

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS

Karolina Mėlinytė-Ankudavičė

**ŠIRDIES MECHANIKOS IR
MORFOMETRIJOS ANALIZĖ, JOS
SĄSAJOS SU PROGNOZINIAIS ŠIRDIES
NEPAKANKAMUMO VEIKSNIAIS,
GENETINIAIS BIOŽYMENIMIS IR
LIGOS BAIGTIMIS ESANT NEIŠEMINEI
DILATACINEI KARDIOMIOPATIJAI**

Daktaro disertacija
Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina (M 001)

Kaunas, 2025

Disertacija rengta 2021–2025 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Kardiologijos klinikoje.

Mokslinis vadovas

prof. habil. dr. Renaldas Jurkevičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė

prof. dr. Elona Juozaitytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

prof. dr. Indrė Čeponienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Povilas Jakuška (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Pranas Šerpytis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

dr. Monika Radikė (Šiaurės Vakarų radiologijos mokykla, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija bus ginama viešajame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2025 m. birželio 30 d. 11:00 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Kardiologijos klinikos 356 auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Karolina Mėlinytė-Ankudavičė

**ANALYSIS OF CARDIAC MECHANICS
AND MORPHOMETRY CONCERNING
HEART FAILURE PREDICTORS,
GENETIC BIOMARKERS, AND
OUTCOMES IN NON-ISCHEMIC
DILATED CARDIOMYOPATHY**

Doctoral Dissertation
Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

Kaunas, 2025

Dissertation has been prepared at the Department of Cardiology of the Lithuanian University of Health Sciences from 2021 to 2025 year.

Scientific Supervisor

Prof. Habil. Dr. Renaldas Jurkevičius (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation is defended at the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:

Chairperson

Prof. Dr. Elona Juozaitytė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Indrė Čeponienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Povilas Jakuška (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Pranas Šerpytis (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Dr. Monika Radikė (North West School of Radiology, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on the 30th of June, 2025 at 11 a.m. in the 356 Auditorium of the Department of Cardiology of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos.

Address: Eiveniu 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania

TURINYS

SANTRUMPOS	7
ĮVADAS	8
1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA	11
2.1. Epidemiologija	11
2.2. Patofiziologiniai mechanizmai ir klinika	11
2.3. Klasifikacija ir etiologija	14
2.4. Bendrieji dilatacinės kardiomiopatijos diagnostikos aspektai	17
2.5. Širdies echoskopijos tyrimo svarba miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių diagnostikoje.....	18
2.6. Širdies magnetinio rezonanso tyrimo ypatumai pacientams, sergantiems dilatacine kardiomiopatija	20
2.7. Kraujo biožymenų reikšmė dilatacinės kardiomiopatijos diagnostikoje.....	21
2.8. Genetinio tyrimo svarba pacientams, sergantiems dilatacine kardiomiopatija	24
2.9. Kiti tyrimai dilatacinės kardiomiopatijos diagnostikoje	28
2.10. Nemedikamentinės gydymo priemonės	28
2.11. Medikamentinis gydymas.....	29
2.12. Intervencinis ir chirurginis gydymas.....	29
2.13. Prognoziniai dilatacinės kardiomiopatijos rodikliai	30
3. DARBO METODIKA.....	34
3.1. Tiriamųjų kontingentas.....	34
3.2. Bendrieji tyrimo metodai.....	35
3.3. Dvimatė echokardiografija	37
3.3.1. Tyrimo atlikimo technika.....	37
3.3.2. Kairiojo skilvelio analizė.....	37
3.3.3. Kairiojo prieširdžio analizė	39
3.3.4. Dešiniojo prieširdžio analizė	39
3.3.5. Dešiniojo skilvelio analizė.....	40
3.3.6. Globalus regurgitacijos tūris.....	41
3.4. Širdies magnetinio rezonanso tyrimas.....	43
3.4.1. Tyrimo atlikimo technika.....	43
3.4.2. Širdies dydžių vertinimas	43
3.4.3. Miokardo kontūrų žymėjimo vertinimas	43
3.4.4. Vėlyvojo gadolinio kaupimosi miokarde vertinimas.....	45
3.5. Genetinis ištyrimas	46
3.6. Statistinė analizė.....	49
4. REZULTATAI.....	50
4.1. Kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių palyginimas ligos nustatymo metu ir po 1 metų.....	50
4.1.1. Tiriamosios ir kontrolinės grupių charakteristika.....	50
4.1.2. Miokardo mechanikos ir morfometrijos rodiklių palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių	51

4.1.3. Miokardo mechanikos ir morfometrijos rodiklių dinamikos palyginimas	54
4.2. Kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių sąsajos su svarbiausiais prognoziniais ŠN veiksniais	57
4.2.1. Miokardo mechanikos ir vėlyvojo gadolinio kaupimo sąsajos ir jų prognozinė reikšmė	57
4.2.2. Prognozių širdies nepakankamumo biožymenų ir klinikinių veiksnių dinamika	62
4.2.3. Miokardo mechanikos ir morfometrijos sąsajos su klinikiniais ir laboratoriniais širdies nepakankamumo veiksniais ir jų prognozinė reikšmė	65
4.3. Kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių sąsajos su priežastiniais genais ir jų prognozinė reikšmė	68
4.3.1. Genų pasiskirstymas tarp tiriamųjų	68
4.3.2. Miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių, rastų ligos nustatymo pradžioje sąsajos su genetiniais variantais (polimorfizmais)	69
4.4. Kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių pokyčiai priklausomai nuo ligos baigties ir jų prognozinė vertė tirtų įvykių baigčiai	75
4.4.1. Ankstyvųjų ligos baigčių pasiskirstymas tarp tiriamųjų	75
4.4.2. Miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrų, įvertintų 2D echokardiografijos būdu palyginimas tarp pacientų, su skirtingomis ligos baigtimis	76
4.4.3. Miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių, įvertintų 2D echokardiografijos būdu sąsajos su ankstyvosiomis ligos baigtimis ir jų prognozinė reikšmė	78
4.4.4. Miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrų, įvertintų MRT būdu palyginimas tarp pacientų, su skirtingomis ligos baigtimis	79
4.4.5. Miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių, įvertintų MRT būdu sąsajos su ankstyvosiomis ligos baigtimis ir jų prognozinė reikšmė	80
4.4.6. 2D echokardiografijos ir magnetinio rezonanso tyrimų rezultatų prognozinės reikšmės apibendrinimas	81
REZULTATŲ APTARIMAS	83
TYRIMO RIBOTUMAI	91
IŠVADOS	92
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	93
SUMMARY	94
LITERATŪROS SĄRAŠAS	114
DOKTORANTO INDĖLIS	131
PASKELBTOS PUBLIKACIJOS	132
CURRICULUM VITAE	134

SANTRUMPOS

BAI	– bendra apsukinė įtampa
BIĮ	– bendra išilginė įtampa
BRI	– bendra radialinė įtampa
BNP	– smegenų natriuretinis peptidas
CRB	– C-reaktyvusis baltymas
DKMP	– dilatacinė kardiomiopatija
DS	– dešinysis skilvelis
2D	– dvimatė
EKD	– Europos kardiologų draugija
EKG	– elektrokardiograma
ERA	– efektyvi regurgitacinė anga
FPP	– fracinis ploto pokytis
GRT	– globalus regurgitacijos tūris
IKD	– implantuojamas kardioverteris-defibriliatorius
KS	– kairysis skilvelis
KS IF	– kairiojo skilvelio išstūmio frakcija
LSIĮ	– laisvosios sienelės išilginė įtampa
MRT	– magnetinio rezonanso tyrimas
NYHA	– Niujorko širdies nepakankamumo klasifikacija
NDKMP	– neišeminės kilmės dilatacinė kardiomiopatija
NT-proBNP	– N-terminalinis pro-B natriuretinis peptidas
PI	– pasikliautinis intervalas
PPK	– plotas po kreive
PV	– prieširdžių virpėjimas
ŠKL	– širdies ir kraujagyslių ligų
ŠN	– širdies nepakankamumas
ŠRG	– širdies resinchronizacinis gydymas
TAPSE	– triburio vožtuvo žiedo sistolinis judesys
TSP	– tarpkilvelinė pertvara
TVŽJA	– triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė
TŽE	– taškelių žymėjimo echokardiografija
VGK	– vėlyvojo gadolinio kaupimas
6 MĖT	– 6 minučių ėjimo testas

IVADAS

Širdies nepakankamumas (ŠN) – viena pagrindinių mirštamumo priežasčių visame pasaulyje. Tikėtina, kad dėl senėjančios populiacijos mirštamumo rodikliai tik didės. ŠN išsivystymą sąlygoja struktūrinės ir funkcinės miokardo ligos, dažniausios iš jų – kardiomiopatijos [1]. Šiai ligų grupei priskiriama neišeminės kilmės dilatacinė kardiomiopatija (NDKMP), kuriai būdingas kairiojo ar abiejų skilvelių išsiplėtimas ir sistolinės funkcijos sutrikimas, neesant išeminės širdies ligos ir būklių, susijusių su perkrova tūriu ar spaudimu [2–4].

Gerėjant diagnostikos kokybei bei didėjant vaizdinių tyrimų prieinamumui, keičiantis supratimui apie ligos patofiziologiją, augant genetinio ištyrimo svarbai, įtarti dilatacinės kardiomiopatijos (DKMP) fenotipą ir pradėti detalų paciento ištirimą galima daug greičiau. Tačiau šiai ligai kartais būdingas ilgas ikiklinikinis laikotarpis be simptomų ar miokardo pokyčių, o tai atitolina ankstyvą ligos diagnostiką [5]. Pacientų, sergančių DKMP ištyrimas apima detalų klinikinį įvertinimą, laboratorinius ir vaizdinius tyrimo metodus, genetiką, esant poreikiui – biopsiją [6, 7]. Neretai DKMP metu keičiasi ne tik kairiojo skilvelio (KS) mechanika ir geometrija, bet blogėja ir dešiniojo skilvelio (DS) bei abiejų prieširdžių funkcija, didėja jų tūriai [8]. Tai susiję su kardiovaskulinės sistemos ir neurohumoralinių veiksnių sąveika, kuri gali paveikti visų širdies dalių miokardą [9]. Ankstesnėse studijose daugiausiai dėmesio buvo skiriama atskirų širdies dalių analizei, jų sąsajoms su įvairiais prognoziniais (klinikiniais, laboratoriniais ir kt.) ligos rodikliais [10–14]. Daugelyje tyrimų įrodyta, kad svarbią reikšmę DKMP diagnostikoje ir gydyme, ligos išiečių vertinime turi ne tik KS išstūmio frakcija (KS IF) [15], bet ir KS bei kairiojo prieširdžio globali išilginė įtampa [16–19]. Šie miokardo deformacijos parametrai yra stiprūs predikciniai mirštamumo rodikliai nepriklausomai nuo KS IF [19]. Dešiniųjų širdies dalių analizė pacientams, sergantiems DKMP atlikta rečiau. Tai galėtų būti aiškinama sudėtingesniu DS ir dešiniojo prieširdžio anatomijos vertinimu [20, 21]. Tačiau gerėjant echokardiografijos ir magnetinio rezonanso tyrimo (MRT) kokybei, paskutinais metais daugėja studijų, kuriose tiriama ir dešiniųjų širdies dalių mechanika bei geometrija sergant NDKMP. Vis dažniau studijose patvirtinama prognozinė DS ir dešiniojo prieširdžio globalios išilginės įtampos svarba numatant blogas ligos išeitis [22–25].

Veiksnių, susijusių su ŠN sunkumu nustatymas, padeda prognozuoti DKMP išeitis, vertinti gydymo efektyvumą, parinkti tinkamą diagnostikos metodą [2]. Įrodyta, kad blogesnės ligos išeitys ir prognozė dažniausiai susijusios su didesne funkicine klase ar B-tipo natriouretinių peptidų (BNP) koncentracija, vyresniu amžiumi, vyriška lytimi, vėlyvojo gadolinio kaupimo ar patogeninių

genų variantų nustatymu ir kt. Ankstesnėse studijose tirtos prognozinių ŠN veiksmų sąsajos tik su atskirų širdies dalių funkcijos ir geometrijos pokyčiais [2, 26–28]. Pastaraisiais metais DKMP prognozėje išaugo ir genetinių tyrimų svarba. Paveldimos kardiomiopatijos yra vienos dažniausių genetinių sutrikimų, su būdingu fenotipo ir genų persidengimu. Dauguma diagnostinių genų palečių susideda iš daugybės genų, kurių reikšmė kardiomiopatijų išsivystyme nėra pakankamai aiški ir įrodyta. Kai kurie ligos atvejai gali būti paaiškinami poligeniškumo modeliu, kai nustatomi keli ligą lemiantys genai [29, 30]. Tačiau iki šiol lieka neištirta nežinomos reikšmės genų variantų pokyčių sąveika su visos širdies mechanika ir morfometrija.

Šiuo metu trūksta tyrimų apie atliktą visų širdies dalių miokardo mechanikos ir morfometrijos analizę, sąsajas su pagrindiniais prognozinais ŠN veiksniais bei vis didesnę reikšmę klinikinėje praktikoje turinčia genetika. Holistinis požiūris į DKMP metu vykstančius funkcijos ir geometrijos pokyčius abiejose širdies dalyse padėtų nustatyti svarbiausius prognozinis ligos rodiklius, atrenkant didžiausios rizikos pacientus, atliekant pacientų stebėseną, vertinant gydymo efektyvumą.

1. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tikslas

Įvertinti širdies mechaniką ir morfometriją, jos sąsajas su prognoziniais širdies nepakankamumo veiksniais, genetiniais biožymenimis ir ligos baigtimis esant neišeminei dilatacinei kardiomiopatijai.

Uždaviniai

1. Palyginti kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklius ligos nustatymo metu ir po 1 metų.
2. Įvertinti kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių sąsajas su svarbiausiais prognoziniais ŠN veiksniais (klinikiniais, biožymenimis, miokardo fibroze).
3. Įvertinti kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių sąsajas su genetiniais biožymenimis ir jų prognozinę reikšmę.
4. Įvertinti kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių pokyčius priklausomai nuo ligos baigties ir jų prognozinę vertę tirtų įvykių baigčiai.

Darbo mokslinis naujumas

Mūsų turimais duomenimis, tai yra pirmas tyrimas, kuriame sergantiems NDKMP atlikta detali visos širdies (abiejų skilvelių ir prieširdžių) miokardo mechanikos ir morfometrijos analizė ligos nustatymo metu ir ankstyvuju ligos periodu po 1 metų. Taip pat vertintas naujas ir kasdieninėje klinikinėje praktikoje dar nenaudojamas globalus (suminis dviburio ir triburio vožtuvų) regurgitacijos tūris, jo prognozinė vertė ligos išeitims.

Atlikta abiejų skilvelių ir prieširdžių miokardo mechanikos ir morfometrijos analizės sąsajų paieška su pagrindiniais prognoziniais ŠN veiksniais, genetinio tyrimo rezultatais bei ankstyvosiomis ligos baigtimis. Tyrime vertinta šių sąsajų prognozinė vertė. Nustatyta, kurie miokardo mechanikos ir morfometrijos rodikliai gali padėti klinikinėje praktikoje numatant blogesnes ligos išeitis. Išanalizuota, kurie nežinomos reikšmės genai susiję su blogesniais ar geresniais širdies funkcijos ir geometrijos pokyčiais esant NDKMP. Ankstesnių studijų metu panašios sąsajos buvo vertintos tik su atskiromis širdies dalimis.

Gauti rezultatai galėtų palengvinti didžiausios rizikos pacientų atranką, efektyvesnį pacientų stebėsenos taikymą ir taip pagerintų ligos eigos vertinimą nenaudojant invazinių diagnostikos metodų.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Epidemiologija

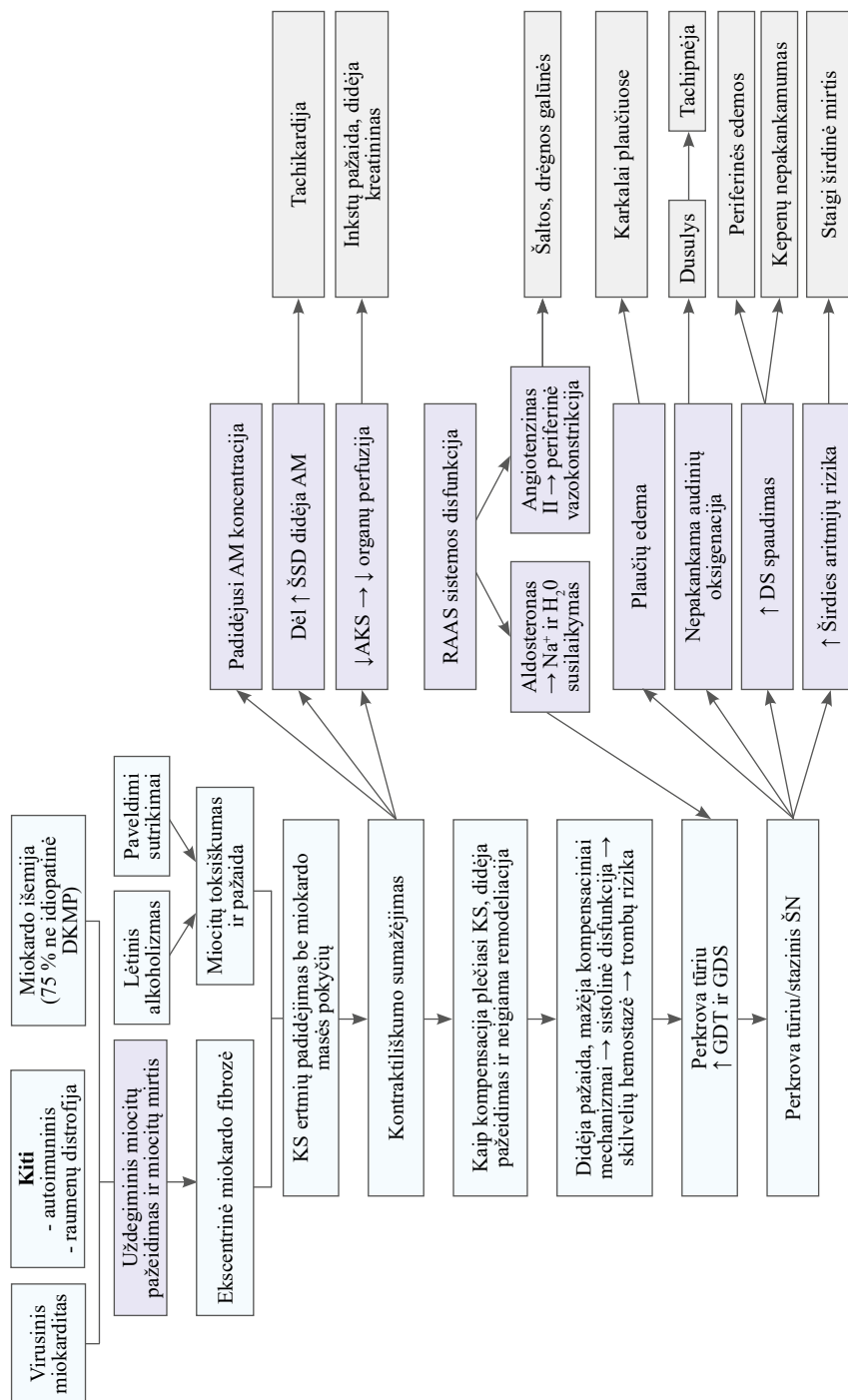
DKMP – širdies raumens liga, kuriai būdingas KS ar abiejų skilvelių išsiplėtimas ir sistolinė disfunkcija, kuri nėra sąlygota perkrovos slėgiu, tūriu ar vainikinių arterijų ligos [3, 31, 32]. DKMP susijusi su dideliu sergamumu ir mirštamumu. Ši širdies patologija yra viena iš pagrindinių ŠN vystymosi rizikos veiksnių ir dažniausia širdies transplantacijos priežastis, susijusi su padidėjusia sunkių aritmijų rizika [31]. Kai kurių autorių duomenimis, DKMP yra 3-ioji pagal dažnumą ŠN priežastis [33]. Ligos eiga – įvairi, nuo lengvos iki sunkios ir greitos, progresuojančios iki mirties [3, 32]. Ankstesnių tyrimų duomenimis, mirtingumas, susijęs su kardiomiopatijomis, siekia 5,9 atvejų 100000 gyventojų visame pasaulyje [32]. Randomizuotos klinikinės ŠN studijos rodo, kad išeminės DKMP atvejų nustatoma apie 40 proc., o neišeminės kilmės – 30 proc. [34]. Tikrasis DKMP paplitimas nėra pilnai aiškus, tačiau pagal epidemiologinius studijų duomenis, Europos – Amerikos populiacijose šis skaičius gali būti apie 36,5 atvejų 100000 gyventojų. Kiti autoriai nurodo, kad bendroje populiacijoje ligos paplitimas ~1:2500 [34]. Europoje DKMP dažnis siekia 4,5 atvejų 100000 gyventojų per metus. Netaikant gydymo, vienerių metų išgyvenamumas yra 70–75 proc., penkerių metų – 50 proc. [35]. Prieštaringi studijų rezultatai ir neaiški epidemiologinė situacija yra dėl asimptominės subklinikinės ligos fazės, kuri dažnai praleidžiama, o diagnozė nustatoma atsitiktinai, dažnai tik biopsijos metu [36]. Atliktų studijų rezultatai rodo, kad vyrai serga dažniau nei moterys (1:1,3–1:1,5) [37, 38]. Ligos pradžia dažniausiai pasireiškia 30–40 m. amžiuje [31], o pacientai diagnozės nustatymo metu yra 5–10 metų jaunesni nei tie, kurie serga ŠN dėl kitų priežasčių [2]. Dėl savo jaunesnio amžiaus, šie pacientai linkę turėti mažiau gretutinių ligų, pvz. cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, prieširdžių virpėjimas (PV), insultas ir kt. [2]. Šeiminės DKMP atvejai svyruoja tarp 30–50 proc., iš kurių genetinė priežastis nustatoma 40 proc. tiriamųjų [39]. Dažnai staigi širdinė mirtis būna pirmoji DKMP išraiška [40, 41].

2.2. Patofiziologiniai mechanizmai ir klinika

DKMP atveju dėl kardiomiocitų pažaidos pasikeičia jų struktūra ir sutrinka funkcija, vystosi miokardo fibrozė, ko pasekoje pažeidžiama mechaninė miokardo funkcija. Pakitimai gali būti reaktyvūs ar paveldimos kilmės ir susiję su išreikšta vieno ar abiejų skilvelių remodeliacija, kuri sąlygoja didelius bei reikšmingus skilvelių geometrijos pokyčius, keičia miokardo skaidulų architektūrą [42, 43]. Įvairūs aplinkos veiksniai ir ligos (virusinės infekcijos,

autoimuninės ligos, toksinai ir kt.) sąlygoja pokyčius miocituose. Formuojasi įvairaus laipsnio intersticinė bei perivaskulinė miokardo fibrozė ir subendokardinio sluoksnio miocitų nekrozė, kuri sutrikdo kontraktilinę širdies raumens funkciją [44]. Didėjant skilvelio skersmeniui ir sferiškumui, didėja ir sienos įtampa bei su tuo susijęs energijos sunaudojimas tam pačiam spaudimui pasiekti, todėl kontrakcinę funkciją praradęs skilvelis dar labiau plečiasi, progresuoja geometrijos pokyčiai, jis remodeliuojasi, mažėja sistolės metu išstumiamo kraujo tūris, išstūmio frakcija. Išsekus kompensaciniams mechanizms, progresuoja ŠN [45].

Klinikinė ligos išraiška dažniausiai susijusi su stazinio ŠN simptomais ir požymiais. Fibroziniai širdies raumens pokyčiai lemia įvairius širdies ritmo ir laidumo sutrikimus. Širdies ritmo sutrikimai gali sąlygoti sinkopes, embolinius įvykius bei staigią širdinę mirtį. Širdinė mirtis yra reikšmingai susijusi su miokardo fibrozės išplitimu ir skilvelių disfunkcija, ir gali įvykti bet kurioje ligos stadijoje [46, 47]. Bloga sistolinė funkcija ir stazė lėtina pasiecinę kraujotaką širdies ertmėse, skatina trombų formavimąsi bei klinikinių simptomų atsiradimą dėl distalinės embolizacijos [48]. Esant DS pažaidai, pasireiškia dešinėsios širdies nepakankamumo klinika (padidėjęs spaudimas jungo venose, ascitas, periferinės edemos, kepenų disfunkcija) [32, 36, 49]. Tachikardija ir žemas arterinis kraujo spaudimas sutrikdo organų aprūpinimą krauju, todėl keičiasi renino-angiotenzino sistemos aktyvacija, susilaiko natriis ir vanduo. Angiotenzinas II sukelia periferinę vazokonstrikciją, dėl kurios galūnės tampa drėgnos ir šaltos. Išsiplėtus atrioventrikuliniams vožtuvams, sutrinka burių užsidarymas ir atsiranda antrinis vožtuvų nesandarumas, kuris dar labiau sustiprina ŠN požymius. Perkrova tūriu gali sukelti drėgnų karkalų atsiradimą plaučiuose ir plaučių edemą. Esant nepakankamam audinių aprūpinimui deguonimi, vystosi dispnėja ir tachipnėja [50]. 2.2.1 paveiksle pateikti DKMP patofiziologiniai mechanizmai ir klinikiniai požymiai.



2.2.1 pav. Dilatacinės kardiomiopatijos patofiziologiniai mechanizmai ir klinikinė raida

AKS – arterinis kraujo spaudimas; AM – anglies monoksidas; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; GDT – galinis diastolinis tūris; GDS – galinis diastolinis spaudimas; H₂O – vanduo; Na – natrio; ŠN – širdies nepakankamumas; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis; RAAS – renino-angiotenzino sistema.

Pagrindiniai histologiniai DKMP požymiai yra miocitų hipertrofija, degeneracija ir miofibrilių pažaida, dėl kurios vystosi įvairaus laipsnio interstinė fibrozė, padaugėja limfocitų [51]. Audinių fibrozė gali būti lokali ir išplitusi, sąlygoti padidėjusį KS standumą su progresuojančia diastoline ir sistoline disfunkcija. Fibrozė dažnai susijusi su pavojingomis skilvelinėmis aritmijomis, kurios priskiriamos prie blogų ligos baigčių [52].

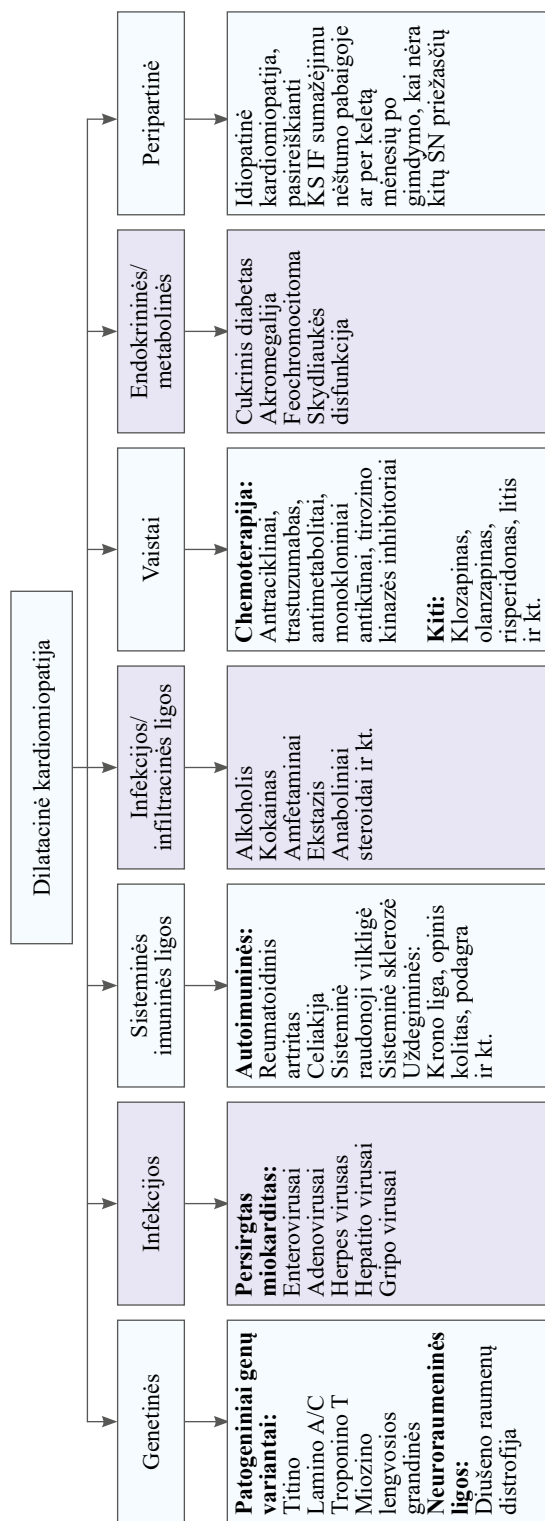
2.3. Klasifikacija ir etiologija

DKMP etiologija – heterogeniška, apie 50 proc. atvejų yra idiopatinės kilmės, kita dalis sąlygota įvairių antrinių priežasčių (išeminė širdies liga, virusinės infekcijos, sisteminės jungiamojo audinio ligos ir kt.) ir genetinės predispozicijos [36].

Paneigus DKMP išsivystymą dėl įgytų būklių, aplinkos veiksnių poveikio, labiau tikėtina yra genetinė priežastis, ypač esant šeiminei anamnezei. Neigiama šeiminė anamnezė nepaneigia genetinės DKMP kilmės, nes mutacijos *de novo* gali būti susijusios su sporadinėmis ligos formomis [53]. Literatūros duomenimis su DKMP siejama daugiau nei 50 įvairių genų pokyčių, tačiau tik 12 iš jų lemia ligos išsivystymą ir turi stiprius, su šia liga susijusius, moksliniais tyrimais paremtus įrodymus [30].

Pagrindinės ne genetinės kilmės DKMP priežastys yra vaistai, toksinai, infekcijos ir peripartinė DKMP. Dilatacijos fenotipo priežastimi gali būti ilgalaikis ar gausus vaistų, alkoholio vartojimas, chemoterapija [54]. Ilgalaikis alkoholio poveikis – svarbi DKMP priežastis, dažniausiai pasireiškia 30–55 m. amžiuje. Žalingų įpročių sukelta DKMP sudaro apie 6,9 proc. visų kardiomiopatijų mirčių, kurios dažniau pasireiškia vyrams nei moterims (8,9 proc. ir 2,9 proc.) [55–57]. Žinoma, kad ilgalaikis narkotinių medžiagų vartojimas taip pat gali sukelti DKMP ir gyvybei pavojingų artimųjų išsivystymą. Šiems asmenims, turintiems ŠN simptomų, sumažėjusi KS funkcija nustatoma 4–9 proc. atvejų [58, 59]. DKMP gali pasireikšti ir dėl chemoterapijos poveikio, gydant onkologines ligas. Dažna DKMP priežastis – antraciklinų (doksorubicino, epirubicino ir kt.) naudojimas. Vienas iš jų nepageidaujamų poveikių – nuo dozės priklausomas kaupimasis, susijęs su progresuojančiu miokardo pažeidimu ir staziniu ŠN [60]. Miokardo pažeidimas dėl aplinkos veiksnių ar genetinių priežasčių sukelia uždegiminiuosius procesus ir aktyvina imunines ląsteles. Dažniausios uždegimą sąlygojančios DKMP priežastys – infekcijos ir autoimuniniai pažeidimai. DKMP sergančių pacientų autopsijos rezultatai rodo uždegiminių ląstelių infiltraciją ir imuninių ląstelių aktyvaciją [61]. Infekcijos sudaro apie 30 proc. visų DKMP priežasčių, o kliniškai pasireiškia miokarditu. Dažniausiai nustatomi sukėlėjai – enterovirusai, adenovirusai ir herpes virusai. Autoimuninės kilmės virusinės infekcijos

dažnai pasireiškia asmenims, turintiems genetinį polinkį. Šių pacientų ligos progresas greitesnis, o klinikinės baigtys blogesnės [31]. Nutraukus žalingą veiksnį, galima grįžtamoji skilvelio remodeliacija [62]. Peripartinė DKMP – reta miokardo patologija, nustatoma nėščiosioms ar neseniai pagimdžiusioms moterims. Ši DKMP priežastis yra kompleksinė, apimanti autoimuninius sutrikimus, virusinę infekciją, vaisiaus mikrocirkuliacijos pokyčius ir kt. [63]. Dažniausios DKMP priežastys nurodytos 2.3.1 paveiksle.

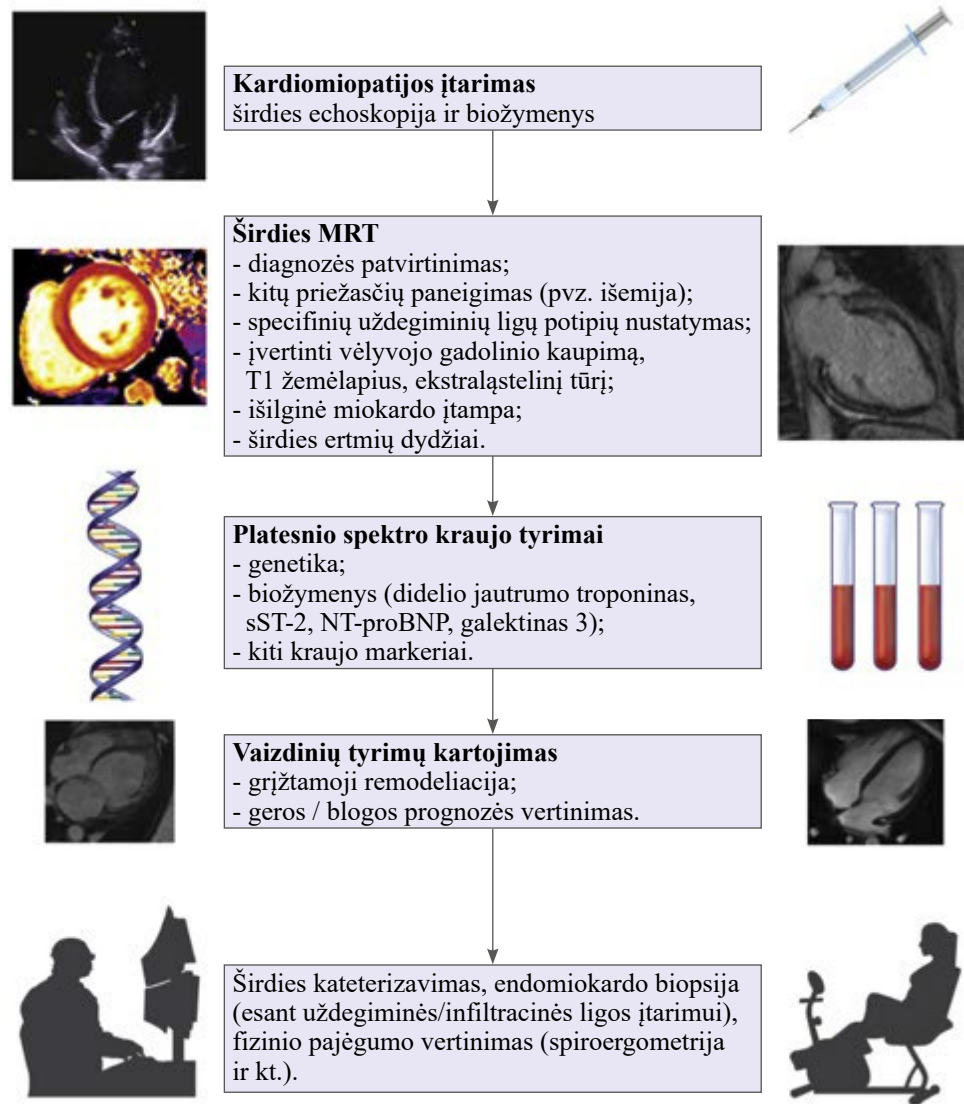


2.3.1 pav. Dilatacinės kardiomiopatijos priežastys

KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; ŠN – širdies nepakankamumas.

2.4. Bendrieji dilatacinės kardiomiopatijos diagnostikos aspektai

DKMP diagnostika apima šeiminių anamnezę, klinikinį įvertinimą, genetinį ištyrimą, vaizdinius širdies ir laboratorinius tyrimus, biožymenis, ramybės elektrokardiogramą (EKG), esant poreikiui – endomiokardo biopsiją. Kiti tyrimai padeda diferencinėje diagnostikoje, nustatyti komplikacijas [64].



2.4.1 pav. DKMP diagnostikai ir diferencinei diagnostikai naudojami tyrimai [65]

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; NT–proBNP – N-terminalinis pro–B natriuretinis peptidas; sST2 – navikogeniškumo slopinimas 2.

2.5. Širdies echoskopijos tyrimo svarba miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių diagnostikoje

Ankstyva diagnostika, rizikos įvertinimas bei greitai pradėtas gydymas pacientams, įtariant ŠN, padeda sumažinti mirštamumą [66]. Dvimatė (2D) echokardiografija – pagrindinis, plačiai taikomas, neinvazinis, svarbus DKMP diagnostikos metodas, kuriuo galima įvertinti miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčius [67]. Šis tyrimo metodas yra vienas pagrindinių, atliekant pacientų, sergančių DKMP stebėseną ir vertinant medikamentinio gydymo efektyvumą. Pagrindiniai echokardiografiniai DKMP požymiai – KS išsiplėtimas ir sistolinės funkcijos sumažėjimas, esant normaliam KS sienelių storiui ir KS diastolinei disfunkcijai su padidėjusiu prisipildymo spaudimu. Taip pat svarbūs ir papildomi echokardiografiniai duomenys – KS asinchronija, DS funkcijos sutrikimas, prieširdžių išsiplėtimas, funkciniai dviburio ir triburio vožtuvų nesandarumai, antrinė plautinė hipertenzija [68].

Šiuo metu plačiai taikoma taškelių žymėjimo echokardiografija (TŽE) padeda ankstyvai ligos diagnostikai, o dauguma echokardiografijos rodiklių turi gerą prognozinę vertę esant nustatytai DKMP [68]. TŽE įvertinami miokardo deformavimosi rodikliai, iš kurių dažniausiai klinikinėje praktikoje naudojama – miokardo įtampa. Šis matavimas nurodo procentinį miokardo segmento ilgio pokytį širdies ciklo metu [69].

KS, kairiojo prieširdžio ir DS išsiplėtimas bei jų funkcijos sumažėjimas yra susijęs su blogesnėmis klinikinėmis baigtimis [70–72]. Plačiausiai ir dažniausiai naudojamas KS išilginės miokardo įtampos vertinimas. Pastaraisiais metais daugėja mokslinių tyrimų su kairiojo prieširdžio ir DS mechanikos analize [24, 73–76]. Dešiniojo prieširdžio vertinimas dėl jo anatomicinės sandaros išlieka ribotas ir klinikinėje praktikoje taikomas rečiau, tačiau klinikiniai tyrimai rodo, kad ir dešiniojo prieširdžio funkcijos pablogėjimas yra susijęs su blogesnėmis ligos prognozėmis, sergant NDKMP [77–78]. Dešiniojo prieširdžio tūrio ir mechanikos vertinimui rekomendacijose nurodoma naudoti viršūninį 4 ertmių vaizdą, siekiant išvengti dešiniojo prieširdžio sutrumpėjimo.

KS IF ilgą laiką buvo vienas svarbiausių echokardiografinių rodiklių rizikos vertinime pacientams, sergantiems DKMP [79, 80]. Naujausi moksliniai tyrimai parodė, kad KS bendra išilginė įtampa (BIĮ) yra jautresnis miokardo mechanikos vertinimo rodiklis, rodantis sistolinės funkcijos pablogėjimą esant normaliai KS IF, o jos sumažėjimas yra susijęs su blogesnėmis prognozėmis [81]. Tai gali būti aiškinama tuo, kad KS IF yra susijusi su KS apsuksinių skaidulų trumpėjimu, o KS BIĮ atspindi KS išilginės ašies trumpėjimą [82]. Miofibrilės pažeistame endokarde yra atsakingos už išilginės ašies

trumpėjimą, todėl KS BIĮ geriau atspindi miokardo pokyčius ir gali padėti prognozuojant KS IF pagerėjimą [82].

