0.15	0.26	-0.37	0.42	0.14	-0.25	-0.13
P	0.03	0.03	NS	0.02	0.003	0.001	NS	0.054	NS

*R корелационен коефициент - Spearman корелация; ЛКХ скор = дебелина на задна стена на ЛК+дебелина на септум/2

В многофакторния линейно-регресионен анализ за определяне на детерминантите на MMP-9 са включени всички фактори с ниво на статистическа значимост $p < 0.10$. Многофакторният анализ установява независим ефект за ПМ, САН, ЛКФИ и данни за придружаваща ХОББ (Табл. 17).

Табл. 17 Многофакторен линейно-регресионен анализ

Характеристика	R ²	F	B	P
Предсърдно мъждене	0.507	7.71	-0.345	0.008
САН			0.011	0.001
ЛКФИ			-0.43	0.002
ЛКХ скор			0.011	NS
Захарен диабет			0.136	NS
ХОББ			-0.557	0.002

В заключение, пациентите с ХСН са с по-високи стойности на MMP-9, в сравнение със здрави контроли, следствие вероятно от участието на ензима в специфичен и персистиращ за ХСН процес на екстрацелуларно ремоделиране. Стойностите на MMP-9 при ХСН са значително по-ниски, в сравнение с измерените в други проучвания плазмени концентрации на ензима при пациенти с остър коронарен синдром, например. Наблюдаваните промени са независими от пола и възрастта. MMP-9 е в тясна зависимост с ЛК функция и дебелината на ЛК стена. Стойностите на MMP-9 са повишени при пациенти с ХСН, независимо от неврохормоналната активация при липса на сигнификантна зависимост между BNP и ензима. Независими предиктори на повишените MMP-9 нива са САН, ПМ, ЛКФИ, както и данни за придружаваща ХОББ.

5. ПРОГНОЗА НА СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

5.1 Повторни хоспитализации по повод на декомпенсирана ХСН

Прогнозата на ХСН се определя от сложното взаимодействие на неврохормонални, механични и полиорганни патологични промени, възникващи в хода и прогресията на ХСН. По данни от различни автори относителният дял на пациентите с ХСН, нуждаещи се от повторна хоспитализация, в рамките на шест месеца след изписване от болница е приблизително между 30 и 40%.

Честотен анализ по характеристики и изследвани групи

Медианната преживяемост на проследените от нас пациенти е 8 месеца (диапазон 0 - 24 м). Общият брой пациенти с регистрирана хоспитализация до края на проследяването е 86 (37.7%), като най-висока е честотата до 6 месец от дехоспитализацията 28.9 % (Табл. 18).

Табл. 18 Разпределение на пациентите с рехоспитализация в зависимост от времето на проследяване в месеци

Време на проследяване (месеци)	Повторни хоспитализации	
	Брой	%
1	35	15.4
6	31	13.5
12-24	20	8.7
Общо	86	37.7

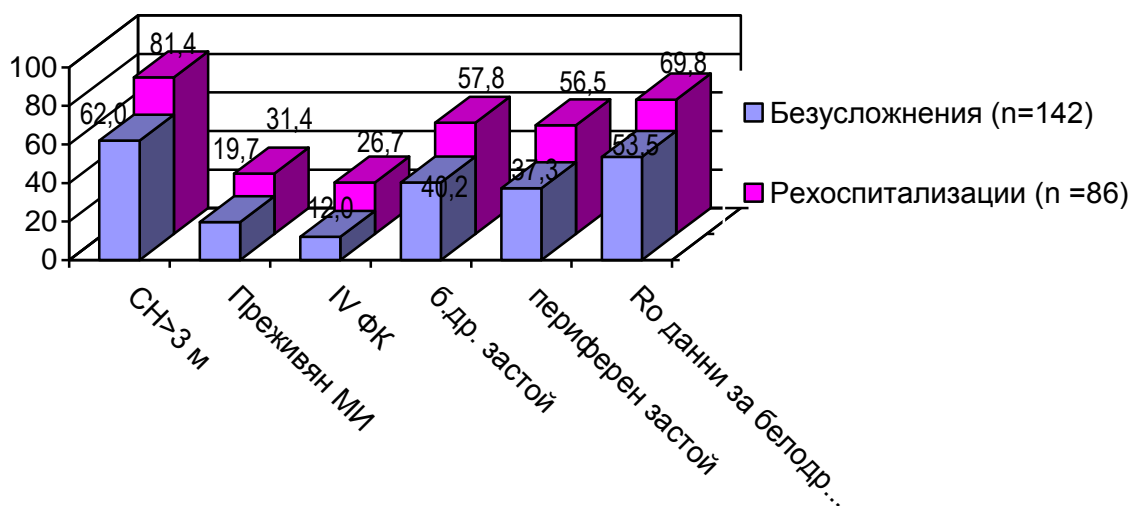
Продължителността на периода без регистрация на рехоспитализация е несигнификантно по-дълъг при жени (14.2 месеца), в сравнение с мъже (11.1 месеца). Стойностите на риска от рехоспитализация (RR 0.89, 95% ДИ 0.5-1.6) и смъртност (RR 0.40, 95% ДИ 0.2-1.0) са несигнификантно по-ниски при жени и по-високи при пациенти от по-високите възрастови групи, като за смъртността е по възраст резултатът статистически сигнификантен.

Прогностични фактори за рехоспитализация

Сравнителният анализ по категории на изследваните сигнификантно различаващи се фактори, в зависимост от статуса при проследяване са представени на Фиг. 18.

Пациентите с регистрирана рехоспитализация в хода на проследяването се различават сигнификантно от пациентите без усложнение по факторите *ФК*, *средно САН* (135.5 ± 26.7 спрямо 127.4 ± 22.8 mmHg, $p=0.042$), *периферен застои*, *рентгенологични данни за белодробен застои*, *преживян МИ*, *продължителност на ХСН*.

