

**Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје  
Медицински факултет**



**Системска инфламација предизвикана од коморбидитети и ехокардиографски утврдена дијастолна дисфункција кај срцева слабост со сочувана ежекциона фракција кај стари лица**

**д-р Лидија Ветеровска Миљковиќ**

**- докторска дисертација -**

***Ментор: Проф. д-р Вера Спироска***

**Скопје, 2019**

*посветено*

*на*

*моето семејство, сопругот, мојата ќерка  
Тијана, нејзината љубов и неизмерна енергија  
што ја носи во себе се мојата инспирација,  
на моите родители и мојот брат без чија  
помош, поддршка и разбирање немаше  
да успеам во реализирање на многу работи во  
животот*

### **благодарност:**

- до мојот ментор, проф. д-р Вера Спироска, која ми помогна при изработката на оваа дисертација, да ме сослуша, да ме бодри, да даде критички забелешки, но и непроценливи стручни совети само со една цел-подобрување на текстот на оваа докторска дисертација. Советите и водењето за мене беа од непроценливо значење и огромна поддршка на овој долг пат;

- до вработените во Специјализирана болница за геријатриска и палијативна медицина "13 Ноември" Скопје, особено вработените во Биохемиската лабораторија и специјалистичките амбуланти, кои ми помогнаа при собирање на материјалите

- до колегите од Биохемиската лабораторија "Synlab", кои со својата ефикасност и стручност ми помогнаа при собирање на материјалите и реализација на прегледите;

## Апстракт

**Вовед :** Третманот на хроничната срцева слабост достигна значаен напредок во текот на последните децении. Сепак, напредокот главно е ограничен само на пациенти со редуцирана ежекциона фракција, и во поново време кај оние со средно редуцирана фракција на ежекција 40-49%, додека срцевата слабост со сочувана ежекционата фракција останува енигма и покрај значајниот морбидитет и морталитет. Една од предложените хипотези е дека коморбидитетите преку системската инфламација, за која постојат сигурни докази дека лежи во основа на патофизиологијата на атеросклероза, преку предизвикување на коронарна микроваскуларна дисфункција и оксидативен стрес, доведува до миокардна фиброза, крутост на миоцитите и на крајот до дијастолна дисфункција и срцева слабост со сочувана ежекциона фракција. Во литературата во последнава деценија, се докажува дека циркулирачките биомаркери, мерени со високо чувствителни, специфични и повторливи испитувања, ќе имаат сè поважни улога кај срцевата слабост за проценка на ризикот на пациентот и терапевтско таргетирање.

**Цели на истражување:** да се докаже улогата на системската, со - низок степен инфламација присутна кај најчестите коморбидитети кои ја пратат староста, во настанување на дијастолна дисфункција и срцево ремодерирање како една од причините за појава на срцева слабост со сочувана ежекциона фракција.

**Материјал и методи:** клиничко проспективна пресечна студија, во која се вклучени 124 пациенти, на возраст над 65 години, од кои 85 пациенти се во испитуваната група, која ги исполнува критериумите за постоење на срцева слабост со сочувана ежекциона фракција и присутни коморбидитети, и 39 пациенти - контролна група. Се користи Прашалник за срцева слабост (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) делумно прилагоден за возрасна група над 65 год, како и Прашалник за клиничката состојба на пациентот. Дијастолната дисфункцијата и срцевото ремоделирање се утврдува со помош на трансторакална колор доплер ехокардиографија, користејќи ги препорачаните критериуми на ASA/ESC. Степенот на срцевата

слабост се проценува според функционалната класификација (NYHA). Инфламаторните маркери : IL-6 и hs- CRP, се одредуваат во примероци на венска периферна крв во приватна биохемиска лабораторија " Synlab" во Скопје.

**Резултати:** Вредностите на испитуваните инфламаторни медијатори hs-CRP и IL-6 во периферната крв значително се разликуваа помеѓу старите лица со срцева слабост со сочувана ежекциона фракција и коморбидитети, во споредба со контролната група на стари лица. При тоа, применетите статистички методи во најголема мера покажаа директна корелација на инфламаторните медијатори со параметрите на дијастолна дисфункција и срцево ремоделирање, кое е карактеристично за срцева слабост со сочувана ежекциона фракција.

**Заклучок:** Нашето испитување оди во прилог на хипотезата дека хроничната, со - низок степен инфламација присутна кај најчестите коморбидитети во староста, преку зголемена атероматоза и микроваскуларна дисфункција доведува до дијастолна дисфункција и срцево ремоделирање, кое е карактеристично за срцева слабост со сочувана ежекциона фракција кај стари лица. Потребни се многубројни испитувања и во иднина, кои ќе покажат кои биомаркери се најчувствителни за дијагноза и следење на пациентите со срцева слабост со сочувана ежекциона фракција.

**клучни зборови:** срцева слабост со сочувана ежекциона фракција, дијастолна дисфункција, системска инфламација, коморбидитети

## **Abstract**

**Introduction:** The treatment of chronic heart failure reached significant progress within the last decades. However, the progress is mainly limited only to patients with reduced ejection fraction, and recently to those with medially reduced ejection fraction, while the heart failure with preserved ejection fraction remains enigma even beside significant morbidity and mortality. One of suggested hypotheses is that comorbidities cause systemic inflammation, coronary microvascular dysfunction and oxidative stress, which lead to myocardial fibrosis, stiffness of myocytes and, at the end to diastole dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. In literature, within the last decade, it has been proved that the circulating biomarkers, measured with highly sensitive, specific and repeated investigations, would have more and more important role in heart failure for assessment of the patient's risk and the therapeutic targeting.

**The purpose of the investigation:** To prove the role of systemic, with low degree inflammation present in the most common comorbidities which follow the old age, in occurring of diastole dysfunction and the heart re-modelling as one of the causes for occurring the heart failure with preserved ejection fraction.

**Material and methods:** Clinically prospective average study, which included 124 patients, aged above 65 years, out of which 85 patients were in the investigated group, which completed the criteria for existence of heart failure with preserved ejection fraction and present comorbidities, and 39 patients – control group. It was used Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, partially adaptable for the age group above 65 years of age, as well as Questionnaire for clinical state of the patient. Diastole dysfunction and the heart re-modelling were proved by means of transthoracic color Doppler echocardiography, using the recommended criteria of ASA/ESC. The extent of the heart failure was assessed according to functional classification (NYHA). IL-6, and hs-CRP, were analyzed in samples of venous peripheral blood in the private biochemical laboratory "Synlab" in Skopje.

**Results:** The values of the investigated inflammation mediators hs-CRP and IL-6 from peripheral blood significantly differed among the old individuals with CCcF and comorbidities compared to the control group. However, the applied statistical

methods mostly showed a direct correlation of inflammation mediators with the parameters of diastole dysfunction and heart re-modelling, which has been characteristic for heart failure with preserved ejection fraction.

**Conclusion:** Our investigation went in favor to the hypothesis that the chronic, with low degree of inflammation present in the most frequent comorbidities in the old age, brought to increased atheromatosis, diastole dysfunction and heart re-modelling, being characteristic for heart failure with preserved ejection fraction in old people. This led to conclusion that this type of heart failure should be viewed more as systematic disease connected to comorbidities.

**Key words:** heart failure with preserved ejection fraction; diastole dysfunction; systemic inflammation; comorbidities.

<b>1.0</b>	<b>ВОВЕД</b>	<b>2</b>
1.1	Стареење	2
1.2	Кардијално стареење	8
1.2.1	Улога на циркулаторни фактори во кардијално стареење	13
1.2.1.1	Нервно-хуморални фактори	13
1.2.1.2	Хронична инфламација - со низок степен е поврзана со процесот на стареење, метаболен синдром и кардиоваскуларни заболувања	14
2.1	Улога на инфламацијата во настанување на СС	24
2.1.1	Дијастолна дисфункција и срцева слабост со сочувана ежекциона фракција ( ССсЕФ)	26
2.1.2	Хронична инфламација со низок степен, коморбидитети и ССсЕФ : Нова парадигма за ССсЕФ: коморбидитетите предизвикуваат миокардна дисфункција и ремоделирање преку коронарна микроваскуларна ендотелна инфламација	28
2.1.3	ССсЕФ наспроти ССрЕФ	31
3.1	Инфламаторни цитокини кај срцева слабост : медијатори и маркери	34
3.2	Оксидативен стрес и инфламаторни медијатори- иднина на дијагностиката на срцева слабост ?	36
3.2.1	IL-6	38
3.2.2	TNF- $\alpha$	39
3.2.3	CRP	40
3.2.4	CRP и hs-CRP	41
3.2.5	Дали биомаркерите се спремни да го завземат своето место ?	44
4.0	МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈА	46
5.0	ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА	47
6.0	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	48
7.0	РЕЗУЛТАТИ	62
8.0	ДИСКУСИЈА	137
9.0	ЗАКЛУЧОЦИ	164
10.0	ЛИТЕРАТУРА	169
11.0	ЛЕГЕНДА	181

## 1.0 ВОВЕД

### 1.1 Стареење

#### Биологија на стареење

Процесот на стареење започнува по завршената матурација на организмот, а процесите на регенерација и компензаторните механизми, кои се развиваат во овој процес, со текот на времето резултираат со намален резервен физиолошки капацитет и зголемена вулнерабилност на промените кои настануваат, особено определени болести, и како резултат на тоа и до намалување на способноста на организмот да преживее.<sup>1,2</sup> Стареењето е мистерија, во истата смисла како што некогаш биле заразните болести, до неодамна, повеќето објавени трудови во биogerонтолошки списанија се состоеле од описи на начините на кои младите глувци, стаорци или луѓе се разликуваат од постарите, првично во смисла на анатомија и физиологија, според нивоата на ензими или хормони.<sup>2</sup> Оваа описна ера постепено се заменува со нови теории, кои се фокусираат на специфични хипотези за клучните фактори кои го регулираат стареењето.<sup>3</sup> Главно откритие во биogerонтологијата што произлегува од децениска работа во истражувања на животински модели, е тоа што процесот на стареење може да се одложува или да се забавува кај цицачите, изградени многу слично на човекот, со едноставни манипулации, нутритивни и генетски, кои веќе се добро документирани кај луѓето. Тоа значи продолжување на животниот век, кај стаорци за околу 40%, односно околу 10 пати повеќе од очекуваниот животен век, предизвикано од целосна елиминација на сите неопластични болести, или васкуларни болести, што се однесува и на човечка популација. Така, се чини дека подетално разбирање на факторите кои го одредуваат стареењето, може да го намали ризикот од смртоносни и неизлечивии болести во догледна иднина.<sup>4,5</sup>

Долговечноста и стареењето се две страни од иста монета, бидејќи и двете произлегуваат од интеракцијата помеѓу генетските и факторите на животната средина. Стареењето е сложен, динамичен биолошки процес кој се карактеризира со постојано ремоделирање на организмот. Една од најновите теории за стареење се фокусира на имунолошкиот одговор и ја зема во

предвид активацијата на субклиничкото хронично воспаление од низок степен кое се јавува со стареењето, таканаречено " хронична инфламација".<sup>4</sup>

Многу е важен фактот што стареењето само по себе не предизвикува болест, но сепак го намалува прагот за појава на многу болести, и може да ги интензивира и забрза ефектите од болеста, одкако таа ќе се иницира. Овој концепт е особено важен за стареењето на човечкиот кардиоваскуларен систем, особено за старите лица кои живеат во развиениот свет. Кај овие луѓе е особено важно да се евидентираат клиничките и субклинички болести, особено атеросклерозата и системската хипертензија.<sup>5,6</sup>

Нормалното стареење е пропратено со анатомски и физиолошки промени на срцето и васкуларниот систем, вклучувајќи истовремено намалување на "cardiac output" - от и протокот на крв, сигнификантно намалување на резервните капацитети, што станува многу актуелно кога ќе се зголеми физичката активност и стресот.<sup>7</sup> Некои од овие промени се само "функционални" и се јавуваат како епифеномен на самото стареење. Други, како што се : аортна стеноза, вентрикуларно септално задебелување, изменета реакција на физички замор, може да симулираат болест. Некои промени, кои се асоцирани со самото стареење, и се многу чести кај старечко срце, како што се сенилна амилоидоза и калцификација на митрален анулус, многу често се интерпретираат како болест, а не како процес на самото стареење.<sup>1,5</sup> Со помош на достапните дијагностички методи, понекогаш е многу тешко да се направи дистинкција помеѓу процесите на нормално стареење и болест, особено кај лицата во подлабока старост, над 85 години.<sup>1</sup> Како и да е, сосема е разумно кај овие лица, да се смета дека овие промени водат кон различни кардиоваскуларни болести кај старите, како што се : хипертензивна хипертрофична кардиомиопатија, срцева слабост (СС), валвуларна болест, артериска хипертензија или пореметувања во спроводниот систем. Познавањето на овие старосно - предизвикани промени на срцето и разликување од болести, во голема мера му помага на клиничарот во нивен третман.<sup>4,7</sup>

Ширум светот, зголемувањето на очекуваниот животен век е главна причина за "епидемија" од хронични дегенеративни заболувања. Стареењето само по себе истовремено афектира мултипли органски системи, па се претпоставува

дека овие системски промени во регулацијата на ткивната физиологија би можеле да бидат регулатори на процесот на стареење.<sup>1</sup> Секако дека во тек се и многу други студии, кои испитуваат различни механизми кои го одредуваат процесот на стареење и пружаат нови терапевски можности за хроничните старосно-предизвикани заболувања.<sup>1,2</sup>

Со оглед на фактот што голем број на луѓе доживуваат напредната старост, важно е да се добие поголемо разбирање не само за индивидуалните болести, туку од клучно значење е да се има во предвид глобалната слика за старите лица со сите нивни коморбидитети, намалување на нивните функционални способности, социјалните и психолошки проблеми што може да имаат влијание врз квалитетот на живот. За разлика од претходниот стереотип, старите луѓе стануваат повеќе хетерогени, не премногу слични, како што стареат, и разбирањето на овој процес е клучен предизвик за геријатриска медицина.<sup>2,7</sup>

Стареењето денес, може да се разгледува како модерна пандемија, асоцирана со сериозно социјално и економско влијание врз општеството. Во Европската Унија, до 2060 година, приближно една третина од популацијата ќе биде постара од 65 години, додека во Америка, 1 на секои 7 Американци ќе биде постар од 65 години.<sup>3</sup>

Actual and Projected Growth of the Older U.S. Population, 1900–2050 (Millions)					
TOTAL POPULATION (ALL AGES)	≥65 YEARS		≥85 YEARS		
	Number	% of Total	Number	% of ≥65	
1900	76.1	3.1	4.1	0.1	3.2
1950	152.3	12.3	8.2	0.6	4.9
2000	276.1	34.9	12.6	4.4	12.6
2050	403.7	82.0	20.3	19.4	23.7

Source: Population Division, U.S. Census Bureau, Washington, DC, 2023.

табела 1 - приказ на тренд на пораст на старо население во САД од 1900 -2050 (преземено од HAZZARD'S GERIATRIC MEDICINE AND GERONTOLOGY - *Sixth Edition*)

Овој тренд на пораст на постаро население е присутен и во Македонија, според статистички податоци во периодот од 2013 до 2017 год. се забележува

пораств на постаро население од 25.000 на 28.000 жители (Државен завод за статистика, 2018год).

Најновите поделби во геронтологијата сега ја делат староста на: “ млади стари (од 65-74 ),“ вистински стари “ (од 74- 84) и “ најстари стари” (над 84). Прогресивното зголемување на очекуваниот животен век е асоцирано со зголемена преваленца на хронични старосно - предизвикани заболувања. Старењето само по себе, е одговорен процес за многубројни структурни и функционални промени и за зголемена инциденца на хронични кардиоваскуларни заболувања, малигноми, дегенеративни заболувања, имуно-предизвикани заболувања, кои имаат зголемена инциденца кај возрасната популација, предизвикани најповеќе од губење на способност за адаптација и регенерирање после настаната повреда, како и дисбаланс на ткивната хомеостаза.<sup>1,2</sup>

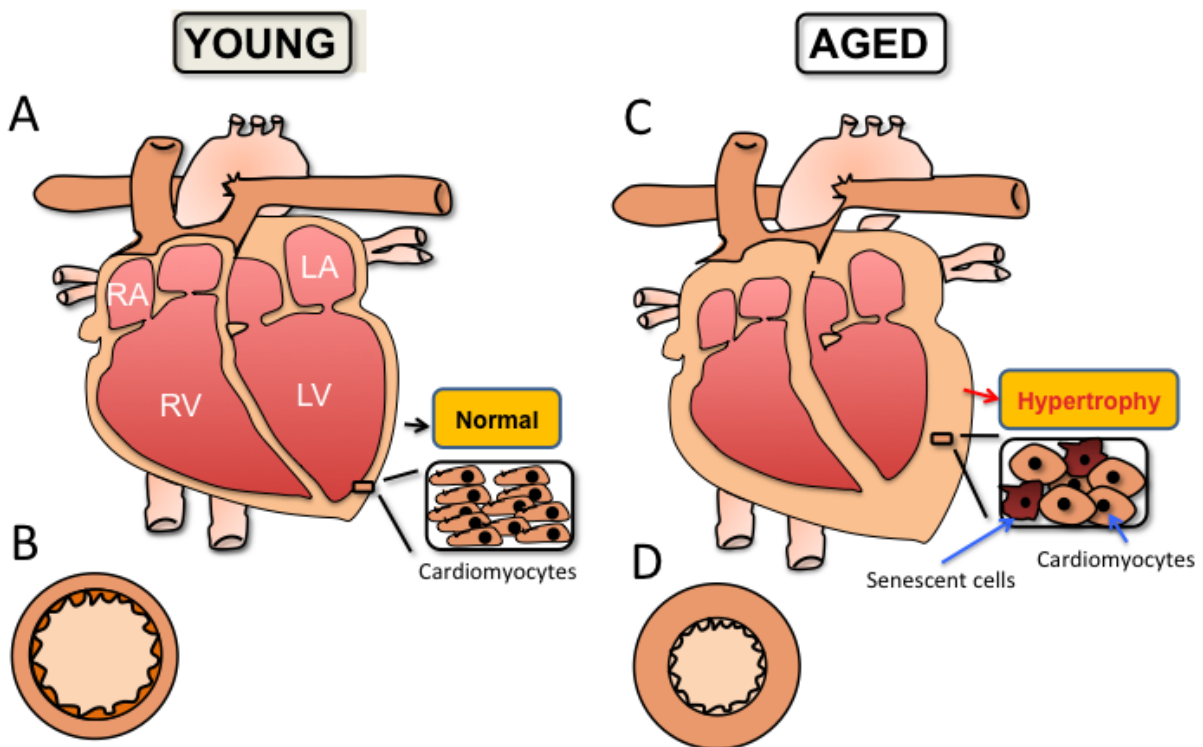
Процесот на стареење несомнено го зафаќа кардиоваскуларниот систем и преваленцата на кардиоваскуларни заболувања расте со староста. Уште во раните 1970 години, McKee и соработниците, утврдиле со Framingham студијата, дека старата возраст сама по себе претставува независен ризик фактор за СС, и дека стареењето е предиктор за лоша прогноза кај овие пациенти.<sup>7</sup> Со подобрување на здравствена заштита и со продолжување на животниот век на населението, СС станува една од најчестите болести кај старата популација и е една од главните причини за смртност. Особено, СС претставува голем клинички и социо-економски проблем, кој се карактеризира со сигнификантно зголемен морбидитет и морталитет и прогресивно зголемување на здравствените трошоци, посебно кај луѓето постари од 65 години.<sup>7,8</sup>

Нормалниот процес на стареење е поврзан со длабоки промени на имуниот систем на организмот. Најпрво, постојат сигнификантни промени на Т и Б лимфоцитите, инволуција на тимусната жлезда, функционално опаѓање на моноцитите и макрофагите, лоша експресија на рецепторите од активираните спленични и перитонеални макрофаги и изменета секреција на различни хемокини и цитокини. Понатаму исто така, стареењето доведува до пад како на хуморалните, така и на целуларните имуни фактори.<sup>6</sup> Макрофагите имаат нарушен одговор на пролиферацијата на периферните Т-лимфоцити, и

поврзаноста со неутрофилите, што може многу често да доведе до несоодветни респираторни сигнали, со несоодветно ослободување на реактивни азотни и кислородни молекули, кои можат да доведат до неможност да се уништат патогените агенси. Понатаму, пронајдени се старосни дентритични клетки, кои не се во состојба да ги активираат популациите на Т и Б лимфоцити, а старите клетки - убијци се неспособни да ја намалат активноста на туморските клетки.<sup>7</sup> Активирани периферни, моноклеарни клетки изолирани кај возрасна популација не само што покажуваат зголемена продукција на про-инфламаторни цитокини, како: интерлеукин 1 (IL-1), интерлеукин-6 (IL-6) и фактор на туморска некроза-алфа (TNF- $\alpha$ ), *ex-vivo*, споредено со млади луѓе, туку и една зголемена експресија на COX-2 рецептори, кои заедно со простагландините, се сметаат за главни регулатори на старосно-предизвикани инфламаторни промени.<sup>8</sup> Дефектните Т-клетки, сугерираат дека CD4 клетките стануваат дефектни во генерирањето на ефикасна меморија и продуцираат помалку интерлеукин - 2 (IL-2) и покажуваат слаба пролиферација и диференцијација по антигенска стимулација, докажано кај постарите глувци.<sup>7,8</sup> Иста така, верифицирани се и промени во Б - клетките, кои исто така се препознаваат како старосно-предизвикани промени во имуниот систем, процентуално е утврдено дека нивниот број сигнификантно се намалува со староста. Антителата создадени кај стари глувци и кај хумана популација (постари од 65 години) се помалку функционални во споредба со млади индивидуи.<sup>7,8</sup>

На тој начин е создаден еден концепт дека хроничниот антиген стрес во текот на животот предизвикува акумулација на хронични клеточни лузни, кои се потенцијален тригер за настанување на воспалителниот одговор поврзан со патогенезата на сите болести поврзани со стареењето.<sup>8</sup> Поради тоа, основната, со низок - степен - инфламација кај старите, заедно со намалена вкупна концентрација на сексуални стероиди, промените во животниот стил вклучувајќи историја за пушење и обезност, предизвикува зголемена продукција на TNF- $\alpha$ , IL-6, С-реактивен протеин (CRP) и холестерол, кои всушност претставуваат инфламаторни медијатори. Се чини дека, овие докази укажуваат на тоа дека оваа, со низок степен - хронична инфламација, која се карактеризира со зголемени нивоа на цитокини, може да почне да се развива можеби уште на возраст од 55 години.<sup>9</sup>

За пример, во срцевиот мускул, овој хроничен инфламаторен процес, предизвикува митохондријално оштетување, што предизвикува зголемување на слободните радикали и активирање на хроничен инфламаторен циркулус . Без соодветен одбранбен механизам, оваа позитивна повратна спрега го влошува оксидативното оштетување, доведува до намалување на аденозин-дифосфат - 1 ( ADP) продукцијата, губење на кардиомиоцити и формирање на фиброзно ткиво.<sup>9</sup>



слика 1- морфолошки структурни разлики помеѓу младо и старо срце (преземено од HAZZARD'S GERIATRIC MEDICINE AND GERONTOLOGY - *Sixth Edition*)

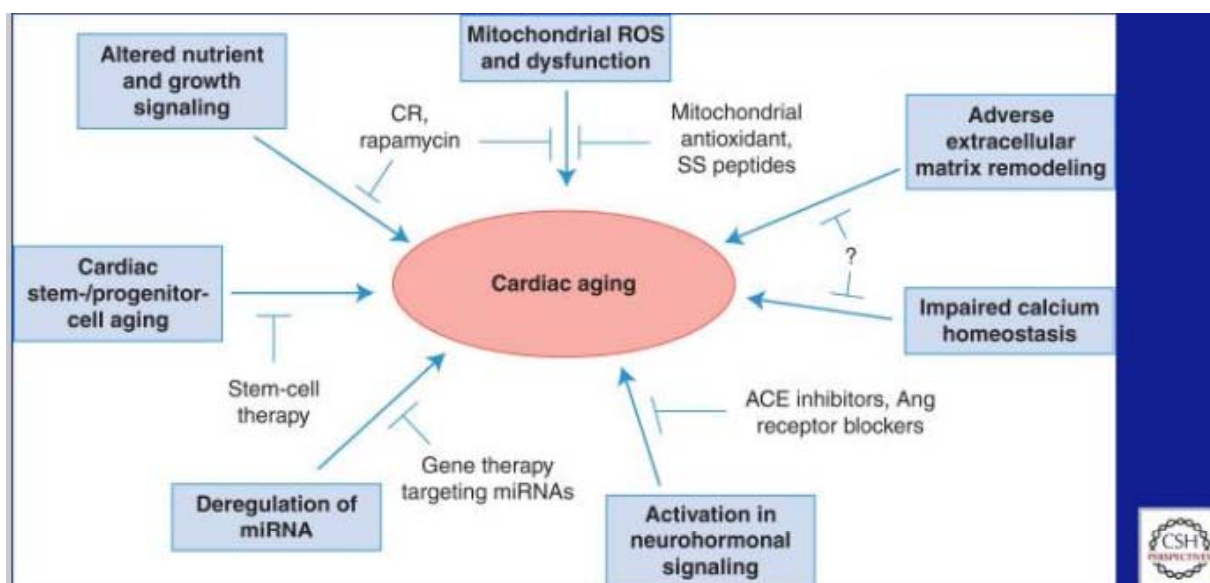
### Молекуларни механизми на срцево стареење

Врз основа на моментално достапни податоци, заеднички пат кој го поврзува нормалното стареење со познати асоцирани абнормалности е поврзан со општ пад на митохондријалната функција, што пак не само што го намалува

производство на ADP, но исто така влијае на целокупниот оксидативен стрес. Иако специфичната улога на реактивните кислородни специеси (ROS) како единствена причина за стареење останува контраверзна, се знае дека нивна акумулација како резултат на нефункционални митохондрии поради нормалното стареење резултира со активирање на специфичен протеин 3 кај макрофагите, кои произведуваат про - инфламаторни цитокини. Акумулацијата на овој протеин го нарушува клеточниот интегритет и ја изложува клетката на поголем ризик кај многу болести поврзани со стареење, како што се атеросклерозата и дијабетот. Очигледно е дека на оваа ендегената концентрација на ROS, влијаат антиоксидантите.<sup>8,9</sup>

## 1.2. Кардијално стареење

Повеќе последователни студии во изминативе две декади, особено го дефинирале стареењето како важен фактор во појавата на "епидемија" на срцева слабост со сочувана ежекциона фракција (ССсЕФ). Стареењето само по себе независно придонесува за влошување на дијастолната функција.<sup>4,5</sup> Специфични промени во структурата и функцијата на стареењето, вклучуваат: вентрикуларната крутост, васкуларната дисфункција, оштетената Ca<sup>2+</sup> регулација, намалена β-адренергична резерва, кои се идентификувани како важни причини за појава на ССсЕФ.<sup>5</sup>



слика 2- молекуларни механизми на кардијално стареење<sup>1</sup>

Како што е забележано од Borlaug и сор., крутоста на левата комора се зголемува со нормално стареење, и покрај одличната контрола на крвниот притисок и намалување на лево-вентрикуларната маса.<sup>9,10</sup> Многу од овие процеси се поврзани со поголема адипозност, а зголемувањето на телесната тежина е поврзано со зголемување на дијастолна крутост на левата комора. Стареењето доведува до губење на сензитивноста на  $\beta$ -адреноцепторите.<sup>1</sup> Иако стареењето може да нема никакви ефекти врз срцевиот ритам во мирување, сепак контрактилноста и срцевиот минутен волумен го намалуваат капацитетот за подобрување на срцевата фреквенција, систолната функција, како и одговорот на стимулацијата на рецепторите при напор. Стареењето е исто така поврзано со оштетена вазодилатација предизвикана од ендотелна дисфункција.<sup>1,2</sup> Како што е опишано од Borlaug и сор, кај ССсЕФ, овие комбинирани ограничувања се многу поизразени од она што се гледа при нормално стареење.<sup>10</sup> Процесот на стареење предизвикува структурни и функционални промени како што се васкуларна крутост, хипертрофија на миоцитите и задебелување на миокардот, зголемена фиброза на миокардот и ремоделирање на екстрацелуларниот матрикс, доведувајќи заедно до дијастолна дисфункција (ДД), која се карактеризира со намалено активно полнење на левата комора. Овие промени можат да ја објаснат високата преваленца на ССсЕФ кај старата популација.<sup>1,2</sup>

Пациентите со ССсЕФ имаат нормални вентрикуларни волумени и ежекциона фракција (ЕФ), за разлика од пациентите со срцева слабост со редуцирана ежекциона фракција (ССрЕФ), како и тешко нарушување на вентрикуларната релаксација. Овие пациенти се најчесто жени и најчесто имаат повеќе коморбидитети како обезност, дијабет и хипертензија, во споредба со пациентите со ССрЕФ.<sup>4,5</sup>

### **Активна дијастолна релаксација**

Стареењето игра фундаментална улога во модифицирањето на активната дијастолна релаксација на миоцитите, предизвикувајќи одложена вентрикуларна релаксација поради оштетен  $\text{Ca}^{2+}$  циклус. Во изминатиов период, во повеќе одделни студии се покажа дека зголемениот оксидативен стрес забележан кај стариот миокард, доведува до оксидативно оштетување

на саркоплазматскиот ретикулум и системот на  $\text{Ca}^{2+}$  пумпата, што доведува до продолжување на дијастолната релаксација.<sup>11</sup>

### **Хронотропна инкопетентност**

Старењето е поврзано со зголемена активност на симпатичкиот нервен систем, карактеризирана со зголемени вредности на норепинефрин и епинефрин во циркулацијата и плазмата, намален плазма клиренс на катехоламини, со што се намалува позитивниот инотропен одговор на  $\beta$ -рецепторите на нивна стимулација.<sup>11</sup> Со стареење, срцевите  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -рецептори стануваат помалку осетливи на катехоламини, намалувајќи го на тој начин одговорот на зголемена контракцијата на миокардот и одговорот на стрес - индуцираните адренергични реакции. Губење на позитивен инотропен одговор на катехоламин во срцевите  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -рецептори, се смета дека предизвикува прогресија и клинички абнормалности во срцевото стареење. Овие абнормалности и дијастолната дисфункција присутни при мирување може да се влошат кај овие пациенти за време на физички напор.<sup>11,12</sup>

### **Други фактори во срцевото стареење**

Една од нив може да биде таложеење на амилоидните протеини, како што е транстиретин со широк тип (wtTTR). Депонирањето на wtTTR има јасна поврзаност со стареењето и е речиси исклучиво забележано на возраст од 65 години и постари. Бидејќи стареењето е поврзано со зголемен оксидативен стрес и оксидативната модификација на wtTTR, може да се земе во предвид поврзаноста на сенилната системска амилоидоза со возраста. Сенилната амилоидоза поради таложеење на wtTTR во миокардниот интерстициум и интрамуралните коронарни крвни садови е поврзана со задебелување на лево-вентрикуларните сидови, ДД и ССсЕФ. Дополнителни податоци покажале дека, во примероци од САД во заедницата, околу 30% од испитаниците на возраст од 75 години и постари со ССсЕФ имале кардијални депозити на wtTTR. Неодамнешните податоци за аутопсијата на срце со СС, покажале целосна зголемена преваленца на wtTTR таложеење во споредба со контролните субјекти, што било поврзано со повеќе фибрози.<sup>12</sup>

Лево - вентрикуларна структура, ремоделирање и дијастолна дисфункција кај ССсЕФ

Значајна ЛВХ претходно се сметала дека е униформна карактеристика на ССсЕФ. Сепак, некои пациенти со ССсЕФ имаат концентрично ремоделирање без хипертрофија, или дури и нормална лево-вентрикуларна геометрија. Мауег и сор. во својата студија не покажале значително зголемување на ЛВмаса кај постарите пациенти со ССсЕФ во споредба со контролната група со хипертензија, но не и со СС.<sup>13,14</sup> Дополнително, Solomon и сор. откриле дека само 8% од пациентите со добро дефинирана, симптоматска ССсЕФ имале значителна ЛВХ.<sup>15,16</sup> Така, спротивно на претходните претпоставки, ЛВХ не може да биде единствена или основна карактеристика на ССсЕФ. На структурно ниво, и зголемениот дијаметар на миоцитите и миофибриларна густина се забележани со зголемена содржина на колаген кај ССсЕФ.<sup>16,17</sup> Пациентите со ССсЕФ кои имаат функционални абнормалности во дијастолата, може да имаат пролонгирана стапка на пад на притисокот за време на изоволумна релаксација, нарушено лонгитудинално движење на митралниот анулус и зголемена пасивна дијастолна крутост.<sup>18</sup>

Вентрикуларно - артериска фиброза и васкуларна дисфункција

Вентрикуларното и васкуларното задебелување и фиброза поврзани со возраста, дополнително се влошуваат од коморбидитети како што се хипертензија, дебелина, дијабетес мелитус (ДМ), хронична бубрежна болест (ХББ) и се невообичаено назначени кај пациенти со ССсЕФ.<sup>19,20</sup> Комбинираната вентрикуларно- васкуларна крутост значи дека малите промени во волуменот на полнење на левата комора, може да предизвикаат големи промени во артерискиот крвен притисок и со тоа да ја зголемат работата на срцето со мало зголемување на ударниот волумен. Ова зголемување на оптоварувањето предизвикано од вентрикуларно - васкуларната крутост и фиброза, ја зголемуваат срцевата метаболна побарувачка и трошокот за енергија.<sup>20</sup> Неможноста за вазодилатација, за да се приспособи потребата од зголемен ударен волумен на крв без зголемување на притисокот, заедно со претходно опишаните ограничувања во систолната резерва, доведува до динамички ограничувања во вентрикуларно- васкуларното капацитет при физички напор кај пациенти со ССсЕФ.<sup>21,22</sup> Ова

било докажано од Tartiere-Kesri и сор., кои покажале стрмен пораст на afterload-от по умерен физички напор. Еластичитетот и на аортната и на каротидните артерии се значително намалени кај постарите пациенти со ССсЕФ и се во корелација со нивниот степен на нетолеранција за физички напор. Исто така, во студија заснована на аутопсија, Mohamed и сор. на Клиниката Mayo, покажале значително намалена срцева микроваскуларна густина кај пациенти со ССсЕФ, која била независна од постоење на коронарна артериска болест, пропратена со повисок степен на фиброза. Нивните наоди сугерираат дека коморбидитетите, покрај артериската хипертензија се одговорни за оваа намалена микроваскуларна густина и фиброза.<sup>23</sup> Овие наоди се совпаѓаат со наодите на Kitman и сор., кои пронашле намалување на капиларната густина и во скелетната мускулатура кај пациентите со ССсЕФ за 50% во однос на контролната група, кои се во корелација со капацитетот на физичка активност. Се покажало дека напредната возраст и најчестите коморбидитети кај ССсЕФ, а тоа се дебелина, хипертензија и дијабет, се поврзани со микроваскуларна дисфункција на срцето, како и скелетната мускулатура.<sup>22,23</sup>

#### Лево предкоморна дисфункција

Продолженото зголемување на притисокот на левата комора и лево-вентрикуларниот крајно - дијастолен притисок може да предизвика проширување на левата предкомора.<sup>24</sup> Степенот на проширувањето на левата предкомора (ЛП) сугерира на времетраењето на ДД. Зголемената ЛП е маркер и на важни валвуларни (митрална регургитација или стеноза), или на вентрикуларна патологија. Левовентрикуларната и систолната и ДД влијаат на големината на ЛП.<sup>25,26</sup>

Така, волуменот на ЛП не е корисен во дистинкцијата помеѓу видовите на срцева дисфункција кои предизвикуваат зголемување на притисокот или волуменот. Затоа, иако пациентите со ССсЕФ често имаат проширување на ЛП, сепак нејзината големина не е специфична за ССсЕФ. Понатаму, атријалната дисинхронија е честа појава кај пациентите со ССсЕФ. Овие фактори веројатно придонесуваат за развој и нов почеток или прогресија на атријалните аритмии, честа компликација на ССсЕФ.<sup>27,28</sup>

Десно-вентрикуларна дисфункција, пулмонална васкуларна болест и други хемодинамски фактори

Пулмонална хипертензија е честа кај пациенти со ССсЕФ, особено за време на физичко оптоварување и предвидува зголемена смртност кај овие пациенти. Зголемувањето на притисокот во ЛП доведува и до зголемувањето на притисоките на пулмоналната артерија. Покрај тоа, пулмоналниот притисок се зголемува со стареење и е корелиран со вентрикуларно-васкуларната крутост и фиброза и честите ризик фактори за ССсЕФ. Понатаму, голем процент на пациенти имаат како коморбидитет хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ), што уште повеќе може да ја влоши пулмоналната хипертензија.<sup>29,30</sup>

### **1.2.1 Улога на циркулаторни фактори во кардијално стареење**

Голем број на објавенени референтни трудови укажуваат на клучна улога на циркулаторни фактори асоцирани со стареење и засегање на функцијата на кардиоваскуларниот систем.<sup>31,32,3</sup>

#### **1.2. 1. 1. Нервно-хуморални фактори**

Симпатичната нервна стимулација, ренин - ангиотензин - алдостерон системот и натриуретичните пептиди се дел од одбранбениот систем на телото, за одржување на хомеостаза на течности и васкуларен отпор и обезбедуваат соодветна перфузија на далечните органи. Стареењето е асоцирано со зголемена активација на невро-хуморалниот систем, делумно како резултат на дисбаланс помеѓу производството и клиренсот на вазоактивните молекули што делумно може да ја објасни високата инциденца и преваленцата на СС кај постарите лица.<sup>32</sup> Додека активирањето на овие системи во текот на раната фаза, може да го компензира срцевиот ударен волумен и перфузијата, хроничната активација има штетно влијание врз исходот од оваа состојба, промовирајќи структурни и функционални промени во миокардот и васкулатурата кои на крајот придонесуваат за појава на декомпензирана срцева слабост.<sup>33</sup> Третманите во таа насока се применуваат за да се спречи прогресијата на СС и да се подобри преживувањето кај овие пациенти, кои секако ги дадоа своите резултати.

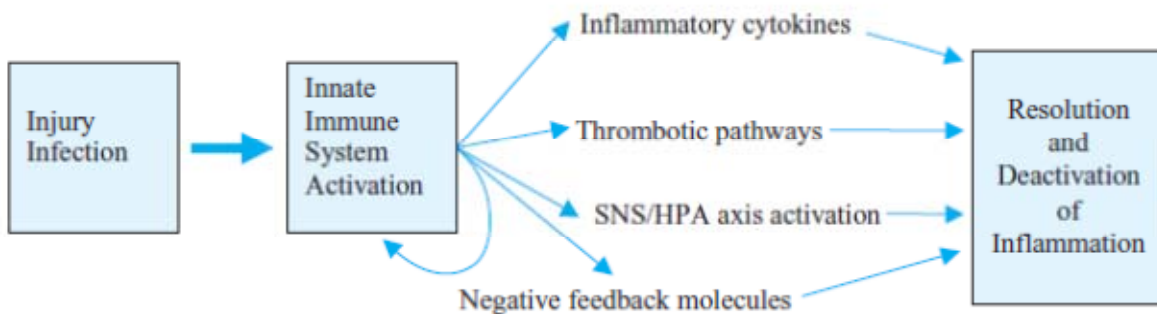
Активацијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, која е клучна за хомеостазата на течности и крвен притисок, доведува до зголемување на нивото на ангиотензин - 2, кој има про - хипертрофичен и про - фибротичен ефект. Високите нивоа на ангиотензин - 2 се цврсто поврзани со хипертрофија на кардиомиоцити, ремоделирање на екстрацелуларен матрикс и зголемено таложеење на колагенот и на крајот појава на срцевата фиброза. Срцевата фиброза со текот на времето доведува до оштетена миокардна релаксација и контракција и до појава на СС.<sup>32,33</sup>

### **1.2.1.2 Хронична инфламација - со низок степен е поврзана со процесот на стареење, метаболен синдром и кардиоваскуларни заболувања**

Централната улога на имунолошкиот систем е да го заштити организмот од егзогени и ендогени повреди и да одржува хомеостаза на ткивата. Дисфункција или дисрегулација на имунолошкиот систем може да доведе до разни болести поврзани со имунолошки заболувања, како што се инфекции и автоимуни нарушувања.<sup>34</sup> Покрај класичните воспалителни болести, релевантни докази покажуваат дека хроничното воспаление со низок степен придонесува кон појава на многу болести кои претходно не се сметале за воспалителни нарушувања, вклучувајќи ја и дебелината, атеросклероза, и разни неуродегенеративни нарушувања.<sup>35</sup> Стареењето вклучува акумулација на оксидативни повреди, а се верува дека првичните предизвикувачи на дегенеративни болести поврзани со возраста се предизвикани од оксидативното оштетување. Воспалението е секундарно со оштетувањето на ткивата и се смета дека е дел од заштитниот одговор на имунолошкиот систем. Инфламацијата е комплексен одбранбен механизам во кој леукоцитите мигрираат од васкулатурата во оштетените ткива за да ги уништат агенсиите кои потенцијално може да предизвикаат ткивна повреда.<sup>36</sup> Акутното воспаление е ограничен корисен одговор, особено за време на инфективниот предизвикувач, додека хроничното воспаление е постојан феномен кој може да доведе до оштетување на ткивото. Еден белег на акутно воспаление е дека на почетокот леукоцитниот инфилтрат е претежно неутрофилен, но по 24 до 48 часа доминираат моноцитни клетки.<sup>37</sup> Спротивно на тоа, хроничното воспаление е хистолошки поврзано со присуството на моноклеарни клетки, како што се макрофагите и лимфоцитите. Иако, во многу студии биле предложени неколку објаснувања,

механизмите кои ја контролираат транзицијата од неутрофили до моноцитни за време на трансформацијата од акутно во хронично воспаление се сеуште во фаза на испитување. Можно е дека комплексот IL-6 рецептор  $\alpha$  (sIL-6R $\alpha$ ) растворлив во IL-6 / игра важна улога во оваа транзиција. IL-6 има двоен ефект, на некои нивоа делува како одбранбен механизам, но при хронична инфламација, улогата е повеќе проинфламаторна.<sup>37,38</sup>

За да биде ефективна, инфламаторната реакција мора да биде акутна, уништувајќи штетен агенс во краток временски период и во локализирана област, додека поттикнува имунолошки одговор. Ова се постигнува преку комплексни серии на настани кои се карактеризираат со регрутирање на локални леукоцити, смрт и миграција.<sup>39</sup> Транзицијата од неутрофили до моноцити помага во ефикасното уништување на агенсот за поттикнување со комбинирани деструктивни и фагоцитни дејства на неутрофилите и воспалителни макрофаги.<sup>39</sup>



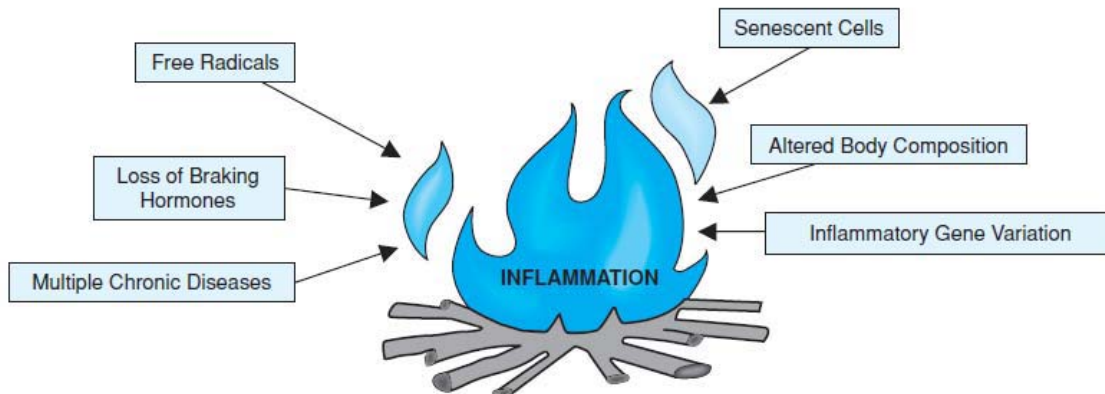
слика 3 - улога на инфламација и имун систем во одбрана на организмот (преземено од HAZZARD'S GERIATRIC MEDICINE AND GERONTOLOGY - *Sixth Edition*)

Сепак, оваа транзиција, исто така, помага во решавањето на воспалението преку елиминирање на неутрофилите и иницирање имунолошки одговор. IL-6 не предизвикува само реакции на акутна фаза, туку и развој на специфични клеточни и хуморални имунолошки одговори, вклучувајќи ја и клеточната диференцијација на крајната фаза Б, секреција на имуноглобулин и Т-клеточна активација.<sup>40, 41</sup> Главниот премин од акутно во хронично воспаление е регрутацијата на моноцити во областа на воспалението. IL-6 е важен за транзиција помеѓу акутно и хронично воспаление. IL-6 има штетна улога што

ја фаворизира акумулацијата на моноклеарни клетки на местото на повреда, преку ангиопролиферација и анти-апоптозни функции на Т-клетките. Ова може да ги зголеми серумските нивоа на IL-6 и да обезбеди основа за чекорот на засилување на хроничната инфламаторна пролиферација.<sup>42</sup>

Нивоата на IL-6 во серумот се зголемуваат со возраста. Зголемени нивоа на IL-6 се најдени во миокардот на стари глуци и делецијата на сличен на инсулин - фактор на раст рецепторите, укажуваат на посебен старечки кардијален фенотип и сугерираат на можна врска помеѓу овие два фактора. Кај луѓе, зголемените нивоа на IL-6 се асоцирани со зголемен кардиоваскуларен морталитет во период од три години следење, што укажува дека системската инфламација може да допринесува во процесот на срцево стареење.<sup>42,43</sup> Мерењето на серумската концентрација на CRP е добро познат корисен маркер кај пациенти со висок ризик за атеросклеротична болест и има голема прогностичка важност, која се споредува со мерењето на холестерол во крвта. Уште повеќе, CRP концентрацијата се зголемува сигнификантно со возраста, без разлика на полот, и укажува на ризик од идни кардиоваскуларни настани.<sup>44</sup>

Овие имунолошките промени, имуносупресија, придружени со хронична инфламаторна состојба допринесуваат и за развој на метаболен синдром и дијабетес и нивните кардиоваскуларни последи.<sup>45</sup> Факторите на ризик за кардиоваскуларни и метаболичките болести се преклопуваат, а со тоа и хипотезата дека имаат заедничка инфламаторна основа, што укажува на тоа дека системската инфламација - со низок степен е поврзана со стареењето. Обезноста се зголемува кај постарата популација, а масното ткиво индуцира состојба на системска инфламација предизвикана од адипокините. Хепаталната стеатоза и стеатохепатитисот се две главни хепатални компликации на обезност и на метаболен синдром.<sup>46</sup>



слика 4 - фактори кои ја предизвикуваат инфламацијата (преземено од HAZZARD'S GERIATRIC MEDICINE AND GERONTOLOGY - *Sixth Edition*)

## Хипертензија

Хипертензијата е една од најчестите состојби во клиничката пракса. Најновата JNC-8 се осврнува на потребата за третман со цел да се намали крвниот притисок на  $< 150/90$  mmHg кај оние на возраст од 60 години и постари, и  $< 140/90$  за помлади од 60 години. Кај помлада популација и постари пациенти со дијабетес, упатствата препорачуваат терапија со лекови до целта на систолниот  $< 140$ mmHg, и дијастолниот крвен притисок од  $< 90$ mmHg. Овие упатства се однесуваат и на пациенти со ХББ. Поставувањето на хипертензија како примарна компонента на метаболен синдром, не само што овозможи претходно откривање и правилно водење, но, исто така, овозможи подобро разбирање на мултифакториелната етиологија на оваа болест.<sup>47,48</sup>

Како што е наведено претходно, метаболно активното масно ткиво, е поврзано со инсулинската сензитивност преку производство на адипоцитокени, вклучувајќи лептин, TNF- $\alpha$ , ангиотензиноген, IL-6 и нестерифицирани масни киселини, кои го активираат патот на ренин-ангиотензин - алдостерон и развој на инсулинска резистенција.<sup>49,50</sup>

Денес, постојат сигурни докази дека вишокот на телесната тежина и висцералната дебелина се главни причини за хипертензија, а можеби и со 65-75% од ризикот за есенцијална хипертензија кај човекот. Иако механизмите на хипертензија предизвикана од прекумерна телесна тежина сè уште се

интензивно испитувани, истражувањата кај експериментални животни и луѓе сугерираат важни улоги за нарушената натриуреза со бубрежен притисок поради физичка компресија на бубрезите и активирање на ренин-ангиотензин - алдостерон оската и симпатичкиот нервен систем.<sup>51,52</sup> Како дебелината и метаболните и хемодинамиски последици се одржуваат во текот на многу години, реналната повреда постепено ја прави хипертензијата потешка и повеќе отпорна кон терапија. Понатаму, во текот на последниве две децении, со студии се докажани различни подгрупи на Th1 интерферон- $\gamma$ -продуцирање и Th2 интерлеукин-4 (IL-4), кои произведуваат лимфоцити, како и Th17 кои произведуваат интерлеукин-17 (IL-17) и T-супресорни лимфоцити кои учествуваат како про- и анти-инфламаторни клетки во процесот на васкуларно ремоделирање кое се јавува со хипертензија. Покрај тоа, улогата на про-инфламаторни T-лимфоцити, исто така, се покажало дека посредува во ефектите на ангиотензин 2 и минералокортикоиди кај групи на хипертензивни стаорци.<sup>53</sup>

Согласно тоа, третманот на коморбидитетите (особено хиперензијата), може да се очекува дека го превенира развојот на СССЕФ, но не може да биде адекватен, кога таа веќе ќе настане.<sup>22</sup> За разлика од тоа, кај пациентите со ССрЕФ, кои добиваат соодветна, evidence-based терапија, се забележува добро зголемување на ЕФ, што не може да се каже и за пациентите со СССЕФ.<sup>22</sup> Уште во претклиничка фаза, лево-вентрикуларното предоптоварување може да резултира со миокардна инфламација, каде е евидентна миокардна експресија на проинфламаторни цитокини и леукоцитна инфилтрација во миокардот. Разни експериментални студии кај животни и пациенти укажуваат на поврзаност помеѓу присуството на про-инфламаторни маркери и индуцирана хипертрофија предизвикана од зголемен притисок и фиброза. Факт е дека релативниот степен на инфламација (како што е проценето од нивоата на цитокини) е често значително повисок кај пациенти со компензирана лево-вентрикуларна функција во споредба со оние со декомпензирана функција.<sup>51</sup> Зголемен оксидативен стрес, протеолитичка деградација на екстрацелуларниот матрикс, производство на цитокини и фактори за раст, сето тоа потенцијално доведува до зголемена инфламација, за која се смета дека е исто така поврзана со притисочна оптовареност. Новите испитувања, кои се во тек

треба да укажат дали анти-инфламаторниот пристап може да има корист во клиничките услови со преодминантна акутна или хронична притисочна оптовареност на срцето.<sup>52,53</sup>