Moksliniai tyrimai, susiję su kairiojo prieširdžio vertinimu, užima vis svarbesnę vietą DKMP diagnostikoje [73]. Kairiojo prieširdžio tūrio bei mechanikos vertinimo rodikliai – svarbūs DKMP prognoziniai žymenys, kurių reikšmė didėja ir klinikinėje praktikoje [83–85, 73]. Kai kurių autorių duomenimis, kairiojo prieširdžio globali išilginė įtampa turi svarbesnę prognozinę reikšmę, lyginant su KS IF, vėlyvojo gadolinio kaupimu (VGK) ar KS BIĮ [73]. Europos kardiologų draugija (EKD) rekomenduoja kairiojo prieširdžio išilginę įtampą vertinti 4 ertmių viršūniniu vaizdu. Visų funkcijos fazių (pripildymo, konduitinės ir kontraktilinės) įtampų normos reikšmės nurodytos mokslinių tyrimų metaanalizėje [86]. Kairiojo prieširdžio miokardo deformacijos vertinimui EKD rekomenduoja naudoti globalią išilginę įtampą nevertinant atskirų segmentinės kontrakcijos zonų, tačiau yra mokslinių tyrimų, kurie nurodo konduitinės ir kontraktilinės įtampos prognozinę svarbą DKMP diagnostikoje [73, 87].

DS anatomijos ir funkcijos įvertinimas yra labai svarbus DKMP diagnostinis parametras, kurį būtina įvertinti. DS išsiplėtimas ir funkcijos sumažėjimas yra susiję su blogesne ligos prognoze [88]. Echokardiografiniai DS sistolinės funkcijos vertinimo rodikliai – triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė (angl. *Tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE*) (TVŽJA) įvertinta 4 ertmių viršūniniame vaizde, išstūmio frakcija, frakcinis ploto pokytis (angl. *fractional area change*). DS disfunkcija nėra būtina DKMP diagnozei, tačiau jos buvimas susijęs su blogesne šios ligos prognoze [89]. DS miokardo mechanikos vertinimo rekomendacijos nurodytos Europos širdies vaizdinių tyrimų asociacijos dokumente [87]. Dauguma studijų rezultatų rodo, kad DS laisvosios sienelės išilginės įtampos vertinimas turi svarbios diagnostinės reikšmės, o rekomendacijose nurodoma, kad globalios išilginės funkcijos analizė gali būti laikoma tik antrojo pasirinkimo variantu [87].

Doplerio echokardiografijos pagalba galima įvertinti DKMP būdingus antrinės kilmės dviburio ir triburio vožtuvų nesandarumus. Kiekybinė vožtuvų nesandarumų analizė turi įtakos apskaičiuojant pacientų riziką ir prognozę [90, 91]. Šiuo metu daugiausiai tyrimų atlikta su izoliuotos vožtuvų pažaidos reikšme blogoms ligos baigtims prognozuoti [92]. Naujausi moksliniai tyrimai rodo, kad dviejų vožtuvų suminio funkcinio nesandarumo vertinimas yra susijęs su greitesniu ŠN progresavimu ir dažnesniu mirštamumu [93]. ŠN sunkumui ir prognozei vertinti svarbi ir diastolinės funkcijos analizė. Vėlesnėms ligos stadijoms būdinga restrikcinė ar pseudonormali diastolinė KS funkcija. Trumpa deceleracijos trukmė (≤ 15 ms) ir E/A santykis > 1 yra stiprus nepriklausomas predikcinis mirštamumo ar širdies transplantacijos veiksnys ŠN sergantiems pacientams [67].

2.6. Širdies magnetinio rezonanso tyrimo ypatumai pacientams, sergantiems dilatacine kardiomiopatija

Širdies MRT – vienas pagrindinių neinvazinių diagnostikos metodų diferencinėje diagnostikoje, įtariant DKMP [28, 94, 95]. Šis tyrimas padeda nustatyti širdies disfunkcijos etiologiją, kai vainikinėse širdies arterijose nėra hemodinamiškai reikšmingų pakitimų, o diagnozė išlieka neaiški [96].

Struktūrinių ir funkcinių parametrų įvertinimas suteikia prognozinės informacijos apie pacientus [96, 97]. Pagrindinės indikacijos atlikti širdies MRT – diferencinė išeminės ir neišeminės DKMP diagnostika, prieš numatomą širdies resinchronizacinį gydymą, trombo širdies ertmėse įtarimas, bendros abiejų skilvelių funkcijos ir dydžių vertinimas, nustatant neišeminę DKMP [49]. Standartinis MRT protokolai, esant DKMP turėtų apimti: ilgąją 4 kamerų horizontaliąją ašį, ilgąją 2 kamerų vertikaliąją ašį, trumpąją ašį, sulaikant kvėpavimą [49]. T1 ir T2 sekos padeda detaliau įvertinti vyraujančią etiologiją, T1 relaksacijos laiko kitimas susijęs su miokardo fibroze, edema, uždegimu, o T2 sekos – su miokardo edema, sarkoidoze, streso sukelta kardiomiopatija [98].

VGK nustatymas leidžia prognozuoti gydymo atsaką, įvertinti riziką, atskirti išeminės ir neišeminės kilmės DKMP priežastis [99]. Idiopatinei DKMP būdingas tarp-skilvelinės pertvaros vidurinės miokardo dalies VGK [100]. Širdies remodeliacijai įtakos turi fibrozės formavimasis, kuris nustatomas ne mažiau kaip trečdaliui DKMP sergančių pacientų [101]. Vidurinės KS dalies fibrozės nustatymas susijęs su sumažėjusia KS globalia apsuokine įtampa, įtampos greičiu ir KS sąsūka [100]. Pastaruoju metu daugėja tyrimų, rodančių ekstraląstelinio tūrio svarbą skilvelinių aritmijų išsivystymui, DKMP klinikiškai išraiškai bei progresavimui įvertinti [102, 103][96, 104, 105].

Analizuojant MRT vaizdus, taškelių žymėjimo metodika padeda tiksliau įvertinti širdies funkciją, tūrio parametrus, atlikti tikslesnius dydžių matavimus [106]. Ši metodika yra lengvai pritaikoma analizuojant standartinius 2 ir 4 ertmių vaizdus bei leidžia tiksliau įvertinti atskirų širdies dalių mechaniką nei echokardiografinis taškelių žymėjimas [107]. Miokardo deformacijos rodiklių analizė turi papildomą prognozinę vertę ŠN sergantiems pacientams [108]. Atlikti tyrimai rodo išilginės, apsuokinės ir radialinės KS įtampų svarbą prognozinę reikšmę širdinėms baigtims, nepriklausomai nuo klinikinių ir laboratorinių rodiklių, KS IF ir VGK [109]. Įrodyta, kad MRT įvertinta KS BIĮ yra stiprus mirštamumo veiksnys DKMP sergantiems pacientams, nepriklausomai nuo kitų MRT parametrų [18]. Autorių duomenimis, BIĮ gali būti svarbus prognozinis veiksnys, numatant tokias ligos baigtis kaip širdinė mirtis ir širdies transplantacija [110]. Daugiacentrinės studijos rezultatai parodė, kad BIĮ yra stiprus prognozinis mirštamumo veiksnys, nepriklausomai nuo

dažniausių klinikinių ir MRT nustatomų rizikos veiksnių, įskaitant KS IF ir VGK [104].

Naujausi moksliniai tyrimai rodo, kad kairiojo prieširdžio įvertinimas MRT, tampa svarbiu rodikliu DKMP diagnostikoje. Kairiojo prieširdžio funkcijos ir struktūros pokyčiai esant DKMP nustatomi dažnai ir gali nurodyti visos širdies disfunkciją [70]. Ypač svarbi kairiojo prieširdžio mechanikos analizė, leidžianti nustatyti prieširdžio funkciją visų širdies ciklo fazių metu. Miokardo įtampos vertinimas – vienintelis MRT rodiklis, kuris kartu su sistolinės funkcijos nustatymu, padeda įvertinti ir diastolinę KS funkciją. Kai kurie tyrimai rodo, kad kairiojo prieširdžio funkcijos MRT analizė yra stipresnis nepriklausomas prognozinis veiksnys nei KS IF, VGK, KS BIĮ, kairiojo prieširdžio tūris [73].

Nepasaint to, kad širdies echoskopija yra pirmasis vaizdinis tyrimo metodas vertinant DS, o taškelių žymėjimo metodika ir trimatė echokardiografija reikšmingai pagerino jo diagnostiką, širdies MRT išlieka auksiniu standartu vertinant DS dydį ir funkciją [111].

2.7. Kraujo biožymenų reikšmė dilatacinės kardiomiopatijos diagnostikoje

DKMP diagnostikoje svarbią reikšmę užima ir biožymenų ištyrimas. Specifiniai biožymenys padeda įvertinti DKMP išsivystimo riziką, atsaką į gydymą bei prognozę [112]. Biožymenų atsiradimą sąlygojantys veiksniai bei jų reikšmė dilatacinės kardiomiopatijos išsivystimui apibendrintai pavaizduoti 2.7.1 paveiksle.



2.7.1 pav. Biožymenų grupės ir jų reikšmė

Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami uždegiminiai, miocitų įtampos, streso ir jų pažaidos biožymenys [113]. Moksliniai tyrimai rodo, kad padidėję uždegiminiai žymenys randami nepriklausomai nuo ŠN etiologijos [114]. Uždegimo biožymenų grupei priklauso C–reaktyvusis baltymas (CRB) ir didelio jautrumo CRB. Šie biožymenys skatina endotelio disfunkciją ir yra nespecifiniai širdies uždegimo žymenys. Sergant DKMP, didelio jautrumo CRB didėja esant III–IV funkicinei klasei pagal Niujorko širdies nepakankamumo klasifikaciją (NYHA), KS sistolinei disfunkcijai, DS ir kairiojo prieširdžio dilatacijai. Šis biožymuo – nepriklausomas visų mirties priežasčių prognozinis veiksnys, esant nustatytai DKMP. NDKMP sergantys pacientai, kuriems nustatytas išliekantis padidintas CRB titras, siejami su blogesne ligos prognoze, nepriklausomai nuo kitų rodiklių [115, 116]. Neutrofilų ir limfocitų santykis – lėtinio uždegimo žymuo, kuris koreliuoja su lėtinio ŠN sunkumu, echokardiografiniais parametrais, BNP koncentracija, blogesne ligos prognoze, didesne mirties rizika ar dažnesne širdies transplantacija. Leukocitų, neutrofilų ir limfocitų kiekio padidėjimas, sergant širdies nepakankamumu, yra susijęs su padidėjusiu mirštamumu [117, 118].

Galektinas–3 yra svarbus DKMP prognozės vertinimo žymuo, kurio koncentracija didėja dėl miokardo uždegimo ir fibrozės. Mokslininkai yra nustatę sąsają tarp galektino–3 ir V GK sergant NDKMP. Vystantis širdies fibrozei ir remodeliacijai bei esant didelei DKMP išsivystymo rizikai, tikslinga tirti galektino–3 koncentraciją kraujo serume [119, 120]. Kiti uždegimo žymenys (chemerinas, tumor nekrozės faktorius alfa, etc.) nėra plačiai išnagrinėti DKMP diagnostikoje, todėl galimoms jų sąsajoms su DKMP išsivystimu nustatyti, reikia atlikti didesnės apimties mokslinius tyrimus [121, 122].

BNP ir N–terminalinis pro–B natriuretinis peptidas (NT–proBNP) priklauso miocitų įtampos (streso) biožymenims. Šie faktoriai daugiausiai gaminami skilvelių kardiomiocituose ir jų kiekio didėjimas susijęs su sienelės įtampa (perkrova tūriu ir spaudimu). Tai yra tradiciniai biožymenys, diagnozuojant, sekant ir vertinant ŠN [123]. NT–proBNP > 150 pg/ml – prognozinis žymuo, vertinant kardiolaminopatijų bei aritmijų atsiradimo riziką. Tighen et al. tyrime nustatyta, kad NT–proBNP koncentracija ir DS sistolinė funkcija, gali padėti nustatyti didelės rizikos DKMP sergančius pacientus [124]. Nors šių žymenų svarba ŠN diagnostikoje įrodyta jau seniai, yra tik keletas studijų, vertinusių BNP ir NT–proBNP prognozinę reikšmę, esant DKMP [124, 125]. Miocitų įtampos (streso) biožymenims priklauso interliaukino – 1 šeimos baltymas – ST2 (angl. *Suppression of Tumorigenicity 2*), kurį išskiria putliosios ląstelės reaguodamos į širdies sienelės įtampą. Šis žymuo naudojamas vertinant širdies remodeliaciją, audinių fibrozę pacientams, sergantiems ŠN, miokardo infarktu ar ūmiaisiais koronariniais sindromais. ST2 koncentracijos kitimui neturi įtakos gretutinės ligos (inkstų nepakankamumo, anemijos, hiper-

tenzijos), paciento amžiaus, lyties ir svorio [126, 127]. Amerikos kardiologų kolegijos ir Amerikos širdies asociacijos atnaujintose ŠN gairėse ST2 įtrauktas kaip svarbus biožymuo, vertinant NDKMP sergančių pacientų prognozę ir stebint ligos eigą [112]. Troponinas T ir troponinas I – dažniausiai klinikinėje praktikoje naudojami, jautrūs ir specifiški miokardo pažeidimo žymenys. Kawahara et al. tyrimo rezultatai parodė, kad didelio jautrumo troponinas T gali būti naudojamas kaip prognozinis biožymuo, nepriklausomai nuo KS sistolinės funkcijos ar BNP koncentracijos [128, 129].

Su kitais biožymenimis (matrikso metaloproteinazės, mieloperoksidazė, neurohormonai) atlikta mažiau mokslinių tyrimų, todėl jų reikšmė DKMP diagnostikoje nėra tiksliai žinoma [130, 131]. Apibendrinta biožymenų apžvalga ir prognozinė reikšmė ŠN diagnostikoje pateikta 2.7.1 lentelėje.

2.7.1 lentelė. Įvairių biožymenų prognozinė reikšmė ŠN diagnostikoje

Biožymenys	Reikšmė ŠN diagnostikai ir prognozei
Uždegimo	
CRB ir djCRB	- ūmus širdies nepakankamumas – padidėjęs CRB titras susijęs su dažnesnėmis komplikacijomis; - nepriklausomi visų mirties priežasčių prognoziniai veiksniai, esant nustatyti DKMP; - neišemine DKMP sergantys pacientai, kuriems nustatytas išliekantis padidintas CRB titras, siejami su blogesne ligos prognoze, nepriklausomai nuo kitų rodiklių.
galektinas-3	- didėja esant miokardo uždegimui ir fibrozei; - susijęs su VGK ir gali būti naudojamas vertinant didelės rizikos pacientus; - tiesiogiai dalyvauja širdies remodeliacijoje ir širdies nepakankamumo vystymėsi; - gali būti naudojamas prognozuojant klinikines išeitis, esant nustatyti neišeminei DKMP.
neutrofilų/limfocitų santykis	koreliuoja su lėtinio širdies nepakankamumo sunkumu, echo-kardiografiniais parametrais, BNP koncentracija, blogesne prognoze, didesne mirties rizika ar dažnesne širdies transplantacija.
chemerinas	padidėjusi koncentracija susijusi su uždegimu, nutukimu, metaboliniu sindromu, vainikinių arterijų liga, DKMP, lėtiniu širdies nepakankamumu, KS disfunkcija ir blogesne prognoze.
Miocitų įtampas/streso	
BNP ir NT–proBNP	- tradiciniai biožymenys, diagnozuojant, sekant ir vertinant ŠN; - NT–proBNP > 150 pg/ml prognozinis žymuo, vertinant kardiolaminopatijų aritmijų riziką.
ST2	- svarbus biožymuo, vertinant NDKMP sergančių pacientų prognozę ir stebint ligos eigą; - nepriklauso nuo gretutinių ligų (inkstų nepakankamumas, anemija, hipertenzija), paciento amžiaus, lyties ir svorio.

2.7.1 lentelės tęsinys

Biožymenys	Reikšmė ŠN diagnostikai ir prognozei
Miocitų pažeidimas	
troponinas I ir troponinas T	- jautrūs ir specifiški miokardo pažeidimo žymenys; - susiję su didesne širdinių įvykių rizika, yra nepriklausomi prognoziniai žymenys vertinant neigiamas išėitis ir KS remodeliaciją.
širdies tipo riebalų rūgštis surišantis baltymas	- prognostinis biožymuo esant lėtiniam širdies nepakankamumui; - nepriklausoma koreliacija su atokiaisiais širdiniais įvykiais, esant neišeminei DKMP.
Matriksio remodeliacijos	
metaloproteinazės	padidėjusi matriksio metaloproteinazių koncentracija susijusi su blogesniu DKMP sergančių pacientų išgyvenamumu.
Oksidacinio streso	
mieloperoksidazė	padidėjusi koncentracija susijusi su blogesniu DKMP sergančių pacientų išgyvenamumu.
Neurohormonai	- norepinefrinas, reninas, aldosteronas, angiotenzinas–2, arginino vasopresinas – ŠN biožymenys (esant ŠN, nustatomi aukšti šių žymenų titrai); - esant DKMP, nustatomas endotelino – 1 koncentracijos padidėjimas; - endotelino sistemos polimorfizmas susijęs su pacientų, sergančių DKMP išgyvenamumu; - gali padėti nustatyti didelės rizikos pacientus.
Kiti biožymenys	
endotelinas pirmtakės ląstelės bisfenolis A mikroRNR syndekanas–1 T–kadherinas augimo diferenciacijos faktorius 15	koncentracija koreliuoja su ŠN sunkumu.

ŠN – širdies nepakankamumas; CRB – C-reaktyvusis baltymas; djCRB – didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas; VGK – vėlyvojo gadolinio kaupimas; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; NDKMP – neišeminė dilatacinė kardiomiopatija; BNP – smegenų natriuretinis peptidas; NT–proBNP – N-terminalinis pro–B natriuretinis peptidas; KS – kairysis skilvelis; ST2 – navikogeniškumo slopinimas 2; RNR – ribonukleino rūgštis.

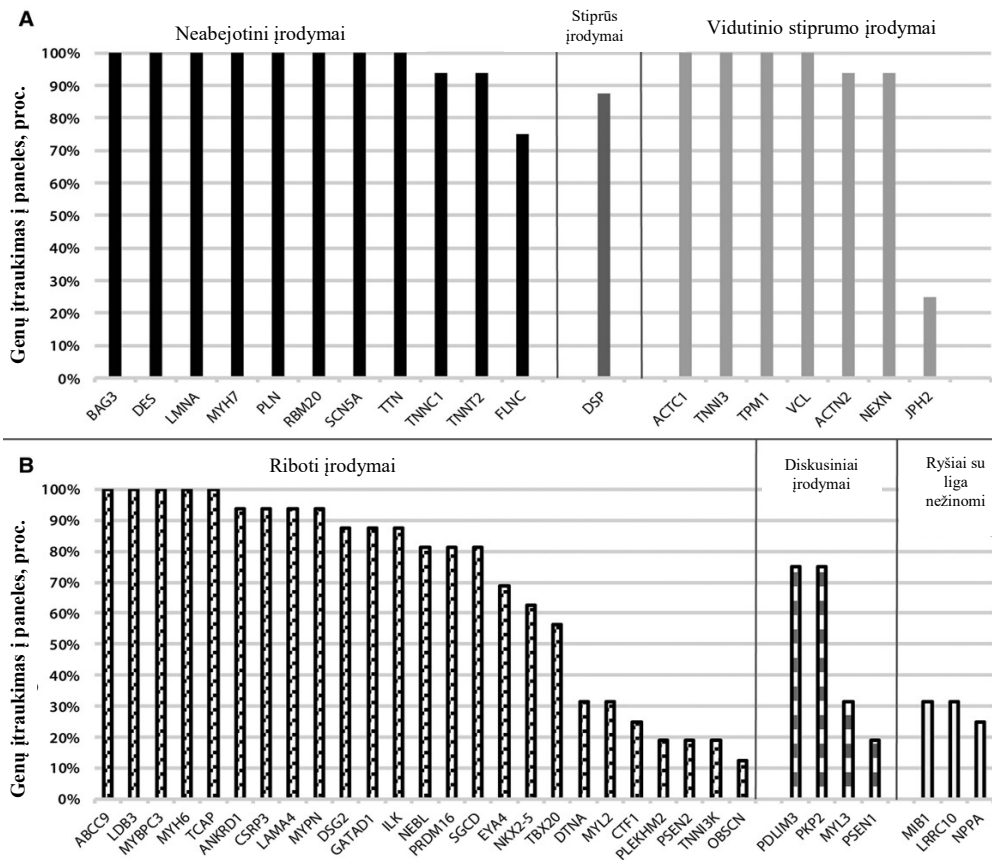
2.8. Genetinio tyrimo svarba pacientams, sergantiems dilatacine kardiomiopatija

DKMP dažniausiai paveldima autosominiu dominantiniu būdu ir gali pasireikšti įvairiais fenotipiniais požymiais. Genetinio tyrimo svarba DKMP diagnostikoje ir gydymo taktikos pasirinkime tampa vis labiau reikšminga. Šis tyrimas padeda patikslinti diagnozę, prognozę, vykdyti pacientų stebėseną,

parinkti gydymo taktiką [132]. Genetiniai veiksniai, lemiantys ligą gali būti klasifikuojami į patogeninius, galimai patogeninius ir nežinomos reikšmės. Pastarasis variantas nurodo tai, kad trūksta arba nėra įrodymų, patvirtinančių geno patogeniškumą [132, 133]. Šiuo metu daug diagnostinių genetinių tyrimų palečių sudaro genai, kurių sąsajos su kardiomiopatijų išsivystimu nėra visiškai aiškios. Dėl to gali kilti klaidingos diagnozės rizika [134]. Poligeninius variantus rasti sunku, nes jų poveikis ligai nėra tiesioginis. Trūksta duomenų bazių, kuriuose būtų renkama informacija apie sąsajas tarp nežinomos reikšmės geno variantų patogeniškumo ir ligos fenotipo pasireiškimo [135].

Šiuo metu genetinis ištyrimas atliekamas tiems pacientams, kuriems nustatomas DKMP fenotipas ir nėra antrinių, ligą sąlygojančių veiksnių. Tyrimo rezultatai gali padėti tolimesnės gydymo taktikos apsprendimui ar kitų šeimos narių atrankai. Veiksniai, didinantys genetinę ligos priežastį – šeiminė anamnezė, staigi širdinė mirtis jauname amžiuje. Kiti veiksniai – peripartinė kardiomiopatija, kardiomiopatija su aritmijomis, nepaaiškinama sinkopė ir kartu esanti raumenų liga [136]. Papildomos indikacijos atlikti genetinį ištyrimą dėl DKMP: nustatyti širdies laidumo sutrikimai, skilvelinės aritmijos, yra šeiminė staigios širdinės mirties anamnezė, skeleto raumenų sistemos pažeidimas, reikšmingi pokyčiai elektrokardiogramoje ar širdies echoskopijoje [137].

Nustatyta, kad dažniausiai mutacijos randamos genuose, kurie koduoja citoskeleto, sarkomerų ir branduolio apvalkalo baltymus [39]. Dauguma šių genų pokyčių paveldimi autosominiu dominantiniu būdu [138]. Svarbiausi, DKMP lemiantys genai, kurių ryšys su liga neabejotinas – *BAG3*, *DES*, *FLNC*, *LMNA*, *MYH7*, *PLN*, *RBM20*, *SCNSA*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TTN*, *DSP* (2.8.1 pav.).



2.8.1 pav. Genų vertinimo sistema, apibendrinanti paskelbtų klinikinių genetinių ir eksperimentinių laboratorinių tyrimų įrodymų balus

Genai yra sugrupuoti pagal klinikinio pagrįstumo klasifikaciją ir suskirstyti į neabejotinus, stiprius ir vidutinio stiprumo genus (A) bei ribotos, diskusinės ir nežinomos reikšmės genus (B). 12–18 balų – stiprūs su liga susiję įrodymai; 7–11 balų – vidutinio stiprumo su liga susiję įrodymai; 1–6 balai – riboti su liga susiję įrodymai [30].

Titinas (*TTN*) – didžiausias sarkomerinis baltymas, kurio randama miokarde. Tai dažniausias DKMP lemiantis genas, nustatomas 10–20 proc. ligos atvejų [139]. *TTN* geno variantai nustatomi 19–25 proc. šeiminės DKMP atvejų, 11–18 proc. idiopatinės DKMP atvejų. Citoskeleto baltymo genai randami apie 11 proc. DKMP atvejų. Lamin A/C (*LMNA*) genas yra dažniausiai susijęs su atrieventrikulinėmis blokadomis, intraskilveliniais laidumo sutrikimais, supraventrikulinėmis ir skilvelinėmis aritmijomis (nepriklausomai nuo KS sistolinės funkcijos). *LMNA* geno patogeninių variantų randama iki 8 proc. [140]. Pagal EKD IIa klasės rekomendacijas, esant nustatytiems šio geno patogeniniams variantams, pirminei staigios mirties prevencijai rekomenduojama kardioverterio–defibriliatoriaus implantacija (IKD) [30]. Vienas

iš labiausiai šiuo metu tyrinėjamų genų, lemiančių DKMP – *BAG3*. Tyrimų rezultatai rodo, kad DKMP sąlygota *BAG3* patogeninių variantų, dažniausiai susijusi su ankstyva ligos pradžia, greitu ligos progresavimu iki ŠN ir blogesnėmis prognozėmis [141]. Šie genai priklauso baltymams, kurie stabdo kitų baltymų agregaciją ląstelės streso metu (esant skersaruožio raumens ląstelių tempimui). Jie daugiausiai gaminami skeleto raumenų ląstelėse ir kardiomiocituose, o šių genų mutacijos susijusios su miofibriline miopatija. Nustatyta, kad *BAG3* svarbus filamino produkcijai, moduliuoja miocito kontrakciją ir nustatomas iki 2,3–3,6 proc. DKMP atvejų [141]. Svarbiausių genų, susijusių su DKMP išsivystymu santrauka pateikta 2.8.1 lentelėje.

Jei nenustatomas žinomas, su DKMP susijęs patogeninis geno variantas, tai dar nerodo, kad DKMP nėra genetinės kilmės [142]. Genetinio tyrimo palėtėse yra nemažai genų, kurių reikšmė DKMP išsivystyme nėra pilnai aiški. Sąsajų tarp nežinomos reikšmės genų variantų ir ligos fenotipo nustatymas svarbus ne tik širdies–kraujagyslių ligų tyrimams, bet ir pacientams bei jų šeimos nariams [143]. Tačiau šiuo metu trūksta klinikinių tyrimų, kuriuose būtų analizuojamos šios sąsajos.

2.8.1 lentelė. Svarbiausių, DKMP lemiančių genų apibūdinimas

Genas	Baltymas	Geno pokyčių sąsajos su klinika
<i>BAG3</i>	BAG šaperonas 3	Reikalingas filamino gamyboje ir miocito kontrakcijoje. Dažnai sunkios eigos DKMP, aritmijos, ligos manifestavimas apie 40 m.
<i>DES</i>	Desminas	Prieširdžių ir skilvelių aritmijos, aritmogeninė DS kardiomiopatija.
<i>FLNC</i>	Filaminas C	Prieširdžių ir skilvelių aritmijos, staigi širdinė mirtis.
<i>LMNA</i>	Lamino A/C genas	Laidumo sistemos sutrikimai, skilvelinės aritmijos, staigi širdinė mirtis.
<i>MYH7</i>	Miozino lengvoji grandinė 7	Miofibrilių kontrakcijos sutrikimas.
<i>PLN</i>	Fosfolambanas	Kalcio kanalų reguliatorius. Prieširdžių ir skilvelių aritmijos, staigi širdinė mirtis.
<i>RBM20</i>	RNR surišantis baltymas	KS nekompaktinė kardiomiopatija, prieširdžių ir skilvelių aritmijos, staigi širdinė mirtis.
<i>SCNSA</i>	Įtampos reguliuojamas Na kanalas	DKMP, susijusi su prieširdžių ir skilvelių aritmijomis, fenotipo pokyčiai, susiję su Na kanalų blokada.
<i>TNNC1</i>	Troponinas C	Sąsajos su DKMP išsivystymu.
<i>TNNT2</i>	Troponinas T2	Sąsajos su DKMP išsivystymu.
<i>TTN</i>	Titinas	Sąsajos su DKMP išsivystymu, prieširdžių virpėjimas, skilvelinės aritmijos.
<i>DSP</i>	Desmoplakinas	Aritmogeninė kardiomiopatija, skilvelinės aritmijos, staigi širdinė mirtis, pasikartojantis miokarditas.

Na – natriis; DKMP – dilatacinė kardiomiopatija; DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis; RNR – ribonukleino rūgštis; m. – metai.

2.9. Kiti tyrimai dilatacinės kardiomiopatijos diagnostikoje

Nėra specifinių požymių EKG, kurie padėtų diagnozuoti DKMP, tačiau tam tikri pakitimai leidžia įtarti galimą patologiją. DKMP būdinga atrioventrikulinė blokada, maža P dantelio amplitudė, žemas QRS voltažas, dešinės Hiso pluošto kojų blokada, labai maža QRS amplitudė [4].

Endomiokardo biopsija indikuotina įtariant ūmią uždegiminę kardiomiopatiją, esant šiems veiksniams: neseniai pasireiškęs ir nepaaiškinamas ŠN, susijęs su sunkia KS disfunkcija ir KS dilatacija, esant atsparumui optimaliam medikamentiniam gydymui; naujai atsiradusios, gyvybei pavojingos skilvelinės aritmijos; sunki, nepaaiškinama KS disfunkcija, išliekanti mažiausiai 3 mėnesius nepaisant optimalaus medikamentinio gydymo. EKD ekspertų susitarimu, endomiokardo biopsija turėtų būti atliekama visiems pacientams, kuriems įtariama uždegiminė kardiomiopatija. Tai padeda nustatyti etiologinį veiksnių ir pasirinkti tinkamą gydymo būdą [144]. Tačiau dauguma gydymo centrų dėl didelės komplikacijų rizikos endomiokardo biopsijos rutiniškai neatlieka.

Branduolinė medicina ir pozitronų emisijos tomografija – kompiuterinė tomografija dažnai padeda nustatyti širdies pažeidimą dėl sisteminių ligų – amiloidozės ir sarkoidozės [145].

Krūvio mėginiai dažniausiai atliekami pacientų fiziniui pajėgumui įvertinti ir nustatyti ŠN funkcinę klasę, dinamikoje vertinti ligos klinikinę eigą ir atsaką į gydymą [146].

Vainikinių arterijų angiografija kaip diagnostinis tyrimo metodas atliekamas siekiant diferencijuoti išeminės ir neišeminės kilmės DKMP [147].

Holterio stebėsena padeda nustatyti skilvelines aritmijas bei diferencinėje kardiomiopatijų diagnostikoje [32].

2.10. Nemedikamentinės gydymo priemonės

Nemedikamentinis gydymas turėtų apimti gyvenimo būdo pokyčius (druskos ribojimas, alkoholio atsisakymas, teisingas medikamentų vartojimas, kūno svorio mažinimas siekiant tikslinio kūno masės indekso, vakcinacija), sisteminių veiksnių korekciją (arterinės hipertenzijos, skydliaukės disfunkcijos, diabeto gydymas ir kt.), medikamentų, galinčių paūminti ŠN nutraukimą (nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, kalcio kanalų blokatoriai ir kt.), ŠN sergančių pacientų mokymą. Stabilūs, ŠN sergantys pacientai (NYHA I–III klasė) turėtų užsiimti reguliaria fizine veikla (vaikščiojimas, važiavimas dviračiu, plaukimas), kurios intensyvumas mažinamas atsiradus dusuliui. ŠN reabilitacijos programa turėtų būti apsvaistytą ir sergant sunkesnėmis ligomis [148].

2.11. Medikamentinis gydymas

Naujausios EKD rekomendacijos, išskiria 5 svarbiausias medikamentų grupes ŠN gydyme. Simptominiais II–IV NYHA funkcinės klasės ŠN su sumažėjusia KS IF sergantiems pacientams, siekiant sumažinti hospitalizacijų dėl ŠN ir mirčių riziką, turėtų būti rekomenduojami – angiotenzino receptorių blokatoriai arba angiotenzino receptoriaus neprilizino inhibitorius (sakubitrilis/valsartanas), beta adrenoreceptorių blokatoriai, mineralokortikoidų receptorių antagonistai, *natrio ir gliukozės antrojo vienakrypčio nešėjo 2* (angl. *SGLT-2*) *inhibitoriai* (empagliflozinas ar dapagliflozinas), kilpiniai diuretikai – skysčių susilaikymui mažinti [148].

2.12. Intervencinis ir chirurginis gydymas

Pirminei prevencijai IKD rekomenduojamas NDKMP sergantiems pacientams, esant simptominiam ŠN ir KS IF ≤ 35 proc., nepaisant optimalaus medikamentinio gydymo > 3 mėn. (IIa klasės indikacija) [149]. Moksliniai tyrimai rodo, kad IKD nesumažina DKMP sergančių pacientų mirštamumo, tačiau kaip ir tikėtasi, sumažėjo staigios širdinės mirties rizika. Nepaisant to, IKD gali reikšmingai sumažinti mirštamumą dėl visų ligų tam tikroms pacientų grupėms, ypač jauniems pacientams, sergantiems paveldima DKMP [150]. V GK yra susijęs su padidėjusia aritmijų rizika. Naujausiose EKD gairėse nurodoma, kad MRT metu nustatytas V GK yra rizikos veiksnys kardioverterio–defibriliatoriaus implantavimui ir pirminei prevencijai pacientams, sergantiems DKMP bei esant nustatytoms genų, susijusių su padidėjusia aritmijų rizika, mutacijoms [151]. Indikaciją IKD implantacijai turi pacientai, kuriems yra nustatytos *LMNA*, *PLN*, *FLNC* ir *RBM* 20 genų mutacijos, jų KS IF ≤ 50 proc. ir yra kitų papildomų rizikos veiksnių [149]. Antrinei prevencijai IKD rekomenduojamas tiems pacientams, kurie atsigavo po skilvelinės aritmijos, sukėlusios nestabilią hemodinamiką, esant > 1 metų tikėtinai gyvenimo trukmei, siekiant sumažinti staigios mirties riziką ir mirštamumą [152].

Širdies resinchronizacinis gydymas (ŠRG) naudojamas pacientams, esant KS sistolinei disfunkcijai ir asinchroniškai abiejų skilvelių veiklai. ŠRG indikuotinas pacientams, sergantiems ŠN, esant KS IF ≤ 35 proc., tikėtinai gyvenimo trukmei > 1 metai, sinusiniam ritmui su prailgėjusia QRS trukme (≥ 130 ms) ir kairės hiso kojytės blokada, nepriklausomai nuo ligos simptomų sunkumo. ŠRG nauda pacientams, turintiems dešinės hiso kojytės blokadą – neaiški [153].

KS pavaduojančių prietaisų implantavimas rekomenduojamas pacientams, kuriems > 2 mėn. išlieka ryškūs simptomai, nepaisant geriausio galimo gydymo, ir yra daugiau kaip vienas iš nurodytų veiksnių: KS IF < 25 proc. ir,

jei matuotas $\max \text{VO}_2 < 12 \text{ ml/kg/min}$; ≥ 3 hospitalizacijos dėl ŠN per paskutinius 12 mėn.; priklausomybė nuo i/v inotropinių vaistų; progresuojantis organų taikinių funkcijos sutrikimas dėl sumažėjusios perfuzijos. Šis gydymas turėtų būti svarstomas esant ŠN su sumažėjusia KS IF, nepaisant gydymo medikamentais ir širdies prietaisais, ir nesant kontraindikacijų širdies transplantacijai, siekiant sumažinti simptomus, hospitalizacijų dėl ŠN dažnį ir priešlaikinę mirties riziką [154].

DKMP yra viena pagrindinių indikacijų širdies transplantacijai jauname amžiuje [155]. Pacientams, kuriems nustatytas galutinės stadijos ŠN, vargina išreikšti simptomai, numatoma bloga prognozė ir nėra kitų gydymo metodų bei pacientas yra motyvuotas – galima svarstyti širdies transplantaciją. Indikacijos širdies transplantacijai – kardiogeninis šokas (reikalinga nuolatinė intraveninių inotropinių vaistų infuzija, skilvelius pavaiduojantys prietaisai); užsitęsęs IV NYHA funkcinės klasės ŠN, atsparus geriausiam galimam medikamentiniam gydymui; grįžtama nestabili miokardo išemija sergantiems išemine širdies liga (kuri negali būti koreguota perkutanine ar chirurgine revaskulizacija); pasikartojančios gyvybei pavojingos aritmijos, nepaisant medikamentinio ar intervencinio gydymo [156].

Vožtuvų pažaida gali sąlygoti DKMP ir ŠN, tačiau antrinis vožtuvų nesandarumas gali būti ir DKMP pasekmė. Didėjant širdies ertmėms, plečiasi atrioventrikuliniai žiedai, keičiasi skilvelių geometrija, kas skatina išsivystyti vožtuvų nesandarumą. Antrinis dviburio vožtuvo nesandarumas – vienas dažniausių vožtuvų pažeidimų [157]. Kombinuota operacija dėl didelio laipsnio antrinio šio vožtuvo nesandarumo ir aortos-vainikinių arterijų jungčių suformavimo turėtų būti svarstoma simptominiams pacientams, kuriems planuojama revaskulizacija. Perkateterinė dviburio vožtuvo plastika „kraštas į kraštą“ turėtų būti rekomenduojama pacientams, kai neplanuojamas chirurginis gydymas siekiant sumažinti hospitalizacijų skaičių [158]. Esant didelio laipsnio aortos vožtuvo stenozei ir dekomensacijos fazėje išsivysčius DKMP, gydymo taktika turėtų būti apsvaistyta (perkateterinis aortos vožtuvo implantavimas, angl. *TAVI* ar operacinis) „širdies komandos“ konsiliume įvertinus individualaus paciento veiksnus (amžių, chirurginę riziką) [159].

2.13. Prognoziniai dilatacinės kardiomiopatijos rodikliai

Pacientų funkcinė būklė, instrumentiniai ir laboratoriniai testai svarbūs tiek kasdieninėje praktikoje, tiek stebint pacientus ir gydymo efektyvumą dinamikoje. Šis stebėjimas svarbus laiku nukreipiant į specializuotus ŠN gydymo centrus.

Prognoziniai ŠN veiksniai turėtų būti įvertinti anksti [160, 161]. Planuojant gydymą ir akcentuojant gydymo režimo laikymąsi, ligos prognozę svarbu

aptarti ir su pacientais [162]. Kairiosios ir dešinėsios širdies dalių miokardo mechanikos ir morfometrijos analizė sergantiems NDKMP svarbi vertinant visos širdies funkciją, nes didelės rizikos ŠN progresavimas susijęs su abiejų skilvelių ir prieširdžių remodeliacija [3]. Yra nemažai studijų, kurios analizuavo nepriklausomus prognozinis ŠN sunkumo ir ligos išiečių veiksnis [163, 164]. Jie apima KS IF, NYHA funkcinę klasę, vyresnį amžių, vyrišką lytį, mažą fizinį pajėgumą, žemą sistolinį kraujo spaudimą, mažą hemoglobino koncentraciją ir kt. [163, 165]. Yra sukurta keletas ŠN predikcinių modelių (*Sietlo širdies nepakankamumo modelis*) [164, 166]. Tačiau šie modeliai nėra tikslūs, nes įtraukia pacientus su skirtinga DKMP etiologija.