Липсват сигнификантни разлики в средните стойности на изследваните лабораторни показатели между групата с регистрирана повторна хоспитализация и групата без регистрирано усложнение с изключение на установената разлика в средната стойност на BNP (227.7 , спрямо 911.0 pg/ml, $p=0.001$).



Фиг. 18 Разпределение по прогностични фактори, в зависимост от статус при проследяване

Еднофакторният регресионен анализ отчита сигнификантен ефект върху риска от рехоспитализация за статистически значимо различаващите се в честотния анализ фактори (Табл. 19, 20). Ефектът на измереното пулмонално налягане би могъл да се дължи на висока коморбидност от белодробни заболявания. Тази възможност е малко вероятна, обаче предвид ниския относителен дял на пациенти, съобщили за ХОББ (28.4 %, n=64). Освен това липсват данни за различия в честотата на това заболяване между групите с и без рехоспитализацията (29.1%, спрямо 27.5%, съответно $p > 0.05$). Подобна е честотата на ХОББ и при сравнителен анализ на групите с и без регистрация на летално събитие: 30%, спрямо 27.4%, съответно ($p > 0.05$). Стойностите на хемоглобина (риск 0.98, 95% ДИ 0.96-0.99, $p = 0.014$) и биомаркера BNP (риск 2.49, 95% ДИ 1.7-5.3, $p = 0.018$) показват сигнификантен ефект в определянето на риска от рехоспитализация.

Табл. 19 Стойности на риска от рехоспитализация за изследваните показатели: еднофакторен регресионен анализ на Cox

Показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	β	SE	HR ¹	95% ДИ ²	P
Възраст > 65 години	2.1	770.4	0.33	0.2	1.4	0.8-2.2	NS
Жени	2.1	770.4	-0.32	0.2	0.7	0.4-1.1	NS
Артериална хипертония	1.0	771.4	0.32	0.3	1.4	0.7-2.5	NS
Захарен диабет	0.0	772.5	0.05	0.2	1.0	0.6-1.8	NS
ИТМ>25 kg/cm ²	0.9	569.8	-0.25	0.3	0.7	0.4-1.3	NS
Дислипидемия	3.1	736.1	0.43	0.3	0.7	0.3-1.5	NS
Продължителност >3 м на СН	2.7	769.6	0.46	0.2	1.6	0.9-2.7	NS
Исхемична етиология на СН	0.1	770.0	0.09	0.2	1.1	0.7-1.7	NS
Преживян МИ	8.0	765.5	0.66	0.3	1.93	1.2-3.0	0.005
Клинични белези							
Тахикардия	0.0	777.5	-0.07	0.3	1.01	0.5-1.9	NS
Предърдно мъждене	0.0	772.6	0.03	0.2	1.03	0.6-1.6	NS
САН (mmHg) /	2.5	366.8	-0.01	0.00	0.99	0.9-1.0	NS
ДАН (mmHg)	2.8	365.8	-0.02	0.01	0.97	0.9-1.0	0.070
Функционален клас							
III	9.2	764.7	0.09	0.2	1.10	0.6-1.8	NS
IV			0.79	0.3	2.21	1.2-4.0	0.010
Белодробен застой	7.1	361.4	0.79	0.3	2.21	1.2-4.0	0.002
Периферни отоци	6.5	371.6	0.08	0.3	2.1	1.1-3.9	0.012
<i>Терапия при приемането</i>							
АСЕ/АРВ	0.2	761.1	-0.09	0.2	0.90	0.5-1.4	NS
β -блокер	2.55	758.7	0.35	0.2	1.42	0.9-2.1	NS
<i>Терапия при изписването</i>							
АСЕ/АРВ	4.50	756.6	0.49	0.2	1.63	1.0-2.5	0.035
β -блокер	5.1	755.8	0.55	0.2	1.73	0.1-2.8	0.025

¹ риск, ² доверителен интервал

Табл 20 Стойности на риска от рехоспитализация за изследваните инструментални показатели: еднофакторен регресионен анализ на Cox

Показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	B	SE	HR	95% ДИ	P
Рентгенологични данни за белодробен застой	4.6	767.8	0.50	0.2	1.65	1.0-2.6	0.034
Ехокардиография							
ТСО (ml) /	1.02	387.7	0.003	0.003	1.003	0.99-1.00	NS
ТДО (ml)	0.21	388.5	0.001	0.002	1.001	0.99-1.00	NS
ТСР (mm)/	1.71	385.3	0.013	0.013	1.018	0.99-1.04	NS
ТДР (mm)	0.03	386.9	0.002	0.002	1.002	0.97-1.03	NS
ЛКФИ <40%	1.0	771.6	0.2	0.2	1.26	0.8-1.9	NS
Максимално налягане в а. pulmonalis (mmHg)	0.54	512.3	0.009	0.009	1.007	1.03-1.08	0.000

Комплексният характер на действието на отделните прогностични фактори с множество ефекти на замъгляване между тях намира израз в резултатите от многофакторния регресионен анализ, където сигнификантността на редица фактори от еднофакторния регресионен анализ изчезва.

Многофакторният регресионен анализ показва сигнификантно действие за инструменталните данни за белодробен застой (модел 1, Табл. 21) и преживян МИ (модел 2 Табл. 22) върху риска от рехоспитализация за клиничните и инструментални показатели, след стандартизация също по пол и възраст.