## Имун систем и Дијабет тип 2

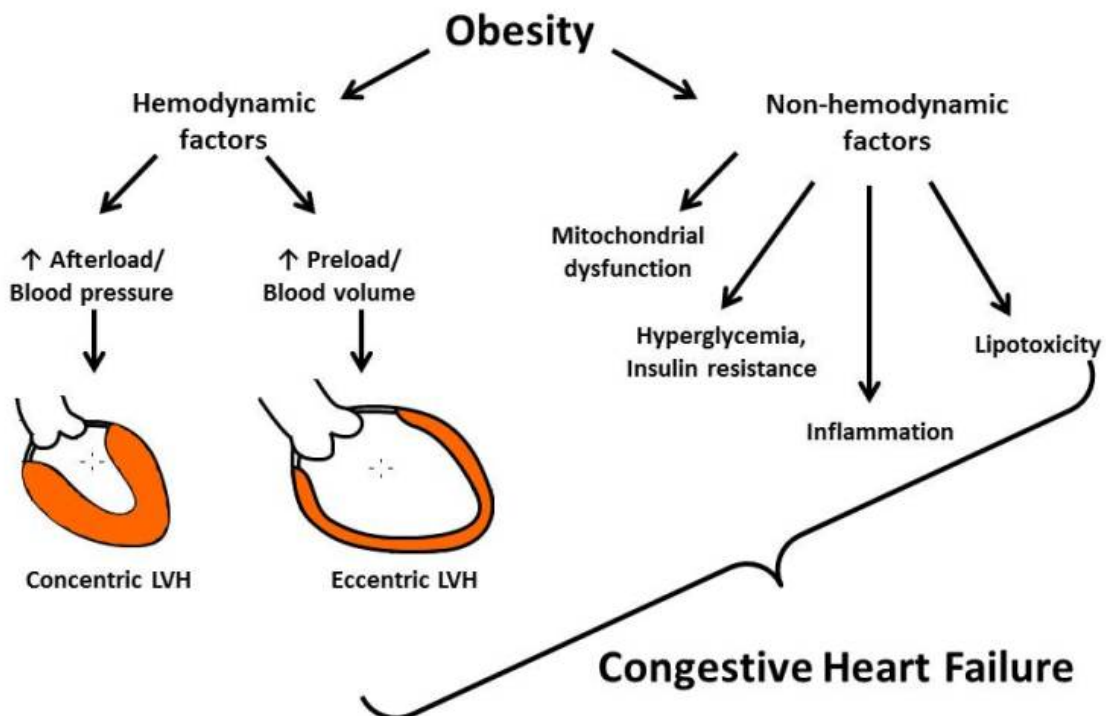
Инсулинската резистенција се повеќе се препознава како хронична, со-низок степен инфламаторна состојба. Сличностите помеѓу инсулинската резистенција со друг вид на инфламаторна состојба, атеросклерозата, се многубројно докажувани во последниве неколку декади.<sup>54</sup> Атеросклерозата и инсулинската резистенција делат слични патофизиолошки механизми, во најголема мера предизвикани од лачење на два главни проинфламаторни цитокини, TNF- и IL-6. Постојат многубројни докази дека одговорот на организмот во акутната фаза преку излучување на цитокини е тесно вклучен во патогенезата на тип 2 дијабетес мелитус и придружните компликации како што се дислипидемија и атеросклероза. Зголемените циркулирачки воспалителни маркери како што се CRP и IL-6 го предвидуваат развојот на дијабетес мелитус тип 2.<sup>55,56</sup> Познато е и дека некои лекови со антиинфламаторни својства (аспирин и тиазолидиндиони) ги намалуваат и реактантите на акутната фаза, а веројатно и гликемијата и го намалуваат ризикот од развој на тип 2 дијабетес мелитус (статици). Помеѓу останатите познати ризик фактори за Дијабетес тип тип 2, како што се возраста, неактивноста, пушење, психолошки стрес и мала родилна тежина, промени во спиење и депресија, се исто така предизвикани од зголемена продукција на цитокини, како резултат на нарушен имун систем.<sup>57</sup>

Преваленцата на ДМ, особено дијабетес зависен од инсулин, постојано се зголемува и се очекува да достигне пандемиски пропорции во следните неколку децении. Дијабет е важен фактор на ризик за СС и секое зголемување на нивото на хемоглобин А1с на 1% е поврзано со 8% зголемување на преваленцата за СС. ДД претставува прва манифестација на инволвираност на миокардот кај дијабетес.<sup>56</sup> Пациентите со СС покажуваат висока преваленца на инсулино - зависен ДМ, во опсег од 26-45%. Околу 75% од нормотензивните, добро контролирани пациенти со инсулино - зависен дијабетес без коронарна артериска болест покажуваат доказ за постоење на лево - вентрикуларна ДД на ехокардиографско ткиво со

доплерска анализа.<sup>58,59</sup> Во лево-вентрикуларна ендомиокардијална студија со биопсија, во споредба со не - дијабетичари, пациентите со СС со дијабет имале повисока ДД на левата комора, како и поголема хипертрофија на кардиомиоцити.<sup>61,62</sup> Дијабетот предизвикува ДД на левата комора со повеќе механизми, го менува миокардниот екстрацелуларен матрикс како евидентен од зголемената интерстицијална и периваскуларна фиброза, зголемената експресија на колаген тип I и намалување на регулацијата на металопротеиназите со деградација на колаген. Овие патолошки механизми се посредувани од хипергликемија, оксидативен стрес и покачени нивоа на алдостерон и ангиотензин-2.<sup>63,64</sup>

### Дебелина

Во повеќе објавени студии во последнава декада, е утврдена асоцијација помеѓу метаболниот синдром и инфламацијата. Според Ebron и соработници, докажано е дека зголемениот индекс на телесна маса (BMI), е асоциран не само со атерогена дислипидемија и инсулинска резистенција кај пациентите со метаболен синдром, туку исто така и со низок степен - инфламација, поединечно прикажана со позитивната асоцијација помеѓу индексот на телесна маса и проинфламаторните цитокини (CRP и IL-6). Според Slagter и соработници, покажана е корелација помеѓу обезноста, метаболниот синдром, квалитетот на живот и инфламаторните цитокини.<sup>65,66</sup>



слика 5 - актуелен модел кој ги интегрира несаканите имуни и инфламаторни реакции, кои предизвикуваат инсулинска резистенција и кардиоваскуларни заболувања<sup>66</sup>

Дебелината е поврзана со зголемен ризик за СС. Генерално, пациентите со ССсЕФ се почесто дебели отколку што се пациентите со ССрЕФ, и преваленцата на ДД е зголемена кај дебели лица. Прекумерна тежина и зголемениот ВМІ, и тоа (ВМІ 24,9 - 29,9 kg / m<sup>2</sup>) и дебелината (ВМІ > 30 kg/m<sup>2</sup>) биле присутни кај 26-44% од пациентите со ССсЕФ.<sup>65,66</sup> Мета - анализа на пациенти со ССсЕФ покажала дека пациентите биле помлади, со поголема веројатност да добијат кардиоваскуларен третман со лекови, и со поголеми коморбидни оптоварувања од оние без дебелина. Покачени нивоа на катехоламини, TNF- и IL-1 биле најдени кај овие пациенти, поврзани со дебелина. Бидејќи статусот на исхрана најверојатно е поврзан со резултатите од оваа студија, индексот на геријатриски нутритивен ризик (GNRI) се користи за да се

процени нутритивниот ризик кај пациентите со ССсЕФ. GNRI се пресметува на следниов начин:  $14,89 \times \text{серумски албумин (g / dl)} + 41,7 \times \text{BMI} / 22$ .<sup>65</sup>

Дебелината предизвикува кардијални структурни и функционални промени. Во голема студија базирана на популацијата, снимањето со срцева магнетна резонанца покажало дека прекумерната телесна тежина е поврзана со концентрично ремоделирање на левата комора, зголемен сооднос на маса / волумен на левата комора, сочувана лево-вентрикуларна ЕФ и лево-атријална дилатација.<sup>13</sup> Оштетената миокардна релаксација е резултат на миокардијалната митохондријална дисфункција предизвикана од прекумерна телесна тежина, липотоксичноста, неусогласената оксидативна фосфорилација и нарушениот влез на калциумот во кардиомиоцитите. Во споредба со субјектите со нормална тежина, дебелиите лица имале оштетен фосфокреатин / АТП сооднос и стапка на дијастолна полнење во мирување, што дополнително се влошува после инотропен стрес.<sup>65,66</sup>

Понатаму, во компаративна студија, вклучувајќи субјекти со прекумерна тежина и дебели субјекти, иако слични во мирување, миокардниот крвен проток бил значително намален кај дебели пациенти по дипиридамолиндуцирана вазодилатација. Ендотелната дисфункција кај дебелината е распространета и предизвикана од активирање на про-инфламаторни цитокини и зголемен оксидативен стрес.<sup>65,66</sup> Зголеменото таложеење на липидите во адипоцитите води до производство на проинфламаторни цитокини и адипокини, вклучувајќи TNF- $\alpha$ , IL6, лептин, што на крајот резултира со регрутирање на моноцити и стимулација на моноцитна диференцијација во макрофагите. Адипонектинот е најзастапен адипокин секретан од адипоцитите. Намалените плазматски нивоа на адипонектин се забележани кај пациенти со дебелина, инсулино-зависен дијабетес мелитус, хипертензија и метаболен синдром, што тесно се поврзува со хронична- со низок степен инфламација.<sup>66</sup> Адипонектинот, исто така, го стимулира ендотелното производство на азотен оксид (NO) и има антиинфламаторни својства. Околу 30% од дебелиите лица немаат инсулинска резистенција и не манифестираат појавата на кардиоваскуларни заболувања што вообичаено се јавуваат кај дебели луѓе. Дистрибутивниот модел на депонирање на масното ткиво се чини клучно во оваа насока со тоа што висцералната маст е повеќе патогена од подкожната маст. Абдоминалното масно ткиво ослободува про-

инфламаторни цитокини и адипокини, предизвикува системска - со низок степен инфламација, се зголемува циркулирачката ендотелната адхезивна молекула и ендотелната дисфункција.<sup>65</sup>

### Дебелина и дијабет

Познато е дека серија на интрацелуларни сигнализации, активирани од присуство на "со - низок степен инфламација", кои потекнуваат пред се од масното ткиво, учествува во регулацијата на сигнализирање на лачење на инсулин. Инхибиција на овие степени на сигнализација, е познат како примарен механизам преку кој инфламаторната сигнализација доведува до инсулинска резистенција.<sup>66</sup> Дебелината, метаболниот синдром и дијабетот ја зголемуваат инциденцата на кардиоваскуларни заболувања. Испитувањата укажуваат на фактот дека системскиот инфламаторен одговор предизвикан од дебелината резултира со инфламација и микроваскуларна дисфункција.<sup>67</sup> Дебелината се чини дека вклучува некои единствени механизми на инфламација, особено адипокини, како што се лептин, резистин, TNF- $\alpha$ , адипонектин, ангиотензиноген и IL-6 и инсулинска резистенција. Овие фактори предизвикуваат микроваскулатурата да развие воспалителен фенотип кој може да го направи срцето поподложно на повреда и дисфункција.<sup>67,68</sup> Адипонектинот има антиинфламаторни својства во малите крвни садови, со намалување на индукцијата на ендотелните клеточни адхезивни молекули и инхибиција на активноста на нуклеарниот фактор карра-В. Плазма нивоата на адипонектин се намалуваат кај дебели индивидуи, што може да предизвика микроваскуларно воспаление и дисфункција.<sup>69,70</sup>

Инсулинската резистенција и дијабетес тип 2 често ја придружуваат дебелината. Додека зависноста од инсулинска резистенција кон инфламаторните медијатори поврзани со дебелината останува непозната, доказите за придонесот на инсулинска резистенција кон инфламација на срцето, а особено во малите крвни садови расте. Инсулинската резистенција предизвикува зголемено производство на ROS, адхезиони молекули и хемокини и го потиснува активирањето на нуклеарниот фактор карра-В.<sup>71,72</sup>

## Бубрежна дисфункција

Критичниот ефект на бубрежната функција врз морталитетот на ССсЕФ не е со сигурност утврдена. Се покажало дека околу 51-58,5% од пациентите со ССсЕФ имале проценета стапка на гломеруларна филтрација (e GFR) < 60ml / min/1.73m<sup>2</sup>. Всушност, утврдено е дека eGFR е индикатор за смртност кај најголем број на пациенти и хоспитализации на 12-22 месеци на следење. Во една од овие студии, 16,6 % од пациентите со ССсЕФ покажале влошување во eGFR од најмалку 25% по 1 година од следењето.<sup>73</sup> Овие пациенти во најголем број биле и дијабетичари. Ренална дисфункција кај ССсЕФ исто така може да биде маркер на повеќе генерализирани и напредни васкуларни промени на организмот.<sup>73,74</sup>

Бубрежна дисфункција е честа кај ССсЕФ и е поврзана со зголемена смртност. Оштетената бубрежна функција исто така е фактор на ризик за развој на ССсЕФ. Реналното оштетување предизвикува метаболички и системски нарушувања во циркулирачките фактори, предизвикувајќи активирани системска инфламаторна состојба и ендотелијална дисфункција, што може да доведе до хипертрофија на миокардот и интерстицијална фиброза преку оштетување на ендотелот и кардиомиоцитите.<sup>75</sup>

### 2.1 Улога на инфламацијата во настанување на СС

СС е многу сложено мултипно нарушување во кое учествуваат голем број физиолошки системи. До пред неколку децении, СС се сметаше за хемодинамско нарушување.<sup>76</sup> Во последниве години, многубројни експериментални и клинички студии јасно ја покажаа улогата на неврохормоните во прогресијата на СС, што доведе до нови модалитети за третман, како што се инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензими, блокатори на ангиотензин рецептори,  $\beta$ -блокатори и блокатори на алдостерон. Така, и покрај значајното подобрување во лекувањето на хроничната СС, оваа болест сеуште се карактеризира со висока смртност и морбидитет, што укажува дека и други важни патофизиолошки механизми остануваат непознати, кои не можат да се третираат со сегашните модалитети

на третман.<sup>77</sup> Студиите кои се правени во последнава деценија, јасно укажуваат дека хроничната инфламација е важен елемент во основата на патофизиологијата на СС, придонесувајќи за ремоделирање на миокардот, ендотелијална дисфункција и периферно васкуларно оштетување. Повисоки нивоа на воспалителни медијатори, вклучувајќи ги IL-1, IL-6, високо-сензитивниот С-реактивен протеин (hsCRP), TNF- $\alpha$ , се детектирани кај овие пациенти. Про-инфламаторните цитокини се вклучени во процесите кои го ремоделираат срцевиот мускул, вклучувајќи хипертрофија на кардиомиоцити, инхибиција на миоцитна апоптоза, ендотелијална дисфункција и вентрикуларна фиброза.<sup>78</sup>

### **2.1.1 Дијастолна дисфункција и срцева слабост со сочувана ежекциона фракција ( ССсЕФ)**

Со години наназад, за СС беше сметана само систолна дисфункција ЕФ < 45%, во последните препораки се воведува и посебен облик, СС со средно-редуцирана ежекциона фракција ( middle-range 40-49%). Согласно Roelandt, првата асоцијација помеѓу миокардната релаксација и вентрикуларната функција беше опишана во 1923 год. од Yendell Handerson, кој го изнесе податокот дека миокардната релаксација е исто така важна како и контракцијата.<sup>79</sup> Значаен напредок е постигнат во последниве две децении во разјаснување на епидемиологијата и патофизиологијата на оваа болест, преку многубројни мултицентрични клинички и експериментални студии. Тие докажаа дека се работи за посебен вид на структурно ремоделирање на срцето кое е различно од ССрЕФ и се карактеризира со левовентрикуларна концентрична хипертрофија и левоатријална дилатација.<sup>80</sup> Gaasch го дефинираше терминот “дијастолна дисфункција“ во 1994 год. како “неможност на срцето да се прилагоди на крвниот волумен за време на дијастола и вентрикуларното полнење е одложено и непотполно, атријалниот притисок расте, предизвикувајќи пулмонална или системска конгестија.”<sup>81</sup>

Десет години подоцна, во 2004 год. истиот автор го “редефинираше” ентитетот додавајќи “дијастолната дисфункција може да се појави кога ежекционата фракција е нормална или пореметена”. Поради тоа во минатото, за овој тип на СС се употребуваше терминот “дијастолна срцева слабост”.<sup>82</sup> Во кардиолошката јавност, постоеја две фракции на кардиолози, кои се

разликуваа во ставот за постоење на остра раздвоеност помеѓу систола и дијастола (што е секако физиолошки невозможно), се додека официјално од Европската кардиолошка асоцијација (ESC) се вовеле терминот “Срцева слабост со сочувана ејекциона фракција”(ССсЕФ). Доминантноста на ејекционата фракција можеби изгледа чудна во време кога кардиолозите настојуваат да промовираат употреба на биолошки маркери за дијагноза, како што е В-натриуретски пептид (BNP) или прекурзорот N-terminal (NT-BNP), за кој е сигурно утврдено дека е покачен кај пациентите со ССрЕФ. Од друга страна, најголем дел од пациентите со ССсЕФ имаат сигнификантно пониски вредности на BNP во споредба со пациентите со ССрЕФ.<sup>82</sup>

Ова може да се објасни со фактот што енд-дијастолниот зиден стрес, кој е тригер за ослободување на BNP, е низок кај пациенти со ССсЕФ.<sup>83</sup> Како и да е, скоро една третина од пациентите со ССсЕФ имаат нормална концентрација на BNP, па заради тоа не може да се земе како маркер, заради тоа сеуште ЕФ останува како најдобра опција за разграничување на овие два подтипа на СС. Соодветно на препорачаните критериуми на Европската и Американската асоцијација за кардиологија (ESC/ASC) 2016, ССсЕФ се дијагностицира со: симптоми и знаци за СС, сочувана левовентрикуларна ЕФ (LVEF) > 50% и лево-вентрикуларен енд-дијастолен волумен индекс (LVEDVI) < 97 ml/m<sup>2</sup> и постоење на левовентрикуларна дијастолна дисфункција утврдена најчесто со ехокардиографија. И покрај оваа дефиниција, нашето разбирање за нејзината патофизиологија е сеуште инкомплетно, постојат индикации и за други структурни и функционални пореметувања.<sup>84</sup> Меѓутоа, она што е исто така познато, е дека ЕФ е несигурна мерка за контрактилната состојба на левата комора, со оглед на тоа што е подложна на влијанија на оптоварувањата и ремоделирање на левата комора, така што таа е поточна мерка за коморно-артериското спојување, одколку на контрактилност. Поради тоа, во последниве години, голем број на испитувања се фокусирале на утврдување на постоење на лево коморна систолна дисфункција кај пациенти со дијастолна дисфункција и сочувана лево коморна ЕФ. Се смета дека присутната редукција на лонгитудиналната компонента на лево коморната систолна функција, се компензира со зголемување на циркумференцијалната и / или радијална компонента, со што се одржува нормална ЕФ. Исто така е утврдено дека кај пациентите со

нарушена лонгитудинална компонента на лево коморната систолна функција постои зголемување на маркерите на миокардна фиброза, а истата е докажана со користење на срцева магнетна резонанца, што е пак детерминанта на лево коморна ДД. Овие наоди сугерираат дека миокардниот фиброзен процес може да доведе до рана лево коморна контрактилна дисфункција, кога ЕФ е сеуште нормална и кога лево коморните функционални абнормалности, ги зафаќаат само дијастолните карактеристики на миокардот. Затоа, многу автори сметаат дека СС кај пациентите со сочувана ЕФ, се должи и на суптилна систолна дисфункција, и дека двете, систолната и ДД, егзистираат во еден континуум, кој крајно води до манифестна систолна слабост.

Резултатите од голема студија на Kraigher-Krainer и сор. го објавија концептот за фенотипска хетерогеност и мултифакторијална причина за појава на ССсЕФ.<sup>79</sup> Систолната функција во оваа студија беше одредувана преку лонгитудинален и циркумференцијален strain со користење на 2-димензионална дигитална ехокардиографија, супериорна метода во однос на ткивен Доплер strain методата. И покрај релативно сочувана ЕФ кај овие пациенти, со лонгитудиналниот и циркумференцијалниот strain се докажа дека во суштина постои сигнификантно намалување на ЕФ кај пациенти со ССсЕФ, при тоа секако дека биле исклучени пациенти со исхемична срцева болест. Овие резултати укажуваат дека и систолна дисфункција е честа кај пациенти со ССсЕФ и е вклучена во нејзина патофизиологија. Овие факти не се изненадувачки, кога се знае дека левовентрикуларната релаксација и контракција се тесно поврани, и двете се зависни од расположивоста на АТФ, како и од активноста на адренергичкиот систем. Оваа фенотипска хетерогеност и мултифакторијална патофизиологија доаѓа уште повеќе до израз кога организмот старее и кога се појавуваат и други заболувања кои допринесуваат уште повеќе за мултифакторијална патофизиологија на болеста.<sup>79,80</sup> Во прилог на ова разгледувањето е дека ССсЕФ е повеќе системска болест, на што укажува фактот што околу две - третини од хоспитализациите на овие пациенти се поради не - кардијални причини, и најголем дел од пациентите умираат од не - кардиоваскуларни причини и други придружни заболувања кај постарата популација.<sup>81</sup> Напредок кај пациентите со ССсЕФ може да има само во колку се инкорпорира овој

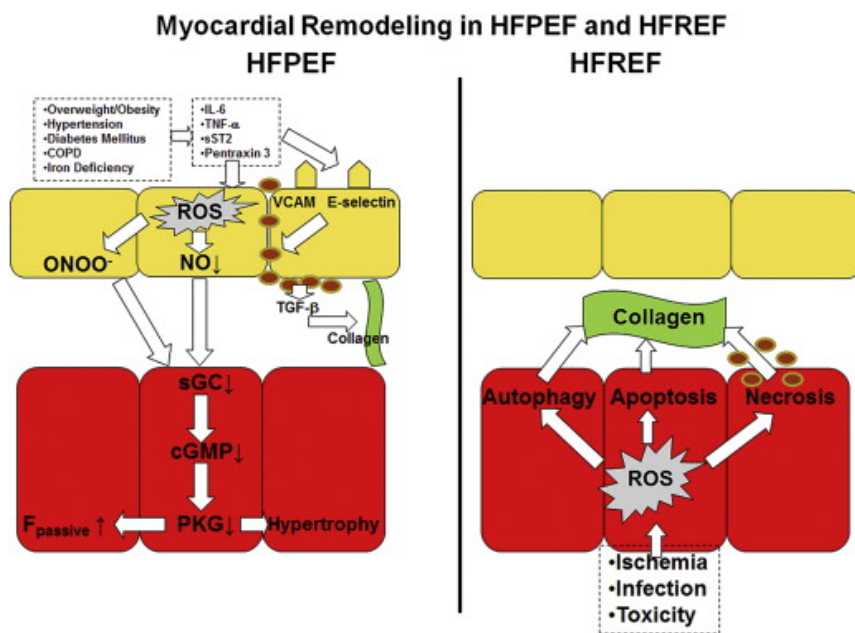
концепт за хетерогеност и мултифакторијалност и барање на заеднички врски на придружните заболувања со овој тип на СС.<sup>79,82</sup>

Околу половина од пациентите со СС имаат сочувана фракција на ежекција, (ССсЕФ), додека остатокот има намалена (ССрЕФ). Иако ССсЕФ и ССрЕФ делат заеднички симптоми како што се диспнеа и замор, зголемени притисоци на полнење и намален срцев минутен волумен, како и чести хоспитализации и намалено преживување, се смета дека имаат различни патофизиологии.<sup>83,84</sup> Најсилниот аргумент за различни патофизиологии е веројатно дека терапиите со докажана корист кај ССрЕФ не успеале да го подобрат исходот кај ССсЕФ. Покрај тоа, моделот на вентрикуларно ремоделирање е различен кај ССсЕФ, се карактеризира со нормална големина на комората, зголемена дебелина на ѕидот, поголем сооднос на дебелина на ѕидот со димензиите на комората и сочувана ЕФ.<sup>85,86</sup> Кај ССсЕФ, миоцитите имаат зголемен дијаметар и крутост, а исто така се гледаат и промени во екстрацелуларниот матрикс, кој се состои од зголемен волумен на колаген, промена на колагениот изоформизам и зголемена крутост.<sup>87,88</sup> Друга карактеристика на ССсЕФ е посуптилен, бавен процес во транзицијата кон напредната СС, со хипертензија како важен процес кој придонесува за прогресијата на болеста, додека ССрЕФ се карактеризира со губоток на миофибрили, проширување и ремоделирање на левата комора и намалена ежекцион фракција.<sup>86,89,90</sup>

### **2.1.2 Хронична инфламација со низок степен, коморбидитети и ССсЕФ: Нова парадигма за ССсЕФ: коморбидитетите предизвикуваат миокардна дисфункција и ремоделирање преку коронарна микроваскуларна ендотелна инфламација**

Новата парадигма претпоставува следна низа на настани во настанување на ССсЕФ: 1) високата преваленца на коморбидитети како што се прекумерна тежина / дебелина, ДМ, ХОББ и хипертензија индуцираат системска проинфламаторна состојба; 2) системска проинфламаторна состојба предизвикува коронарна микроваскуларна ендотелска инфламација; 3) коронарна микроваскуларна ендотелијална инфламација ја намалува биорасположливоста на NO, содржината на цикличен гванозин монофосфат и активноста на протеин киназа во соседните кардиомиоцити; 4) ниската

активност на протеин киназата го фаворизира развојот на хипертрофијата и 5) хипертрофираните кардиомиоцити и интерстицијалната фиброза придонесуваат за висока дијастолна вентрикуларна крутост и развој на СС.<sup>90,91</sup>



слика 6 - улога на инфламацијата во механизам на миокардно ремоделирање при ССсЕФ предизвикано од коморбидитети<sup>90</sup>

### Коморбидитети кај ССсЕФ и системска проинфламаторна состојба

Некардијалните коморбидитети се многу често пропратни на ССсЕФ. Најважни се прекумерната тежина /дебелина/, хипертензија, ДМ, ХОББ, анемија и ХББ.<sup>90</sup> Сите овие коморбидитети во суштина предизвикаат системска инфламаторна состојба.<sup>86,68</sup> Кај висцералната дебелина, масното ткиво е инфилтрирано од макрофаги, кои предизвикуваат системска инфламаторна состојба поради секреција на проинфламаторни цитокини. Кај хипертензија, високиот внес на сол води до системски оксидативен стрес, поради бубрежно производство на проинфламаторни цитокини. Со студии се покажува дека коморбидитетите се придружени со поголемо влошување на миокардијалната функција и структура кај ССсЕФ.<sup>91,92,38</sup>

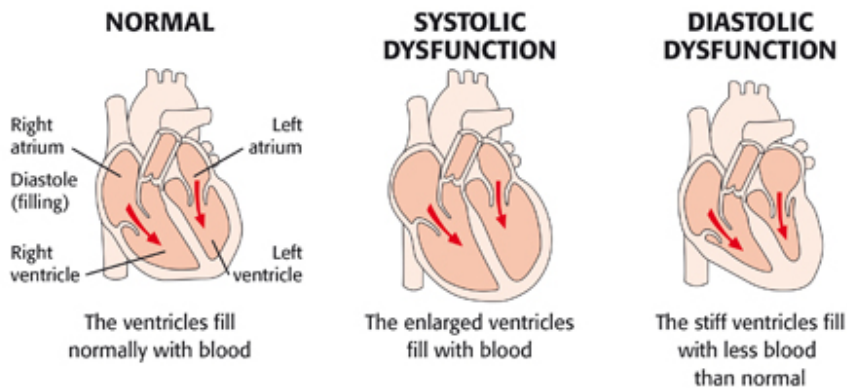
## **Коронарна микроваскуларна ендотелијална инфламација и NO биорасположивост**

Системската инфламаторна состојба индуцирана од коморбидитети влијае на коронарниот микроваскуларен ендотел, како што е евидентно од неодамна воспоставената експресија на ендотелните адхезивни молекули во примероци на биопсија на миокардот кај пациенти со ССсЕФ.<sup>90,91</sup> Двете молекули на васкуларна клеточна адхезија (VCAM) и Е-селектин се покажале како многубројни. Нивниот израз доведува до активирање и субендотелна миграција на циркулирачките леукоцити. Исто така познато е дека про-инфламаторните цитокини предизвикуваат ендотелно производство на ROS преку активирање на никотинамид аденин динуклеотид фосфат оксидази.<sup>90</sup> Ова може да го објасни високиот оксидативен стрес, кој неодамна бил визуелизиран во миокардот на ССсЕФ со употреба на нитротирозин и дихидроетидиумско боење. Високиот нитротирозински израз, исто така, укажувал на ниска NO биорасположивост во миокардот на ССсЕФ поради пренасочување на NO во пероксинитрит<sup>90,91</sup>.

Покрај индуцирањето на системска инфламаторна состојба, одредени коморбидитети, како што се дијабет и други физиолошките процеси, како што е стареењето, исто така може директно да го зголемат ендотелното производство на ROS.<sup>92,41</sup> Изложеноста на ендотелните клетки на високо ниво на гликоза предизвикува митохондријална фрагментација и дисфункција, производство на ROS и формирање на нитротирозин. Ендотелијалната митохондријална дисфункција, исто така, се покажа дека се зголемува со возраст. Една неодамнешна хистолошка студија на миокардот, открила дека зголемена колагенска волуменска фракција, повисока експресија на колаген тип I и повеќе вкрстување на колаген, придонесува за ДД на левата комора.<sup>85</sup> Истите истражувачи испитувале таложење на миокарден колаген кај ССсЕФ што резултира од диференцијација на фибробластите во миофибробластите, од присутните моноцити, кои мигрирале преку воспалениот микроваскуларен ендотел. Микроваскуларното воспаление, исто така, директно ја фаворизирало пролиферацијата на фибробластите и миофибробластите поради намалената биорасположивост на NO, што го отежнувало дејството на хормоните што го поттикнуваат растот, како што се ендотелин-1, ангиотензин II и алдостерон.<sup>92,41,41</sup>

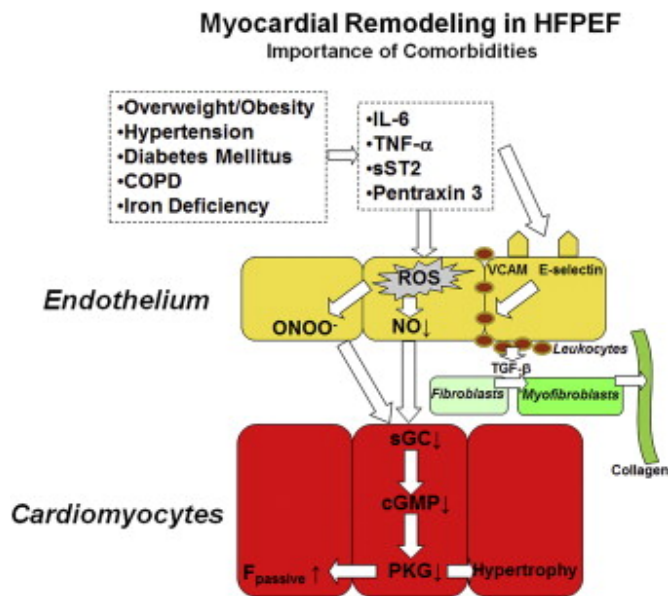
Во студија објавена во јуни 2018 год. од страна на Oana Sorop и сор., објавена во Cardiovascular Research, вршена на анимални испитаници, оваа парадигма е докажана во комбинација на три најчести коморбидитети- хипертензија, обезност и дијабет, за кои е веќе познато постоење на системска инфламација, докажале поврзаност со миокардната крутост и ДД.<sup>92,88</sup>

### 2.1.3 ССсЕФ наспроти ССрЕФ.



слика 7 - морфолошки промени кај нормално срце, систолна и дијастолна дисфункција(преземено од HAZZARD'S GERIATRIC MEDICINE AND GERONTOLOGY - *Sixth Edition*)

Новата парадигма за ССсЕФ значително се разликува од парадигмата предложена за ССрЕФ, во која лево-вентрикуларното ремоделирање е водено од прогресивна загуба на кардиомиоцити.<sup>90,91</sup> Оваа загуба на кардиомиоцити резултира од различни модалитети на клеточната смрт како што се претерана автофагија, апоптоза или некроза, од кои сите се предизвикани од оксидативен стрес присутен во кардиомиоцитите. Вториот обично е резултат на исхемија, инфекција или токсичност.<sup>92</sup> Прекумерниот притисок на сидот поради загуба на кардиомиоцит го поместува балансот во екстрацелуларниот матрикс помеѓу депонирањето на колаген и деградацијата. Овие промени во екстрацелуларниот матрикс најважно придонесуваат за левовентрикуларна дилатација и ексцентрично лево вентрикуларно ремоделирање. Кај ССрЕФ, замена на мртвите кардиомиоцити со колаген создава нерамномерни области на фиброза.<sup>91, 92</sup> Компаративната анализа на примероци на ендомиокардијални биопсии од ССсЕФ и ССрЕФ, навистина покажала присуство на фиброза на кардиомиоцитите. Понатаму, електрон микроскопските слики на лево-вентрикуларниот миокард откриле пониска миофиламентарна густина кај ССрЕФ, отколку кај ССсЕФ. Овие наоди на биопсија се во согласност со смртта на клетките што се појавува во ССрЕФ, но не и во ССсЕФ.



слика 8 - различни механизми на миокардно ремоделирање помеѓу ССсЕФ и ССрЕФ<sup>90</sup>

Глобално намалениот резервен капацитет е предизвикан од: 1. карактеристични промени поврзани со староста 2. мултипли коморбидитети 3. самата ССсЕФ, како најверојатно системско нарушување.<sup>68</sup>

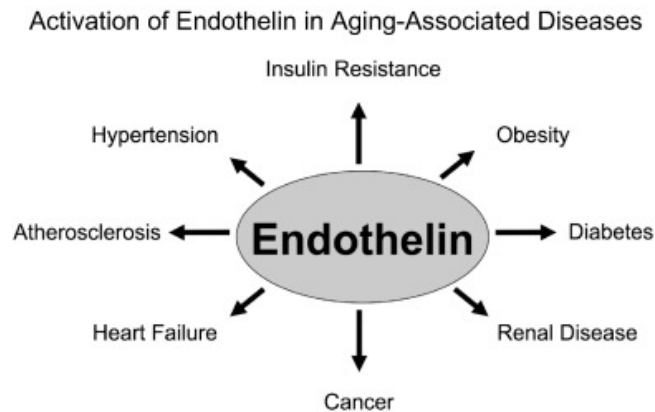
Овие согледувања помагаат да се објасни зошто: 1. коморбидитетите се меѓу најсилните предиктори на исходот на болеста 2. околу 50% од клиничките настани кај пациентите со ССсЕФ се не-кардиоваскуларни 3. клиничките испитувања на лекови кај ССсЕФ биле негативни во нивните примарни резултати. Прифаќањето на ССсЕФ како вистински геријатриски синдром, со сложена, мулти-факториска патофизиологија и клиничка хетерогеност, може да обезбеди нови согледувања и можности за напредок во лекувањето.<sup>4,5,81</sup>

Новата ССсЕФ парадигма, исто така, ја поддржува употребата на статини. Статините имаат брзи и директни ефекти врз ендотелијалниот редокс баланс, кои се независни од намалувањето на липопротеините со ниска густина и се состојат од намалување на производството на супероксидните ањони и обновување на биорасположливоста.<sup>90</sup> Овие ефекти стигнуваат до соседните кардиомиоцити и фибробласти, како што е очигледно кај експерименталната хипертензија или хиперхолестеролемија, каде се забележува регресија на

ЛКХ, спречување на миокардна фиброза и подобрување на ДД на левата комора. Ретроспективната анализа на неодамнешната клиничка студија која ги испитувала содржината на миокарден нитротирозин, хипертрофијата и фиброза на кардиомиоцитот кај пациентите со ССсЕФ, покажале дека пациентите третирани со статин имаат помалку нитротирозин, поголема активност на протеин киназата, помала хипертрофија на кардиомиоцитите.<sup>79,80</sup> Овие наоди се во согласност со позитивниот исход на една мала студија која покажала употреба на статин за намалување на смртноста кај пациентите со ССсЕФ. Меѓутоа, неутрален исход од употреба на статин е исто така прикажан во голема рандомизирана СС студија кај подгрупа кај пациенти со релативно сочувана лево-вентрикуларна ЕФ (> 50%).<sup>81</sup>

### **Ендотелна дисфункција**

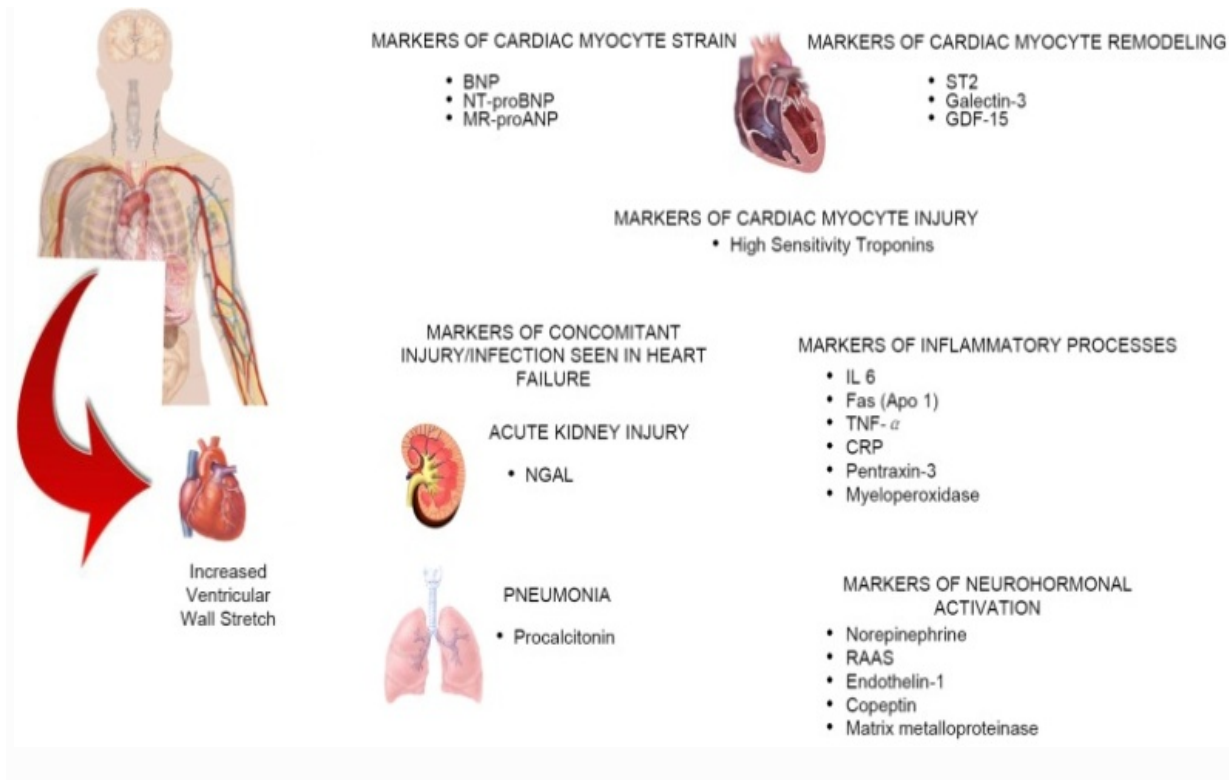
Васкуларниот ендотел создава и секретира бројни соединенија кои регулираат различни физиолошки функции, вклучувајќи вазомоторен тонус, коагулација, инфламација, пропустливост и клеточна адхезија. NO се смета за клучна молекула во одржувањето на соодветна вазодилататорна функција.<sup>16</sup> Ендотелната дисфункција се карактеризира со нарушен вазомоторен одговор, клеточна пролиферација, тромбоцитна адхезија / агрегација, васкуларна пермеабилност и реакција на ендотелните леукоцитни, кои учествуваат во васкуларна инфламација. Неодамнешни студии покажаа висока преваленца на ендотелната дисфункција кај пациентите со ССсЕФ, што било поврзано со намален капацитет на напор и полош исход. Оваа прогностичка импликација сугерира каузална инволвираност на ендотелната дисфункција кај ССсЕФ.<sup>16</sup>



слика 9 - ендотелна дисфункција кај старосно-предизвикани заболувања<sup>73</sup>

### 3.1 Инфламаторни цитокини кај срцева слабост : медијатори и маркери

Голем број на студии во предходните две декади укажаа на поврзаност помеѓу оксидативниот стрес и хроничната инфламација со низок степен, со степенот на лево-вентрикуларна дисфункција, развојот на симптоми на СС и предвидување на идните кардиоваскуларни настани. Во последната деценија се забележува возбудлив напредок во областа на биомаркерите што се користат за управување со пациенти со СС. Истражувањата на биомаркерите ја проширија нашата база на знаење, давајќи поголема светлина врз основните патофизиолошки механизми кои се јавуваат кај пациенти со акутна и хронична срцева слабост.<sup>93</sup> Критериумите што се бараат за идеален кардиоваскуларен биомаркер постепено се менуваат. Постојат силни докази дека определени медијатори се вклучени во процеси кои доведуваат до ремоделирање на срцето, како што се хипертрофија, фиброза и апоптоза.<sup>93</sup> Раното откривање на промени што се развиваат во срцето е клучно за подобрување на ефективоста на третманот. Се чини дека одредувањето на специфични, чувствителни биомаркери кои ја рефлектираат сложената патофизиологија на СС и нивна употреба за откривање на асимптоматски кардијални промени можат да станат клучна алатка за скрининг, помагајќи да се идентификуваат пациентите кои бараат дополнителни дијагностички испитувања.<sup>94,95</sup>



слика 10 - срцеви биомаркери (преземено од HAZZARD'S GERIATRIC MEDICINE AND GERONTOLOGY - Sixth Edition)

Со оглед на големата преваленца на коморбидитети поврзани со СС, интегриран пристап кој користи повеќе биомаркери, покажува надеж во предвидување на смртност, подобра стратификација на ризикот и намалување на повторните хоспитализации, со што се намалуваат и здравствените трошоци.<sup>93</sup>

### 3.2 Оксидативен стрес и инфламаторни медијатори- иднина на дијагностиката на срцева слабост ?

Оксидативниот стрес (ОС) се дефинира како состојба на нерамнотежа помеѓу создавањето на слободните радикали и капацитетот за нивно неутрализирање со антиоксидантните механизми на телото. ОС може да биде резултат на прекумерно создавање на реактивни кислородни специеси (ROS) или намалување на ендогените антиоксидантни резерви.<sup>94</sup> Слободните радикали

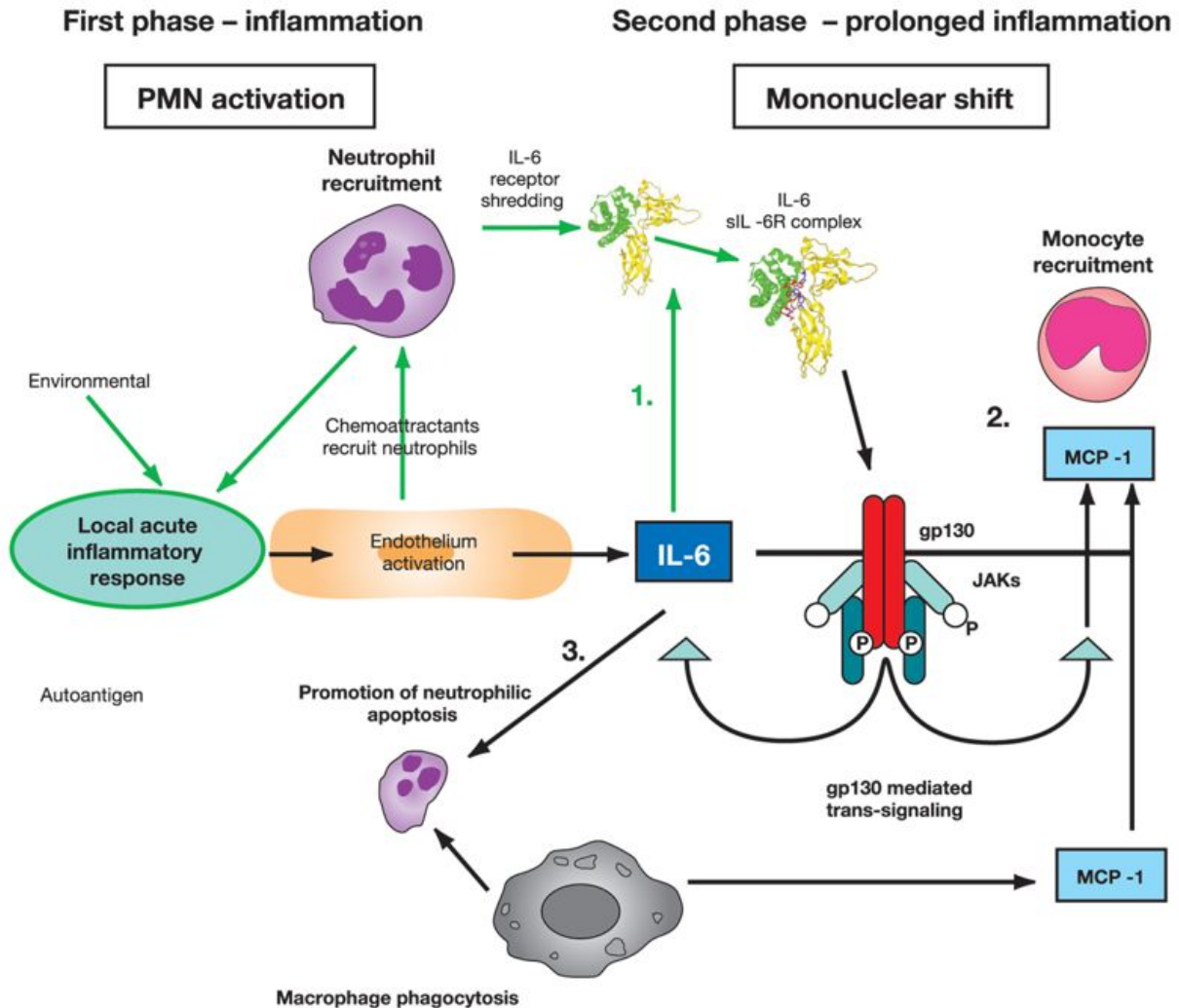
можат да бидат произведени од сите ткива преку различни механизми. Некои од важните извори на ROS, потекнуваат од оштетување на поедини срцеви структури.