Vaizdiniai tyrimai, tarp jų echokardiografija kartu su MRT, padeda ne tik DKMP diagnostikoje, bet ir suteikia informacijos apie ligos eigą. Daugybė echokardiografinių parametrų (pvz. kairiojo prieširdžio padidėjimas, DS išsiplėtimas, DS disfunkcija) yra susiję su padidėjusia mirties ar pakartotinio stacionarizavimo rizika. KS remodeliacija ir KS funkcijos pablogėjimas nurodo pažengusią ligą ir galimas blogas jos išiečių [31, 149, 167], jų vertinimas klinikinėje praktikoje užima svarbiausią prognozinę reikšmę [168]. Pacientų, sergančių ŠN skirstymas pagal rizikos grupes dažniausiai paremtas KS IF, kuri vertinama pagal volumetrijos metodiką, apskaičiuojant diastolinį ir sistolinį KS tūrius [28]. Iki šiol daugiausiai tyrimų atlikta vertinant KS IF, kurios sumažėjimas susijęs su padidėjusiu mirštamumu ir pakartotinių stacionarizavimų dažniu [148–150, 169]. Tačiau yra keletas šio rodiklio apribojimų. KS IF įtakos turi KS formos sąlygoti geometrijos ypatumai [170]. Dėl retrogradinės tėkmės į kairįjį prieširdį ir KS sistolės ir diastolės metu, KS IF gali būti pervertinta pacientams, esant reikšmingam dviburio ir aortos vožtuvų nesandarumui [171]. Vis daugiau tyrimų nurodo, kad KS BIĮ yra stipresnis prognozinis rodiklis nei KS IF [172]. Šis miokardo mechanikos parametras taip pat turėtų būti įtrauktas į kasdieninę praktiką, nes yra tikslesnis KS sistolinės funkcijos vertinime. KS BIĮ kiekybiškai nurodo aktyvią miokardo deformaciją ir netiesiogiai atspindi struktūrinius miokardo pokyčius, apimančius ir fibrozę [170]. MRT neinvaziniu būdu suteikia žinių apie audinių charakteristiką. Įrodyta, kad miokardo fibrozė gerai koreliuoja su pacientų klinikinėmis baigtimis, tarpiskilvelinės pertvaros ir laisvosios sienelės fibrozė susijusi su gyvybei pavojingomis aritmijomis. Miokardo mechanikos vertinimas taškelių žymėjimo metodika padeda pagerinti DKMP sergančių pacientų rizikos nustatymą [97, 151, 173]. Daugelyje tyrimų įrodyta KS BIĮ prognozinė reikšmė ligos išiečių vertinime [174] tiriant sąsajas su miokardo fibroze [170]. Nustatyta, kad išsaugota KS BIĮ, įvertinta širdies MRT, nurodo gerą ligos prognozę pacientams, turintiems KS IF < 35 proc. ir miokardo fibrozę [175]. Nustatyta, kad KS BIĮ yra nepriklausomas ir tikslesnis prognozinis mirštamumo dėl visų priežasčių rodiklis, lyginant su KS IF [176].

DS disfunkcija, nepriklausomai nuo KS funkcijos, taip pat užima svarbų vaidmenį prognozuojant ŠN eigą. Nėra pilnai aišku, kurie veiksniai labiausiai blogina DS funkciją esant ŠN [12]. 30–40 proc. pacientų, sergančių DKMP, tas pats miopatinis procesas pažeidžia abu skilvelius [177]. Dėl sistolinės skilvelių tarpusavio priklausomybės, sutrikusi sistolinė tarpskilvelinė pertvaros funkcija gali sąlygoti reikšmingą DS sistolinio tūrio sumažėjimą [177]. DS funkcijos sumažėjimas DKMP metu yra nustatomas dažnai ir turi neabejotiną prognozinę reikšmę tiek ligos nustatymo, tiek ilgalaikio stebėjimo metu [178]. Įrodyta, kad DS laisvosios sienelės išilginė įtampa gerai koreliuoja su NYHA funkcinė klase ir 6 minučių ėjimo testu [179]. Tiriant DKMP sergančius pacientus nustatyta, kad DS sistolinės funkcijos sumažėjimas yra nepriklausomas prognozinis mirštamumo dėl širdies ligų veiksnys, ypač esant DS išstūmio frakcijai < 25 proc. [177]. Nors DS globali išilginė įtampa ir DS laisvosios sienelės išilginė įtampa koreliuoja su ligos baigtimis, nurodoma, kad laisvosios sienelės išilginė įtampa esant ŠN yra stipresnis prognozinis rodiklis [180]. Žinojimas, kurie miokardo mechanikos rodikliai gali būti susiję su prognoziniais ŠN veiksniais, gali padėti nuspėti skilvelių funkcijos atsistatymą ir ligos išeitis naudojant neinvazinius tyrimo metodus.

Biožymenys taip pat gali turėti reikšmingos prognozinės vertės ŠN diagnostikoje [181]. Nors jų yra nemažai, vienas dažniausiai tiriamų ir vertinamų praktikoje – BNP rodiklis [182]. Cho et al. nustatė, kad BNP ir KS dydis yra nepriklausomi predikciniai KS funkcijos atsistatymo veiksniai [181]. Mirštamumo riziką sergant ŠN didina ir vyresnis pacientų amžius bei prieširdžių virpėjimas (PV) [183–186]. PV gali būti ŠN priežastis arba pasekmė ir yra susijęs su kairiojo prieširdžio miokardo mechanikos pokyčiais [184]. Įrodyta, kad sumažėjusi kairiojo prieširdžio funkcija yra susijusi su didesne mirštamumo rizika dėl širdies ir kraujagyslių ligų, dažnesniais stacionarizavimais dėl ŠN paūmėjimo, skilvelinėmis aritmijomis [187]. Nustatyta, kad kairiojo prieširdžio sistolinė funkcija gerai koreliuoja su NDKMP eiga, todėl rekomenduojama, kad šis rodiklis būtų rutiniškai vertinamas tiriant šiuos pacientus [188].

Ilgai buvo vertinta izoliuotai vieno vožtuvo nesandarumo prognozinė vertė ligos išeitims numatyti. Tačiau atlikti tyrimai parodė, kad vienos širdies pusės vožtuvo pažeida neatspindi globalių hemodinamikos pokyčių [189]. Bartko et al. pristatė pirmą studiją, kurioje nustatyta, kad suminis dviburio ir triburio vožtuvų nesandarumo tūris (globalus regurgitacijos tūris, (GRT)) yra geresnis prognozinis ŠN išiečių rodiklis nei izoliuotas vožtuvo įvertinimas. Nustatyta, kad ŠN progresavimas susijęs su vožtuvų pažeida, esant suminiam šių vožtuvų nesandarumo tūriui > 50 ml [190].

Nors su DKMP eiga ir ligos prognoze susiję daugelis klinikinių rizikos veiksnių, pagrindinis pirminis rizikos veiksnys yra pacientų genetika [191].

Tuo remiantis, gairėse nurodoma, kad DKMP sergančių pacientų rizikos vertinime pirmiausiai reiktėtų įtraukti genetikos ištyrimą [192]. Vienoje didelės apimties studijoje nustatyta, kad ligos atvejai, su nustatytais patogeniniais ar galimai patogeniniais variantais buvo susiję su blogesnėmis ligomis išeitimis [193]. Dažniausiai nustatoma *TTN* geno mutacija. Kai kuriose studijose nurodoma, kad šio geno įtaka blogoms ligos baigtims nėra dažna, tačiau kitose studijose nustatyta, kad esant šio geno mutacijoms yra didesnė aritmijų rizika ir blogesnė ligos prognozė [194]. *LMNA* geno variantai susiję su 5 proc. DKMP atvejų [195], jiems būdingi skilveliniai ritmo sutrikimai [196]. Yra ir daugiau genų, susijusių su DKMP išsivystymu ir ligos prognoze, tačiau daug klausimų kelia ir nežinomos reikšmės genų variantai, kurie gali turėti įtakos fenotipo pokyčiams, tačiau jų reikšmė ligos prognozėje dar nėra įrodyta [197].

3. DARBO METODIKA

3.1. Tiriamųjų kontingentas

Į tyrimą įtraukti 125 pacientai, iš kurių 25 pacientai sudarė kontrolinę grupę ir 110 pacientų – NDKMP grupę. Visi tiriamieji buvo tirti ir (ar) gydyti 2020–2024 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno Klinikų Kardiologijos klinikos stacionaro bei ambulatorijos skyriuose. Tyrimui vykdyti gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. BE 2–118/2021). Visi pacientai, supažinę su tyrimu, pasirašė informuoto asmens sutikimą.

Įtraukimo kriterijai:

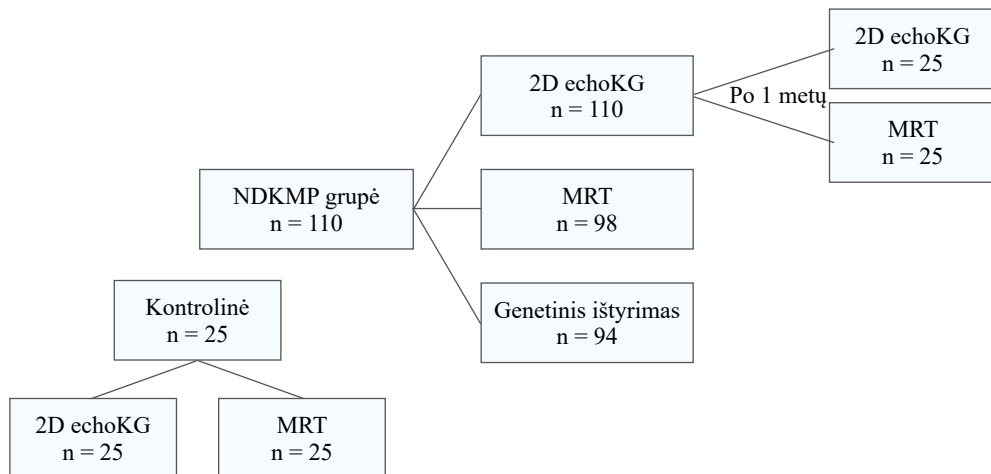
- pirminio ištyrimo metu nustatytas DKMP fenotipas (kriterijai pagal Pasaulio sveikatos organizacijos ir paskutinį EKD sutarimą [198]);
- paneigta išeminė širdies liga. Visiems pacientams atlikta invazinė vainikinių arterijų angiografija arba vainikinių arterijų daugiasluoksnė kompiuterinė tomografija. Išeminė širdies liga apibrėžta kaip – anamnezėje buvęs miokardo infarktas, revaskulizacija, vainikinių arterijų susiaurėjimas > 50 proc.;
- > 18 metų.

Neįtraukimo kriterijai:

- pirminė vožtuvinė širdies liga;
- negydyta/gydymui rezistencinė arterinė hipertenzija/vartojami > 2 antihipertenziniai vaistai;
- lėtinės inkstų liga (> 3 stadija);
- nustatyta uždegiminė širdies liga;
- anamnezėje buvusi plaučių embolija;
- nustatyta peripartinė kardiomiopatija;
- implantuoti širdies prietaisai;
- ŠN sąlygotas užsitęsios tachikardijos;
- įtariama toksinė pažaida (alkoholis, vaistai);
- bloga echokardiografinių vaizdų kokybė.

Į tyrimą buvo įtraukta kontrolinė grupė, ją sudarė atsitiktiniu būdu atrinkti ir klinikinių širdies ligų požymių neturintys 25 asmenys. Šiems pacientams buvo atlikti širdies 2D echokardiografijos ir magnetinio rezonanso tyrimai. Sveikų asmenų grupėje nenustatyta struktūrinė širdies pažaida, jie atitiko tiriamųjų pacientų amžių ir lytį. Kontrolinės grupės echokardiografiniai ir širdies MRT duomenys palyginti su tiriamąja grupe.

Pirminio ištyrimo metu, 2D echokardiografija atlikta visai tiriamųjų grupei, po 1 metų – 100 pacientų (10 pacientų mirė). MRT pirmojo etapo metu atliktas 98 pacientams, po 1 metų – 42 (likusiai daliai MRT nepavyko dėl implantuotų širdies prietaisų arba tyrimo atsisakė). Genetikos tyrime dalyvavo 94 pacientai (16 pacientų tyrimo atsisakė/neatvyko) (3.1.1 pav.).



3.1.1 pav. Tiriamųjų kontingento sudėtis ir jiems atlikti tyrimai

NDKMP – neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija; 2D – dvimatė; echoKG – echokardiografija; MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; n – tiriamųjų skaičius.

3.2. Bendrieji tyrimo metodai

Tyrimą sudarė 2 etapai:

1. Pirmojo etapo metu, pacientai tirti pirmą kartą nustačius NDKMP (pacientai be optimalaus medikamentinio ŠN gydymo anamnezėje, pirmą kartą dėl ŠN patekę į stacionarą arba į polikliniką). Šio etapo metu vertinta:
 - anamnezė (amžius, kai pasireiškė pirmieji simptomai, nusiskundimai, simptomų trukmė, šeiminė anamnezė, širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai);
 - objektyvi būklė (sistolinis ir diastolinis arterinis kraujo spaudimai, širdies susitraukimų dažnis, ūgis ir svoris, kūno masės indeksas, kūno paviršiaus plotas);
 - laboratoriniai tyrimai (bendras kraujo tyrimas, kreatinino klirensas, troponinas I, C-reaktyvusis baltymas, didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas, BNP, ST2 ir kt.);
 - elektrokardiograma (QRS komplekso trukmė, ritmo/laidumo sutrikimai ir kt.);

- holterio monitoravimas (ritmo/laidumo sutrikimai);
 - NYHA klasė;
 - 6 minučių ėjimo testas (6 MĖT);
 - echokardiografijos ir širdies magnetinio rezonanso tyrimų parametrai;
 - pacientai nukreipti genetiko konsultacijai.
2. Antrojo etapo metu, pacientai tirti po 1 metų, vertintos pirminės anks-tyvosios išeitys: širdies transplantacija, širdinės mirtys ir pakartotinis stacionarizavimas dėl ŠN paūmėjimo. 1-erių metų sekimo laikotarpiu, po diagnozės nustatymo, visiems pacientams buvo skirtas optimalus ŠN gydymas. Informacija apie pirmines ankstyvasias išeitis surinkta iš medicininės dokumentacijos ar pacientų pakartotinio vizito metu. ŠN paūmėjimas apibrėžtas remiantis Amerikos kardiologų kolegijos rekomendacijomis (dėl ŠN paūmėjimo stacionarizuoti pacientai, kuriems reikalingas intraveninis ŠN gydymas [199]). Šio etapo metu vertinta:
- objektyvi būklė (sistolinis ir diastolinis arterinis kraujo spaudimai, širdies susitraukimų dažnis, kūno masės indeksas);
 - laboratoriniai tyrimai (bendras kraujo tyrimas, troponinas I, C-reaktyvusis baltymas, didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas, BNP ir kt.);
 - elektrokardiograma;
 - NYHA klasė;
 - 6 minučių ėjimo testas (6 MĖT);
 - echokardiografijos ir širdies magnetinio rezonanso tyrimų parametrai dinamikoje.

Visi minėti duomenys rinkti kontakto su pacientu metu arba iš medicininės dokumentacijos. Miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrai vertinti širdies 2D echokardiografijos ir MRT metu.

Kraujo mėginys genetikos ištyrimui paimtas konsultacijos metu pas genetiką.

ST2 biožymuo tirtas LSMUL KK Laboratorinės medicinos klinikos laboratorijoje. Paimti kraujo mėginiai buvo centrifuguojami ir laikomi – 80 °C šaldiklyje. Po to, jų analizė atlikta taikant ELISA (angl. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) metodą. ST2 biožymuo tirtas tik ligos nustatymo metu.

Kūno paviršiaus plotas apskaičiuotas pagal Du Bois formulę [200]. Kūno masės indeksas apskaičiuotas padalinus svorį (kg) iš ūgio (m) kvadrato.

3.3. Dvimatė echokardiografija

3.3.1. Tyrimo atlikimo technika

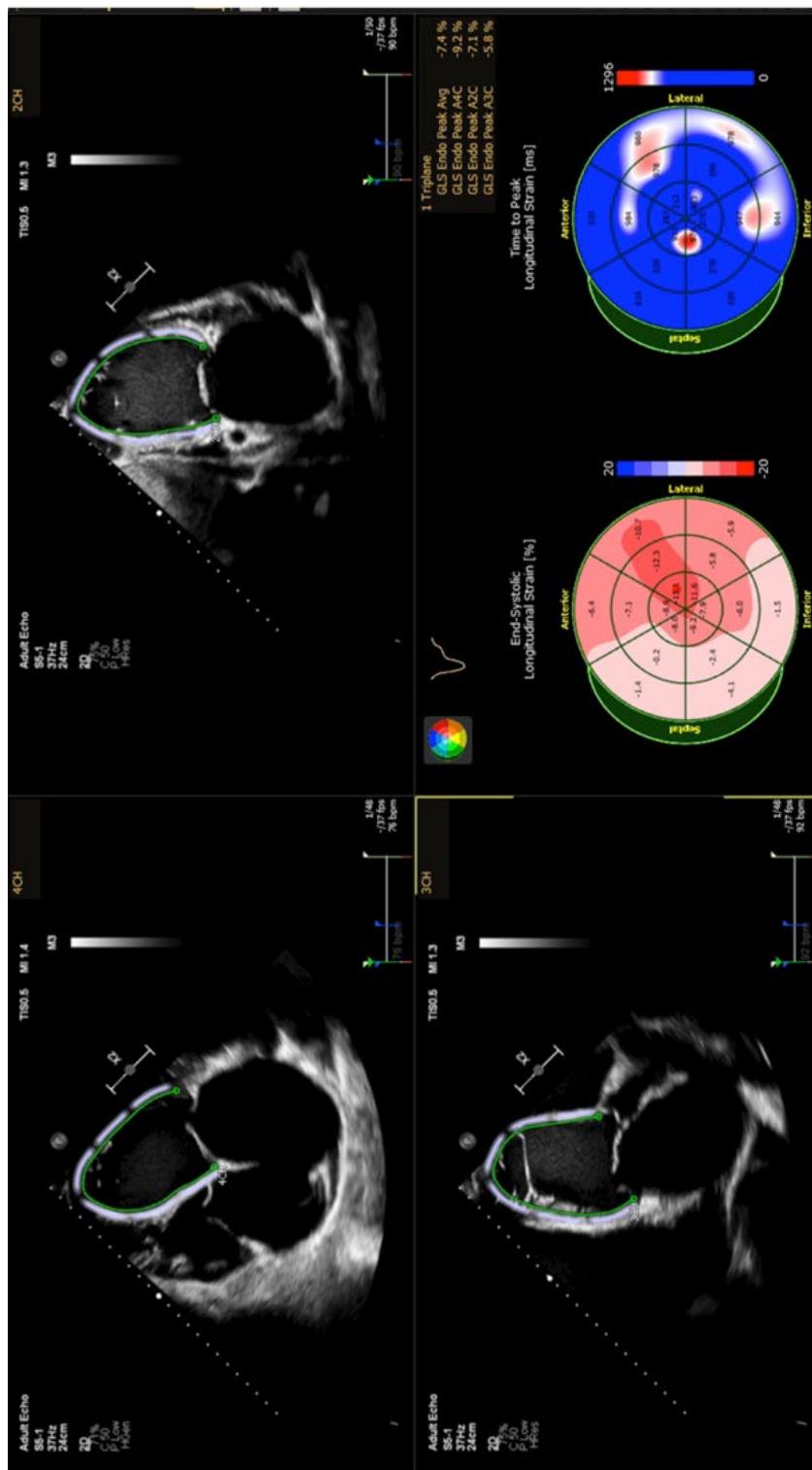
2D transtorakalinė echokardiografija atlikta naudojant EPIQ 7 (*Phillips Ultrasound Inc.*, Vašingtonas, Jungtinės Amerikos Valstijos) ultragarso aparatą. Kiekvienas echokardiografijos vaizdas vertintas bent 3 širdies ciklų metu, po to apskaičiuotas matavimų vidurkis. Echokardiografinių vaizdų analizei naudota programa *TomTec (TOMTEC Imaging Systems, Unterschleisheimas, Vokietija)*. Standartinių echokardiografijos parametrų matavimai atlikti remiantis 2015 m. Amerikos echokardiografijos draugijos ir Europos širdies vaizdinių tyrimų draugijos rekomendacijomis [87, 201]. Visiems pacientams tyrimą atliko tas pats tyrėjas.

3.3.2. Kairiojo skilvelio analizė

KS galinis sistolinis ir galinis diastolinis dydžiai vertinti priekrūtinkaulinės padėties ilgosios KS ašies vaizduose. KS tūrių matavimai atlikti iš viršūninių 4 ir 2 ertmių vaizdų. Tūriai vertinti diskų sumavimo metodu. KS IF apskaičiuota pagal formulę: $(\text{galinis diastolinis tūris} - \text{galinis sistolinis tūris}) / \text{galinis diastolinis tūris}$.

KS ilgoji ašis diastolėje ir sistolėje matuota keturių širdies ertmių viršūniniuose vaizduose nuo skilvelių viršūnės endokardo iki dviburio vožtuvo žiedo plokštumos. KS trumpoji ašis sistolėje ir diastolėje vertinta statmenai KS išilginei ašiai nuo tarpiskilvelinės pertvaros endokardo iki užpakalinės KS sienelės endokardo. Sferiškumo indeksas nustatytas apskaičiavus KS trumposios ir ilgosios ašies sistolinių ir diastolinių dydžių santykį.

KS išilginė įtampa vertinta analizuojant 4, 2 ir 3 ertmių vaizdus iš viršūninės pozicijos. Išsaugotuose vaizduose, analizė atlikta rankiniu būdu, apibrėžiant KS endokardą. Po to, *TomTec* programos analizės pagalba, miokardas pažymėtas iki epikardo. Esant tiksliam automatiniam sužymėjimui, patvirtintas taškelių žymėjimas. Įvertinus visų KS sienelių išilgines įtampas, programa automatiškai pateikė bendrąją išilginę įtampą „buliaus akies“ (angl. *bull's eye*) vaizde, kuriame matyti atskirų sienelių segmentų išilginės įtampos rodikliai (3.3.2.1 pav.). Apsukinės ir radialinės įtampų vertinimui, KS analizuotas skirtingų lygių projekcijose – bazinės, vidurinės ir viršūninės dalies trumposios ašies vaizduose.



3.3.2.1 pav. Kairiojo skilvelio 2D taškelių žymėjimo analizė rodo sumažėjusių bendrą išilginę kairiojo skilvelio įtampą, įvertintą iš viršūnės pozicijos 4, 3 ir 2 ermių vaizdų

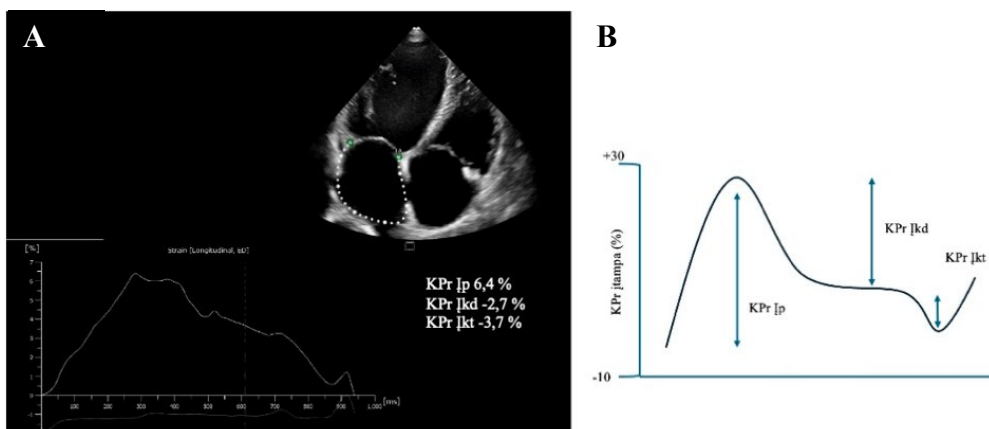
3.3.3. Kairiojo prieširdžio analizė

Kairiojo prieširdžio diametras vertintas priekrūtinkaulinės padėties ilgosios KS ašies vaizduose sistolės pabaigoje, o plotas ir tūris matuoti viršūninės daviklio padėties 4 ir 2 ertmių vaizduose.

Kairiojo prieširdžio įtampa analizuota viršūninės pozicijos 4 ertmių vaizde, *TomTec* programos pagalba (3.3.3.1 pav.) sužymėti endokardo kontūrai, esant žymėjimo netikslimui, koreguoti rankiniu būdu. Kairiojo prieširdžio funkcija vertinta pagal 3 fazes:

- rezervuarinę (prisipildymo, išilginę įtampa) (teigiama vertė);
- konduitinę (pasyvaus ištuštėjimo) (neigiama vertė);
- kontraktilinę (aktyvaus ištuštėjimo) (neigiama vertė).

Šių fazių vertės apskaičiuotos kaip dviejų kairiojo prieširdžio įtampos kreivės taškų skirtumas [87].

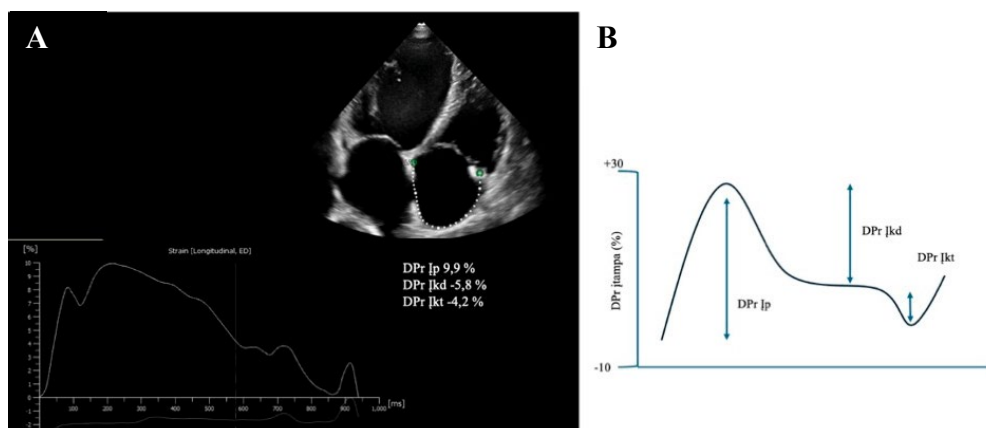


3.3.3.1 pav. Kairiojo prieširdžio 2D taškių įtampų žymėjimo analizė

A pav. pavaizduotos sumažėjusios visų fazių vertės, įvertintos viršūninės pozicijos 4 kamerų vaizde; B pav. grafinis įtampų vertinimo vaizdavimas. KPr – kairysis prieširdis; Ip – prisipildymo įtampa; Ikd – konduito fazės įtampa; Ikt – kontraktilinės fazės įtampa; proc. – procentai.

3.3.4. Dešiniojo prieširdžio analizė

Dešiniojo prieširdžio plotas ir tūris matuoti viršūninės pozicijos 4 ertmių vaizduose, sistolės pabaigoje. Endokardas rankiniu būdu sužymėtas 4 ertmių vaizde, dešiniojo prieširdžio funkciją (rezervuarinę, konduitinę, kontraktilinę) vertinant pagal analogiškas fazes kaip ir kairiojo prieširdžio atveju (3.3.4.1 pav.) [87].



3.3.4.1 pav. Dešiniojo prieširdžio 2D taškelių įtampų žymėjimo analizė

A pav. Pavaizduotos sumažėjusios visų fazių vertės, įvertintos viršūninės pozicijos 4 kamerų vaizde. B pav. Grafinis įtampų vertinimo vaizdavimas

DPr – dešinysis prieširdis; Ip – prisipildymo įtampa; Ikd – konduito fazės įtampa; Ikt – kontraktinės fazės įtampa; proc. – procentai.

3.3.5. Dešiniojo skilvelio analizė

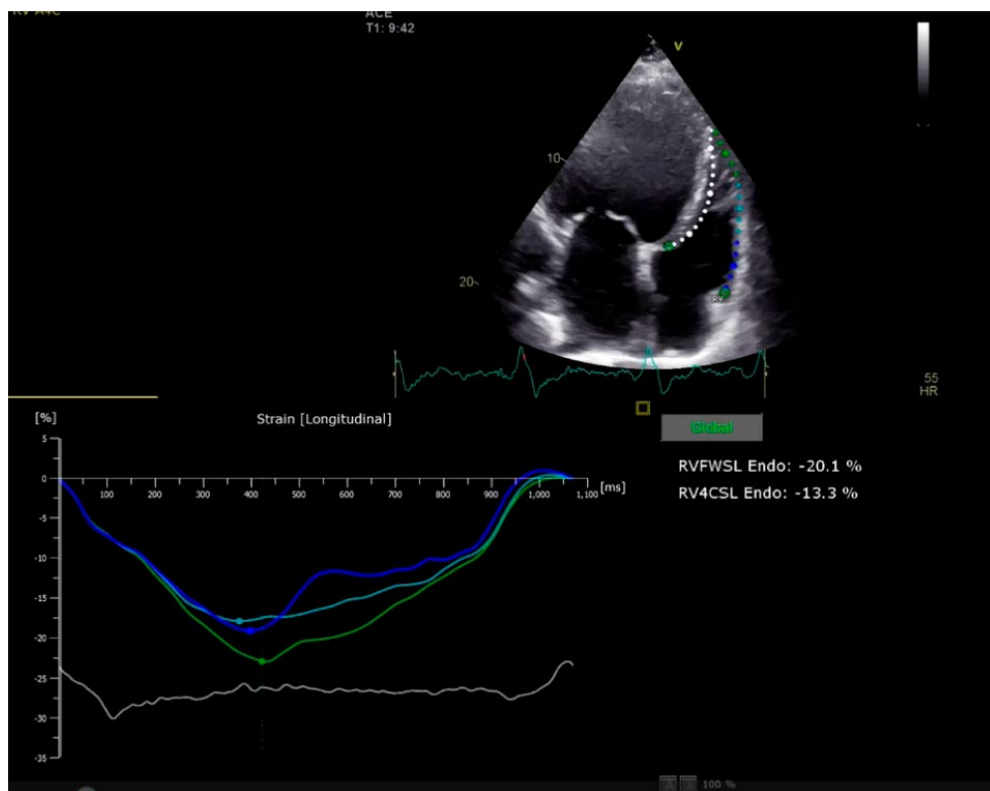
DS ilgoji ašis diastolėje ir sistolėje matuota keturių širdies ertmių viršūniuose vaizduose nuo skilvelių viršūnės endokardo iki triburio vožtuvo žiedo plokštumos. DS trumpoji ašis sistolėje ir diastolėje vertinta statmenai DS išilginei ašiai nuo tarpkilvelinės pertvaros endokardo iki šoninės DS sienelės endokardo. Sferiškumo indeksas nustatytas apskaičiavus DS trumposios ir ilgosios ašies sistolinių ir diastolinių dydžių santykį.

DS frakcinis ploto pokytis (angl. *fractional area change*), įvertintas pagal formulę: $FPP = (DS \text{ galinis diastolinis plotas} - DS \text{ galinis sistolinis plotas}) / DS \text{ galinis diastolinis plotas}$.

DS ilgosios ašies funkcijos rodikliai:

- DS laisvosios šoninės sienelės judesys, gautas sistolinis judesio greitis (S' ; cm/s);
- TVŽJA, naudojant vienmatį (M) režimą ir analizę atliekant ties DS laisvosios šoninės sienelės baziniu segmentu.

DS laisvosios sienelės išilginė įtampa vertinta apskaičiavus jos 3 segmentų vidurkį. DS globali išilginė įtampa vertinta susumavus laisvosios sienelės ir tarpkilvelinės pertvaros įtampas [87] (3.3.5.1 pav.).



3.3.5.1 pav. Dešiniojo skilvelio 2D taškelių žymėjimo analizė

RVFWSL – DS laisvosios sienelės išilginė įtampa (angl. *right ventricle free wall longitudinal strain*); RV4CSL – DS bendroji išilginė įtampa (angl. *right ventricle 4 chamber longitudinal strain*).

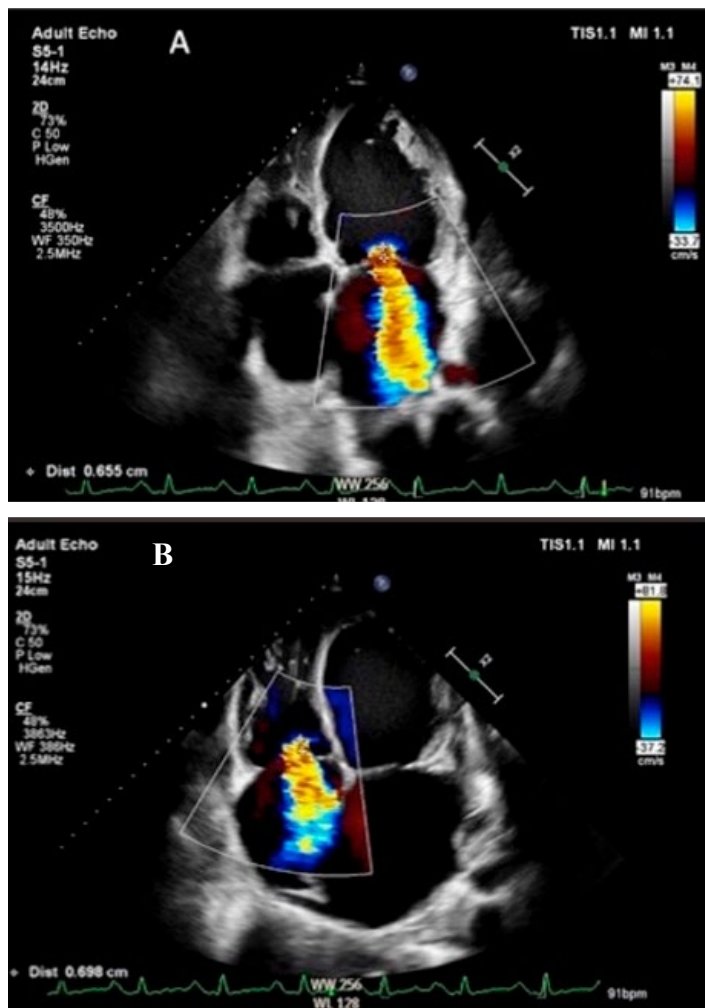
3.3.6. Globalus regurgitacijos tūris

GRT vertintas susumavus dviburio ir triburio vožtuvų regurgitacijos tūrius (ml) (3.3.6.1 pav.). Esant sinusiniam ritmui, vertintas 3 širdies ciklų vidurkis, aritmijos atveju – 5 širdies ciklų vidurkis [190].

Dviburio vožtuvo ir triburio vožtuvo nesandarumai vertinti echokardiografinė PISA (angl. *proximal isolevelocity surface area*) metodika. Matuojamas vienodo kraujotakos greičio puslankio spindulys (r ; cm) ir regurgitacinės tėkmės didžiausias greitis (V_{max} ; m/s). Efektyvi regurgitacinė anga (angl. *ERA*) apskaičiuota pagal formulę: $ERA = (2\pi r^2 \times Val.) / \text{regurgitacinis } V_{max}$ (kur $\pi = 3,14$).

Dviburio vožtuvo nesandarumas vertintas kaip vidutinis, kai apskaičiuota ERA buvo 0,2–0,39 cm², regurgitacijos tūris 30–59 ml, o didelis – kai ERA $\geq 0,4$ cm², regurgitacijos tūris ≥ 60 ml. Ekspertų rekomendacijose nurodomas

ir tarpinis dydis – vidutinis-didelis dviburio vožtuvo nesandarumas, esant ERA 0,30–0,39 cm² ir regurgitacijos tūriui 45 – 59 ml [202]. Triburio vožtuvo nesandarumas vertintas kaip didelis, kai apskaičiuota ERA buvo $\geq 0,4$ cm², o regurgitacijos tūris ≥ 45 ml.



3.3.6.1 pav. Globalaus regurgitacinio tūrio vertinimas (A – dviburio vožtuvo regurgitacija; B – triburio vožtuvo regurgitacija; kiekybinis proksimalios tėkmės konvergencijos metodas)

3.4. Širdies magnetinio rezonanso tyrimas

3.4.1. Tyrimo atlikimo technika

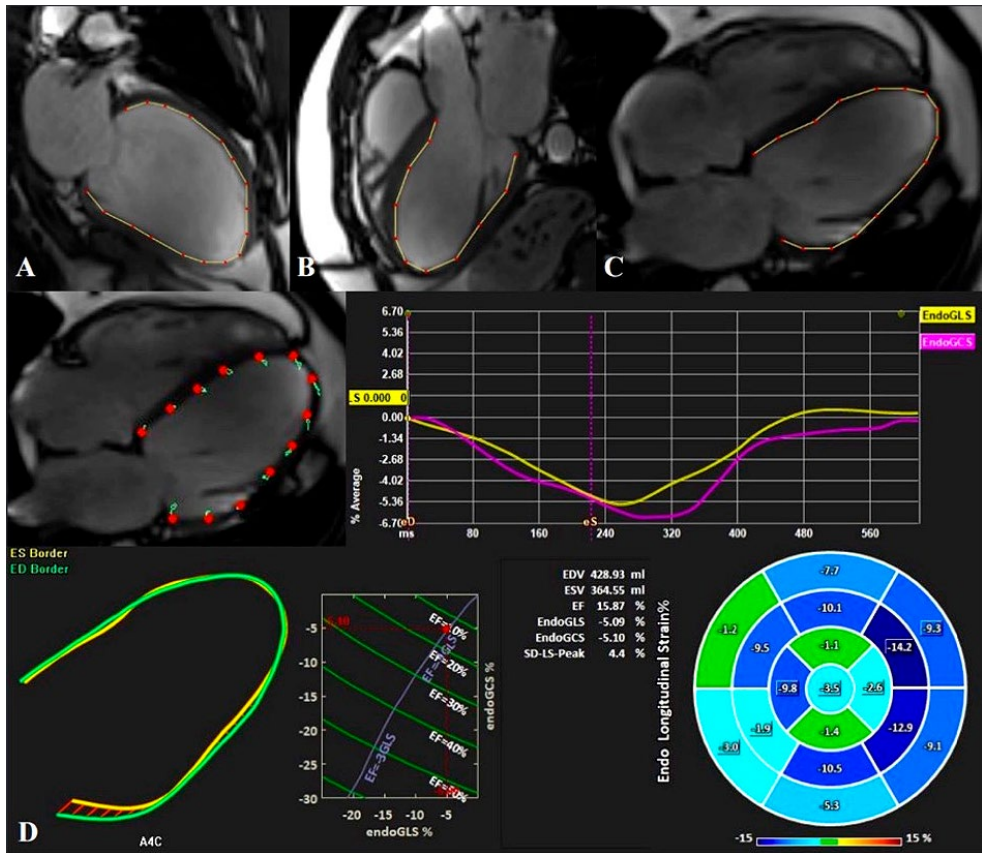
Širdies MRT atliktas LSMUL KK Radiologijos klinikoje 3,0 teslų (*MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare*, Erlangenas, Vokietija) magnetinio rezonanso aparatu, sinchronizuojant skenavimą kartu su elektrokardiograma. Į tyrimą įtrauktiems pacientams MRT atliktas diagnozės nustatymo metu ir po 1 metų stebėjimo laikotarpio. Taikant judesio vaizdų sekas (angl. *cine imaging*) tam tikrose plokštumose sistolėje ir diastolėje gauti širdies judesio vaizdai. Analizuoti trumposios širdies ašies vaizdai, atliekant skenavimą lygiagrečiai dviburio ir triburio vožtuvų plokštumai, vaizduose KS ir DS matomi nuo bazinės skilvelio dalies iki viršūnės. Atliktas ir ilgųjų širdies ašių (4, 3 ir 2 ertmių) skenavimas. Visi MRT parametrai buvo indeksuoti pagal kūno paviršiaus plotą.

3.4.2. Širdies dydžių vertinimas

KS ir DS tūriai, KS IF, KS masė vertinta iš trumpųjų ašių judesio vaizduose, naudojant standartinius volumetrinius metodus [203]. Endokardas ir epikardas diastolės ir sistolės gale apibrėžti rankiniu būdu (speniniai raumenys į tūrių vertinimą neįtraukti), parametrų skaičiavimai atlikti automatiškai. KS galinis diastolinis diametras matuotas trumposios ašies vaizde. Abiejų prieširdžių plotai vertinti ilgosios ašies 4 kamerų vaizde sistolės gale.