Табл. 21 Стойности на риска от повторна хоспитализация за изследваните клинични показатели: многофакторен регресионен анализ на Cox (*модел 1)

Показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	B	SE	HR	95% ДИ	P
Преживян МИ	36.9	339.4	0.82	0.3	2.27	1.1-4.6	0.022
Клинични белези							
Предърдно мъждене			-0.11	0.3	0.89	0.5-1.7	NS
ДАН (mmHg)			-0.16	0.01	0.99	0.9-1.00	NS
Функционален клас							
III			-0.79	0.4	0.92	0.4-2.1	NS
IV			0.96	0.5	2.61	0.9-7.6	0.078
Белодробен застой			0.19	0.4	1.21	0.5-9.2	NS
Периферни отоци			0.24	0.4	1.27	0.5-2.8	NS

*клинични показатели след стандартизация по пол и възраст

Табл. 22 Многофакторен регресионен модел 2: инструментални показатели, стандартизирани по пол и възраст

Инструментални показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	B	SE	HR	95%ДИ	P
Рентгенологични данни за белодробен застой	19.9	484.6	0.58	0.2	1.79	1.0-3.2	0.046
<i>Ехокардиография</i>							
ЛКФИ <40%			0.25	0.3	1.26	0.7-2.3	NS
Максимално налягане в а. pulmonalis (mmHg)			0.00	0.01	1.00	0.9-1.02	NS

Включването в модела (модел 3, Табл 23) на всички изследвани показатели (клинични и инструментални) разкрива водещата роля на ФК в определянето на риска от рехоспитализация за изследваната група пациенти.

Табл. 23 Многофакторен регресионен модел 3: клинични и инструментални показатели*

Показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	B	SE	HR	95% ДИ	P
Преживявн МИ	39.8	95.7	0.55	0.56	1.74	0.57-5.30	NS
Клинични белези							
Предсърдно мъждене			-0.03	0.59	0.96	0.3-3.0	NS
Функционален клас			0.81	0.41	2.25	1.0-5.1	0.050
Белодробен застой			0.89	0.92	2.49	0.4-15.1	NS
Периферен застой			1.79	0.91	6.02	0.9-36.3	0.050
Инструментални изследвания							
Рентгенологични данни за белодробен застой			0.69	0.74	1.99	0.4-8.6	NS
Ехокардиография							
ЛКФИ <40%			0.09	0.57	1.10	0.3-3.3	NS

*стандартизирани също по пол и възраст

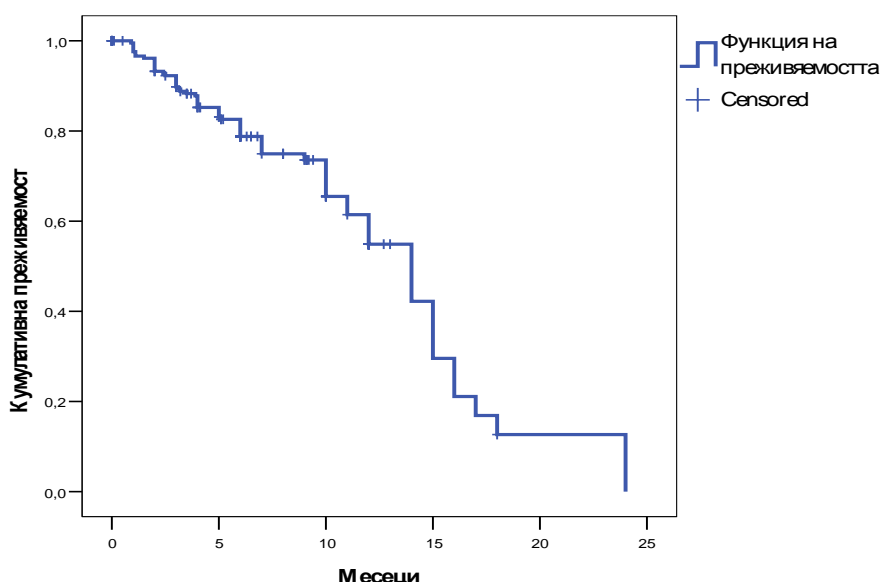
Обобщените резултати от многофакторният регресионен анализ определят водеща и независима от действието на други фактори, включени в анализа, роля на ФК по отношение на риска от рехоспитализация, по повод на декомпенсирана ХСН.

5.2 Смъртност при пациенти с ХСН

Смъртността в края на периода на проследяване е 26.3% (n=60). Най-висока е смъртността в първите 6 месеца след дехоспитализацията. Броят на починали пациенти до 6 м е 38 (16.6%) (Табл 24, Фиг. 19).

Табл 24 Разпределение на пациентите с регистрирано летално събитие в зависимост от времето на проследяване в месеци

Време на проследяване (месеци)	Починали пациенти	
	Брой	%
0-6	22	9.6
6-12	16	7.2
12-24	22	9.6
Общо	60	26.3