Бидејќи инфламацијата е важен процес кај СС, медијаторите на инфламацијата се интензивно испитувани како потенцијални биомаркери кај СС. Првиот извештај за воспалителни маркери кај СС, кој беше објавен во 1956 година, укажа на фактот дека концентрациите на CRP биле зголемени кај пациентите со хронична СС и дека апсолутните концентрации укажувале на тежината на болеста.<sup>95,96</sup>

Корисни и општоприфатени маркери за СС вклучуваат В-тип натриуретичен пептид (BNP) и N-терминален про-Б-тип натриуретичен пептид (NT-proBNP); иако овие маркери имаат висока сензитивност за да се исклучи СС, тие не се целосно специфични, бидејќи нивните вредности се зголемуваат и во други услови. Бројни студии покажале дека комбинирањето на BNP и NT-proBNP заедно со воспалителните маркери може да ја зголеми детекцијата на асимптоматска лево вентрикуларна систолна дисфункција и раните фази на СС.<sup>95,97</sup>

Повисоки нивоа на инфламаторни медијатори, вклучувајќи ги IL-1, IL-6, IL-18, hs-CRP, TNF- $\alpha$  се зголемени кај пациенти со СС, без оглед на етиологијата на болеста.<sup>18</sup> Покрај цитокините, како важни медијатори на инфламација се вклучуваат и galectin-3 и pentaxin-3, кои се ослободуваат од активирани макрофаги како резултат на оштетување на ткивото. Улогата на pentaxin -3 во СС сеуште не е утврдена, но се знае дека зголемените нивоа на проинфламаторни цитокини, како одговор на оштетувањето на миокардот, се важни прогностички фактори кои корелираат со зголемените стапки на морталитет кај пациенти со СС.<sup>98</sup>

### 3.2.1 IL-6



слика 11- улога на IL-6 во трансформирање од акутна кон хронична инфламација ( преземено од "IL-6 and chronic inflammation")

IL-6 е плеотропен цитокин со широк спектар на хуморални и клеточни имуни ефекти. Се произведува не само од имуните клетки, туку и од кардиоваскуларните компоненти, како што се ендотелните клетки, васкуларните мазни мускулни клетки и исхемичните миоцити. Покачени нивоа на IL-6, исто така се пронајдени кај пациенти кои имаат акутна или

хронична СС. <sup>99</sup>Зголемените нивоа на IL-6 корелираат со тежината на функционалната класа на NYHA, со намалена ЕФ и се поврзани со лоша прогноза. Pudilet со соработниците ја испитувале прогностичката улога на IL-6 кај пациенти со акутна декомпензирана СС. Утврдено е дека нивоата во плазмата на IL-6 се значително покачени кај овие пациенти, во споредба со нормалната контролна група. Сигнификантно позитивни корелации биле исто така откриени помеѓу нивоата на плазма IL-6 и NT - proBNP. И за двата биомаркери, било утврдено дека се независен индикатор за едногодишна смртност.<sup>99,100</sup>

Во друга студија, Maeda со сор., покажале дека и неврохорморалните фактори и повеќе цитокини, мерени на почетокот и три месеци по оптимизираниот третман за СС, покажале дека само одржливи високи нивоа на NT-proBNP и IL-6 во три месеци биле независни фактори на ризик кај морталитетот кај пациенти со хронична СС, и покрај подобрувањата на лево - вентрикуларната ЕФ и симптомите на болеста. IL-6 се смета дека директно влијае врз мобилната комуникација помеѓу миоцитите и фибробластите, а промените во концентрациите на IL-6 се поврзани со срцева дисфункција и промена на кардијалниот екстрацелуларен матрикс.<sup>99</sup> Поради овие карактеристики, за IL-6 понекогаш се дискутира како за "ремоделирачки" биомаркер, слично како sST2 или тропонин. Вредноста на IL-6, која предвидува негативен исход кај СС може да биде независна од други воспалителни биомаркери, но исто така IL-6 нема дијагностичка специфичност и недостасуваат податоци во однос на тоа дали индивидуалната блокада на IL-6 доведува до сигурни терапевтски резултати.<sup>99</sup>

### **Улогата на IL-6 во настанување на хронична инфламација**

IL-6 се создава на местото на инфламација и игра клучна улога во одговорот на акутната фаза, дефиниран како цитокин со клинички и биолошки карактеристики кои се карактеристични за акутна фаза. IL-6 во комбинација со неговиот растворлив рецептор (s-IL-6-R $\alpha$ ), го диктира преодот од акутно кон хронично воспаление со менување на природата на леукоцитниот инфилтрат (од полиморфонуклеарни неутрофили до моноцити / макрофаги). Покрај тоа, IL-6 има стимулаторен ефекти врз Т- и Б-клетките, со што се фаворизира хронична воспалителна реакција. Ahmed Al Badri со сор., во

голема студија во која биле регрутирани 390 жени, на возраст над 65 години кај кои со ангиографија била исклучена коронарна артериска болест и други инфламаторни состојби, покажале дека IL-6 во споредба со другите испитувани инфламаторни маркери е важен предиктор за СС хоспитализација и смрт кај овие пациенти, во период на следење од пет години.<sup>99</sup>

Севкупно, IL -6 е важен - всушност, критичен при одредени услови - за развој на хронична инфламација. Затоа, би било соодветно да се продолжи со истражувањето на блокадата на IL-6 како приод кон третманот на хронични воспалителни болести.<sup>100</sup>

### 3.2.2 TNF- $\alpha$

Факторот на туморска некроза - алфа, класичен биомаркер на воспалителните процеси, покажал клиничка корист како маркер во случаи и на СС. Всушност, миокардните TNF- $\alpha$  и неговите рецептори (тип 1 и тип 2) се комплексно вклучени во патогенезата на СС. Поточно, прекумерната експресија на стимулација на TNF- $\alpha$  и тип-1 рецептор може да доведе до кардијална хипертрофија, фиброза, контрактилна дисфункција и апоптоза, додека пониската активација на рецепторот на TNF- $\alpha$  и тип-2 е кардиопротективна.<sup>101</sup> Една студија на 1200 пациенти со СС, покажала дека нивоата на TNF- $\alpha$  биле директно поврзани со NYHA класата, а повисоките нивоа биле поврзани со полоша прогноза на болеста. Понова студија покажала дека кај оние со неодамна дијагностицирана СС, нивото на TNF- $\alpha$  е поврзано со абнормална лево-атријална функција и напредна лево систолна и ДД. Интересно, растворливиот тип-1 рецептор на TNF- $\alpha$  бил единствениот независен индикатор за идна СС или смрт после адаптација за клиничките и основните карактеристики во студијата на пациенти со неодамнешен прележан миокарден инфаркт.<sup>101</sup>

TNF- $\alpha$  придонесува за прогресија на СС преку неколку механизми кои ги модулираат постоечките протеини (на пример, преку стимулирање на ОС), а исто така ја намалува контрактилноста на срцето преку намалување на регулацијата на саркоплазматичните ретикулум протеини како што е  $\alpha$  миозинскиот тежок ланец . Мерењето на TNF- $\alpha$  го предвидува развојот на СС кај асимптоматски поединци, како и прогресијата на СС кај пациентите. За

жал, специфичната блокада на TNF- $\alpha$  сеуште не резултирала со подобар исход кај пациентите со СС. Употребата на TNF- $\alpha$  мерење за да се идентификуваат оние кои најверојатно ќе имаат корист од таков пристап не е целосноистражено.<sup>101</sup>

### 3.2.3 CRP

Друг класичен маркер на воспаление, протеин Ц-реактивен (CRP) на акутна фаза на инфламација, е поврзан со присуство на СС и кардиоваскуларен ризик. Многубројни студии до денес ја испитувале улогата на CRP во случаи на СС.<sup>102</sup> Cesari et со сор. во својата студија покажале дека зголемените CRP вредности кај постари пациенти можат да го предвидат идниот почеток на СС. Голема студија на Engstrom et и сор. покажале дека кај припадниците на општата популација се утврдило дека оние со CRP  $\geq 3$  mg / L биле два пати почесто хоспитализирани со СС во текот на средно следење на 13 години. За жал, CRP нема строга специфичност за СС и кардиоваскуларни болести. Корелацијата на CRP со функционалните параметри, како што е ЕФ, е неконзистентна, меѓутоа, некои истражувања откриле значајна корелација, додека други не се докажале. CRP може да има клиничка употреба во случаи на СС, но тоа не е идеален биомаркер за болеста.<sup>102,103</sup>

### CRP и стареење

Зголемените докази покажуваат дека CRP не е само воспалителен биомаркер, туку исто така важен фактор на ризик, поврзан со болести поврзани со стареење, вклучувајќи кардиоваскуларни болести, хипертензија, дијабетес и болест на бубрезите. Неодамнешните студии покажаа дека CRP е маркер во голем број на болести, вклучувајќи хипертензивни, кардиоваскуларни и бубрежни компликации, дијабетска нефропатија и акутни и хронични бубрежни заболувања. Добро е познато дека CRP го врзува својот рецептор, CD32 / CD64, за да го индуцира процесот на инфламација со активирање на сигналниот пат на NF- $\kappa$ B. Покрај тоа, CRP посредува ткивна фиброза во голем број на кардиоваскуларни и бубрежни заболувања преку активирање

на сигнализација на TGF- $\beta$  / Smad преку TGF- $\beta$ 1-зависни и независни механизми.<sup>102</sup>

### 3.2.4 CRP и hs-CRP

CRP припаѓа на pentraxin фамилијата на протеини. Како реактант на акутната фаза на инфламацијата, се синтетизира воглавно во хепарот. Нивоата на CRP во серумот се зголемени при акутна инфекција, инфламаторна состојба и траума. Во овие клинички состојби, серумската концентрација на CRP рапидно се зголемува над 10 mg/l, со истовремено зголемување на седиментацијата на еритроцити. CRP има релативно долг период на полуживот, околу 18-20 часа, како стабилна pentraxin структура без значајни варијации кои зависат од внесот на храна. Во последнава декада, станаа достапни и високо-сензитивните анализи како имунотурбидиметрија, ELISA и др. кои ја мерат вредноста од 0.01 до 10 mg/l. Овие високо-сензитивни анализи помагаат да се квантифицира низок степен на хронична инфламација. Разликата помеѓу CRP и hs-CRP е содржана во кратенката "hs"-висока чувствителност". CRP традиционално се мери во концентрации од 3-5 mg / L, додека hs-CRP се мери до ниво од околу 0,3 mg / L.<sup>25</sup> Оваа подобрена сензитивност овозможува hs-CRP да се користи за откривање на таканаречена "со низок-степен инфламација", која се поврзува со патофизиологијата на хроничните прогресивни заболувања.<sup>26</sup> Може да се одредува во свежа или смрзната плазма. Овој маркер е најчесто евалуиран како идеален биомаркер за кардиоваскуларен ризик стратификација. Инкорпориран е во Reynolds Risk Scoring system, а според препораките на АНА/CDC (American Heart Association/Centres for Disease Control) работната група, за маркер на инфламација го категоризира hsCRP <1mg/l (низок ризик), 1-3 mg/l (среден ризик) и >3 mg/l (висок ризик) за глобални кардиоваскуларни заболувања.<sup>103</sup> Плазма нивото на овој воспалителен биомаркер го предвидува васкуларниот ризик, со проценка на ефектот исто колку и вкупниот холестерол или HDL холестеролот во крвта.<sup>104,105</sup>

Во "Physician's Health Study" - проспективна студија во која биле вклучени 22.000 првично здрави мажи, со следење во период од пет години, со цел да се испита значењето на hs-CRP како маркер за кардиоваскуларен ризик, било докажано дека основните нивоа hs-CRP биле значително повисоки кај оние

кои потоа добиле срцев или мозочен удар во споредба со другите во период на следење.<sup>25,26</sup> Резултатите покажале дека предиктивната вредност на hs-CRP е независна од другите фактори на ризик како холестеролот во крвта и пушењето. Резултатите, исто така, сугерирале дека hs-CRP е подобар индикатор на кардиоваскуларните настани од неколку други воспалителни биомаркери. Понатаму, податоците од рандомизирани испитувања, укажуваат на тоа дека hsCRP има централно место за разбирање на антиинфламаторните ефекти на статинската терапија и доследно покажаа дека третманот за намалување на hsCRP може да биде моќен индикатор за резидуален кардиоваскуларен ризик, исто како нивото на лекување на LDL холестеролот.<sup>106</sup>

Во WHS студија, кај 28.000 здрави жени кои биле следени во период од осум години, вредноста на LDL- холестеролот, била споредувана со вредноста на hs-CRP, по корекција на други фактори на ризик, се покажало дека hs-CRP е посилен индикатор за ризик од кардиоваскуларни настани од LDL-холестеролот. Жените со високата вредност на hs-CRP и ниска вредност на LDL, биле со поголем апсолутен ризик од групата со низок hs-CRP и висок LDL - холестеролот. Сепак, заклучокот бил дека, скрининг со двата биолошки маркери обезбедува подобра предиктивна вредност од било кој тест самостојно.<sup>105,106</sup>

Исто така, 18.000 пациенти со JUPITER примарна превентивна студија покажале дека 20 mg на Rosuvastatin ја намалува за половина стапката на прв срцев и мозочен удар кај оние со првично ниски нивоа на LDL, а покачени нивоа на hs-CRP. Како и во претходните студии, вредностите на hs-CRP во JUPITER се покажале како важни за предвидување на рекурентна болест, како што биле вредностите и на LDL, а вредноста на hs-CRP биле директно поврзана со ефикасноста од употреба на статини.<sup>105</sup> Се покажало дека Rosuvastatin 20mg ги намалува нивоата на LDL за 50 проценти и нивоата hsCRP за 37 проценти. Најважното прашање што го поставило ова испитување било дали корисното влијание врз кардиоваскуларните крајни точки се должи само на намалување на липидите, само намалување на инфламацијата (како што е докажано со редукција на hsCRP) или комбинација на двата механизми. ЈУПИТЕР не се осврнал на прашањето дали селективното сузбивање на воспалителниот процес може исто така да

оствари корисни ефекти. Во тек е студијата Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS), која се обидува да обезбеди подобра јасност на прашањата покренати од студијата ЈУПИТЕР.<sup>105,106</sup>

Според последните препораки на ASC, hsCRP може да се користи како одлука за третман, ако по квантитативната проценка на ризикот одлуката за третман останува неизвесна.<sup>106</sup>

Ако CRP е потврден биомаркер за атеротромбоза, што покажуваат споредливи податоци за цитокинет IL-6, чие лачење е предизвикамо од зголемени вредности на CRP? Прво, како и hs-CRP, нивоата на IL-6, измерени во очигледно здрави популации, исто така, предвидуваат иден васкуларен ризик; ова набљудување првично било направено кај мажи во 2000 година, потоа потврдено и кај жени, а потоа репродуцирано во повеќе од 25 проспективни епидемиолошки групи.<sup>102</sup> Истовремено паралелно со hs-CRP, мета-анализата што се вршела за испитување на факторите за појава на ризик, покажале дека за секое зголемување на средната вредност на дневниот IL-6, постои 25% зголемување на ризикот од идни васкуларни настани (RR 1,25, 95% CI 1.19-1.32).<sup>103,104</sup> Како и hs-CRP, нивоата на IL-6 се покажало дека корелираат со ендотелната дисфункција, артериско зидно здебелување, степенот на субклиничка атеросклероза и предвидување на дијабетес тип 2. Бидејќи е IL-6 примарниот цитокин кој доведува до CRP продукција, несомнена е неговата тесна поврзаност со атероматозата.<sup>27</sup> Овие податоци покажуваат дека, врз основа на генетска сегрегација, васкуларниот ризик варира во голема мера поради наследни разлики во сигнализацијата на IL-6. Во голема рандомизирана Mendelian Randomization студија, која ја испитувала генетската сегрегација на IL-6 и CRP, утврдено е дека наследни разлики во сигнализацијата на IL-6 влијаат на hs-CRP продукцијата и на стапките на идни васкуларните настани, врз основа на што може да се заклучи за причинска врска помеѓу IL-6 и васкуларната болест врз оваа основа. Меѓутоа, мерењето на IL-6 во клинички услови е потешко отколку кај hs-CRP, тешко може да се воведо во секојдневната клиничка пракса од повеќе причини, од кои пред се е финансискиот момент<sup>105,106</sup>

Во голема студија на 1016 мажи и жени на возраст над 70 год, објавена во Journal of art. hypertension, биле испитувани неколку маркери на

инфламација во корелација со ЛВХ и ДД, испитувањата покажале дека hs-CRP, адхезиона молекула и e-selectin, се покачени кај оваа популација на луѓе со абнормална лево-вентрикуларна геометрија, особено концентрична ЛВХ и hs-CRP е во корелација со ДД.<sup>106</sup>

### **3.2.5 Дали биомаркерите се спремни да го завземат своето место ?**

#### **Нови линии за терапија**

Се покажало дека терапијата која го намалува LDL-холестерол, и антихипертензивната терапија, го намалуваат вкупниот кардиоваскуларен ризик. Покрај тоа, докажан е и анти-инфламаторниот ефект на овие лекови. Придобивката од статинска терапија за намалување на вкупниот кардиоваскуларен ризик може до одреден степен да доведе до истовремено намалување на hs-CRP и LDL - холестеролот. Сепак, терапијата која е специфично антиинфламаторна, не е со сигурност утврдена.<sup>107</sup> Во една неодамнешна проспективна студија, Ridker и неговите соработници, известуваат за ефектите на моноклонално антителио насочено против интерлеукин 1 бета (anti IL-1 beta) на вкупниот кардиоваскуларен ризик. Испитувањето на исходот од терапијата со Canakinumab (CANTOS), рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија го евалуирала ефектот на Canakinumab врз спречување на рекурентни васкуларни настани кај лицата со постоечки кардиоваскуларен ризик. Студијата вклучила 10.061 индивидуи, од кои 25.7% биле жени, 40% биле дијабетичари, а околу 80% биле хипертензивни, со средна возраст од 61 година, кои имале претходен миокарден инфаркт и имале постојана про-воспалителна состојба, карактеризирана со повисоки нивоа на hsCRP на или поголемо од 2 gr / L. Поважно, 91% од пациентите биле на статини, а пациентите биле случајно избрани за плацебо група и групи на кои им биле давани три дози на лекот, односно 50 mg, 150 mg и 300 mg, администрирани субкутано еднаш на секои 3 месеци во сооднос од 1,5: 1: 1: 1. Намалување на hs-CRP без намалување на LDL-C, и значително намалување на кардиоваскуларниот ризик се постигнале кај пациенти кои примале доза од 150 mg.<sup>107,108</sup>

Сепак, додека hs-CRP е клинички корисен како биомаркер за предвидување на ризик, повеќето истражувања сугерираат дека CRP сам по себе е малку веројатно да биде цел за интервенција. Таргетот е насочен кон поместување

на ниво на воспалителната каскада од CRP до IL-6 до IL-1, која обезбедува нови терапевтски можности за атерозаштита.<sup>109,110</sup> Од терапевтска перспектива, нови студии покажуваат намалување во акутната фаза на hsCRP со антагонист на IL-1 рецептор и блокатор на рецептор на IL-6 - tocilizumab. Фаза IIb студија спроведена кај дијабетични пациенти со висок васкуларен ризик укажува на тоа дека canakinumab, човечко моноклонално антитело кое е насочено кон IL-1 $\beta$ , значително ги намалува плазматските нивоа на IL-6, hsCRP и фибриноген без промена на атерогени липиди.<sup>19</sup> Canakinumab сега се тестира како метод за спречување на рекурентни кардиоваскуларни настани во рандомизирано испитување на 10.065 пациенти со пост - миокарден инфаркт, со покачен hsCRP која е целосно завршена во 2017 година.<sup>110,111</sup> Клиничките испитувања кои користат алтернативни антиинфламаторни агенси активни против оската CRP / IL-6 / IL-1, го вклучуваат и метотрексатот во ниски дози, како и колхицин, се во тек. Ако бидат успешни, овие испитувања ќе ја затворат јамката на инфламаторната хипотеза за атеросклероза и служат како примери за тоа како основните биолошки принципи можат да се преведат во персонализирана медицинска пракса.<sup>111</sup>

#### **4.0 МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА СТУДИЈАТА:**

Во нашата студија ја испитуваме хипотезата дали коморбидитетите, за кои утврдивме дека се многу чести во нашата ИГ на геријатриски пациенти имаат влијание врз појавата на ДД и срцево ремоделирање, а со тоа и појава на ССсЕФ, споредено со релативно здрави стари лица на таа возраст, кај кои не утврдивме присуство на коморбидитети и ССсЕФ, освен промени кои го пратат процесот на нормално стареење. Испитуваме дали биомаркерите кои сметаме дека ја презентираат системската, "со низок - степен инфламација" во организмот, hs-CRP и IL-6 се асоцирани со промени и ремоделирање на срцето и крвните садови кај ССсЕФ и присутните коморбидитети во нашата испитувана геријатриска популација.

Мотивот за изработка на ваков тип на студија произлезе од мојата долгогодишна работа со пациенти на возраст >65 год. во Специјализирана болница за геријатриска и палијативна медицина '13 Ноември' во Скопје. Темата која ја обработувам, ССсЕФ е болест на постарата популација. Непосреден мотив е изведување на ехокардиографијата како метода, со која можев да согледам некои структурни карактеристики на таканаречено "старечко срце".

Во областа на геријатриската кардиологија во Македонија не се правени доволно студии на "старечко срце". Пациентите со кои работам имаат и бројни други заболувања, кои влијаат на степенот на СС, ја влошуваат прогнозата и го скратуваат преживувањето кај овие болни. Долготрајниот престој на овие пациенти ми дава можност на едно место да ги следам овие пациенти со сите нивни коморбидитети, нивниот квалитет на живот и преживување. Стапките на хоспитализација и рехоспитализација, како и улогата на коморбидитетите и времето на преживување и влошување на СС се слични како опишаните во литературата.

## 5.0 ЦЕЛИ НА СТУДИЈАТА

1. Да се утврди инциденцата на коморбидни состојби кај испитуваната група на пациенти со ССсЕФ > 65 год. со сите демографски карактеристики и нивна поврзаност во настанување на овој тип на ССсЕФ.

2. Да се докаже присуство на системска инфламација преку испитување на ниво на воспалителни медијатори (IL-6, hs-CRP) во периферна крв кај пациентите со појава на ССсЕФ и коморбидни заболувања, да се спореди со контролната група на релативно здрави, стари лица, над 65 год.

3. Да се докаже поврзаност на воспалителните медијатори со параметри на срцево ремоделирањето кои се карактеризира ССсЕФ: левовентрикуларен mass индекс (LVMI), лев атријален волумен индекс (LAVI max) и параметрите на дијастолна дисфункција (Препораки од ESC, ASC, 2016)

4. Да се утврди корелација помеѓу бројот на коморбидитети, нивото на инфламаторните медијатори, со степенот на срцева слабост (NYHA стадиум) и степенот на дијастолна дисфункција.

5. Да се утврди корелација помеѓу инфламаторните медијатори со степенот на каротидна атероматоза и ендотелна дисфункција : интимо-медијално задебелување (IMT), однос помеѓу пик систолна / енддијастолна брзина (PSV/EDV) на заедничка каротидна артерија (ACC), да се спореди со здравата група на стари лица со нормално стареење.

## 6.0 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

**Дизајн на студијата** - клиничко проспективна пресечна студија (cross sectional study). Пациентите се испитуваа во еден акт во траење од 3 месеци. Беа вклучени 124 пациенти, од кои :

**Испитувана група**- 85 пациенти- се селектираа од пациенти кои се наоѓаат на долготраен болнички престој во Специјализирана болница за геријатриска и палијативна медицина “13 Ноември”, а дел и од амбулантските пациенти кое се прегледуваат амбулантски во Специјалистичко-консултативните амбуланти во склоп на болницата.

**Контролна група** - 39 пациенти- се селектираа од амбулантските пациенти кои користат специјалистичко-консултативна услуга.

Во **инклузиони критериуми** спаѓаат: возраст над 65 години, на ЕКГ-синусен ритам, симптоми и знаци за СС (критериуми ESC/ASC, 2016) и присуство на коморбидитети. Се испитуваа пациенти, за кои се утврди дека имаат симптоми на диспнеа, ортопнеа, пароксизмална ноќна диспнеа, замор и /или неподносливост на напор, и кои со ехокардиографија имаа сочувана лево вентрикуларна ЕФ ( ЛКЕФ >50% ) и знаци за дијастолна дисфункција и имаа добар ехокардиографски прозорец за испитување.

**Селекција на коморбидитети**: Следејќи го пристапот и резултатите кои се добиени во предходни студии, се фокусиравме на најчестите коморбидитети: артериска хипертензија, дијабетет, обезност и хронична бубрежна болест.

Според функционална класификација, се испитуваа пациенти кои се по NYHA(2-4 стадиум).

**Ексклузиони критериуми**- возраст под 65 години, на ЕКГ- знаци за апсолутна аритмија, податок за имплантиран постојан расе-maker, податок за напредната валвуларна болест на срцето (од умерен и тежок степен), податок за конгенитална болест на срцето. Се исклучија пациентите со анемија и докажана коронарна артериска болест, поради препокривање на симптомот

на диспнеа, и за која е познато дека воглавно доведува до ССрЕФ. Исто така не се испитуваа пациентите со астма, хронична опструктивна белодробна болест, хронични инфламаторни и имунолошки заболувања, малигни заболувања. Се исклучија и пациенти кај кои се доби вредност во периферната венска крв на hsCRP > 10mg/ml и Le > 10 x 10<sup>9</sup>/l, суспектни за акутна инфекција. Не се испитуваа и пациенти кои се на хронична терапија со кортикостероиди или друга имуномодулаторна терапија. Се исклучија и пациенти со напреднати когнитивни заболувања, поради отежната соработка при испитувањето.

Сите пациенти добија **Документ за информирана согласност**.

## Методологија

На денот на прегледот на пациентот му се правеа следните испитувања:

### Анамнеза

Сите пациенти кои ги исполнија критериумите да бидат вклучени во студијата, по добивање на писмена согласност одговараа на предходно подготвен Прашалник (присуство на коморбидитети, употреба на лекови и др.) и на Прашалник за СС (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) делумно прилагоден за возрастна група над 65 год. Прашалникот ги содржеше и следните прашања (даден во прилог)

1. Симптоми на СС ( диспнеа, ортопнеа, пароксизмална ноќна диспнеа, замор и /или неподносливост на напор)
2. Постојење на коморбидни заболувања: артериска хипертензија, дијабет, обезност и ХББ и др., времетраење на коморбидитети

-артериска хипертензија се дефинираше како систолен и / или дијастолен притисок кој мерен во две последователни мерења беше повисок од прифатената нормална вредност (моментално 139 mmHg систолен, 89 mmHg дијастолен: класификација (JNC8) или пациентот е веќе на медикаментозен третман.

-дијабетес тип 2 - дијагнозата се поставуваше со дијагностицирање на покачени вредности на гликемија на гладно во плазма  $> 7\text{mmol/l}$ , или пациентот е веќе на диететски или медикаментозен третман за дијабет.

-обезитас -  $\text{BMI} > 30\text{kg/m}^2$

-хронична бубрежна болест (стадиум 1-3) според вредности на калкулиран креатинин клиренс (ККК)

3.Ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања : пушење (активно или поранешен пушач), прекумерна аупотреба на алкохол

4. Фамилијарна анамнеза за кардиоваскуларни заболувања и дијабет

5. Употреба на лекови ( групи и времетраење - дадени во Прашалникот)

### **Функционална проценка**

Според симптомите, пациентите беа класифицирани во една од класите според New York Heart Association (NYHA).

Класа 1 - без симптоми и без ограничување во физичка активност

Класа 2 - мало ограничување на физичка активност и лесна диспнеа при физички напор

Класа 3- лесна физичка активност доведува до симптоми, пешачење на кратки растојанија ( 20-100м)

Класа 4 - и најмала физичка активност доведува до диспнеа, пациентот е врзан за легло

Се испитуваа пациенти во групите по NYHA (2-4).

### **Физикален преглед**

Физикален преглед по системи беше изведен кај сите пациенти вклучени во студијата.

Мерење на висина и тежина (kg) и висина( cm), со цел да се одреди индексот на телесна маса ( body mass index, BMI,  $\text{kg/m}^2$ ) и телесна површина ( BSA), според следните формули :

BMI = тежина (kg) / висина (m<sup>2</sup>)

$$BSA = \sqrt{\frac{\text{висина (cm)} \times \text{тежина (kg)}}{3600}}$$

Мерење на крвен притисок (средна вредност од две последователни мерења)

Електрокардиографија

12 - канален електрокардиограм (ЕКГ) беше правен кај сите пациенти, се одредуваа : 1. сите испитувани пациенти мораа да бидат во синус ритам, пациентите со АФФ беа исклучени поради неможност за дијастолна ехокардиографска проценка 2. срцева фреквенција- удари/мин 3. присуство на облик на напрегање ( да, не) како показател за постоење на ЛВХ 4. присуство на промени на ST- сегментот и Т-бранот 5. нарушувања во ритамот ( предвремени контракции) или забавување во спроведувањето

### **Лабораториски анализи на крв**

Кај пациентите беа земени комплетни лабораториски анализи, со липиден профил, ензими, деградациони продукти, електролити. Последниот оброк пациентот го имаше предходниот ден.

ККК беше пресметуван по формула (eGFR = 186 x ( креатинин/ 88.4 x возраст x 0.742 за жени, и врз основа на вредноста пациентот беше класифициран во стадиуми на ХББ :

1. Стадиум 1    ГФР (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) >90
2. Стадиум 2    ГФР (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 60-89
3. Стадиум 3    ГФР (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 30-59
4. Стадиум 4    ГФР (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 15-29

Пациентите со ККК < 15ml/min беа исклучени од студијата.

### **Посебни лабораториски анализи**

Маркерите на системска инфламација : IL-6, и hs- CRP, се одредуваа во примероци од венска периферна крв, која му се земаше на пациентот на денот на прегледот, а потоа крвта уредно транспортирана и обележана, се носеше во приватна биохемиска лабораторија " Synlab" во Скопје, каде се правеа анализите на :

hs-CRP – се испитуваше по (method – Turbidimetrija, Integra 400 Roche) (mg/L) од примероци на венска периферна крв

IL-6 – се испитуваше (method ECLIA) (pg/ml) од примероци на венска периферна крв

### **Ехокардиографија**

Кај секој пациент се правеше Трансторакална ехокардиографија - Sono-site micro max. Сите ехокардиографски мерења се правеа според препораките на Европското кардиолошко и ехокардиографско здружение - Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging 2015 и Recommendation for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: an Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of cardiovascular Imaging 2016.<sup>121</sup>

Проценка на левата комора :

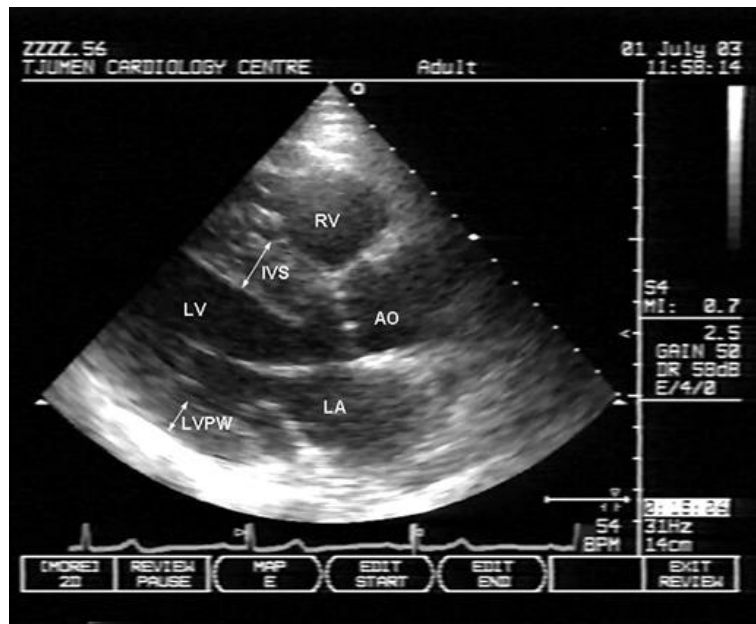
- се мереше волуменски во 2D со користење на biplane method of disk, (крајно дијастолен и крајно систолен волумен, кој се индексираше на телесна маса (според препораките - нормален лево вентрикуларен енд-дијастолен волумен индекс (ЛК ЕДВИ) кај мажи до 74ml/m<sup>2</sup>, а кај жени 61ml/m<sup>2</sup>. Енд-систолен волумен индекс (ЕСВИ) кај мажи до 31ml/m<sup>2</sup>, а кај жени 24ml/m<sup>2</sup>. Лево вентрикуларната ЕФ се пресметуваше според вредностите на ЕДВ и ЕСВ во 2D по формула, и се пресметуваше во %, се испитуваа пациенти со ЕФ > 50%.



слика 12- мерење на лево-вентрикуларен енд- дијастолен и енд-систолен волумен

$$EF \% = \frac{EDV-ESV}{EDV} \times 100$$

Лево вентрикуларната маса се пресметуваше со мерење на зидовите на левата комора во M-mode и 2D и се пресметуваше по формула, индексирана на телесна маса. ЛВ маса =  $0,8 \times \{1,04 [(LVId + PWTd + SWTd)^3 - (LVId)^3] + 0,6g$  Лево вентрикуларна хипертрофија се дефинираше според најновите препораки на ASE/EAE ( LV mass index > 95g/m<sup>2</sup> кај жени, и >115g/m<sup>2</sup> кај мажи).



слика 13 - ехокардиографски приказ на ЛВХ <sup>112</sup>

Проценка на десната комора - се проценуваше со линеарни и волуменски мерења во 2D, референтните вредности се EDVI до 87ml/m<sup>2</sup> кај мажи и 74ml/m<sup>2</sup> кај жени, а ESVI до 44ml/m<sup>2</sup> кај мажи и 36ml/m<sup>2</sup> кај жени.

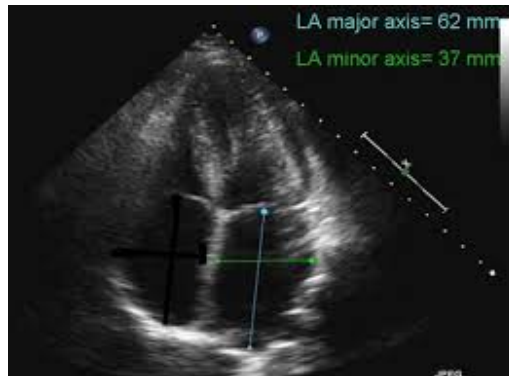
TAPSE се користеше за мерење на десно вентрикуларната лонгитудинална функција (< 17mm се сметаше за силно суспектно за систолна дисфункција).

Присуство и изразеност на трикуспидна инсуфициенција се пресметуваше преку 4-шуплински пресек и нејзина брзина > 2,8cm/s, се смета за еден од критериумите на дијастолна дисфункција, и се користеше како параметар за добивање на пулмонален притисок  $PAP_{sys} = 4 (V_{tr})^2 + \text{mean RAP}$

#### Проценка на лева предкомора

Левата предкомора се мереше 1. линеарно во M-mode и 2D (антеропостериорен дијаметар) - мерено во надолжен парастерален пресек и изразена во mm, и 2. волуменски во 2D (определување на агеа и лево атријален максимален волумен, индексирани на телесна маса (LAVI референтни вредности се до 34ml/m<sup>2</sup>). со користење на апикален 4-шуплински и апикален 2-шуплински во коморна крајна - систола според препораките на ASE. Пресметување на волуменот се изведуваше по следната

формула :  $LAV = 0,85 \times 4 - LA \text{ area} / \text{должина}$ . Поради варијации во големината на телото, се придржувавме на препораките овој волумен да се индексира на површината на телото (BSA). Вредноста од  $34 \text{ml/m}^2$  се сметаше за гранична вредност за определување на постоење на зголемен лево преткоморен притисок.

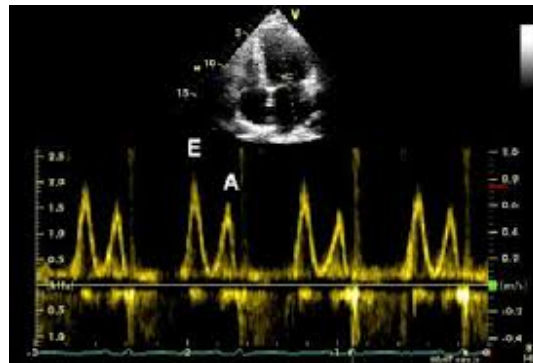


слика 14- мерење на левоатријален волумен <sup>112</sup>

Дијастолната дисфункција се проценуваше според препораките користејќи 2D, пулсен и континуиран доплер, ткивен доплер и доплер на пулмонални вени. Четири препорачани критериуми за дијагноза на дијастолна дисфункција беа : ануларна латерална  $e' < 10 \text{cm/s}$ , односот  $E/e' > 14$ , LA volume index  $> 34 \text{ml/m}^2$  и максимална TR брзина  $> 2,8 \text{m/s}$ . За дијастолна дисфункција се сметаше ако се исполнети повеќе од два од овие критериуми. Кај оние пациенти кои немаа  $E/e' > 14$  ги применувавме останатите критериуми за ДД ( пореметен E/A однос, зголемен левоатријален волумен индексиран на телесна маса, ЛВ маса индексирана на телесна маса, пореметен пулмонален венски проток)

#### Проценка на брзините на трансмитралниот проток

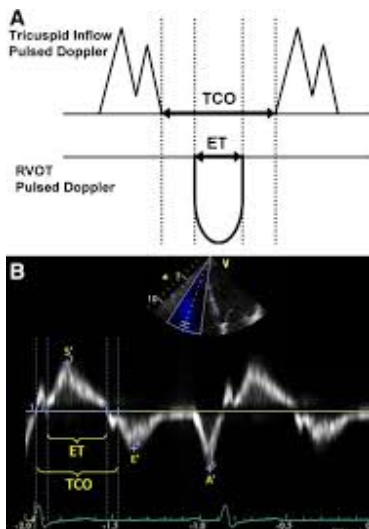
Со цел да се добијат брзините на трансмитрален проток се мереа брзината на митралниот E-бран (рано дијастолно полнење брзината на A-бранот (касно дијастолно полнење), односот E/A, времето на забавување или децелерационо време (DT) на брзината на рано полнење, како и времетраењето на изоволуметриската релаксација (IVRT).



слика 15- однос E/A на трансмитрален проток <sup>112</sup>

### Проценка на пулмоналниот венски проток

Се изведуваше со поставување на примерокот на пулсен доплер на  $> 0,5\text{cm}$  ов влезот најлесто на десната горна пулмонална вена, во 4-шуплински пресек. Притоа се мереа 4 параметри : врвна систолна брзина на проток (S),врвна дијастолна брзина на проток (D), врвна брзина и траење на преткоморен реверзен проток (Ar)

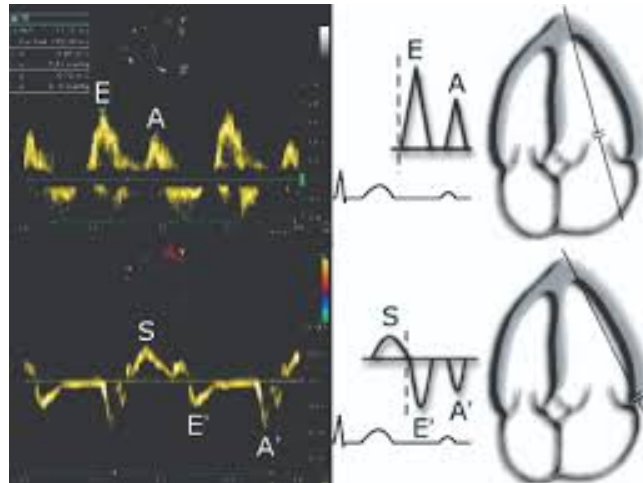


слика 16- пулмонален венски ткивен доплер <sup>112</sup>

### Мерење на движење на митралниот прстен во дијастола со ткивен доплер

Примерок-волуменот се позиционираше на местото на латералната инсерција на митралната валвула, како и на базата на меѓукоморната преграда и по

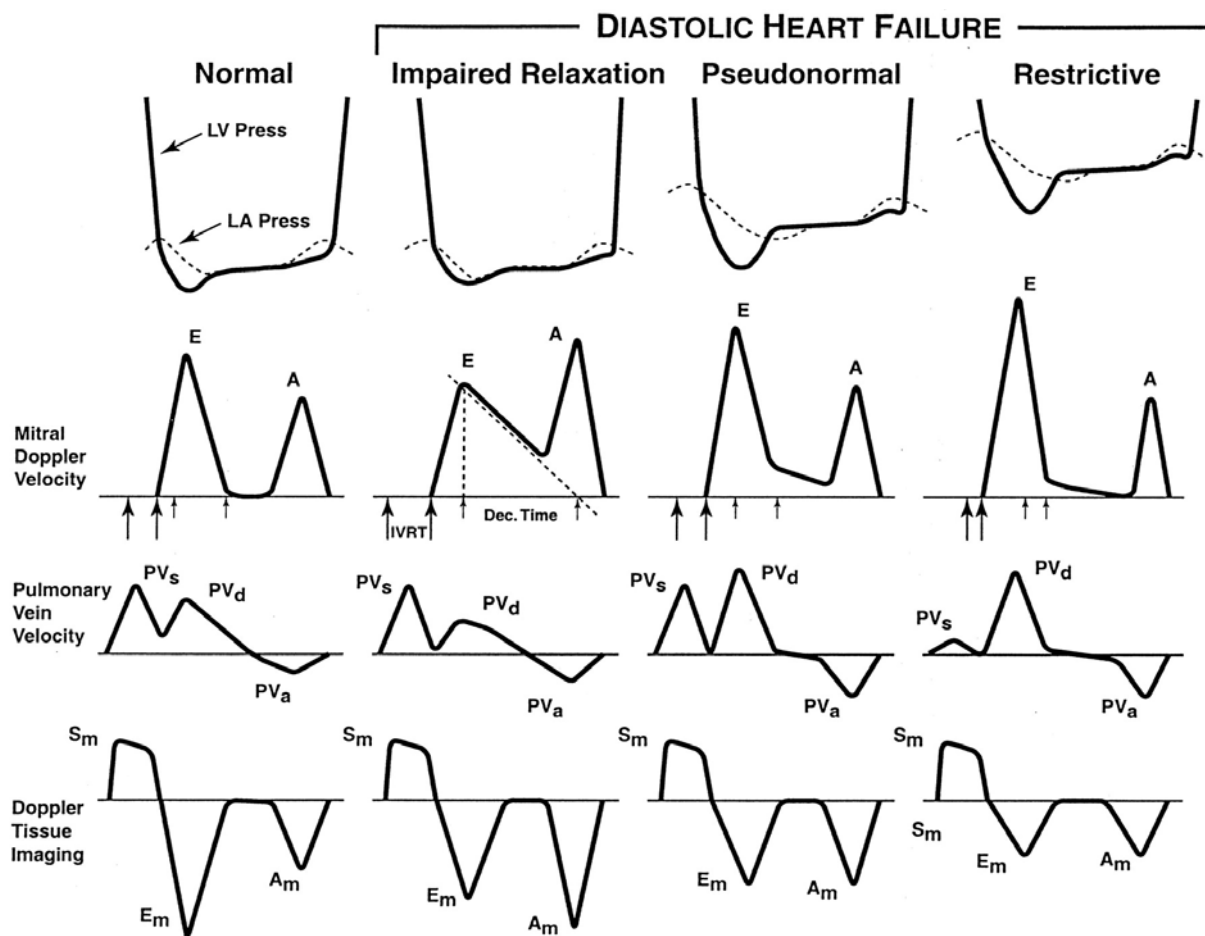
потреба се приспособува, со цел да се одржи лонгитудинална екскурзија на митралниот прстен во систола и дијастола, на тој начин ја добивавме вредноста на  $e'$  ( средна вредност латерална и оф меѓукоморната преграда) ,чија вредност  $< 10\text{cm/s}$ , се смета за еден од критериумите на дијастолна дисфункција.Односот  $E/e' > 14$  е исто така важен критериум за дијастолна дисфункција.



слика 17 - мерење на трансмитралниот проток со пулсен доплер и ануларното латерално движење во дијастола со ткивен доплер<sup>112</sup>

Градацијата на ДД се вршеше по веќе утврдените критериуми:

- 1.степен-одложена релаксација
- 2.степен- псевдонормализација и
3. степен –рестриктивен тип.



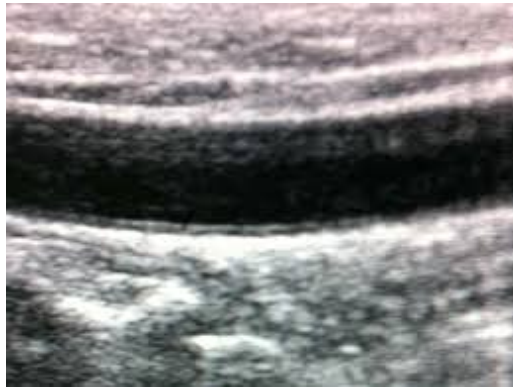
слика 18- видови на дијастолна дисфункција (митрален доплер проток, проток низ пулмоналните вени и ткивен доплер)<sup>112</sup>

**Каротидна доплер ултрасонографија** се изведуваше на сите пациенти со Sono-site micro max. Степенување на каротидниот скор се вршеше на следниот начин:

- скор 0: нема плаки и задебелување на интимо-медијален комплекс (IMT) < 1 mm

- скор 1: задебелен IMT ( $\geq 1$  mm)

- скор 2: не -стенотична плака на внатрешната каротидна артерија (АСИ)
- скор 3: стенотична плака на внатрешната каротидна артерија (АСИ) ( $\geq 50\%$  стеноза)

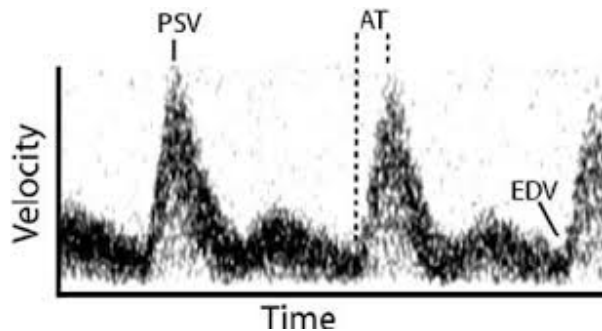


слика 19- скор 0: нема плаки и задебелување на интимо-медијален комплекс (ИМТ) < 1 mm (превземено од Васкуларни ултразвук- Борис Брќљачиќ, 2010 год)



слика 20- скор 2: не - стенотична плака на внатрешната каротидна артерија (АСИ) (превземено од Васкуларни ултразвук- Борис Брќљачиќ, 2010 год)

Одредување на пик-систолна брзина и енд-дијастолна брзина (PSV/EDV) на заедничка каротидна артерија (АСС), на внатрешната каротидна артерија (АСИ) и на надворешната каротидна артерија (АСЕ)



слика 21 - одредување на PSV/EDV на заедничка каротидна артерија (ACI)  
(превземено од Васкуларни ултразвук- Борис Брќљачиќ, 2010 год)

### Лимитираност на студијата

Лимитираност на нашата студија беше тоа што поради скапо чинење на испитуваните инфламаторни медијатори, опфативме помала група на пациенти 124. Исто така поради финансиски причини, не испитувавме повеќе инфламаторни маркери, ги одбравме само hsCRP и IL-6 како најдостапни. Голем дел од пациентите беа со атријална фибрилација, мораа да бидат исклучени од студијата поради интерпретација на дијастолната дисфункција. Кај многу од пациентите немавме сигурни докази за исклучување на коронарна болест, па моравме да ги исклучиме од испитуваната група, многу од нив беа со ХОББ и акутни инфекции. Исто така голем број на пациенти над 85 години, не можевме да ги вклучиме во студијата поради отежната подвижност и когнитивни нарушувања.

### Статистичка анализа

Добиените податоци се обработени со статистички компјутерски програм SPSS 23 for Windows.

Нумеричките белези се прикажани со дескриптивна статистика (аритметичка средина, стандардна девијација, медијана, интерквartilен ранг);

Квалитативните белези се прикажани со апсолутна и релативна застапеност;

За компарирање на анализиринате групи беа користени независни параметарски и непараметарски тестови (Chi-square тест, Fisher exact тест, Student t тест, Mann-Whitney Z тест, Analysis of Variance со Post Tukey тест, Kruskal-Wallis ANOVA тест);

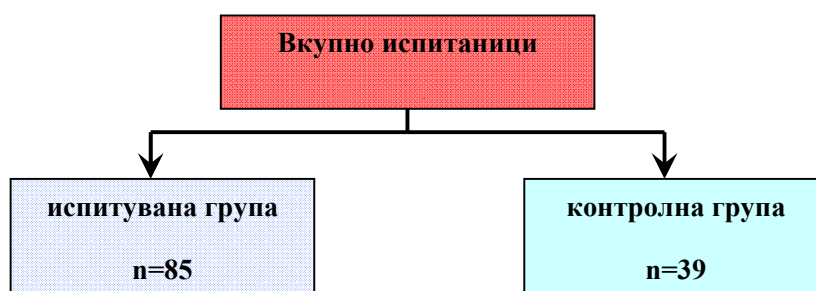
За анализирање на поврзаноста меѓу две варијабли беа користени Pearson-ов коефициент на линеарна корелација, Spearman-ов коефициент на ранк корелација;

За сите анализи  $p$  вредноста  $< 0,05$  беше земена како статистички сигнификантна.

## 7.0 РЕЗУЛТАТИ

Во ова истражување прикажани се резултатите добиени со обработка и анализа на 124 испитаници на возраст постари од 65 години, пациенти на Геронтолошкиот завод “13 ноември” во Скопје, кои се сместени во хоспиталниот дел на установата, а дел се и пациенти кои користат специјалистичко-консултативни услуги во амбулантите на истиот. За остварување на целите на истражувањето, испитаниците беа поделени во 2 групи: испитувана група (ИГ) составена од 85 пациенти, селектирани предходно со докажана срцева слабост со сочувана ежекциона фракција (ССсЕФ) и присутни коморбидни заболувања(предходно наведени) и контролна група (КГ), составена од 39 пациенти без срцева слабост и без коморбидитети.

слика 22



Од вкупно 124 испитаници кои беа вклучени во истражувањето, 34.7% (43) беа од машки пол, 65.3% (81) беа женски пациенти.

табела 2 - дистрибуција по пол во испитуваната и контролна група на пациенти

пол	групи			p
	N (%)	ИГ n (%)	КГ n (%)	
машки	43 (34.68)	28 (32.94)	15 (38.46)	0.55
женски	81 (65.32)	57 (67.06)	24 (61.54)	
вкупно	124	85	39	

Pearson Chi-square: ,359656, df=1, p=,548699

Половата структура на испитуваната група ја сочинуваа 32.9% (28) машки пациенти, и 67.1% (57) пациенти од женски пол. Во контролната група 38.5% (15) беа пациенти од машки пол, 61.5% (24) беа женски пациенти.

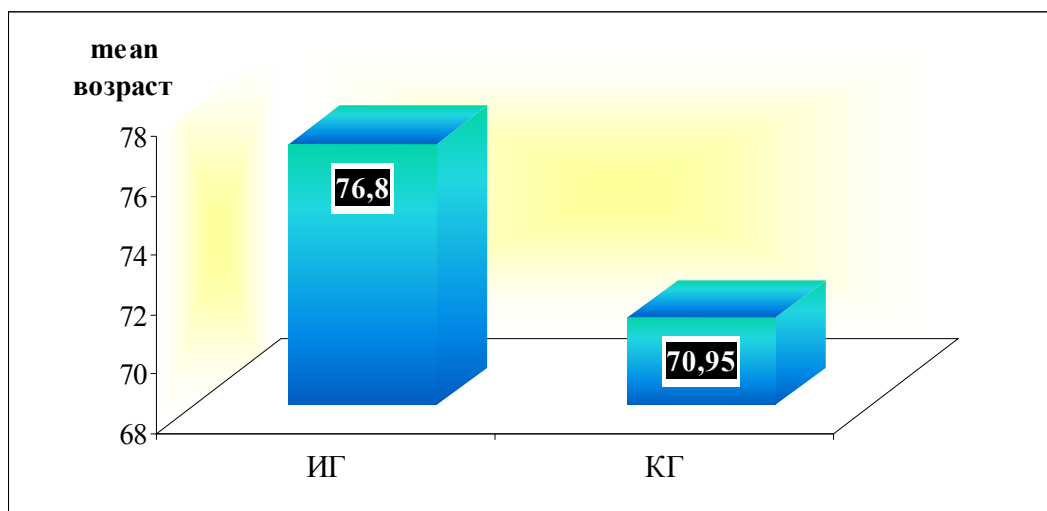
Од вкупно испитуваните пациенти, жените доминираат како во испитуваната, така и во контролната група на пациенти, иако во целост двете групи беа хомогени меѓу себе во однос на половата структура, односно, статистичката анализа како несигнификантна ја потврди тестираната разлика во дистрибуција на машки и женски испитаници меѓу испитуваната и контролна група (p=0.55).

Табела 3 - дистрибуција по возраст во испитувана и контролна група

групи	Descriptive Statistics (возраст)			p
	mean ± SD	std err	min – max	
ИГ	76.80 ± 7.3	0.817	65 – 93	t=4.42
КГ	70.95 ± 5.5	0.886	63 – 84	p=0.000023

t (Student t-test)

слика 23 - дистрибуција по возраст во ИГ и КГ



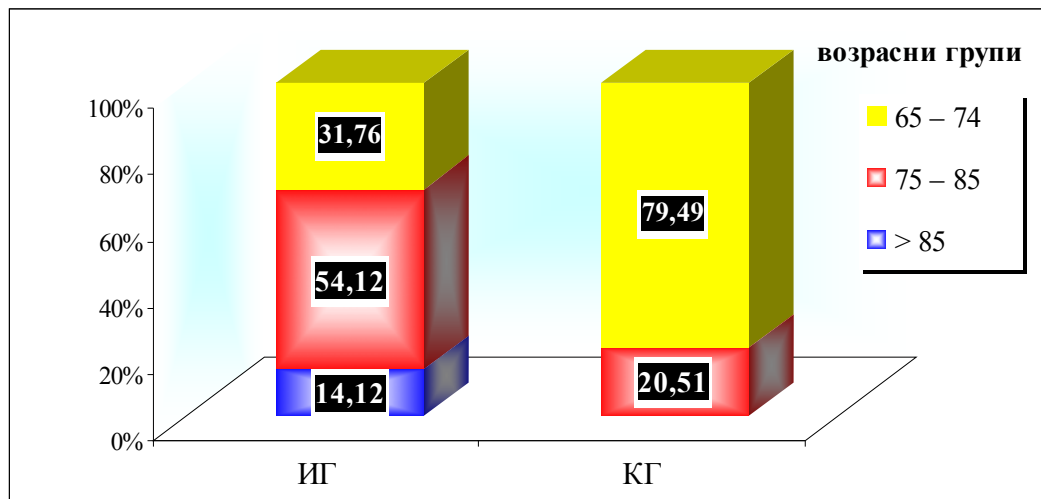
Од табела и слика 2 се гледа дека пациентите од ИГ беа на просечна возраст од  $76.8 \pm 7.3$  години, а пациентите од КГ имаа просечна возраст од  $70.9 \pm 5.5$  години. Разликата од 5.9 години беше статистички сигнификантна за  $p=0.00002$ . Пациентите со срцева слабост и коморбидни заболувања беа значајно постари од пациентите без СС и коморбидитети.

табела 4 - дистрибуција по возрастни групи помеѓу испитувана и контролна група

возрасни групи	групи			p
	n	ИГ	КГ	
65 – 74	58 (46.77)	27 (31.76)	31 (79.49)	0.000003
75 – 85	54 (43.55)	46 (54.12)	8 (20.51)	
> 85	12 (9.68)	12 (14.12)	0	
вкупно	124	85	39	

Pearson Chi-square: 25,4552, df=2, p=,000003

слика 24- дистрибуција по возрасни групи помеѓу испитувана и контролна група



Од табела и слика 22 се гледа дека испитаниците беа најчесто на возраст од 65 до 74 години, и од 75 до 85 години – 46.8% (58), 43.55% (54) консеквентно.

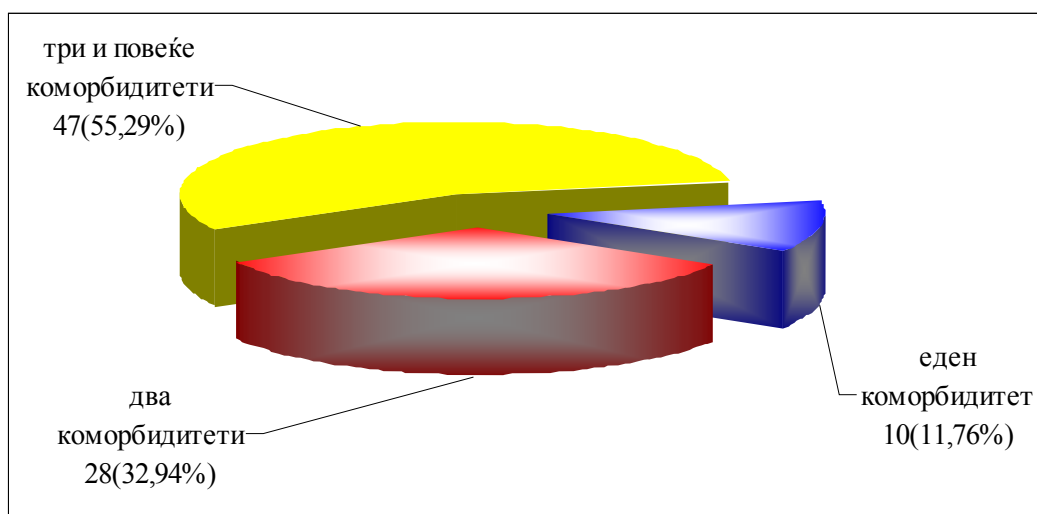
Статистичка сигнификантна разлика меѓу ИГ и КГ беше регистрирана и кога возраста ја анализиравме во три возрасни групи ( $p=0.000003$ ).

Пациентите од ИГ почесто од пациентите од КГ беа на возраст од 75 до 85 години, и постари од 85 години соодветно - 54.1% (46) vs 20.5% (8); 14.1% (12) vs 0.

табела 5 - застапеност на бројот на коморбидитети во испитуваната група

коморбидитет во ИГ	n (%)
еден коморбидитет	10 (11.76)
два коморбидитети	28 (32.94)
три и повеќе коморбидитети	47 (55.29)
вкупно	85

слика 25- застапеност на бројот на коморбидитети во испитуваната група



Во дистрибуцијата на испитаниците од ИГ во однос на број на коморбидитети, повеќе од половина беа пациенти со три и повеќе коморбидитети – 55.3% (47), следено од пациенти со два коморбидитети – 32.9% (28) и со еден коморбидитет – 11.8% (10).