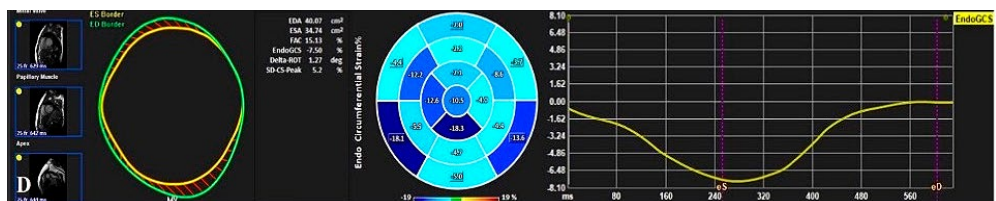
3.4.3. Miokardo kontūrų žymėjimo vertinimas

Atliekant miokardo deformacijos rodiklių analizę, MRT vaizdai buvo analizuoti programa QMass (*Medis Suite 3.1, Medis Imaging*, Leidenas, Nyderlandai) ir duomenys vertinti patyrusio tyrėjo. Abiejų skilvelių ir prieširdžių endokardo kontūrai buvo pažymėti rankiniu būdu sistolės gale, rodikliai apskaičiuoti automatiškai [204]. Peržiūrėjus tyrėjui ir esant neatitikimui, endokardo kontūrai buvo koreguoti. Remiantis 17 segmentų modeliu, KS BIĮ ir KS bendroji apsuokinė įtampa (BAĮ) įvertinta apskaičiavus kiekvieno segmento pikinių įtampų vidurkį. KS BIĮ apskaičiuota 4, 3 ir dviejų ertmių judesio vaizduose (3.4.3.1 pav.).



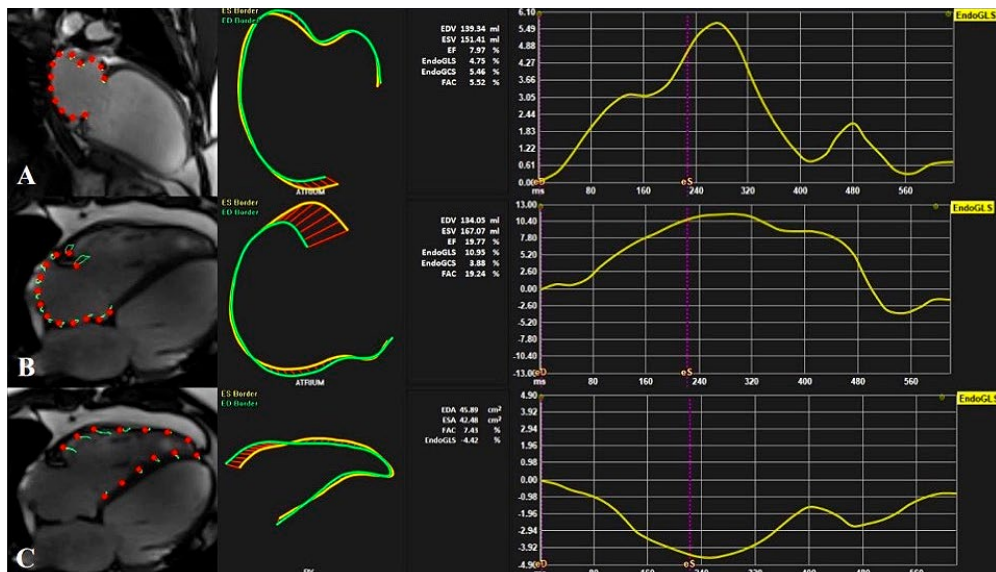
3.4.3.1 pav. Kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa, įvertinta taškių žymėjimo metodika. Endokardo kontūrai apibrėžti ilgosios ašies 2-ejų (A), 3-ejų (B) ir 4-ių (C) ertmių vaizduose sistolės ir diastolės gale. Vaizduojama ženkliai sumažėjusi išilginė miokardo įtampa (D)

KS BAĮ apskaičiuota sistolės ir diastolės gale trumposios ašies vaizduose bazės, vidurinės skilvelio dalies ir viršūnės segmentuose (3.4.3.2 pav).



3.4.3.2 pav. Bendra apšunkinė kairiojo skilvelio įtampa, įvertinta trumposios ašies vaizduose bazės, vidurinės kairiojo skilvelio dalies ir viršūnės segmentuose sistolės ir diastolės gale

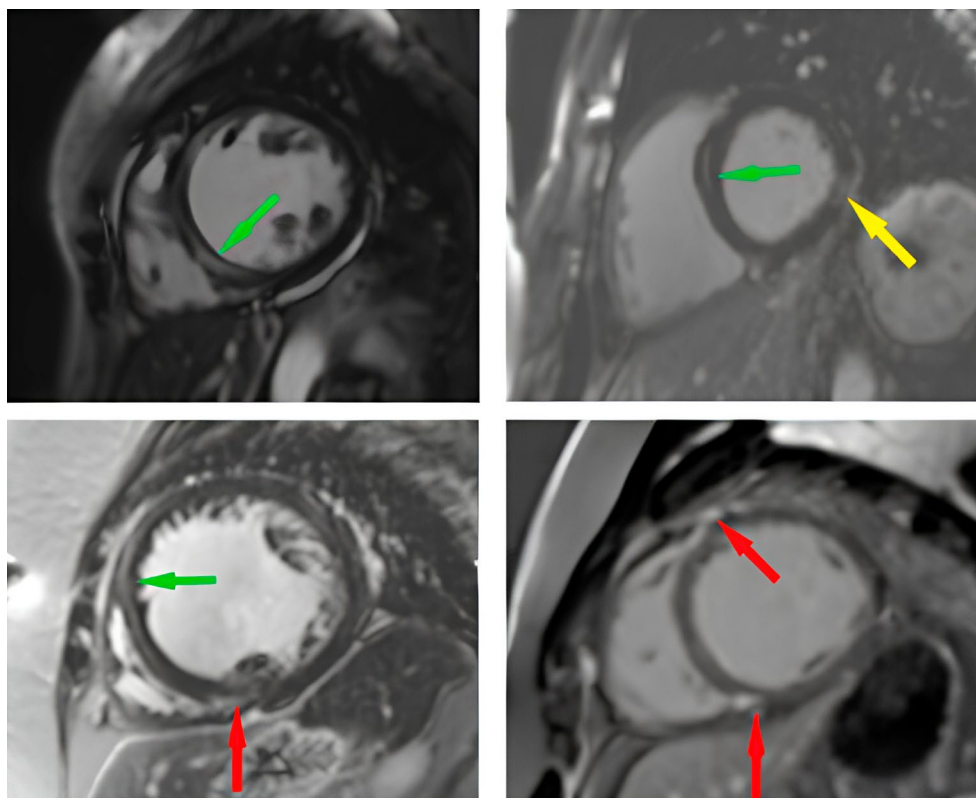
DS ir dešiniojo prieširdžio BIĮ vertinta 4 ertmių vaizduose, kairiojo prieširdžio BIĮ – 2 ertmių vaizde (3.4.3.3 pav).



3.4.3.3 pav. Vaizduojama bendra išilginė kairiojo prieširdžio (A), dešiniojo prieširdžio (B) ir dešiniojo skilvelio (C) įtampa, įvertinta apibrėžus endokardo kontūrus ilgosios ašies vaizduose sistolės ir diastolės gale

3.4.4. Vėlyvojo gadolinio kaupimosi miokarde vertinimas

VGK vertinimui skirtas intraveninis gadobutrolis (0,1 mmol/kg). Vertinimas atliktas 2, 3, 4 ertmių vaizduose, vieno patyrusio tyrėjo. Analizuotas VGK tipas (išeminės ir neišeminės kilmės). Vertinimas atliktas kokybiniu būdu – nustatant padidėjusio signalo intensyvumo plotus. Į tyrimą įtraukti pacientai, esant neišeminės kilmės VGK (epikardo, vidurinio miokardo sluoksnio ir skilvelių jungties vietose) (3.4.4.1 pav.).



3.4.4.1 pav. Vėlyvojo gadolinio kaupimas trumpųjų ašių vaizduose 4 skirtingiems pacientams, sergantiems dilatacine kardiomiopatija. Pavaizduota trijų skirtingų tipų fibrozė: vidurinio miokardo sluoksnio (pažymėta žalia rodykle); skilvelių jungties taškuose (pažymėta raudona rodykle); subepikardinė (pažymėta geltona rodykle)

3.5. Genetinis ištyrimas

Genų sekoskaita atlikta naudojant Illumina NextSeq 550 aparatą ir genų panelę, sudarytą iš 231 geno (*Systems Genomics, Cardiac-GeneSGKit®*, Kalifornija, JAV). Visi panelėje esantys genai susiję arba su kardiomiopatijų išsivystymu arba poveikiu kardiovaskulinei sistemai. Visų mėginių sekoskaitos gylis buvo bent 200 tiksliniuose regionuose. Nepasiekus tinkamo sekoskaitos gylio, sekoskaita buvo kartojama. Kopijų skaičiaus pokyčiai buvo vertinami klinikinėje analizėje, tačiau šitoje studijoje neįtraukti. Tiksliniai regionai lygiuoti prie Grc38 geno versijos. 3.5.1 paveiksle nurodyti genai, kurie sudaro tyrime naudotą genų paletę. Prie kiekvieno geno nurodytos OMIM duomenų bazėje pateiktos susijusios būklės, paryškinta pilka spalva – su DKMP išsivystymu susiję genai.

Genas	Susijusios būklės	Genas	Susijusios būklės
A2ML1	NP	EYA4	DKMP, NP
ABCC6	NP	FBLN5	NP
ABCC9	DKMP	FBN1	Aortopatijos, NP
ACTA2	Aortopatijos	FBN2	NP
ACTC1	DKMP, HKMP, NK, stazinis ŠN	FHL1	Miopatijos
ACTN2	DKMP, HKMP, miopatijos	FHL2	NP
ACVR2B	Stazinis ŠN	FHOD3	HKMP
ACVRL1	NP	FKBP14	Aortopatijos
AGL	NP	FKRP	Distrofijos
AKAP9	Aritmijos	FKTN	DKMP, distrofijos
ALG10	NP	FLNA	Stazinis ŠN, NP
ANK2	Aritmijos	FLNC	HKMP, AK, miopatijos
ANKRD1	NP	FOXC1	NP
BAG3	DKMP, miopatijos	FOXF1	NP
BMPR2	NP	FXN	NP
BRAF	Noonan	G6PC3	NP
CACNA1B	NP	GAA	NP
CACNA1C	Aritmijos	GATA4	Stazinis ŠN, NP
CACNA1D	NP	GATA6	Stazinis ŠN
CACNA2D1	NP	GATAD1	DKMP
CACNB2	Aritmijos	GBE1	NP
CALM1	Aritmijos	GDF1	Stazinis ŠN
CALM2	Aritmijos	GDF2	NP
CALM3	Aritmijos	GJA1	NP
CALR3	NP	GJA5	Aritmijos
CASQ2	NP	GLA	NP
CAV1	NP	GLMN	NP
CAV3	HKMP, aritmijos, miopatijos	GNAI2	Aritmijos
CBL	Noonan	GPD1L	Aritmijos
CBS	NP	GUCY1A3	NP
CFC1	Stazinis ŠN	GYG1	Miopatijos, NP
CHD7	Stazinis ŠN	GYS1	NP
CHST14	Aortopatijos	HAND2	NP
CITED2	Stazinis ŠN	HCN4	Aritmijos
COL1A1	Aortopatijos, NP	HFE	NP
COL1A2	Aortopatijos, NP	HRAS	Miopatijos, NP
COL3A1	Aortopatijos	HTRA1	NP
COL4A1	NP	ILK	NP
COL5A1	Aortopatijos, NP	JAG1	Stazinis ŠN, NP
COL5A2	Aortopatijos	JPH2	DKMP, HKMP
CRELD1	Stazinis ŠN	JUP	Aritmijos
CRYAB	DKMP, miopatijos	KCNA5	Aritmijos
CSRP3	DKMP, HKMP	KCND2	NP
CTNNA3	DKMP	KCND3	Aortopatijos, NP
DES	DKMP, miopatijos	KCNE1	Aortopatijos
DMD	DKMP, distrofijos	KCNE2	Aortopatijos
DPP6	Aritmijos	KCNE3	Aortopatijos
DSC2	AKMP	KCNE4	NP
DSG2	DKMP, AK	KCNE5	Kita
DSP	DKMP, AK, NP	KCNH2	NP
DTNA	AKMP	KCNJ2	Aritmijos
EFEMP2	NP	KCNJ5	Aritmijos, NP
EHMT1	NP	KCNJ8	NP
EIF2AK4	NP	KCNK17	NP
ELN	Stazinis ŠN, NP	KCNK3	NP
EMD	Distrofijos	KCNQ1	NP
ENG	NP	KRAS	Noonan
ENPP1	NP	KRIT1	NP
EVC	NP	LAMA4	DKMP

Genas	Susijusios būklės	Genas	Susijusios būklės
LAMP2	NP	RPSA	NP
LDB3	DKMP, HKMP, NKMP, miopatijos	RRAS	NP
LDLR	NP	RYR1	Miopatijos, NP
LMNA	DKMP, distrofijos, NP	RYR2	Aritmijos
LOX	Aortopatijos	SCN1B	Aritmijos, NP
LRP6	NP	SCN2B	Aritmijos
LZTR1	Noonan	SCN3B	Aritmijos
MAP2K1	NP	SCN4B	Aritmijos
MAP2K2	NP	SCN5A	DKMP, aritmijos
MEF2A	NP	SDHA	DKMP, NP
MFAP5	Aortopatijos	SGCD	DKMP, distrofijos
MIB1	NKMP	SHOC2	Noonan
MMP21	ĮŠL	SLC25A4	NP
MYBPC3	DKMP, HKMP, NKMP	SLC2A10	NP
MYH11	Aortopatijos, miopatijos, NP	SLMAP	NP
MYH6	DKMP, HKMP, ĮŠL	SMAD3	Aortopatijos
MYH7	DKMP, HKMP, NKMP, miopatijos	SMAD4	NP
MYL2	HKMP, miopatijos	SMAD6	ĮŠL
MYL3	HKM	SMAD9	NP
MYLK	Aortopatijos, NP	SNTA1	Aritmijos
MYLK2	HKMP	SOS1	Noonan
MYOT	Miopatijos	SOS2	Noonan
MYOZ2	HKMP	SPRED1	NP
MYPN	DKMP, HKMP, miopatijos	SYNE1	Distrofijos, NP
NEBL	NP	SYNE2	Distrofijos
NEXN	DKMP, HKMP	TAB2	ĮŠL
NF1	NP	TAZ	Miopatijos
NKX2-3	NP	TBX1	ĮŠL, NP
NKX2-5	ĮŠL, NP	TBX20	ĮŠL
NKX2-6	ĮŠL	TBX4	NP
NODAL	ĮŠL	TBX5	ĮŠL
NOTCH1	ĮŠL, NP	TCAP	DKMP, distrofijos
NOTCH2	NP	TEK	NP
NOTCH3	NP	TFAP2B	NP
NPPA	Aritmijos	TGFB2	Aortopatijos
NRAS	Noonan, NP	TGFB3	AKMP
NUP155	Aritmijos	TGFBR1	Aortopatijos
OBSCN	NP	TGFBR2	Aortopatijos, NP
PDLIM3	NP	TLL1	ĮŠL
PKP2	AKMP	TMEM43	AKMP, distrofijos, NP
PKP4	NP	TMPO	NP
PLEC	Distrofijos, NP	TNNC1	DKMP, HKMP
PLN	DKMP, HKMP	TNNI3	DKKP, HKMP
PLOD1	Aortopatijos	TNNI3K	Aritmijos
PRDM16	DKMP, NK	TNNT2	DKMP, HKMP, NKMP
PRKAG2	HKMP, NP	TNXB	Aortopatijos, NP
PRKG1	Aortopatijos	TPM1	DKMP, HKMP, NKMP
PROC	NP	TRDN	Aritmijos
PSEN1	DKMP, NP	TRPM4	Aortopatijos, NP
PSEN2	DKMP, NP	TTN	DKMP, HKMP, miopatijos, distrofijos
PTPN11	Noonan, NP	TTR	NP
RAF1	DKMP, Noonan, NP	VCL	DKMP, HKMP
RANGRF	NP	XK	NP
RASA1	NP	ZFPM2	ĮŠL
RASA2	NP	ZIC3	ĮŠL
RBM10	ĮŠL	ZNF469	NP
RBM20	DKMP		
RIT1	Noonan		
RNF213	NP		

3.5.1 pav. Genų panelė ir prie kiekvieno geno nurodytos OMIM duomenų bazėje pateiktos susijusios būklės

3.6. Statistinė analizė

Statistinei duomenų analizei naudota SPSS 27.0 (*Socialinių mokslų statistikos paketas v. 27.0 programai Windows, Inc., Čikaga, JAV*) programa. p reikšmė $< 0,05$ laikyta statistiškai reikšminga.

Kiekybiniai kintamieji su normaliuoju skirstiniu išreikšti kaip aritmetinis vidurkis ir standartinis nuokrypis. Kategoriniai kintamieji išreikšti kaip absoliutūs skaičiai ir procentai, o kategorinių dydžių skirtumai tarp grupių vertinti naudojant Chi–kvadrato (χ^2) testą. Kolmogorovo–Smirnov testas naudotas įvertinti, ar duomenys pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį. Dviejų skirtingų grupių duomenys lyginti pagal Mano–Vitnio (angl. *Mann–Whitney*) kriterijų (esant nenormaliajam pasiskirstymui) ir Stjudento t (angl. *Student t test*) testą (kai pasiskirstymas normalusis).

Genetinių duomenų analizei duomenų normalumo pasiskirstymas vertintas Šapiro–Vilko (angl. *Shapir–Wilk*) testu. Dispersinė analizė (angl. *Analysis of variance (ANOVA)*) naudota esant normaliam duomenų pasiskirstymui, Kruskalo–Voliso (angl. *Kruskal–Wallis*) kriterijus duomenims, kurie neatitinko normalumo kriterijų.

Ryšiai tarp dviejų kintamųjų nustatyti naudojant Pirsono (angl. *Pearson*) arba Spirmeno (angl. *Spearman*) koreliacijos koeficientą (r). Silpnas koreliacijos ryšys nustatytas, kai $r < 0,3$, vidutinis – kai $0,3 \leq r \leq 0,7$, stiprus – kai $r > 0,7$.

Jei iš dviejų lyginamų požymių vienas kintamasis buvo kategorinis, o kitas – kiekybinis, naudota taškinė biserijinė (angl. *point–biserial*) koreliacija. Dvireikšmė logistinė regresija naudota nustatyti tam tikrų požymių pasireiškimo predikcinius veiksnius.

Pagal ROC (angl. *receiver–operating characteristic*) kreives nustatytos ribinės rodiklių vertės (angl. *cut-off values*), pagal kurias apskaičiuotu tam tikru jautrumu ir specifiškumu galima prognozuoti pasirinktą baigtį. Apskaičiuoti pasikliautinasis intervalas (PI, angl. *confidence interval, CI*) ir plotas po kreive (PPK, angl. *area under the curve, AUC*). Vienmatė ir daugiamatė bei binarė logistinė regresinė analizė naudota įvertinti, kurie rodikliai labiausiai susiję su tam tikrų požymių buvimu ar skirtingomis baigtimis.

4. REZULTATAI

4.1. Kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių palyginimas ligos nustatymo metu ir po 1 metų

4.1.1. Tiriamosios ir kontrolinės grupių charakteristika

Tyrimė dalyvavo 110 pacientų, kuriems nustatyta NDKMP ir kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus ir neturėjo nei vieno neįtraukimo kriterijaus. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $49,7 \pm 10,4$ m., didžiąją jų dalį sudarė vyrai (76 (69,1 proc.)). Kontrolinėje grupėje dalyvavo pagal amžių tiriamąją grupę atitinkantys 25 asmenys. Pacientai, sergantys NDKMP turėjo didesnę kūno masės indeksą, mažesnę sistolinę arterinę kraujo spaudimą ($p < 0,05$). Kontrolinėje grupėje sergančių arterine hipertenzija ar cukriniu diabetu nebuvo, tik 2 pacientai rūkė ir sirgo dislipidemija. Kiti parametrai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (4.1.1.1 lentelė).

4.1.1.1 lentelė. Demografinių, antropometrinių ir klinikinių duomenų palyginimas tarp pacientų, sergančių neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija ir kontrolinės grupių

Charakteristika	NDKMP grupė, n = 110	Kontrolinė grupė, n = 25	p vertė
Amžius, m.	$49,7 \pm 10,4$	$43,5 \pm 15,3$	0,064
Vyriška lytis, n (proc.)	76 (69,1)	12 (48,0)	0,062
Kūno masės indeksas, kg/m ²	$29,0 \pm 5,7$	$25,2 \pm 4,1$	< 0,001
Kūno paviršiaus plotas, m ²	$2,1 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,3$	0,003
Sistolinis AKS ramybėje, mm Hg	$125,4 \pm 13,7$	$131,9 \pm 10,8$	0,013
Diastolinis AKS ramybėje, mm Hg	$79,9 \pm 9,8$	$79,9 \pm 7,1$	0,971
Širdies susitraukimų dažnis, k/min	$79,2 \pm 17,0$	$75,0 \pm 8,1$	0,068
PV anamnezėje, n (proc.)	43 (39,4)	-	-
QRS trukmė, ms	$121,7 \pm 30,5$	$108,5 \pm 21,3$	0,061
NYHA klasė, n (proc.)			
I	3 (2,8)		
II	29 (26,6)	-	-
III	63 (57,2)		
IV	15 (13,8)		
Teigiama šeiminė anamnezė, n (proc.)	48 (43,6)	-	-
Skilvelinė tachikardija, n (proc.)	37 (33,6)	-	-
Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai			
Arterinė hipertenzija, n (proc.)	63 (57,3)	0 (0,0)	< 0,001
Dislipidemija, n (proc.)	46 (41,8)	2 (8,0)	0,001
Diabetas, n (proc.)	8 (7,3)	0 (0,0)	< 0,001
Rūkymas, n (proc.)	44 (40,0)	2 (8,0)	0,002

4.1.1.1 lentelės tęsinys

Charakteristika	NDKMP grupė, n = 110	Kontrolinė grupė, n = 25	p vertė
<i>Laboratoriniai rodikliai</i>			
Hgb, g/l	139,8 ± 13,3	-	-
TnI, ng/l	0,3 ± 1,2	-	-
dj-CRB, mg/l	3,2 ± 2,8	-	-
BNP, ng/l	1256,3 ± 680,3	-	-
ST2, pg/ml	48,1 ± 78,4	-	-
Neutrofilų/limfocitų santykis	3,1 ± 3,0	-	-

NDKMP – neišeminė dilatacinė kardiomiopatija; AKS – arterinis kraujo spaudimas; PV – prieširdžių virpėjimas; NYHA – Širdies ir kraujagyslių Niujorko širdies asociacijos funkcinio pajėgumo klasė; Hgb – hemoglobinas; TnI – troponinas I; dj-CRB – didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas; BNP – B-tipo natriuretinis peptidas; ST2 – navikogeniškumo slopinimas 2; proc. – procentai; m. – metai; n – tiriamųjų skaičius; k/min – kartai per minutę; rodiklis (vidurkis ± SN); SN – standartinis nuokrypis.

4.1.2. Miokardo mechanikos ir morfometrijos rodiklių palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių

Abiejų skilvelių ir prieširdžių miokardo mechanikos ir morfometrijos rodikliai vertinti 2D echokardiografijos ir MRT metodais. 4.1.2.1 lentelėje pateiktas 2D echokardiografijos rodiklių palyginimas tarp NDKMP ir kontrolinės grupių. Kairiojo ir dešiniojo skilvelių dydžiai bei abiejų prieširdžių tūriai buvo didesni tiriamojame grupėje, lyginant su kontroline ($p < 0,05$). TSP ir US sienelės dydžiai tarp grupių nesiskyrė ($p > 0,05$). Apskaičiuotas suminis dviburio ir triburio vožtuvų nesandarumas tiriamojame grupėje buvo $51,4 \pm 31,7$ ml. Abiejų skilvelių ir prieširdžių funkcijos parametrai buvo statistiškai reikšmingai blogesni NDKMP grupėje ($p < 0,001$).

4.1.2.1 lentelė. 2D echokardiografijos rodiklių palyginimas tarp pacientų, sergančių neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija ir kontrolinės grupių

2D echokardiografijos rodikliai	NDKMP grupė, n = 110	Kontrolinė grupė, n = 25	p vertė
TSP, mm	9,7 ± 1,2	9,5 ± 1,1	0,742
US, mm	9,6 ± 1,3	9,5 ± 1,1	0,874
<i>Kairysis skilvelis</i>			
Sferiškumo indeksas sistolėje	1,6 ± 0,2	1,3 ± 0,2	0,026
Sferiškumo indeksas diastolėje	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,034
KSGSD, mm	56,1 ± 7,5	27,9 ± 3,8	< 0,001
KSGSDi, mm/m ²	27,6 ± 4,5	12,5 ± 3,1	< 0,001
KSGDD, mm	64,7 ± 5,9	49,2 ± 4,8	< 0,001

4.1.2.1 lentelės tęsinys

2D echokardiografijos rodikliai	NDKMP grupė, n = 110	Kontrolinė grupė, n = 25	p vertė
KSGDDi, mm/m ²	32,9 ± 4,2	22,1 ± 5,2	< 0,001
KSGDT, ml	222,9 ± 36,6	118,9 ± 16,7	< 0,001
KSGDTi, ml/m ²	109,8 ± 32,8	52,8 ± 10,4	< 0,001
KSGST, ml	154,1 ± 25,7	59,0 ± 16,5	< 0,001
KSGSTi, ml/m ²	77,6 ± 27,9	26,4 ± 8,9	< 0,001
KS IF, proc.	27,3 ± 9,6	56,4 ± 3,2	< 0,001
KS BI, proc.	-7,8 ± 2,6	21,98 ± 2,4	< 0,001
KS BA, proc.	-13,9 ± 4,9	-25,6 ± 1,6	< 0,001
KS BR, proc.	19,7 ± 9,1	38,6 ± 4,4	< 0,001
Dešinysis skilvelis			
DS dydis bazėje, mm	39,1 ± 8,7	30,5 ± 8,5	< 0,001
DS GDT, ml	143,1 ± 44,3	95,9 ± 16,9	< 0,001
DS GDTi, ml/m ²	71,0 ± 26,6	42,9 ± 10,5	< 0,001
DS GST, ml	89,2 ± 37,4	48,4 ± 16,3	< 0,001
DS GSTi, ml/m ²	43,7 ± 18,71	21,7 ± 8,5	< 0,001
Sferiškumo indeksas sistolėje	2,1 ± 0,5	1,3 ± 0,2	0,011
Sferiškumo indeksas diastolėje	2,0 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,008
DS II, proc.	-17,5 ± 3,6	-26,1 ± 1,9	< 0,001
DS BI, proc.	-16,3 ± 2,4	-25,4 ± 2,8	< 0,001
Fracinis ploto pokytis, proc.	31,9 ± 6,3	37,6 ± 1,1	< 0,001
TVŽJA, mm	17,2 ± 2,7	20,8 ± 2,3	0,024
S', m/s	9,8 ± 2,3	11,4 ± 2,4	0,045
MVN			
I°	35 (15,5)	15 (60,0)	–
II°	43 (19,0)	–	
III°	28 (12,4)	–	
IV°	3 (1,3)	–	
TVN			
I°	54 (23,9)	18 (72,0)	–
II°	37 (16,4)	–	
III°	12 (5,3)	–	
IV°	4 (1,8)	–	
GRT, ml	51,4 ± 31,7	–	–
Kairysis prieširdis			
KPr, mm	45,6 ± 8,5	37,21 ± 6,5	< 0,001
KPr tūris, ml/m ²	55,3 ± 25,1	23,41 ± 8,0	< 0,001
KPr įkd, proc.	-12,7 ± 4,5	-25,36 ± 1,9	< 0,001
KPr įp, proc.	21,5 ± 7,8	34,9 ± 3,0	< 0,001
KPr įkt, proc.	-9,2 ± 4,7	-19,3 ± 1,9	< 0,001

4.1.2.1 lentelės tęsinys

2D echokardiografijos rodikliai	NDKMP grupė, n = 110	Kontrolinė grupė, n = 25	p vertė
<i>Dešinysis prieširdis</i>			
DPr tūrio indeksas, ml/m ²	39,3 ± 12,1	21,8 ± 5,9	< 0,001
DPr plotas, cm ²	20,6 ± 7,1	10,7 ± 1,9	< 0,001
DPr įkd, proc.	-15,1 ± 5,5	-24,7 ± 1,4	< 0,001
DPr Įp, proc.	26,6 ± 7,8	33,7 ± 3,1	< 0,001
DPr Įkt, proc.	-9,2 ± 4,7	-19,3 ± 1,9	< 0,001

NDKMP – neišeminė dilatacinė kardiomiopatija; TSP – tarpskilvelinė pertvara; US – užpakalinė sienelė; GRT – globalus reurgitacijos tūris; KSGSDi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio dydžio indeksas; KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa. KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra apsuikinė įtampa, KS BRĮ – kairiojo skilvelio bendra radialinė įtampa; DS GDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; DS GSTi – dešiniojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DS LSIĮ – dešinio skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendroji išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; Įkd – konduito fazės įtampa; Įkt – kontraktilinės fazės įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; MVN – mitralinio vožtuvo nesandarumas; TVN – triburio vožtuvo nesandarumas; proc. – procentai; n – tiriamųjų skaičius; rodiklis (vidurkis ± SN); SN – standartinis nuokrypis.

4.1.2.2 lentelėje nurodytas MRT būdu įvertintų rodiklių palyginimas tarp NDKMP ir kontrolinės grupių. Dėl nepakankamai geros MRT vaizdų kokybės, MRT analizės grupę sudarė 98 pacientai. Dešinysis ir kairysis skilveliai bei abu prieširdžiai buvo statistiškai reikšmingai didesni NDKMP grupėje ($p < 0,05$). Tarp grupių reikšmingai nesiskyrė tik TSP diametras ($p = 0,194$). Abiejų skilvelių ir prieširdžių funkcija buvo blogesnė tiriamojoje grupėje ($p < 0,001$).

4.1.2.2 lentelė. MRT rodiklių palyginimas tarp pacientų, sergančių neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija ir kontrolinės grupių

MRT rodikliai	NDKMP grupė, n = 98	Kontrolinė grupė, n = 25	p vertė
TSP, mm	10,2 ± 2,0	9,7 ± 1,5	0,194
US, mm	8,3 ± 1,9	7,4 ± 1,2	0,006
<i>Kairysis skilvelis</i>			
KSGDD, mm	70,3 ± 10,9	54,2 ± 6,3	< 0,001
KSGDDi, mm/m ²	34,3 ± 7,1	24,2 ± 5,3	< 0,001
KSGDT, ml	316,7 ± 92,2	164,1 ± 39,1	< 0,001
KSGDTi, ml/m ²	151,5 ± 49,6	74,3 ± 24,9	< 0,001
KSGST, ml	227,1 ± 89,1	62,7 ± 17,5	< 0,001

4.1.2.2 lentelės tęsinys

MRT rodikliai	NDKMP grupė, n = 98	Kontrolinė grupė, n = 25	p vertė
KSGSTi, ml/m ²	108,7 ± 46,8	28,4 ± 104	< 0,001
KS IF, proc.	29,9 ± 11,1	61,9 ± 3,8	< 0,001
KS BIĮ, proc.	-10,8 ± 4,6	-23,4 ± 3,1	< 0,001
KS BAĮ, proc.	-16,6 ± 7,4	-36,1 ± 4,4	< 0,001
Dešinysis skilvelis			
DS GDT, ml	202,0 ± 57,5	161,7 ± 43,5	< 0,001
DS GDTi, ml/m ²	113,7 ± 26,7	89,8 ± 8,7	< 0,001
DS GST, ml	116,1 ± 57,9	62,5 ± 23,2	< 0,001
DS GSTi, ml/m ²	58,1 ± 28,9	34,7 ± 4,6	0,021
DS BIĮ, proc.	-15,6 ± 6,4	-23,9 ± 4,8	< 0,001
Kairysis prieširdis			
KPr plotas, cm/m ²	16,5 ± 5,7	9,9 ± 2,3	< 0,001
KPr Įp, proc.	12,6 ± 10,9	29,9 ± 8,2	< 0,001
Dešinysis prieširdis			
DPr plotas, cm/m ²	29,4 ± 8,5	23,3 ± 5,2	< 0,001
DPr Įp, proc.	15,3 ± 8,2	29,4 ± 9,4	< 0,001

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; NDKMP – neišeminė dilatacinė kardiomiopatija; TSP – tarpšilvelinė pertvara; US – užpakalinė sienelė; KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa. KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra apsuikinė įtampa, DS GDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; DS GSTi – dešiniojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; proc. – procentai; n – tiriamųjų skaičius; rodiklis (vidurkis ± SN); SN – standartinis nuokrypis.

4.1.3. Miokardo mechanikos ir morfometrijos rodiklių dinamikos palyginimas

4.1.3.1 lentelėje pavaizduotas 2D echokardiografijos rodiklių palyginimas tarp pirmojo vizito metu atlikto tyrimo ir po 1 metų. Tyrimo rezultatai parodė, kad ankstyvuojų ligos periodu sumažėjo abiejų skilvelių dydžiai, pagerėjo KS funkcija ($p < 0,05$). DS BIĮ po 1 metų pablogėjo ($-14,4 \pm 3,2$ proc. ir $-12,8 \pm 3,8$ proc., $p < 0,001$, atitinkamai). Kairiojo prieširdžio dydis po 1 metų buvo mažesnis (tūrio indeksas statistiškai reikšmingai nesiskyrė), pagerėjo jo funkcijos rodikliai ($p < 0,05$). Dešiniojo prieširdžio dydis dinamikoje sumažėjo, konduitinė ir rezervuarinė funkcijos pagerėjo ($p < 0,05$), tačiau statistiškai reikšmingo kontraktilinės funkcijos pagerėjimo nenustatyta ($p = 0,354$).

4.1.3.1 lentelė. 2D echokardiografijos rodiklių palyginimas pacientų, sergančių neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija grupėje ligos nustatymo metu ir po 1 metų

2D echokardiografijos rodikliai	Ligos nustatymo fazė n = 110	Po 1 metų n = 100	p vertė
TSP, mm	9,7 ± 1,2	8,7 ± 2,7	0,005
US, mm	9,7 ± 1,2	8,6 ± 2,7	0,015
<i>Kairysis skilvelis</i>			
KSGDD, mm	64,7 ± 5,9	58,8 ± 17,7	< 0,001
KSGDDi, mm/m ²	31,8 ± 3,8	28,3 ± 9,05	0,014
KSGSD, mm	56,1 ± 7,5	50,1 ± 16,4	< 0,001
KSGSDi, mm/m ²	27,4 ± 4,3	24,5 ± 4,8	0,002
KSGDT, ml	222,9 ± 63,6	191,5 ± 85,1	< 0,001
KSGDTi, ml/m ²	110,0 ± 32,8	93,05 ± 32,2	< 0,001
KSGST, ml	154,1 ± 52,7	129,9 ± 76,7	< 0,001
KSGSTi, ml/m ²	77,4 ± 28,5	63,4 ± 28,7	< 0,001
KS IF, proc.	27,3 ± 9,6	30,2 ± 10,1	0,008
KS BI, proc.	-7,6 ± 2,6	-9,41 ± 3,4	< 0,001
KS BA, proc.	-14,0 ± 4,9	-17,21 ± 4,7	< 0,001
KS BR, proc.	19,7 ± 9,1	24,2 ± 9,8	< 0,001
<i>Dešinysis skilvelis</i>			
DS GDT, ml	143,1 ± 44,3	124,3 ± 55,4	< 0,001
DS GDTi, ml/m ²	71,1 ± 24,7	65,4 ± 21,4	< 0,001
DS GST, ml	89,2 ± 37,4	76,3 ± 40,2	< 0,001
DS GSTi, ml/m ²	44,4 ± 19,1	40,3 ± 18,1	< 0,001
DS LSI, proc.	-17,3 ± 3,6	-18,2 ± 4,5	0,044
DS BI, proc.	-14,4 ± 3,2	-12,9 ± 3,8	< 0,001
<i>Kairysis prieširdis</i>			
KPr, mm	45,6 ± 8,5	40,14 ± 7,5	0,038
KPr tūrio indeksas, ml/m ²	54,7 ± 24,5	52,9 ± 27,6	0,253
KPr Ip, proc.	21,6 ± 7,9	24,4 ± 7,3	< 0,001
KPr Ikd, proc.	-12,7 ± 4,6	-14,7 ± 6,3	0,004
KPr Ikt, proc.	-9,2 ± 4,8	-12,2 ± 5,5	< 0,001
<i>Dešinysis prieširdis</i>			
DPr tūrio indeksas, ml/m ²	39,3 ± 12,3	37,6 ± 11,8	0,011
DPr plotas, cm ²	23,5 ± 7,6	20,7 ± 7,2	< 0,001
DPr Ikd, proc.	-14,9 ± 5,6	-17,5 ± 6,1	< 0,001
DPr Ip, proc.	26,5 ± 7,9	28,1 ± 8,9	0,034
DPr Ikt, proc.	-12,4 ± 4,5	-13,2 ± 6,8	0,354

NDKMP – neišeminė dilatacinė kardiomiopatija; TSP – tarpskilvelinė pertvara; US – užpakalinė sienelė; KSGSDi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio dydžio indeksas; KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio

diastolinio tūrio indeksas; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa. KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra apskutinė įtampa; GDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; DS GSTi – dešiniojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DS LSIĮ – dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Ip – prisipildymo įtampa; Ikd – konduito fazės įtampa; Ikt – kontraktilinės fazės įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; proc. – procentai; n – tiriamųjų skaičius; rodiklis (vidurkis $\pm$ SN); SN – standartinis nuokrypis.

4.1.3.2 lentelėje pateiktas širdies MRT rezultatų palyginimas diagnozės nustatymo metu ir po 1 metų. Kaip ir 2D echokardiografijos tyrime, dinamikoje KS dydis sumažėjo, pagerėjo bendra KS sistolinė funkcija (KS IF $31,7 \pm 10,8$ proc. ir $41,2 \pm 12,3$ proc., $p < 0,001$, atitinkamai). KS BIĮ padidėjo, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nebuvo ($p > 0,005$). Nors DS dydis ankstyvuojų ligos periodu turėjo tendensiją mažėti, DS BIĮ statistiškai reikšmingai pablogėjo ($p = 0,027$). Dinamikoje buvo reikšmingas kairiojo prieširdžio dydžio pokytis, tačiau abiejų prieširdžių funkcija statistiškai reikšmingai nekito.

4.1.3.2 lentelė. MRT rodiklių palyginimas pacientų, sergančių neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija grupėje ligos nustatymo ir po 1 metų

MRT rodikliai	Ligos nustatymo fazė n = 98	Po 1 metų n = 42	p vertė
TSP, mm	$10,4 \pm 1,9$	$10,9 \pm 1,8$	0,082
US, mm	$8,7 \pm 2,0$	$9,1 \pm 2,0$	0,307
Kairysis skilvelis			
KSGDD, mm	$68,7 \pm 13,3$	$65,6 \pm 9,5$	0,126
KSGDDi, mm/m ²	$33,3 \pm 6,9$	$31,2 \pm 4,6$	0,045
KSGDT, ml	$302,8 \pm 88,6$	$212,6 \pm 83,8$	$< 0,001$
KSGDTi, ml/m ²	$142,5 \pm 44,4$	$121,8 \pm 37,8$	0,001
KSGST, ml	$212,6 \pm 83,8$	$160,9 \pm 85,9$	$< 0,001$
KSGSTi, ml/m ²	$99,9 \pm 40,4$	$75,1 \pm 37,7$	$< 0,001$
KS IF, proc.	$31,7 \pm 10,8$	$41,2 \pm 12,3$	$< 0,001$
KS BIĮ, proc.	$-11,3 \pm 4,7$	$-12,9 \pm 5,4$	0,109
KS BAĮ, proc.	$-13,2 \pm 7,5$	$-17,3 \pm 7,5$	0,003
Dešinysis skilvelis			
DS GDT, ml	$198,8 \pm 54,6$	$198,6 \pm 52,1$	0,972
DS GDTi, ml/m ²	$104,8 \pm 27,7$	$102,6 \pm 25,1$	0,978
DS GST, ml	$111,6 \pm 54,6$	$108,1 \pm 52,2$	0,615
DS GSTi, ml/m ²	$55,6 \pm 27,7$	$54,1 \pm 23,3$	0,619
DS BIĮ, proc.	$-17,2 \pm 6,6$	$-11,6 \pm 4,9$	0,027

4.1.3.2 lentelės tęsinys

MRT rodikliai	Ligos nustatymo fazė n = 98	Po 1 metų n = 42	p vertė
Kairysis prieširdis			
KPr plotas, cm ² /m ²	16,6 ± 4,9	14,4 ± 5,9	0,038
KPr Ip, proc.	15,1 ± 9,8	16,7 ± 8,2	0,732
Dešinysis prieširdis			
DPr plotas, cm ² /m ²	27,9 ± 7,1	26,9 ± 7,1	0,272
DPr Ip, proc.	16,4 ± 9,2	16,1 ± 8,7	0,878

NDKMP – neišeminė dilatacinė kardiomiopatija; TSP – tarpšilvelinė pertvara; US – užpakalinė sienelė; KSGSDi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio dydžio indeksas; KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa. KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra apsuikinė įtampa; GDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; DS GSTi – dešiniojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DS LSIĮ – dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Ip – prisipildymo įtampa; Įkd – konduito fazės įtampa; Įkt – kontraktilinės fazės įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; proc. – procentai; n – tiriamųjų skaičius; rodiklis (vidurkis ± SN); SN – standartinis nuokrypis.