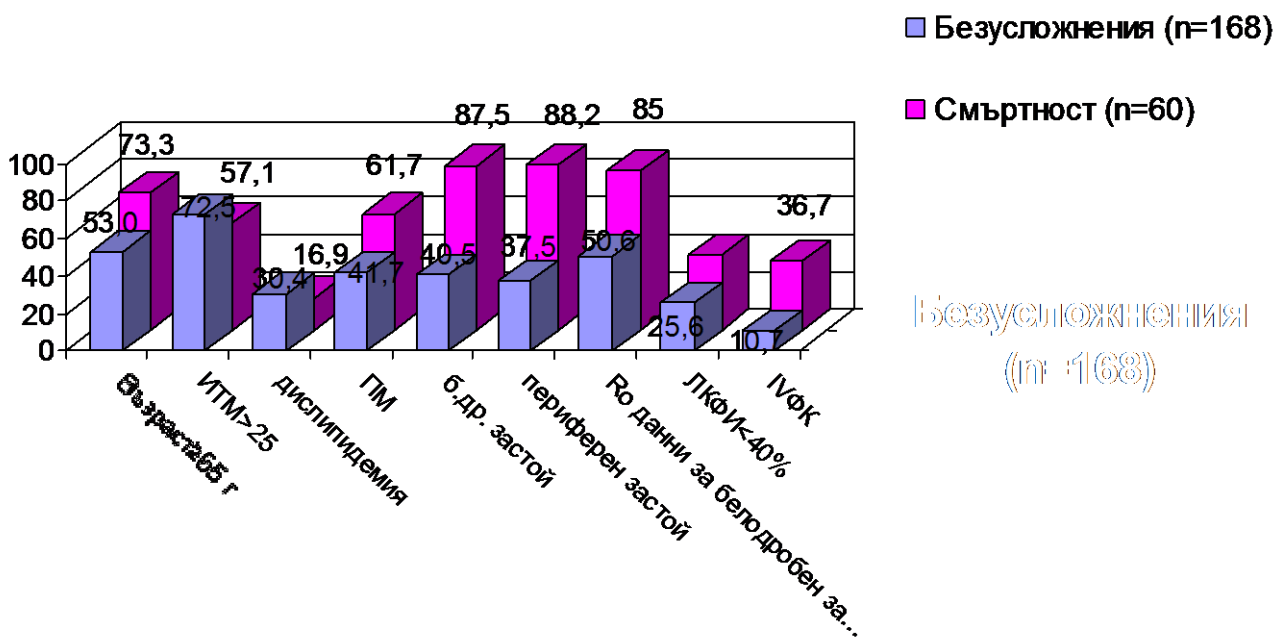
Фиг. 19 Функция на преживяемостта при пациенти с ХСН

Общият брой на усложнения (рехоспитализации и летални събития) е висок и достига до 64% (146) от всички изследвани пациенти.

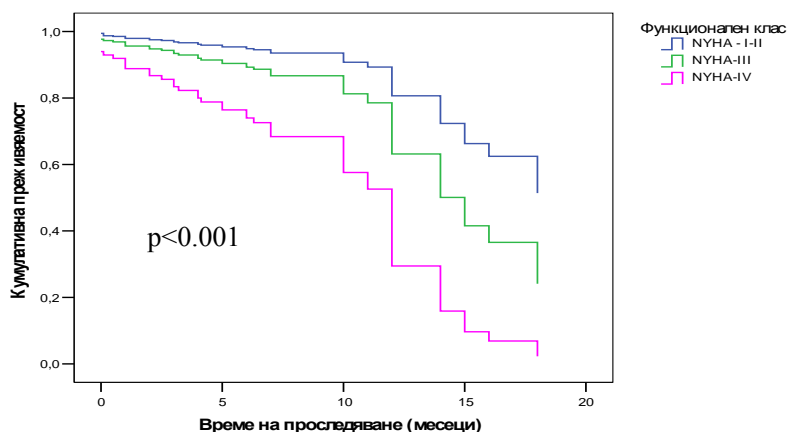
Разпределението по категориите на значимо различаващите се фактори в зависимост от регистрацията на летално събитие е представено във Фиг. 20

Пациентите от по-високите възрастови групи, както беше отбелязано са със значимо по-висок риск за развитие на летален изход в хода на проследяването.

Пациентите с регистриран летален изход са с по-висока честота на *предсърдно мъждене*, висок *ФК* (Фиг. 20, 21), *ниско артериално налягане (mmHg)* [САН (135.4 ± 22.7 спрямо 113.5 ± 35.9) и ДАН ($83.9 \pm 16.0 \pm 73.1 \pm 10.3$)], *клинични данни за белодробен и периферен застои*.

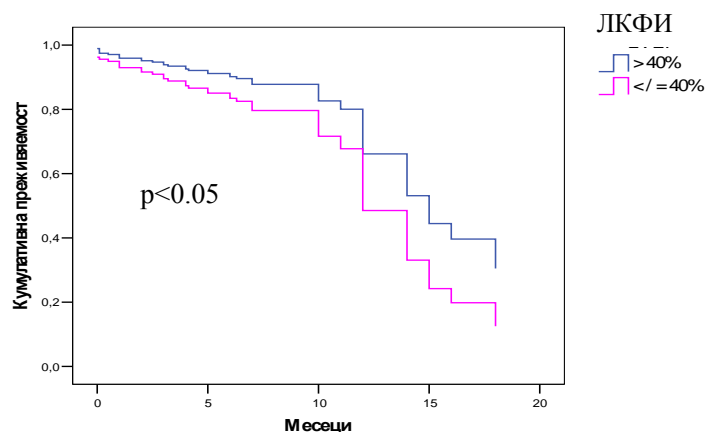


Фиг. 20 Разпределение по прогностични фактори в зависимост от статус при проследяване



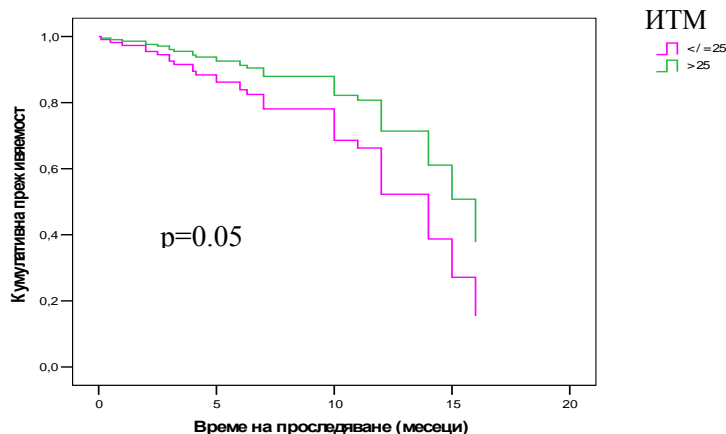
Фиг. 21 Кумулативна преживяемост в зависимост от ФК

Инструменталната характеристика разкрива по-висока честота на ЛКФИ < 40% (Фиг. 22), рентгенологични данни за белодробен застои и по-високо максимално налягане в а. pulmonalis в групата с регистрирано летално събитие (42.2 ± 12.7 , спрямо 54.2 ± 15.7 mmHg).