табела 6 - полова застапеност во испуваната група во однос на број на коморбидитети

пол	коморбидитет во ИГ			p
	еден коморбидитет	два коморбидитет	три и повеќе коморбидитет	
машки	3 (10.71)	8 (28.57)	17 (60.71)	0.78
женски	7 (12.28)	20 (35.09)	30 (52.63)	
вкупно	10	28	47	

Pearson Chi-square: ,503039, df=2, p=,777619

Женските пациенти со срцева слабост почесто од машките имаа коморбидитети, со еден коморбидитет, 12.3% (7/57 ) vs 10.7% (3/28); 35.1% (20/57) vs 28.6% (8/28) консеквентно, како и три и повеќе коморбидитети – 52.6% (30/57) vs 60.7% (17/28) консеквентно.

Ова секако оди во прилог и на резултатите од литературата, кои укажуваат на тоа дека ССсЕФ е повеќе болест на постарите жени со коморбидитети.

**табела 7 - дистрибуција по возрасни групи во испитуваната група во зависност од број на коморбидитети**

возрасни групи	коморбидитет во ИГ			p
	еден коморбидитет	два коморбидитет	три и повеќе коморбидитет	
65 – 74	6 (22.22)	8 (29.63)	13 (48.15)	0.12
75 – 85	4 (8.70)	13 (28.26)	29 (63.04)	
> 85	0	7 (58.33)	5 (41.67)	
вкупно	10	28	47	

Fisher exact test

Еден коморбидитет почесто имаа пациентите на возраст од 65 до 74 години, споредено со пациентите на возраст од 75 до 85 години, и постари од 85 години – 22.2% (6/27) vs 8.7% (4/46) vs 0 .

Два коморбидитети почесто имаа пациентите постари од 85 години, споредено со пациентите на возраст од 65 до 74, и од 75 до 85 години – 58.3% (7/12) vs 29.6% (8/27) vs 28.3% (13/46).

Три и повеќе коморбидитети почесто имаа пациентите на возраст од 75 до 85 години, споредено со пациентите на возраст од 65 до 74 години, и постари од 85 години – 63% (29/46) vs 48.15% (13/27) vs 41.7% (5/12).

Разликите опишани во дистрибуцијата на трите возрасни групи меѓу пациентите со еден два, и три и повеќе коморбидитети, не беа доволни за да бидат и статистички потврдени како сигнификантни, односно значајни (p=0.12).

**табела 8- број на коморбидитети во испитуваната група во зависност од просечната возраст**

коморбидитет	Descriptive Statistics (возраст)			p
	mean ± SD	std err	min – max	
еден	73.30 ± 6.2	1.967	65 – 82	F=1.4
два	77.74 ± 7.8	1.502	65 – 93	p=0.25
три и повеќе	77.02 ± 7.1	1.089	65 – 90	

t (Analysis of Variance)

Пациентите со еден, два, и три и повеќе коморбидитети, не се разликуваа сигнификантно во однос на просечната возраст (p=0.25).

Пациентите со еден коморбидитет имаа незначајно помала просечна возраст во однос на пациентите со два, и три и повеќе ко-морбидни состојби (73.3 ± 6.2 vs 77.7 ± 7.8 vs 77.0 ± 7.1).

Резултатите од нашето истражување покажаа дека помладите пациенти со срцева слабост почесто имаа една коморбидна состојба, а постарите почесто имаа две и три и повеќе коморбидни состојби.

**табела 9 - степен на дијастолна дисфункција кај пациентите со ССсЕФ и коморбидитети во ИГ и КГ**

степен на дијастолна дисфункција	групи		
	n	ИГ	КГ
1	33	25 (29.41)	8 (100)
2	42	42 (49.41)	0
3	18	18 (21.18)	0
вкупно	93	85	8

Во групата пациенти со СС и коморбидни заболувања најголем дел имаа степен 2 на дијастолна дисфункција – 49.4% (42), следено од степен 1 на дијастолна дисфункција – 29.4% (25), и степен 3 на дијастолна дисфункција –

21.2% (18). Сите пациенти во групата без коморбидни заболувања имаа ехокардиографски наод за степен 1 на дијастолна дисфункција.

**табела 10 - дистрибуција по пол кај ИГ во зависност од степен на дијастолна дисфункција**

пол	степен на дијастолна дисфункција во ИГ			p
	1	2	3	
машки	9 (32.14)	11 (39.29)	8 (28.57)	0.36
женски	16 (28.07)	31 (54.39)	10 (17.54)	
вкупно	25	42	18	

Pearson Chi-square: 2,05061, df=2, p=,358691

Полот на пациентите со СС и коморбидни заболувања немаше сигнификантно влијание на степенот на дијастолна дисфункција ( $p=0.36$ ).

Машките пациенти незначајно почесто од женските имаа дијастолна дисфункција со степен 1, но и степен 3 – 32.1% (9/28) vs 28.1% (16/57); 28.6% (8/28) vs 17.5% (10/57) консеквентно. Дијастолна дисфункција со степен 2 беше дијагностициран кај 39.3% (11/28) машки и 54.4% (31/57) женски пациенти. Степен 2 беше најчест наод и кај машките и кај женските пациенти.

**табела 11 - степен на дијастолна дисфункција по возрастни групи во испитуваната група**

возрасни групи	степен на дијастолна дисфункција во ИГ			p
	1	2	3	
65 – 74	9 (33.33)	14 (51.85)	4 (14.81)	0.75
75 – 85	14 (30.43)	21 (45.65)	11 (23.91)	
> 85	2 (16.67)	7 (58.33)	3 (25)	
вкупно	25	42	18	

Pearson Chi-square: 1,93923, df=4, p=,746935

Резултатите од истражувањето покажаа дека степенот на дијастолна дисфункција кај пациентите со срцева слабост и ко-морбидни заболувања не зависеше сигнификантно од возраста на овие пациенти ( $p=0.75$ ).

Степен 2 на дијастолна дисфункција беше најчест ехокардиографски наод во сите три возрасни групи, и беше застапен кај 51.85% (14/27) пациенти на возраст од 65 до 74 години, 45.65% (21/46) пациенти на возраст од 75 до 85 години, 58.3% (7/12) пациенти постари од 85 години.

Овие резултати исто така покажуваат дека степен 1 најчесто беше регистриран во најмладата возрасна група – 33.3% (9/27), степен 2 најчесто беше регистриран во најстарата возрасна група – 58.3% (7/12), степен 3 на дијастолна дисфункција исто така најчесто беше регистриран во најстарата возрасна група – 25% (3/12).

**табела 12 -зависност на степенот на дијастолна дисфункција од бројот на коморбидитети**

коморбидитет	степен на дијастолна дисфункција во ИГ			p
	1	2	3	
еден	3 (30)	6 (60)	1 (10)	0.86
два	9 (32.14)	12 (42.86)	7 (25)	
три и повеќе	13 (27.66)	24 (51.06)	10 (21.28)	
вкупно	25	42	18	

Fisher exact test

Бројот на коморбидни заболувања немаше сигнификантно влијание на степенот на дијастолна дисфункција ( $p=0.86$ ). Пациентите со еден коморбидитет, со два коморбидитети, и со три и повеќе коморбидитети

најчесто имаа степен 2 на дијастолна дисфункција – 60% (6/10), 42.9% (12/28), 51.1% (24/47) консеквентно.

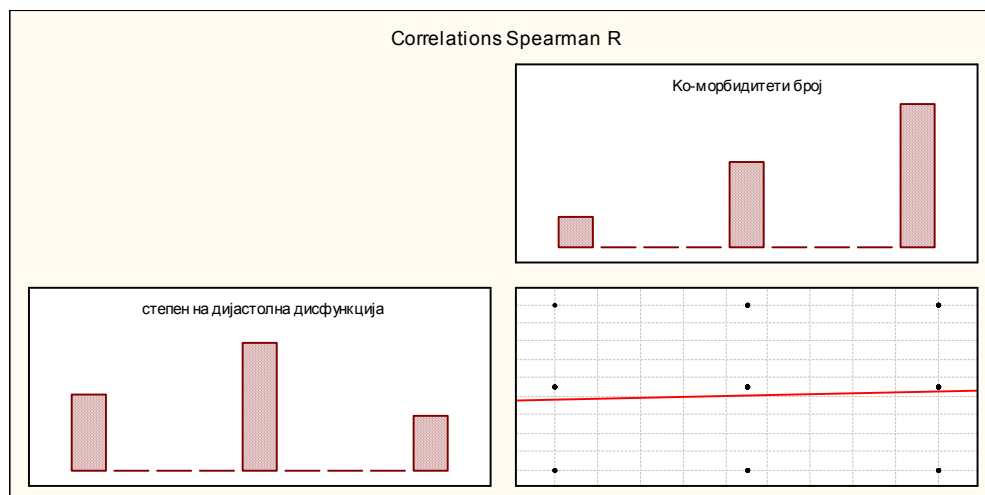
Степен 1 најчесто имаа пациентите со еден коморбидитет – 32.1% (9/28), степен 2 најчесто имаа пациентите со два коморбидитета – 60% (6/10), степен 3 исто така најчесто имаа пацеинтите со два коморбидитети – 25% (7/28).

Поврзаноста на степенот на дијастолна дисфункција со бројот на коморбидитети ја анализиравме и со Spearman-овиот коефициент на корелација. Неговата вредност од  $R = 0.042$  покажува дека степенот на дијастолна дисфункција корелираше позитивно, односно директно со бројот на коморбидитети, односно, со зголемување на бројот на коморбидни состојби се зголемуваше и степенот на дијастолна дисфункција, и обратното. Но, за вредност на  $p=0.7$ , оваа корелација не се потврди како статистички сигнификантна.

**табела 13- корелација на степен на дијастолна дисфункција со број на коморбидитети**

Корелација	Spearman R	p
степен на дијастолна дисфункција & коморбидитет број	0.042	p=0.702

слика 26- корелација на степен на дијастолна дисфункција со број на коморбидитети

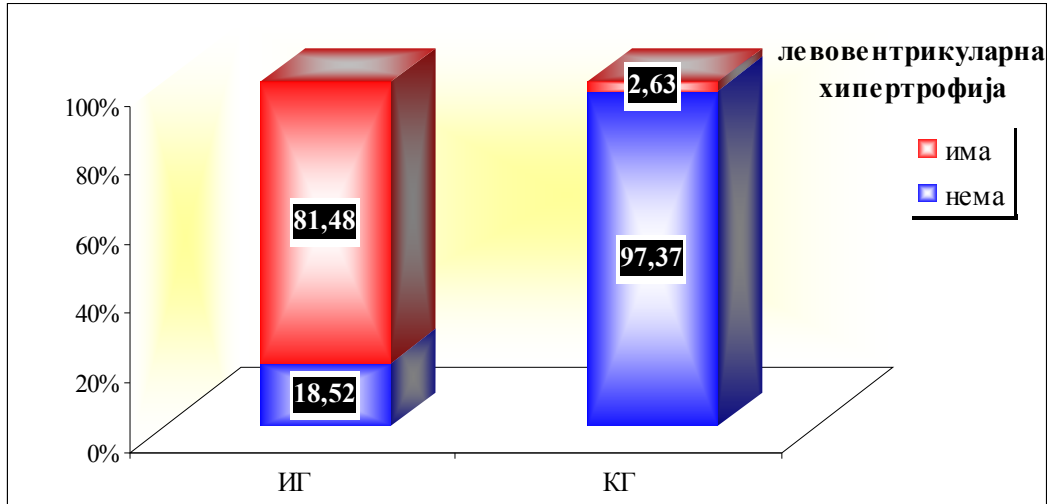


табела 14 - присуство на кај ИГ и КГ

левовентрикуларна хипертрофија	групи			p
	n	ИГ	КГ	
нема	52 (	15 (18.52)	37 (97.37)	0.000000
има	67 (	66 (81.48)	1 (2.63)	
вкупно	119	81	38	

Pearson Chi-square: 65.3642, df=1, p=,000000

слика 27 - присуство на ЛВХ кај ИГ и КГ



Ехокардиографскиот наод за левентрикуларна хипертрофија (ЛВХ) беше сигнификантно асоциран со СС и коморбидни заболувања ( $p < 0.001$ ).

Во ИГ, односно во групата пациенти со СС и придружни хронични состојби, ЛВХ имаа 81.5% (66/81) пациенти наспроти само еден пациент од КГ, односно од групата без коморбидитети

табела 15 - дистрибуција по пол на пациентите со ЛВХ по пол во ИГ и КГ

пол	ИГ		КГ	
	левентрикуларна хипертрофија			
	нема	има	нема	има
машки	6 (22.22)	21 (77.78)	15 (100)	0
женски	9 (16.67)	45 (83.33)	23 (95.83)	1 (4.17)
вкупно	15	66	38	1
<b>p value</b>	0.54		1.0	

Pearson Chi-square: ,368182, df=1, p=,543

Fisher exact, two tailed

Во ИГ не беше утврдена сигнификантна асоцираност на левовентрикуларната хипертрофија со полот на пациентите ( $p=0.5$ ). Жените незначајно почесто од машките пациенти од оваа група имаа левовентрикуларна хипертрофија – 83.3% (45/54) vs 77.8% (21/27).

Во КГ само една пациентка имаше ехокардиографски наод за левовентрикуларна хипертрофија.

табела 16 - дистрибуција по возрастни групи на пациенти со ЛВХ во ИГ и КГ

возрасни групи	ИГ		КГ	
	левовентрикуларна хипертрофија			
	нема	има	нема	има
65 – 74	5 (20)	20 (80)	20 (95.24)	1 (4.76)
75 – 85	8 (18.18)	36 (81.82)	8 (100)	0
> 85	2 (16.67)	10 (83.33)		
вкупно	15	66	37	1
<b>p value</b>	1.0 ns		1.0 ns	
	Fisher exact, two tailed		Fisher exact, two tailed	

Возраста на пациентите од двете групи немаше сигнификантно влијание на појавата на левовентрикуларна хипертрофија.

Околу 80% пациенти од сите три возрастни групи пациенти со СС и коморбидитети имаа ЛВХ. Незначајно почесто ваков наод беше дијагностициран кај пациентите постари од 85 години, во однос на пациентите на возраст од 65 до 74 години, и од 75 до 85 години – 83.3% (10/12) vs 80% (20/25) vs 81.8% (36/44).

Пациентката со ЛВХ од КГ беше на возраст од 66 години.

табела 17- просечна вредност на пациенти со ЛВХ во ИГ

левоентрикуларна хипертрофија	Descriptive Statistics (возраст)			p
	mean ± SD	std err	min – max	
нема	75.0 ± 6.7	1.800	65 – 86	t =1.06
има	77.28 ± 7.4	0.937	65 – 93	p=0.29

t (Student t-test)

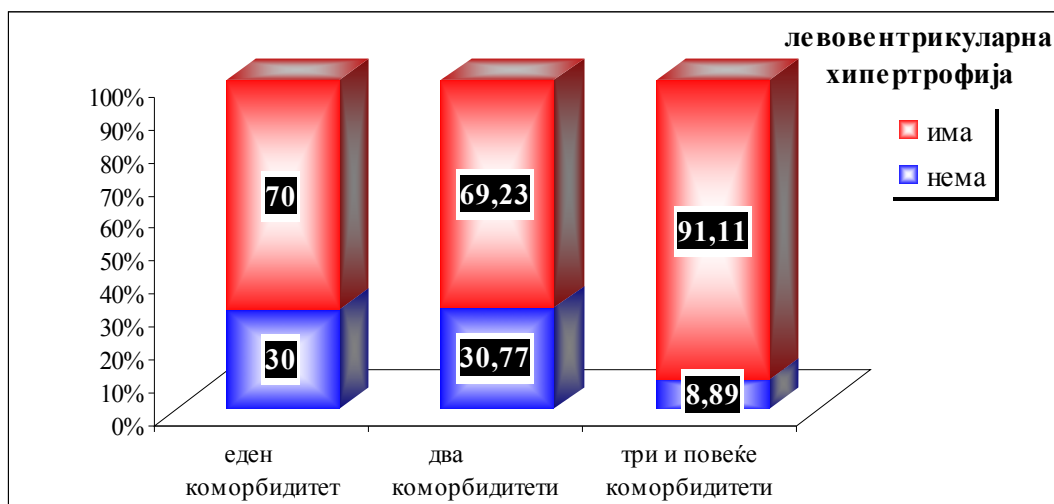
Просечната возраст на пациентите од ИГ со ехотомографски наод за ЛВХ изнесуваше  $77.3 \pm 7.4$  години, додека пациентите без ваков наод беа со незначајно помала просечна возраст, од  $75 \pm 6.7$  години ( $p=0.3$ ).

табела 18- присуство на ЛВХ во зависност од бројот на коморбидитети

коморбидитет	ИГ	
	левоентрикуларна хипертрофија	
	нема	има
еден коморбидитет	3 (30)	7 (70)
два коморбидитет	8 (30.77)	18 (69.23)
три и повеќе коморбидитет	4 (8.89)	41 (91.11)
вкупно	15	66
p value	0.044 2 vs 3> p=0.024	

p (Chi-square test)

слика 28 - присуство на ЛВХ во зависност од бројот на коморбидитети



Бројот на коморбидитети имаше сигнификантно влијание на застапеноста на ЛВХ кај пациентите од ИГ ( $p=0.044$ ).

ЛВХ беше дијагностицирана кај 70% (7/10) пациенти со еден коморбидитет, кај 69.2% (18/26) пациенти со два коморбидитети, кај 91.1% (41/45) пациенти со три и повеќе коморбидитети.

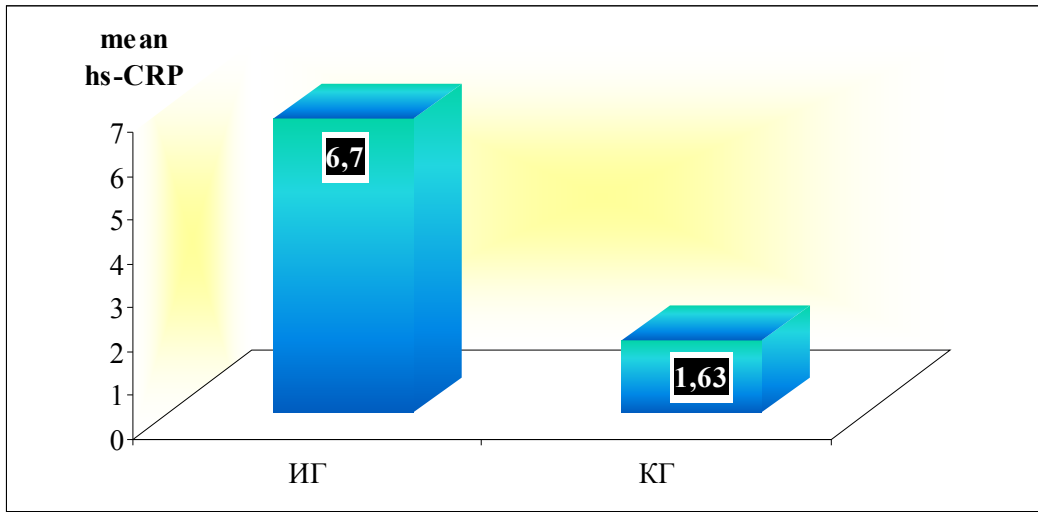
Наод на ЛВХ значајно почесто беше дијагностициран кај пациентите со три и повеќе коморбидитети споредено со пациентите со два и повеќе коморбидитети ( $p=0.024$ ).

табела 19- вредности на hs-CRP во ИГ и КГ

групи	Descriptive Statistics (hs-CRP)			p
	mean ± SD	std err	min – max	
ИГ	6.70 ± 2.8	0.305	1.45 – 15	t=11.09
КГ	1.63 ± 0.9	0.137	0.26 – 3.4	p=0.00000

t (Student t-test)

слика 29 -- вредности на hs-CRP во ИГ и КГ



Во ИГ беше регистрирана минимална вредност на hs-CRP од 1.45, а максимална од 10. Во КГ најниската серумска концентрација на hs-CRP беше 0.26, највисоката беше 3.4 .

Просечната вредност на овој параметар изнесуваше во ИГ и КГ соодветно  $6.7 \pm 2.8$  и  $1.6 \pm 0.9$  . Разликата во просечните вредности од 5.1 беше и статистички потврдена како сигнификантна ( $p < 0.001$ ).

табела 20- вредности на hs-CRP по возрастни групи во ИГ

возрасни групи (ИГ)	Descriptive Statistics (hs-CRP) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
65 – 74	26	6.43 $\pm$ 3.3	0.655	2.3 – 15	0.81
75 – 85	46	6.87 $\pm$ 2.6	0.388	1.45 – 10.58	
> 85	12	6.63 $\pm$ 2.2	0.636	4.2 – 10.42	

Analysis of Variance

Во табела 19 прикажани се вредностите на hс3s-CRP во ИГ, во трите анализирани возрасни групи на пациенти. Просечни вредности на hs-CRP изнесуваа  $6.43 \pm 3.3$  во возрасната група од 65 до 74 години,  $6.43 \pm 3.3$  во возрасната група од 75 до 85 години,  $6.63 \pm 2.2$  во возрасната група пациенти постари од 85 години, и беа несигнификантно различни ( $p=0.81$ ).

табела 21 - вредности на hs-CRP по возрасни групи во КГ

возрасни групи (КГ)	Descriptive Statistics (hs-CRP) (КГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
65 – 74	31	1.6 $\pm$ 0.9	0.161	0.26 – 3.4	0.7
75 – 85	8	1.74 $\pm$ 0.7	0.258	0.8 – 2.7	

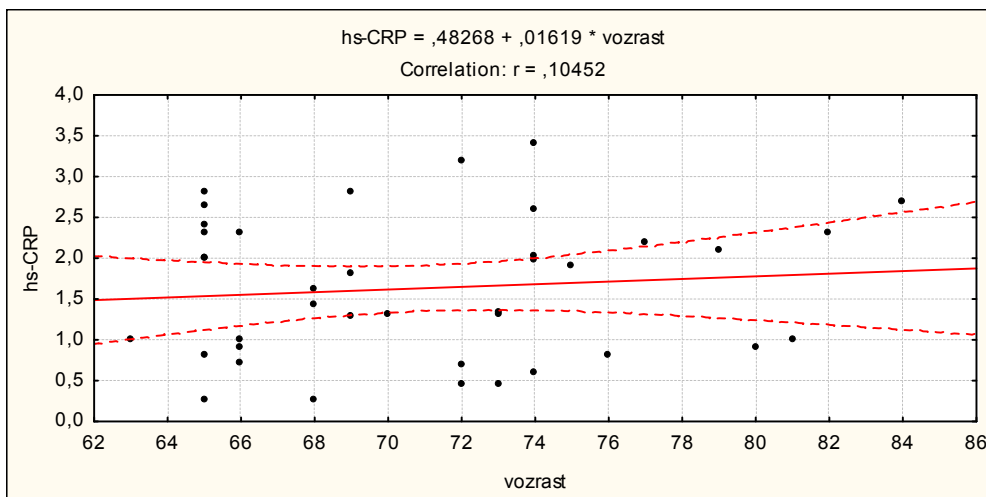
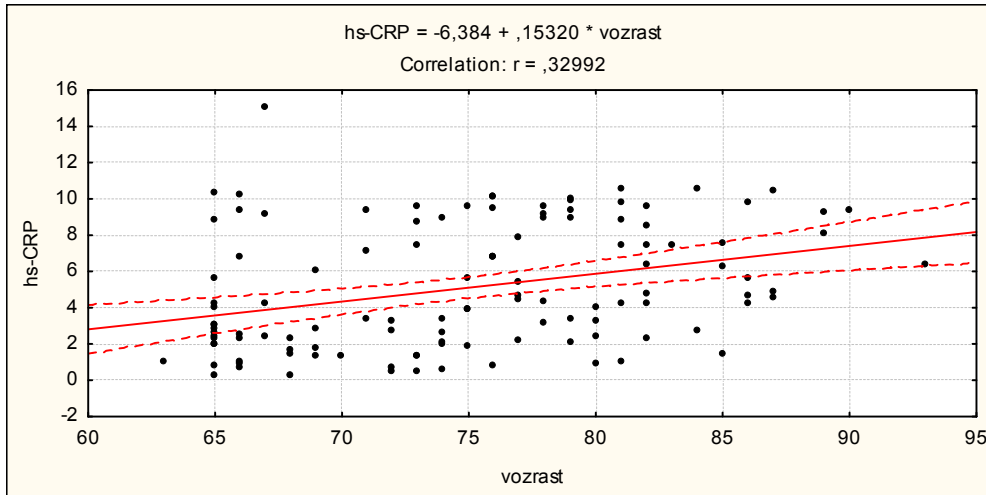
t (Student t-test)

Во КГ беа регистрирани просечни вредности на hs-CRP од  $1.6 \pm 0.9$  во возрасната група од 65 до 74 години,  $1.74 \pm 0.7$  во возрасната група од 75 до 85 години, и беа несигнификантно различни ( $p=0.7$ ).

табела 22- корелација возраст и hs-CRP

Корелација	Pearson r	p
возраст & hs-CRP (ИГ)	0.329	p=0.000
возраст & hs-CRP (КГ)	0.1045	p=0.527

слика 30-- корелација возраст и hs-CRP



Кога возраста во корелација со hs-CRP ја анализираваме како нумеричка варијабла, беше добиена сигнификантна поврзаност меѓу овие два параметри во ИГ ( $p < 0.001$ ), а несигнификантна во КГ ( $p = 0.1$ ).

Согласно вредноста на Pearson - овиот коефициент на линеарна корелација од  $r = 0.3299$  во групата пациенти со СС и коморбидитети, hs-CRP позитивно, односно директно корелираше со возраста на пациентите, што покажува дека постарите пациенти имаа повисоки вредности на hs-CRP.

табела 23 - вредности на hs-CRP во зависност од бројот на коморбидитети во ИГ

коморбидитет	Descriptive Statistics (hs-CRP)			p
	mean ± SD	std err	min – max	
КГ	1.63 ± 0.9	0.137	0.26 – 3.4	F=55.57
еден	4.20 ± 2.0	0.636	2.3 – 7.4	p=0.00000
два	6.11 ± 2.8	0.541	3.0 – 15	
три и повеќе	7.58 ± 2.5	0.370	1.45 – 10.58	

Analysis of Variance

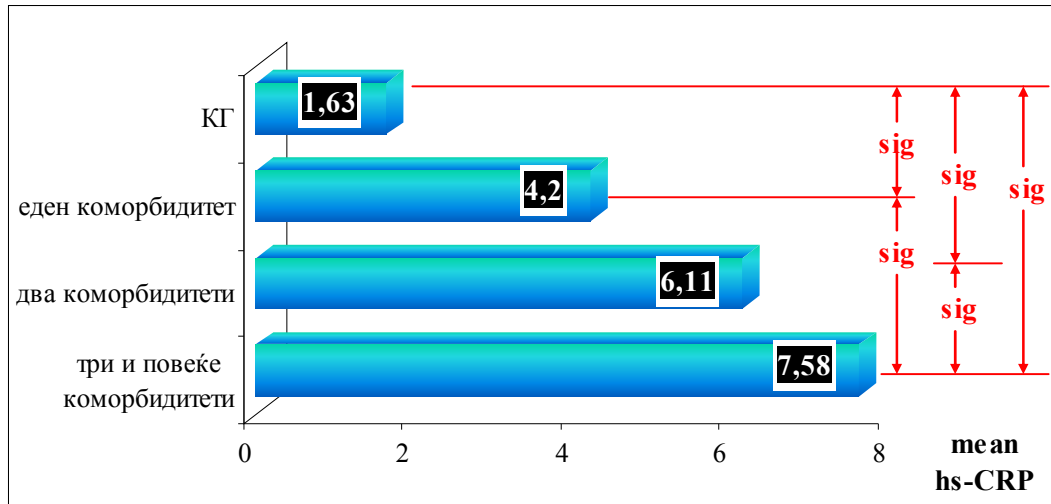
Во табела 22 прикажани се вредностите на hs-CRP во КГ и во испитуваните групи со еден, два, и три и повеќе коморбидитети.

Пациентите со една ко-морбидна состојба имаа најниски hs-CRP вредности ( $4.2 \pm 2.0$ ), повисоки просечни вредности на hs-CRP беа регистрирани кај пациентите со две коморбидни заболувања ( $6.1 \pm 2.8$ ), највисоки кај пациентите со три и повеќе коморбидитети ( $7.6 \pm 2.5$ ).

табела 24 -разлики во вредностите на hs-CRP кај пациентите со коморбидитети

Тестирани разлики – сите групи (Analysis of Variance F=55.57 p<0.0001 )			
коморбидитет	еден	два	три и повеќе
КГ	0.006	0,00014	0,00014
еден		0,09131	0,00024
два			0,03037

Слика 31 - разлики во вредностите на hs-CRP кај пациентите со коморбидитети



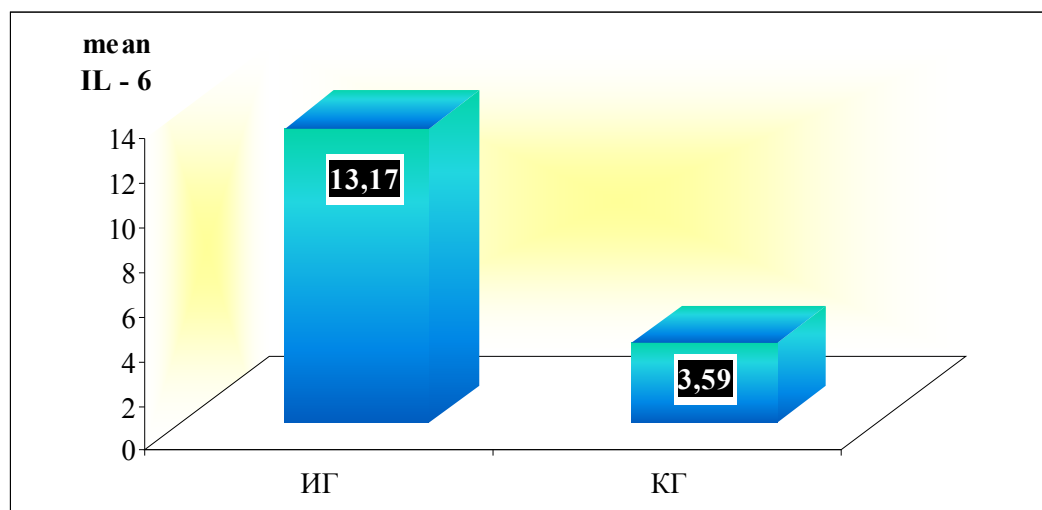
Статистичка вкупна сигнификантна разлика во вредноста на hs-CRP беше регистрирана меѓу пациентите без коморбидитет, со еден, два, и три и повеќе коморбидитети ( $p < 0.001$ ). Post-hoc анализата за меѓугрупните разлики, покажа дека пациентите без коморбидни заболувања имаа значајно пониски вредности на hs-CRP во однос на пациентите со еден коморбидитет, со две ко-морбидни ссотојби, и со три и повеќе ( $p = 0.006$ ,  $p = 0.00014$ ,  $p = 0.00014$  консеквентно). Значајно пониски hs-CRP вредности беа регистрирани во групата пациенти со еден коморбидитет во споредба со пациентите со три и повеќе коморбидитети ( $p = 0.0002$ ), како и во групата со два коморбидитети во споредба со групата со три и повеќе ( $p = 0.03$ )

Табела 25 - вредности на IL - 6 во ИГ и КГ

групи	Descriptive Statistics (IL - 6)			p
	mean ± SD	std err	min – max	
ИГ	13.17 ± 5.6	0.610	5.39 – 26.85	t=10.59
КГ	3.59 ± 1.1	0.169	1.5 – 5.4	p=0.00000

t (Student t-test)

слика 32 - вредности на во ИГ и КГ



Воспалителниот маркер IL-6 имаше сигнификантно повисоки вредности во ИГ во однос на КГ ( $p < 0.001$ ). Просечните вредности на овој параметар изнесуваа  $13.17 \pm 5.6$  во ИГ пациенти,  $3.59 \pm 1.05$  бо КГ пациенти.

табела 26 - вредности на IL-6 по возрастни групи во ИГ

возрасни групи (ИГ)	Descriptive Statistics (IL - 6) (ИГ)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	

65 – 74	26	12.76 ± 6.3	1.230	5.6 – 24.2	0.74
75 – 85	46	13.59 ± 5.4	0.799	5.6 – 26.85	
> 85	12	12.47 ± 4.9	1.431	5.39 – 18.6	

Analysis of Variance F = 0.29 p=0.74

Во трите анализирани возрасни групи пациенти од ИГ, беа регистрирани просечни вредности за ИЛ-6 од  $12.76 \pm 6.3$  во возрасната група од 65 до 74 години,  $13.59 \pm 5.4$  во возрасната група од 75 до 85 години,  $12.47 \pm 4.9$  во возрасната група пациенти постари од 85 години, и без статистичка сигнификантна разлика ( $p=0.74$ ).

табела 27 - вредности на ИЛ-6 во зависност од бројот на коморбидитети

коморбидитет	Descriptive Statistics (ИЛ- 6 )				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
КГ	39	3.59 ± 1.1	0.169	1.5 – 5.4	F=54.98
еден коморбидитет	10	8.46 ± 4.3	1.693	5.6 – 23.2	p=0.00000
два коморбидитет	27	11.36 ± 4.9	0.960	5.8 – 26.85	
три и повеќе коморбидитет	47	15.22 ± 5.1	0.741	5.39 – 24.2	

Analysis of Variance

Пациентите без коморбидни состојби, и пациентите со една, со две, и со три и повеќе ко-морбидни состојби имаа сигнификантно различни вредности на ИЛ-6 ( $p<0.001$ ).

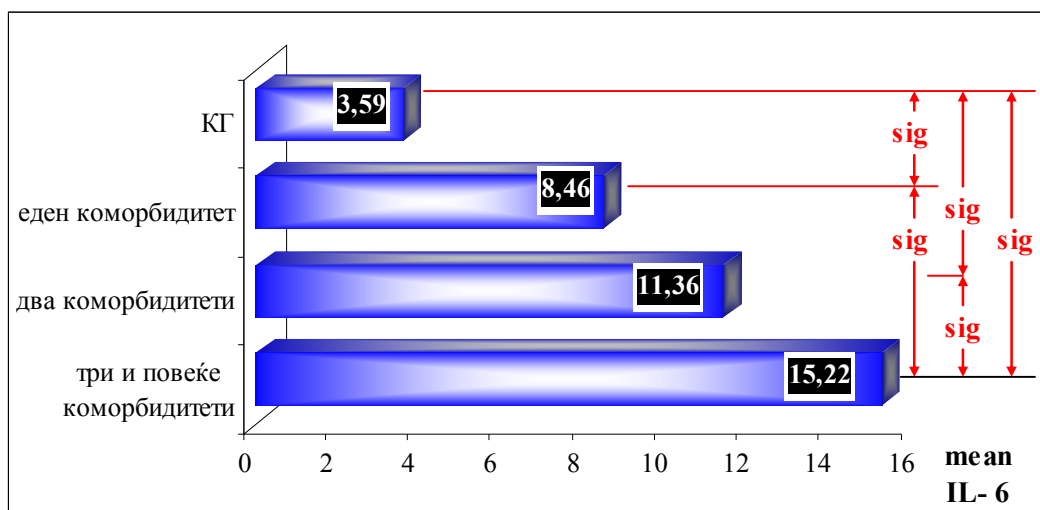
Просечните вредности на ИЛ-6 во КГ беа значајно пониски од просечните вредности во групата со еден коморбидитет ( $3.59 \pm 1.01$  vs  $8.46 \pm 4.3$ ;

p=0.008), од просечните вредности во групата со два коморбидитети ( $3.59 \pm 1.01$  vs  $11.36 \pm 4.9$ ; p=0.00014), и од просечните вредности во групата со три и повеќе коморбидитети ( $3.59 \pm 1.01$  vs  $15.2 \pm 5.1$ ; p=0.00014).

табела 28- тестирани разлики за сите групи во зависност од бројот на коморбидитети

Тестирани разлики – сите групи (Analysis of Variance F=54.98 p<0.0001 )			
коморбидитет	еден	два	три и повеќе
КГ	0.0082	0.00014	0.00014
еден		0.25566	0.00019
два			0.00151

слика 33 - тестирани разлики за сите групи во зависност од бројот на коморбидитети



Просечните вредности на IL-6 во групата со еден коморбидитет беа значајно пониски од групата со три и повеќе коморбидитети ( $8.46 \pm 4.3$  vs  $15.2 \pm 5.1$ ;

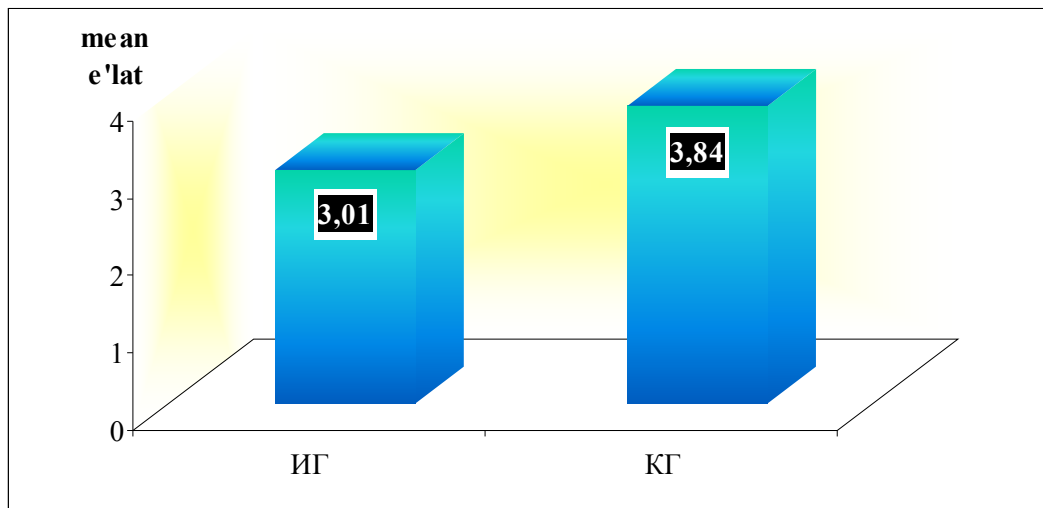
p=0.00019). Значајно пониски вредности на IL-6 беа регистрирани и во групата со два коморбидитета во однос на групата со три и повеќе коморбидитети ( $11.36 \pm 4.9$  vs  $15.2 \pm 5.1$ ; p=0.0015).

табела 29 - вредности на e' во ИГ и КГ

групи	Descriptive Statistics (e'lat)			p
	mean $\pm$ SD	median	IQR	
ИГ	3.01 $\pm$ 9.8	0.5	0.4 – 0.8	Z=4.4
КГ	3.84 $\pm$ 4.1	0.9	0.7 – 8.2	p=0.00001

Z (Mann-Whitney U Test)

слика 34 -- вредности на e' во ИГ и КГ



Пациентите од испитуваната група имаа сигнификантно пониски вредности на ехокардиографскиот параметар e'lat во однос на пациентите од КГ (p=0.000011).

Во ИГ беа регистрирани просечни вредности за e'lat од  $3.0 \pm 0.8$ , медијана 0.5

(0.4 – 0.8), во КГ просечниот е' имаше вредност  $3.8 \pm 4.1$ , медијана 0.9 (0.7 – 8.2).

табела 30- вредности на на е' во зависност од коморбидитети

коморбидитет	Descriptive Statistics (e'lat)				p
	n	mean ± SD	median	IQR	
КГ	39	3.84 ± 4.1	0.9	0.7 – 8.2	H=19.82
еден коморбидитет	10	1.12 ± 1.3	0.6	0.4 – 0.8	p=0.0002
два коморбидитети	27	4.36 ± 16.2	0.5	0.4 – 0.6	
три и повеќе коморбидитети	47	2.63 ± 4.8	0.5	0.5 – 4.0	

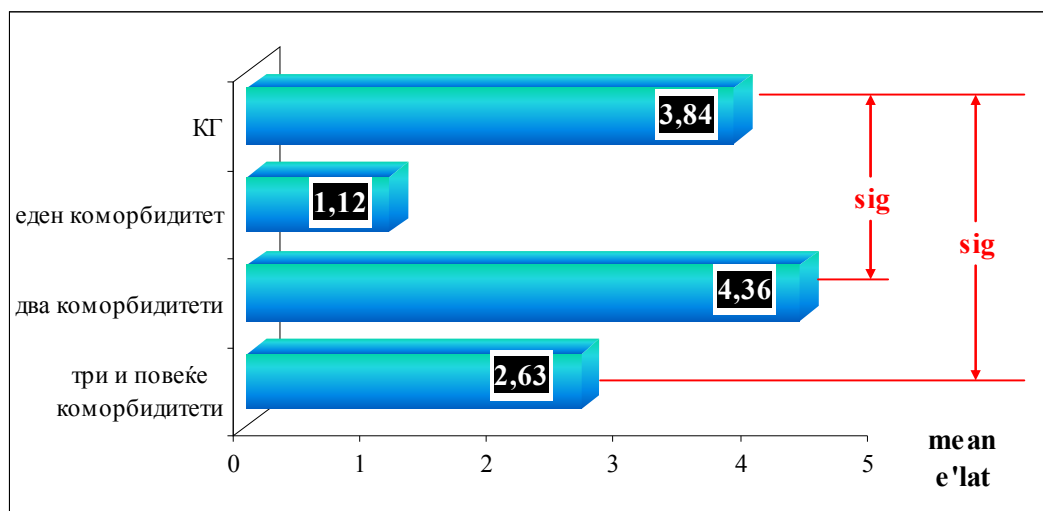
Kruskal-Wallis

табела 31- вредности на на е' во зависност од коморбидитети

Тестирани разлики – сите групи (Kruskal-Wallis H=19.82 p=0.0002 )

коморбидитет	еден	два	три и повеќе
КГ	0.1784	0.0016	0.0007
еден		1.0	1.0
два			1.0

слика 35 - вредности на на  $e'$  во зависност од коморбидитети



Статистичка вкупна сигнификантна разлика беше потврдена во вредноста на  $e'$ -lat параметарот, меѓу пациентите без коморбидитети, со еден коморбидитет, со два коморбидитети, и со три и повеќе коморбидитети ( $p=0.0002$ ). Меѓугрупната анализа покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисок  $e'$ -lat во КГ, односно во групата без коморбидитети, во споредба со групата со два, и групата со три и повеќе коморбидитети ( $p=0.0016$ ,  $p=0.00068$  консеквентно).

Во ИГ пациентите со еден коморбидитет имаа просечна вредност за  $e'$ -lat од  $1.12 \pm 1.28$ , медијана 0.6 (0.4–0.8), пациентите со два коморбидитети имаа просечен  $e'$ -lat од  $4.36 \pm 16.2$ , медијана 0.5 (0.4 – 0.6), пациентите со три и повеќе коморбидитети имаа просечен  $e'$ -lat од  $2.63 \pm 4.8$ , медијана 0.5 (0.4 – 4.0). Овие три групи пациенти имаа назначајно различен параметар  $e'$ -lat.

Полот на пациентите од ИГ немаше сигнификантно влијание на вредноста на  $e'$ -lat параметарот ( $p=0.36$ ).

табела 33- вредности на  $e'$  по пол во ИГ

пол	Descriptive Statistics ( $e'$ lat) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	median	IQR	

машки	28	5.35 ± 16.1	0.45	0.3 – 1.9	Z=0.92
женски	56	1.84 ± 3.7	0.5	0.4 – 0.8	p=0.36

Z (Mann-Whitney U Test)

И во КГ не беше регистрирана сигнификантна разлика во e'-lat параметарот во зависност од полот на пациентите (p=0.4).

табела 34- вредности на e' по пол во КГ

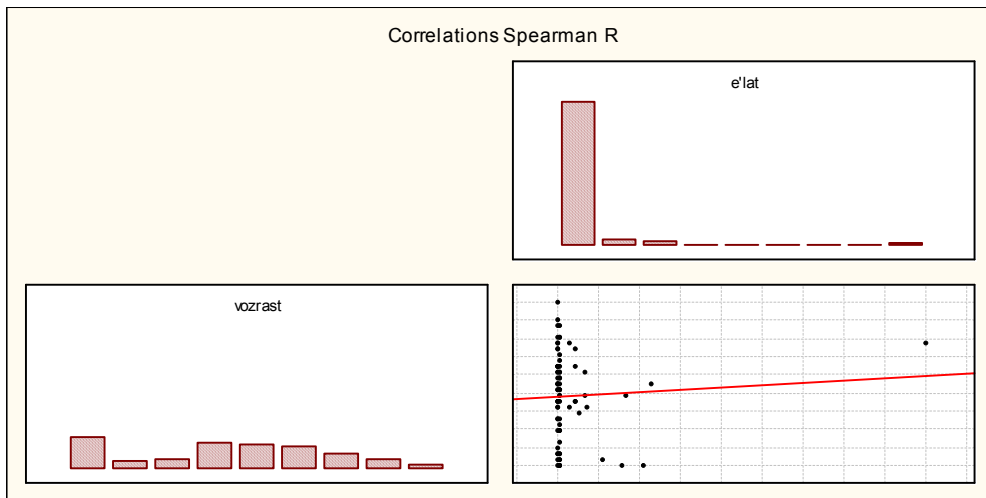
пол	Descriptive Statistics (e' lat) (КГ)				p
	n	mean ± SD	median	IQR	
машки	15	3.42 ± 4.1	0.8	0.6 – 8.07	Z=0.84
женски	24	4.09 ± 4.2	1.0	0.7 – 8.46	p=0.402

Z (Mann-Whitney U Test)

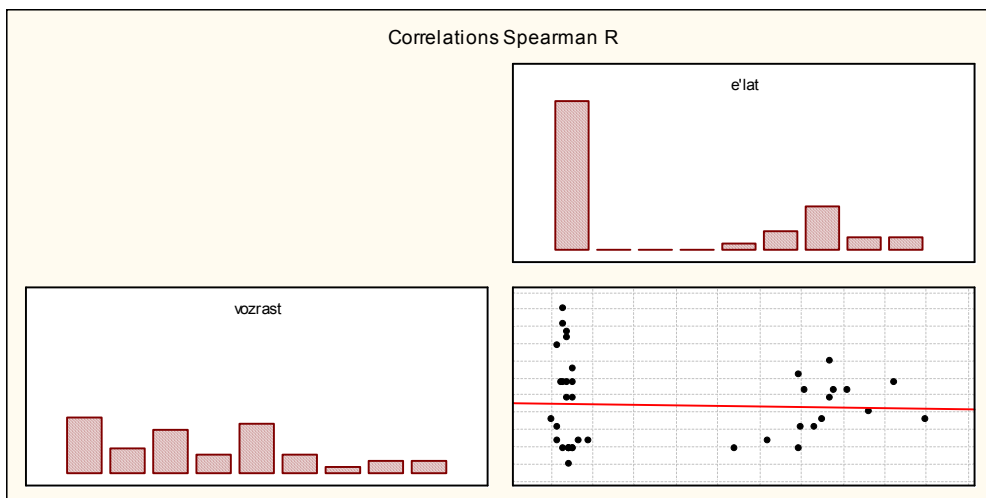
табела 35- корелација на возраст со e'

Корелација	Spearman R	p
возраст & (e' lat) (ИГ)	-0.176	p=0.121
возраст & (e' lat) (КГ)	-0.079	p=0.629

слика 36 - корелација на возраст со  $e'$  во ИГ



слика 37 - корелација на возраст со  $e'$  во КГ



$e'$  параметарот негативно, односно индиректно корелираше со возраста на пациентите од испитуваната и контролна група. Вредноста на Spearman-овиот коефициент беше  $R = - 0.176$  за поврзаноста меѓу овие два параметра во ИГ, и  $R = - 0.0796$  за поврзаноста меѓу возраста и  $e'$  во КГ. Овие резултати покажуваат дека  $e'$  параметарот се намалува со стареењето.

табела 36 - вредности на  $e'$  по возраст во испитуваната група

возрасни групи	Descriptive Statistics ( $e'$ lat) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	median	IQR	
65 – 74	26	2.35 $\pm$ 4.9	0.55	0.4 – 0.6	H=0.34
75 – 85	46	2.08 $\pm$ 4.03	0.5	0.4 – 0.8	p=0.084
> 85	12	7.96 $\pm$ 23.9	0.5	0.4 – 1.9	

Kruskal-Wallis

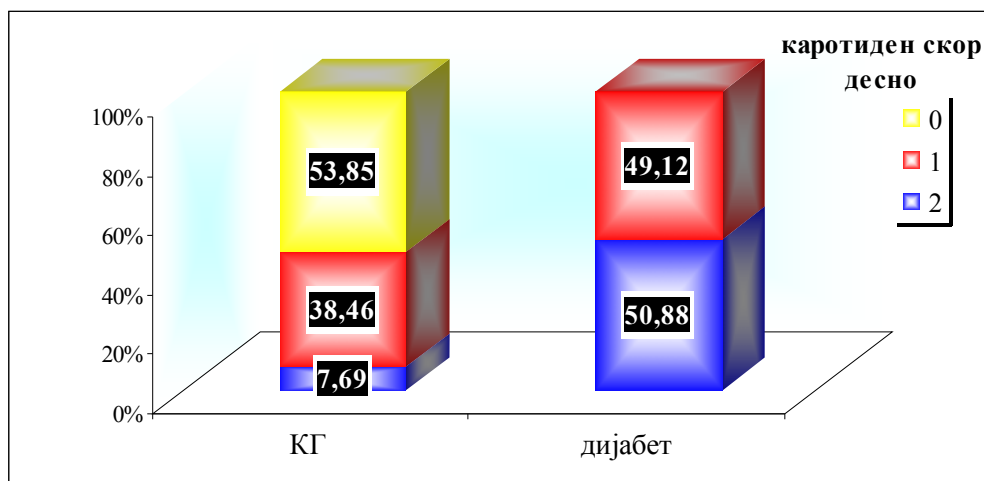
Во ИГ беше најдена сигнификантна разлика во  $e'$  параметарот меѓу пациентите на возраст од 65 до 74 години, 75 до 85 години, и постари од 85 години ( $p=0.17$ ).

табела 37- вредности на каротидниот скор десно кај ИГ со СС и со дијабет во споредба со контролна група

каротиден скор десно	групи			p
	N (%)	КГ n (%)	дијабет	
0	21	21 (53.85)	0	$p=0.000000$
1	43	15 (38.46)	28 (49.12)	
2	32	3 (7.69)	29 (50.88)	
вкупно	96	39	57	

Pearson Chi-square: 44.24, df=2,  $p=0.00000$

слика 38 - вредности на каротидниот скор десно кај испитуваната со дијабет во споредба со контролна група



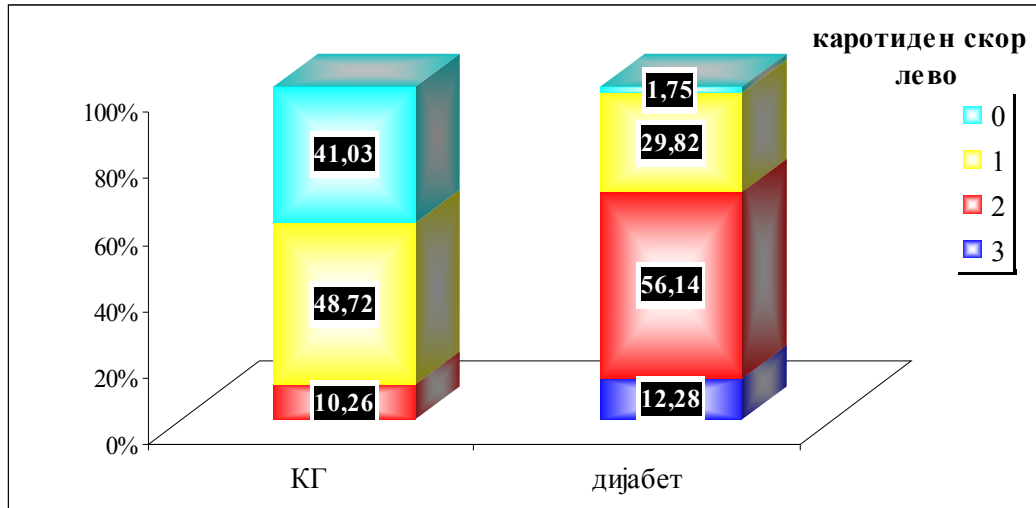
Каротиден скор десно 0 имаа повеќе од половина пациенти од КГ – 53.85% (21/39) а ниту еден од групата со дијабетес. Каротиден скор десно 2 имаа само 7.7% (3/39) пациенти од КГ, а околу половина пациенти со ДМ како коморбидитет – 50.9% (29/57).