4.2. Kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių sąsajos su svarbiausiais prognoziniais ŠN veiksniais

4.2.1. Miokardo mechanikos ir vėlyvojo gadolinio kaupimo sąsajos ir jų prognozinė reikšmė

Nustatyta, kad pacientai, kuriems buvo rasta miokardo fibrozė, turėjo labiau išsiplėtusį KS, mažesnę KS IF ir KS miokardo įtampą (statistiškai reikšmingas skirtumas tarp grupių, esant $p < 0,001$). DS fracinis ploto pokytis buvo geresnis pacientų grupėje, be VGK (30,1 proc. ir 33,5 proc., $p = 0,002$, atitinkamai). DS laisvosios sienelės išilginė ir bendroji įtampa buvo mažesnė esant miokardo fibrozei. Pacientai, kuriems nustatytas VGK turėjo didesnius prieširdžius, o jų funkcija buvo blogesnė (kairiojo prieširdžio tūrio indekso skirtumas tarp grupių, esant $p = 0,02$; dešiniojo prieširdžio tūrio indekso skirtumas tarp grupių, esant $p = 0,031$) (4.2.1.1 lentelė).

4.2.1.1 lentelė. 2D echokardiografinių parametų palyginimas tarp grupių su ir be miokardo fibrozės

Rodikliai	Fibrozė + n = 51	Fibrozė – n = 50	p vertė
TSP, mm	9,5 ± 1,3	9,9 ± 1,1	0,118
US, mm	9,6 ± 1,4	9,8 ± 1,1	0,484
KSGSD, mm	58,8 ± 7,5	53,1 ± 7,5	< 0,001
KSGSDi, mm/m ²	29,1 ± 4,6	26,0 ± 3,9	< 0,001
KSGDD, mm	66,7 ± 6,8	62,7 ± 5,0	0,001
KSGDDi, mm/m ²	33,1 ± 1,0	30,7 ± 3,5	0,003
KPr, mm	38,7 ± 4,6	37,8 ± 4,3	0,989
KPrPi, mm/m ²	19,8 ± 3,2	19,2 ± 2,8	0,988
KSGDT, ml	256,9 ± 80,6	209,7 ± 56,4	< 0,001
KSGDTi, ml/m ²	126,8 ± 41,1	103,1 ± 30,3	< 0,001
KSGST, ml	188,9 ± 70,9	135,7 ± 45,3	< 0,001
KSGSTi, ml/m ²	96,8 ± 41,8	68,2 ± 25,2	< 0,001
KS BIĮ, proc.	–7,1 ± 2,1	–10,3 ± 2,5	< 0,001
KS BAĮ, proc.	–11,1 ± 3,4	–16,9 ± 4,2	< 0,001
KS BRĮ, proc.	15,5 ± 7,8	25,7 ± 7,8	< 0,001
KS IF, proc.	22,1 ± 6,0	33,6 ± 7,3	< 0,001
DS LSIĮ, proc.	–17,3 ± 2,9	–19,0 ± 2,9	0,008
DS BIĮ, proc.	–9,5 ± 3,5	–13,2 ± 4,2	0,007
DS FPP, proc.	30,1 ± 5,9	33,5 ± 5,1	0,002
KPr tūris, ml	129,4 ± 62,3	104,2 ± 63,5	0,005
KPr tūrio indeksas, ml/m ²	63,4 ± 32,1	49,8 ± 25,1	0,021
KPr Įkd, proc.	–10,7 ± 3,2	–16,0 ± 4,1	< 0,001
KPr Įp, proc.	19,1 ± 6,1	27,4 ± 6,0	< 0,001
KPr Įkt, proc.	–8,1 ± 2,6	–11,6 ± 4,9	< 0,001
DPr tūris, ml	84,3 ± 24,1	75,9 ± 24,4	0,091
DPr tūrio indeksas, ml/m ²	41,3 ± 10,8	36,8 ± 9,4	0,031
DPr Įkd, proc.	–13,5 ± 5,1	–18,0 ± 4,8	< 0,001
DPr Įp, proc.	26,9 ± 6,4	31,6 ± 5,1	< 0,001
DPr Įkt, proc.	–10,4 ± 6,9	–14,6 ± 3,1	< 0,001

TSP – tarpšilvelinė pertvara; US – užpakalinė sienelė; KSGSD – kairiojo skilvelio galinis sistolinis dydis; KSGSDi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio dydžio indeksas; KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolis dydis; KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas; KPr – kairysis prieširdis; KPrPi – kairiojo prieširdžio ploto indeksas; KSGDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa. KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra apsuokinė įtampa; KS BRĮ – kairiojo skilvelio bendra radialinė įtampa; DS LSIĮ – dešinio skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa; DS FPP – dešiniojo skilvelio frakcinis ploto pokytis; DS

BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; Įkd – konduito fazės įtampa; Įkt – kontraktilinės fazės įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; proc. – procentai; n – tiriamųjų skaičius; rodiklis (vidurkis $\pm$ SN); SN – standartinis nuokrypis.

Miokardo mechanikos ir miokardo fibrozės buvimo sąsajos pateiktos 4.2.1.2 lentelėje. Stipriausi ryšiai nustatyti tarp miokardo fibrozės buvimo ir kairiosios širdies pusės miokardo mechanikos parametrų ($p < 0,001$). Rastos silpnos sąsajos tarp miokardo fibrozės ir DS miokardo mechanikos pokyčių, dešiniojo prieširdžio rezervuarinės ($r = 0,379$, $p < 0,001$) ir kontraktilinės ($r = -0,369$, $p < 0,001$) funkcijų. Vidutiniai stiprumo ryšiai nustatyti su dešiniojo prieširdžio konduitine funkcija ($r = -0,420$, $p < 0,001$).

4.2.1.2. lentelė. *Miokardo fibrozės ir visos širdies miokardo mechanikos sąsajos*

Rodiklis	Fibrozę	
	rs	p vertė
KS BIĮ, proc.	-0,6	< 0,001
KS BAĮ, proc.	-0,6	< 0,001
KS BRĮ, proc.	0,5	< 0,001
KS IF, proc.	0,7	< 0,001
DS LSIĮ, proc.	-0,2	0,015
DS FPP, proc.	0,2	0,006
DS BIĮ, proc.	0,3	0,005
KPr Įkd, proc.	-0,6	0,001
KPr Įp, proc.	0,6	0,001
KPr Įkt, proc.	-0,4	0,001
DPr Įkd, proc.	-0,4	0,001
DPr Įp, proc.	0,4	0,001
DPr Įkt, proc.	-0,4	0,001

KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa. KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra ap-sukinė įtampa; KS BRĮ – kairiojo skilvelio bendra radialinė įtampa; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; DS LSIĮ – dešinio skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa; DS FPP – dešiniojo skilvelio frakcinis ploto pokytis; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; Įkd – konduito fazės įtampa; Įkt – kontraktilinės fazės įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; proc. – procentai.

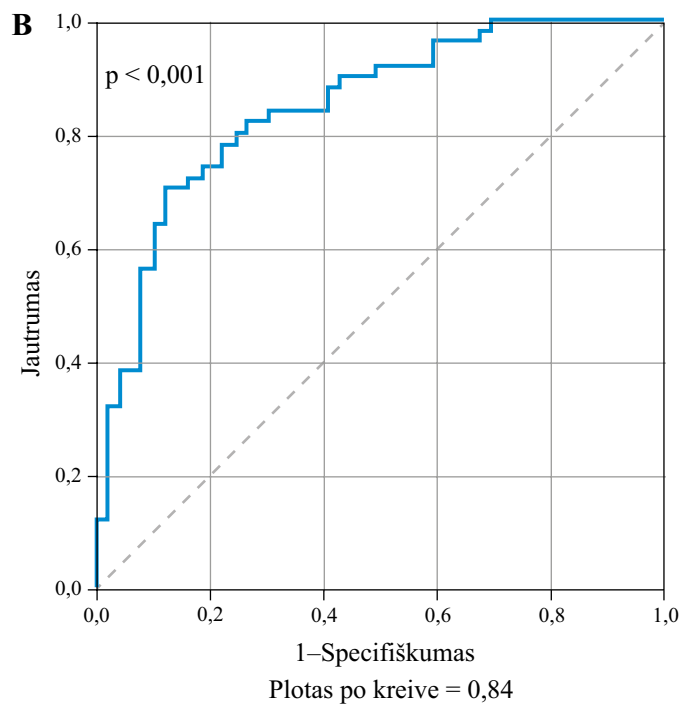
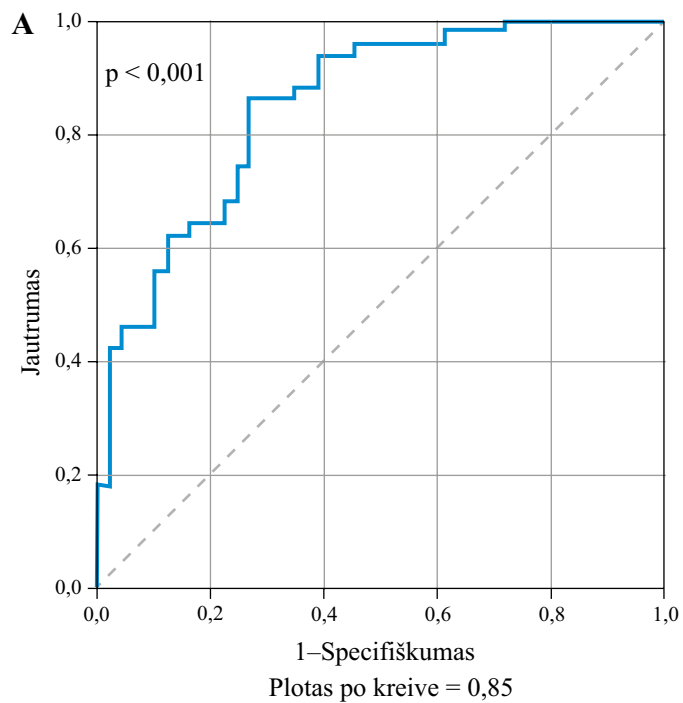
Dvireikšmės logistinės regresijos analizė parodė, kad KS BIĮ, KS BAĮ ir kairiojo prieširdžio rezervuarinė funkcija buvo nepriklausomai susiję su mio-kardo fibrozės buvimu (4.2.1.3 lentelė).

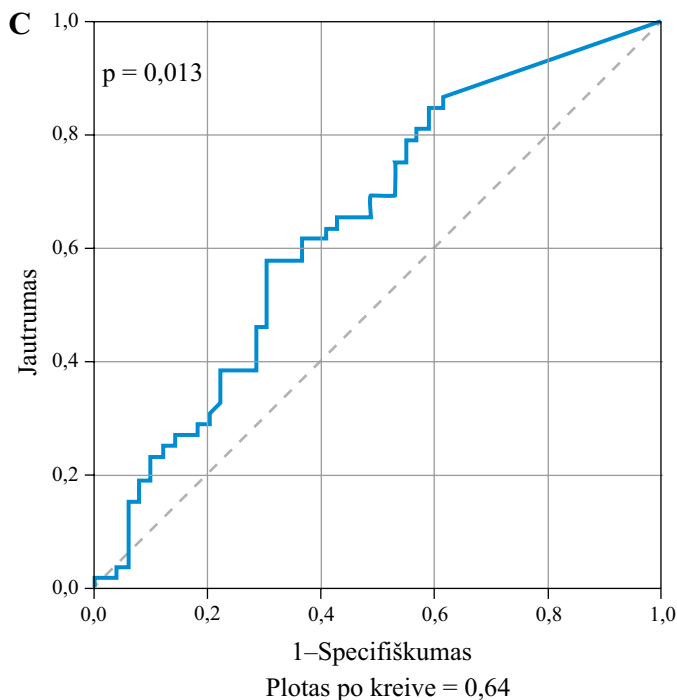
4.2.1.3 lentelė. Dvireikšmė logistinės regresijos analizė miokardo fibrozės ir miokardo mechanikos sąsajoms įvertinti

Rodiklis	ŠS	95 proc. PI	p vertė
KS BIĮ, proc.	0,637	0,494–0,821	< 0,001
KS BAĮ, proc.	0,828	0,715–0,958	0,011
KS BRĮ, proc.	1,002	0,911–1,103	0,058
KS IF, proc.	1,231	1,015–1,492	0,051
DS LSIĮ, proc.	1,102	0,804–1,508	0,547
DS FPP, proc.	1,016	0,867–1,191	0,842
DS BIĮ, proc.	0,982	0,974–1,032	0,876
KPr Įkd, proc.	0,988	0,978–1,123	0,064
KPr Įp, proc.	1,120	1,010–1,242	0,031
KPr Įkt, proc.	1,009	0,732–1,391	0,069
DPr Įkd, proc.	1,051	0,841–1,313	0,058
DPr Įp, proc.	1,083	0,907–1,292	0,379

KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra ap-sukinė įtampa; KS BRĮ – kairiojo skilvelio bendra radialinė įtampa; KS IF – kairiojo skil-velio išstūmio frakcija; DS LSIĮ – dešinio skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa; DS FPP – dešiniojo skilvelio frakcinis ploto pokytis; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; Įkd – konduito fazės įtampa; Įkt – kontraktilinės fazės įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai.

Siekiant įvertinti nepriklausomų 2D echokardiografijos rodiklių prognozi-nę vertę vertinant miokardo fibrozę, palygintos ROC kreivės (4.2.1.1 pav.). Stipriausi 2D echokardiografijos rodikliai numatant miokardo fibrozės buvi-mą – KS BAĮ (PPK, 0,85; 95 proc. PI, 0,77–0,92; $p < 0,001$), KS BIĮ (PPK, 0,84; 95 proc. PI, 0,76–0,92; $p < 0,001$), kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampa (PPK, 0,64; 95 proc. PI, 0,53–0,75; $p = 0,013$). Nustatyta, kad mio-kardo fibrozė tikėtina, esant KS BAĮ –14,4 proc. ir mažiau (100 proc. jautru-mas ir 85 proc. specifiškumas), KS BIĮ –9,5 proc. ir mažiau (100 proc. jau-trumas ir 83 proc. specifiškumas), kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampai 11,7 proc. ir mažiau (86 proc. jautrumas ir 82 proc. specifiškumas).



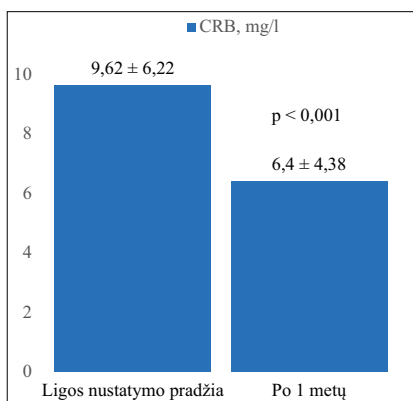
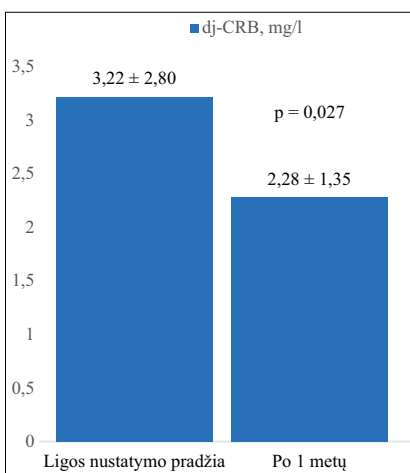
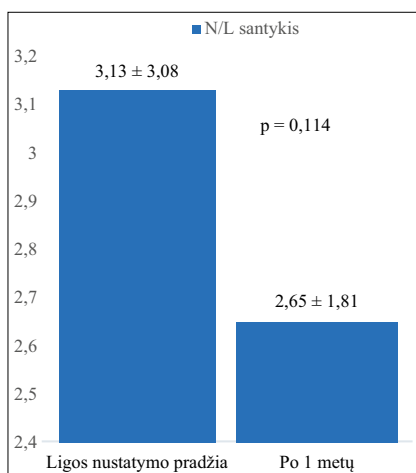
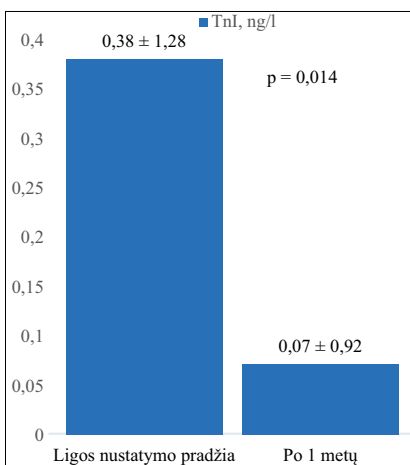
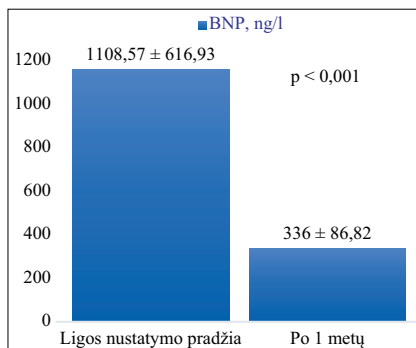


4.2.1.1. pav. Ploto po kreive palyginimas, prognozuojant miokardo fibrozę pacientams, sergantiems neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija

A. ROC kreivė, rodanti KS BAĮ prognozinę vertę; B. ROC kreivė, rodanti KS BIĮ prognozinę vertę; C. ROC kreivė, rodanti kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampos prognozinę vertę. Mėlyna linija – KS BAĮ (A), KS BIĮ (B), kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampa (C); punktyrinė linija – atskaitos linija.

4.2.2. Prognoziinių širdies nepakankamumo biožymenų ir klinikinių veiksnių dinamika

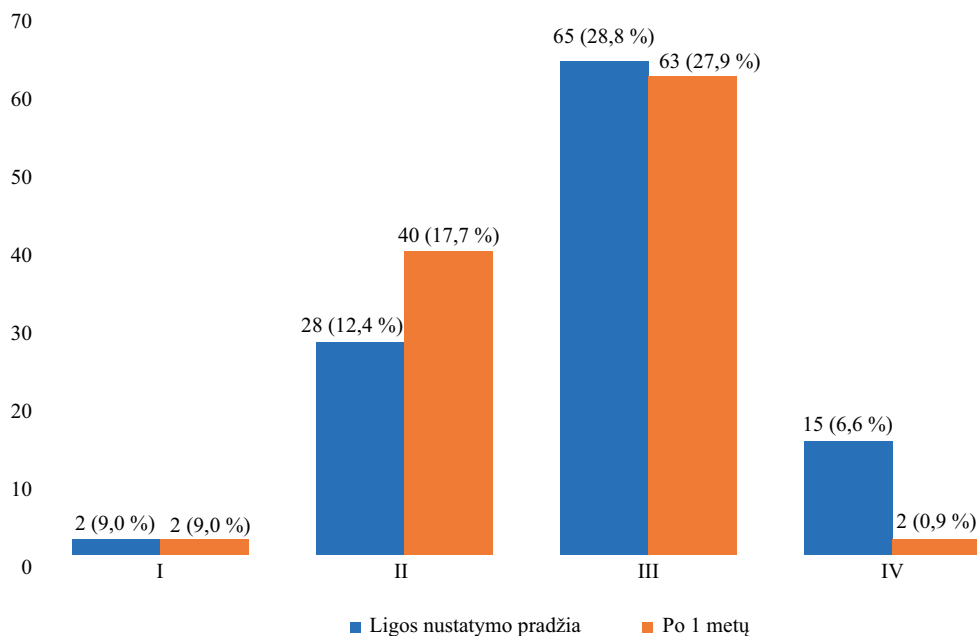
Vertinta šių prognoziinių ŠN biožymenų dinamika – BNP, troponino I, neutrofilų/limfocitų santykio, didelio jautrumo CRB ir CRB. 4.2.2.1 pav. nurodytas šių biožymenų koncentracijų palyginimas ligos nustatymo metu ir po 1 metų. Visų biožymenų koncentracija ankstyvuoju ligos periodu buvo mažesnė, lyginant su tyrimais, atliktais ligos nustatymo pradžioje. Tačiau statistiškai reikšmingi skirtumai nustatyti tik BNP, troponino I, didelio jautrumo CRB ir CRB koncentracijų palyginime ($p < 0,05$).



4.2.2.1 pav. Širdies nepakankamumo biožymenų pokyčių palyginimas ligos nustatymo metu ir po 1 metų

BNP – smegenų natriuretinis peptidas; dj-CRB – didelio jautrumo CRB; N/L – neutrofilų/limfocitų santykis; CRB – C-reaktyvusis baltymas; TnI – troponinas I.

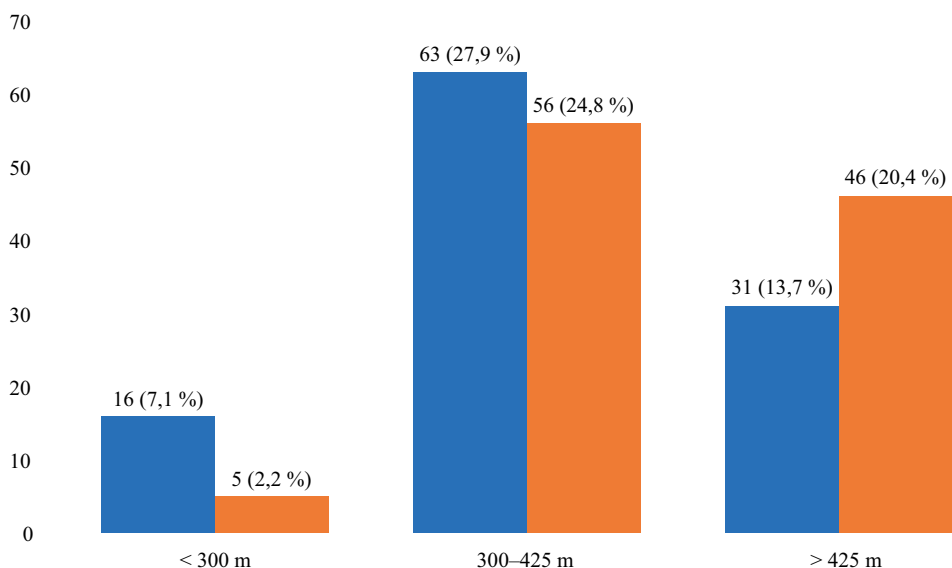
Po 1-erių metų, pacientų, turinčių NYHA I funkcinę klasę skaičius nepasikeitė (9,0 proc. ir 9,0 proc., atitinkamai). Ankstyvuoju ligos periodu sumažėjo NYHA III (28,8 proc. ir 27,9 proc., atitinkamai) ir IV (6,6 proc. ir 0,9 proc., atitinkamai) funkcinį klasių pacientų skaičius, padaugėjo NYHA II funkcinės klasės tiriamųjų (12,4 proc. ir 17,7 proc., atitinkamai) (4.2.2.2 pav.).



4.2.2.2 pav. *Niujorko širdies asociacijos funkcinio pajėgumo klasės pokyčių palyginimas ligos nustatymo metu ir po 1 metų*

NYHA – Niujorko širdies nepakankamumo klasifikacija. I,II,III, IV – NYHA klasės.

4.2.2.3 pav. pavaizduoti 6 MĖT rezultatai. Ankstyvuoju ligos laikotarpiu padidėjo pacientų nueinamas atstumas, sumažėjo tiriamųjų, kurie nuėjo < 300 metrų.



4.2.2.3 pav. 6 minučių ėjimo testo pokyčių palyginimas neišeminės kilmės dilatacinės kardiomiopatijos nustatymo metu ir ankstyvuosiu ligos periodu

4.2.3. Miokardo mechanikos ir morfometrijos sąsajos su klinikiniais ir laboratoriniais širdies nepakankamumo veiksniais ir jų prognozinė reikšmė

4.2.3.1 lentelėje pateiktos abiejų skilvelių ir prieširdžių miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių sąsajos su ŠN prognozineis veiksniais. Miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčiai nebuvo susiję su troponino I ar hemoglobino koncentracija, cukriniu diabetu, širdies susitraukimų dažniu, lėtine inkstų liga, todėl šie rodikliai lentelėje nepateikti. KS IF yra vienas dažniausiai praktikoje naudojamų prognozinių ŠN veiksnių, šis rodiklis buvo įvertintas kaip KS mechanikos parametras ir kaip ŠN prognozinis žymuo. Miokardo mechanika ir morfometrija silpnai koreliavo su pacientų amžiumi, lytimi ir rūkymu ($p < 0,05$). Nustatytos silpnos – vidutinio stiprumo sąsajos tarp sistolinio arterinio kraujo spaudimo ir KS tūrių bei GRT. PV buvo susijęs su kairiojo prieširdžio mechanikos ir tūrio pokyčiais ($p < 0,001$). Stipresni ryšiai buvo nustatyti tarp miokardo mechanikos/morfometrijos parametrų ir NYHA klasės, 6 MĖT ir BNP koncentracijos (stipriausios sąsajos buvo su KS IF: $R = -0,499$, $R = 0,462$, $R = -0,461$, $p < 0,001$, atitinkamai). Tarp KS IF, kaip prognozinio ŠN žymens ir visų kitų miokardo mechanikos ir morfometrijos rodiklių nustatyti vidutinio stiprumo – stiprūs ryšiai ($p < 0,001$).

4.2.3.1 lentelė. Miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių sąsajos su prognoziniais širdies nepakankamumo veiksniais

Miokardo mechanika ir morfometrija	Prognoziniai ŠN veiksniai								
	Amžius	Lytis	Rūkymas	Sistolinis AKS	PV	NYHA klasė	6 MĖT	BNP	KS IF
GRT, ml	R 0,223, p = 0,026	–	–	R 0,210, p = 0,036	–	R 0,431, p< 0,001	R –0,425, p< 0,001	R 0,433, p = 0,021	R –0,457, p< 0,001
Kairysis skilvelis									
KSGDDi, mm/m ²	–	–	–	–	–	–	–	–	R –0,312, p = 0,002
KSGSDi, mm/m ²	–	–	–	–	–	–	–	–	R –0,426, p< 0,001
KSGDTi, ml/m ²	–	–	–	R –0,248, p = 0,013	–	R 0,209, p = 0,037	R –0,367, p< 0,001	–	R –0,386, p< 0,001
KSGSTi, ml/m ²	–	–	–	R –0,436, p< 0,001	–	–	–	–	R –0,491, p< 0,001
KS IF, proc.	–	–	R –0,260, p = 0,009	–	–	R –0,499, p< 0,001	R 0,462, p< 0,001	R –0,461, p< 0,001	1
KS BIĮ, proc.	–	–	–	–	–	R 0,384, p< 0,001	R –0,389, p< 0,001	R 0,426, p = 0,025	R –0,797, p< 0,001
KS BAI, proc.	–	–	–	–	–	R 0,343, p = 0,014	–	–	R –0,759, p< 0,001
KS BRI, proc.	–	R 0,285, p = 0,004	–	–	–	R –0,393, p< 0,001	R 0,395, p< 0,001	–	R 0,725, p< 0,001
Dešinysis skilvelis									
DSGDTi, ml/m ²	–	–	–	–	–	–	–	–	R –0,332, p< 0,001
DSGSTi, ml/m ²	–	R –0,209, p = 0,048	–	–	–	–	–	–	R –0,340, p< 0,001
DS LSIĮ, proc.	–	–	–	–	–	R 0,345, p< 0,001	R –0,356, p< 0,001	R –0,304, p = 0,032	R –0,397, p< 0,001

4.2.3.1 lenteles tęsinys

Miokardo mechanika ir morfometrija	Prognoziniai ŠN veiksniai								
	Amžius	Lytis	Rūkymas	Sistolinis AKS	PV	NYHA klasė	6 MET	BNP	KS IF
DS BII, proc.	–	–	–	–	–	R 0,345, p< 0,001	R –0,354, p< 0,001	–	R –0,424, p< 0,001
	Kairysis prieširdis								
KPr tūrio indeksas, ml/m ²	R 0,222, p = 0,026	–	–	–	R –0,346, p<0,001	R 0,210, p = 0.036	–	–	R –0,297, p = 0,003
KPr Įkd, proc.	–	–	–	–	R –0,392, p<0,001	R 0,341, p = 0,001	–	–	R –0,835, p<0,001
KPr Įkt, proc.	–	–	–	–	R –0,402, p<0,001	R 0,266, p = 0,007	–	–	R –0,567, p<0,001
KPr Įp, proc.	–	–	–	–	R –0,434, p<0,001	R –0,392, p = 0,001	–	R 0,348, p = 0,036	R 0,781, p<0,001
	Dešinysis prieširdis								
DPr tūrio indeksas, ml/m ²	–	–	–	–	–	–	–	–	R –0,281, p = 0,005
DPr Įkd, proc.	–	–	–	–	–	R 0,314, p = 0,001	R –0,370, p< 0,001	–	R –0,494, p< 0,001
DPr Įkt, proc.	–	–	–	–	–	R 0,286, p = 0,004	–	–	R –0,315, p = 0,001
DPr Įp, proc.	–	–	–	–	–	R –0,322, p = 0,001	–	–	R 0,363, p< 0,001

Žymėjimas (–) – tarp parametru nėra ryšių; GRT – globalus regurgitacijos tūris; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KSGSDi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio dydžio indeksas; KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio dydžio indeksas; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KS BII – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KS BAI – kairiojo skilvelio bendra apskutinė įtampa; KS BRI – kairiojo skilvelio bendra radialinė įtampa; DSGDTi – dešiniojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DSGSTi – dešiniojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DS LSII – dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa; DS BII – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Ip – prisipildymo įtampa; Ikd – konduito fazės įtampa; Ikt – kontraktinės fazės įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; AKS – arterinis kraujo spaudimas; PV – prieširdžių virpėjimas; NYHA – širdies ir kraujagyslių Niujorko širdies asociacijos funkcinio pajėgumo klasė; 6 MĖT – 6 minučių ėjimo testas; BNP – B-tipo natriuretinis peptidas; proc. – procentai.

Į regresijos analizę įtraukta – sistolinis arterinis kraujo spaudimas, NYHA funkcinė klasė, 6 MĖT, BNP (4.2.3.2 lentelė). Rezultatai parodė, kurie miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrai yra susiję su minėtais prognoziniais ŠN veiksniais. Sistolinis arterinis kraujo spaudimas stipriausius ryšius turėjo su KS galinio sistolinio tūrio indeksu (KSGSTi) ($p = 0,013$). NYHA funkcinės klasės pokyčiai siejosi su GRT dydžiu ($p = 0,018$), kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampa ($p = 0,006$), KS IF ($p < 0,001$) ir DS laisvosios sienelės išilgine įtampa ($p = 0,049$). Panaši tendencija pastebėta ir su 6 MĖT rezultatais. BNP koncentracija stipriausiai koreliavo su KS IF ($p = 0,013$).

4.2.3.2 lentelė. Su prognoziniais širdies nepakankamumo veiksniais sąsajų turintys miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrai

Rodiklis	Daugialypė analizė		
	ŠS	95 proc. PI	p vertė
<i>Sistolinis arterinis kraujo spaudimas</i>			
KSGSTi, ml/m ²	–0,248	–0,226– (–0,028)	0,013
<i>NYHA klasė</i>			
GRT, ml	0,273	0,002–0,020	0,018
KPr Įp, proc.	–0,404	–0,011–0,065	0,006
KS IF, proc.	–0,572	–0,064– (–0,028)	< 0,001
DS LSIĮ, proc.	0,192	0,002–0,086	0,049
<i>6 MĖT</i>			
GRT, ml	–0,300	–0,010– (–0,002)	0,005
KS IF, proc.	0,743	0,033–0,077	< 0,001
DS LSIĮ, proc.	–0,247	–0,091– (–0,013)	0,009
<i>BNP</i>			
KS IF, proc.	–0,251	–85,2– (–10,533)	0,013

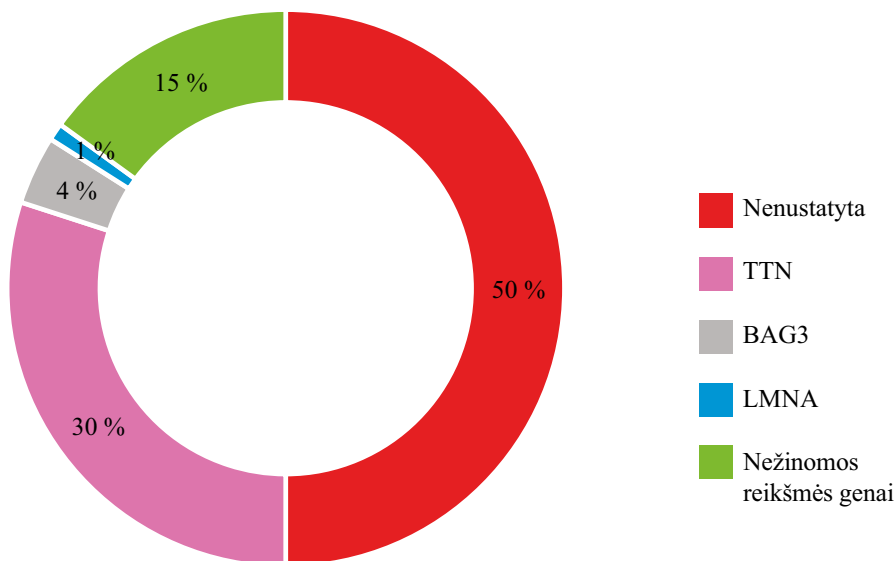
ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; NYHA - širdies ir kraujagyslių Niujorko širdies asociacijos funkcinio pajėgumo klasė; 6 MĖT – 6-minučių ėjimo testas; BNP – B-tipo natriuretinis peptidas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; GRT – globalus regurgitacijos tūris; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KS BRĮ – kairiojo skilvelio bendra radialinė įtampa; proc. – procentai.

4.3. Kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių sąsajos su priežastiniais genais ir jų prognozinė reikšmė

4.3.1. Genų pasiskirstymas tarp tiriamųjų

Genetinis tyrimas atliktas 94 DKMP sergantiems asmenims, 16 tiriamųjų į tyrimą neatvyko arba jo atsisakė. 27 pacientams patvirtintas genetinis variantas, lemiantis DKMP, iš jų – dažniausiai *TTN* geno patogeniniai variantai

(30 proc.), 15 proc. atvejų rasti nežinomos reikšmės genų pokyčiai, kurių įtaka DKMP išsivystymui nėra šiuo metu gerai žinoma, 50 proc. atvejų naudojant taikytą genų paletę, genetinės ligos kilmės rasti nepavyko (4.3.1.1 pav.).



4.3.1.1 pav. Pasiskirstymas pagal nustatytą genetinę priežastį

4.3.2. Miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių, rastų ligos nustatymo pradžioje sąsajos su genetiniais variantais (polimorfizmais)

Atvejuose, kai nebuvo rasta genetinė priežastis, buvo analizuojama kitų genetinių variantų (polimorfizmų) įtaka ligos pasireiškimui. Buvo vertinami, kurių genų variantai dažniausiai pasitaiko pacientams su DKMP, ir statistiniai metodais vertinta, ar esant atrinktiems genų variantams yra statistškai reikšmingų klinikinių, miokardo mechanikos ir morfometrijos rodiklių skirtumų. Pabrėžtina, kad nebuvo vertintas kiekvienas variantas atskirai, o variacijos kiekis kiekviename gene. Daugiausiai miokardo mechanikos ir morfometrijos skirtumų tarp pacientų su ir be genų variantų nustatyta esant šiems genams: *KRAS*, *KRIT1*, *GATAD1*, *LOX* ir *RASA1*. Toliau analizių lentelėse pateikti tik tie mechanikos ir morfometrijos rodikliai, su kuriais minėti genų variantai turėjo statistškai reikšmingų ryšių.

Buvo pastebėta, kad tam tikrų genų įtaka gali būti dvejopa: klinikinių parametru, miokardo mechanikos ir morfometrijos rodiklių rezultatai priklauso nuo geno varianto buvimo. Reikšmių vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai su statistškai reikšmingais skirtumais tarp grupių, pateikti 4.3.2.1. lentelėje.

Nurodyti *KRAS* ir *KRIT1* genų variantai buvo susiję su blogesniais miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrais. Pacientai, sergantys NDKMP ir turintys didesnę šių genų variaciją, turėjo didesnius prieširdžius ir skilvelius, blogesnę DS funkciją.

4.3.2.2 lentelėje pateikti tie genai, kurių variacija buvo susijusi su mažesniais skilvelių ir prieširdžių dydžiais, geresniais visų širdies dalių mechanikos rodikliais. *GATAD1*, *LOX* ir *RASAI* genų variantus turintys ir NDKMP sergantys pacientai, turėjo mažesnius skilvelius ir prieširdžius bei geresnius širdies funkcijos parametrus.

4.3.2.1. lentelė. Genai, susiję su blogesniais miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrais

KRAŠ				KRITI			
Nėra geno variantų	Yra geno variantų	p vertė		Nėra geno variantų	Yra geno variantų	p vertė	
2D echokardiografijos parametrai							
KSGDD, mm	62 ± 5,6	64,5 ± 6,4	0,041	DSGDT, ml	131,1 ± 40,2	174 ± 50,9	0,002
KSGST, ml	138 ± 63,7	161,5 ± 55,2	0,043	DSGDTi, ml/ ²	61,9 ± 19,8	76,9 ± 25,2	0,004
MRT parametrai							
DS IF, proc.	43,5 ± 6,9	40 ± 10,5	0,023	DS IF, proc.	43,5 ± 7,4	38 ± 9,93	0,037
KSGDD, mm	69 ± 6,7	75 ± 17,3	0,003	DSGST, ml	96 ± 54,1	117 ± 67,3	0,022
KSGDT, ml	272 ± 76,7	356 ± 92,3	0	DSGSTi, ml/m ²	36,9 ± 15,0	45,8 ± 21,9	0,001
KSGDTi, ml/m ²	135,0 ± 40,4	174,6 ± 39,5	0	KSGDT, ml	290 ± 75,7	377 ± 109,8	0,038
KSGST, ml	186 ± 78,8	274 ± 90,7	0,001	DSGDT, ml	192,5 ± 56,2	228 ± 57,5	0,004
KSGSTi, ml/m ²	90,0 ± 42,3	126,4 ± 39,5	0,001	DPrP, cm ²	26,7 ± 8,5	31 ± 8,8	0,006
DSGDT, ml	188 ± 328,6	219 ± 67,6	0,033				
KPrP, cm ²	30,5 ± 9,6	36,5 ± 9,9	0,009				

2D – dvimatė echokardiografija; MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis; KSGST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; DS IF – dešiniojo skilvelio išstūmio frakcija; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KSGDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; DSGST – dešiniojo skilvelio galinis sistolinis tūris; DSGDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; DSGDT – dešiniojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KPrP – kairiojo prieširdžio plotas; DPrP – dešiniojo prieširdžio plotas; rodiklis (vidurkis ± SN); SN – standartinis nuokrypis.