Фиг. 22 Кумулативна преживяемост в зависимост от лявокамерната функция

Пациентите с регистриран летален изход са също така и със сигнификантно по-ниски серумни нива на липидните показатели, ТСН [4.3 (1.4), спрямо, 5.1 (1.2) $p=0.000$] и ТР [1.2 (0.6), спрямо, 1.8 (1.1) $p=0.000$], по-нисък ИТМ (Фиг. 21), както и по-високи ВНР стойности (1388.6, спрямо 198.8pg/ml, $p=0.005$).



Фиг. 23 Кумулативна преживяемост в зависимост от стойностите на показателя ИТМ

Статистически значимо различаващите се показатели между групата без усложнения и групата на пациентите с фатално събитие са и статистически значими предиктори на смъртността в еднофакторния регресионен анализ на Cox (Табл. 25, 26 и 27).

Табл. 25 Стойности на риска от смъртност за изследваните показатели: еднофакторен регресионен анализ на Cox

Показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	β	SE	HR	95% ДИ	P
Възраст > 65 години	5.1	537.5	0.65	0.3	1.91	1.1-3.4	0.026
Жени	3.3	539.6	-0.47	0.2	0.63	0.4-1.0	NS
АХ	0.7	542.1	-0.26	0.3	0.76	0.4-1.4	NS
Захарен диабет	0.0	542.7	-0.08	0.4	0.92	0.4-1.7	NS
ИТМ>25 kg/cm ²	3.7	293.2	-0.65	0.3	0.52	0.2-1.0	0.052
Дислипидемия	0.6	529.8	-0.27	0.3	0.75	0.3-1.5	NS
Продължителност >3 м на СН	1.6	541.1	1.63	0.4	1.51	0.7-2.8	NS
Исхемична етиология на СН	0.3	540.6	0.15	0.2	1.16	0.6-1.9	NS
Преживян МИ	1.86	541.1	0.39	0.3	1.49	0.8-2.6	NS
Клинични белези							
Тахикардия	0.0	542.8	0.01	0.3	1.01	0.5-1.9	NS
ПМ	4.6	538.1	0.57	0.27	1.77	1.1-2.9	0.033
САН (mmHg) /	12.7	130.2	-0.03	0.01	0.97	0.96-0.98	0.000
ДАН (mmHg)	7.8	130.0	-0.07	0.02	0.94	0.90-0.97	0.001
Функционален клас							
III	23.4	522.8	0.76	0.42	2.14	0.9-4.8	0.070
IV			1.74	0.44	5.69	2.4-13.4	0.000
Белодробен застой	15.7	124.1	2.40	0.75	11.04	2.5-48.7	0.002
Периферни отоци	7.1	128.8	2.60	0.75	12.59	3.1-59.8	0.001
<i>Терапия при приемането</i>							
АСЕ/АРВ	1.6	519.3	-0.37	0.3	0.68	0.3-1.2	NS
β -блоккер	0.1	761.1	-0.08	0.2	0.91	0.5-1.5	NS
<i>Терапия при изписването</i>							
АСЕ/АРВ	0.04	520.9	0.05	0.2	1.0	0.6-1.7	NS
β -блоккер	0.81	520.1	-0.24	0.2	0.7	0.4-1.3	NS

Табл. 26 Стойности на риска от смъртност за изследваните инструментални показатели: еднофакторен регресионен анализ на Cox

Показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	β	SE	HR	95% ДИ	P
Рентгенологични данни за белодробен застой	16.5	523.9	1.4	0.3	3.91	1.92-7.95	0.000
Ехокардиография							
ТСО (ml) /	1.0	250.6	0.003	0.003	1.00	0.99-1.00	NS
ТДО (ml)	0.2	251.4	0.001	0.002	1.00	0.99-1.00	NS
ТСР (mm)/	4.3	248.0	0.020	0.020	1.03	1.00-1.06	0.040
ТДР (mm)	0.1	251.9	-0.005	0.09	0.99	0.96-1.03	NS
ЛКФИ <40%	4.6	538.6	0.5	0.2	1.75	1.0-2.9	0.034
Максимално налягане в а. pulmonalis (mmHg)	18.3	269.5	0.05	0.012	1.06	1.03-1.08	0.000

Табл. 27 Стойности на риска от възникване на летално събитие за изследваните лабораторни показатели: еднофакторен регресионен анализ на Cox

Показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	β	SE	HR	95% ДИ	P
<i>Липиден статус</i>							
ТССН (mmol/l)	5.1	415.1	-0.270	0.120	0.76	0.60-0.96	0.024
LDLC (mmol/l)	0.1	393.7	-0.046	0.154	0.95	0.70-1.29	NS
HDLC (mmol/l)	0.8	369.4	-0.332	0.373	0.71	0.34-1.49	NS
TR (mmol/l)	4.0	382.4	-0.451	0.225	0.64	0.41-0.99	0.045
Кръвна захар (mmol/l)	1.3	510.9	0.047	0.041	1.05	0.96-1.05	NS
BNP (pg/ml)	13.5	132.8	1.58	4.7	4.88	1.9-12.3	0.001

Стандартизацията по пол и възраст на клиничните показатели (модел 1) установява независимо действие върху риска от летално събитие за ФК и ДАН (Табл. 28).