Каротиден скор десно 0 имаа 41% (16/39) а само еден од групата со дијабетес. Каротиден скор десно 2 имаа само 10.3% (4/39) пациенти од КГ, а повеќе од половина пациенти со ДМ како коморбидитет – 56.1% (32/57). Каротиден скор 3 имаа само пациентите со дијабетес мелитус – 12.3% (7/57)

табела 38- вредности на каротидниот скор лево кај ИГ со ДМ во споредба со контролна група

каротиден скор лево	групи			p
	N (%)	КГ n (%)	дијабет	
0	17	16 (41.03)	1 (1.75)	p < 0.001
1	36	19 (48.72)	17 (29.82)	
2	36	4 (10.26)	32 (56.14)	
3	7	0	7 (12.28)	
вкупно	96	39	57	

слика 39 - вредности на каротидниот скор лево кај испитуваната со дијабет во споредба со контролна група



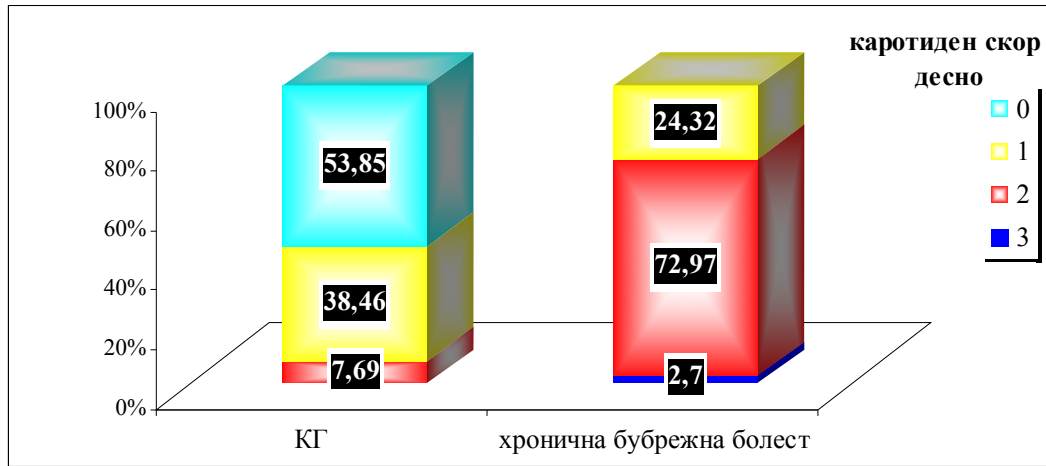
Каротидниот скор десно и лево сигнификантно се разликуваа меѓу пациентите со СС и дијабетес мелитус (ДМ), и пациентите без ко-морбидни заболувања ( $p < 0.001$ ).

табела 39- каротидниот скор десно кај пациентите со ХБИ во ИГ во споредба со КГ

каротиден скор десно	групи			р
	Н (%)	КГ n (%)	хронична бубрежна болест	
0	21	21 (53.85)	0	$p < 0.001$
1	24	15 (38.46)	9 (24.32)	
2	30	3 (7.69)	27 (72.97)	
3	1	0	1 (2.7)	
вкупно	76	39	57	

Фисхер

слика 40 - каротидниот скор десно кај пациентите со ХБИ во ИГ во споредба со КГ

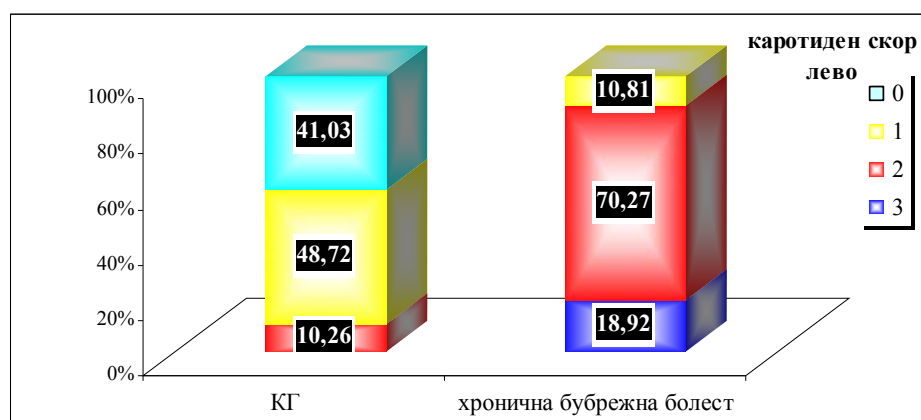


табела 40- каротидниот скор лево кај пациентите со ХБИ во ИГ во споредба со КГ

каротиден скор лево	групи			p
	N (%)	КГ n (%)	хронична бубрежна болест	
0	16	16 (41.03)	0	p < 0.001
1	23	19 (48.72)	4 (10.81)	
2	30	4 (10.26)	26 (70.27)	
3	7	0	7 (18.92)	
вкупно	76	39	37	

Фисхер

слика 41- каротидниот скор лево кај пациентите со ХБИ во ИГ во споредба со КГ



Каротидниот скор десно и лево, сигнификантно се разликуваше меѓу пациентите со СС и хронична бубрежна инсуфициенција(ХБИ), и пациентите без коморбидни заболувања ( $p < 0.001$ ).

Каротиден скор десно 0 имаа повеќе од половина пациенти од КГ – 53.85% (21/39) а ниту еден од групата со ХБИ. Каротиден скор десно 2 имаа само 7.7% (3/39) пациенти од КГ,а 73% (27/37) пациенти со ХБИ како коморбидитет.

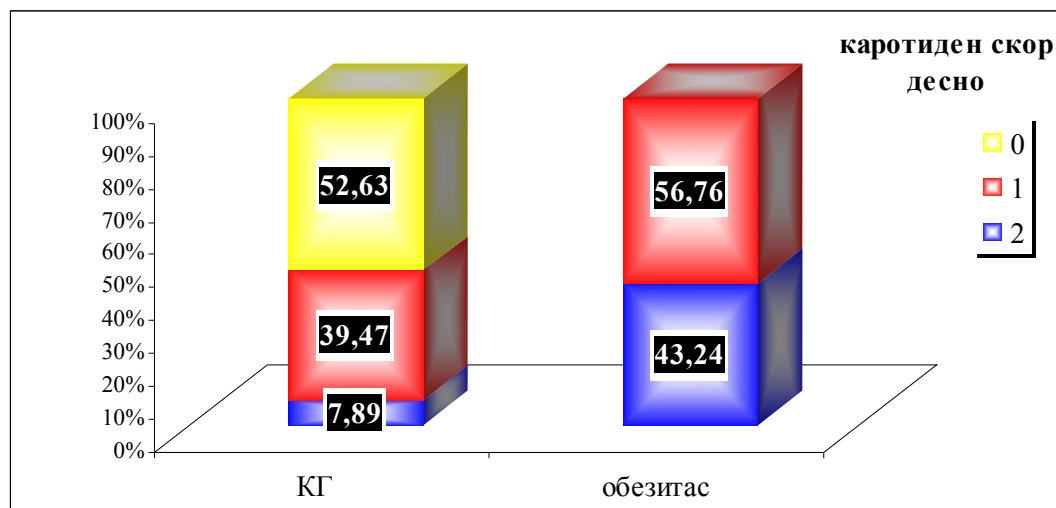
Каротиден скор лево 0 имаа 41.1% (16/39) пациентки од КГ,а ниту еден од групата со ХБИ.Каротиден скор десно 2 имаа 10.3% (4/39) пациенти од КГ,а 70.3% (26/37) пациенти со ХБИ како коморбидитет. Сите 7 пациенти со каротиден скор 3 имаа ХБИ.

Табела 40- каротиден скор десно кај пациенти со обезитас во ИГ група во споредба со КГ

каротиден скор десно	групи			p
	N (%)	КГ n (%)	обезитас	
0	20	20 (52.63)	0	$p=0.00000$
1	36	15 (39.47)	21 (56.76)	
2	19	3 (7.89)	16 (43.24)	
вкупно	75	38	37	

Pearson Chi-square: 29,8867,  $df=2$ ,  $p=,000000$

слика 42 - каротиден скор десно кај пациенти со обезитас во ИГ во споредба со КГ

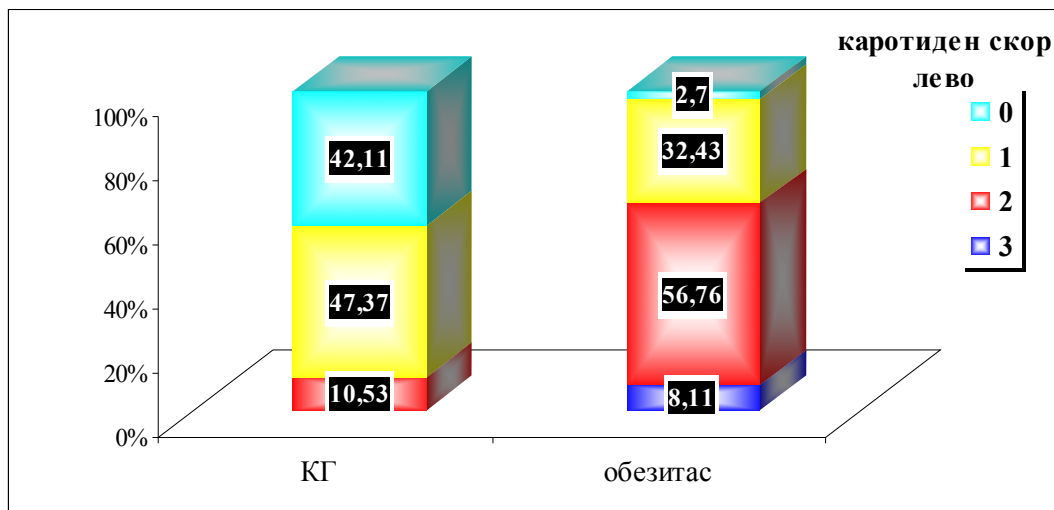


табела 41- каротиден скор лево кај пациенти со обезитас во ИГ во споредба со КГ

каротиден скор лево	групи			p
	N (%)	КГ n (%)	обезитас	
0	17	16 (42.11)	1 (2.7)	p < 0.001
1	30	18 (47.37)	12 (32.43)	
2	25	4 (10.53)	21 (56.76)	
3	3	0	3 (8.11)	
вкупно	75	38	37	

Фисхер

слика 43 - каротиден скор лево кај пациенти со обезитас во ИГ во споредба со КГ



Обезните пациенти со срцева слабост и коморбидни заболувања, и пациентите без коморбидни заболувања имаа сигнификантно различен каротиден скор десно и лево ( $p < 0.001$ ).

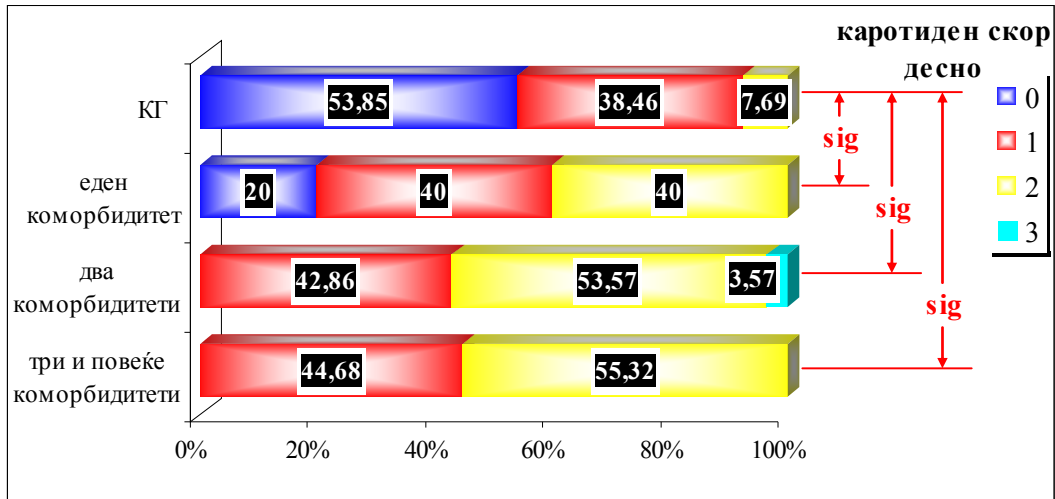
Каротиден скор десно 0 имаа повеќе од половина пациенти од КГ – 52.6% (20/38) а ниту еден од групата со гојазност. Каротиден скор десно 2 имаа само 7.9% (3/38) пациенти од КГ, а 43.2% (16/37) пациенти со гојазност.

Каротиден скор лево 0 имаа 42.1% (16/38) пациенти без гојазност, а ниту еден од групата со гојазност. Каротиден скор десно 2 имаа 10.5% (4/38) пациенти од КГ, а повеќе од половина од групата со гојазност – 56.8% (21/37). Во групата обезни имаше 3 пациенти со каротиден скор 3.

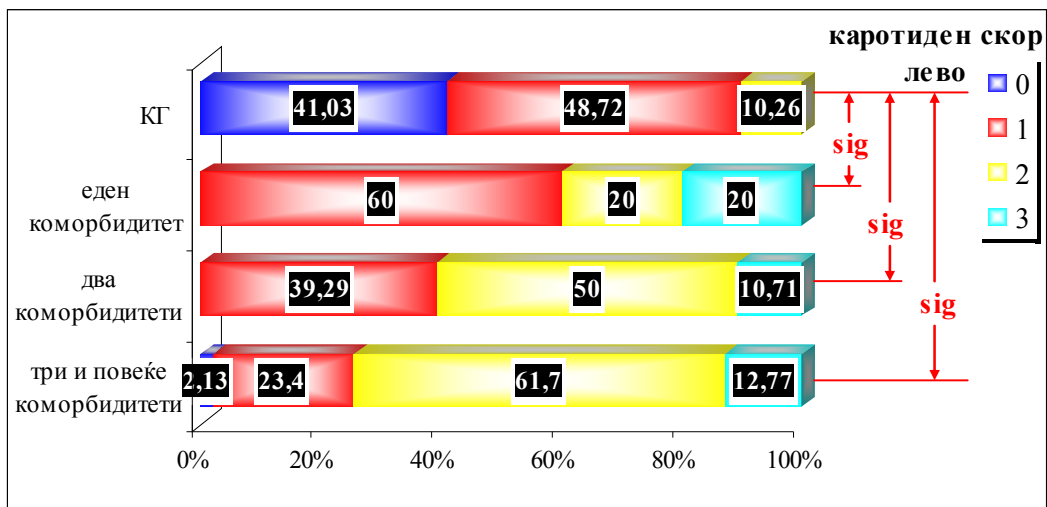
табела 42 -вредност на каротиден скор во зависност од број на коморбидитети

варијабла	N (%)	КГ n (%)	коморбидитет		
			еден n (%)	два n (%)	три и повеќе n (%)
<b>каротиден скор десно</b>					
0	23	21 (53.85)	2 (20)	0	0
1	52	15 (38.46)	4 (40)	12 (42.86)	21 (44.68)
2	48	3 (7.69)	4 (40)	15 (53.57)	26 (55.32)
3	1	0	0	1 (3.57)	0
вкупно	124	39	10	28	47
<b>p</b>	КГ vs еден коморбидитет Фисхер p=0.026				
	КГ vs два коморбидитет p< 0.001				
	КГ vs три коморбидитет p< 0.001				
<b>каротиден скор лево</b>					
0	17	16 (41.03)	0	0	1 (2.13)
1	47	19 (48.72)	6 (60)	11 (39.29)	11 (23.4)
2	49	4 (10.26)	2 (20)	14 (50)	29 (61.7)
3	11	0	2 (20)	3 (10.71)	6 (12.77)
вкупно	124	39	10	28	47
<b>p</b>	КГ vs еден коморбидитет Фисхер p=0.004				
	КГ vs два коморбидитет p< 0.001				
	КГ vs три коморбидитет p< 0.001				

слика 44 - вредност на каротиден скор десно во зависност од број на коморбидитети



слика 45 - вредност на каротиден скор лево во зависност од број на коморбидитети



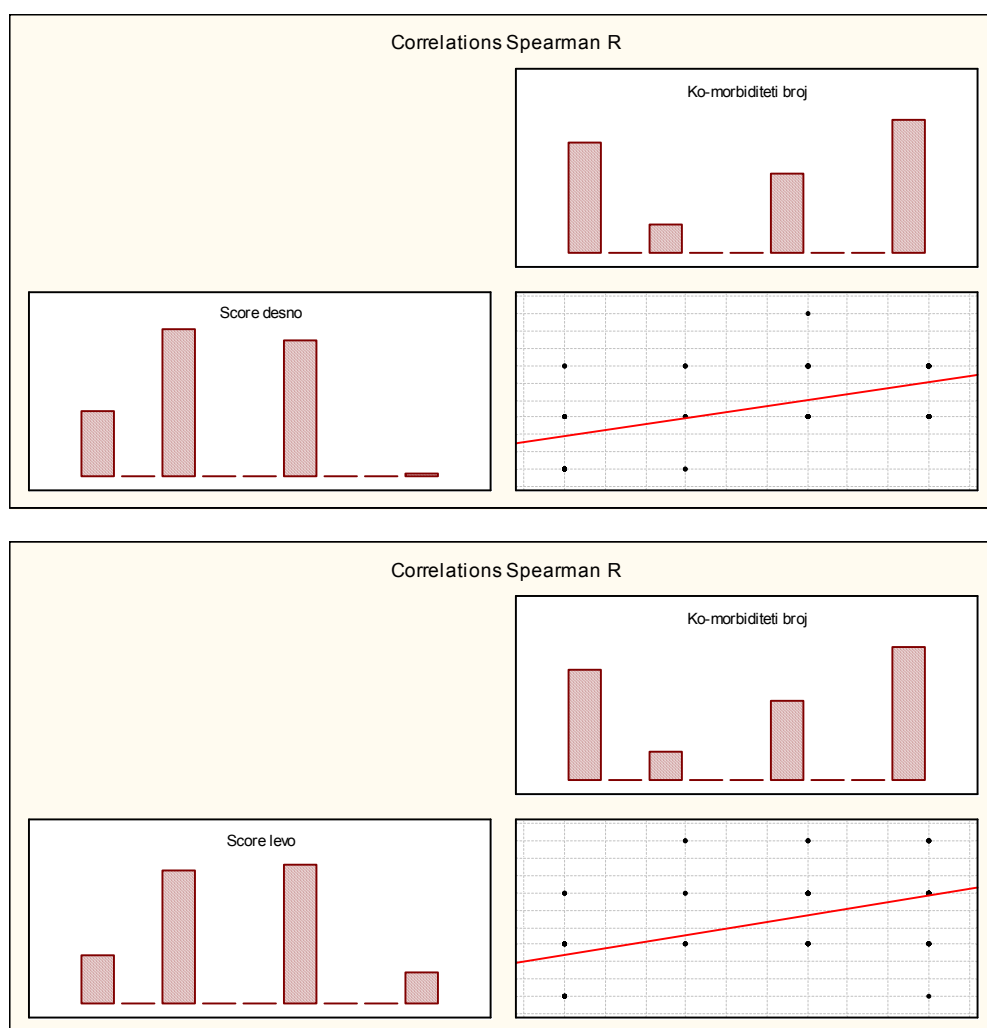
Статистички сигнификантна разлика беше потврдена меѓу пациентите без коморбидни заболувања и пациентите со еден коморбидитет, во однос на скорот десно и лево ( $p=0.026$ ,  $p=0.004$  консеквентно); меѓу пациентите без коморбидни заболувања и пациентите со два коморбидитета, во однос на скорот десно и лево ( $p<0.001$ ); како и меѓу пациентите без коморбидни

заболувања и пациентите со три коморбидитета, во однос на скорот десно и лево ( $p < 0.001$ ).

табела 43 -корелација помеѓу каротиден скор и коморбидитети

Корелација	Spearman R	p
каротиден скор десно & коморбидитет	0.541	p=0.00000
каротиден скор лево & коморбидитет	0.567	p=0.00000

слика 46- корелација помеѓу каротиден скор и коморбидитети



Помеѓу вредноста на скорот десно и лево, и бројот на коморбидитети беше регистрирана статистички сигнификантна позитивна, односно директна корелација. Вредноста на Spearman-овиот коефициент и  $p$ , за корелацијата меѓу десниот скор и бројот на коморбидитети изнесуваше  $R = 0.54$  и  $p < 0.001$ , а за корелацијата меѓу левиот скор и бројот на коморбидитети изнесуваше  $R = 0.567$  и  $p < 0.001$ .

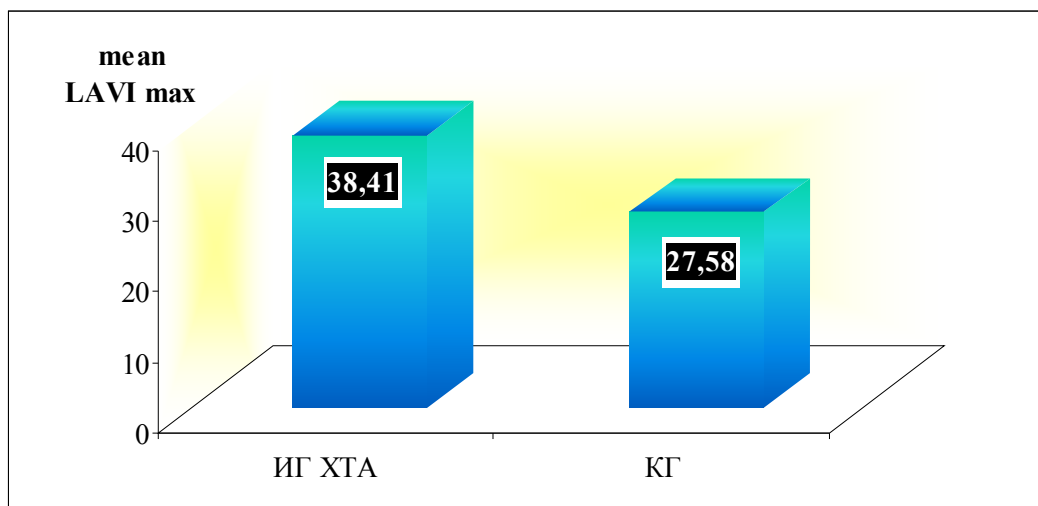
Овие резултати сугерираат на заклучок дека десниот и левиот скор се зголемуваа со зголемување на бројот на коморбидитети, и обратното.

**табела 44- вредности на LAVI max кај пациенти со хипертензија во ИГ, во споредба со КГ**

хипертензија	Descriptive Statistics (LAVI max)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
ИГ ХТА	83	38.41 $\pm$ 9.5	1.04	3.7 – 74.4	t =6.48
КГ	39	27.58 $\pm$ 6.3	1.01	13.2 – 39	<b>p=0.00000</b>

t (Student t-test)

**слика 47 - вредности на LAVI max кај пациенти со хипертензија во ИГ, во споредба со КГ**



Пациентите од ИГ (сите имаа хипертензија), имаа значајно повисок LAVI max параметар од пациентите од КГ ( $p < 0.001$ ).

Просечната вредност на LAVI max изнесуваше  $38.41 \pm 9.5$  кај пациентите со хипертензија, а  $27.58 \pm 6.3$  кај пациентите без коморбидитети.

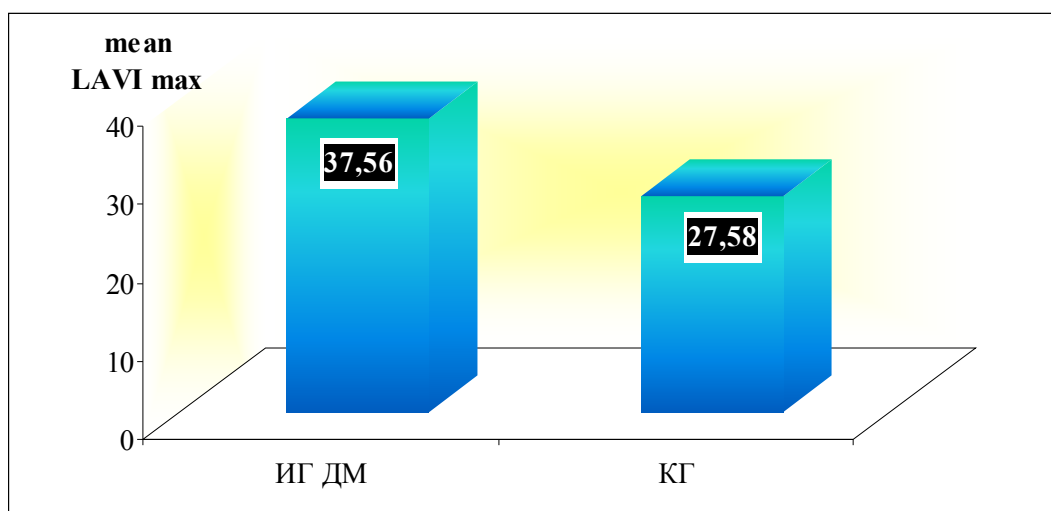
LAVI max просечно изнесуваше  $37.56 \pm 9.4$  во групата пациенти со дијабетес, а  $27.58 \pm 6.3$  во контролната група. Разликата од 9.98 меѓу двете групи беше статистички сигнификантна за  $p < 0.001$ .

табела 45 - вредности на LAVI max кај пациентите до дијабет кај ИГ во споредба со КГ

група	Descriptive Statistics (LAVI max)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
ИГ ДМ	56	$37.56 \pm 9.4$	1.25	3.7 – 69.6	t=5.78
КГ	39	$27.58 \pm 6.3$	1.01	13.2 – 39	p=0.00000

t (Student t-test)

слика 48- вредности на LAVI max кај пациентите до дијабет кај ИГ во споредба со КГ

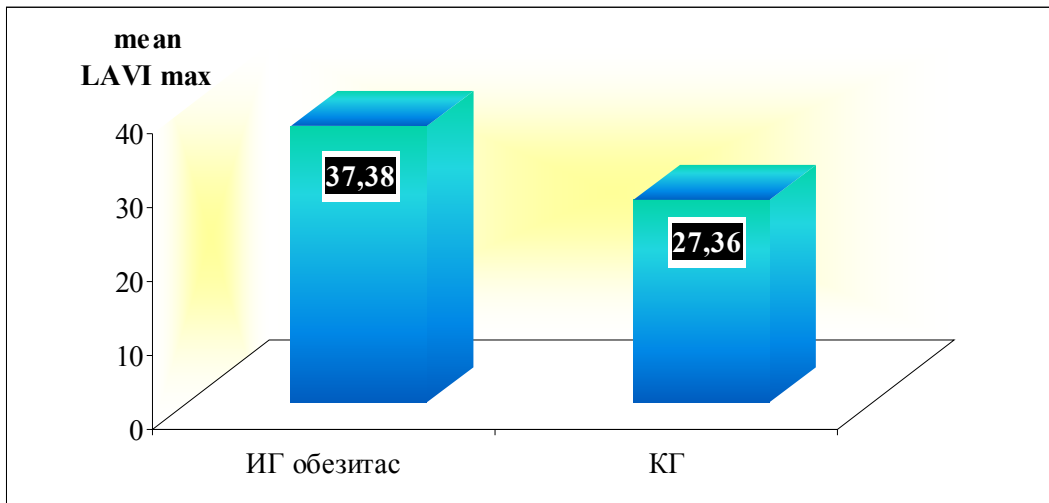


**табела 46- вредности на LAVI max кај пациентите со обезитас во ИГ во споредба со КГ**

група	Descriptive Statistics (LAVI max)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
ИГ обезитас	37	37.38 ± 8.7	1.4	13.2 – 39.0	t =5.64
КГ	39	27.36 ± 6.3	1.0	20.22 – 69.6	<b>p=0.00000</b>

t (Student t-test)

**слика 49-- вредности на LAVI max кај пациентите со обезитас во ИГ во споредба со КГ**



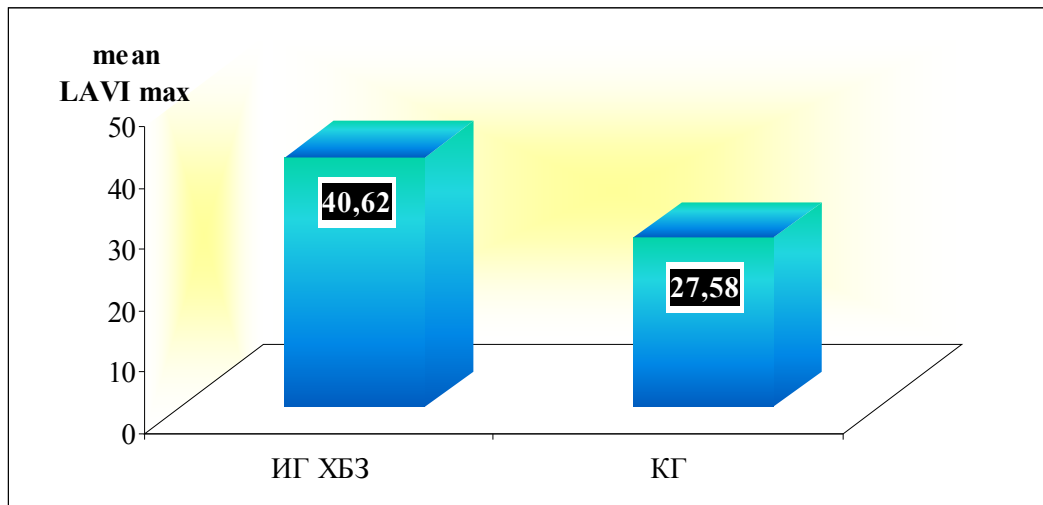
Гојазните пациенти имаа сигнификантно повисока просечна вредност за LAVI max, од пациентите без коморбидни заболувања (37.38 ± 8.7 vs 27.36 ± 6.3; p<0.001).

**табела 47- вредности на LAVI max кај пациентите со ХБИ во ИГ споредено со КГ**

група	Descriptive Statistics (LAVI max)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
ИГ ХБЗ	36	40.62 ± 8.9	1.48	23.5 – 74.4	t =7.37
КГ	39	27.58 ± 6.3	1.0	13.2 – 39.0	<b>p=0.00000</b>

t (Student t-test)

слика 50 - вредности на LAVI max кај пациентите со ХБИ во ИГ споредено со КГ



Пациентите со ХБИ имаа значајно повисок LAVI max параметар од пациентите од КГ ( $p < 0.001$ ).

Просечната вредност на LAVI max изнесуваше  $40.62 \pm 8.9$  кај пациентите со хипертензија, а  $27.58 \pm 6.3$  кај пациентите без коморбидитети

табела 48- вредности на LAVI max во зависност од бројот на коморбидитети во испитуваната група

коморбидитет	Descriptive Statistics (LAVI max) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
еден	9	36.04 $\pm$ 3.9	1.329	30 – 43	F=0.43 p=0.165
коморбидитет					
два	28	36.04 $\pm$ 3.9	2.348	3.7 – 74.4	
коморбидитет					
три и повеќе	46	38.26 $\pm$ 8.2	1.203	20.22 – 69.6	
коморбидитет					

Analysis of Variance

Во ИГ пациентите со една коморбидна состојба имаа пониска просечна вредност за LAVI max параметарот, во однос на пациентите со две и три коморбидни заболувања ( $36.04 \pm 3.9$ ,  $36.04 \pm 3.9$ ,  $38.26 \pm 8.2$  консеквентно), но без статистичка потврдена сигнификантност ( $p=0.65$ ).

Не беше најдена сигнификантна зависност на LAVI max од полот на испитаниците во ИГ ( $p=0.75$ ), и во КГ ( $p=0.58$ ).

**табела 49- Вредности на LAVI max во зависност од полот кај ИГ**

пол	Descriptive Statistics (LAVI max) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
машки	27	$37.92 \pm 10.9$	2.1	3.7 – 74.4	t =0.32
женски	56	$38.64 \pm 8.8$	1.2	20.22 – 69.6	p=0.75

t (Student t-test)

**табела 50- вредности на LAVI max во зависност од полот кај контролната група**

пол	Descriptive Statistics (LAVI max) (КГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
машки	15	$28.31 \pm 5.6$	1.457	19.8 – 36.2	p=0.58
женски	24	$27.13 \pm 6.8$	1.389	13.2 – 39	

t (Student t-test)

**табела 51- вредности на LAVI max по возрастни групи кај ИГ**

возрасни групи	Descriptive Statistics (LAVI max) (КГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
65 – 74	27	$35.43 \pm 5.7$	1.1	20.22 – 48	F=3.05
75 – 85	44	$40.75 \pm 10.3$	1.5	23.5 – 74.4	p=0.053
>85	12	$36.52 \pm 11.5$	3.3	3.7 – 50	

t (Analysis of Variance)

Вредноста на  $p=0.053$  за тестираната разлика меѓу трите возрасни групи пациенти од ИГ во однос на LAVI max (индексиран на телесна маса), беше на граница на сигнификантност. Пациентите од најмладата возрасна група, од 65 до 74 години имаа пониска вредност на LAVI max од пациентите на возраст од 75 до 85 години, и постари од 85 години.

табела 52-тестирани разлики помеѓу возрасните групи

Тестирани разлики – сите групи (Analysis of Variance F=3.05 p=0.053)		
возрасни групи	75 – 85	>85
65 – 74	0.055	0.938
75 – 85		0.345

табела 53- вредности на LAVI max по возраст кај КГ

возрасни групи	Descriptive Statistics (LAVI max) (КГ)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
65 – 74	31	27.52 ± 6.5	1.165	13.2 – 39	0.91
75 – 85	8	27.81 ± 6.1	2.161	19.2 – 36	

T-tests

Возраста на пациентите без коморбидни состојби немаше значајно влијание на вредноста на LAVI max ( $p=0.91$ ).

Табела 54- LAVI max кај КГ и ИГ со коморбиидитети

коморбидитет	Descriptive Statistics (LAVI max)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
КГ	39	27.58 ± 6.3	1.014	13.2 – 39	F=14.23
еден	9	36.04 ± 3.9	1.329	30 – 43	$p=0.00000$
два	28	39.41 ± 12.4	2.348	3.7 – 74.4	
три и повеќе	46	38.26 ± 8.2	1.203	20.22 – 69.6	

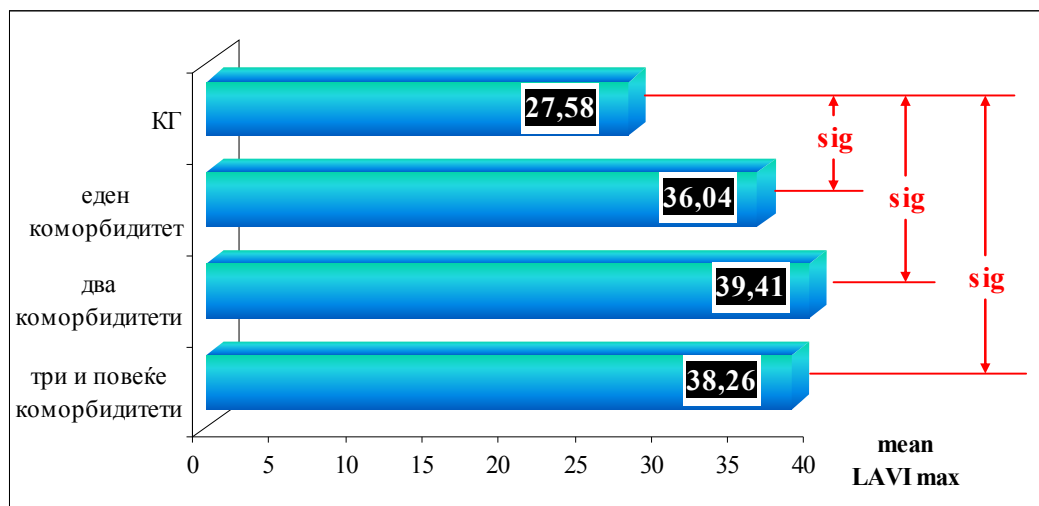
Analysis of Variance

Статистичка вкупна сигнификантна разлика беше потврдена во вредноста на LAVI max параметарот, меѓу пациентите без коморбидитети, со еден коморбидитет, со два коморбидитети, и со три и повеќе коморбидитети ( $p < 0.0001$ ). Меѓугрупната анализа покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно понизок LAVI max во КГ, односно во групата без коморбидитети, во споредба со групата со еден коморбидитет ( $p = 0.045$ ), со два коморбидитети ( $p = 0.00014$ ), и со групата со три и повеќе коморбидитети ( $p = 0.00014$ ).

табела 55 -тестирани разлики помеѓу КГ и ИГ со коморбидитети

Тестирани разлики – сите групи (Analysis of Variance $F=14.23$ $p < 0.0001$ )			
коморбидитет	еден	два	три и повеќе
КГ	0.045	0.0001	0.0001
еден		0.7409	0.8952
два			0.9459

слика 51 - тестирани разлики помеѓу контролната и ИГ со коморбидитети



Во КГ беше регистрирана просечна вредност на LAVI max од  $27.58 \pm 6.3$ , наспроти  $36.04 \pm 3.9$  во групата пациенти со еден коморбидитет,  $39.4 \pm 12.4$  во групата пациенти со два коморбидитети,  $38.26 \pm 8.2$  во групата пациенти со три и повеќе коморбидитети.

## Втор дел

табела 56 - степен на дијастолна дисфункција кај пациентите со СС во зависност од времетраење на хипертензија во ИГ

Степен на дијастолна дисфункција	Descriptive Statistics (времетраење на хипертензија)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
1	25	$21.2 \pm 8.9$	1.780	5 – 40	F=0.22
2	41	$21.39 \pm 10.2$	1.587	4 – 40	p=0.799
3	18	$22.94 \pm 6.9$	1.639	15 – 40	

Analysis of Variance

табела 57- степен на дијастолна дисфункција кај пациентите со дијабет во ИГ

Степен на дијастолна дисфункција	Descriptive Statistics (времетраење на дијабет)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
1	15	$14.53 \pm 7.0$	1.817	3 – 25	F=0.055
2	29	$14.93 \pm 7.6$	1.411	4 – 35	p=0.095
3	13	$15.38 \pm 3.8$	1.053	10 – 20	

Analysis of Variance

Времетраењето на дијабетот се разликуваше сигнификантно меѓу пациентите со степен 1, степен 2 и степен 3 дијастолна дисфункција (p=0.95).

табела 58- степен на дијастолна дисфункција кај пациентите со обездитас во ИГ

Степен на дијастолна дисфункција	Descriptive Statistics (времетраење на обездитас)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
1	12	12.08 ± 3.3	0.965	5 – 15	F=2.21
2	22	14.23 ± 5.5	1.173	8 – 30	p=0.12
3	3	18.33 ± 2.9	1.667	15 – 20	

Analysis of Variance

Времетраењето на гојазноста не се разликуваше сигнификантно меѓу пациентите со степен 1, степен 2 и степен 3 дијастолна дисфункција (p=0.12).

табела 59- степен на дијастолна дисфункција кај пациентите со ХБИ во ИГ

Степен на дијастолна дисфункција	Descriptive Statistics (времетраење на хронична бубражна слабост)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
1	8	5.50 ± 2.1	0.756	3 – 10	F=0.24
2	15	5.13 ± 1.7	0.435	2 – 10	p=0.078
3	13	4.92 ± 1.8	0.499	2 – 9	

Analysis of Variance

Времетраењето на хроничното бубрежно заболување се разликуваше сигнификантно меѓу пациентите со степен 1, степен 2 и степен 3 ДД (p=0.012).

**табела 60 -корелација на степенот на дијастолна дисфункција со времетраењето на коморбидитетите**

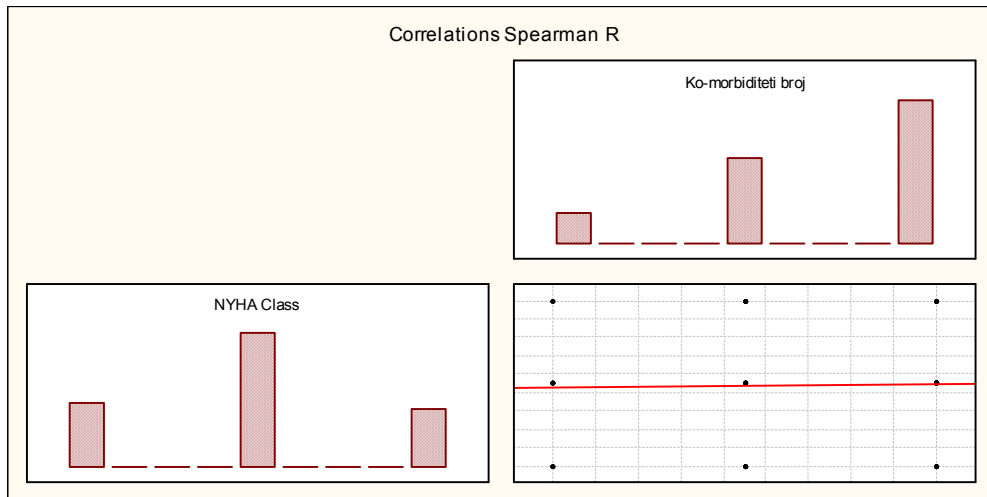
Корелација	Spearman R	p-
Степен на дијастолна дисфункција & времетраење на хипертензија	0.056	p=0.61
Степен на дијастолна дисфункција & времетраење на дијабет	0.029	p=0.83
Степен на дијастолна дисфункција & времетраење на обездитас	0.293	p=0.077
Степен на дијастолна дисфункција & времетраење на хронична бубражна слабост	-0.076	p=0.66

Степенот на СС и бројот на коморбидитети позитивно, односно директно корелираа меѓу себе ( $R = 0.0176$ ). Тоа покажува дека степенот на СС се зголемуваше со зголемување на бројот на коморбидитети, и обратното. Но, статистички оваа корелација не беше потврдена како сигнификантна, односно значајна ( $p=0.87$ ).

**Табела 61 -корелација на бројот на коморбидитети со степенот на срцева слабост (NYHA)**

Корелација	Spearman R	p
NYHA Class OZ & коморбидитети број	0.017	p=0.87

слика 52 - корелација на бројот на коморбидитети со степенот на срцева слабост (NYHA)



Степенот на СС и бројот на коморбидитети позитивно, односно директно корелираа меѓу себе ( $R = 0.0176$ ). Тоа покажува дека степенот на СС се зголемуваше со зголемување на бројот на коморбидитети, и обратното. Но, статистички оваа корелација не беше потврдена како сигнификантна, односно значајна ( $p=0.87$ ).

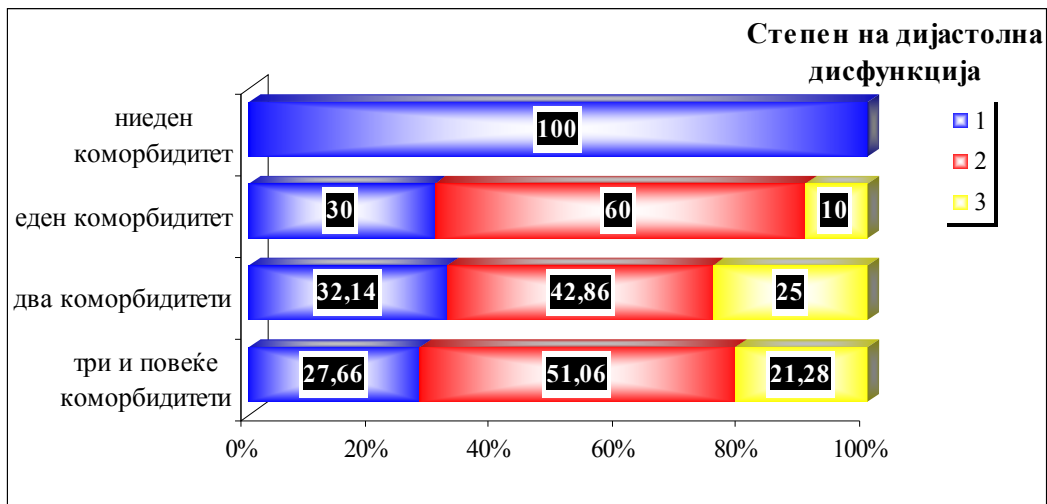
Табела 62-степен на дијастолна дисфункција и број на коморбидитети

Степен на дијастолна дисфункција	N (%)	коморбидитет				p
		ниеден n (%)	еден n (%)	два n (%)	три и повеќе n (%)	
1	33	8 (100)	3 (30)	9 (32.14)	13 (27.66)	$p=0.013$
2	42	0	6 (60)	12 (42.86)	24 (51.06)	
3	18	0	1 (10)	7 (25)	10 (21.28)	
вкупно	93	8	10	28	47	

Фисхер

Во табела 62 прикажана е дистрибуцијата на пациентите без коморбидитети, со еден, со два, и со три коморбидитети, а во зависност од степенот на дијастолна дисфункција. Резултатите покажуваат дека сите пациенти без коморбидитети имаат степен 1 дијастолна дисфункција, додека степен 3 имаа само 1/10 пациенти од групата со еден коморбидитет, 25% (7/28) пациенти од групата со два коморбидитети, и 21.3% (10/47) пациенти од групата со три коморбидитети.

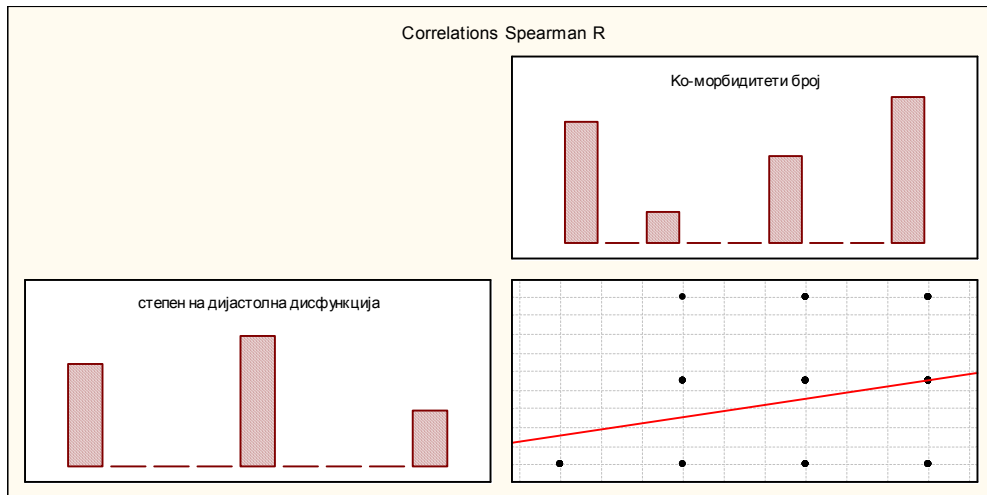
слика 53 - степен на дијастолна дисфункција и број на коморбидитети



табела 63 - корелација на степен на дијастолна дисфункција со број на коморбидитети

Корелација	Spearman R	p
Степен на дијастолна дисфункција & коморбидитети број	0.229	p=0.027

слика 54 - корелација на степен на дијастолна дисфункција со број на коморбидитети



Дијастолната дисфункција позитивно, односно директно корелираше со бројот на коморбидитети ( $R = 0.229$ ). Овој статистички коментар сугерира на заклучок дека степенот на дијастолна дисфункција расте со зголемување на бројот на коморбидитети, и обратното. За вредност на  $p=0.027$ , оваа корелација се потврди како сигнификантна, односно значајна.

Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти од ИГ со степен 1, 2 и 3 сигнификантно се разликуваше меѓу пациентите со степен 2, 3 и 4 на СС ( $p<0.001$ ).

Дијастолна дисфункција со степен 1 имаа 66.7% (14/21) пациенти со степен 1 срцева слабост, 20.45% (9/44) пациенти со степен 2 СС, и само 1/19 пациенти со степен 3 на СС.

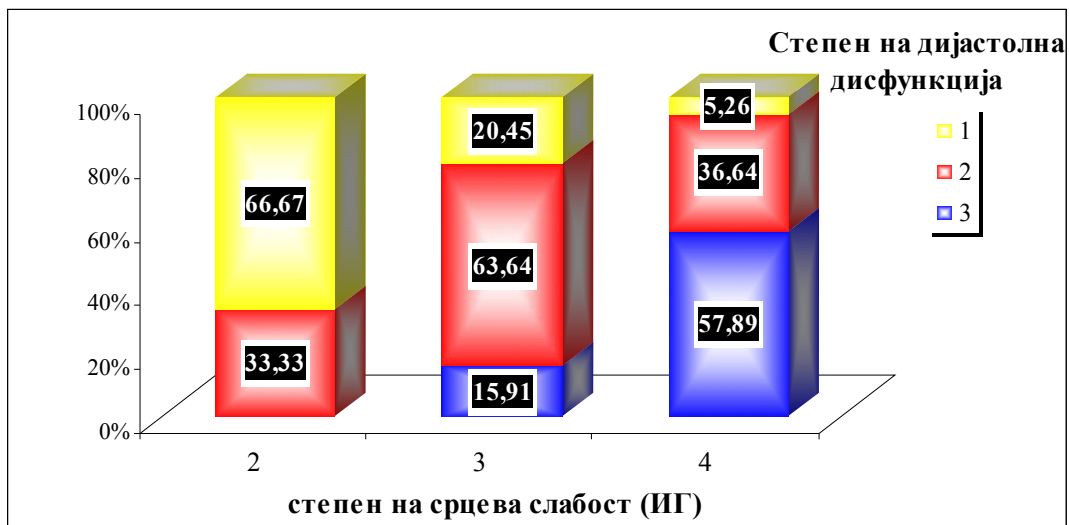
Дијастолна дисфункција со степен 3 имаа 15.9% (7/44) пациенти со степен 2 СС, и 57.9% (11/19) пациенти со степен 3 на СС.

табела 64 - зависност на степенот на СС од степенот на дијастолна дисфункција кај ИГ

Степен на дијастолна дисфункција	степен на срцева слабост (ИГ)			p
	2	3	4	
1	14 (66.67)	9 (20.45)	1 (5.26)	0.00000001
2	7 (33.33)	28 (63.64)	7 (36.64)	
3	0	7 (15.91)	11 (57.89)	
вкупно	21	44	19	

exact

слика 55 - зависност на степенот на СС од степенот на дијастолна дисфункција кај ИГ



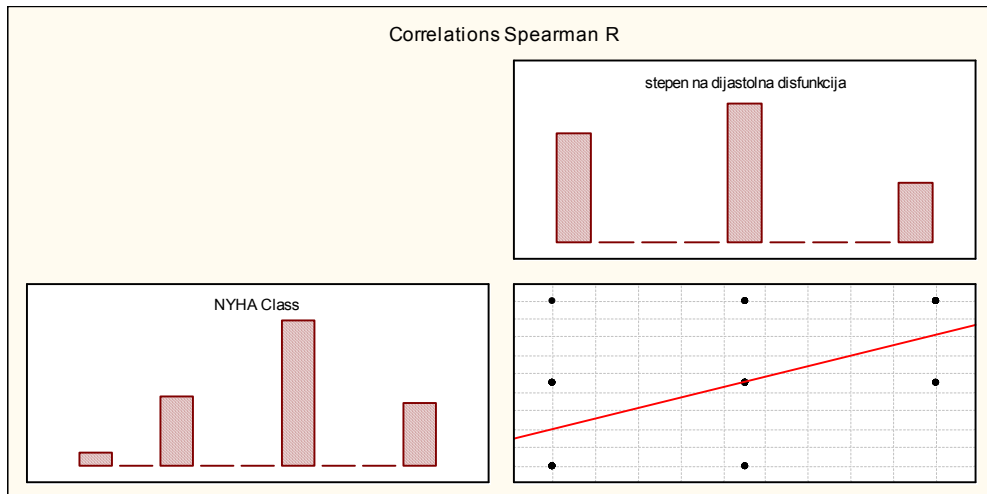
Согласно вредноста на Spearman-овиот коефициент од  $R=0.584$  за поврзаноста на степенот на дијастолна дисфункција и степенот на СС, се заклучува дека овие два параметра се поврзани со позитивна, директна корелација. Тоа покажува дека со зголемување на степенот на дијастолна

дисфункција се зголемува и степенот на СС, и обратното. За  $p < 0.001$ , оваа корелација се потврди како статистичка сигнификантна.