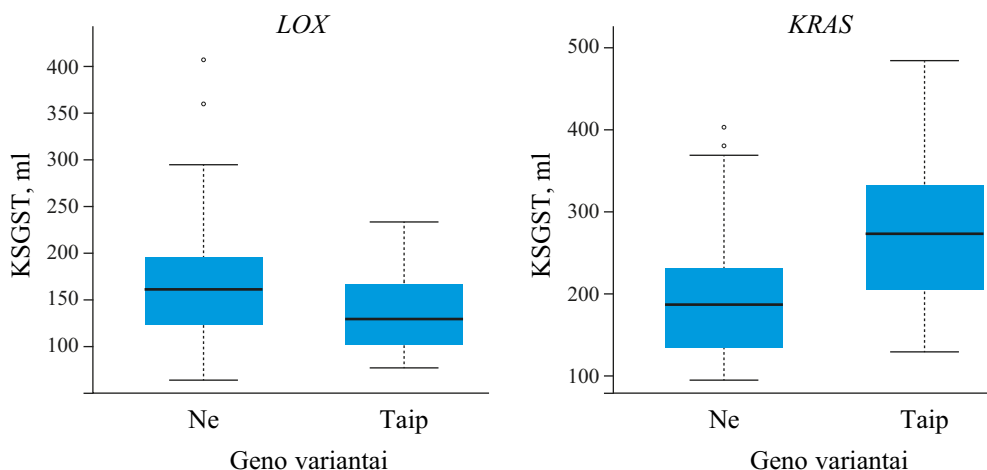
4.3.2.2 lentelė. Genai, susiję su geresniais klinikiniais, miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrais

GATADI				LOX			RASAI								
Nėra geno variantų		Yra geno variantų	p vertė	Nėra geno variantų	Yra geno variantų	p vertė	Nėra geno variantų	Yra geno variantų	p vertė						
Klinikiniai parametrai				Klinikiniai parametrai			2D echokardiografijos parametrai								
BNP, ng/l	586,4 ± 1446,7	176 ± 1161,9	0,009	BNP, ng/l	622 ± 1272,3	246,2 ± 1564,8	0,026	DPPrT, ml	76,9 ± 27,5	70,3 ± 17,2	0,03				
2D echokardiografijos parametrai				2D echokardiografijos parametrai			MRT parametrai								
KPrTi ml/m ²	50,4 ± 26,0	41,7 ± 22,9	0,027	KSGDT, ml	232 ± 82,6	203 ± 43,0	0,033	KSGST, ml	210 ± 92,2	193,5 ± 79,7	0,041				
GRT, ml	61,5 ± 29,6	0 ± 37,9	0,004	KSGST, ml	164 ± 68,4	131,5 ± 40,4	0,013								
KSGDT, ml	220,9 ± 75,7	189 ± 60,7	0,039	KSGSTi, ml/m ²	74,2 ± 37,9	60,4 ± 19,8	0,033					DSGDT, ml	211 ± 380,8	183 ± 51,5	0,01
KSGDTi, ml/m ²	111,8 ± 37,6	100,5 ± 29,8	0,035	DSGDT, ml	158 ± 48,0	126,7 ± 37,8	0,006					DSGST, ml	128 ± 62,9	89,5 ± 46,5	0,001
KSGST, ml	161,5 ± 63,9	112 ± 47,4	0,007	DSGDTi, ml	74,3 ± 24,3	58,1 ± 16,5	0,013	DPPrP, cm ²	30,7 ± 8,7	25,7 ± 8,4	0,006				
KSGSTi, ml/m ²	75,5 ± 35,2	59,4 ± 22,9	0,004	DSGST, ml	93 ± 39,9	66,8 ± 29,1	0,002	KS IF, proc.	25,7 ± 11,3	34,7 ± 10,3	0,011				
KSGSDi, ml/m ²	27,3 ± 4,2	25 ± 4,0	0,033	DSGSTi, ml	43,7 ± 20,0	35,5 ± 13,1	0,002	KS BII, proc.	9,0 ± 4,6	13,3 ± 4,5	0,002				
KS IF proc.	27 ± 8,85	32 ± 7,2	0,012	MRT parametrai			MRT parametrai			8,5 ± 7,2	13,4 ± 14,4	0,027			
KS BII, proc.	8,1 ± 2,6	10,5 ± 3,1	0,002	KSGDT, ml	302,5 ± 92,4	254 ± 72,9	0,04	DS įtampa, proc.	12,7 ± 6,7	16,7 ± 5,4	0,002				
MRT parametrai				KSGDTi, ml/m ²	146,03 ± 42,8	127,3 ± 39,7	0,027	DPPrI, proc.	12,7 ± 6,7	16,1 ± 8,9	0,007				
KS BII, proc.	10,0 ± 4,8	12,2 ± 4,4	0,019	DSGDT, ml	208,5 ± 341,9	176 ± 40,6	0,014								
KS BAI, proc.	15,2 ± 7,2	18,9 ± 7,6	0,014												

4.3.2.2 lentelės tęsinys

2D – dvimatė echokardiografija; MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; BNP – B-tipo natriuretinis peptidas; DPrT – dešiniojo prieširdžio tūris; DS – dešinysis skilvelis; DSGDT – dešiniojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KPrTi – kairiojo prieširdžio tūrio indeksas; GRT – globalus regurgitacijos tūris; KSGDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KSGSDi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio dydžio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; KS BIi – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KS BAI – kairiojo skilvelio bendra apsuikinė įtampa; MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; KS BRi – kairiojo skilvelio bendra apsuikinė įtampa; DSGDT – dešiniojo skilvelio galinis diastolinis tūris; DSGDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; DSGST – dešiniojo skilvelio galinis sistolinis tūris; DSGST – dešiniojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DPrP – dešiniojo prieširdžio plotas; KPrI – kairiojo prieširdžio įtampa; DSI – dešiniojo skilvelio įtampa; DPrI – dešiniojo prieširdžio įtampa; proc. – procentai; rodiklis (vidurkis $\pm$ SN); SN – standartinis nuokrypis.

4.3.2.1 paveiksle pateiktas KS galinio sistolio tūrio dydžių vidurkio pasiskirstymas tarp grupių, kuriuose pacientai turi arba neturi nurodytų genų variantus. Pastebėta, kad pacientai, turintys *KRAS* geno variantus, linkę turėti didesnį KS galinį sistolinį tūrį. Esant *LOX* (arba *GATAD1/RASAI*) geno variantams, pacientai turėjo mažesnį KS tūrį.



4.3.2.1 pav. *KS galinio sistolio tūrio dydžio pasiskirstymo pavyzdys tarp pacientų, priklausomai nuo tam tikrų genų variantų buvimo*

KSGST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; ml – mililitrai.

Dvireikšmės logistinės regresijos analizė parodė, kad KS galinio sistolinio tūrio ($p = 0,024$) ir DS sistolinės funkcijos (DS išstūmio frakcija, $p = 0,035$) pokyčiai buvo nepriklausomai susiję su *KRAS/KRIT1* genų variantų nustatymu (4.3.2.3 lentelė).

4.3.2.3 lentelė. *KRAS/KRIT1 genų variantų sąsajos su širdies mechanikos ir morfometrijos parametrais vienmatės ir dvimatės logistinės regresijos analizėje*

Parametrai	Vienmatė analizė			Daugiamatė analizė			
	ŠS	95 proc. PI	p vertė	ŠS	95 proc. PI	p vertė	Wald kriterijus
2D echokardiografijos parametrai							
DSGST, ml	1,015	1,003–1,028	0,018*	1,056	0,998–1,124	0,068	3,3
DSGDT, ml	1,01	1–1,019	0,047*	–	–	–	–
KSGDD, mm	1,048	0,979–1,126	0,185	–	–	–	–
KSGST, ml	1,004	0,998–1,011	0,211	–	–	–	–
MRT parametrai							
KSGDT, ml	1,009	1,003–1,015	0,003*	–	–	–	–
DSGDT, ml	1,01	1,002–1,019	0,015*	1,005	1–1,01	0,304	1,1
KSGST, ml	1,007	1,001–1,012	0,016*	–	–	–	–
DS IF, proc.	0,942	0,889–0,991	0,028*	0,914	0,834–0,988	0,035*	4,4
KSGSTi, ml/m ²	1,011	1,001–1,022	0,046*	0,953	0,913–0,992	0,024*	5,1
KPrP, cm ²	1,044	0,998–1,096	0,072	–	–	–	–
DSGST, ml	1,006	0,999–1,015	0,105	–	–	–	–

4.3.2.3 lentelės tęsinys

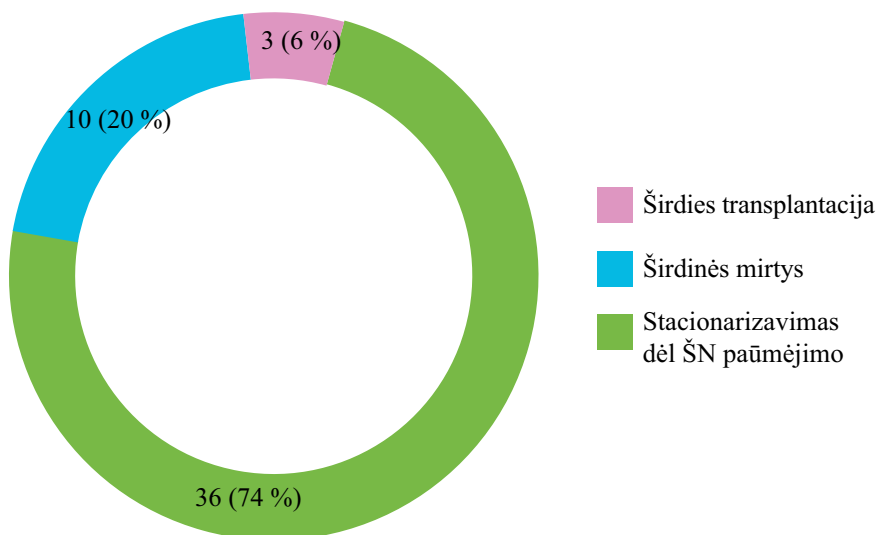
Parametrai	Vienmatė analizė			Daugiamatė analizė			
	ŠS	95 proc. PI	p vertė	ŠS	95 proc. PI	p vertė	Wald kriterijus
DPrP, cm ²	1,038	0,988–1,095	0,149	–	–	–	–
KSGD, mm	1,014	0,973–1,067	0,526	–	–	–	–

2D - dvimatė echokardiografija; MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; DSGST – dešiniojo skilvelio galinis sistolinis tūris; DSGSTi – dešiniojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DSGDT – dešiniojo skilvelio galinis diastolinis tūris; DSGDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis; KSGST - kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSGDT - kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DS IF – dešiniojo skilvelio išstūmio frakcija; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KPrP – kairiojo prieširdžio plotas; DPrP – dešiniojo prieširdžio plotas; proc. – procentai; * – statistiškai reikšminga vertė.

4.4. Kairiosios ir dešinėsios širdies mechanikos ir morfometrijos rodiklių pokyčiai priklausomai nuo ligos baigties ir jų prognozinė vertė tirtų įvykių baigčiai

4.4.1. Ankstyvųjų ligos baigčių pasiskirstymas tarp tiriamųjų

Po 1 metų (ankstyvuojų ligos periodu) širdies transplantacija buvo atlikta 3 pacientams, nustatyta 10 mirčių, 36 pacientai stacionarizuoti dėl ŠN paūmėjimo (4.4.1.1 pav.).



4.4.1.1 pav. Ankstyvųjų ligos baigčių pasiskirstymas

ŠN – širdies nepakankamumas.

4.4.2. Miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrų, įvertintų 2D echokardiografijos būdu palyginimas tarp pacientų, su skirtingomis ligos baigtimis

2D echokardiografijos parametrų palyginimas pateiktas 4.4.2.1 lentelėje. Pacientai su blogesnėmis ligos išeitėmis turėjo didesnius skilvelius ir prieširdžius, tačiau statistškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Priešingai, vertinant KS galinio sistolinio dydžio indeksą ($28,9 \pm 5,1 \text{ mm/m}^2$ ir $26,7 \pm 3,9 \text{ mm/m}^2$, $p = 0,022$, atitinkamai), KS galinio diastolinio dydžio indeksą ($34,1 \pm 4,4 \text{ mm/m}^2$ ir $31,1 \pm 3,4 \text{ mm/m}^2$, $p = 0,020$, atitinkamai) ir kairiojo prieširdžio tūrio indeksą ($66,3 \pm 40,6 \text{ ml/m}^2$ ir $50,2 \pm 16,9 \text{ ml/m}^2$, $p = 0,027$, atitinkamai) su blogesnėmis ligos išeitėmis rezultatai buvo statiškai reikšmingi. Didesnis GRT ir blogesnės KS BIĮ bei kairiojo prieširdžio rezervuarinė funkcijos taip pat nustatytos pacientų grupėje su blogesnėmis ankstyvomis ligos baigtimis ($p < 0,05$). KS BRĮ ir KS BAĮ su ligos baigtimis sąsają neturėjo ($p > 0,05$).

4.4.2.1 lentelė. 2D echokardiografijos parametrų palyginimas tarp pacientų, su skirtingomis ligos baigtimis, sergant neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija

Parametrai	Pacientai, su ankstyvosiomis ligos baigtimis n = 39	Pacientai, be ankstyvųjų ligos baigčių n = 63	p vertė
KSGSD, mm	57,8 ± 9,0	55,1 ± 7,2	0,118
KSGSDi, mm/m ²	29,1 ± 5,1	26,7 ± 3,9	0,013
KSGDD, mm	66,1 ± 7,0	64,2 ± 5,8	0,128
KSGDDi, mm/m ²	34,1 ± 4,4	31,1 ± 3,4	0,009
KPr tūris, ml	134,3 ± 89,3	104, ± 36,6	0,064
KPr tūrio indeksas, ml/m ²	66,3 ± 40,6	50,2 ± 16,9	0,027
DPr tūris, ml	81,6 ± 27,4	78,9 ± 23,1	0,585
DPr tūrio indeksas, ml/m ²	40,5 ± 10,3	38,1 ± 10,2	0,266
DVN tūris, ml	33,3 ± 14,1	24,3 ± 18,0	0,005
TVN tūris, ml	27,8 ± 14,7	16,6 ± 15,7	0,002
GRT, ml	61,1 ± 20,4	40,9 ± 22,9	0,003
KSGDT, ml	233,4 ± 75,2	230,7 ± 70,0	0,865
KSGDTi, ml/m ²	117,4 ± 39,6	112,3 ± 35,3	0,526
KSGST, ml	173,8 ± 68,6	156,8 ± 59,5	0,219
KSGSTi, mL/m ²	90,0 ± 39,2	79,5 ± 36,1	0,198
DSGDTi, mL/m ²	76,8 ± 32,4	69,5 ± 26,8	0,069
DSGSTi, mL/m ²	49,7 ± 26,4	42,1 ± 17,0	0,105
KS BI, proc.	-7,4 ± 2,7	-10,3 ± 2,6	0,001
KS BA, proc.	-12,2 ± 5,6	-14,7 ± 6,0	0,097
KS BR, proc.	18,1 ± 9,2	21,6 ± 9,3	0,249
KS IF, proc.	27,3 ± 9,6	29,1 ± 8,5	0,356
DS LS, proc.	-17,7 ± 3,1	-18,5 ± 2,0	0,257
DS IF, proc.	37,3 ± 10,1	42,5 ± 7,9	0,099
DS BI, proc.	-10,5 ± 3,7	-12,9 ± 3,2	0,053
FPP, proc.	30,9 ± 6,6	31,7 ± 5,5	0,868
KP įkd, proc.	-12,1 ± 5,0	-13,7 ± 4,3	0,551
KPr įp, proc.	21,7 ± 4,1	24,8 ± 4,0	0,047
KP įkt, proc.	-9,3 ± 3,6	-10,3 ± 3,4	0,322
DPr įkd, proc.	-14,3 ± 5,8	-16,5 ± 5,1	0,065
DPr įp, proc.	28,9 ± 5,8	29,1 ± 6,5	0,875
DPr įkt, proc.	-12,2 ± 5,2	-12,5 ± 6,1	0,771

KSGSD – kairiojo skilvelio galinis sistolinis dydis; KSGSDi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio dydžio indeksas; KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis; KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas; KPr – kairysis prieširdis; DPr – dešinysis prieširdis; DVN – dviburio vožtuvo nesandarumas; TVN – triburio vožtuvo nesandarumas; GRT – globalus regurgitacijos tūris; KSGDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGST – kairiojo skil-

velio galinis sistolinis tūris; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa. KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra apsuikinė įtampa; KS BRĮ – kairiojo skilvelio bendra radialinė įtampa; DSGDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; DS GSTi – dešiniojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; DS LSIĮ – dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; DS IF – dešiniojo skilvelio išstūmio frakcija; FPP – frakcinis ploto pokytis; Įp – prisipildymo įtampa; Įkd – konduito fazės įtampa; Įkt – kontraktinės fazės įtampa; n – tiriamųjų skaičius; proc. – procentai; rodiklis (vidurkis ± SN); SN – standartinis nuokrypis.

4.4.3. Miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių, įvertintų 2D echokardiografijos būdu sąsajos su ankstyvosiomis ligos baigtimis ir jų prognozinė reikšmė

Siekiant įvertinti galimus nepageidaujamų įvykių prognozinis veiksniai, į vienmatę ir daugiamatę logistinės regresijos analizę įtraukti tik tie pacientai, kurių KS IF buvo < 40 proc. Rezultatai, pateikti 4.4.3.1 lentelėje rodo, kad pagal daugiamatę analizę nepriklausomi predikciniai ankstyvų nepageidaujamų įvykių parametrai buvo KS BIĮ ir GRT ($p < 0,05$).

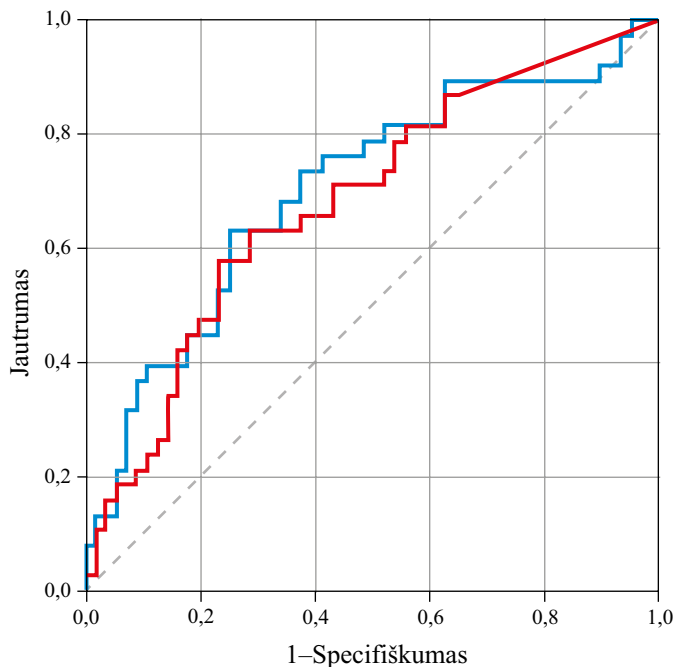
4.4.3.1 lentelė. 2D echokardiografijos parametrų ir ankstyvų ligos išeičių pasireiškimo sąsajos daugiamatėje logistinės regresijos analizėje

Parametrai	Vienmatė analizė			Daugiamatė analizė		
	ŠS	95 proc. PI	p vertė	ŠS	95 proc. PI	p vertė
KS BIĮ, proc.	0,876	0,855–0,998	0,034*	0,778	0,650–0,923	0,034*
KPr Įp, proc.	1,005	0,955–1,057	0,858	–	–	–
DS BIĮ, proc.	0,986	0,890–1,092	0,780	–	–	–
DS LSIĮ, proc.	0,979	0,881–1,089	0,701	–	–	–
KS IF, proc.	1,061	0,998–1,128	0,060	–	–	–
KPr tūris, ml/ m ²	0,976	0,955–0,998	0,034*	0,971	0,932–1,012	0,161
TVŽJA, mm	1,150	0,976–1,355	0,094	–	–	–
GRT, ml	0,976	0,955–0,998	0,034*	1,098	1,012–1,295	0,008*
DVN, ml	0,966	0,938–0,996	0,026*	1,064	0,984–1,151	0,120
TVN, ml	0,971	0,942–1,001	0,061	–	–	–

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa; DS LSIĮ – dešiniojo skilvelio laisvosios sienelės išilginė įtampa; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; TVŽJA – triburio vožtuvo žiedo judesio amplitudė; GRT – globalus regurgitacijos tūris; MVN – dviburio vožtuvo nesandarumas; TVN – triburio vožtuvo nesandarumas; n – tiriamųjų skaičius; * – statistškai reikšminga vertė.

Remiantis ROC analize, didesnė pirminių ankstyvų nepageidaujamų įvykių tikimybė buvo esant KS BIĮ < –7,5 proc. (jautrumas 85 proc. ir speci-

fiskumas 84 proc.). Prognozinė GRT riba numatant blogas ankstyvas ligos prognozes, buvo 60 ml, esant jautrumui 85 proc. ir specifiškumui 87 proc. (4.4.2.1.1 pav.).



Mėlyna linija – KS BI (plotas po kreive = 0,70, $p = 0,001$)

Raudona linija – GRT (plotas po kreive = 0,68, $p = 0,003$)

4.4.3.1 pav. ROC kreivės analizė numatant ankstyvas pirmines ligos baigtis pacientams, sergantiems neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija

KS BI – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa; GRT – globalus regurgitacijos tūris; punktyrinė linija – atskaitos linija.

4.4.4. Miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrų, įvertintų MRT būdu palyginimas tarp pacientų, su skirtingomis ligos baigtimis

MRT parametrų reikšmės pateiktos 4.4.4.1 lentelėje. Pacientai su blogomis ligos išeitimis turėjo didesnę KS ($p = 0,016$), kairiojo prieširdžio plotą ($p = 0,005$) ir DS ($p = 0,005$). Dešiniojo prieširdžio ploto skirtumų tarp grupių nebuvo ($p > 0,05$). Visų širdies dalių miokardo įtampos parametrai buvo geresni pacientų grupėje be blogų ankstyvų ligos baigčių ($p < 0,001$). Pacientai, su geresne ligos prognoze turėjo statistiškai reikšmingai didesnę KS IF ($22,7 \pm 8,7$ proc. ir $33,56 \pm 10,4$ proc., $p < 0,001$, atitinkamai). T1 žemėlapio rezultatai reikšmingų sąsajų su ligos išeitimis neturėjo ($p < 0,05$).

4.4.4.1 lentelė. MRT parametrų palyginimas tarp pacientų, su skirtingomis ligos baigtimis, sergant neišeminės kilmės dilatacine kardiomiopatija

Rodikliai	Pacientai, su ankstyvosiomis ligos baigtimis n = 32	Pacientai, be ankstyvųjų ligos baigčių n = 66	p vertė
KSGDD, mm	73,6 ± 7,7	68,7 ± 11,8	0,016
KSGDDi, mm/m ²	36,0 ± 7,9	33,4 ± 6,6	0,122
TSP, mm	9,5 ± 2,1	10,5 ± 1,9	0,032
US, mm	8,0 ± 1,9	8,5 ± 1,9	0,231
KSGDT, ml	340,7 ± 90,6	304,9 ± 91,4	0,073
KSGDTi mm/m ²	165,3 ± 53,7	144,8 ± 46,4	0,147
KSGST, ml	265,9 ± 82,7	208,0 ± 86,4	0,002
KSGSTi ml/m ²	129,4 ± 48,5	98,7 ± 42,8	0,019
KS IF, proc.	22,7 ± 8,7	33,56 ± 10,4	< 0,001
DSGDT, ml	212,4 ± 58,8	196,7 ± 56,8	0,586
DSGST, ml	140,3 ± 59,6	103,8 ± 53,3	0,005
KPrP, m ²	39,5 ± 14,4	31,2 ± 8,7	0,005
DPrP, m ²	31,6 ± 10,7	28,2 ± 6,9	0,104
KS BIĮ, proc.	-8,0 ± 3,4	-12,1 ± 4,5	< 0,001
KS BAĮ, proc.	-13,0 ± 6,4	-18,3 ± 7,1	< 0,001
DS BIĮ, proc.	-12,1 ± 4,9	-17,4 ± 6,4	< 0,001
KPr Įp, proc.	7,5 ± 3,8	15,1 ± 12,3	< 0,001
DPr Įp, proc.	11,0 ± 6,7	17,2 ± 8,0	< 0,001
ET, proc.	29,9 ± 3,9	34,3 ± 42,7	0,494
T1 žemėlapis, ms	1418,8 ± 106,6	1350,6 ± 110,7	0,128

KSGDD – kairiojo skilvelio galinis diastolinis dydis; KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas; TSP – tarpkilvelinė pertvara; US – užpakalinė sienelė; KSGDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; DSGDT – dešiniojo skilvelio galinis diastolinis tūris; DSGST – dešiniojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KPrPi – kairiojo prieširdžio plotas; DPrP – dešiniojo prieširdžio plotas; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa. KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra apšukinė įtampa; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; ET – ekstralastelinis tūris; n – tiriamųjų skaičius; proc. – procentai; rodiklis (vidurkis ± SN); SN – standartinis nuokrypis.

4.4.5. Miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių, įvertintų MRT būdu sąsajos su ankstyvosiomis ligos baigtimis ir jų prognozinė reikšmė

Visos širdies mechanikos rodikliai su ankstyvosiomis ligos išėjimais koreliavo silpnais-vidutinio stiprumo ryšiais ($p < 0,05$). KS galinis diastolinis

dydis, KS galinis sistolinis tūris, DS galinis sistolinis tūris ir kairiojo prieširdžio plotas taip pat buvo susiję su blogesnėmis pacientų išeitimis ($p < 0.05$). Stipriausi ryšiai nustatyti su KS IF ir KS BIĮ (rs 0,457, $p < 0,001$ ir rs -0,420, $p < 0,001$, atitinkamai).

Daugiamatė regresijos analizė parodė, kad KS BIĮ buvo nepriklausomas predikcinis veiksnys numatant blogas ligos išeitis (širdinė mirtis, širdies transplantacija, pakartotinis stacionarizavimas dėl ŠN paūmėjimo per 1 metus (šansų santykis 0,787, PI 95 proc. 0,697–0,890, $p < 0,001$) (4.4.5.1 lentelė).

4.4.5.1 lentelė. Logistinės regresijos analizė MRT parametrams, susijusiems su nepageidaujamais įvykiais

Rodiklis	ŠS	95 proc. PI	p vertė
KS BIĮ, proc.	0,787	0,697–0,890	< 0,001
KSGSTi, ml/m ²	1,014	0,993–1,035	0,188
KPrPi, cm ² /m ²	0,880	0,761–1,017	0,082
DS BIĮ, proc.	1,024	0,893–1,176	0,731
KPr Įp, proc.	1,012	0,896–1,143	0,844
DPr Įp, proc.	1,029	0,939–1,127	0,543

ŠS – šansų santykis; PI – pasikliautinis intervalas; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KPrPi – kairiojo prieširdžio ploto indeksas; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; proc. – procentai.

4.4.6. 2D echokardiografijos ir magnetinio rezonanso tyrimų rezultatų prognozinės reikšmės apibendrinimas

Siekiant apibendrintai įvertinti abiejų pagrindinių DKMP vaizdinių tyrimų – 2D echokardiografijos ir MRT rezultatų prognozinę reikšmę, atlikta jų rodiklių daugiamatė logistinės regresijos analizė (4.4.5.1 lentelė). Į analizę įtraukti tik tie dydžiai, kurie buvo analizuoti abiejų tyrimų metu. Rezultatai parodė, kad KS BIĮ ir KS galinio diastolinio dydžio indeksas, išmatuoti 2D echokardiografijos metu, turėjo statistiškai reikšmingos vertės prognozuojant ligos išeitis po 1 metų. Atskirų tyrimų logistinės regresijos analizė rodo KS BIĮ svarbų vaidmenį DKMP prognozeje. Tačiau apibendrinus abiejų tyrimų rezultatus viename logistinės regresijos analizės modelyje matoma, kad prognozinės vertės turėjo tik 2D echokardiografijos būdu įvertinta KS BIĮ. Remiantis gautais duomenimis galima daryti prielaidą, kad prognozei KS BIĮ analizei pakanka tik 2D echokardiografijos tyrimo (4.4.6.1 lentelė).

4.4.6.1 lentelė. Logistinės regresijos analizė MRT ir 2D echokardiografijos parametrams, susijusiems su nepageidaujamais įvykiais

Rodiklis	ŠS (2D echokardiografija / MRT)	95 proc. PI (2D echokardiografija / MRT)	p vertė
KSGDDi, mm/m ²	–0,394/0,135	–0,083– (–0,015)/ –0,012–0,030	0,005/0,409
KSGDTi, mm/m ²	0,354/0,032	–0,002–0,012/–0,017–0,018)	0,172/0,971
KSGSTi, ml/m ²	–0,130/–0,043	–0,010–0,006/–0,023–0,023	0,617/0,969
KS IF, proc.	0,248/0,367	–0,001–0,025/–0,027–0,058	0,076/0,466
DSGDT, ml	0,047/0,154	0,000–0,001/–0,010–0,001	0,693/0,421
DSGST, ml	0,059/–0,347	–0,002–0,003/–0,010–0,001	0,725/0,088
KS BIĮ, proc.	0,265/–0,010	0,005–0,092/–0,041–0,039	0,029/0,960
KS BAĮ, proc.	0,208/0,268	–0,013–0,051/–0,008–0,042	0,239/0,171
DS BIĮ, proc.	–0,003/–0,008	–0,038–0,037/–0,022–0,021	0,986/0,960
KPr Įp, proc.	0,211/0,044	–0,011–0,037/–0,009–0,013	0,282/0,732
DPr Įp, proc.	0,042/0,169	–0,015–0,020/–0,005–0,024	0,772/0,190

KSGDDi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio dydžio indeksas; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KS IF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; DSGDT – dešiniojo skilvelio galinis diastolinis tūris; DSGST – dešiniojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KS BIĮ – kairiojo skilvelio bendra išilginė įtampa. KS BAĮ – kairiojo skilvelio bendra apšukinė įtampa; DS BIĮ – dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa; KPr – kairysis prieširdis; Įp – prisipildymo įtampa; DPr – dešinysis prieširdis; ŠS – šansų santykis; MRT – magnetinio rezonanso tyrimas; 2D – dvimatė echokardiografija; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai.

REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame tyrime vertinta visų širdies dalių mechanika ir morfometrija, jos pokyčiai esant nustatyta NDMP. Analizuota, kokios yra šių pokyčių sąsajos su pagrindiniais ŠN prognoziniais veiksniais, genetika ir ankstyvosios ligos baigtimis bei jų prognozinė reikšmė. Pagrindiniai tyrimo rezultatai parodė, kad prognoziniai ŠN veiksniai daugiausiai sąsajų turėjo su KS IF, GRT, DS LSI ir kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampa ($p < 0,05$). Genetikos tyrimo rezultatais nustatyta, kad statistiškai reikšmingų fenotipo skirtumų buvo tarp pacientų, turėjusių šiuos genus: *GATAD1*, *LOX*, *RASAI*, *KRAS* ir *KRIT1*. *GATAD1*, *LOX*, ir *RASAI* genų variantai buvo susiję su geresne miokardo funkcija ir mažesniais širdies ertmių dydžiais, *KRAS* ir *KRIT1* – su blogesniais miokardo mechanikos ir funkcijos rodikliais ($p < 0,05$). Ankstyvių nepageidaujamų NDMP baigčių pagrindiniai nepriklausomi prognoziniai veiksniai buvo KS BI ($p = 0,004$) ir GRT ($p = 0,011$).

Prognoziniai ŠN veiksniai sergant DKMP turėtų būti įvertinti kuo anksčiau [205,206]. Tai turi svarbią reikšmę priimant gydymo sprendimus, sekant pacientų klinikinę būklę dinamikoje. DKMP diagnostikoje svarbią vietą užima anamnezė, klinikinės būklės vertinimas, laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai. Pacientai, sergantys NDMP priklauso didesnei ŠN progresavimo rizikai, todėl atlikti visos širdies mechanikos ir geometrijos analizę yra labai svarbu [207]. MRT ir 2D echokardiografija yra pagrindiniai vaizdiniai širdies tyrimai, leidžiantys ne tik įvertinti miokardo struktūrą ir funkciją, bet padedantys atrinkti ir prognozinis ŠN parametrus [208]. Atlikta nemažai mokslinių tyrimų, kurios vertino nepriklausomus ŠN sunkumo ir ligos išiečių prognozinis veiksnis [164, 209]. Jie apima KS IF, NYHA klasę, vyresnį amžių, vyrišką lytį, mažą fizinį aktyvumą, žemą sistolinį arterinį kraujo spaudimą, sumažėjusią hemoglobino koncentraciją ir kt. [165][115]. Yra sukurta keletas klinikinų ŠN predikcinių vertinimo modelių, tačiau jų pritaikymas DKMP nėra tikslingas dėl heterogeniškos ligos etiologijos [210, 211]. Priešingai nei prieš tai minėtuose tyrimuose, mūsų tyrime dalyvavo homogeniškos grupės pacientai, sergantys neišeminės kilmės DKMP, o tyrimo rezultatai parodė, kad NYHA klasė, 6 MĖT, BNP ir KS IF buvo pagrindiniai prognoziniai ŠN veiksniai, labiausiai susiję su miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčiais.

Biožymenys – vieni dažniausiai naudojamų prognozinų ŠN veiksnų. Laboratoriniai rodikliai svarbūs ne tik ligos diagnostikoje, bet ir vertinant ligos eigą, numatant gydymo prognozę [212]. Mes vertinome 4, dažniausiai klinikinėje praktikoje tiriamų, biožymenų dinamiką, ST2 buvo vertintas tik ligos nustatymo metu. Visų biožymenų koncentracija ligos nustatymo metu buvo padidėjusi. Panašius rezultatus pateikia ir kiti moksliniai tyrimai [213]. Mūsų

tyrimas parodė statistiškai reikšmingą BNP, didelio jautrumo CRB, CRB, troponino I koncentracijų sumažėjimą praėjus 1 metams nuo diagnozės nustatymo. Reikšmingo neutrofilų/limfocitų santykio pokyčio nepastebėta. BNP – vienas seniausių ir dažniausiai tiriamų ŠN prognozininių žymenų. Jau seniai nustatytas jo ryšys su KS remodeliacija bei širdies-kraujagyslių ligų įvykiais [214–216]. Nors mūsų tyrime statistiškai reikšmingi koncentracijų pokyčiai skirtingais ligos etapais pastebėti ne tik vertinant BNP, bet būtent šis žymuo turėjo daugiausiai sąsajų su miokardo mechanika ir morfometrija.

Klinikiniai veiksniai taip pat svarbūs ŠN prognozėje. Amžius yra vienas stipriausių prognozininių ŠN rodiklių, turintis įtakos mirštamumo rizikai, tačiau mūsų tyrimo rezultatai neparodė reikšmingų sąsajų tarp tiriamųjų amžiaus ir miokardo mechanikos bei morfometrijos pokyčių lyginant su kitų autorių duomenimis [160, 185, 186]. Panaši tendencija nustatyta vertinant sąsajas ir su lytimi (silpna koreliacija buvo tik su KS BRĮ ir DS galinio sistolinio tūrio indeksu). PV – kitas svarbus ŠN sunkumo nustatymo prognozinis veiksnys, ištirtas daugelyje seniau atliktų studijų [184, 217]. Tyrimai rodo, kad PV susijęs su padidėjusiu mirštamumu sergant ŠN [218]. Nors į mūsų tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys lėtiniu ar užsitęsusiu tachisistoliniu PV, studijos rezultatai parodė, kad pasikartojantis PV buvo susijęs su kairiojo prieširdžio miokardo mechanikos pokyčiais. Tai patvirtina, kad padidėjęs prisipildymo spaudimas ir pokrūvis didina kairiojo prieširdžio įtampą ir gali skatinti PV išsivystymą ŠN metu [184].

Miokardo fibrozė – vis dažniau vertinamas prognozinis ŠN žymuo [219]. Dėl pataloginės miokardo remodeliacijos ir padidėjusios ekstraceliulinio matriksio baltymų sintezės formuojasi miokardo fibrozė, kuri yra susijusi su greitesniu ŠN progresavimu bei aritmijų išsivystymu [220]. Mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad VGK ir miokardo fibrozė nustatoma daugiau nei pusei DKMP sergančių pacientų [221, 222]. Atlikta nemažai tyrimų, kuriuose ieškota sąsajų tarp miokardo fibrozės, jos išplitimo ir neigiamų klinikinių išaiščių (pvz., širdinės aritmijos), ligos sunkumo, didesnio širdies transplan-tacijos dažnio, implantuojamų prietaisų bei mirties dažnio [46, 222, 223]. Nustatyta, kad DKMP sergantiems pacientams, miokardo fibrozė yra susijusi su dažnesnėmis ŠN komplikacijomis ir didesniu mirštamumu [224]. Mūsų tyrimo duomenimis miokardo fibrozė buvo statistiškai reikšmingai susijusi su blogesniais miokardo mechanikos rodikliais. KS BAĮ, KS BIĮ ir kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampa buvo daugiausiai sąsajų su miokardo fibrozės nustatymu turintys parametrai. Įvertintos šių miokardo mechanikos rodiklių vertės, pagal kurias galima prognozuoti miokardo fibrozės buvimą. Nustatė-me, kad ji tikėtina esant KS BAĮ $\leq -14,4$ proc., KS BIĮ $\leq 9,5$ proc. ir kairio-jo prieširdžio prisipildymo įtampai $\leq 11,7$ proc. Nurodytos rodiklių reikšmės

gali padėti klinikinėje praktikoje prognozuojant miokardo fibrozės radimą dar prieš MRT atlikimą.

KS IF – labiausiai ištirtas miokardo mechanikos rodiklis. Sumažėjusi KS IF susijusi su blogesne ligos prognoze, padidėjusiu mirštamumu dėl įvairių priežasčių ir pakartotinių hospitalizacijų dažniu, dažnesne širdies transplantacija [169, 172, 225–227][34, 228–230]. Skirtingai nuo anksčiau minėtų tyrimų, mūsų darbe KS IF buvo nagrinėjama dviem aspektais – kaip miokardo mechanikos rodiklis ir kaip prognozinis ŠN veiksnys. Nustatėme, kad KS IF koreliavo su dažniausiai kasdieninėje praktikoje naudojamais prognoziniais ŠN veiksniais, tačiau ankstyvųjų ligos baigčių neprognozavo. Tai gali būti aiškinama tuo, kad pacientų su pažengusiu ŠN, KS sistolinės funkcijos sutrikimo laipsnis nebeturi prognozinės išgyvenanumo reikšmės [231]. Vis daugiau atliktų tyrimų rodo, kad KS BIĮ yra jautresnis sutrikusios sistolinės funkcijos rodiklis ir nepriklausomas nepageidaujamų įvykių sergant NDKMP veiksnys [232, 233][234, 235]. Dauguma studijų rezultatų parodė, kad KS BIĮ gali būti geresnis nepriklausomas prognozinis ŠN veiksnys [236, 237]. Nustatyta, kad globali išilginė įtampa, įvertinta taškelių žymėjimo metodu, turi svarbią prognozinę vertę mirštamumui sergant DKMP [18]. Romano et al. nustatė, kad esant DKMP, mažesnė KS BIĮ buvo susijusi su didesniu mirštamumu, nepriklausomai nuo KS IF ir VGK [18]. Kito tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad KS BIĮ buvo nepriklausomas širdinės mirties bei širdies transplantacijos predikcinis veiksnys [238]. Atliktų tyrimų rezultatai pabrėžia svarbią KS BIĮ prognozinę reikšmę vertinant nepageidaujamus širdies–kraujagyslių ligų veiksnius pacientams, sergantiems DKMP. Mūsų studijos rezultatai taip pat parodė, kad KS BIĮ buvo svarbiausias prognozinis blogų ligos išiečių rodiklis.

Viename didelės apimties Švedijos ŠN registre analizuotos tokios pačios pirminės ligos baigtys kaip ir mūsų tyrime. Šiame tyrime buvo nustatytos reikšmingos sąsajos tarp blogų ligos išiečių ir amžiaus, didesnės NYHA klasės, mažesnės KS IF, gydymo kilpiniais diuretikais [239]. Priešingai nei mūsų tyrime, kuriame analizuota homogeniška neišeminės kilmės dilatacinės kardiomiopatijos pacientų grupė, Švedijos mokslininkai tyrė heterogenišką pacientų populiaciją [239]. Be to, mūsų analizėje nebuvo įtraukti atvejai, kai liga galėjo būti susijusi su antrinėmis priežastimis, tokiomis kaip pirminė vožtuvų patologij, užsitęsusi aritmija ar kt.. Minėtame tyrime, priešingai nei mūsų tyrime, nebuvo vertinta visų širdies dalių – abiejų skilvelių ir prieširdžių – miokardo funkcija ir geometrija. Mūsų tyrimo rezultatai taip pat parodė, kad blogesnės ligos išiečys buvo susijusios su mažesne KS IF, tačiau prognozinę reikšmę turėjo tik KS BIĮ.