Табл. 28 Стойности на риска от летално събитие за изследваните клинични показатели: многофакторен регресионен анализ на Cox (модел 1*)

Показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	β	SE	HR	95% ДИ	P
Преживявн МИ	65.8	95.6	0.21	0.6	1.2	0.3-4.0	NS
Клинични белези							
ПМ			-0.00	0.5	0.9	0.3-3.1	NS
САН/			-0.01	0.01	0.9	0.9-1.0	NS
ДАН (mmHg)			-0.01	0.02	0.9	0.8-0.9	0.029
Функционален клас							
III			0.40	0.95	1.5	0.2-9.6	NS
IV			2.36	1.03	10.5	1.3-80.8	0.023
Белодробен застой			0.83	0.97	2.3	0.3-15.5	NS
Периферни отоци			1.52	0.91	4.6	0.7-27.8	NS

*клинични показатели след стандартизация по пол и възраст

С независим ефект от действието на пола и възрастта върху смъртността са също така инструменталните данни за белодобен застой и максималното пулмонално артериално налягане (модел 2, Табл. 29).

Табл. 29 Стойности на риска от летално събитие за изследваните инструментални показатели: многофакторен регресионен анализ на Cox (модел 2*)

Инструментални показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	β	SE	HR	95% ДИ	P
Рентгенологични данни за белодробен застой	43.3	240.6	1.6	0.5	4.9	1.6-15.0	0.005
Ехокардиография							
ЛКФИ <40%			0.36	0.4	1.43	0.6-3.1	NS
Максимално налягане в а. pulmonalis (mmHg)			0.03	0.01	1.03	1.0-1.1	0.040

*стандартизирани по пол и възраст

Включването в модела на всички демографски показатели, клинични белези и инструментални характеристики показва доминантен ефект за действието на ФК - Модел 3 (Табл.30).

Табл. 30 Стойности на риска от летално събитие за изследваните показатели: многофакторен регресионен анализ на Cox (модел 3*)

Показатели	χ^2 (Модел)	-2LL	B	SE	HR	95% ДИ	P
Преживявн МИ	41.8	36.1	0.41	1.09	1.50	0.1-12.9	NS
Клинични белези							
ДАН (mmHg)			-0.52	0.04	0.95	0.8-1.0	NS
Функционален клас			1.96	0.81	7.13	1.4-35.3	0.016
Белодробен застои			0.65	1.06	1.92	0.2-15.3	NS
Инструментални изследвания							
Рентгенологични данни за белодробен застои			1.94	1.4	7.00	0.3-127.5	NS
Ехокардиография							
ЛКФИ <40%			0.43	1.2	1.54	0.1-16.7	NS

*демографски, клинични, инструментални показатели;

Многофакторният регресионен анализ разкрива стабилен и независим от действието на останалите включени в модела клинични и инструментални фактори, ефект на ФК върху смъртността в хода на проследяването. Важно да се отбележи, че прогностичните фактори, определящи както риска от повторна хоспитализация, така и смъртността варират значително по данни от различните проучвания. Липсва както еднопосочност в действието им, така и в подбора и анализа на изследваните фактори. Предвид огромните вариации на резултатите в тази насока, някои автори (Aronson и сътр., Crumholz и сътр.) са се опитали обобщавайки резултатите в тази насока да създадат точкови системи (скор) за анализ на риска от рехоспитализация и смъртност, представляваща комбинация от различни нива на определени прогностични фактори. Приложението им, обаче е ограничено в клиничната практика, отчасти обусловено от необходимостта от време за изчисляване и приложение при конкретния пациент. Установените от нас прогностични ефекти за изследваните фактори отговарят на установената концепция за прогноза на ХСН. Отчетените вариации по сила и степен на независим ефект са част от особеностите на изследваните от нас пациенти и установени медицински практики в различните популации.

В заключение, честотата на усложнения с летални събития и рехоспитализации в хода на проследяването е висока. Възрастта е статистически

значим прогностичен фактор за възникване на летално събитие. Жените са с несигнификантно по-добра прогноза, в сравнение с мъжете. Стойностите на показателя ИТМ и дислипидемията определят значимо риска от смъртност в хода на проследяване. Функционалният клас определя риска от рехоспитализация и смъртност, независимо от действието останалите изследвани фактори за дефинирания период на проследяване и при изследваните от нас пациенти.

ИЗВОДИ

1. Ишемичната болест на сърцето е основен етиологичен фактор за развитие на ХСН при изследваните пациенти. Наблюдава се висок относителен дял на пациенти с ХСН във възрастта под 65 г, което е в контраст с характеристиката на известното до момента разпределение по възраст в страните от западна Европа и САЩ, но е в съответствие с наблюдаваното разпределение в централно и източноевропейските страни. Липсват сигнификантни различия по възраст в установената характеристика за честотата на ишемична етиология, изразена систолна дисфункция и предсърдно мъждене.
2. Честотата на ХСН при жени е висока. Пациентите от женски пол с ХСН се характеризират с по-висока възраст, по-висок относителен дял на запазена ЛКФИ и III -ти ФК по NYHA. Честотата на ишемична етиология, ЛК дилатация и систолна дисфункция са по-високи при мъже, в сравнение с жени. Водещи в етиологично отношение при жени са АХ, следвана от КБС.
3. Липсват статистически сигнификантни различия в честотното разпределение на основните групи медикаменти за лечение на ХСН по пол. Наблюдава се значително по-ниска честота на предписване на ACE/ARB, в сравнение с установената от други проучвания данни за този показател, както и по-ниска степен на медикация с β -блокери амбулаторно. Към настоящия момент липсват доказателства, подкрепящи наличието на актуален „Yentl” синдром.
4. Установяват се значими различия в разпределението на изследваните фактори в дефинираните BNP категории. Пациентите с ХСН и инструментални данни за *белодробен застои, хипотония и предсърдно мъждене* са с периситиращо високи BNP стойности при изписването.
5. Използването на резултатите от рентгенографията, ЕКГ и клиничния преглед при позитивни данни за белодробен застои, ПМ и артериална хипотония осигурява достъпна и лесно приложима стратификация на риска от усложнения, позволявайки минимизиране на използването на биомаркера в клиничната практика, с произтичащ от това положителен здравен и финансов ефект.
6. Плазмените NO-1 нива са понижени при пациенти с ХСН. Плазмената NO-1 корелира независимо със степента на ЛК дилатация, посредством наблюдаваната корелационна зависимост с ЛК размери. Ефектът на NO-1 при пациенти с ХСН е независим от промените в неврохормоналната активация и действа по различен механизъм. Необходими са допълнителни изследвания върху конкретните механизми на нарушената системна регулация на NO-1 при пациенти с ХСН.