табела 65 -корелација на степенот на дијастолна дисфункција со степен на СС

Корелација	Spearman R	p
степен на срцева слабост & степен на дијастолна дисфункција	0.058	p=0.00000

слика 56 - корелација на степенот на дијастолна дисфункција со степен на СС



Табела 66 - зависност на ВМI од степенот на дијастолна дисфункција кај ИГ

Степен на дијастолна дисфункција	Descriptive Statistics (ВМI) (ИГ)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
1	25	29.91 ± 6.9	1.392	19.6 – 54.9	F=2.03
2	42	28.53 ± 4.9	0.768	18.6 – 36.5	p=0.138
3	18	26.53 ± 3.7	0.872	20.1 – 34.0	

Analysis of Variance

Индексот на телесна маса имаше несигнификантно различна просечна вредност кај пациентите од ИГ, во зависност од степенот на дијастолна дисфункција ( $p=0.14$ ).

Пациентите со коморбидитети и степен 1 дијастолна дисфункција имаа незначајно повисок просечен БМИ од пациентите од оваа група со степен 2 и 3 дијастолна дисфункција ( $29.91 \pm 6.9$  vs  $28.53 \pm 4.9$  vs  $26.53 \pm 3.7$ ).

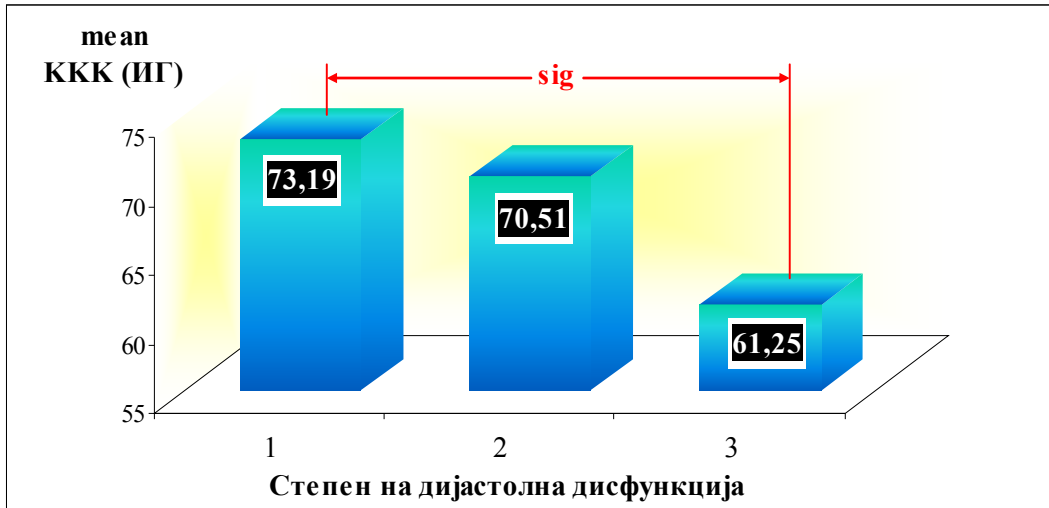
Степенот на дијастолна дисфункција негативно, односно индиректно корелираше со БМИ на пациентите од групата со коморбидни заболувања ( $R = -0.184$ ), што покажува дека пациентите со повисок Индекс на телесна маса имаа понизок степен на дијастолна дисфункција, и обратното. Статистички оваа корелација не беше потврдена како сигнификантна ( $p=0.09$ ).

**табела 67- зависност на калкулиран кретинин клиренс (ККК) од степенот на дијастолна дисфункција кај ИГ**

Степен на дијастолна дисфункција	Descriptive Statistics (ККК) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
1	25	73.19 $\pm$ 15.4	3.074	22.4 – 101.7	F=3.16
2	41	70.51 $\pm$ 16.5	2.582	20.4 – 94	<b>p=0.048</b>
3	18	61.25 $\pm$ 15.3	3.605	15 – 85	1 vs 3 p=0.046

Analysis of Variance

слика 57 - зависност на калкулиран кретинин клиренс (ККК ) од степенот на дијастолна дисфункција кај ИГ

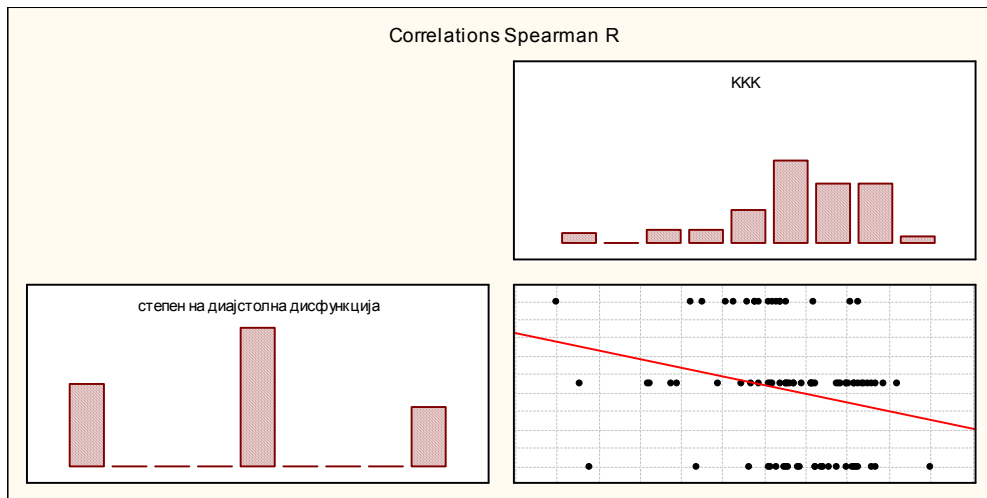


Резултатите од истражувањето покажаа дека степенот на дијастолна дисфункција имаше сигнификантно влијание на ККК ( $p=0.048$ ). Пациентите од ИГ со степен 1 дијастолна дисфункција имаа значајно повисоки просечни вредности за ККК, во споредба со пациентите со степен 3 дијастолна дисфункција ( $73.19 \pm 15.4$  vs  $61.25 \pm 15.3$ ;  $p=0.046$ ).

табела 68 - корелација на ККК со степен на СС

Корелација	Spearman R	p
степен на срцева слабост & ККК	-0.298	$p=0.006$

слика 58 - корелација на ККК со степен на СС



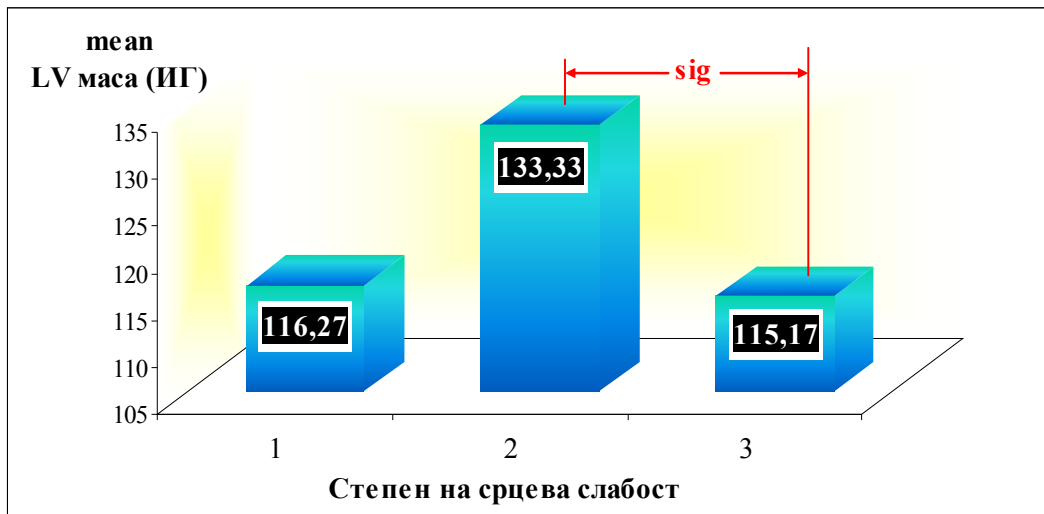
Анализираната корелација во ИГ помеѓу степенот на ДД и ККК беше негативна, односно индиректна, и статистички сигнификантна ( $R = -0.298$ ;  $p = 0.006$ ). Овие два параметра имаа значајно спротивна насока на промени, зголемување на степенот на дијастолна дисфункција беше поврзано со намален ККК, и обратното.

табела 69 -зависност на ЛВХ од степенот на СС кај ИГ

Степен на срцева слабост	Descriptive Statistics (LV маса) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
1	19	116.27 $\pm$ 32.9	7.541	64.2 – 184	F=4.53
2	44	133.33 $\pm$ 26.3	3.969	85 – 235	<b>p=0.014</b>
3	18	115.17 $\pm$ 16.1	3.806	94 – 145	2vs3 p=0.041

Analysis of Variance

слика 59 - зависност на ЛВХ од степенот на СС кај ИГ



Степенот на СС имаше сигнификантно влијание на ЛВХ кај пациентите од ИГ ( $p=0.014$ ). Согласно резултатите од Post hoc анализата за меѓугрупните компарации, оваа општа статистичка сигнификантност се должеше на значајно пониска просечна вредност на ЛВХ во групата пациенти со степен 3 СС споредено со пациентите со степен 2 СС ( $115.17 \pm 16.1$  vs  $133.33 \pm 26.3$ ;  $p=0.041$ ). Останатите меѓугрупни компарации за просечната LV маса беа незначајно различни.

табела 70- поврзаност помеѓу вредностите на LAVI max со степенот на СС

Степен на срцева слабост	Descriptive Statistics (LAVI max) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
1	20	37.61 $\pm$ 11.4	2.546	20.22 – 62.13	F=0.32
2	43	37.91 $\pm$ 8.9	1.360	3.7 – 69.6	p=0.73
3	19	39.78 $\pm$ 8.7	2.003	34 – 74.4	

Analysis of Variance

На вредноста на LAVI max немаше сигнификантно влијание степенот на СС на пациентите од ИГ ( $p=0.73$ ).

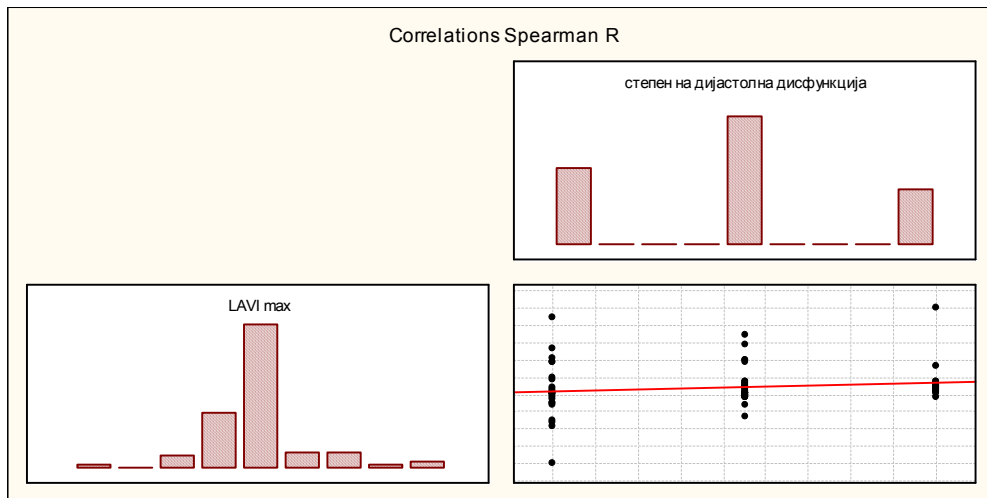
Поврзаноста на LAVI max со степенот на дијастолна дисфункција и степенот на СС ја анализиравме и со Spearman-овиот коефициент на корелација. Добиените резултати потврдија сигнификантна поврзаност на LAVI max со степенот на дијастолна дисфункција ( $p=0.019$ ), а несигнификантна со степенот на срцева слабост ( $p=0.065$ ).

Корелацијата меѓу LAVI max и степенот на дијастолна дисфункција е позитивна, или директна, и покажува дека овие два параметри се менуваат правопрпорционално. LAVI max се зголемува со зголемување на степенот на дијастолна дисфункција, и обратното.

табела 71 -корелација LAVI max со степен на дијастолна дисфункција

Корелација	Spearman R	p-
LAVI max & Степен на дијастолна дисфункција	0.257	$p=0.018$
LAVI max & NYHA Class OZ	0.205	$p=0.06$

слика 60 - корелација LAVI max со степен на ДД



Статистичка вкупна сигнификантна разлика беше потврдена во вредноста на LAVI max параметарот, меѓу пациентите без коморбидитети, со еден коморбидитет, со два коморбидитети, и со три и повеќе коморбидитети ( $p < 0.0001$ ). Меѓугрупната *post hoc* анализа покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно пониска вредност на LAVI max во КГ, односно во групата без коморбидитети, во споредба со групата со еден коморбидитет ( $p = 0.045$ ), групата со два коморбидитети ( $p = 0.00014$ ), и групата со три коморбидитети ( $p = 0.00014$ ).

Во КГ беше регистрирана просечна вредност за LAVI max од  $27.58 \pm 6.3$ , додека во ИГ беше регистрирана просечна вредност од  $36.04 \pm 3.9$  кај пациентите со еден коморбидитет,  $39.4 \pm 12.4$  кај пациентите со два коморбидитети,  $38.26 \pm 8.16$  кај пациентите со три коморбидитети.

табела 72 -поврзаност на LAVI max со бројот на коморбидитети

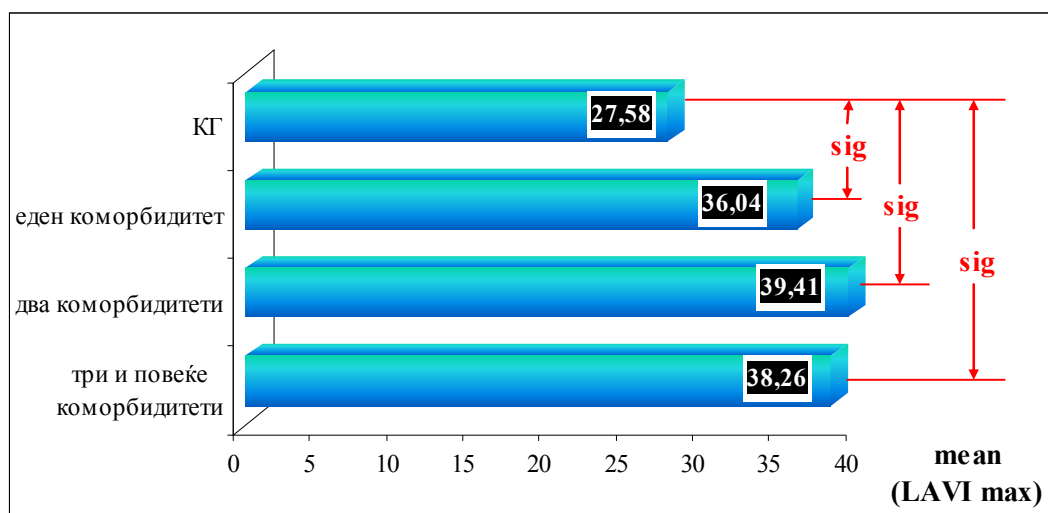
коморбидитет	Descriptive Statistics (LAVI max)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
КГ	39	27.58 ± 6.3	1.014	13.2 – 39	F=14.23
еден	9	36.04 ± 3.9	1.329	30 – 43	p=0.00000
два	28	39.41 ± 12.4	2.348	3.7 – 74.4	
три и повеќе	46	38.26 ± 8.2	1.203	20.22 – 69.6	

Analysis of Variance

табела 73- тестирани разлики-сите коморбидитети

Тестирани разлики – сите групи (Analysis of Variance F=14.23 p<0.0001 )			
коморбидитет	еден	два	три и повеќе
КГ	0.045	0.0001	0.0001
еден		0.7409	0.8952
два			0.9459

слика б1 - тестирани разлики-сите коморбидитети



**табела 74 - зависност на вредноста на hs-CRP од степенот на каротиден скор десно во ИГ**

Степен на каротиден скор (десно)	Descriptive Statistics (hs-CRP) (ИГ)			
	n	mean ± SD	std err	min - max
0	2	3.37 ± 0.9	0.635	2.74 – 4.01
1	37	6.16 ± 2.5	0.415	2.3 – 10.51
2	44	7.35 ± 2.9	0.437	1.45 – 15
3	1	4.9		

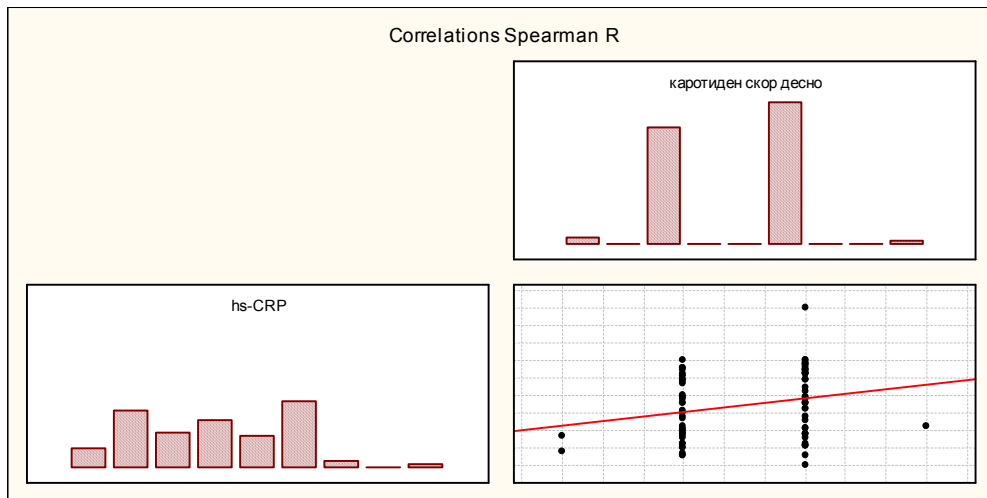
Во табела 74 прикажани се просечните вредности на hs-CRP кај пациентите од ИГ, со каротиден скор десно 0, 1, 2 и 3.

Статистички сигнификантна, позитивна корелација беше регистрирана меѓу hs-CRP и степенот на каротиден скор десно ( $R = 0.246$ ;  $p=0.024$ ). Тоа значи дека вредноста на hs-CRP се зголемуваше со зголемување на степенот на каротиден скор десно, и обратното.

**табела 75 -корелација hs-CRP со каротиден скор десно**

Корелација	Spearman	p
	R	
hs-CRP & каротиден скор (десно)	0.246	p=0.024

слика 62 - корелација hs-CRP со каротиден скор десно



табела 76- зависност на вредноста на hs-CRP од степенот на каротиден скор лево во испитуваната група

Степен на каротиден скор (лево)	Descriptive Statistics (hs-CRP) (ИГ)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
0	1	3.9 ± 0		3.9	F=2.67
1	28	5.78 ± 2.4	0.464	2.3 – 10.42	p=0.075
2	44	7.31 ± 2.9	0.448	1.45 – 15	
3	11	6.87 ± 2.4	0.717	2.4 – 9.6	

Analysis of Variance без степен 0

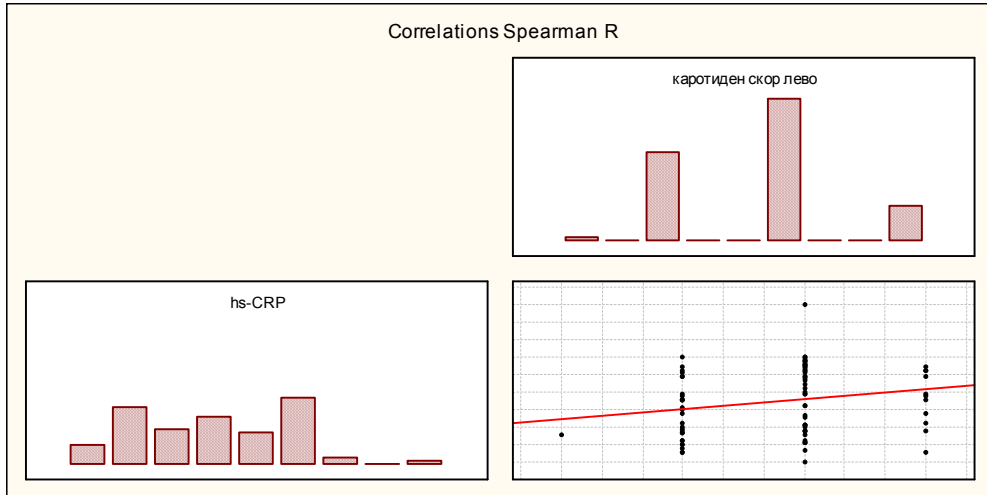
Статистички сигнификантна, позитивна корелација беше регистрирана и меѓу hs-CRP со степенот на каротиден скор лево ( $R = 0.229$ ;  $p=0.035$ ), односно, вредноста на hs-CRP се зголемуваше со и зголемување на степенот на каротиден скор лево, и обратното.

табела 77- корелација hs-CRP со каротиден скор лево

Корелација	Spearman	p
	R	

hs-CRP & каротиден скор (лево) 0.229 p=0.036

слика 63- корелација hs-CRP со каротиден скор лево



табела 78- зависност на вредноста на IL-6 од степенот на каротиден скор десно во испитуваната група

Степен на каротиден скор (десно)	Descriptive Statistics (IL-6) (ИГ)			
	n	mean ± SD	std err	min - max
0	2	6.39 ± 0.2	0.150	6.24 – 6.54
1	37	13.04 ± 5.6	0.915	5.6 – 26.85
2	44	13.73 ± 5.6	0.842	5.39 – 24.2
3	1	7.5 ± 0		7.5

Analysis of Variance

Во табела 78 прикажани се просечните вредности на IL-6 кај пациентите од ИГ, со каротиден скор десно 0, 1, 2 и 3.

табела 79 - зависност на вредноста на IL-6 од степенот на каротиден скор лево во ИГ

Степен на каротиден скор (лево)	Descriptive Statistics (IL-6) (ИГ)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
0	1	8.4 ± 0		8.4	F=0.225
1	28	12.66 ± 6.0	1.139	5.6 – 26.85	p=0.79
2	44	13.57 ± 5.4	0.809	5.8 – 24.2	
3	11	13.34 ± 5.8	1.754	5.39 – 23.2	

Analysis of Variance

табела 80 -корелација IL-6 со каротиден скор

Корелација	Spearman	p
	R	
IL-6 & каротиден скор (десно)	0.093	p=0.4
IL-6 & каротиден скор (лево)	0.072	p=0.51

IL-6 позитивно корелираше со степенот на каротиден скор десно и лево (R=0.093; R=0.072 консеквентно). Повисоки вредности на IL-6 беа поврзани со повисок каротиден скор десно и лево, и обратното, но без статистичка сигнификантност ( $p>0.05$ ).

табела 81- поврзаност помеѓу вредноста на hs-CRP со пациентите кои не примаат статин

Статин	Descriptive Statistics (hs-CRP) (ИГ)				p
	n	mean ± SD	median	IQR	
да	68	6.59 ± 2.7	6.8	4.2 – 9.35	Z=6.22
не	55	3.25 ± 3.1	2.19	1 – 4.01	p=0.00000

Mann-Whitney

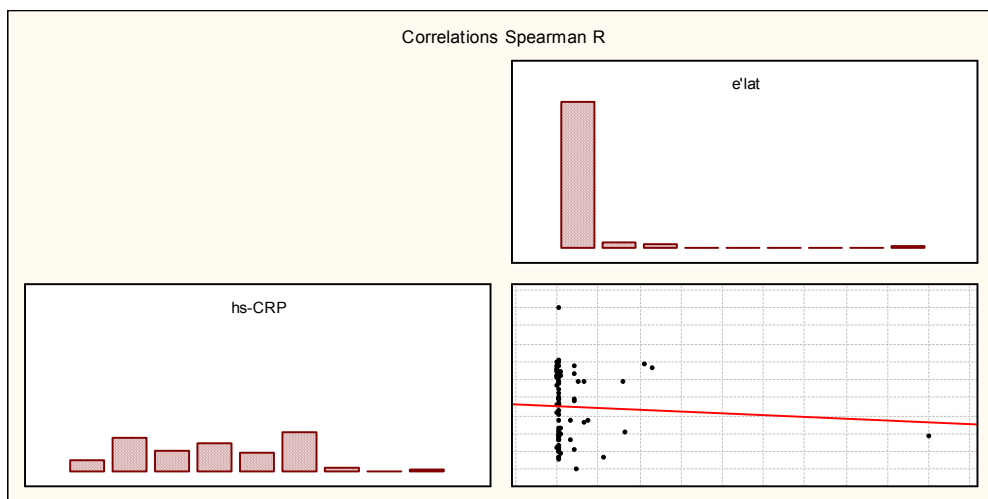
Пациентите кои не примаа статин имаа сигнификантно повисоки вредности на hs-CRP од пациентите без ваква терапија ( $p < 0.001$ ).

Во групата пациенти кои не примаа статин просечните вредности на hs-CRP изнесуваа  $6.59 \pm 2.7$ , медијана 6.8, додека во групата пациенти без ваква терапија беа измерени просечни вредности на hs-CRP од  $3.25 \pm 3.15$ , медијана 2.19.8

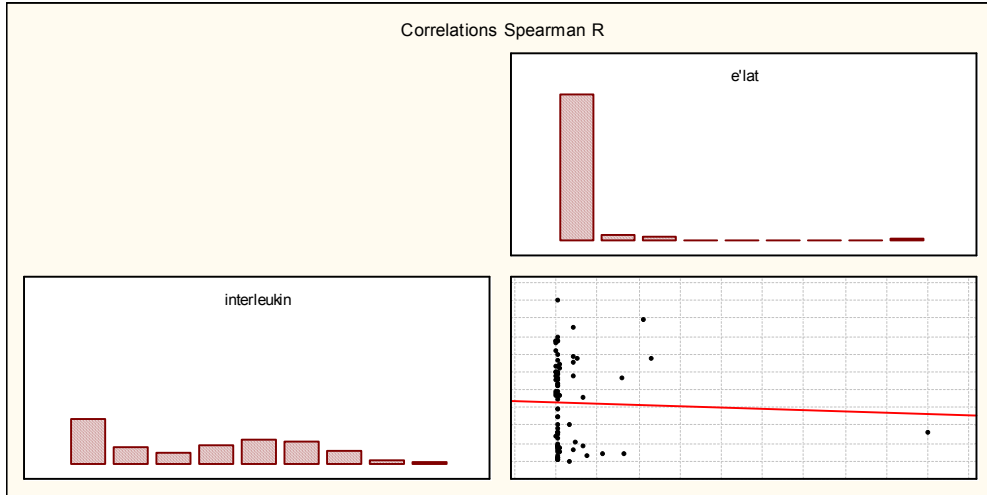
табела 82 -корелација  $e'$ (латерален и на меѓукоморната преграда) со hs-CRP

Корелација	Spearman R	p
hs-CRP & $e'$	-0.196	$p=0.074$
IL-6 & $e'$	-0.162	$p=0.142$

слика 64- корелација  $e'$  (латерален и на меѓукоморната преграда ) со hs-CRP



слика 65 -корелација IL-6 со e' (латерален и на меѓукоморната преграда)

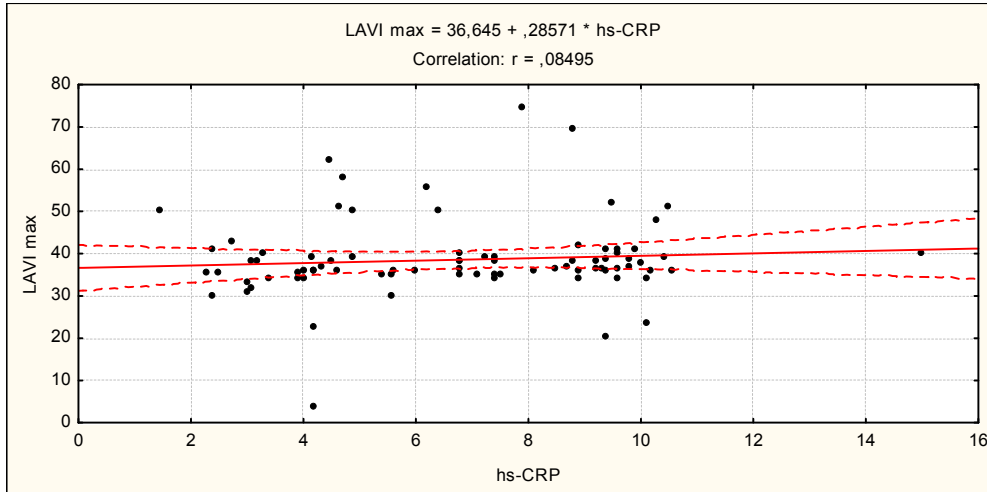


e' параметарот во ИГ беше негативно, односно индиректно поврзан со hs-CRP и IL-6. ( $R = -0.196$ ,  $R = -0.162$  консеквентно). Тоа значи дека вредноста на e' се намалуваше со зголемување на вредноста на hs-CRP и IL-6 обратното. Статистички, овие корелации не беа сигнификантни, односно значајни ( $p=0.074$ ,  $p=0.14$  консеквентно).

табела 83 -корелација hs-CRP и IL-6 со LAVI max

Корелација	Pearson r	p
hs-CRP & LAVI max	0.085	p=0.044
IL-6 & LAVI max	-0.0009	p=0.099

слика 66 - корелација hs-CRP со LAVI max

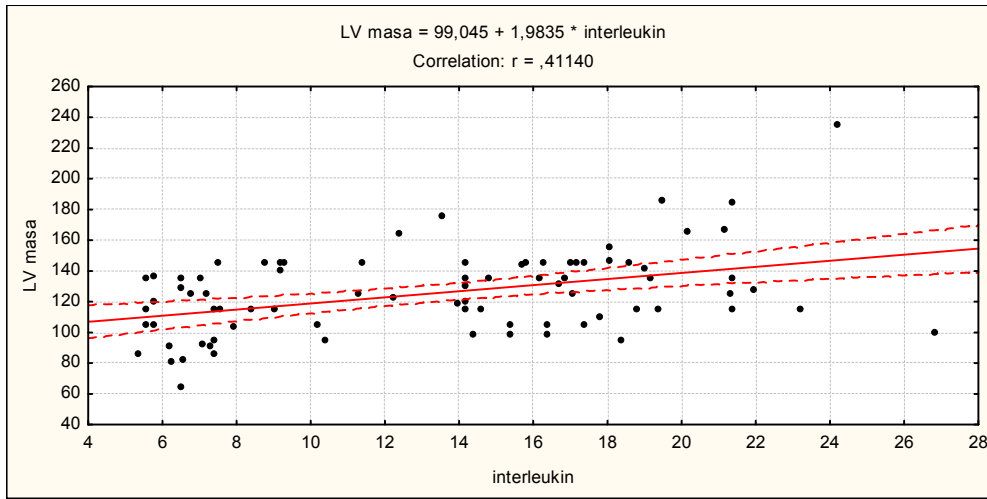


Согласно вредноста на Pearson-овиот коефициент на корелација за анализираниите корелации меѓу LAVI max и hs-CRP ( $r = 0.085$ ,  $p=0.49$ ), и меѓу LAVI max и IL-6 ( $r = - 0.0009$ ,  $p=0.99$ ), овие корелации во ИГ беа сигнификантни.

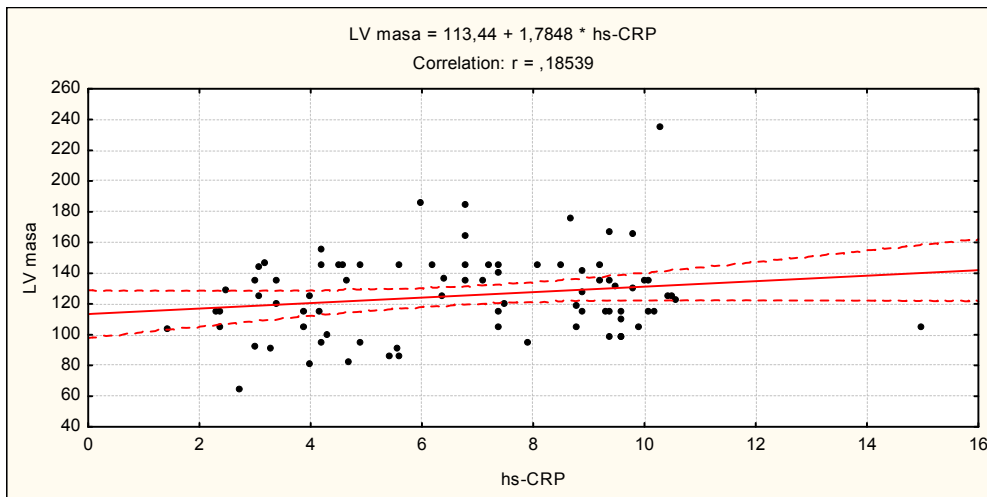
табела 84 - корелација на IL-6 со LV masa

Корелација	Pearson r	p
IL-6 & LV masa	0.411	p=0.000
hs-CRP & LV masa	0.185	p=0.098

слика 67 - корелација на IL-6 со LV masa



слика 68-корелација hs-CRP со LV masa



Во групата пациенти со коморбидитети, LV masa параметарот сигнификантно корелираше со IL-6 ( $p < 0.001$ ), а несигнификантно со hs-CRP ( $p = 0.098$ ).

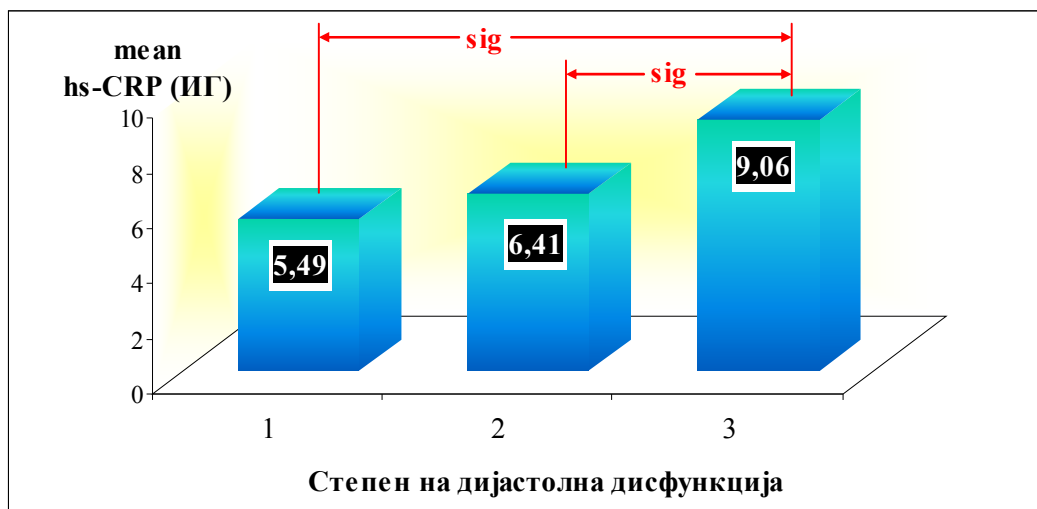
Вредноста на Pearson-овиот коефициент на корелација од  $r = 0.411$  за значајната поврзаност меѓу LV masa и IL-6 покажува дека, вредноста на LV masa се зголемуваше со намалување на интерлеукин 6, и обратното.

табела 85- поврзаност на hs-CRP со степенот на дијастолна дисфункција кај испитуваната група

Степен на дијастолна дисфункција	Descriptive Statistics (hs-CRP) (ИГ)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
1	25	5.49 ± 2.7	0.541	1.45 – 10.1	F=11.26
2	41	6.41 ± 2.4	0.379	2.4 – 10.58	p=0.00005
3	18	9.06 ± 2.4	0.559	4.17 – 15.0	1vs3 p=0.00014 2vs3 p=0.001

Analysis of Variance

слика 69 - поврзаност на hs-CRP со степенот на ДД кај ИГ



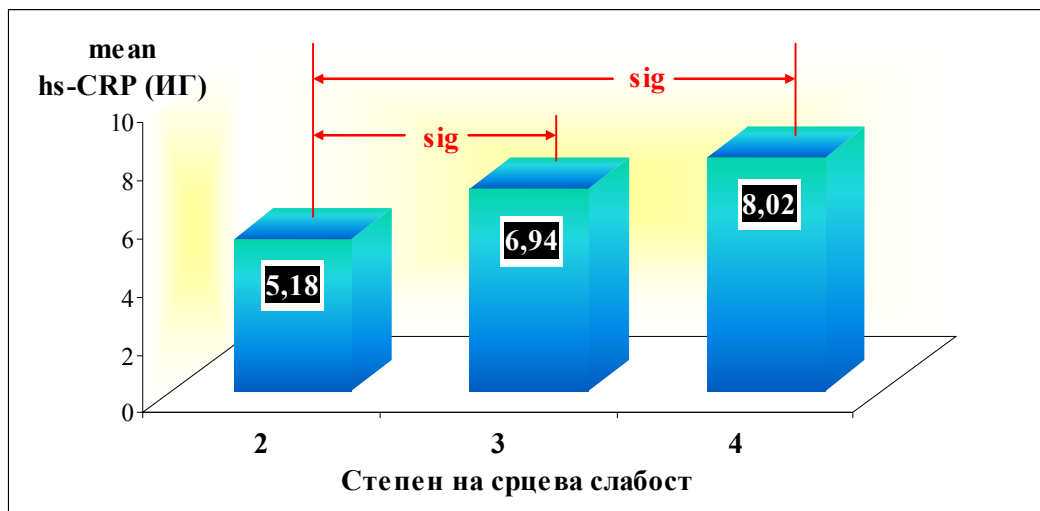
Вредностите на hs-CRP сигнификантно се разликуваа во зависност од степенот на дијастолна дисфункција ( $p=0.00005$ ). Според post hoc анализата за меѓугрупните разлики, оваа вкупна статистичка сигнификантна разлика се должеше на значајно повисоки вредности на hs-CRP кај пациентите со степен 3 дијастолна дисфункција, споредено со пациентите со степен 1 ( $9.06 \pm 2.4$  vs  $5.49 \pm 2.7$ ;  $p=0.00014$ ), и со степен 2 на дијастолна дисфункција ( $9.06 \pm 2.4$  vs  $6.41 \pm 2.4$ ;  $p=0.001$ ).

табела 86- поврзаност на hs-CRP со степенот на СС

Степен на срцева слабост	Descriptive Statistics (hs-CRP) (ИГ)				p
	n	mean ± SD	std err	min - max	
2	20	5.18 ± 2.2	0.492	2.48 – 9.5	F=6.07
3	44	6.94 ± 2.6	0.396	2.3 – 10.58	p=0.0035
4	19	8.02 ± 2.9	0.659	2.4 – 15.0	1vs2 p=0.036 1vs3 p=0.0029

Analysis of Variance

слика 70- поврзаност на hs-CRP со степенот на СС



Вредноста на hs-CRP сигнификантно зависеше од степенот на СС. ( $p=0.0035$ ). Според post hoc анализата за меѓугрупните разлики, оваа вкупна статистичка сигнификантна разлика се должеше на значајно повисоки вредности на hs-CRP кај пациентите со три коморбидитети, споредено со пациентите со еден ( $8.02 \pm 2.9$  vs  $5.18 \pm 2.2$ ;  $p=0.036$ ), и со два коморбидитети ( $8.02 \pm 2.9$  vs  $6.94 \pm 2.6$ ;  $p=0.0029$ ).

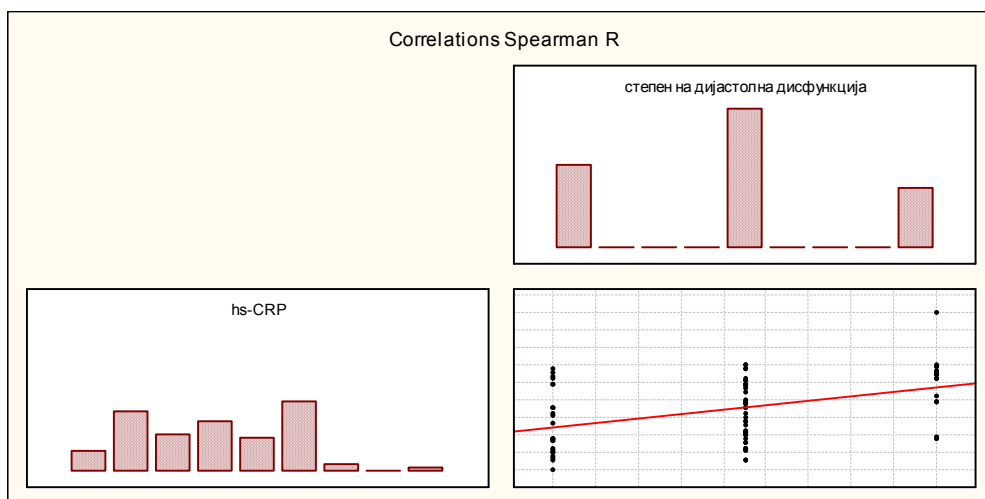
Маркерот hs-CRP сигнификантно корелираше со степенот на дијастолна дисфункција ( $p=0.000025$ ), и со степенот на срцева слабост ( $p=0.0012$ ).

Во однос на насоката на поврзаност, од вредноста на Spearman-овиот коефициент  $R=0.442$  за корелацијата меѓу hs-CRP и степенот на дијастолна дисфункција, и  $R=0.35$  за корелацијата меѓу hs-CRP и степенот на срцева слабост може да се заклучи дека и двете корелации се позитивни, односно директни. Тоа покажува дека вредноста на hs-CRP се зголемува со зголемување на степенот на дијастолна дисфункција и срцева слабост, и обратното.

табела 87-корелација hs-CRP и IL-6 со степен на CC

Корелација	Spearman R	p
hs-CRP & степенот на дијастолна дисфункција	0.443	p=0.000025
IL-6 & степенот на срцева слабост	0.350	p=0.0012

слика 71 -корелација на hs-CRP со степен на CC



Резултатите од истражувањето покажаа дека степенот на дијастолна дисфункција имаше сигнификантно влијание на вредноста на IL-6 кај пациентите од ИГ ( $p=0.0019$ ). Според post hoc анализата за меѓугрупните разлики, оваа вкупна статистичка сигнификантна разлика се должеше на значајно повисоки вредности на IL-6 кај пациентите со три коморбидитети,

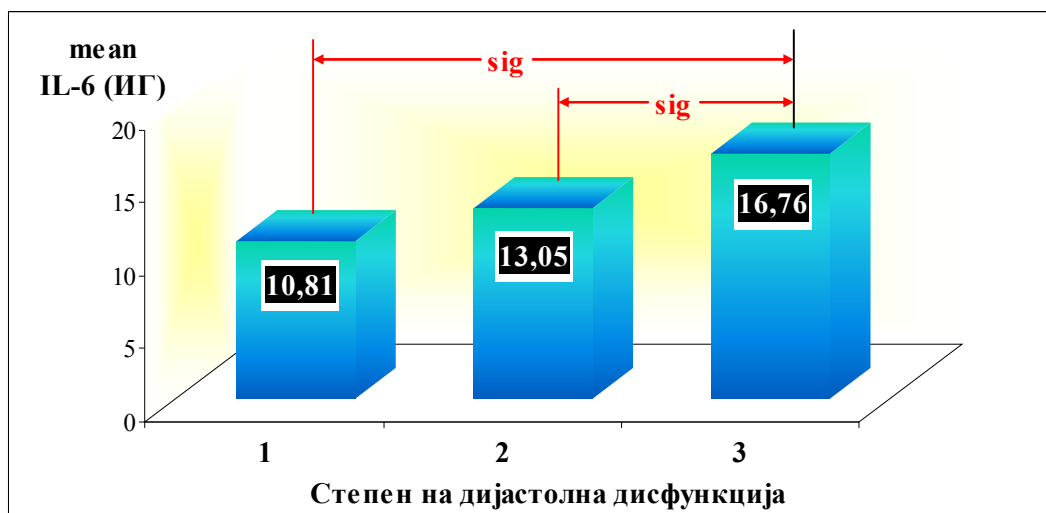
споредено со пациентите со еден ( $16.76 \pm 5.5$  vs  $10.81 \pm 5.3$ ;  $p=0.0013$ ), и со два коморбидитети ( $16.76 \pm 5.5$  vs  $13.05 \pm 5.1$ ;  $p=0.038$ ).

**табела 88 -поврзаност на IL-6 со степенот на дијастолна дисфункција кај испитуваната група**

Степен на дијастолна дисфункција	Descriptive Statistics (IL-6) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
1	25	10.81 $\pm$ 5.3	1.052	5.6 – 21.98	F=6.79
2	41	13.05 $\pm$ 5.1	0.801	5.39 – 21.4	p=0.0019
3	18	16.76 $\pm$ 5.5	1.287	5.8 – 26.85	1vs3 p=0.0013 2vs3 p=0.038

Analysis of Variance

**слика 72- поврзаност на IL-6 со степенот на дијастолна дисфункција кај ИГ**



Резултатите од истражувањето покажаа дека степенот на дијастолна дисфункција имаше сигнификантно влијание на вредноста на IL-6 кај пациентите од ИГ ( $p=0.0019$ ). Според post hoc анализата за меѓугрупните разлики, оваа вкупна статистичка сигнификантна разлика се должеше на

значајно повисоки вредности на IL-6 кај пациентите со три коморбидитети, споредено со пациентите со еден ( $16.76 \pm 5.5$  vs  $10.81 \pm 5.3$ ;  $p=0.0013$ ), и со два коморбидитети ( $16.76 \pm 5.5$  vs  $13.05 \pm 5.1$ ;  $p=0.038$ ).

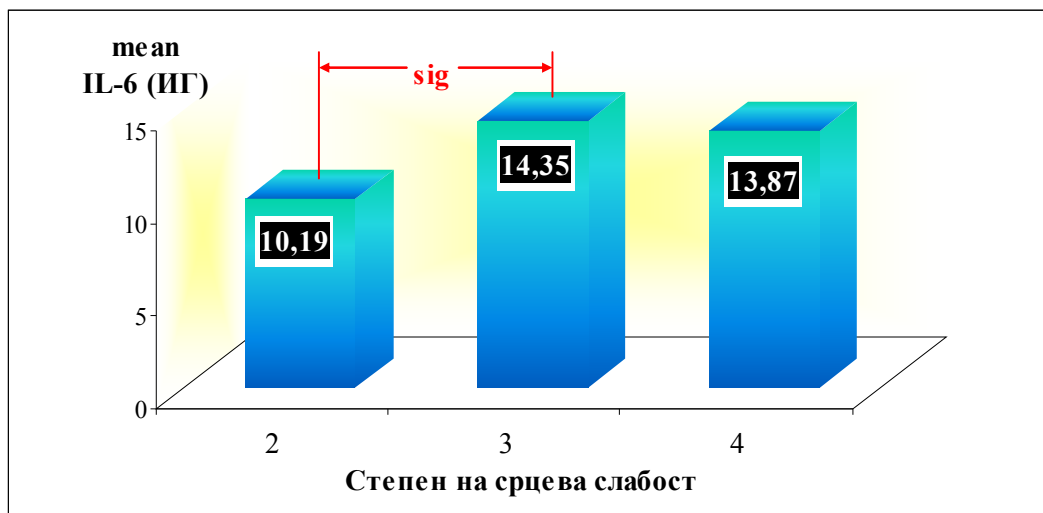
IL-6 кај пациентите од ИГ беше сигнификантно различен кај различните степени на ( $p=0.017$ ). Според post hoc анализата за меѓугрупните разлики, оваа вкупна статистичка сигнификантна разлика се должеше само на значајно повисоки вредности на IL-6 кај пациентите со степен 3 на срцева слабост, споредено со пациентите со степен 2 ( $14.19 \pm 4.9$  vs  $10.19 \pm 4.9$ ;  $p=0.015$ ).

табела 89 -поврзаност на IL-6 со степенот на СС

Степен на срцева слабост	Descriptive Statistics (IL-6) (ИГ)				p
	n	mean $\pm$ SD	std err	min - max	
2	20	10.19 $\pm$ 4.9	1.101	6.22 – 21.4	F=4.25
3	44	14.35 $\pm$ 5.7	0.861	5.39 – 24.2	p=0.017
4	19	13.87 $\pm$ 5.1	1.161	5.8 – 26.85	1vs2 p=0.015

Analysis of Variance

слика 73- поврзаност на IL-6 со степенот на СС



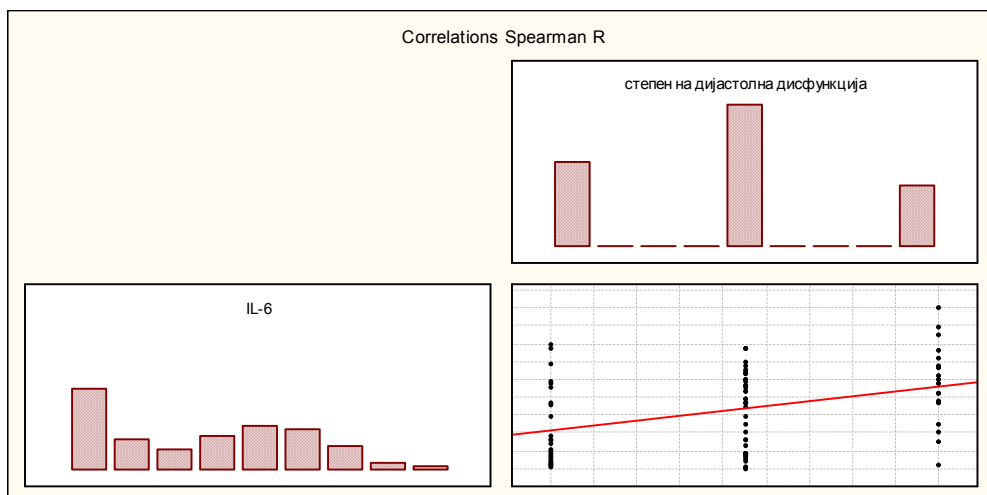
Поврзаноста меѓу IL-6 со степенот на дијастолна дисфункција ја испитувавме и со Spearman-овиот коефициент на корелација. Неговата вредност од  $R = 0.356$  покажува дека оваа корелација е позитивна, односно директна, и дека вредноста на IL-6 се зголемуваше со зголемување на степенот на дијастолна дисфункција, и обратното. За вредност на  $p=0.0009$ , корелацијата беше и статистички сигнификантна.

Вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација за поврзаноста на IL-6 со степенот на СС изнесуваше  $R=0.214$  и  $p=0.052$ , што исто така укажува на позитивна или директна корелација, на граница на значајност.

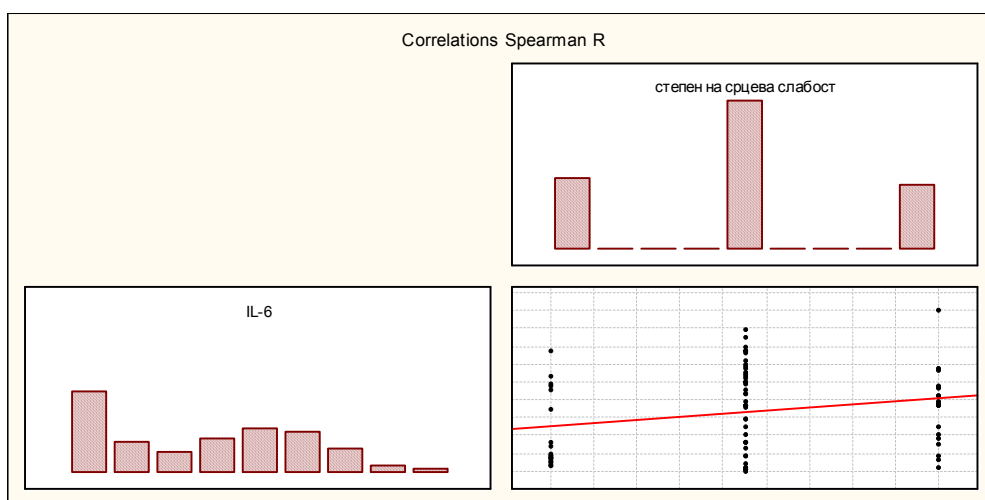
табела 90 -корелација на IL-6 со степенот на СС

Корелација	Spearman R	p
IL-6 & степенот на дијастолна дисфункција	0.356	$p=0.00089$
IL-6 & степенот на срцева слабост	0.214	$p=0.052$

слика 74 --корелација на IL-6 со степенот на ДД



слика 75--корелација на IL-6 со степенот на СС



## 8.0 ДИСКУСИЈА

### 8.1 Базални и демографски карактеристики на испитуваната група и присуство на коморбидитети

Во текот на изминатиов век, се случува значајни промени во бројот и карактеристиките на возрасната популација во светот. Растот на постаро население во светот е резултат генерално на зголемување во вкупниот број на населението, како и на изразито намалување на неколку од водечките причини за смрт. Зголемен број на постарите лица, исто така, е предизвикан и од намалување на вкупниот наталитетот во светот така што процентот на населението на возраст над 65 години се зголеми драстично и ќе продолжи да се зголемува во следните 50 години. Овие демографски трансформации имаат и силен ефект врз општеството што се одразува на зголемените потреби за медицинска нега поврзани со постара популација.<sup>1,7</sup>

Овој тренд на пораст на постаро население е присутен и во Македонија, според статистички податоци во периодот од 2013 до 2017 год. се забележува пораст на постаро население од 25.000 на 28.000 жители (Државен завод за статистика, 2018год).