Nustatėme, kad nepalankios ligos išiečys buvo labiau susijusios su kai kurių širdies dalių miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčiais, sergant

NDKMP su vidutinio sunkumo ar sunkia KS sistoline disfunkcija. Ankstyvųjų ligos baigčių (širdinės mirties, širdies transplantacijos, pakartotinio stacionarizavimo dėl ŠN paūmėjimo) pagrindiniai nepriklausomi prognoziniai veiksniai buvo KS BIĮ ir GRT. Didžiausia ankstyvųjų nepageidaujamų ligos baigčių rizika buvo esant KS BIĮ $< -7,5$ proc. ir GRT > 60 ml.

Funkcinis dviburio ir triburio vožtuvų nesandarumai DKMP metu yra susiję su nepakankama burių koaptacija. Kiekybinis nesandarumų sunkumo įvertinimas gali suteikti papildomos vertės analizuojant pacientų riziką ir prognozę [90, 91]. Ankstesnių studijų rezultatai rodo izoliuotos vožtuvų pažaidos svarbumą blogoms ligos baigtims [92]. Naujausių mokslinių tyrimų rezultatai parodė, kad dviejų vožtuvų suminis funkcinis nesandarumas yra susijęs su greitesniu ŠN progresavimu ir turi reikšmingos įtakos mirštumui [93]. Vieno vožtuvo įvertinimas neatspindi bendros hemodinamikos, kuriai įtakos turi ir dviburio, ir triburio vožtuvų nesandarumai [190]. Bartko et al. pristatė pirmą, didelės apimties studiją, kurioje analizuota GRT įtaka ligos baigtims pacientams, su sumažėjusia KS IF. Nustatyta, kad ŠN sunkina vožtuvų pažaidą, esant GRT > 50 ml [93]. Turimais duomenimis, mūsų tyrimas yra pirmasis, kuris vertino GRT sąsajas su prognoziniais ŠN veiksniais bei visų širdies dalių miokardo mechanikos ir morfometrijos rodikliais bei ankstyvosios ligos baigtimis sergant NDKMP. Nustatėme, kad GRT buvo vienas dažniausiai randamų 2D echokardiografijos parametrų, susijusių su NYHA klasės, 6 MĖT ir KS IF pokyčiais. Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad GRT kartu su KS BIĮ gali padėti prognozuojant ankstyvasias nepakankamas ligos išėitis NDKMP sergantiems pacientams.

Ilgą laiką didžiausias dėmesys buvo skiriamas KS vertinimui, manant, kad DS analizė yra mažiau svarbi, tačiau tobulėjant širdies vaizdinių tyrimų kokybei, pradėta dažniau tirti DS, akcentuojant abiejų skilvelių tyrimo svarbą [178]. DS disfunkcijos mechanizmas, sergant DKMP, nėra visiškai aiškus, tačiau jį iš dalies galima paaiškinti keliais mechanizmais, iš kurių dažniausias – kompleksinė tarpkilvelinė sąveika. Blogėjant KS sistolinei ir diastolinei funkcijoms, didėja KS prisipildymo spaudimas, dviburio vožtuvo nesandarumas ir spaudimas plaučių kraujajslėse. Šie veiksniai sąlygoja 2 tipo plautinės hipertenzijos atsiradimą, dėl padidėjusios DS perkrovos tūriu skilvelis plečiasi ir blogėja jo funkcija [240]. Neigiama DS remodeliacija turi svarbų vaidmenį ŠN progresavimui, nepriklausomai nuo KS funkcijos, o DS sistolinė disfunkcija dažnesnė NDKMP metu nei išeminės kilmės kardiomiopatijos atvejais [241]. Yra atliktų studijų, kurių rezultatai įrodė DS funkcijos prognozinę reikšmę NDKMP diagnostikoje [92, 242, 243]. Priešingai nei mūsų tyrimo atveju, ankstesni autoriai nepateikė visos širdies miokardo mechanikos vertinimo prognozinės reikšmės. Gulati et al. teigė, kad DS sistolinė disfunkcija turi nepriklausomą prognozinę vertę, numatant neigiamas ŠN baigtis

pacientams, sergantiems DKMP. Tačiau šioje studijoje buvo analizuojamas tik DS IF, nevertinant kitų mechanikos rodiklių. Be to, šio tyrimo pacientų grupė buvo heterogeniška [244]. Liu su bendraautoriais nustatė, kad DS BIĮ yra svarbus prognozinis širdinės mirties bei širdies transplantacijos žymuo NDKMP sergantiems pacientams [231]. Mūsų tyrimo metu, reikšmingų sąsajų tarp dešinės širdies pusės miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių bei blogų ligos baigčių nenustatyta. Rezultatai parodė, kad pacientai, sergantys NDKMP, turėjo sumažėjusią DS miokardo įtampą, o DS LSIĮ gerai koreliavo su NYHA klase ir 6 MĖT. Nors kai kurie autoriai ankstyvuoju ligos laikotarpiu nurodo DS funkcijos pagerėjimą [245], mūsų tyrime optimalaus ŠN gydyme nustatytas DS LSIĮ sumažėjimas.

Priklausomybė tarp kairiojo prieširdžio ir KS funkcijų įrodyta jau seniai [246]. Tačiau tyrimų, kuriuose būtų analizuota dešiniojo prieširdžio prognozė, reikšmė įvairių ligų atvejais – nedaug. Li Y ir kt. nustatė, kad dešiniojo prieširdžio rezervuarinė ir konduitinė funkcijos buvo nepriklausomi prognoziniai veiksniai, numatant mirtį dėl visų priežasčių sergant DKMP [13]. Mūsų tyrime dešiniojo prieširdžio funkcija buvo statistiškai reikšmingai blogesnė NDKMP sergančių pacientų grupėje, lyginant su sveikais asmenimis, nors dešiniojo prieširdžio dydis ir funkcija su prognoziniais ŠN veiksniais koreliavo silpnai ir sąsajų su pirminėmis ligos baigtimis neturėjo.

Kairysis prieširdis turi svarbų vaidmenį palaikant minutinį širdies tūrį net esant sutrikusiai KS relaksacijai [247]. Ir atvirkščiai, progresuojanti KS diastolinei disfunkcijai ir didėjant prisipildymo spaudimams, skatinamas kairiojo prieširdžio padidėjimas ir funkcijos sutrikimas [246]. Kairiojo prieširdžio konduitinės, prisipildymo ir kontraktilinės funkcijų sutrikimas yra susijęs su ŠN progresavimu, KS diastoline disfunkcija ir padidėjusiu prisipildymo spaudimu bei yra nepriklausomi prognoziniai didžiųjų širdinių įvykių veiksniai [248]. Kairiojo prieširdžio tūrio pokyčių įtaka blogoms ligos baigtims pacientams, sergantiems ŠN aprašyta daugelyje anksčiau atliktų tyrimų [249–251]. Taip pat anksčiau vertinta kairiojo prieširdžio geometrijos ir funkcijos įtaka pacientų, sergančių NDKMP, prognozei [252]. Nustatyta, kad NDKMP pacientų grupėje, kairiojo prieširdžio funkcijos ir geometrijos rodikliai buvo blogesni, lyginant su kontroline grupe. Rasta, kad kairiojo prieširdžio sferiškumo indeksas ir VGK buvo nepriklausomi predikciniai NDKMP baigčių veiksniai [253]. Mūsų tyrimas taip pat parodė sumažėjusias kairiojo prieširdžio funkcijos vertes ir didesnę kairiojo prieširdžio tūrį bei plotą NDKMP grupėje. Diagnostine ir prognozinė verte išsiskyrė kairiojo prieširdžio rezervuarinė funkcija, kuri buvo susijusi su miokardo fibrozės nustatymu, koreliavo su funkcinė NYHA klase bei KS IF. Rezervuarinės kairiojo prieširdžio funkcijos svarba ligos išiečių prognozėje pacientams, sergantiems ŠN su sumažėjusia KS IF įrodyta ir kituose tyrimuose. Carluccio E ir kt. studijoje šis

rodiklis nepriklausomai nuo klinikinių ir kitų echokardiografinių parametru buvo geras prognozinis blogų ligos baigčių veiksnys [254]. Nors mūsų tyrime pacientų, sergančių NDKMP grupėje buvo stebėtas ženklus ir statistiškai reikšmingas kairiojo prieširdžio funkcijos sumažėjimas, jo reikšmė numatant blogas ligos baigtis neįrodyta. Tokie rezultatai gali būti dėl to, kad daugiamatėje regresijos analizėje buvo įtraukta visų širdies dalių analizė.

Mūsų tyrimo rezultatai parodė galimas sąsajas tarp nežinomos reikšmės genų variantų ir širdies miokardo mechanikos bei morfometrijos pokyčių pacientams, sergantiems NDKMP. Mūsų turimais duomenimis, pirmieji nustatėme statistiškai reikšmingas sąsajas su fenotipine ligos išraiška ir 5 iki šiol literatūroje neaprašytais genais, sergant DKMP. Šie rezultatai skiriasi nuo tradicinio genomo masto asociacijos tyrimo (angl. *GWAS*), trūksta atliktų kitų tyrimų rezultatų palyginimui su mūsų išvadomis. Mes nepastebėjome reikšmingų asociacijų su dažniausiai nustatomais kardiomiopatijos genais, kas yra netikėta, atsižvelgiant į tai, kad genų, koduojančių sarkomerų baltymus, variantai turėtų turėti didžiausią įtaką ligos progresavimui. Tačiau nustatėme, kad *LOX*, *GATAD1* ir *RASA1* genų variantai buvo susiję su geresniais širdies funkcijos ir morfometriniais parametrais. Minėti duomenys yra ganėtinai kontraversiški, kadangi mutacijos, susijusios su prastesniais klinikiniais rezultatais, turėtų būti retesnės populiacijoje. Gali būti, kad šie variantai vieni neturi pakankamos įtakos ligos vystymuisi, kad būtų atrankūs žmogaus evoliucijoje.

Lizilo oksidazė (*LOX*) yra baltymas, apimantis penkių nuo vario priklausomų fermentų šeimą, kurie yra būtini tarpląstelinės matricos homeostazei ir remodeliavimuisi. *LOX* ir *LOXLs* izofermentai atlieka svarbų vaidmenį kontroliuojant kraujagyslių homeostazę, remodeliaciją, kontroliuojant kraujagyslių standumą, oksidacinį stresą ir kalcifikaciją, taip pat dalyvauja jungiamojo audinio matricos biogenezeje [255,256]. Eksperimentiniai modeliai aprašė *LOX/LOXLs* aktyvumo ir širdies–kraujagyslių ligų (ŠKL) sutrikimo įrodymus [257,258]. „Knock-out“ gyvūnų modeliai parodė ryšį tarp *LOX* geno pokyčių ir žmogaus aortos aneurizmų [259]. Be to, *LOX* šeimos baltymai yra susiję su miokardo standumu ir sutrikusia KS funkcija. Pastebėta, kad *LOX* dalyvauja fibrozėje, kuri būdinga galutinės stadijos DKMP. Sutrikusi *LOX* reguliacija gali sukelti tarpląstelinės matricos skilimo ir sintezės disbalansą, todėl ji galimai dalyvauja DKMP ir ŠN remodeliacijos procese [260]. Variantai, stabilizuojantys šią reguliaciją, gali būti apsauginiai. Mūsų tyrime, 34 pacientai turėjo galimai gerybinį variantą rs1800449 su gnomAD dažniu 0,17. Anksčiau buvo tiriamos šio varianto sąsajos su įvairiomis vėžio formomis, ir tik kartą su ŠKL [261]. Kitas variantas rs368947781 buvo nustatytas tik 2 pacientams (gnomAD 0,0001), ankstesnių tyrimų, apie šį variantą neatlikta. Mūsų rezultatai parodė *LOX* geno variantų asociacijas su mažesne miokar-

do pažaida. *LOX* geno variantai buvo susiję su mažesniais skilvelių tūriais, įvertintais 2D echokardiografijos ar MRT būdais. BNP koncentracija esant nustatytiems *LOX* geno variantams taip pat buvo mažesnė.

GATAD1 genas pirmą kartą buvo nustatytas 2002 m., tiriant akių vystymąsi, o 2011 m. kito tyrimo rezultatai parodė, kad šis genas gali būti autosominė recesyvinė DKMP vystymosi priežastis [262,263]. Mūsų studijos rezultatai parodė, kad *GATAD1* genas buvo susijęs su geresne abiejų skilvelių funkcija, mažesniais KS bei kairiojo prieširdžio dydžiais bei BNP koncentracija. Be to, šioje studijoje nustatėme keturis skirtingus *GATAD1* geno variantus, kurie *ClinVar* nurodyti kaip gerybiniai: rs10281879 (gnomAD 0,11; n = 21, 2 homozigotiniai variantai), rs564747350 (gnomAD 0,0001; n = 1), rs34768413 (gnomAD 0,017; n = 2), rs139637606 (gnomAD 0,003; n = 2). Nepaisant to, *GATAD1* geno funkcija nėra gerai ištirta, todėl sunku įvertinti jo įtaką DKMP išsivystymui. Reikalingi didesnės apimties tyrimai, kad būtų galima patvirtinti gautus rezultatus.

RASAI genas susijęs su kraujagyslių malformacijos sindromais, tokiais kaip Klippel–Trenaunay–Weber sindromas, Sturgeon–Weber sindromas, Galeno aneurizminės malformacijos ir kt. *RASA1* yra citoplazmos baltymas, pernešamas į ląstelės membraną, kai padidėja intracelulinė Ca^{2+} koncentracija. Jis dalyvauja ląstelių augime, proliferacijoje, diferenciacijoje, apoptozėje. Šis genas plačiai tiriamas vėžio vystymėsi [264]. Mūsų tyrime *RASAI* genas buvo susijęs su geresne abiejų skilvelių ir prieširdžių funkcija bei mažesniu skilvelių dydžiu. Iki šiol literatūroje nėra apžvergtų šio geno sąsajų su DKMP išsivystymu. Mes radome 7 skirtingus šio geno variantus: rs111840875 (Ala99Val; gnomAD 0,03; n = 7) varianto sąsajų su širdies-kraujagyslių sistema *ClinVar* bazėje nėra; kitas variantas – rs373892264 (Gly156Val; gnomAD 0,03 < 0,01; n = 1) *ClinVar* sistemoje turi vieną įrašą apie arterioveninę malformaciją [265]. rs60835975 (gnomAD 0,03; n = 10 cases) variantas pateiktas kaip gerybinis; 4 variantai yra susiję su homopolimero sritimi prieš pat 14 egzoną: rs377722838 (gnomAD 0,12; n = 22), rs75512926 (gnomAD 0,02; n = 1), rs747412034 (gnomAD 0,003; n = 1), rs36000817 (gnomAD 0,064; n = 7) *ClinVar* sistemoje nurodyti kaip gerybiniai variantai. Reikalingi papildomi tyrimai, siekiant įvertinti šio geno sąsajas su DKMP

Mažų G baltymų Ras šeima susideda iš fermentų, kurie hidrolizuoja GTP (guanozin-5'-trifosfatas) ir atliekam svarbų vaidmenį tarpląstelinio signalo perdavime. Žinomi trys pagrindiniai žmogaus *Ras* genai: *H-Ras*, *K-Ras* ir *N-Ras*. *KRAS* genas aktyvina RAS–MAPK kelią ir vaidina svarbų vaidmenį sergant sindromine kardiomiopatija, tokia kaip Noonan sindromas, nervų ir raumenų liga bei mitochondrijų miopatijos [39]. Tik keletas autorių yra ištyrę *K-Ras* genų vaidmenį širdies ligų patogenezėje [266], tačiau mokslinėje literatūroje nesame radę tiesioginių sąsajų tarp šio geno ir DKMP. Atlikę ge-

netinę analizę, nustatėme vieną *KRAS* geno variantą (rs1137282 c.519T > C, Asp173 = (gnomAD 0,19; n = 28)), kuris *ClinVar* duomenų bazėje nurodomas kaip gerybinis ir yra plačiai ištirtas onkologinių ligų vystimos kontekste. Mūsų tyrime šis *KRAS* geno variantas buvo susijęs su blogesne skilvelių ar prieširdžių funkcija bei širdies ertmių išsiplėtimu.

KRIT1 genas priklauso *Ras* genų šeimai ir atlieka svarbų vaidmenų reguliuojant endotelio ląstelių jungties vientisumą, stabilizuojant ląstelių – ląstelių jungtis, dalyvaujant ląstelių adhezijoje ir migracijoje. Dėl šio geno funkcijos sutrikimo padidėja beta katenino signalizacija ir pakinta kraujagyslių vystymasis [267]. Patogeniniai *KRIT1* geno variantai yra susiję su galvos smegenų kaverninėmis malformacijomis [268]. Šiame tyrime radome 4 skirtingus šio geno variantus, kurie buvo susiję su abiejų skilvelių padidėjimu: rs149437256 (gnomAD 0,005; n = 1), rs11542682 (gnomAD 0,09; n = 24), rs143710815 (gnomAD 0,0037; n = 1), rs200684252 (gnomAD < 0,001; n = 1), tačiau visi šie atvejai *ClinVar* duomenų bazėje pateikiami kaip gerybiniai. Vis dėlto išlieka neaišku, ar šio geno variantai gali turėti įtakos kardiomiopatijų pasireiškimui, todėl svarbu atlikti papildomus didesnės apimties klinikinius tyrimus, siekiant įvertinti šio geno sąsajas su DKMP

Mūsų atliktos studijos rezultatai rodo, kad abiejų skilvelių ir prieširdžių miokardo mechanikos ir morfometrijos analizė padeda atrinkti parametrus, kurie geriausiai koreliuoja su prognoziniais ŠN veiksniais, genetika bei ankstyvosiomis ligos baigtimis pacientams, sergantiems NDKMP. Tokiu būdu galime įvertinti didžiausios rizikos pacientus, geriau koreguoti gydymą, efektyviau taikyti pacientų stebėseną ir taip pagerinti pacientų prognozę.

TYRIMO RIBOTUMAI

Yra keletas šios studijos trūkumų. Tai vieno centro tyrimas su maža imtimi. Dėl griežtos pacientų atrankos ir gausių neįtraukimo kriterijų, didelė dalis pacientų buvo netinkami dalyvauti šiame tyrime. Mes kiekybiškai neįvertinome V GK išplitimo, nes imtis buvo per maža, kad būtų galima toliau diferencijuoti ir gauti rezultatus, iš kurių būtų galima padaryti patikimas išvadas. Kitas trūkumas – pagrindinių vaizdinių tyrimų, kurių pagalba analizuota miokardo mechanika – taškelių žymėjimo echokardiografijos ir MRT analizės subjektyvumas, tyrimai priklauso nuo tyrėjo patirties. Dėl ribotos tyrimo trukmės neįvertintos tolimesios pacientų ligos baigtys ir jų prognoziniai veiksniai. Numatomas tyrimo tęstinumas, praėjus 5 m. po nustatytos NDKMP.

Mes neįvertinome specifinių genų variantų poveikio, todėl, atvirkščiai, negalime pasakyti, kuris variantas turi geresnį ar blogesnį poveikį pacientams. Nepaisant to, mes radome atvejus, kai gavome statistiškai reikšmingus pokyčius. To nepakanka daryti išvadą, kad šių genų variantai turi neabejotiną įtaką ligai, bet galima daryti prielaidą apie galimus šių genų variantų ryšius su fenotipo pokyčiais, o tai būtų galima vertinti didesnės apimties studijose. Gautas genų sąsajas su miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčiais galėjo įtakoti ir pakankamai maža tiriamųjų imtis. Be to, mes neturime sveikų tiriamųjų imties, kurioje būtų atliktas genetikos tyrimas palyginti mūsų rastų genų variantų dažnumą. Kadangi mes neturime nacionalinės genetikos bazės, duomenų palyginimui galime naudoti tik gnomAD ar panašią duomenų bazę.

IŠVADOS

1. NDKMP susijusi su visų širdies dalių miokardo mechanikos ir funkcijos rodiklių sumažėjimu, abiejų prieširdžių ir skilvelių padidėjimu ($p < 0,001$). Praėjus 1 metams po ligos nustatymo, statistiškai reikšmingai sumažėjo abiejų skilvelių ir prieširdžių dydžiai, pagerėjo kairiojo skilvelio ir abiejų prieširdžių funkcija ($p < 0,001$). Tačiau dešiniojo skilvelio bendra išilginė įtampa dinamikoje pablogėjo (–14,42 proc. ir –12,87 proc., $p < 0,001$, atitinkamai).
2. Svarbiausi prognoziniai širdies nepakankamumo veiksniai turėjo statistiškai reikšmingų sąsajų su visos širdies miokardo mechanikos ir morfometrijos parametrais. Tačiau daugiausiai koreliacijų ir prognozinės reikšmės nustatyta su KS IF, GRT, DS LSII, kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampa ($p < 0,05$). Miokardo fibrozės buvimo prognoziniai veiksniai buvo KS BAĮ $\leq -14,4$ proc., KS BIĮ $\leq -9,5$ proc. ir kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampa $\leq -11,7$ proc.
3. Daugiausiai miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčių nustatyta tarp pacientų, esant šių genų buvimui – *GATADI*, *LOX*, *RASAI*, *KRAS* ir *KRITI*. Rasta, kad *KRAS* ir *KRITI* genų variantai buvo susiję su blogesniais miokardo mechanikos parametrais bei didesniais širdies ertmių dydžiais. *GATADI*, *LOX* ir *RASAI* genų variantai buvo susiję su geresne širdies funkcija bei mažesniais širdies ertmių dydžiais.
4. Mūsų tyrime nustatyta, kad ankstyvų nepageidaujamų NDKMP baigčių pagrindiniai nepriklausomi prognoziniai veiksniai buvo KS BIĮ ($p = 0,004$) ir GRT ($p = 0,011$). Didesnė pirminių ankstyvų nepageidaujamų įvykių tikimybė buvo, esant KS BIĮ $< -7,5$ proc. (jautrumas 85 proc. ir specifiškumas 84 proc.), o GRT ≥ 60 ml (jautrumas 85 proc. ir specifiškumas 87 proc.).

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. 2D echokardiografija ir MRT turėtų būti naudojami klinikinėje praktikoje kaip pirmo pasirinkimo neinvaziniai tyrimo metodai, siekiant įvertinti miokardo mechanikos ir morfometrijos pokyčius pacientams, sergantiems NDKMP. Šis įvertinimas padeda atrinkti padidėjusios rizikos asmenis.
2. Pacientams, sergantiems NDKMP, ligos nustatymo metu rekomenduojama atlikti KS IF, GRT, DS LSIĮ, kairiojo prieširdžio prisipildymo įtampos rodiklių įvertinimą. Kadangi šie parametrai gerai koreliuoja su svarbiausiais prognoziniais širdies nepakankamumo veiksniais, jie gali padėti prognozuojant tolimesnę ligos eigą.
3. Siekiant įvertinti ir patvirtinti mūsų gautus rezultatus apie skirtingų genų variantų sąsajas su fenotipo pokyčiais pacientams, sergantiems NDKMP, rekomenduojama atlikti didesnės imties genetinius tyrimus. Gautus rezultatus būtų galima talpinti atskirose duomenų bazėse, o patirtimi dalintis su kitų valstybių kolegomis.
4. NDKMP nustatymo metu įvertinus KS BIĮ ir GRT rodiklius, galima prognozuoti ankstyvasias nepageidaujamas ligos baigtis (širdinė mirtis, širdies transplantacija, pakartotinis stacionarizavimas dėl ŠN paūmėjimo per 1 metus).

SUMMARY

ABBREVIATIONS

2D	– two-dimensional
BNP	– brain natriuretic peptide
DCM	– dilated cardiomyopathy
HF	– heart failure
ERA	– effective regurgitant orifice area
GCS	– global circumferential strain
GLS	– global longitudinal strain
GRV	– global regurgitation volume
NIDCM	– non-ischemic dilated cardiomyopathy
MRI	– magnetic resonance imaging
LVEF	– left ventricular ejection fraction
NYHA	– The New York Heart Association
LV	– left ventricle
WHF	– worsening heart failure
RV	– right ventricle

INTRODUCTION

Heart failure (HF) is one of the main causes of mortality worldwide and the incidence rate is likely to increase due to the aging population. HF is accompanied by structural and functional myocardial diseases, the most common of which are cardiomyopathies [1]. This group of diseases includes non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM) characterized by left or both ventricular dilation and systolic dysfunction in the absence of ischemic heart disease and conditions associated with volume or pressure overload [2–4].

With the improvement of diagnostic quality and the increasing availability of imaging studies, the changing understanding of the pathophysiology of the disease, and the growing importance of genetic testing, it is possible to suspect the dilated cardiomyopathy (DCM) phenotype and begin a detailed examination of the patient much faster. However, this disease is sometimes characterized by a long preclinical period without symptoms or myocardial changes, which delays early diagnosis of the disease [5]. The examination of patients with DCM includes a detailed clinical evaluation, laboratory and imaging methods, genetics, and biopsy, if needed [6, 7]. Often, during DCM, not only left ventricular (LV) mechanics and geometry change, but

also the function of the right ventricle (RV) and both atria also deteriorates, and their volume increases [8]. This is related to the interaction between the cardiovascular system and neurohumoral factors, which can affect the myocardium of all parts of the heart [9]. Previous studies focused on the analysis of individual parts of the heart and their relationships to various prognostic (clinical, laboratory, etc.) disease indicators [10–14]. Many studies have shown that not only left ventricular ejection fraction (LVEF) [15], but also LV and left atrium global longitudinal strain are important in the diagnosis and treatment of DCM, as well as in the assessment of disease outcomes [16–19]. These myocardial deformation parameters are strong predictors of mortality regardless of LVEF [19]. Right heart analysis in patients with DCM was less frequent. This could be explained by a more complex assessment of the RV and right atrium anatomy [20, 21]. However, as the quality of echocardiography and magnetic resonance imaging (MRI) studies improves, the number of studies investigating the mechanics and geometry of the right heart parts in patients with NIDCM has increased in recent years. Increasingly, studies confirm the prognostic importance of RV and global longitudinal strain of the right atrium in predicting poor disease outcome [22–25].

Determining factors associated with the severity of HF helps predict DCM outcomes, evaluate the effectiveness of treatment, and select an appropriate diagnostic method [2]. It has been shown that worse disease outcome and prognosis are usually associated with higher functional class or B-type natriuretic peptide (BNP) concentration, older age, male sex, late gadolinium uptake or detection of pathogenic gene variants, etc. Previous studies have investigated the associations of prognostic factors for HF only with changes in the function and geometry of individual parts of the heart [2, 26–28]. The importance of genetic testing has also increased in the DCM prognosis over the last few years. Hereditary cardiomyopathies are among the most common genetic disorders characterized by phenotype and gene overlap. Most diagnostic gene panels consist of multiple genes whose significance in the cardiomyopathy development is not sufficiently clear and proven. Some cases of disease can be explained by a polygenic model where multiple disease-causing genes are detected [29, 30]. However, the interaction of changes in gene variants of unknown significance with cardiac mechanics and morphometry has not yet been studied.

Currently, there is a lack of studies on the analysis of myocardial mechanics and morphometry of all parts of the heart, the correlations with the main prognostic factors of HF, and the growing importance of genetic expression in clinical practice. A holistic approach to the changes in function and geometry in both parts of the heart during DCM would help identify the most important

prognostic disease indicators, select patients at highest risk, monitor patients, and evaluate treatment effectiveness.

Aim

To evaluate cardiac mechanics and morphometry, its associations with prognostic heart failure factors, genetic expression, and disease outcomes in non-ischemic dilated cardiomyopathy.

Objectives

1. To compare left and right heart mechanics and morphometry at diagnosis and after 1 year.
2. To assess the correlations between left and right heart mechanics and morphometric parameters with the most important prognostic factors of HF (clinical, biomarkers, myocardial fibrosis).
3. To evaluate the correlations of left and right heart mechanics and morphometric parameters with genetic expression and their prognostic significance.
4. To assess changes in left and right cardiac mechanics and morphometric parameters depending on the disease outcome and their prognostic value for the outcome of the events studied.

Scientific novelty of work

To our knowledge, this is the first study in which a detailed analysis of myocardial mechanics and morphometry of the whole heart (both ventricles and atria) was performed in patients with NDCM at the time of diagnosis and in the early period of the disease after 1 year. A new global (sum of mitral and tricuspid valves) regurgitation volume, which is not yet used in daily clinical practice, and its prognostic value for disease outcomes were also evaluated.

The search for links between the aforementioned analysis and the main prognostic factors of HF, the results of genetic testing, and the early outcomes of the disease was performed. The study assessed the predictive value of these associations. It has been determined which myocardial mechanics and morphometric parameters can be assessed in detail in clinical practice in predicting worse disease outcomes. It was analyzed which genes are associated with worse or better changes in heart function and geometry in NIDCM.

The results obtained could facilitate the selection of patients at highest risk, more effective application of patient monitoring, and thus improve patient prognosis without the use of invasive diagnostic methods.

MATERIAL AND METHODS

110 patients with NDCM were enrolled in the study to be examined and treated in the inpatient and outpatient departments of the Cardiology Clinic of the Lithuanian University of Health Sciences Hospital, Kaunas Clinical Hospital, in 2020–2024. Permission to conduct the study was obtained from the Kaunas Regional Biomedical Research Ethics Committee. All patients were informed about the study according to the personal information forms and signed an informed consent form.

Patient inclusion criteria:

- DCM phenotype detected (based on the World Health Organization and the latest ESC agreement) [198];
- Does not have ischemic heart disease. All patients underwent invasive coronary angiography or coronary multislice computed tomography. Ischemic heart disease is defined as a history of myocardial infarction, revascularization, and coronary artery stenosis > 50 %;
- > 18 years.

Exclusion criteria:

- Primary valvular heart disease;
- Untreated or treatment-resistant arterial hypertension or using > 2 antihypertensive drugs;
- Chronic kidney disease (> stage 3);
- Inflammatory heart disease;
- History of pulmonary embolism;
- Diagnosed peripartum cardiomyopathy;
- Implanted cardiac devices;
- HF caused by prolonged tachycardia;
- Suspected toxic damage (alcohol, drugs);
- Poor quality of echocardiographic images.

The study included a control group of 25 randomly selected individuals without clinical signs of heart disease. These patients underwent cardiac 2D echocardiography and magnetic resonance imaging. In the group of healthy individuals, no structural heart damage was detected; they matched the age and gender of the study patients. Echocardiographic and cardiac MRI data of the control group compared with the study group.

In the initial stage of the study, 2D echocardiography was successfully performed on the entire study group. After one year, we had follow-up data for 100 patients, with 10 patients having unfortunately passed away. In

addition, MRI scans were conducted on 98 patients during the first phase of the study. After one year, 42 patients participated in a follow-up MRI, while the remaining patients were unable to undergo the procedure due to implanted cardiac devices or personal choice. Furthermore, 94 patients engaged in the genetic study, with only 16 opting out or failing to attend.

The study was conducted in two stages:

- In the first stage, patients were examined following their initial diagnosis of NIDCM. This included patients who had never received optimal medical treatment for HF in their medical history and who were admitted to a hospital or clinic for the first time due to HF.
- In the second phase, patients were evaluated after one year, and the primary early outcomes assessed included heart transplantation, cardiac deaths, and re-hospitalization due to worsening HF (WHF).

2D transthoracic echocardiography

2D echocardiography was performed using the Philips “EPIQ 7” ultrasound system (*Phillips Ultrasound Inc., Washington, USA*). Each echocardiography image was evaluated during at least three cardiac cycles, and the average of the measurements was calculated. All echocardiographic images were stored digitally and analysis was performed offline (*TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany*). The same experienced echocardiographer studied all the patients. The European Association of Cardiovascular Imaging recommendations and the EACVI/ASE/Industry Task Force consensus documents were used for the echocardiographic measurement evaluation [87, 201].

Left ventricular analysis

The LV end-systolic and end-diastolic diameters were assessed from a parasternal LV long-axis view. The LV volumes were analyzed using the biplane method of disk summation. The LVEF was assessed using Simpson’s biplane method.

For the evaluation of a global longitudinal strain (GLS), apical four-chamber, two-chamber, and long-axis views were acquired. LV circumferential and radial strains were measured by endocardial tracing in the basal, middle, and apical levels of LV short-axis views.

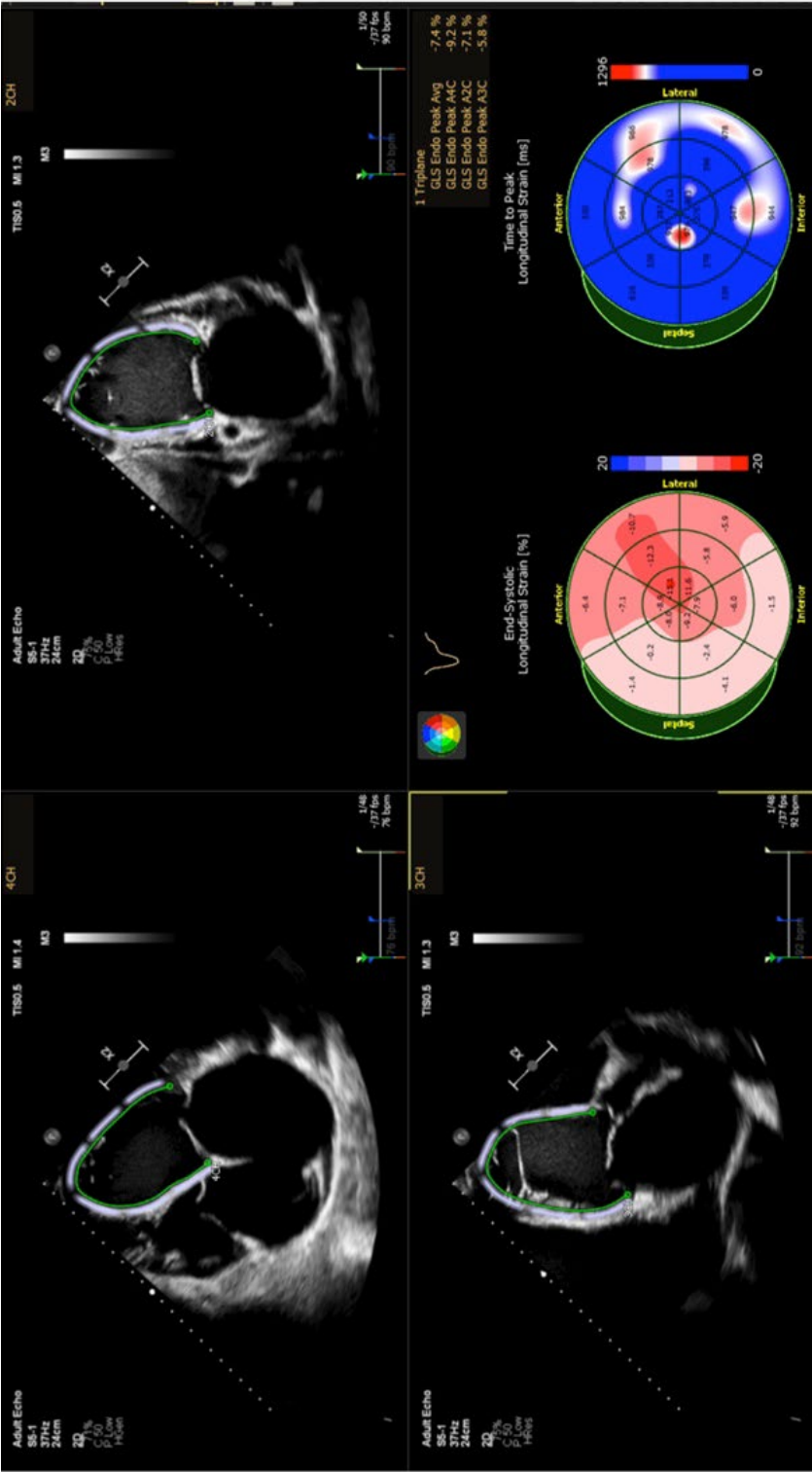


Fig 1. Left ventricular speckle tracking analysis shows decreased GLS strain values using apical four, three, and two chamber views.

Left atrial analysis

The left atrial diameter was assessed in parasternal LV long-axis view at end-systole. Left atrial area and volume were measured in apical four- and two-chamber views. The single apical four-chamber view was used to automatically assess the values for left atrial strain during the reservoir, conduit, and contraction phases.

Right atrial analysis

The right atrial area and volume were assessed in apical four-chamber views at end-systole. The right atrial endocardium was manually marked in four-chamber views. Right atrial function (reservoir, conduit, contractile) was assessed according to analogous phases as in the case of left atrial [87].

Right ventricular analysis

The short axis of the RV in systole and diastole was assessed perpendicular to the longitudinal axis of the RV from the endocardium of the interventricular septum to the endocardium of the lateral wall of the RV. The sphericity index was determined by calculating the ratio of the systolic and diastolic values of the short and long axes of the RV.

Fractional area change was assessed by the formula: (RV end-diastolic area–RV end-systolic area)/RV end-diastolic area.

The function of the RV longitudinal axis was analyzed by:

- RV free wall motion (S' , cm/s);
- *Tricuspid annular plane systolic excursion* (mm).

The longitudinal strain of the RV–free wall was estimated by calculating the average of its three segments. The global longitudinal strain of RV was assessed by summation of the free wall and interventricular septum [87].

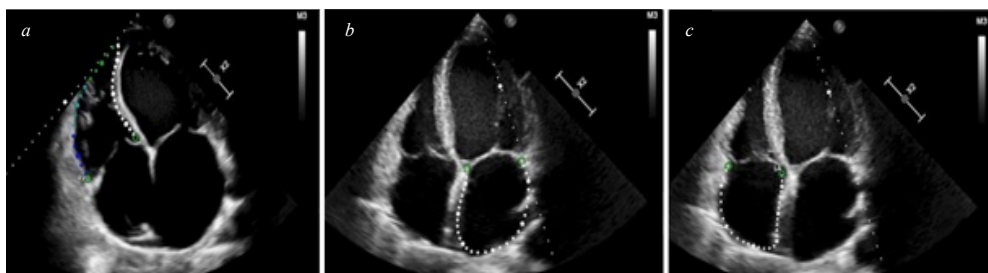


Fig 2. *a* Right ventricular speckle tracking analysis (RV free wall longitudinal strain is indicated only by a colored dotted line); *b–c* Left and right atrial strains are composed of six segments and indicated by a white dotted line respectively.

Global regurgitation volume

The global regurgitation volume (GRV) was presented as the sum of the mitral, and tricuspid regurgitant volumes assessed using the proximal flow convergence method. Three consecutive beats were averaged in patients with sinus rhythm and five consecutive beats with atrial fibrillation [190] (Figure 3).

Effective regurgitant orifice area (ERA) was calculated by using the proximal velocity surface area method, measuring the radius (r ; cm) of velocity surface area and maximal regurgitant volume (V_{max} ; m/s). ERA was calculated using the formula: $ERA = (2\pi r^2 \times Val.) / \text{regurgitant } V_{max}$ (where $\pi = 3.14$; Val. – aliasing velocity). Mitral regurgitation was assessed as moderate with an ERA of $0.2\text{--}0.39\text{ cm}^2$, regurgitation volume $30\text{--}60\text{ mL}$, and severe with a calculated $ERA \geq 0.4\text{ cm}^2$, regurgitation volume $\geq 60\text{ mL}$. Tricuspid valve regurgitation was assessed as severe with an $ERA \geq 0.4\text{ cm}^2$, and regurgitation volume $\geq 45\text{ mL}$ [202].