7. Пациентите с ХСН са с по-високи стойности на MMP-9, в сравнение със здрави контроли, следствие вероятно от участието на ензима в специфичен и персистиращ за ХСН процес на екстрацелуларно ремоделиране. Стойностите на MMP-9 са значително по-ниски, в сравнение с установените от други автори концентрации на ензима в проучвания при пациенти с остър МИ.
8. Наблюдаваните промени са независими от пола и възрастта и се наблюдават, както при мъже, така и при жени с ХСН. MMP-9 е в тясна зависимост с лявокамерната функция и дебелина на лявокамерната стена. Сигнификантността на ефекта на дебелината на ЛК стена не е независим и изчезва след стандартизация по отношение на останалите фактори, включени в многофакторния линейно-регресионен анализ.
9. Металопротеиназа-9 се повишава при ХСН, независимо от етиологията. Въпреки съобщенията за връзка между MMP-9 и ремоделацията след МИ, резултатите показват липса на статистически значим ефект на исхемичната етиология, включително при данни за преживян МИ, върху плазмените нива на MMP-9.
10. Металопротеиназа-9 е повишена при пациенти с ХСН, независимо от неврохормоналната активация при липса на сигнификантна зависимост между BNP и ензима.
11. В условията на ХСН при липса на остър коронарен синдром не се установява зависимост между левкоцитния брой и стойностите на креатинфосфокиназата. Независими предиктори на повишените MMP-9 нива са САН, ПМ, ЛКФИ и наличието на данни за придружаваща ХОББ, което изисква допълнителни изследвания в тази насока.
12. Честотата на усложнения в хода на периода на проследяване е висока: над половината от изследваните пациенти са с регистрирано събитие на рехоспитализация или смъртност. Честотата на регистрираните, както рехоспитализации, така и смъртност е най-висока в първите шест месеца след дехоспитализацията. Смъртността в края на периода на проследяване е 26.3%. Общият брой пациенти с регистрирана повторна хоспитализация до края на проследяването е 37.7%. Резултатите изискват допълнителни изследвания върху причините за неблагоприятната честота на усложненията при изследваните пациенти.
13. Възрастта е статистически значим прогностичен фактор за възникване на летален изход и несигнификантен по отношение на риска от рехоспитализация. Жените са с несигнификантно с по-добра прогноза, в сравнение с мъжете.

14. Пациентите с преживян миокарден инфаркт, клинични белези за ХСН и повишено пулмонално налягане са с по-висок риск от рехоспитализация по данни на еднофакторния регресионен анализ. Стойностите на хемоглобина са основен фактор за рехоспитализация, докато ИТМ и дислипидемията имат отношение към риска от смъртност.

15. Функционалният клас е основен, независим прогностичен фактор, определящ риска от рехоспитализация по повод на декомпенсирана ХСН и смъртност в хода на дефинирания период на проследяване и при изследваните от нас пациенти.

ПРИНОСИ

I. С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. Проведено е аналитично епидемиологично проучване – проспективно изследване на хоспитализирани пациенти с ХСН. Приложени са строги критерии за дефиниция на ХСН, систолна, диастолна дисфункция и ИБС в изследваната група пациенти, като е определена степента на неврохормонална активация, осигуряващи висока степен на валидност на получените резултати.
2. Изследван е за първи път профила на антиоксидантния ензим Хемоксигеназа-1 в плазма при пациенти с ХСН.
3. Установени са взаимовръзките на ензима Хемоксигеназа-1 с останалите елементи от хемоксигеназната система, параметрите на нарушената сърдечна функция и степента на кардиодилатация при пациенти с ХСН.
4. Установена е връзката на ензима Хемоксигеназа-1 със степента на неврохормонална активация при пациенти с ХСН.
5. Установена е ролята на клиничните и лабораторни параметри за формиране на определен MMP-9 профил при пациенти с ХСН.
6. Резултатите от проучването определят посоката на благоприятна генна модулация на NO-1 и MMP-9 експресия, предоставяща опции за нов подход в лечението на ХСН, чрез регулиране на процесите на камерно ремоделиране, дисфункция и дилатация. Получените резултати, относно установените взаимовръзки на Хемоксигеназа-1 и Металопротеиназа-9 с параметрите на нарушената сърдечна функция са отправна точка за бъдещи, научни изследвания върху фундаменталните биохимични, и генетични механизми на ХСН.

II. С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Определен е риска от усложнения за клиничните, инструментални, лабораторни и терапевтични показатели в периода след дехоспитализация при степенуване на прогностичния им ефект и дефиниране на най-значимите предиктори на усложнения. Измерена е степента на независим ефект в периода след дехоспитализацията.