Во нашата студија на стари лица, опфативме пациенти над 65 год., за кои поставивме дијагноза за ССсЕФ клинички и ехокардиографски, со присутни коморбидитети, и контролна група на стари, над 65 год. - без овие заболувања.

Критериуми за вклучување во студијата, односно исполнување на критериуми за ССсЕФ ( препораки ESC 2012 год), бараа да бидат исполнети три состојби: присуство на симптоми или знаци типични за СС ( диспнеа, ортопнеа, пароксизмална ноќна диспнеа, замор и /или интолеранција на напор, нормална или само малку намалена ЕФ и отсуство на дилатација на ЛК, како и постоење на релевантно структурно срцево заболување (ЛК хипертрофија или дилатација на лева предкомора) и /или дијастолна дисфункција. Симптомите на интолеранција на напор и диспнеа при напор, без видливи знаци за конгестија ( периферни едеми, белодробни шумови), може да упатуваат дека се работи за СС, но тие се многу неспецифични и можат да се препишат на други болести, кои не се срцеви. Phan T со сор.

укажуваат дека кај повеќето од пациентите постои барем уште едно алтернативно објаснување за симптомите, како што е гојазност или белодробна болест, многубројните причини за диспнеа (дебелина, ХОББ и др.) може да коегзистираат кај ист пациент и присуство на едната, не ја исклучува другата.<sup>9</sup> Поради тоа бројни истражувачи сметале дека во праксата, можеби ССсЕФ и пречесто се дијагностицира. Новите ехокардиографски методи дадоа можност за подобро разбирање на промените на контрактилитетот и деформитетите на левата комора, кои водат до нејзина дисфункција. Воведувањето на 2Д speckle-tracking ехокардиографијата, како нова ехокардиографска техника, дава можност за квантитативна проценка на лево коморната деформација, при што со многу студии се покажа дека кај пациенти со ССсЕФ и покрај нормалната ЕФ, постои нарушена лонгитудинална систолна функција. Ехокардиографската студија (CHARMES) покажала дека половина од испитуваните пациенти имале лево коморна ДД, па поради тоа за дијагноза на оваа болест неопходно е дијагностицирање на ДД, проценета со инвазивни методи или најчесто со неинвазивна современа еходијагностика. Овие мерења се содржани во најновите критериуми за дијагноза на ССсЕФ, препорачани од Европските Асоцијации за кардиологија и СС, согласно нив, потребни се следните критериуми 1) симптоми и знаци за СС 2) ЛКЕФ > 50% кај недилатирана ЛК (енд-дијастолен волумен < 97ml/m<sup>2</sup> и 3) дијастолна ЛК дисфункција, чија главна манифестација е покачениот ЛК- притисок на полнење.

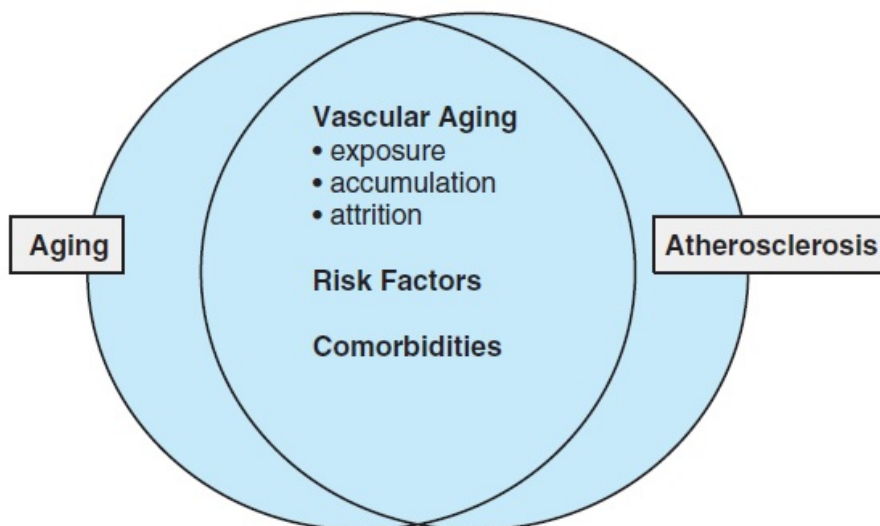
Кај 54 пациенти од ИГ, беше утврден зголемен ЛК-притисок на полнење, манифестиран со зголемена вредност на  $E/e' > 14$ , додека кај останатите, оваа вредност изнесуваше од 8-14, па заради тоа беа применети другите критериуми за постоење на ДД. ( пореметен однос  $E/A$ , зголемена ЛК маса, индексирана на телесна површина, како и зголемен лево-атријален волумен, индексирани на телесна површина)

При тоа утврдивме дека, пациентите во ИГ, беа на просечна возраст од  $76.8 \pm 7.3$  години, а пациентите од КГ, имаа просечна возраст од  $70.9 \pm 5.5$  години. Разликата од 5.9 години беше статистички сигнификантна за  $p=0.00002$ . Најголем дел од ИГ ( 54%) беа на возраст од 75-85 год, а помалку (31%) беа на возраст од 65-74 год. Пациентите над 85 год. беа застапени само со 15 % поради многубројни други коморбидитети, кои оневозможуваа

да влезат во студијата. Овие наши резултати одат во прилог на испитувања од многубројни студии, во кои се истакнува дека со напредување на возраста, се зголемува васкуларната крутост, миокардната фиброза и ДД на левата комора, што доведува до појава на ССсЕФ, а придружните коморбидитети исто така ја пратат возраста.<sup>112,113,114</sup> Од вкупно 124 испитаници кои беа вклучени во истражувањето, 34.7% (43) беа од машки пол, 65.3% (81) беа женски пациенти. Нашето испитување оди во прилог на голема епидемиолошка студија спроведена на 2042 испитаника објавена во *Circulation* 2005, каде испитувачите докажале дека напредната возраст и женски пол се асоцирани со зголемена васкуларна и вентрикуларна крутост, дури и во отсуство на кардиоваскуларна болест, што допринесува за зголемена преваленца на ССсЕФ кај постарите особи, особено жени.<sup>114</sup> Исто така објавено во *Circulation* 2005 год, *Vorbély A* и сор, објавиле студија во која докажале дека кај 12 пациенти со ДД, утврдена со ехокардиографија, по направена ендомиокардна биопсија со анализирање на поединечни кардиомицити кај болни и здрави индивидуи со посебни техники на волумен колаген фракција и саркомерична протеин содржина, докажале евидентно поголема крутост кај пациентите со ДД.<sup>115</sup>

Со процесот на стареење, се зголемува инциденцата и преваленцата на коронарна, церебрална и периферна артериска болест, последиците од кардиоваскуларните болести се поголеми кај постарите, во споредба со помлади индивидуи. Иако возраста е најмоќниот независен фактор на ризик за кардиоваскуларни болести, механизмите со кои стареењето предиспонира атерогенеза, сеуште се разјаснуваат, како и специфичните стратегии за оптимално спречување и лекување на атеросклеротични болести кај постарите лица. Истражувањата во науката до денес, сугерираат дека стареењето ја потенцира атеросклерозата преку комбинација на повеќе фактори.<sup>7,8</sup> Прво, специфичните биолошки промени поврзани со стареењето ја зголемуваат појавата на атеросклерозата. Второ, зголемената старост го продолжува времето на изложеност на познати фактори на ризик за кардиоваскуларни болести и ги модифицира нивните ефекти. Конечно, постарите лица имаат зголемен број на коморбидитети, што може да придонесе за појава или да ја влоши тежината на атеросклерозата, особено

состојби кои подолго време создаваат и одржуваат проинфламаторно биолошко милје.<sup>21,23</sup>



**слика 76 -шематски приказ на преклопувањето помеѓу стареење и атеросклероза ( превземено од Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology)**

Во голема објавена студија во *Clinical Research in Cardiology*, 2011 год. од Frank Edelman и сор., било утврдено дека коморбидитетите имаат посилено влијание на прогнозата кај ССсЕФ, во споредба со ССрЕФ, односно дека вкупното влијание на коморбидитетите на NYHA класата, во мултиваријантните анализи било приближно 1,5 пати повисоко кај ССсЕФ, а исто така многу посилено од влијанието на намалување од 10% во ЕФ кај ССсЕФ или намалување од 5 mm во левиот вентрикуларен енд - дијастолен дијаметар кај ССсЕФ<sup>116</sup>

Во нашата ИГ, пациентите имаат најчесто повеќе коморбидитети, ги селектиравме најчестите опишани во литературата и од нашето предходно клиничко искуство со ваков тип на пациенти, а тоа се артериска хипертензија, дијабет, дебелина (обезност) и ХББ.

Во дистрибуцијата на испитаниците од ИГ во однос на број на коморбидитети, повеќе од половина беа пациенти со три и повеќе

коморбидитети –55.3% (47), следено од пациенти со два коморбидитети – 32.9% (28) и со еден коморбидитет – 11.8% (10). Еден коморбидитет почесто имаа пациентите на возраст од 65 до 74 години, споредено со пациентите на возраст од 75 до 85 години, и постари од 85 години, кои имаа три и повеќе коморбидитети. Кај пациентите над 85 год. бројот на коморбидитети изгледа помал, поради тоа што не можеа да се вклучат во студијата поради појава на неподвижност, когнитивни и други хронични инфламаторни заболувања, кои беа одредени како ексклузивни критериуми. Нашето испитување за бројот на коморбидитети го потврдуваат и други студии, како што е една објавена во *In.J.of Cardiology* (Streng KW, Nauta JF со сор), 2018 год. во која на 1780 испитаници е утврдена честотата на појава на коморбидитети (со ССсЕФ, ССрЕФ и со преодна форма, mid-range (40-49%), утврдено е дека најчести се коморбидитетите кај пациенти со ССсЕФ и тоа : дијабет, обезност, тироидна дисфункција, ХББ, ХОББ при што кардиоваскуларните коморбидитети се најчеста причина за хоспитализации и нарушен квалитет на живот кај овие пациенти.<sup>117</sup> Во друга голема студија, во која биле вклучени 9654 пациенти, со утврдена ЕФ > 40%, од Eriksson B и сор, објавена 2018 год, е утврдено дека кај 97,2 % од амбулантски апаценти и 92 % болнички пациенти со ССсЕФ се дијагностицирани коморбидитети, при што во период од следење од 4 години, поголем бил морталитетот кај амбулантските во споредба со болничките пациенти.<sup>118</sup>

### Артериска хипертензија, дијабет

Артериската хипертензија долго време се смета за една од најчестите етиолошки фактори за развојот на СС. Се смета дека хипертензија доведува до СС преку два главни механизми. Една од нив е хипертрофија на левата комора и фиброза предизвикана од хипертензија, прогресивно влошување на лево вентрикуларното полнење, зголемување на лево-вентрикуларниот ендијастолен притисок, што пак води до лево вентрикуларна ДД. Другиот патомеханизам на СС поврзан со хипертензија е забрзана атеросклероза на коронарните артерии, исхемија на левата комора и нејзина систолна дисфункција. Кај жените, преваленцата на СС поврзана со ДД и ССсЕФ е почеста од ССрЕФ. Старосно - предизвиканата, централна - артериска крутост, резултира со хипертензија како најголем ризик фактор кај старите : повеќе од 80 % од жените и 69% од мажите постари од 75 години се

класифицираат како хипертензивни. За разлика од младите пациенти, кај кои преобладава покачен дијастолен крвен притисок, повеќе од 60% кај пациентите над 65 години имаат изолирана систолна хипертензија, која се дефинира како систолен крвен притисок  $>140$  mmHg, а дијастолен крвен притисок  $<90$  mmHg и е резултат на васкуларно стареење.<sup>69,70</sup> Хипертензијата сама по себе предиспонира појава на атеросклероза, преку ендотелна дисфункција, миграција на инфламаторни клетки, фиброза, ROS продукција, апоптоза.

Кај сите наши пациенти во ИГ, хипертензијата беше присутна како коморбидитет, што се потврдува и во скоро сите предходни епидемиолошки студии за присуство на коморбидитети.

Во нашата ИГ, со дијабет беа 85% од испитаниците, кои беа сврстени во групата со два, и со три и повеќе коморбидитети. Времетраењето на дијабетот го корелираме со степенот на ДД, нашите резултати одеа во прилог дека, времетраењето на дијабетот се разликуваше сигнификантно меѓу пациентите со степен 1, степен 2 и степен 3 ДД ( $p=0.095$ ). Нашите резултати кореспонираат со објавена студија на Johansson I, Dahlström U во Diabet. Vasc Dis Res, 2018 год, во која се испитувале 30696 пациенти со дијабет и сите типови на СС. При тоа било утврдено дека 25% од пациентите со дијабет имале ССсЕФ, 22% со mid-range и 57% имале ССрЕФ. Оние кои имале дијабет и ССсЕФ биле постари, повеќето жени, со придружна артериска хипертензија, и кај сите типови, дијабетот бил 30-50% ризик за морталитет кај овие болни.<sup>119</sup>

Дислипидемија, обезитас и хронична бубрежна болест

Со повеќе лонгитудинални студии, се докажува дека вредностите на вкупниот холестерол и LDL- холестеролот се намалуваат со зголемување на возраста на организмот. Иако сеуште, покачените нивоа на триглицериди и LDL- холестеролот се сеуште етаблирани како најзначајни ризик фактори за идни кардиоваскуларни настани, повеќе понови студии кои ги испитувале овие вредности како ризик фактори за појава на несакани кардиоваскуларни настани кај старите, резултатите биле збунувачки. Во најголем број на случаи, кај возрасни лица над 65 години, резултатите покажале дека не

постои значајна поврзаност, додека податоци од поголема Women's Health Study, покажала дека нивото на hs-CRP многу повеќе корелирало со идни несакани кардиоваскуларни настани кај постари жени.<sup>120</sup>

Во нашата испитуваната група од 85 испитаници со ССсЕФ и коморбидитети, исто така утврдивме дека само 15% од нив имаат покачени триглицериди, а кај само 27% беа покачени вредностите на LDL-холестеролот. Овие резултати ги интерпретиравме и од аспект на фактот што 85 % од нив примаа хронична статинска терапија.

Исто така бидејќи се работеше за постари пациенти, нашите резултати во однос на ВМІ, покажаа дека кај 90 % од испитуваната група, ВМІ прогресивно се намалуваше со возраста, така да возрасната група над 85 години имаше најмал ВМІ. Обезноста, која како коморбидитет е една од најчесто опишаните во литературата, во нашата ИГ беше застапена само кај 26% од испитаниците, и тоа во возрасна група од 65-75 години. ВМІ го корелиравме со степенот на ДД во ИГ, резултатите покажаа дека ВМІ имаше несигнификантно различна просечна вредност кај пациентите од ИГ, во зависност од степенот на ДД ( $p=0.14$ ). Пациентите со коморбидитети и степен 1 ДД имаа незначајно повисок просечен ВМІ од пациентите од оваа група со степен 2 и 3 ДД ( $29.91 \pm 6.9$  vs  $28.53 \pm 4.9$  vs  $26.53 \pm 3.7$ ).

Тип 2 - Дијабетес мелитус е водечка причина за ХББ низ целиот свет и е поврзан со зголемен ризик од ЛВХ, систолна и дијастолна дисфункција на левата комора. Во голема студија правена на 356 пациенти со ХББ, со цел да се испитаат абнормалните ехокардиографски наоди кај пациенти со ХББ со и без ДМ, било утврдено дека пациентите со дијабет имале зголемена ЛВ маса, наспроти оние без дијабет, намалена пик митрална ануларна брзина за време на рано полнење (e').<sup>121</sup> Мултиваријатната анализа покажала дека ниска проценета стапка на гломеруларна филтрација е поврзана со абнормални ехокардиографски наоди како ЛВХ и ДД кај дијабетични, во споредба со недијабетични пациенти.<sup>121</sup>

### **Дијастолна дисфункција**

Зголемена лево-вентрикуларна крутост асоцирана со стареење, со користење на инвазивни техники за прв пат е опишана кај млади и стари стаорци. Десет

години подоцна, слични резултати се добиени со примена на инвазивни техники и кај луѓе. Во меѓувреме, со развојот на спектралната Доплер ехокардиографија, дојде до експанзија на нашето разбирање на левовентрикуларното дијастолно полнење со помош на неинвазивна метода. Сите студии, вклучувајќи ја и најголемата - дата база Framingham - студија, потврдија дека левовентрикуларното полнење значајно се менува со текот на стареење. Старосно-предизвикани промени регистрирани со пулсен Доплер на трансмитралниот проток, укажуваат на намалена брзина на рано (E) и зголемена на касно атријално (A) полнење, како и намален сооднос E/A. Zile и сор. ова го документирале како старосно-предизвикано зголемување на раното децелерационо време и изоволуменска релаксација, како важни параметри, кои предходно не биле објавени во големи популациони студии.<sup>17</sup> Исто така, објавувањето на Zile и соработниците, покажало дека старосно-предизвикани промени се забележуваат и во протокот низ пулмоналните вени, со зголемување на пик систолна брзина, намалена дијастолна пик брзина, зголемен пик атријален реверзен проток.<sup>17</sup> Добро е познато дека овие Доплер индекси на дијастолно полнење, можат да се променат во зависност од различни заболувања, кои исто така се менуваат со староста.<sup>20</sup>

Поради тоа, се поставува прашање дали овие промени во Доплер дијастолните индекси се јавуваат секундарно, или се често независни од кардиоваскуларните болести. Со многубројни споредбени студии се докажува дека сепак промените во дијастолното, вентрикуларно полнење се примарен, биолошки ефект на стареење, се зголемуваат со стареење на човечкото срце, а пропратните заболувања, уште повеќе допринесуваат за степенот на дијастолното нарушување. Во големи лонгитудинални студии-базирани на датабази, како што е CHS студијата, помеѓу субјекти на возраст од 65 до 100 години, без индикатори за кардиоваскуларна болест, податоците укажуваат дека лимитот за соодносот E/A опфаќа 0,65 до 1,45 за жени и 0,64 до 1,56 за мажи. Слични резултати се добиени во помала група на стари луѓе во Framingham студијата.<sup>56</sup> Со новите ехокардиографски техники, вклучувајќи ткивен доплер на митрален анулус и проток низ пулмоналните вени уште поспецифично се разликуваат овие промени кај старите лица.<sup>71,72</sup>

Во Heart, 2006 год. е објавена студија од страна на Abhayaratna и сор. каде е утврдено дека ДД е честа во заедницата, кај луѓето помеѓу 60 и 85 год. и честопати не е придружена со знаци на конгестивна срцева слабост. И покрај недостатокот на симптоми, напредната ДД со нормална ЕФ е поврзана со намален квалитет на живот и структурни абнормалности кои доведуваат до зголемен кардиоваскуларен ризик.<sup>122</sup>

Во нашата студија, во групата пациенти со ССсЕФ и коморбидни заболувања најголем дел имаа степен 2 на дијастолна дисфункција – 49.4% (42), следено со степен 1 на ДД – 29.4% (25), и степен 3 на ДД – 21.2% (18). Сите пациенти во групата без коморбидни заболувања имаа ехокардиографски наод за степен 1 на ДД. Полот на пациентите со ССсЕФ и коморбидни заболувања немаше сигнификантно влијание на степенот на ДД ( $p=0.36$ ). Степен 2 на ДД беше најчест ехокардиографски наод во сите три возрасни групи, и беше застапен кај 51.85% (14/27) пациенти на возраст од 65 до 74 години, 45.65% (21/46) пациенти на возраст од 75 до 85 години, 58.3% (7/12) пациенти постари од 85 години. Овие резултати исто така покажуваат дека степен 1 најчесто беше регистриран во најмладата возрасна група – 33.3% (9/27), степен 2 најчесто беше регистриран во најстарата возрасна група – 58.3% (7/12), и степен 3 на ДД исто така најчесто беше регистриран во најстарата возрасна група – 25% (3/12). Поврзаноста на степенот на ДД со бројот на коморбидитети ја анализиравме со Spearman-овиот коефициент на корелација. Неговата вредност од  $R = 0.042$  покажува дека степенот на ДД корелираше позитивно, односно директно со бројот на коморбидитети, односно, со зголемување на бројот на коморбидни состојби се зголемуваше и степенот на ДД, и обратното. И додека кај нормалното стареење во КГ, беше присутна само одложена релаксација, во ИГ, степенот на ДД се зголемуваше со зголемување на бројот на коморбидитети и нивното времетраење.

### **Лево атријален максимален волумен индексиран на телесна маса (LAVI max)**

Овој параметар го испитувавме ехокардиографски кај сите пациенти во испитуваната и контролна група. Вредноста  $> 34\text{ml/m}^2$  се зема како еден од четирите препорачани критериуми за постоење на ДД според ESC и EAE.

За време на коморната дијастола, ЛП е изложена на притисок од ЛК. Со зголемување на крутоста или отсуство на ЛК-на комплијанса, ЛП-морниот притисок расте, за да обезбеди соодветно ЛК-рно плнење, со што се зголемува притисокот на ѕидот на ЛП, што крајно води кон дилатација и истегнување на миокардот на предкомората. Тоа значи дека, ЛП-иот волумен се зголемува со изразеноста на ДД, а структурните промени на ЛП претставуваат одраз на нејзиното хронично изложување на зголемениот ЛК притисок на полнење. ЛП-ите индексирани волумени остануваат стабилни се до осмата декада, кога наеднаш значајно се зголемуваат. Поради тоа, зголемувањето на ЛП-ниот волумен пред осмата декада претставува одраз на патолошка состојба со оглед на тоа што нормалното стареење доведува до лесна ДД, и претставува одраз на хронично дијастолно нарушување.

Во многу предходни студии, е прикажано дека пациентите со ДД и ССсЕФ имаат сигнификантно редуцирано левоатријално напрегање (strain), зголемена ЛА крутост, маса и волумен.<sup>123</sup> Исто така е утврдено дека со самиот процес на стареење, се зголемуваат димензиите, ареата и левоатријалните волумени. Во преходни студии, јасно е укажано дека со процесот на стареење, ЛВ маса, особено концентричната геометрија, сигнификантно влијае на максималниот ЛА волумен, заедно со ЛВ енд-дијастолен волумен кај сите групи на пациенти постари од 56 години.<sup>62</sup> Во студија на 851 субјекти на возраст > 65 години, утврдено е дека ЛА волумените, ареата и линеарните димензии, се поголеми кај пациенти со СС, во споредба со КГ, и дека нема значајна разлика помеѓу пациентите со ССсЕФ и ССрЕФ.<sup>124</sup>

Во нашата ИГ, пациентите имаа значајно повисок LAVI max параметар од пациентите од КГ ( $p < 0.001$ ). Разликата од 9.98 меѓу двете групи беше статистички сигнификантна за  $p < 0.001$ , што директно укажува дека покрај процесот на нормално стареење, коморбидитетите и постоење на ССсЕФ силно влијаат врз волуменот на левата предкомора. Во ИГ пациентите со една коморбидна состојба имаа пониска просечна вредност за LAVI max параметарот, во однос на пациентите со две и три ко-морбидни заболувања ( $36.04 \pm 3.9$ ,  $36.04 \pm 3.9$ ,  $38.26 \pm 8.2$  консеквентно), но без статистичка потврдена сигнификантност ( $p=0.65$ ). Не беше најдена сигнификантна зависност на LAVI max во однос на полот на испитаниците во ИГ ( $p=0.75$ ), и

во КГ ( $p=0.58$ ). Вредноста на  $p=0.053$  за тестираната разлика меѓу трите возрастни групи пациенти од ИГ во однос на LAVI max, беше на граница на сигнификантност. Пациентите од најмладата возрастна група, од 65 до 74 години имаа пониска вредност на LAVI max од пациентите на возраст од 75 до 85 години, и постари од 85 години. Меѓугрупната анализа покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно понизок LAVI max во КГ, односно во групата без коморбидитети, во споредба со групата со еден коморбидитет ( $p=0.045$ ), со два коморбидитети ( $p=0.00014$ ), и со групата со три и повеќе коморбидитети ( $p=0.00014$ ). Гојазните пациенти имаа сигнификантно повисока просечна вредност за LAVI max, од пациентите без коморбидни заболувања ( $37.38 \pm 8.7$  vs  $27.36 \pm 6.3$ ;  $p<0.001$ ). Пациентите со ХББ имаа значајно повисок LAVI max параметар од пациентите од КГ ( $p<0.001$ ).

Во студија која била правена на 64 пациенти со ДД и ЛВХ, објавена во *Circ.Cardiovscular Imig.* 2009 год, од страна на Kurt и сор. со катетеризација на десно срце и истовремена ехокардиографија, се утврдило дека пациентите со ДД имаат истовремено зголемена ЛА маса и ЛА волумен споредено со контролна група, без ДД, притоа ЛА strain-от и задебелувањето биле сигнификантно редуцирани и биле сметани како најважен показател за постоење на ДД.<sup>125</sup> Во студија правена на 111 пациенти со ДД и произразена диспнеа, објавена во *Cardiovascular Ultrasound* 2014 год, Ratanasid и сор. докажале дека LAVI max параметарот е најважен за утврдување на хронично дијастолно оптоварување.

Во нашето испитување јасно се покажа дека вредноста на LAVI max се разликува од онаа кај нормално стареење, со онаа кај пациентите со коморбидитети, и дека претставува значаен критериум во дијагнозата на ДД кај старата популација. Корелацијата меѓу LAVI max и степенот на ДД се покажа како позитивна, или директна, и покажува дека овие два параметри се менуваат правопрпорционално. LAVI max се зголемува со зголемување на степенот на ДД, и обратното.

Во студија објавена во *J.Cardiovascular. Med* 2018, од Almeida P, Rodrigues J и сор. е докажано дека зголемен LAVI max заедно со E/E' се значајни ехокардиографски показатели дека кај пациентот постои ССсЕФ.<sup>123</sup> Наспроти

ова, во нашата студија, утврдивме само дека вредноста на LAVI max е поголема кај пациенти со ССсЕФ, во споредба со КГ, но не беше утвредено сигнификантно влијание врз степенот на СС кај пациентите од ИГ ( $p=0.73$ ). Поврзаноста на LAVI max со степенот на ДД и степенот на СС ја анализиравме и со Spearman-овиот коефициент на корелација. Добиените резултати потврдија сигнификантна поврзаност на LAVI max со степенот на ДД ( $p=0.019$ ), а несигнификантна со степенот на СС ( $p=0.065$ ).

$e'$  средна вредност (латерален и на меѓукоморната преграда) - пик митрална брзина за време на рано полнење

Ткивниот доплер претставува рутинска ехокардиографска метода за утврдување на ДД. Според препорачаните критериуми за ДД, ние ја определувавме латералната брзина на митралниот анулус, како карактеристика на стареењето и како патолошка ја сметавме препорачаната вредност  $e'$  (латерален и на меѓукоморната преграда - пик митрална брзина за време на рано полнење)  $< 10\text{cm/sec}$ <sup>20,122</sup>

Во голема мета анализа ехокардиографска студија објавена во Plos, 2018 год. од страна на Zorriņi и сор., утвредено е дека  $E/e'$  параметарот е зголемен кај пациенти со дијабет тип 2, споредено со не - дијабетични пациенти, и во отсуство на кардиоваскуларна болест и дека претставува сигурен предиктор за ДД и дијабетична кардиомиопатија.<sup>126</sup> Исто така, во голема студија на 222 пациенти хипертензивни, со ССсЕФ, објавена 2018 од Zhou во Clin. Exp. Hypertension е утвредено дека  $E/e'$  параметарот е неинвазивен параметар за утврдување на лево вентрикуларниот притисок на полнење и е предиктор за кардијални настани кај хипертензивна популација со ССсЕФ и може да се користи како параметар за кардиоваскуларна ризик стратификација кај хипертензивни пациенти.<sup>127</sup>

Пациентите во нашата ИГ имаа сигнификантно пониски вредности на ехокардиографскиот параметар  $e'$  во однос на пациентите од КГ ( $p=0.000011$ ). Во ИГ беа регистрирани просечни вредности за  $e'$  од  $3.0 \pm 0.8$ , медијана 0.5 (0.4 – 0.8), во КГ просечниот  $e'$  имаше вредност  $3.8 \pm 4.1$ , медијана 0.9 (0.7 – 8.2). Статистичка вкупна сигнификантна разлика беше потврдена во вредноста на  $e'$  параметарот, меѓу пациентите без коморбидитети, со еден

коморбидитет, со два коморбидитети, и со три и повеќе коморбидитети ( $p=0.0002$ ). Меѓугрупната анализа покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисок  $e'$  во КГ, односно во групата без коморбидитети, во споредба со групата со два, и групата со три и повеќе коморбидитети ( $p=0.0016$ ,  $p=0.00068$  консеквентно). Полот на пациентите од ИГ немаше сигнификантно влијание на вредноста на  $e'$  параметарот ( $p=0.36$ ).

$e'$  (латерален и на меѓукоморната преграда) параметарот негативно, односно индиректно корелираше со возраста на пациентите од испитуваната и контролна група. Вредноста на Spearman-овиот коефициент беше  $R = - 0.176$  за поврзаноста меѓу овие два параметра во ИГ, и  $R = - 0.0796$  за поврзаноста меѓу возраста и  $e'$  во КГ. Овие резултати покажуваат дека  $e'$  (латерален и на меѓукоморната преграда) параметарот се намалува со стареењето. Во ИГ беше најдена сигнификантна разлика во  $e'$  (латерален и на меѓукоморната преграда) параметарот меѓу пациентите на возраст од 65 до 74 години, 75 до 85 години, и постари од 85 години ( $p=0.17$ ).

### **Левовентрикуларна хипертрофија (ЛВХ)**

ЛВХ е најчестата миокардна структурна абнормалност поврзана со ССсЕФ. ЛВХ е предизвикана од неврохоморална активација, зголемено механичко оптоварување, лачење на цитокини поврзани со артериска хипертензија, ХББ, дијабетес и други коморбидитети. Механизмите што доведуваат до ДД кај ЛВХ не се целосно испитани, но може да вклучуваат промени на екстрацелуларниот матрикс, васкуларна дисфункција, како и изменети механичко - еластични својства на кардиомиоцитите. Структурното ремоделирање на миокардот може да доведе до хетерогеност во регионалната миокардна контрактилна функција, што придонесува за ДД кај ССсЕФ. Во клинички услови, кај пациенти со сложени коморбидитети, ДД може да се појави независно од ЛВХ. Ова може да биде едно објаснување зошто тековните пристапи за намалување на ЛВХ не биле ефикасни за подобрување на симптомите и прогнозата на ССсЕФ. Нашето разбирање на епидемиологијата и патофизиологијата на ССсЕФ во однос на хипертензијата значително се зголеми во последниве години. Сега се знае дека патофизиолошката врска помеѓу хипертензијата и ССсЕФ е покомплексна отколку едноставно развојот на ЛВХ и ДД и дека постојат повеќе начини на

кои хипертензијата се поврзува со други коморбидитети, васкулатурата, и срцето да предиспонира ССсЕФ. Иако третманот на ССсЕФ е предизвик, постои широко распространето мислење дека контролата на системскиот крвен притисок е важна во управувањето со овие пациенти.

Во студија објавена 2016 год во *Hellenic J Cardiol.* од страна на Kattel и сор. испитувани се сите параметри на ДД со ехокардиографија, кај пациенти со ЛВХ и без, наодите силно сугерирале дека дека ЛВХ е силен предиктивен фактор за појава на ССсЕФ.<sup>128</sup> Вклучување на инфламаторни медијатори во процесот на фиброза како главна компонента во вентрикуларното ремоделирање е предходно објавено во многубројни студии, вклучувајќи и модели на животни.<sup>85</sup> После тоа следат многубројни студии, кои ја испитувале хипотезата дека биомаркерите на инфламација се асоцирани со ЛВХ кај луѓе.

Во студија, објавена 2018 год. во *Plos*, е објавено дека пациентите со тип 2 - дијабет и артериска хипертензија, имаат поголем индекс на ЛВ маса (ЛВХ) во споредба со само хипертензивни пациенти, без дијабет и контролна група.<sup>123</sup> Позитивна корелација на ЛВХ била пронајдена со гликоза на гладно ( $p < 0.001$ ) и HbA1c ( $p = 0.0003$ ), зголемената ЛВХ може да биде потенцијален, пред-симптоматски маркер на миокардните структурни промени кај дијабетични пациенти.<sup>123</sup>

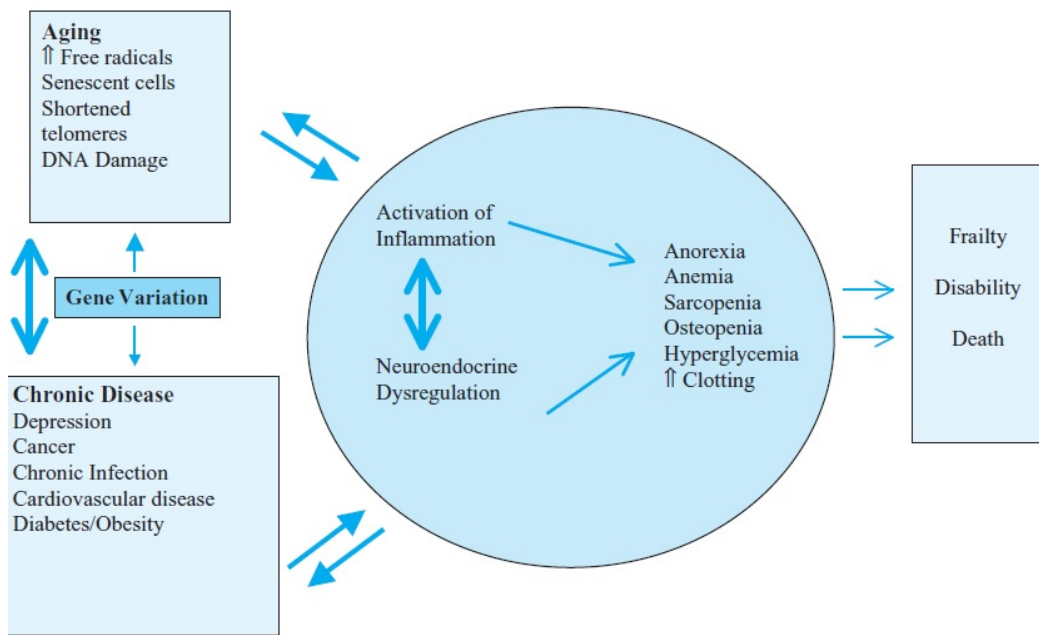
Во нашата студија, во ИГ, односно во групата пациенти со ССсЕФ и придружни хронични болести, ЛВХ од концентричен тип имаа 81.5% (66/81) пациенти наспроти само еден пациент од КГ, односно од групата без коморбидитети. Во прилог на оваа хипертрофија, беше измерената ЛК маса индексирана на телесна тежнна, според одредените критериуми за мажи и жени. Во ИГ не беше утврдена поврзаност на ЛВХ со полот на пациентите ( $p=0.5$ ). Жените незначајно почесто од машките пациенти од оваа група имаа ЛВХ – 83.3% (45/54) vs 77.8% (21/27). Возраста на пациентите од двете групи немаше сигнификантно влијание на појавата на ЛВХ. Околу 80% пациенти од сите три возрасни групи пациенти со СС и коморбидитети имаа ЛВХ. Незначајно почесто ваков наод беше дијагностициран кај пациентите постари од 85 години, во однос на пациентите на возраст од 65 до 74 години, и од 75 до 85 години – 83.3% (10/12) vs 80% (20/25) vs 81.8% (36/44).

Ехокардиографскиот наод на ЛВХ беше сигнификантно асоциран со СС и коморбидни заболувања ( $p < 0.001$ ). Бројот на коморбидитети имаше сигнификантно влијание на застапеноста на ЛВХ кај пациентите од ИГ ( $p = 0.044$ ). ЛВХ беше дијагностицирана кај 70% (7/10) пациенти со еден коморбидитет, кај 69.2% (18/26) пациенти со два коморбидитети, кај 91.1% (41/45) пациенти со три и повеќе коморбидитети. Наод на ЛВХ значајно почесто беше дијагностициран кај пациентите со три и повеќе коморбидитети споредено со пациентите со два и повеќе коморбидитети ( $p = 0.024$ ). Степенот на СС имаше сигнификантно влијание на ЛВХ кај пациентите од ИГ ( $p = 0.014$ ). Согласно резултатите од Post hoc анализата за меѓугрупните компарации, оваа општа статистичка сигнификантност се должеше на значајно пониска просечна вредност на ЛВХ во групата пациенти со степен NYHA II на СС споредено со пациентите со степен NYHA III на СС ( $115.17 \pm 16.1$  vs  $133.33 \pm 26.3$ ;  $p = 0.041$ ). Останатите меѓугрупни компарации за просечната ЛВ маса беа незначајно различни.

### **Инфламација и стареење**

Во последниве години, повеќекратни студии на постари возрасни лица идентификуваа силни врски помеѓу серумските маркери на инфламација и појава на слабост, влошување на хроничната болест, инвалидитет и морталитет. Иако овие студии не се доказ дека хроничното активирање на воспалителните патишта ги предизвикува овие промени, неодамнешни биолошки докази потврдуваат дека хроничната изложеност на инфламаторни медијатори води кон промени во повеќе физиолошки системи. Бидејќи активирањето на инфламаторни патишта се чини дека е толку сложено поврзано со многу процеси на стареење, некои истражувачи пропагирале употреба на терминот "инфламација" како резиме на физиолошките и молекуларните промени во согласност со процесот на стареење за кој се знае дека е поврзан со хронично активирање на инфламаторните патишта. Другите истражувачи сега користат термин "хронична инфламација" како дескриптор за тековното активирање на имунолошкиот систем, кое е забележано кај постари лица. Зголемената употреба на овие термини во истражувањата за стареењето и во клиничката пракса ја означува новата важност на инфламацијата како важен придонес за негативен здравствен исход кај постарите возрасни лица.<sup>118</sup>

Имајќи го во предвид овој клучен фокус и важноста од разбирање на оваа нова област на истражување за оние кои се грижат за постарите лица, постои голема веројатноста дека и истражувачите и лекарите најверојатно ќе се соочат со оваа важна и еволуирачка област на истражувањето за стареење во наредните години.<sup>120</sup>



слика 77- поврзаност помеѓу стареење, инфламација и болест ( превземено од Hazzard's Geriatric and Gerontology medicine)

### Биомаркери , инфламација и атеросклероза

Мерењето на биомаркерите претставува современ пристап кај пациентите со ризик за постоење на кардиоваскуларна болест. Новите кардиоваскуларни биомаркери се натриуретичните пептиди, кои се применуваат во дијагнозата и прогнозата на СС, и срцеви тропонини во дијагноза на акутен миокарден инфаркт. Бројни други биомаркери кои се однесуваат на дијагнозата, прогнозата и предвидување на ризик се идентификувани, но малкумина го отворија својот пат кон клиничка пракса.<sup>129</sup> Расте интересот за новите биомаркери како индикатори на процесот на атеросклероза со стареење на

организмот. Дали овие биохемиски супстанции предизвикуваат атеросклероза или едноставно се маркери на целокупниот воспалителниот статус на домаќинот е тешко да се одвои. Еден таков маркер, CRP, се испитува во голема мера како индикатор за идни несакани кардиоваскуларни настани. Потенцијалните студии веќе укажуваат на зголемен ризик при покачени нивоа на hs-CRP.<sup>117,129</sup> Кај мажите и жените постари од 65 години, исклучувајќи ги другите фактори на ризик, како што е оценето од Framingham резултати, покачен CRP е поврзан со зголемен 10-годишен ризик од коронарна болест, срцеви заболувања и ја зголемува предвидливоста на оние кои се на високо ниво средно-ризични групи.<sup>130</sup> Во студијата JUPITER, Ridker и сор. докажале кај здрави жители на заедницата со ниски концентрации на ЛДЛ - холестеролот, но зголемени концентрации на CRP (> 2 мг / л), имаат силна корист од статинска терапија, со намалена инциденца на кардиоваскуларни настани. Според тоа, CRP мерењето е вклучено во Американските и Канадски насоки за примарна превенција на кардиоваскуларни болести. Слично како срцевите тропонини, унапредување на високата биохемиска чувствителност на анализите за CRP овозможува сè поголема статистичка значајност за поврзаност со кардиоваскуларни болести.

130

Освен NT-proBNP, во моментот во препораките за СС, не се регистрирани биомаркери за раната дијагноза на СС. NT-про BNP, како маркер на зиден миокарден стрес, останува моќен биомаркер за идентификување на субјекти во ризик за било кој подтип на ново почетно срцево заболување.<sup>129</sup> Вредноста на hs-тропонин во предвидување на инцидентна СС е опишана кај постари возрасни, но не специфично за ССрЕФ или ССсЕФ посебно.<sup>130</sup>

Неодамнешните докази од популационите студии правени на постари, возрасни лица, укажува на тоа дека многу од нив, кои немаат евидентна повреда или инфекција, утврдено е дека имаат перманентен активирачки воспалителен механизам, и мерењата на инфламаторните медијатори, и тоа белите крвни клетки, неутрофилите и цитокините, дури и при исклучување на болестите, се меѓусебно поврзани. Во голем број на вакви студии е докажана сигнификантна инверзна врска помеѓу зголемените нивоа на IL-6 и CRP со појавата на болести, иваљидност и морталитет кај старите. Така, зголемена вредност на IL-6 над 2,5 pg/ml, е утврдена како важен праг, над

која ризикот на развој на инвалидност се зголемува експоненцијално. Во голема Cardiovascular Health Study, е утврдено дека кај стари индивидуи, зголемена вредност на CRP над 5,77mg/ml е значаен ризик за морталитет, после исклучување на постоење на кардиоваскуларни болести и дијабет.<sup>131</sup> Tice и сор. идентификувале осумкратен ризик за кардиоваскуларна смртност во период од 6 години кај оние со CRP нивоа над 3,0 mg / ml. И уште поважно, комбинирање IL-6 и CRP во анализата, ја зголемило чувствителноста на идентификување на оние кои се со зголемен ризик од смртност од сите причини, со идентификување на ризик од умирање од 2,6 пати во текот на истиот период, ако и двата воспалителни маркери биле покачени во споредба со групата каде овие маркери не биле покачени. Секако, во многу од овие студии биле исклучени пациенти со тешки и хронични болести, за кои се знае дека ги активираат воспалителни патишта, што прилагодено во статистичките пресметки укажува на оваа поврзаност на хроничната инфламација со лош клинички исход.<sup>130,131</sup>

### **Зошто постарите луѓе имаат повисоки нивоа на инфламаторни цитокини во крвта**

Неколку студии, кои се фокусирале суштински на испитување на процесот на стареење, истакнуваат дека производство на воспалителни медијатори, е предизвикано од : 1. зголемен број на дисфункционални, таканаречени "senescent" клетки ( неспособни за апоптоза и регенерација), тука се вклучуваат ендотелните клетки, адипоцитите, фибробластите и клетките на имунолошкиот систем. 2. се зголемува бројот на адипоцити кои произведуваат TNF- $\alpha$ - и IL-6 3. се зголемуваат концентрацијата на слободни радикали на кислород, за кои се знае дека низ процес на реакции, доведуваат до зголемено производство на воспалителни медијатори 4 . кај возрасните, доаѓа до опаѓање во нивото на хормони , се јавуваат хронични болести, за кои е познато дека имаат зголемено ниво на цитокини.<sup>132,133,134</sup>

Во голема студија, на 1051 учесници, објавена во J Gerontol.A Biol.,2012 од Jenny и сор. испитувана е поврзаноста на нивото на промени на hs-CRP и IL-6 во крвта во подолг временски период, со следење на појава на физички и когнитивни нарушувања кај стари лица, последователни кардиоваскуларни болести и морталитет. При тоа заклучокот бил, дека независно од нивните

растечки концентрации во крвта со тек на времето, нивна поврзаност со кардиоваскуларни настани и морталитет се покажала како високо сигнификантна.<sup>132</sup>

Во голем број на студии во изминатата декада, се покажало дека нормалното стареење кај луѓето е придружено со пореметена контрола врз производството на мултифункционалниот цитокин ИЛ-6. Се утврдило дека овој цитокин е квантитативно покачен во повеќето серумски примероци добиени од "нормални" постари луѓе. Во досегашни истражувања, објавено е дека нивоата на ИЛ-6 се покачени во примероците на серумот добиени од стари глумци, а неговото спонтано производство, исто така, лесно може да се открие во култури на нестимулирани лимфоидни клетки добиени од стари, но не зрели, возрасни донатори. Затоа, голем број на добро опишани услови поврзани со стареење, од кои некои можат да придонесат за патолошки фенотип на старост, всушност може да претставуваат секундарни ефекти на оваа возраст поврзана со промена на продукцијата на ИЛ-6.<sup>135</sup>

Исто така, во "Interleukin - 6 in Aging and Chronic Disease" објавена во J Gerontolog. A Biol 2009 год, е објавено дека постојат силни докази за тоа дека серумската концентрација на ИЛ-6 се зголемува со возраста.<sup>136</sup> Во оваа студија, вредностите на ИЛ-6 се движеле од 1,4 pg / ml (мажи) и 1,1 pg / ml (жени) во возрасната група од 65-74 години до 3,5 pg / ml (мажи) и 2,1 pg / ml (жени) кај лица на возраст од 85 години и постари, при што кај возрасните, зголемувања на ИЛ-6 не се објаснувале со диференцијалната преваленца на полиморфизмите на генот за ИЛ-6, туку дека дека прекумерното производство или намалениот клиренс на слободните радикали од кислород, кои го стимулираат производството на ИЛ-6, што е карактеристично за многу болести поврзани со атеросклероза и стареење, се поврзани со негова повисока концентрација во крвта на старите лица со коморбидитети.<sup>136</sup> Во 1993 година, Вилијам Ершлер, во својата статија "ИЛ-6- цитокин за геронтолози", го означил ИЛ-6 како еден од главните сигнални патишта кои ја модулираат комплексната врска меѓу стареењето и хроничниот морбидитет. Во текот на последните 12 години, разбирањето за улогата на ИЛ-6 во човечката физиологија и патологија значително се зголемило, иако некои од прашањата што првично ги поставува Ершлер се уште се дебатират.<sup>136</sup>

Во нашата студија, ги испитувавме овие два маркера ИЛ-6 и високо сензитивниот hs-CRP, нивна поврзаност со возраста и стареењето, како и поврзаност меѓу нивното измереното ниво во периферна крв кај една од

најчестите кардиоваскуларни болести на постарата популација, а тоа е ССсЕФ, која е најчесто пропратена со коморбидитети, како што се најчесто артериска хипертензија, дијабет, обезност и ХББ, сакајќи на тој начин да ја потврдиме нашата хипотеза дека хроничната инфламација преку коморбидитетите допринесува за ДД и срцево ремоделирање кај старите. ССсЕФ сеуште претставува болест за која се дебатира, многубројни се студиите кои укажуваат дека е тоа една системска болест, а промените на срцето се резултат на коморбидитетите и процесот на стареење.

Вредностите на инфламаторни медијатори, hs-CRP IL-6 ги испитувавме во периферната крв кај сите пациенти од испитуваната и КГ. Просечната вредност на hs-CRP изнесуваше во ИГ  $6.7 \pm 2.8$  и во КГ  $1.6 \pm 0.9$ . Разликата во просечните вредности од 5.1 беше и статистички потврдена како сигнификантна ( $p < 0.001$ ). Просечни вредности на hs-CRP кај возрастни групи по години, беа несигнификантно различни ( $p = 0.81$ ). Кога возраста во корелација со hs-CRP ја анализиравме како нумеричка варијабла, беше добиена сигнификантна поврзаност меѓу овие два параметри во ИГ ( $p < 0.001$ ), а несигнификантна во КГ ( $p = 0.1$ ). Пациентите со една коморбидна состојба имаа најниски hs-CRP вредности ( $4.2 \pm 2.0$ ), повисоки просечни вредности на hs-CRP беа регистрирани кај пациентите со две коморбидни заболувања ( $6.1 \pm 2.8$ ), највисоки кај пациентите со три и повеќе коморбидитети ( $7.6 \pm 2.5$ ). Post-hoc анализата за меѓугрупните разлики, покажа дека пациентите без коморбидни заболувања имаа значајно пониски вредности на hs-CRP во однос на пациентите со еден коморбидитет, со две ко-морбидни состојби, и со три и повеќе ( $p = 0.006$ ,  $p = 0.00014$ ,  $p = 0.00014$  консеквентно). Значајно пониски hs-CRP вредности беа регистрирани во групата пациенти со еден коморбидитет во споредба со пациентите со три и повеќе коморбидитети ( $p = 0.0002$ ). Тоа укажува на факт, дека не е само возраста причина за зголемено ниво на овие инфламаторни медијатори кај старите лица, туку присуството на коморбидитете, кои во основа ја имаат атеросклерозата, предизвикуваат една хронично инфламаторна состојба, која предизвикува хронично покачено ниво на овие инфламаторни маркери во крвта. Пациентите кои не примаа статин имаа сигнификантно повисоки вредности на hs-CRP од пациентите без ваква терапија ( $p < 0.001$ ). Во групата пациенти кои не примаа статин просечните вредности на hs-CRP изнесуваа  $6.59 \pm 2.7$ ,

медијана 6.8, додека во групата пациенти без ваква терапија беа измерени просечни вредности на hs-CRP од  $3.25 \pm 3.15$ , медијана 2.19.8

Воспалителниот маркер IL-6 имаше сигнификантно повисоки вредности во ИГ во однос на КГ ( $p < 0.001$ ). Пациентите без коморбидни состојби, и пациентите со една, со две, и со три и повеќе ко-морбидни состојби имаа сигнификантно различни вредности на IL-6 ( $p < 0.001$ ). Просечните вредности на IL-6 во групата со еден коморбидитет беа значајно пониски од групата со три и повеќе коморбидитети ( $8.46 \pm 4.3$  vs  $15.2 \pm 5.1$ ;  $p = 0.00019$ ). Значајно пониски вредности на IL-6 беа регистрирани и во групата со два коморбидитета во однос на групата со три и повеќе коморбидитети ( $11.36 \pm 4.9$  vs  $15.2 \pm 5.1$ ;  $p = 0.0015$ ).

### **Инфламаторни медијатори, дијастолна дисфункција и СС**

Од сите предходно изложени механизми за биологија на стареењето, на ССсЕФ може да се гледа како типично нарушување на кардиоваскуларното стареење, бидејќи е во најголема мера поврзана со стареење на кардиоваскуларната структура и функција, а со оглед и на зголемената преваленца на кардиоваскуларните заболувања кај постарата популација, придонесува и за експоненцијален пораст на преваленцата на СС со напредокот на возраста. Иако, како клиничкиот синдром СС е признаена од страна на лекарите пред повеќе од 2000 години, само во изминатите две децении како резултат на стареење на населението, идентификувана е како една од главните таргети во кардиологијата и геријатријата.<sup>131</sup>

Корелација на hs-CRP и IL-6 со степен на ДД

Во нашата студија направивме корелација на испитуваните инфламаторни медијатори hs-CRP и IL-6 со параметрите и степенот на ДД на пациентите во ИГ и КГ.