2. Получените резултати са приложими в определяне на приоритетите в клиничната практика на специалисти и общо практикуващи лекари, както и в разработването на стратегия за предотвратяване на усложненията на ХСН и оптимизация на терапевтичния подход, и здравните грижи при пациенти с ХСН, в риск от усложнения.
3. Установена е продължителността на критичния период за възникване на усложнения от рехоспитализации по повод на декомпенсирана ХСН и обща смъртност в хода на двугодишния период на проследяване.
4. Установена е ролята на определени клинични параметри в стратификацията на риска при пациенти с ХСН, чрез валидизация и измерване на стойностите на биомаркера BNP.
5. Установени са клиничните показатели с най-висока прогностична стойност за формиране на неблагоприятен BNP профил.
6. Потвърждена е ролята на екстрацелуларния матриксен ензим MMP-9, като е оценена връзката на MMP-9 с важни прогностични фактори и BNP при пациенти с ХСН, при съществуващата неясна и противоречва оценка за ролята на ензима при ХСН от единични проучвания по проблема.
7. Доказана е ролята на MMP-9 като маркер за систолна лявокамерна дисфункция при пациенти с ХСН.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. К. Витлиянова, Т. Донова. Клинична, инструментална и терапевтична характеристика по пол при пациенти със сърдечна недостатъчност. *Медицинска мисъл* 2006; 3: 57-62.
2. Витлиянова К, Донова Т, Цонев Св. Захарен диабет и сърдечна недостатъчност. *Българска Кардиология*, 2007; 1:16-20.
3. К. Витлиянова, Т. Донова. Хронична сърдечна недостатъчност при жени. *Българска кардиология* 2008; 14 (2): 56-61.
4. К. Витлиянова, Т. Донова, Цонев Св. Прогностична оценка при жени с хронична сърдечна недостатъчност. *Българска кардиология* 2008; 14 (2): 62-68.
5. К. Витлиянова. Характеристики и механизми на хроничната сърдечна недостатъчност: доказателства за ролята на оксидативния стрес. В „Антиоксиданти, превенция и здравословно стареене“ (ISBN 978-954-9487-89-3); ИЗДАТЕЛСТВО „СИМЕЛПРЕС“, София, 2010: стр. 136-152.
6. Vitlianova K, Donova T, Apostolova M. Predictive factors for high brain (b – type) natriuretic peptide at discharge in properly treated patients with heart failure. *Folia Medica* 2011; 53 (1): 19-27.
7. К. Витлиянова. Роля на ензима Хемоксигеназа -1 в патогенезата и прогнозата на ССЗ. *МЕДИНФО* 2011; 9: 70-72.
8. К. Витлиянова. Металопротеиназа - 9 – роля в патогенезата и клиниката на сърдечно-съдовите заболявания. *МЕДИНФО* 2011; 9: 66-68.
9. К. Витлиянова, Т. Донова. Проспективно проучване при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност: I част. Клинична, инструментална и лабораторна характеристика на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. *Българска кардиология* 2011;3: 40-46
- 10.К. Витлиянова, Т. Донова. Проспективно проучване при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност: II част. Честота и риск от рехоспитализации при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. *Българска кардиология* 2011; 3: 47-54
- 11.К. Витлиянова, Т. Донова. Проспективно проучване при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност: III част. Смъртност при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. *Българска кардиология* 2011; 4.
- 12.К. Витлиянова. Връзка на Металопротеиназа-9 с параметрите на нарушената сърдечна функция при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. *Наука Кардиология* 2011; 3: 116-120.

- 13.К. Витлиянова. Роля на Хемоксигеназа – 1 при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. *Наука кардиология* 2011; 3: 122-126.
14. Vitlianova K. Clinical determinants of plasma metalloproteinase-9 in systolic chronic heart failure. *International Journal of Biomedicine* 2011; 1 (3).

Участия в научни конгреси и конференции

1. Витлиянова К., Донова Т. Различия в характеристиките по пол при пациенти със сърдечна недостатъчност. X-ти Национален Конгрес по Кардиология, 27-29-ти Октомври, 2006, София. *Българска кардиология* 2006; 4: 51.
2. Витлиянова К., Донова Т., Цонев Св. Клинико-инструментална и терапевтична характеристика при пациенти със захарен диабет II тип и сърдечна недостатъчност. X-ти Национален Конгрес по Кардиология, 27-29-ти Октомври, 2006, София. *Българска кардиология* 2006; 4: 26.
3. К. Витлиянова, Т. Донова. Затлъстяване и сърдечна недостатъчност. IX-та Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, Слънчев бряг, 23-25 Май, 2007, стр. 48.
4. К. Витлиянова, Т. Донова, Цонев Св. Прогностични фактори за високи стойности на мозъчен натриуретичен пептид при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. XI Национален конгрес по кардиология, София, 20-22 ноември 2008. *Българска кардиология* 2008; 4: 25.
5. К. Витлиянова, Т. Донова. Жени със сърдечна недостатъчност – прогностични фактори. XI Национален конгрес по кардиология, София, 20-22 ноември 2008. *Българска кардиология* 2008; 4: 24.
6. K. Vitlianova, T. Donova. Differences in characteristics by gender in patients with heart failure. 18th Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery, October 5-7, 2006, Ayia Napa, Cyprus; *Abstract book*, Oral presentation 47: 70-71.
7. Vitlianova K, Donova T, Tzonev Sv. Control of risk factors in heart failure diabetes mellitus type II patients. 7th International symposium on Multiple Risk factors in Cardiovascular Diseases, October 22-25, 2008, Venice, Italy. *Journal of Clinical Lipidology* 2008; Suppl Vol 2 (5S), Poster 281: 131-132.
8. Vitlianova K, Donova T, Tzonev Sv. Prognosis of women with heart failure. European Congress of Heart failure, 30 May-2 June 2009, Nice, France. *European Journal of Heart Failure* 2009; 8 (2S), Poster 911: 500.
9. K. Vitlianova, Tl. Donova, S. Hairabedian. Metalloproteinase -9 correlates independently with obstructive pulmonary disease in chronic heart failure patients. ESC Congress, Paris, France 27-31 August 2011, *European Heart Journal* 2011; 32 (Abstract supplement), Poster 604.