Вредностите на hs-CRP во ИГ ги спредувавме со степенот на ДД. Се добија резултати, кои сигнификантно се разликуваа во зависност од степенот на ДД ( $p = 0.00005$ ). Според *post hoc* анализата за меѓугрупните разлики, оваа вкупна статистичка сигнификантна разлика се должеше на значајно повисоки вредности на hs-CRP кај пациентите со степен 3 дијастолна дисфункција,

споредено со пациентите со степен 1 ( $9.06 \pm 2.4$  vs  $5.49 \pm 2.7$ ;  $p=0.00014$ ), и со степен 2 на дијастолна дисфункција ( $9.06 \pm 2.4$  vs  $6.41 \pm 2.4$ ;  $p=0.001$ ). Овие наши резултати се потврдија со студија објавена во Plos, 2018 од страна на Du Brock и сор. каде е испитувана улогата на hs-CRP кај ССсЕФ, во која се истакнува дека повисоката вредност на овој воспалителен маркер се поврзува со појава на коморбидитети и ДД кај ССсЕФ, и заклучкот е дека е потребно е да се испитуваат и други инфламаторни медијатори, кои ќе ја презентираат микроинфламацијата, која е присутна во патофизиологијата на оваа болест.<sup>137</sup>

IL-6 кај пациентите од ИГ беше сигнификантно различен кај различните степени на ДД. ( $p=0.017$ ). Резултатите од истражувањето покажаа дека степенот на ДД имаше сигнификантно влијание на вредноста на IL-6 кај пациентите од ИГ ( $p=0.0019$ ). Според post hoc анализата за меѓугрупните разлики, оваа вкупна статистичка сигнификантна разлика се должеше на значајно повисоки вредности на IL-6 кај пациентите со три коморбидитети, споредено со пациентите со еден ( $16.76 \pm 5.5$  vs  $10.81 \pm 5.3$ ;  $p=0.0013$ ), и со два коморбидитети ( $16.76 \pm 5.5$  vs  $13.05 \pm 5.1$ ;  $p=0.038$ ). Овие наши истражувања се потврдени и во студија објавена во Kardiolog. Pol., 2018 год., каде биле испитувани ехокардиографски 333 пациенти со ССсЕФ, а параметрите на ДД биле споредувани со концентрациите на CRP, IL-6 и миелопероксидаза, била утврдена најголема сигнификантна корелација на IL-6 со параметрите на ДД (E/A и e') кај мажи, додека кај жени најголема сигнификантна поврзаност била на CRP со (E и S/D), не била утврдена сигнификантна корелација на миелопероксидаза со параметрите на ДД.<sup>138</sup>

#### Корелација на степен на ДД со степен на СС

Согласно вредноста на Spearman-овиот коефициент од  $R=0.584$  за поврзаноста на степенот на ДД и степенот на СС, во нашата студија заклучивме дека овие два параметра се поврзани со позитивна, директна корелација. Тоа покажува дека со зголемување на степенот на ДД се зголемува и степенот на СС, и обратното. За  $p<0.001$ , оваа корелација се потврди како статистичка сигнификантна.

#### Корелација на hs-CRP и IL-6 со степен на СС

Вредноста на hs-CRP сигнификантно зависеше од степенот на СС. ( $p=0.0035$ ). Маркерот hs-CRP сигнификантно корелираше со степенот на ДД ( $p=0.000025$ ), и со степенот на СС ( $p=0.0012$ ). Во однос на насоката на поврзаност, од вредноста на Spearman-овиот коефициент  $R=0.442$  за корелацијата меѓу hs-CRP и степенот на ДД, и  $R=0.35$  за корелацијата меѓу hs-CRP и степенот на СС може да се заклучи дека и двете корелации се позитивни, односно директни. Тоа покажува дека вредноста на hs-CRP се зголемува со зголемување на степенот на ДД и СС, и обратното.

Вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација за поврзаноста на IL-6 со степенот на СС изнесуваше  $R=0.214$  и  $p=0.052$ , што исто така укажува на позитивна или директна корелација, на граница на значајност. IL-6 кај пациентите од ИГ беше сигнификантно различен кај различните степени на СС ( $p=0.017$ ). Според post hoc анализата за меѓугрупните разлики, оваа вкупна статистичка сигнификантна разлика се должеше само на значајно повисоки вредности на IL-6 кај пациентите со степен III на СС, споредено со пациентите со степен II ( $14.19 \pm 4.9$  vs  $10.19 \pm 4.9$ ;  $p=0.015$ ).

Корелација на со hs-CRP и IL-6 со е' средна вредност (латерален и на меѓукоморната преграда)

Во нашата студија најголема сигнификантна поврзаност добивме кога е' средна вредност (латерален и на меѓукоморната преграда) параметарот, го корелиравме со инфламаторните медијатори hs-CRP и IL-6. Во ИГ беше негативно, односно индиректно поврзан со hs-CRP и IL-6. ( $R= - 0.196$ ,  $R = - 0.162$  консеквентно). Тоа значи дека вредноста на е' lat се намалуваше со зголемување на вредноста на hs-CRP и IL-6 обратното. Статистички, овие корелации беа сигнификантни, односно значајни ( $p=0.074$ ,  $p=0.14$  консеквентно).

Корелација на со hs-CRP и IL-6 со степенот на каротиден скор

Многубројни студии ја испитувале поврзаноста на степенот на атероматоза мерен преку каротидниот скор, со пушењето и со инфламаторни медијатори, најчесто со hs-CRP и фибриноген, во кои е утврдено дека комбинација од покачено ниво на овие маркери се показател на постоење на субклиничка каротидна атероматоза кај најголем дел од испитуваната популација.<sup>135</sup>

Во нашата студија, направивме корелација помеѓу нивото на инфламаторните медијатори IL-6 и hs-CRP со каротидниот скор десно и лево, сакајќи да ја утврдиме поврзаност на инфламацијата со атероматозните промени на каротидните крвни садови.

Каротидниот скор десно и лево сигнификантно се разликуваше меѓу пациентите со ССсЕФ и повеќе коморбидитети (два, три и повеќе коморбидитети) и пациентите без коморбидни заболувања ( $p < 0.001$ ). Каротидниот скор десно и лево, сигнификантно се разликуваше меѓу пациентите со ССсЕФ и ХББ, и пациентите без коморбидни заболувања ( $p < 0.001$ ). Обезните пациенти со СС и коморбидни заболувања, и пациентите без коморбидни заболувања имаа сигнификантно различен каротиден скор десно и лево ( $p < 0.001$ ). Помеѓу вредноста на скорот десно и лево, и бројот на коморбидитети беше регистрирана статистички сигнификантна позитивна, односно директна корелација. Вредноста на Spearman-овиот коефициент и  $r$ , за корелацијата меѓу скорот десно и бројот на коморбидитети изнесуваше  $R = 0.54$  и  $p < 0.001$ , а за корелацијата меѓу левиот скор и бројот на коморбидитети изнесуваше  $R = 0.567$  и  $p < 0.001$ .

Статистички сигнификантна, позитивна корелација беше регистрирана меѓу hs-CRP и степенот на каротиден скор лево и десно ( $R = 0.246$ ;  $p = 0.024$ ). IL-6 позитивно корелираше со степенот на каротиден скор десно и лево ( $R = 0.093$ ;  $R = 0.072$  консеквентно). Повисоки вредности на IL-6 беа поврзани со повисок каротиден скор десно и лево, и обратното, но без статистичка сигнификантност ( $p > 0.05$ ).

Корелација на со hs-CRP и IL-6 со ЛВХ (ЛВ-маса индексирана на телесна тежина)

Асоцијацијата помеѓу hs-CRP и ЛВХ е испитувана во 6 - годишно следење на голема група на пациенти и утврдено е дека е два пати повисока кај пациенти со ЛВХ независно од кардиоваскуларните и метаболни ризик фактори.<sup>132</sup> Во неа, како и во повеќе предходни студии, за повеќе инфламаторни медијатори е утврдено дека кај постари пациенти корелираат со пореметена левовентрикуларна геометрија, особено со таа од концентричен тип, независно од хипертензија и обезност, две важни причини

за абнормално лево вентрикуларно ремоделирање.<sup>88</sup> 2017 год. во објавена студија во Am J Transl. испитувани се пациенти со ехокардиографски утврдена ЛВХ и споредувани со контролна група, а параметрите на ЛВХ се корелирани со 17 инфламаторни цитокини, мерени во плазма. При тоа е утврдено дека IL-6, TNF-alfa и серум-амилоид П се сигнификантно асоцирани со параметрите на ЛВХ, особено со утврдената регионална и дифузна фиброза.<sup>139</sup>

Во најнова студија, објавена во јануари, 2019 год во Int.J.Cardiol. била споредувана улогата на инфламаторни медијатори, меѓу кои и IL-6, и споредувана со хронично притисочно оптоварување, во настанување на ЛВХ, на 764 селектирани пациенти, со ехокардиографски утврдена ЛВХ. Независно од индексот на ЛВ - маса, се покажало дека про-инфламаторната состојба, наместо хронично притисочното оптоварување, била силно поврзана со ЛВ-но концентрично ремоделирање.<sup>136</sup>

Во нашата студија, во групата пациенти со коморбидитети, ЛВ маса индексот сигнификантно корелираше со IL-6 ( $p < 0.001$ ), а несигнификантно со hs-CRP ( $p = 0.098$ ). Вредноста на Pearson-овиот коефициент на корелација од  $r = 0.411$  за значајната поврзаност меѓу ЛВ маса и IL-6 покажува дека, вредноста на ЛВ маса се зголемуваше со зголемување на IL-6, и обратното.

#### Корелација на hs-CRP и IL-6 со LAVI max

Во студија правена па пациенти со ХББ, на дијализа, испитувана е поврзаноста на инфламаторните медијатори со дилатацијата и димензиите на ЛА, и утврдено е дека постои поврзаност помеѓу вредноста на CRP со димензиите на ЛА. Ова сугерира на асоцијација помеѓу постоење на системска инфламаторна состојба која влијае на лево атријалното ремоделирање кај пациенти со ХББ.<sup>137</sup> Исто така е докажано во студија на 90 пациенти, дека покачените вредности на hs-CRP и IL-6 се поврзани со лево-атријалните димензии и појавата и времетраењето на атријална фибрилација.<sup>138</sup>

Во нашата студија ја испитувавме и корелацијата помеѓу вредностите на hs-CRP и IL-6 со LAVI max, согласно вредноста на Pearson-овиот коефициент на корелација за анализираниите корелации меѓу LAVI max и hs-CRP ( $r =$

0.085,  $p=0.49$ ), и меѓу LAVI max и IL-6 ( $r = - 0.0009$ ,  $p=0.99$ ), овие корелации во ИГ беа сигнификантни.

### **Потенцијална клиничка употреба на инфламаторни маркери и анти-инфламаторни интервенции**

Третманот на хронична СС постигна значаен напредок во текот на последните децении. Сепак, напредокот главно беше ограничен на пациенти со ССрЕФ, и по новата класификација и кај со оние со средно редуцирана (HF-mr EF 40-49%), додека ССсЕФ останува енигма и покрај значителниот морбидитет и морталитет. Всушност, инхибиторите на ренин-ангиотензин - алдостеронскиот систем и бета-блокаторите го револуционизираа управувањето со ССрЕФ, но обезбедија мала или никаква корист кај пациентите со ССсЕФ. Напредокот во медицината, најверојатно, ќе допринесе и до начинот на кој СС ќе се третира во наредните години. Како што е наведено во прегледот насловен како "Премин од вообичаена грижа до персонализиран и прецизен лек базиран на биомаркери кај СС : повик за акција" од Antoni Bayés-Genís и сор. од Hospital Universitari Germans Trias и Pujol in Badalona, - Шпанија, авторите сметаат дека циркулирачките биомаркери, мерени со високо чувствителни, специфични и репродуктивни тестови, ќе имаат сè поважна улога во проценка на ризикот за СС на ниво на пациент и негово терапевтско таргетирање.<sup>138,139</sup> Сепак, многу прашања остануваат неодговорени, почнувајќи од сложеноста на клиничката употреба и адекватноста на референтните просечни вредности, до клеточните и молекуларните механизми за производство на биомаркери и нивно ослободување од екстра - кардијални органи, до критички важни терапевтски импликации.<sup>140,141</sup> Додека податоците во моментов се фокусираат на употребата на биомаркери за да се идентификува СС, се разграничува ризикот и, најверојатно, генерално се води терапија со антиинфламаторни лекови за други болести, авторите веруваат дека иднината мора да донесе многу повеќе индивидуализирана и фокусирана стратегија за третман, употреба на комплексни анализи на фенотип / генотип, како и употреба на прецизни терапии насочени на медијаторите и нивните патишта

при СС.<sup>142,143</sup> Ќе биде потребна широка истражувачка агенда која опфаќа спектар на студии, до супститути на клинички испитувања кои ги испитуваат новите терапии и нивниот ефект меѓу групите дефинирани според вредностите на биомаркерот, за да се постават докажани придружни биомаркери за прецизната дијагноза на СС.<sup>144</sup>

Како што се објавуваат се повеќе и повеќе студии кои го документираат зголемениот ризик за несакани кардиоваскуларни настани поврзани со нивото на инфламаторни медијатори во серумот, се развива зголемен интерес тие да се користат како дел од клиничката пракса.<sup>140,142</sup>

Нивото на hs-CRP како воспалителен биомаркер го предвидува васкуларниот ризик со проценка на ефектот исто толку голем колку и нивото на LDL холестеролот во крвта. Податоците од рандомизирани испитувања за улогата на hs-CRP укажуваат на антиинфламаторните ефекти на статинската терапија и укажуваат на фактот дека hs-CRP се третира веќе како моќен индикатор за резидуален кардиоваскуларен ризик, исто како и нивото на LDL холестеролот.<sup>143</sup> Мерење на hs-CRP е независен маркер на ризик и, оние кои се проценуваат со среден ризик 10 до 20% ризик од кардиоваскуларни заболувања за 10 години, може да помогне во насока на понатамошна евалуација и терапија во примарната превенција на кардиоваскуларни заболувања. Мерење на hs-CRP е независен маркер на ризик и може да се користи во дискреција на лекарот како дел од глобалната коронарна проценка на ризик кај возрасни без утврдена кардиоваскуларна болест. Пациентите со упорно необјаснета, означена височина на hs-CRP ( $> 10\text{mg} / \text{L}$ ), треба да се процени дали имаат некардиоваскуларна етиологија. Мерењето на биомаркерите станува интегрален дел од клиничката проценка на кардиоваскуларни болести. Од широкиот спектар на кардиоваскуларни биомаркери моментално достапни, само неколку сепак го најдоа местото во рутинска клиничка употреба. Сепак, се верува дека мерењето на биомаркери во предвидување на ризик, дијагноза и резултати од терапија, ќе има се повеќе важна и одлучувачка улога за развој на персонализирана кардиоваскуларна медицина.<sup>144</sup>

Иако hs-CRP е клинички корисен како биомаркер за предвидување на ризик, повеќето истражувања сугерираат дека CRP сам по себе, е веројатно дека

нема да биде цел за интервенција. Поместувањето на воспалителната каскада од CRP на интерлеукин IL -6 до IL-1 обезбедува нови терапевтски можности за атеропротекција. Се повеќе се употребуваат агенси за блокада на инфламаторните патишта, но кај постарата популација мора да се внимаава на зголемениот ризик и ранливост кон опасни по живот инфекции или сепса што може да се предизвикаат со агенси кои се насочуваат кон клучните медијатори на воспалителниот каскада, како што се TNF- $\alpha$  или IL-6.<sup>9,141</sup> Идните насоки на кардиоваскуларното истражување и клиничката пракса треба да се усмерат на идентификација на кохорти на пациенти со значителна инфламаторна компонента на нивната кардиоваскуларна состојба или реакција на кардиоваскуларната интервенција. Овие пациентите може да имаат корист од терапевтските стратегии насочени против инфламаторните компоненти, кои имаат влијание во нивната состојба. Потребни се нови студии, кои ќе укажат на модулирање или ослабнување на инфламацијата повеќе, одколку на блокада на маркерите на инфламацијата, односно пронаоѓање на агенси, кои ќе делуваат на основната причина за инфламација и кои би можеле да бидат посигурни и поефективни, од оние кои ги бликираат самите инфламаторни патишта.<sup>142,144</sup>

Ако инфламацијата е клуч за разбирање на стареењето, анти-инфламацијата може да биде една од тајните на долговечноста.

## 9.0 ЗАКЛУЧОЦИ

1. Пациентите со ССсЕФ и коморбидни заболувања беа значајно постари од пациентите во КГ, разликата од 5,9 години се покажа како сигнификантна. Постарите пациенти имаа повеќе коморбидитети, бројот на коморбидитети расте со староста. Жените постари од 65 години имаа повеќе коморбидитети, во однос на мажите. Дистрибуцијата на испитаниците од ИГ во однос на број на коморбидитети, покажа дека повеќе од половина беа со три и повеќе коморбидитети –55.3% , следено од пациенти со два коморбидитети – 32.9% и со еден коморбидитет – 11.8% . Артериската хипертензија беше присутна кај сите пациенти како коморбидитет, а дијабетот беше присутен кај сите во групите со два, и три и повеќе коморбидитети. Иако дислипидемијата е утврдена како еден од најчестите коморбидитети, во нашата испитувана група само 15% од пациентите, имаа покачени триглицериди, а кај само 27% беа покачени вредностите на LDL- холестеролот. Овие резултати ги интерпретиравме и од аспект на фактот што 85 % од нив примаа хронична статинска терапија. Обезноста, која како коморбидитет е една од најчесто опишаните во литературата, во нашата испитувана група беше застапена само кај 26% од испитаниците, и тоа во возрасна група од 65-75 години, со напредување на староста се намалува и БМИ и обезноста.

2. Во нашата студија, во групата пациенти со ССсЕФ и коморбидни заболувања најголем дел имаа степен 2 на ДД – 49.4% , следено со степен 1 на ДД – 29.4% и степен 3 на ДД – 21.2% . Сите пациенти во групата без коморбидни заболувања имаа ехокардиографски наод за степен 1 на ДД. Возраста влијаеше на степенот на ДД : степен 1 беше најзастапен кај помладата возрасна група ( 65-74год), а степен 3 кај пациентите постари од 85 години. Полот на пациентите не влијаеше на степенот на дијастолна функција. Бројот на коморбидни заболувања немаше сигнификантно влијание на степенот на ДД ( $p=0.86$ ). Пациентите со еден коморбидитет, со

два коморбидитети, и со три и повеќе коморбидитети најчесто имаа степен 2 на ДД. Резултатите од истражувањето покажаа дека степенот на ДД имаше сигнификантно влијание на ККК ( $p=0.048$ ). Индексот на телесна маса имаше несигнификантно различна просечна вредност кај пациентите од ИГ, во зависност од степенот на ДД ( $p=0.14$ ). Ова се должи на фактот што најголем број на стари лица во ИГ имаа мал нутритивен геријатриски индекс и мал БМИ.

3. Просечни вредности на hs-CRP изнесуваа  $6.43 \pm 3.3$  во возрастната група од 65 до 74 години,  $6.48 \pm 3.3$  во возрастната група од 75 до 85 години,  $6.63 \pm 2.2$  во возрастната група пациенти постари од 85 години, и беа несигнификантно различни ( $p=0.81$ ). Кога возраста во корелација со hs-CRP ја анализиравме како нумеричка варијабла, беше добиена сигнификантна поврзаност меѓу овие два параметри во ИГ ( $p<0.001$ ), а несигнификантна во КГ ( $p=0.1$ ). Постоеше сигнификантна разлика во зголемување на вредноста на hs-CRP со растење на бројот на коморбидитети. ( $p=0.00000$ ). Статистичка вкупна сигнификантна разлика во вредноста на hs-CRP беше регистрирана меѓу пациентите без коморбидитет, со еден, два, и три и повеќе коморбидитети ( $p<0.001$ ). Воспалителниот маркер IL-6 имаше сигнификантно повисоки вредности во ИГ во однос на КГ ( $p<0.001$ ). Просечните вредности на овој параметар изнесуваа  $13.17 \pm 5.6$  во ИГ пациенти,  $3.59 \pm 1.05$  во КГ пациенти. По возрастни групи, оваа разлика беше несигнификантна. Пациентите без коморбидни состојби, и пациентите со една, со две, и со три и повеќе ко-морбидни состојби имаа сигнификантно различни вредности на IL-6 ( $p<0.001$ ). Просечните вредности на IL-6 во групата со еден коморбидитет беа значајно пониски од групата со три и повеќе коморбидитети ( $8.46 \pm 4.3$  vs  $15.2 \pm 5.1$ ;  $p=0.00019$ ). Значајно пониски вредности на IL-6 беа регистрирани и во групата со два коморбидитета во однос на групата со три и повеќе коморбидитети ( $11.36 \pm 4.9$  vs  $15.2 \pm 5.1$ ;  $p=0.0015$ ).

4. LAVI max параметарот како важен параметар на ДД, го анализиравме кај сите испитаници. Пациентите од ИГ (сите имаа хипертензија), имаа значајно повисок LAVI max параметар од пациентите од КГ ( $p<0.001$ ). Разликата од 9.98 меѓу двете групи беше статистички сигнификантна за  $p<0.001$ .

Гојазните пациенти имаа сигнификантно повисока просечна вредност за LAVI max, од пациентите без коморбидни заболувања ( $37.38 \pm 8.7$  vs  $27.36 \pm 6.3$ ;  $p < 0.001$ ). Пациентите со ХБИ имаа значајно повисок LAVI max параметар од пациентите од КГ ( $p < 0.001$ ). Во ИГ пациентите со една коморбидна состојба имаа пониска просечна вредност за LAVI max параметарот, во однос на пациентите со две и три ко-морбидни заболувања ( $36.04 \pm 3.9$ ,  $36.04 \pm 3.9$ ,  $38.26 \pm 8.2$  консеквентно), но без статистичка потврдена сигнификантност ( $p = 0.65$ ). Полот не влијаеше на вредноста на LAVI max параметарот во двете групи. Вредноста на  $p = 0.053$  за тестираната разлика меѓу трите возрасни групи пациенти од ИГ во однос на LAVI max, беше на граница на сигнификантност. Меѓугрупната анализа покажа дека постои вкупна сигнификантност во однос на значајно понизок LAVI max во КГ, односно во групата без коморбидитети, во споредба со групата со еден коморбидитет ( $p = 0.045$ ), со два коморбидитети ( $p = 0.00014$ ), и со групата со три и повеќе коморбидитети ( $p = 0.00014$ ). Добиените резултати потврдија сигнификантна поврзаност на LAVI max со степенот на ДД ( $p = 0.019$ ), а несигнификантна со степенот на СС ( $p = 0.065$ ). Согласно вредноста на Pearson-овиот коефициент на корелација за анализираните корелации меѓу LAVI max и hs-CRP ( $r = 0.085$ ,  $p = 0.49$ ), и меѓу LAVI max и IL-6 ( $r = -0.0009$ ,  $p = 0.99$ ), овие корелации во ИГ беа сигнификантни.

5.  $e'$  (латерален и на меѓукоморната преграда) - брзина на рано дијастолно движење на митрален прстен), ја зедовме како важен параметар на ДД кај старите лица.  $e'$  се намалува со стареењето. Утврдивме дека пациентите од ИГ со СС и коморбидитети имаа сигнификантно пониски вредности на ехокардиографскиот параметар  $e'$  во однос на пациентите од КГ ( $p = 0.000011$ ), што ни укажува дека постои сигнификантна разлика помеѓу намалувањето на дијастолното движење на митралниот прстен кај нормално стареење, коморбидитетите силно влијаат врз ова нарушување. Статистичка вкупна сигнификантна разлика беше потврдена во вредноста на  $e'$  параметарот, меѓу пациентите без коморбидитети, со еден коморбидитет, со два коморбидитети, и со три и повеќе коморбидитети ( $p = 0.0002$ ). Меѓугрупната анализа покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисок  $e'$  во КГ, односно во групата без коморбидитети, во споредба со групата со два, и групата со три и повеќе коморбидитети ( $p = 0.0016$ ,  $p = 0.00068$  консеквентно).

Полот на пациентите не влијаеше на вредноста на  $e'$  параметарот.  $e'$  параметарот во ИГ беше негативно, односно индиректно поврзан со hs-CRP и IL-6. ( $R = -0.196$ ,  $R = -0.162$  консеквентно). Тоа значи дека вредноста на  $e'$  се намалуваше со зголемување на вредноста на hs-CRP и IL-6 обратното.

6. Ехокардиографскиот наод за левовентрикуларна хипертрофија (ЛВХ) беше сигнификантно асоциран со коморбидни заболувања ( $p < 0.001$ ). Не беше утврдена сигнификантна асоцираност на ЛВХ со полот на пациентите ( $p = 0.5$ ). Возраста на пациентите од двете групи немаше сигнификантно влијание на појавата на ЛВХ. Бројот на коморбидитети имаше сигнификантно влијание на застапеноста на ЛВХ кај пациентите од ИГ ( $p = 0.044$ ). Степенот на ДД беше во директна, позитивна корелација со степенот на ЛВ маса, додека степенот на СС немаше сигнификантно влијание на ЛВХ кај пациентите од ИГ ( $p = 0.14$ ). Во групата пациенти со коморбидитети, LV masa параметарот сигнификантно корелираше со IL-6 ( $p < 0.001$ ), а несигнификантно со hs-CRP ( $p = 0.098$ ).

7. Степенот на СС и бројот на коморбидитети позитивно, односно директно корелираа меѓу себе ( $R = 0.0176$ ). Тоа покажува дека степенот на СС се зголемуваше со зголемување на бројот на коморбидитети, и обратното. Согласно вредноста на Spearman-овиот коефициент од  $R = 0.584$  за поврзаноста на степенот на ДД и степенот на СС, се заклучува дека овие два параметра се поврзани со позитивна, директна корелација. Маркерот hs-CRP сигнификантно корелираше со степенот на ДД ( $p = 0.000025$ ), и со степенот на СС ( $p = 0.0012$ ). Резултатите од истражувањето покажаа дека степенот на ДД имаше сигнификантно влијание на вредноста на IL-6 кај пациентите од ИГ ( $p = 0.0019$ ). Според post hoc анализата за меѓугрупните разлики, оваа вкупна статистичка сигнификантна разлика се должеше само на на значајно повисоки вредности на IL-6 кај пациентите со степен 3 на СС, споредено со пациентите со степен 2 ( $14.19 \pm 4.9$  vs  $10.19 \pm 4.9$ ;  $p = 0.015$ ). Вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација за поврзаноста на IL-6 со степенот на СС изнесуваше  $R = 0.214$  и  $p = 0.052$ , што исто така укажува на позитивна или директна корелација, на граница на значајност.

8. Каротидниот скор, како показател на степенот на атеросклероза на крвните садови, беше во директна, статистички сигнификантна, позитивна

правопропорционална поврзаност со бројот и времетраењето на коморбидитетите. hs-CRP и IL-6 беа во директна корелација со степенот на каротиден скоро обострано.

9. Ова истражување укажува и на можен хроничен инфламаторен механизам во настанување на лево вентрикуларна дијастолна дисфункција. Системската - со низок степен инфламација може да допринесува во срцевото ределирање со лево атријална дисфункција и левовентрикуларна хипертрофија, како и дијастолна дисфункција согласно со возраста, во присуство на придружни коморбидитети, кои доведуваат до појава на ССсЕФ. Потребни се многубројни вакви екстензивни испитувања, со вклучување на поголем број на инфламаторни маркери и механизми на инфламација со многубројни показатели на срцево ремоделирање преку софистицирани техники, кои ќе ја потврдат оваа поврзаност.

## 10.0 ЛИТЕРАТУРА

1. Ann ChiaoY, Rabinovic S. P. The Aging heart. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Sep; 5(9): a025148. doi: 10.1101/cshperspect.a025148
2. Cannatà A, Marcon G, Cimmino G, Camparini L, Ciucci G. Role of circulating factors in cardiac aging. J Thorac Dis. 2017 Mar; 9(Suppl 1): S17–S29. doi: 10.21037/jtd.2017.03.95
3. Jenny NS, French B, Arnold AM, Strotmeyer ES, Cushman M, Chaves PH. Long-term assessment of inflammation and healthy aging in late life: the Cardiovascular Health Study All Stars. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012 Sep;67(9):970-6. doi: 10.1093/gerona/glr261. Epub 2012 Feb 24.
4. Gomez CR, Boehmer ED, Kovacs EJ. The aging innate immune system. Curr Opin Immunol. 2005;17:457.
5. Allman D, Miller JP. B cell development and receptor diversity during aging. Curr Opin Immunol. 2005;17:463.
6. Linton PJ, Gurney M, Sengstock D, Mentzer RM Jr, Gottlieb RA. This old heart: Cardiac aging and autophagy. J Mol Cell Cardiol. 2015;83:44–54. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.12.017. 138
7. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-ageing. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013;16:14–20. doi: 10.1097/MCO.0b013e32835ada13.
8. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2010; 56:845-54
9. Phan T, Frenneaux M. The pathophysiology of diastolic heart failure. biology reports 2010; 2 ; 16-20 Feb 24. doi: [10.3410/B2-16](https://doi.org/10.3410/B2-16)
10. Borbely A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. Circulation 2005; 111: 774-81
11. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL Role of Inflammation in Heart Failure. Curr Atheroscler Rep. 2017 Jun;19(6):27. doi: 10.1007/s11883-017-0660-3.
12. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, et al. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. Circulation. 2005;112:2254–2262

13. La Rocca G, Aspelund T, Greve AM, Eiriksdottir G et al. Fibrosis as measured by the biomarker, tissue inhibitor metalloproteinase-1, predicts mortality in Age Gene Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Eur Heart J* 2017; 38:3423-3430
14. Lam CS, Roger VL, Rodenheffer RJ et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota, *Circulation* 2007;115: 1982-990
15. Collerton J, Martin-Ruiz C, Davies K, Hilkens CM, Isaacs J, Kolenda C, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mech Ageing Dev.* 2012;133:456–66. doi: 10.1016/j.mad.2012.05.005.
16. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 2006;92:1259-64
17. Zile MR, Gottdiener JS, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 124 : 2491-501
18. Campbell RT, Hund PS, Castagno D, et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012; 56: 2349-56
19. Brouwers P F, De Boer A R, Van den H, Voors A, Adriaan, Gansevoort R, Bakker S, Hillege H, Van V, Van W. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *European Heart Journal* 2013;34:1424-1431
20. Persson H, Lonn E, Edner M, et al. Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: need for objective evidence: results from the CHARM Echocardiographic Substudy-CHARMES. *J Am Coll. Cardiol* 2007; 49: 687-94
21. Ngyen JS, Lakkis NM, Bobek J, et al. Systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction: impact of left ventricular filling pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:17-30
22. Little WC, Zile MR. HFpEF: Cardiovascular abnormalities not just comorbidities. *Circ Heart Fail.* 2012;5:6696–6671.
23. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail.* 2012 Nov;5(6):710-9. doi: :10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968594
24. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198-207

25. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, et al. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > 65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol* 2006;97:83-9
26. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly ; a word of caution. *eur j heart fail* 2010;12 89-93 doi: 10.1378/chest.13-1900
27. Cioffi G, Mureddu GF, Stefanelli C. Influence of age on the relationship between left atrial performance and left ventricular systolic function in systemic arterial hypertension. *Exp Clin Cardiol*. 2006;11:305-10
28. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc imaging* 2009; 2:10-5
29. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, et al. Left atrial function physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 421-30
30. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol*. 1996; 19: 954-9
31. Wong RC, Yeo TC. Left atrial volume is an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol* 2010;144: 425-7
32. Francis GS. Neurohormonal control of heart failure. *Cleve Clin J Med*. 2011;78 Suppl 1:S75–S79. doi: 10.3949/ccjm.78.s1.13
33. Obokata M, Olson TR, Reddy YNV, Melenovsky V et al. Haemodynamics, dyspnea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018; 39: 2810-2821
34. Lopez - Candales A, Hernández Burgos P, Hernandez - Suarez D. Linking Chronic Inflammation with Cardiovascular Disease: From Normal Aging to the Metabolic Syndrome. *J Nat Sci*. 2017 Apr; 3(4): e341. doi.org/10.1016/j.jfma.2017.02.002)
35. Guarner V, Esther Rubio-Ruiz M. Low-Grade Systemic Inflammation Connects Aging, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Interdiscipl Top Gerontol*. Basel, Karger, 2014, vol 40, pp 99–106 ( DOI: 10.1159/000364934
36. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL . Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Jun;19(6):27. doi: 10.1007/s11883-017-0660-3.
37. Salvioli S, Capri M, Valensin S, et al. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr Pharm Des*. 2006;12:3161.
38. Pietzner M, Kaul A, Henning A, Kastenmüller G, Artati A. Comprehensive metabolic profiling of chronic low-grade inflammation among generally healthy individuals. *BMC Med*. 2017; 15: 210. doi: 10.1186/s12916-017-0974-6

39. Jenny NS, French B, Arnold AM, Strotmeyer ES, Cushman M, Chaves PH, et al. Long-term assessment of inflammation and healthy aging in late life: the Cardiovascular Health Study All Stars. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:970–6. doi: 10.1093/gerona/qlr261
40. Fang L, Ellims AH, Beale AL, Taylor AJ, Murphy A, Dart AM. Systemic inflammation is associated with myocardial fibrosis, diastolic dysfunction, and cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Transl Res*. 2017 Nov 15;9(11):5063-5073. Collection 2017.
41. Heinzl FR, Hohendanner F, Jin G, Sedej S, Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol (1985)*. 2015 Nov 15;119(10):1233-42. doi: 10.1152/jappphysiol.00374.2015. Epub 2015 Jul 16.
42. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, von Schlippenbach J, Skurk C, Steendijk P, Riad A, Poller W, Schultheiss HP, Tschöpe C. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:44–52. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451
43. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016;64:111–26. doi: 10.1007/s00005-015-0377-3
44. Cesari M, Onder G, Zamboni V, Capoluongo E, Russo A, Bernabei R, et al. C-reactive protein and lipid parameters in older persons aged 80 years and older. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:587–93. doi: 10.1007/s12603-009-0168-9.
45. Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013 Jan;27(1):13-7
46. Ozuğuz U, Ergün G, Işık S, Gökay F, Tütüncü Y, Akbaba G, Berker D, Güler S. Association between C-reactive protein, carotid intima-media thickness and P-wave dispersion in obese premenopausal women: an observational study. Original Investigation *Özgün Araştırma*
47. Szelényi Z, Fazakas Á, Szénási G, Kiss M, Tegze N, Fekete BC, Nagy E, Bodó I, Nagy B, Molvarec A, Patócs A, Pepó L, Prohászka Z, Vereckei A. Inflammation and oxidative stress caused by nitric oxide synthase uncoupling might lead to left ventricular diastolic and systolic dysfunction in patients with hypertension. *J Geriatr Cardiol*. 2015 Jan;12(1):1-10. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.01.001.
48. Fukutomi M, Hoshida S, Eguchi K, Watanabe T, Kario K. Low-grade inflammation and ambulatory blood pressure response to antihypertensive treatment: the ALPHABET study. *Am J Hypertens*. 2013 Jun;26(6):784-92. doi: 10.1093/ajh/hpt024. Epub 2013 Feb 27.
49. Poortvliet RK, Lloyd SM, Ford I, Sattar N, de Craen AJ, Wijsman LW, Mooijaart SP, Westendorp RG, Jukema JW, de Ruijter W, Gussekloo J, Stott DJ. Biological correlates of blood pressure variability in elderly at high risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 2015 Apr;28(4):469-79. doi: 10.1093/ajh/hpu181. Epub 2014 Oct 8.

50. Barbieri M, Ferrucci L, Corsi AM, Macchi C, Lauretani F, Bonafè M, Olivieri F, Giovagnetti S, Franceschi C, Paolisso G. Is chronic inflammation a determinant of blood pressure in the elderly? *Am J Hypertens*. 2003 Jul;16(7):537-43.
51. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, et al. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2011; 100:755–64. 85. Shah SJ, Gheorghiade M.
52. Cioffi G, Mureddu GF, Stefanelli C. Influence of age on the relationship between left atrial performance and left ventricular systolic function in systemic arterial hypertension. *Exp Clin Cardiol*. 2006;11:305-10
53. Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013 Jan;27(1):13-7. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.113>
54. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998–1005.
55. Giorda CB, Cioffi G, de Simone G, Di Lenarda A, Faggiano P, Latini R, Lucci D, Maggioni AP, Tarantini L, Velussi M, Verdecchia P, Comaschi M; DYDA Investigators Predictors of early-stage left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: results of DYDA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Jun;18(3):415-23.
56. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Gerke O, Vach W et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus : prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imag* 2010; 3: 24-31
57. Al Jaroudi W, Houghtaling P, Agarwal S, et al. Impact of body mass index on diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Nutrition and Diabetes* 2012; 2 :e39
58. Hristovski Z, Zafirovska P, Projevska-Donegati D, Georgievska- Ismailj Lj. Assessment of diastolic dysfunction in patients with diabetic cardiomyopathy and preserved systolic left ventricular function. *Physioacta* 2013; 7: 9-22
59. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Gerke O, Vach W et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus : prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imag* 2010; 3: 24-31
60. Wisniacki N, Taylor W, Lye M, Wilding JP. Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure. *Heart*. 2005 Jan;91(1):32-7.
61. Liu M, Fang F, Yu CM. Noncardiac comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction - commonly ignored fact *Circ J*. 2015;79(5):954-9. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0056.
62. McDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure. An analysis of the Candesartan i Heart failure: Assessment of reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008; 29:1377-85

63. Lam CS. Diabetic cardiomyopathy: An expression of stage B heart failure with preserved ejection fraction. *Diab Vasc Dis Res*. 2015 Jul;12(4):234-8. <https://doi.org/10.1177/1479164115579006>
64. Montaigne D, Marechal X, Coisne A, et al. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. *Circulation*. 2014;130:554–564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008476.
65. Apovian CM, Gokce N. Obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 2012;125:1178–82 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022541.
66. Dahlén EM, Tengblad A, Länne T, Clinchy B, Ernerudh J, Nystrom FH, et al. Abdominal obesity and low-grade systemic inflammation as markers of subclinical organ damage in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2014;40:76–81. doi: 10.1016/j.diabet.2013.10.006.
67. Brinkley TE, Leng XY, Miller ME, Kitzman DW, Pahor M, Berry MJ, Marsh AP, Kritchevsky SB, Nicklas BJ. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64A:455–61
68. Sorop O, Heinonen I, Van Kranenburg M, Van de Wouw J. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. *Cardiovascular Research*, Volume 114, Issue 7, 1 June 2018, Pages 954–964, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy038>
69. Ueland L, Vinge T, Elif E, Finsen A, Aukrust P. Inflammatory Cytokines in Heart Failure: Mediators and Markers. *Cardiology* 2012;122:23-35
70. Giovannini S, Onder G, Liperoti R, Russo A, Carter C, Capoluongo E, et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor- $\alpha$  as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1679–85. doi: 10.1111/j.1532-5415
71. Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013 Jan;27(1):13-7. doi: 10.1038/jhh.2011.113. Epub 2012 Jan 12.
72. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and crosslinking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:977–85.
73. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jun;18(6):588-98. <https://doi.org/10.1002/ejhf.497>
74. Pruijm M, Vollenweider P, Mooser V, Paccaud F, Preisig M, Waeber G, Marques-Vidal P, Burnier M, Bochud M. Inflammatory markers and blood pressure: sex differences and the effect of fat mass in the CoLaus Study. *J Hum Hypertens*. 2013 Mar;27(3):169-75. doi: 10.1038/jhh.2012.12. Epub 2012 Apr 12.

75. Yong K, Mori T, Chew G, Beilin LJ, Puddey I, Watts G, Dogra G, Boudville N, Lim W. The relationship between pulse pressure and inflammation with left ventricular diastolic dysfunction in chronic kidney disease patients. *Intern Med J.* 2018 Jul 10. doi: 10.1111/imj.14037.
76. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobson SJ, Roger VL. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J med* 2006; 355; 251-9
77. Veterovska Miljkovic L, Spiroska Vera. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction- Concept, pathophysiology, Diagnosis and Challenges for Treatment. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2015;3(3):521-527
78. Georgievska-Ismail Lj, Poposka L, Trajkov I, Gorgov N. *Elektrokardiografija.* Skopje: 2008
79. Shah AM and Solomon SD. Phenotypic and pathophysiological heterogeneity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2012;33:1716-7
80. Upadhye B, Taffet GE, Cheng CP, Kitzman W D. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: scope of the problem. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 Jun;83:73-87
81. Komamura K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart failure. *Cardiol. Res Pract.* 2013;824135
82. Ferrari R, Bohm M, Cleland G.F.J, Paulus W, Rapezzi C. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *European Journal of Heart Failure* (2015) 17, 665-671.
83. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol.* 2011;26:562–568
84. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS. et al. Does endothelial dysfunction contribute to exercise limitation in heart failure with preserved ejection fraction? *J Am Coll Cardiol* 2009;53 A144-A197
85. Szczurek W. Oxidative stress and inflammatory markers – the future of heart failure diagnostics? doi: 10.5114/kitp.2015.52856. *Epub* 2015 Jun 30.
86. Franssen C, Chen S, Unger A, Tschöpe C, Hamdani N. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016 Apr;4(4):312-24
87. Ewen S, Böhm M. Heart failure with preserved ejection fraction – where is the problem: heart or arteries? *Heart Metab.* 2016;71:32-6. Available at: <https://www.heartandmetabolism.com/download/71/8.pdf> (April 1, 2018).
88. Kitzman W D, Bharathi U. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction-a Heterogeneous Disorder With Multifactorial Pathophysiology. *J. Am Coll Cardiol.* 2014; 63(5): 457-459.
89. Borlaug BA, Redfield MM, Are systolic and diastolic heart failure overlapping or distinct phenotypes within the heart failure spectrum? *Circulation* 2011; 23:2006-14

90. Paulus J, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. [doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092)
91. Maciver DH, Townsend M. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction. *heart* 2008;94; 446-9.
92. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:44–52. 6.
93. Iqbal N, Wentworth B, Choudhary R, Landa A. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012 Jun;2(2):147-64. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2012.06.03.
94. Veterovska Miljkovic L, Pavleska L, Petreska Zovic B. Inflammatory Mediators and their association with diastolic dysfunction and heart remodeling in the elderly. *Cardiologia Croatica.* 2018;13(7-8):223-33. | <https://doi.org/10.15836/ccar2018.223>
95. D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A, Butler J, Senni M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:1231–1239. doi: 10.1002/ejhf.430. 23. Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis
96. AlBadri A, Lai K, Wei J, Landes S. Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Published: May 19, 2017 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177684>
97. Tromp J, Khan MA, Klip IT, Meyer S, de Boer RA, Jaarsma T, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 30;6(4). pii: e003989. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003989>
98. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Januari, 2016.* <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0076-x>
99. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8 ( Suppl 2): S3 doi: 10.1186/ar 1917PMCID
100. Meléndez GC, McLarty JL, Levick SP, Du Y, Janicki JS, Brower GL. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension.* 2010 Aug;56(2):225-31. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148635. Epub 2010 Jul 6.
101. Dinh W, Füh R, Nickl W, Krahn T, Ellinghaus P, Scheffold T, et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol.* 2009 Nov 12;8:58. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-8-58>
102. Tang Y, Fung E, Xu A, Lan HY. C-reactive protein and ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017 Dec;44 Suppl 1:9-14. doi: 10.1111/1440-1681.12758.

103. Ahmadi-Abhari S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Distribution and determinants of C-reactive protein in the older adult population: European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk study. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:899–911. doi: 10.1111/eci.12116.
104. Cohen RA, Tong XY. Vascular oxidative stress: the common link in hypertensive and diabetic vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:308–16
105. Bishu K, Deswal A, Chen HH, et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J* 2012;164:763–70
106. Deepak Y. Kamath, Denis Xavier, Alben Sigamani. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2015 Sep; 142(3): 261–268. doi: 10.4103/0971-5916.166582
107. Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, Harris LA, Mulvagh SL. C-Reactive Protein and High-Sensitivity C-Reactive protein: an Update for Clinicians. *Postgrad Med*. 2011 Jan;123(1):114-9
108. Vaucher J, Marques-Vidal P, Waeber G, Vollenweider P. Cytokines and hs-CRP levels in individuals treated with low-dose aspirin for cardiovascular prevention: a population-based study (CoLaus Study) *Cytokine*. 2014;66:95–100. doi: 10.1016/j.cyto.2014.01.003.
109. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92–105.
110. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and crosslinking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:977–85.
111. Nadrowski P, Chudek J, Skrzypek M, Puzianowska-Kuźnicka M, Mossakowska M, Więcek A, et al. Associations between cardiovascular disease risk factors and IL-6 and hsCRP levels in the elderly. *Exp Gerontol*. 2016 Dec 1;85:112-117. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.10.001>
112. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan; 28(1):1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
113. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al; Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew082>
114. Shinmura K. Cardiac Senescence, Heart Failure, and Frailty: A Triangle in Elderly People. *Keio J Med*. 2016 Jun 25;65(2):25-32. <https://doi.org/10.2302/kjm.2015-0015-IR>

115. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:774–81
116. Frank Edelmann, Raoul Stahrenberg, Götz Gelbrich, Kathleen Durstewitz. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2011 Sep; 100(9): 755–764. Published online 2011 Mar 17. doi: 10.1007/s00392-011-0305-4
117. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018 Nov 15;271:132-139. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001. Epub 2018 Jul 7
118. B. Eriksson, P. Wändell, U. Dahlström, P. Näsman, L. H. Lund. Comorbidities, risk factors and outcomes in patients with heart failure and an ejection fraction of more than or equal to 40% in primary care- and hospital care-based outpatient clinics. *Scand J Prim Health Care.* 2018; 36(2): 207–215
119. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res.* 2018 Nov;15(6):494-503. doi: 10.1177/1479164118794619. Epub 2018 Sep 3.
120. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol.* 2003 Aug 21;92(4B):17K-22K
121. Wu PY, Huang JC, Chen SC, Chen LI. Type 2 diabetes mellitus-related changes in left ventricular structure and function in patients with chronic kidney disease. *J Appl Physiol* 2015 Nov 15;119(10):1233-42. doi: 10.1152/jappphysiol.00374.2015
122. W P Abhayaratna, T H Marwick, W T Smith, and N G Becker. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart.* 2006 Sep; 92(9): 1259–1264. Published online 2006 Feb 17. doi: 10.1136/hrt.2005.080150

123. Almeida P, Rodrigues J, Lourenço P, Maciel MJ, Bettencourt P. Left atrial volume index is critical for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018 Jun;19(6):304-309. doi: 10.2459/JCM.0000000000000651.
124. Sani CM, Pogue EPL, Hrabia JB, Zayachkowski AG, Zawadka MM. Association between low-grade chronic inflammation and depressed left atrial compliance in heart failure with preserved ejection fraction: A retrospective analysis. *Folia Med Cracov*. 2018;58(2):45-55.
125. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 Jan;2(1):10-5. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.813071.
126. Zoppini G, et al. The E/e' ratio difference between subjects with type 2 diabetes and controls. A meta-analysis of clinical studies. *PLoS One*. 2018.
127. Zhou D, Huang Y, Fu M, Cai A, Tang S, Feng Y. Prognostic value of tissue Doppler E/e' ratio in hypertension patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul;17(7):722-31. doi: 10.1093/ehjci/jew066.
128. Kattell, T H Marwick, W T Smith, and N G Becker. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006 Sep; 92(9): 1259–1264. Published online 2006 Feb 17. doi: 10.1136/hrt.2005.080150
129. Lyngbakken MN, Myhre PL, Røsjø H, Omland T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. *Cliv.Ret.Lab.Sci* 2018, November doi:10.1080/10408363.2018.1525335. [Epub ahead of print]
130. Ebrahimi M, Heidari-Bakavoli AR, Shoeibi S, Mirhafez SR, Moohebbati M, Esmaily H, et al. Association of Serum hs-CRP Levels With the Presence of Obesity, Diabetes Mellitus, and Other
131. Jorge M. Luna, MPH, Yeseon P. Moon, MS, Khin M. Liu, MT, Steven Spitalnik. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Interleukin-6–Dominant Inflammation and Ischemic Stroke Risk. Originally published 13 Mar 2014 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002289> *Stroke*. 2014;45:979–987
132. Solomon SD, Caggett B, Lewis EF, Desai A et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37: 455-62
133. Michowitz Y, Arbel Y, Wexler D, Sheps D, Rogowski O, Shapira I, et al. Predictive value of high sensitivity CRP in patients with diastolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008 Apr 25;125(3):347- 51. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.02.037>
134. Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, Friões F, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail*. 2009 Apr;15(3):256-66. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.030>

135. Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, Hida E, Miyata T, Toyoda K. Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Oct;24(10):2385-9. doi: 10.1016/
136. Norton GR, Peterson VR, Robinson C, Norman G, Libhaber CD. Independent of left ventricular mass, circulating inflammatory markers rather than pressure load are associated with concentric left ventricular remodelling. *Int J Cardiol*. 2019 Jan 1;274:342-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.
137. Barberato SH, Bucharles SG, de Souza AM, Costantini CO. Association between inflammatory markers and left atrial enlargement in patients on hemodialysis. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Feb;100(2):141-6.
138. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2005 Mar 15;95(6):764-7.
139. Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. September 2018, Volume 23, Issue 5, pp 733–758
140. Tschöpe C, Diez J. Myocardial fibrosis as a matter of cell differentiation: opportunities for new antifibrotic strategies. *Eur Heart J*. 2018; doi: 10.1093/eurheart/ehy307.
141. Van Empel V, Brunner- La Rocca H-P. Helping to understand heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018; 39: 2836-2838
142. Ponnappan S, Ponnappan U. Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14:1551–85. doi: 10.1089/ars.2010.3228.
143. Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res*. 2016 Jun ; 119(1):159-76. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308030>
144. Ridker P. From CRP to IL-6 to IL-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. 2016 Jan 8;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656

## 11.0 ЛЕГЕНДА

A= брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење

АСА= ацетил салицилна киселина

A<sub>r</sub> = брзина на преткоморен реверзен проток на доцно полнење

АКЕИ = ангиотензин конвертирачки ензим инхибитор

АРБ = ангиотензин рецептор блокатор

ADP = аденозин дифосфат

АТП = аденозин трифосфат

afterload = поствентрикуларно оптоварување

ББ = бета адренергички блокатор

BMI= индекс на телесна маса

BNP = мозочен натриуретичен пептид

BSA= површина на тело

ДК = десна комора

ДД = дијастолна дисфункција

ДМ= дијабетес мелитус

ДП= десна предкомора

DT= децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење

E= брзина на трансмитралниот проток на рано полнење

EФ=ежекциона фракција

e' lat= брзина на рано дијастолно движење на митрален прстен латерално

E/A= однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење

E / e' = однос на брзина на трансмитрален проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен

GNRI = геријатриски нутритивен ризик индекс

ХОББ = хронична опструктивна белодробна болест

КАБ = коронарна артериска болест

ЛК = лева комора

ЛКХ = лево коморна хипертрофија

LVHI = лево коморна хипертрофија индексирана на површината на телото

ЛП = лева предкомора

LAV = лево предкоморен волумен

LAVI - лево предкоморен волумен индексиран на површината на телото

НУНА = New York Heart Assotiation

СС = срцева слабост

ССсЕФ = срцева слабост со сочувана ежекциона фракција

ССрЕФ = срцева слабост со редуцирана ежекциона фракција

IL-1 = интерлеукин 1

IL-6 = интерлеукин 6

IL-4 = интерлеукин 4

IL-17 = интерлеукин 17

TNF- $\alpha$  = фактор на туморска некроза  $\alpha$

Ca<sup>2+</sup> = калциум 2+

COX-2 = cyclooxygenase-2 рецептори

CD4 = cluster of differentiation 4-T helper клетки

IL-2 = интерлеукин 2

CRP = C - реактивен протеин

ROS = реактивни кислородни радикали

wtTTR = транстиретин од широк тип

ХББ = хронична бубрежна болест

MCP-1 = цитокин

NO = азотен оксид

e GFR= стапка на гломеруларна филтрација

hsCRP = високо сензитивен CRP

ESC= Европска кардиолошка асоцијација

NT-BNP = прекурзор на B-натриуретичен пептид

ASC=Американска асоцијација за кардиологија

LVEDVI= лево-вентрикуларен енд-дијастолен волумен индекс

VCAM= васкуларна клеточна адхезиона молекула

OC= оксидативен стрес

sST2 = солубилан ST2 биомаркер

s-IL-6-R $\alpha$  = растворлив рецептор на IL-6

NF- $\kappa$ B = сигнал за инфламација

TGF- $\beta$  = сигнал за фибротичен процес