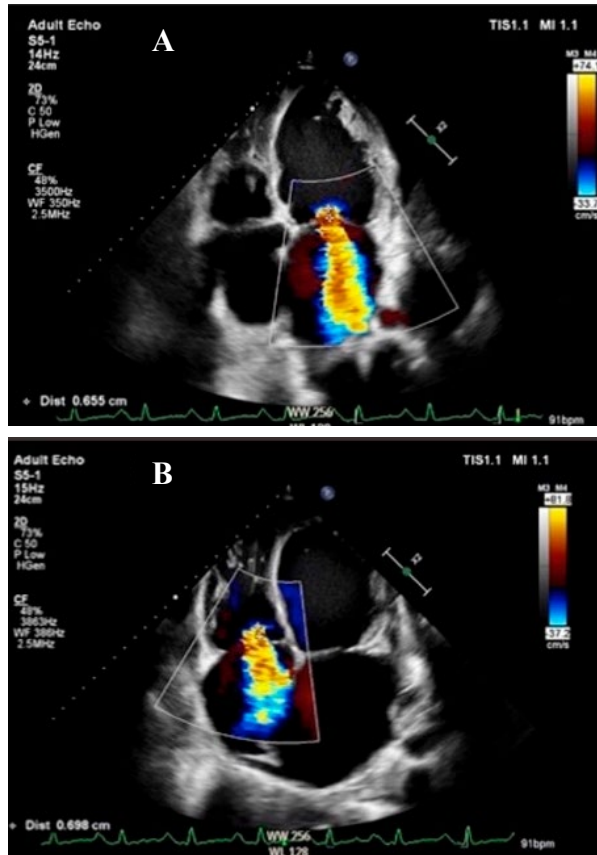


Figure 3. Global regurgitation volume estimation (A – mitral regurgitation and B – tricuspid regurgitation; the quantitative assessment was performed by the proximal flow convergence method).

Cardiac magnetic resonance imaging

The MRI scans were performed on a 3T magnetic resonance imaging scanner with an 18-channel cardiac coil (*MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany*). Images were acquired during an expiratory breath hold with electrocardiogram gating. CINE images were obtained using standard balanced steady-state free precession sequences in three long axes (2-, 3-, and 4-chamber views) and an appropriate number of short-axis images. Late gadolinium enhancement images were acquired in identical positions following an intravenous injection of gadobutrol (0.1 mmol/kg). An experienced reader visually analyzed the late gadolinium enhancement images to identify any enhancements and determine whether they were ischemic or non-ischemic.

LV and RV volumes, LVEF, and LV mass were assessed from short-axis views using standard volumetric methods [203].

The endocardium and epicardium at the end of diastole and systole were tracked manually, and parameter calculations were performed automatically. The LV end-diastolic diameter was measured in a short-axis view. Both atria areas were analyzed in a long-axis four-chamber view at end-systole.

MRI strain analysis was performed using the feature tracking application QStrain (*Medis Suite 3.1, Medis Imaging, Leiden, The Netherlands*). The endocardial borders of all cardiac chambers were traced manually in end-systole and an automated tracking algorithm was applied [204]. Adjustments were made to the contours where needed. Peak systolic and diastolic strain rates were detected, the software calculated global peak values. LV GLS and LV global circumferential strain (GCS) were derived by averaging the peak strain values of individual segments using a 17-segment model. The LV GCS was automatically calculated from previously traced points in QMass on short-axis views at the base, mid, and apex planes during end-systole and end-diastole. The LV GLS was calculated from 2-, 3-, and 4-chamber long-axes views. RV and right atrial GLS were calculated from 4-chamber, while left atrial GLS was calculated from 2-chamber long-axes views.

Genetic analysis

Gene sequencing was performed using Illumina NextSeq 550 and a commercial gene capture panel of 233 genes (*Systems Genomics, Cardiac-GeneSGKit®*). This panel was chosen because it includes all clinically validated cardiomyopathy genes and other genes that might affect the cardiovascular system. All samples reached a sequencing depth of at least 200 target regions. if the mentioned depth was not reached, the sequence was

repeated. Copy number variants were assessed during clinical evaluation but they were not included in this study. Target regions were aligned to Grh38.

Statistical analysis

Analyses were performed using SPSS version 27 (IBM, Chicago, IL, USA). A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

The results were shown as mean $\pm$ standard deviation or as absolute numbers and percentages. Categorical variables were presented as absolute numbers and percentages and were compared using the Chi-square test. The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normal distribution of the data. The student's t-test was used to compare normally distributed variables, and the Mann–Whitney U-test was used for abnormally distributed variables among groups.

The Shapiro–Wilk test was applied to test the normality of continuous quantitative variables. ANOVA was used for normally distributed data, and the Kruskal–Wallis test was used for the variables that did not meet the normality assumption.

Pearson's or Spearman's correlation coefficient (r) determines relationships between two variables. A weak correlation relationship was established when $r < 0.3$, medium – when $0.3 \leq r \leq 0.7$, and strong – when $r > 0.7$.

If one of the two characteristics being compared was categorical and the other quantitative, point–biserial correlation was used.

The receiver operating characteristic curve was plotted to evaluate the predictive value of the parameters to prognosticate outcomes.

Univariate, multivariate, and binary logistic regression analyses were used to assess which indicators are most associated with the presence of certain symptoms or different outcomes.

RESULTS

The study included 110 patients diagnosed with NIDCM who met the inclusion criteria. The average age of the NIDCM group was 49.7 ± 10.5 years, and there were more males (76 (69.1 %)). The control group consisted of 25 patients. Patients with NIDCM had a higher body mass index, and lower systolic arterial blood pressure, more often suffered from arterial hypertension, dyslipidemia, and smoked more. Other parameters did not show statistically significant differences between the groups (Table 1)

Table 1. Patient's demographic and clinical characteristics

Demographic and clinical variables	NIDCM group (n = 110)	Control group (n = 25)	p value
Age, years	49.7 ± 10.5	43.5 ± 15.3	0.064
Male gender, n (%)	76 (69.1)	43.5 ± 15.3	0.062
BMI, kg/m ²	29.1 ± 5.7	25.2 ± 4.1	< 0.001
Systolic blood pressure, mmHg	125.4 ± 13.7	131.9 ± 10.8	0.003
Heart rate, bpm	79.2 ± 17.0	75.0 ± 8.1	0.068
Atrial fibrillation, n (%)	43 (39.4)	–	–
QRS duration, ms	121.7 ± 30.5	108.5 ± 21.3	0.061
NYHA class, n (%)			
I	3 (2.8)		
II	29 (26.6)	–	–
III	62 (56.9)		
IV	15 (13.8)		
Positive family history, n (%)	48 (43.6)	–	–
VT, n (%)	37 (33.6)	–	–
Cardiovascular risk factors, n (%)			
Arterial hypertension	63 (57.3)	0 (0.0)	< 0.001
Dyslipidemia	46 (41.8)	2 (8.0)	0.001
Diabetes	8 (7.3)	0 (0.0)	< 0.001
Smoker	44 (40.4)	2 (8.0)	0.002
Laboratory values			
Hgb, g/L	139.8 ± 13.3	–	
TnI, ng/L	0.3 ± 1.2	–	
hs-CRP, mg/L	3.2 ± 2.8	–	
BNP, ng/L	1256.3 ± 680.3	–	
ST2, pg/mL	48,1 ± 78,4	–	
N/L ratio	3,1 ± 3,0	–	

NIDCM – non-ischemic dilated cardiomyopathy; BMI – body mass index; NYHA – New York Heart Association; VT – ventricular tachycardia; Hgb – hemoglobin; TnI – troponin I; BNP – B-type natriuretic peptide; hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein; ST2 – suppression of tumorigenicity 2; N/L – neutrophil-to-lymphocyte ratio; % – percentage; n – number of patients; bpm – beats per minute.

The mechanical and morphometric parameters of all heart parts were assessed by 2D echocardiography and MRI methods. The sizes of both ventricles and the volumes of both atria were larger in the study group compared with the control group ($p < 0.05$). The summation of the mitral and tricuspid regurgitation volume was 51.4 ± 31.7 ml. Additionally, both ventricular and atrial function parameters were statistically significantly worse in the NIDCM group ($p < 0.001$).

A comparison of the changes in 2D echocardiography between the first visit and after 1 year revealed that the sizes of both ventricles were reduced and the LV function was better in the early period of the disease ($p < 0.05$). RV GLS was statistically significantly worse after 1 year (-14.42 ± 3.21 % vs -12.87 ± 3.84 %, $p < 0.001$). Both atria size was reduced and function showed significant improvement after 1 year ($p < 0.05$). However, a statistically significant difference in contractile function of the right atrial wasn't found ($p = 0.354$).

Cardiac MRI findings at diagnosis and 1 year later were similar to 2D echocardiography. It was detected that LV size decreased and LV function improved ($p < 0.001$). Although the RV decreased in the early period of the disease, the RV GLS worsened ($p < 0.001$).

It was detected that the strongest correlation was found between the presence of myocardial fibrosis and mechanical strain parameters of the left side of the heart, including LV and left atrial strain values ($p < 0.001$). Binary logistic regression analysis showed that only LV GLS, LV GCS, and left atrial reservoir strain were independently associated with the presence of myocardial fibrosis (Table 2).

Table 2. Binary logistic regression analysis for the variables associated with a presence of myocardial fibrosis

Parameter	Exp (B)	95 % CI	p value
LV GLS, %	0.637	0.494–0.821	< 0.001
LV GCS, %	0.828	0.715–0.958	0.011
LV GRS, %	1.002	0.911–1.103	0.058
LVEF, %	1.231	1.015–1.492	0.051
RV free wall LS, %	1.102	0.804–1.508	0.547
RV FAC, %	1.016	0.867–1.191	0.842
RV GLS, %	0.982	0.974–1.032	0.876
LAScd, %	0.988	0.978–1.123	0.064
LASr, %	1.120	1.010–1.242	0.031
LASct, %	1.009	0.732–1.391	0.069
RAScd, %	1.051	0.841–1.313	0.058
RASr, %	1.083	0.907–1.292	0.379

LV – left ventricle; GLS –global longitudinal strain; GCS –global circumferential strain; GRS–global radial strain; LVEF – left ventricular ejection fraction; RV – right ventricle; LS –longitudinal strain; FAC – fractional area change; LAScd – left atrial strain during conduit phase; LASr – left atrial strain during reservoir phase; LASct – left atrial strain during contraction phase; RAScd – right atrial strain during conduit phase; RASr – right atrial strain during reservoir phase; % – percentage.

After a one-year follow-up, the concentrations of all biomarkers were lower than those recorded at baseline. However, statistically significant differences were only observed in the comparisons of BNP, troponin I, high-sensitivity C-reactive protein, and C-reactive protein concentrations ($p < 0.05$).

After one year, the distribution of patients in different New York Heart Association functional classes (NYHA) showed notable changes. The proportion of patients classified as NYHA functional class I remained stable at 9 %. However, the number of patients in NYHA class III slightly decreased from 28.8 % to 27.9 %. A significant decline was observed in NYHA class IV patients, dropping from 6.6 % to just 0.9 %. Conversely, there was an increase in patients classified as NYHA class II, rising from 12.4 % to 17.7 %.

After one year, patients' walking distances increased, and fewer subjects walked less than 300 meters.

Myocardial mechanics and morphometrics showed weak correlations with the patient's age, gender, and smoking status ($R = 0.2$, $p < 0.05$). Additionally, weak to moderate correlations were observed between systolic blood pressure and the volumes of LV and GRV. Atrial fibrillation was related to changes in left atrial mechanics and left atrial volume index ($p < 0.001$). A stronger relationship was found between myocardial mechanics and morphometrics with NYHA class, 6-minute walk test, and BNP (the strongest correlations were with LVEF: $R = -0.499$, $R = 0.462$, $R = -0.461$, $p < 0.001$, respectively). The systolic blood pressure had the strongest correlation with the LV end-systolic volume index ($p = 0.013$). The NYHA class was linked to changes in GRV ($p = 0.018$), left atrial reservoir strain ($p = 0.006$), LVEF ($p < 0.001$), and RV free wall longitudinal strain ($p = 0.049$). A similar tendency was noticed with the 6-minute walk test. BNP concentration showed the strongest association with LVEF (Table 3).

Table 3. Indicators correlating with prognostic factors of HF

Variable	Multivariate analysis		
	Standardized coefficient B	95 % CI	p value
<i>Systolic blood pressure</i>			
LVESVi, mL/m ²	-0.248	-0.226– (-0.028)	0.013
<i>NYHA class</i>			
GRV, mL	0.273	0.002–0.020	0.018
LASr, %	-0.404	-0.011–0.065	0.006
LVEF, %	-0.572	-0.064– (-0.028)	< 0.001
RVFWLS, %	0.192	0.002–0.086	0.049
<i>6MWT</i>			
GRV, mL	-0.300	-0.010– (-0.002)	0.005
LVEF, %	0.743	0.033–0.077	< 0.001

Table 3 cont.

Variable	Multivariate analysis		
	Standardized coefficient B	95 % CI	p value
RVFWLS, %	−0.247	−0.091–(−0.013)	0.009
BNP			
LVEF, %	−0.251	−85.2–(−10.533)	0.013

CI–confidence interval; 6MWT –6–minute walk test; NYHA–New York Heart Association; BNP–type natriuretic peptide; LVEF–left ventricular ejection fraction; LVESVi–left ventricular end–systolic volume index; LVGRS–left ventricular global radial strain; GRV–global regurgitation volume; RVFWLS–right ventricular free wall longitudinal strain; LVGLS–left ventricular global longitudinal strain; LASr–left atrial strain during reservoir phase; % –percent.

Genetic testing was performed on 94 individuals participating in the study. A genetic predisposition to DCM was confirmed in 27 patients, and the most common pathogenic variant was a mutation of the *TTN* gene (30 %). Genes with the most cases of statistically significant differences in clinical, myocardial mechanics, and morphometric parameters between patients with and without gene variants were selected. It was found that most cases of whole–heart myocardial mechanics and morphometric differences between patients with and without gene variants were in the genes *KRAS*, *KRIT1*, *GATAD1*, *LOX*, and *RASAI*.

The gene variants of *KRAS* and *KRIT1* were related to worse myocardial mechanics and morphometric parameters. These gene variants were associated with the enlargement of both ventricles and atria, as well as worse RV function. *GATAD1*, *LOX*, and *RASAI* gene variants in patients with NIDCM were related to the smaller size of both ventricles and atria as well as better cardiac function parameters (Table 4–5).

Table 4. Genes associated with worse clinical, myocardial mechanics and morphometric parameters

KRAS				KRIT1			
No gene variants		Gene variants	P value	No gene variants		Gene variants	P value
2D echocardiographic parameters				2D echocardiographic parameters			
LVEDD, mm	62 ± 5.65	64.5 ± 6.39	0.041	RVEDV, mL	131.14 ± 40.23	174 ± 50.96	0.002
LVESV, mL	138 ± 63.71	161.5 ± 55.02	0.043	RVEDVi, mL/m ²	61.86 ± 19.80	76.99 ± 25.22	0.004
MRI parameters				MRI parameters			
RVEF, %	43.5 ± 6.96	40 ± 10.45	0.023	RVEF, %	43.48 ± 7.42	38 ± 9.93	0.037
LVEDD, mm	69 ± 6.70	75 ± 17.30	0.003	RVESV, mL	96 ± 54.14	117 ± 67.26	0.022
LVEDV, mL	272 ± 76.66	356 ± 92.29	0	RVESVi, mL/m ²	36.85 ± 15.04	45.8 ± 21.95	0.001
LVEDVi, mL/m ²	135.0 ± 40.36	174.6 ± 39.46	0	LVEDV, mL	290 ± 75.73	377 ± 109.77	0.038
LVESV, mL	186 ± 78.84	274 ± 90.67	0.001	RVEDV, mL	192.5 ± 56.16	228 ± 57.49	0.004
LVESVi, mL/m ²	90.0 ± 42.31	126.4 ± 39.50	0.001	RAA, cm ²	26.7 ± 8.52	31 ± 8.76	0.006
RVEDV, mL	188 ± 328.56	219 ± 67.57	0.033				
LAA, cm ²	30.5 ± 9.55	36.5 ± 9.99	0.009				

LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter; LVESV – left ventricular end-systolic volume; RVEF – right ventricular ejection fraction; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEDVi – left ventricular end-diastolic volume index; LVESVi – left ventricular end-systolic volume index; RVEDV – right ventricular end-diastolic volume; LAA – left atrial area; RVEDVi – right ventricular end-diastolic volume index; RVESV – right ventricular end-systolic volume; RVESVi – right ventricular end-systolic volume index; RAA – right atrial area; MRI – magnetic resonance imaging; 2D – two dimensional; % – percentage.

Table 5. Genes associated with better clinical, myocardial mechanics and morphometric parameters

GATADI				LOX				RASAI			
No gene variants		Gene variants	p value	No gene variants		Gene variants	p value	No gene variants		Gene variants	p value
Clinical parameters				Clinical parameters				2D echocardiographic parameters			
BNP, ng/L	586.4 ± 1446.73	176 ± 1161.97	0.009	BNP, ng/L	622 ± 1272.34	246.2 ± 1564.83	0.026	RAV, mL	76.9 ± 27.56	70.3 ± 17.19	0.03
2D echocardiographic parameters				2D echocardiographic parameters				MRI parameters			
LAVi, mL/m ²	50.4 ± 26.04	41.7 ± 22.93	0.027	LVEDVml	232 ± 82.59	203 ± 43.03	0.033	MRI parameters			
GRV, mL	61.5 ± 29.67	0 ± 37.95	0.004	LVESV, ml	164 ± 68.35	131.5 ± 40.38	0.013				
LVEDV, mL	220.9 ± 75.71	189 ± 60.73	0.039	LVESVi, mL/m ²	74.2 ± 37.91	60.4 ± 19.88	0.033				
LVEDVi, mL/m ²	111.8 ± 37.59	100.5 ± 29.79	0.035	RVEDV, mL	158 ± 48.04	126.7 ± 37.75	0.006				
LVESV, mL	161.5 ± 63.97	112 ± 47.44	0.007	RVEDVi, mL	74.3 ± 24.30	58.1 ± 16.52	0.013				
LVESVi, mL/m ²	75.5 ± 35.23	59.4 ± 22.98	0.004	RVESV, mL	93 ± 39.89	66.8 ± 29.11	0.002	RAA, cm ²	30.7 ± 8.69	25.7 ± 8.45	0.006
LVESDi, mL/m ²	27.3 ± 4.21	25 ± 4.01	0.033	RVESVi, mL/m ²	43.7 ± 20.02	35.5 ± 13.14	0.002	LVEF, %	25.7 ± 11.31	34.7 ± 10.28	0.011
LVEF, %	27 ± 8.85	32 ± 7.22	0.012	MRI parameters				LVGLS, %	-9.0 ± 4.62	-13.3 ± 4.50	0.002
LVGLS, %	-8.1 ± 2.64	-10.5 ± 3.10	0.002	LVEDV, mL	302.5 ± 92.40	254 ± 72.96	0.04	LA strain, %	-8.5 ± 7.23	-13.4 ± 14.40	0.027
MRI parameters				LVEDVi, mL/m ²	146.03 ± 42.82	127.3 ± 39.69	0.027	RV strain, %	-12.7 ± 6.71	-16.7 ± 5.44	0.002
LVGLS, %	-10.0 ± 4.78	-12.2 ± 4.36	0.019	RVEDV, mL/m ²	208.5 ± 341.87	176 ± 40.64	0.014	RA strain, %	-12.7 ± 6.75	-16.1 ± 8.95	0.007
LVGCS, %	-15.2 ± 7.22	-18.9 ± 7.55	0.014								

BNP – brain natriuretic peptide; LAVi – left atrial volume index; GRV – global regurgitation volume; LVESV – left ventricular end-systolic volume; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEDVi – left ventricular end-diastolic volume index; LVESVi – left ventricular end-systolic volume index; RVEDV – right ventricular end-diastolic volume; RVEDVi – right ventricular end-diastolic volume index; RVESV – right ventricular end-systolic volume; RVESVi – right ventricular end-systolic volume index; RAV – right atrial volume; RAA – right atrial area; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVGLS – left ventricular global longitudinal strain; LVGCS – left ventricular global circumferential strain; LVESDi – left ventricular end-systolic diameter index; LA – left atrial; RV – right ventricular; RA – right atrial; 2D – two dimensional; MRI – magnetic resonance imaging; 2D – two dimensional; % – percentage.

During the 1-year follow-up period, early primary outcomes were assessed in 39 patients, including 3 heart transplantations, 10 HF deaths, and 36 hospitalizations for WHF. Only patients with an LVEF of less than 40 % were included in univariate and multivariate logistic regression analyses to evaluate potential predictors of adverse events. A higher probability of primary early adverse events, based on 2D echocardiography, was found to be associated with LV GLS < -7.5 % (sensitivity 85 % and specificity 84 %). The optimal cut-off value of GRV was 60 mL with a sensitivity of 85 % and a specificity of 87 % (Figure 4).

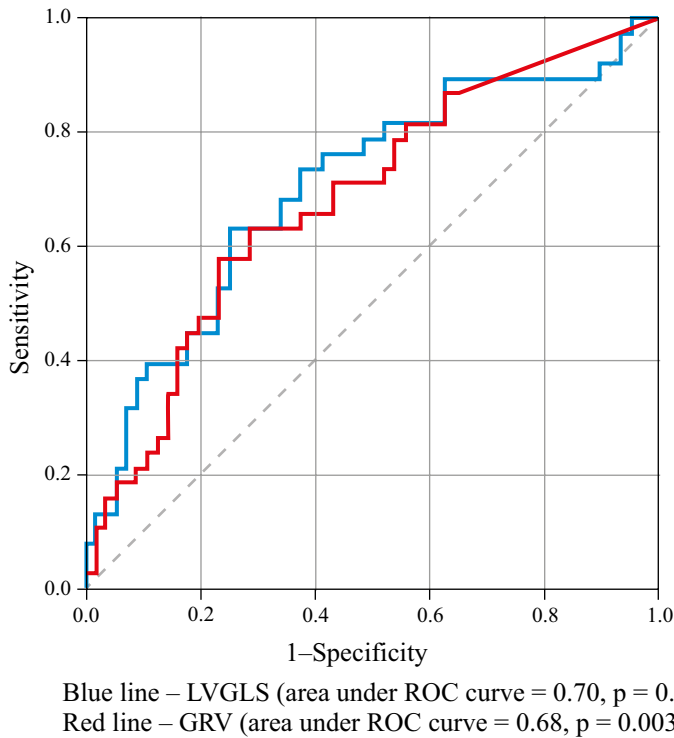


Figure 4. The area under the curve of the model in predicting early primary outcomes in patients with NIDCM.

ROC – receiver operating characteristic; LVGLS – left ventricular global longitudinal strain; GRV – global regurgitation volume; grey line – reference line.

Multivariate regression analysis of MRI parameters also showed a significant role of LV GLS in predicting poor disease outcomes (odds ratio 0.787, confidence interval 95 % 0.697–0.890, $p < 0.001$).

After summarizing the results of both imaging studies in one logistic regression analysis model, only LV GLS assessed by 2D echocardiography was found to have prognostic values. Based on the obtained data, it can be assumed that only 2D echocardiography is sufficient for LV GLS analysis.

This study assessed the mechanics and morphometry of both ventricles and atria and their changes in the presence of established NIDCM. The relationship of these changes with the main prognostic factors of HF, genetics, and early disease outcomes, and their prognostic significance were analyzed. The main results of the study showed that the prognostic factors for HF were most significantly associated with LV EF, GRV, RVFWLS, and left atrial reservoir function ($p < 0.05$).

The genetic study results revealed statistically significant differences in phenotype among patients with specific genes: *GATAD1*, *LOX*, *RASAI*, *KRAS*, and *KRIT1*. Variants in the *GATAD1*, *LOX*, and *RASAI* genes were linked to better myocardial function and smaller heart chamber sizes. In contrast, variations in the *KRAS* and *KRIT1* genes were associated with worse myocardial mechanics and more dilated ventricles and atria ($p < 0.05$).

The main independent prognostic factors for early adverse outcomes in NIDCM were LV GLS ($p = 0.004$) and GRV ($p = 0.011$).

Our study results show that the analysis of myocardial mechanics and morphometry of both ventricles and atria helps to select parameters that best correlate with prognostic factors for HF, genetics, and early disease outcomes in patients with NIDCM. In this way, we can assess patients at the highest risk, better adjust treatment, more effectively monitor patients, and thus improve their prognosis.

CONCLUSIONS

1. NIDCM is associated with a decrease in myocardial mechanics and function parameters of all heart parts as well as an increase in both atria and ventricles ($p < 0.001$). 1 year after the diagnosis of the disease, with optimal treatment of HF with medications, the sizes of both ventricles and atria decreased statistically significantly, and the function of the LV and both atria improved ($p < 0.001$). However, the global longitudinal RV strain worsened after 1 year (-14.4% vs. -12.8% , $p < 0.001$).
2. The main prognostic factors of HF were related to whole-heart myocardial mechanics and morphometrics. However, only LVEF, GRV, and RV free wall longitudinal strain had the most correlations and predictive values ($p < 0.05$). Prognostic factors for the presence of myocardial fibrosis were LV GCS $\leq -14.4\%$, LV GLS $\leq -9.5\%$, and left atrial strain during the reservoir phase $\leq -11.7\%$.
3. The most significant differences in whole-heart myocardial mechanics and morphometry between patients with and without gene variants were found to be in *GATAD1*, *LOX*, *RASAI*, *KRAS*, and *KRIT1*. Both *KRAS* and *KRIT1* genes were observed to be associated with worse whole heart mechanics and dilation of all heart chambers. *GATAD1*, *LOX*, and *RASAI* gene variants were associated with better cardiac function and morphometric parameters.
4. In our study, the main independent prognostic factors of early adverse outcomes of NIDCM were LV GLS ($p = 0.004$) and GRV ($p = 0.011$). There was a higher probability of primary early adverse events in LV

GLS < -7.5 % presence (sensitivity 85 % and specificity 84 %), and GRV ≥ 60 mL (sensitivity 85 % and specificity 87 %).

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. 2D echocardiography and MRI should be used in clinical practice as first-choice non-invasive methods to evaluate changes in myocardial mechanics and morphometrics in patients with NIDCM. This assessment helps select high-risk patients.
2. For patients with NIDCM, it is recommended to evaluate parameters for LVEF, GRV, RV free wall longitudinal strain, and left atrial reservoir strain. Since these parameters correlate well with the most important prognostic factors of HF, they can help predict the disease's further course.
3. To evaluate and confirm our results about the associations of different gene variants with phenotype changes in patients with NIDCM, it is recommended to carry out genetic studies on a larger sample. The results obtained could be stored in separate databases, and the experience shared with colleagues from other countries.
4. In patients with NIDCM, the assessment of LV GLS and GRV can predict early adverse outcomes of the disease (cardiac death, heart transplantation, WHF).

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Eijgenraam TR, Silljé HHW, de Boer RA. Current understanding of fibrosis in genetic cardiomyopathies. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Aug;30(6):353–61.
2. Seferović PM, Polovina MM, Coats AJS. Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol*. 2019 Dec;21(Suppl M):M40–3.
3. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 28;67(25):2996–3010.
4. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850–8.
5. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in Dilated Cardiomyopathy: Insights and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 Mar 8;18:52–7.
6. Ochs A, Riffel J, Ochs MM, Arenja N, Fritz T, Galuschky C, et al. Myocardial mechanics in dilated cardiomyopathy: prognostic value of left ventricular torsion and strain. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2021 Dec 2;23(1):136.
7. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 19;22(14):7722.
8. Weintraub et al. - 2017 - Dilated cardiomyopathy.pdf [Internet]. [cited 2025 Jan 27]. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2816%2931713-5>
9. Díez-López C, Salazar-Mendiguchía J, García-Romero E, Fuentes L, Lupón J, Bayés-Genis A, et al. Clinical Determinants and Prognosis of Left Ventricular Reverse Remodelling in Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Jan 11;9(1):20.
10. Urmeneta Ulloa J, Pozo Osinalde E, Rodríguez-Hernández JL, Martínez Fernández H, Islas F, de Agustín A, et al. Myocardial strain in nonischemic dilated cardiomyopathy with feature tracking. Feasibility and prognostic implications. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2021 Feb 1;74(2):159–66.
11. Raafs AG, Boscutti A, Henkens MTHM, van den Broek WWA, Verdonschot JAJ, Weerts J, et al. Global Longitudinal Strain is Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction for the Prediction of Outcome in Optimally Treated Dilated Cardiomyopathy Patients. *J Am Heart Assoc*. 2022 Mar 15;11(6):e024505.
12. Urmeneta Ulloa J, Pozo Osinalde E, Cabrera JA, Recio Rodríguez M, Thuissard-Vasallo IJ, Andreu-Vázquez C, et al. Relevance of subclinical right ventricular dysfunction measured by feature-tracking cardiac magnetic resonance in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 Jan 12;23(1):13.
13. Li Y, Guo J, Li W, Xu Y, Wan K, Xu Z, et al. Prognostic value of right atrial strain derived from cardiovascular magnetic resonance in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022 Nov 10;24(1):54.
14. Csics I, Pashakhanloo F, Paskavitz A, Jang J, Al-Otaibi T, Neisius U, et al. Association Between Left Ventricular Mechanical Deformation and Myocardial Fibrosis in Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2020 Oct 6;9(19):e016797.
15. Silverdal J, Sjöland H, Pivodic A, Dahlström U, Fu M, Bollano E. Prognostic differences in long-standing vs. recent-onset dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2022;9(2):1294–303.
16. Raafs AG, Vos JL, Henkens MTHM, Verdonschot JAJ, Sicking M, Stroeke S, et al. Left Atrial Strain Is an Independent Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023 Jul 1;16(7):991–2.

17. Raafs AG, Boscutti A, Henkens MTHM, van den Broek WWA, Verdonschot JAJ, Weerts J, et al. Global Longitudinal Strain is Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction for the Prediction of Outcome in Optimally Treated Dilated Cardiomyopathy Patients. *J Am Heart Assoc.* 2022 Mar 15;11(6):e024505.
18. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Oct;11(10):1419–29.
19. Raafs AG, Vos JL, Henkens MTHM, Slurink BO, Verdonschot JAJ, Bossers D, et al. Left Atrial Strain Has Superior Prognostic Value to Ventricular Function and Delayed-Enhancement in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Jun 1;15(6):1015–26.
20. Gao Y, Shi J, Shi Y, Guo L, Zhou S, Zhang F, et al. Feasibility and reproducibility of cardiovascular magnetic resonance-feature tracking for quantitative right atrial function in dilated cardiomyopathy patients. *Quant Imaging Med Surg.* 2024 May 1;14(5):3312325–3325.
21. Iovănescu ML, Florescu DR, Marcu AS, Donoiu I, Militaru S, Florescu C, et al. The Dysfunctional Right Ventricle in Dilated Cardiomyopathies: Looking from the Right Point of View. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Oct;9(10):359.
22. Hădăreanu CD, Hădăreanu DR, Stoiculescu FM, Raicea VC, Târtea GC, Florescu C, et al. The Added Value of Advanced Echocardiography for the Morpho-Functional and Prognostic Evaluation of the Right Heart in Dilated Cardiomyopathy: Do Not Forget about the Right Atrium. *J Clin Med.* 2024 Feb 28;13(5):1400.
23. Vîjîiac A, Onciul S, Guzu C, Verinceanu V, Bătăilă V, Deaconu S, et al. The prognostic value of right ventricular longitudinal strain and 3D ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021 Nov;37(11):3233–44.
24. Badran HM, Ahmed NF, Mahdy EE. Right ventricular mechanics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy using strain imaging. *Menoufia Med J.* 2018 Jan 4;31(2):395.
25. Cittar M, Cipriani A, Merlo M, Vitrella G, Masè M, Carrer A, et al. Prognostic Significance of Feature-Tracking Right Ventricular Global Longitudinal Strain in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:765274.
26. Balmforth C, Simpson J, Shen L, Jhund PS, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFrEF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* 2019 Jun;7(6):457–65.
27. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, et al. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018 Oct;20(10):1392–400.
28. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
29. Lakdawala NK, Funke BH, Baxter S, Cirino AL, Roberts AE, Judge DP, et al. Genetic testing for dilated cardiomyopathy in clinical practice. *J Card Fail.* 2012 Apr;18(4):296–303.
30. Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021 Jul 6;144(1):7–19.
31. Merlo M, Cannatà A, Gobbo M, Stolfo D, Elliott PM, Sinagra G. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018 Feb;20(2):228–39.
32. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primer.* 2019 May 9;5(1):32.

33. N O, E P, A A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2022 Jul [cited 2023 Nov 1];27(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34263412/>
34. Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Fail Rev*. 2022 Jul;27(4):1173–91.
35. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994 Dec 8;331(23):1564–75.
36. Albakri A. Dilated cardiomyopathy: a review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnostic and clinical management. *J Clin Investig Stud* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 1];1(2). Available from: <https://www.oatext.com/dilated-cardiomyopathy-a-review-of-literature-on-clinical-status-and-meta-analysis-of-diagnostic-and-clinical-management.php>
37. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018 May 21;39(20):1784–93.
38. Coughlin SS, Szklo M, Baughman K, Pearson TA. The epidemiology of idiopathic dilated cardiomyopathy in a biracial community. *Am J Epidemiol*. 1990 Jan;131(1):48–56.
39. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):731–48.
40. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, Papatheodorou S, Miles C, Ware JS, et al. The yield of postmortem genetic testing in sudden death cases with structural findings at autopsy. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2020 Jan;28(1):17–22.
41. Anastasakis A, Papatheodorou E, Ritsatos K, Protonotarios N, Rentoumi V, Gatzoulis K, et al. Sudden unexplained death in the young: epidemiology, aetiology and value of the clinically guided genetic screening. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2018 Mar 1;20(3):472–80.
42. Santiago Roura, Carolina Gálvez-Montón, Josep Lupón, Antoni Bayes-Genis. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Molecular Basis and Distilling Complexity to Advance. In: Kaan Kirali, editor. *Cardiomyopathies* [Internet]. Rijeka: IntechOpen; 2017 [cited 2023 Oct 29]. p. Ch. 6. Available from: <https://doi.org/10.5772/64996>
43. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl*. 2017 Jul 22;390(10092):400–14.
44. Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Agoston-Coldea L. Non-ischemic dilated cardiomyopathy and cardiac fibrosis. *Heart Fail Rev*. 2021 Sep;26(5):1081–101.
45. Gigli M, Stolfo D, Merlo M, Sinagra G, Taylor MRG, Mestroni L. Pathophysiology of dilated cardiomyopathy: from mechanisms to precision medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2025 Mar;22(3):183–98.
46. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013 Mar 6;309(9):896–908.
47. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl*. 2010 Feb 27;375(9716):752–62.
48. Kluge JG, Jurisch D, Tarr A, Hagendorff A, Pfeiffer D. Right atrial free-floating thrombus in dilated cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2011 Oct;12(10):798.
49. Francone M. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of Dilated Cardiomyopathy: Diagnostic Contribution and Prognostic Significance. *ISRN Radiol*. 2014 Feb 4;2014:365404.

50. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 May 9;5(1):32.
51. Du Y, Yan L, Wang J, Zhan W, Song K, Han X, et al. β 1-Adrenoceptor autoantibodies from DCM patients enhance the proliferation of T lymphocytes through the β 1-AR/cAMP/PKA and p38 MAPK pathways. *PloS One*. 2012;7(12):e52911.
52. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 21;48(10):1977–85.
53. Moretti M, Merlo M, Barbati G, Di Lenarda A, Brun F, Pinamonti B, et al. Prognostic impact of familial screening in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010 Sep;12(9):922–7.
54. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850–8.
55. Lang RM, Borow KM, Neumann A, Feldman T. Adverse cardiac effects of acute alcohol ingestion in young adults. *Ann Intern Med*. 1985 Jun;102(6):742–7.
56. Mantney J, Imtiaz S, Neufeld M, Rylett M, Rehm J. Quantifying the global contribution of alcohol consumption to cardiomyopathy. *Popul Health Metr*. 2017 May 25;15(1):20.
57. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*. 2002 May;121(5):1638–50.
58. Chakko S, Myerburg RJ. Cardiac complications of cocaine abuse. *Clin Cardiol*. 1995 Feb;18(2):67–72.
59. Havakuk O, Rezkalla SH, Kloner RA. The Cardiovascular Effects of Cocaine. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):101–13.
60. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karlner JS. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology*. 2010;115(2):155–62.
61. Noutsias M, Rohde M, Göldner K, Block A, Blunert K, Hemaidan L, et al. Expression of functional T-cell markers and T-cell receptor V β repertoire in endomyocardial biopsies from patients presenting with acute myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jun;13(6):611–8.
62. Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio ALP, Elliott PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med*. 2005 Jul 19;143(2):108–15.
63. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1090–7.
64. Harding D, Chong MHA, Lahoti N, Bigogno CM, Prema R, Mohiddin SA, et al. Dilated cardiomyopathy and chronic cardiac inflammation: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *J Intern Med*. 2023;293(1):23–47.
65. Marrow BA, Cook SA, Prasad SK, McCann GP. Emerging Techniques for Risk Stratification in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 17;75(10):1196–207.
66. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 14;53(15):e1–90.

67. Trasca L, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM. Echocardiography in the Diagnosis of Cardiomyopathies: Current Status and Future Directions. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Aug 10;23(8):280.
68. Pinamonti B, Abate E, De Luca A, Finocchiaro G, Korcova R. Role of Cardiac Imaging: Echocardiography. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, editors. *Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019 [cited 2023 Nov 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553855/>
69. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2012;76(7):1550–5.
70. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Ismail NA, Morarji K, Ali A, et al. Clinical utility and prognostic value of left atrial volume assessment by cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jun;15(6):660–70.
71. Xu Y, Lin J, Liang Y, Wan K, Li W, Wang J, et al. Prognostic value of left ventricular remodelling index in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Sep 20;22(10):1197–207.
72. Arenja N, Riffel JH, Fritz T, André F, Aus dem Siepen F, Mueller-Hennessen M, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Long-Axis Strain and Myocardial Contraction Fraction Using Standard Cardiovascular MR Imaging in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathies. *Radiology*. 2017 Jun;283(3):681–91.
73. Raafs AG, Vos JL, Henkens MTHM, Slurink BO, Verdonschot JAJ, Bossers D, et al. Left Atrial Strain Has Superior Prognostic Value to Ventricular Function and Delayed-Enhancement in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Jun;15(6):1015–26.
74. Global Longitudinal Strain is Incremental to Left Ventricular Ejection Fraction for the Prediction of Outcome in Optimally Treated Dilated Cardiomyopathy Patients [Internet]. [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAHA.121.024505>
75. Seo J, Jung IH, Park JH, Kim GS, Lee HY, Byun YS, et al. The prognostic value of 2D strain in assessment of the right ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep 1;20(9):1043–50.
76. Ji M, Wu W, He L, Gao L, Zhang Y, Lin Y, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with Heart Failure. *Diagn Basel Switz*. 2022 Feb 9;12(2):445.
77. Rai ABS, Lima E, Munir F, Faisal Khan A, Waqas A, Bughio S, et al. Speckle Tracking Echocardiography of the Right Atrium: The Neglected Chamber. *Clin Cardiol*. 2015 Nov;38(11):692–7.
78. Li Y, Guo J, Li W, Xu Y, Wan K, Xu Z, et al. Prognostic value of right atrial strain derived from cardiovascular magnetic resonance in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022 Nov 10;24(1):54.
79. Koitabashi N, Kass DA. Reverse remodeling in heart failure--mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Dec 6;9(3):147–57.
80. Merlo M, Caiffa T, Gobbo M, Adamo L, Sinagra G. Reverse remodeling in Dilated Cardiomyopathy: Insights and future perspectives. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 Mar;18:52–7.
81. Verdonschot JAJ, Merken JJ, Brunner-La Rocca HP, Hazebroek MR, Eurlings CGMJ, Thijssen E, et al. Value of Speckle Tracking-Based Deformation Analysis in Screening Relatives of Patients With Asymptomatic Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Feb;13(2 Pt 2):549–58.
82. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb;11(2 Pt 1):260–74.

83. Rossi A, Ciccoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Oct 16;40(8):1425–30.
84. Ferreira F, Galrinho A, Soares R, Branco L, Abreu J, Feliciano J, et al. Prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol Engl Ed*. 2013 Nov 1;32(11):865–72.
85. Li Y, Xu Y, Tang S, Jiang X, Li W, Guo J, et al. Left Atrial Function Predicts Outcome in Dilated Cardiomyopathy: Fast Long-Axis Strain Analysis Derived from MRI. *Radiology*. 2022 Jan;302(1):72–81.
86. Pathan F, D’Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2017 Jan;30(1):59–70.e8.
87. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun 1;19(6):591–600.
88. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor 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 Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
89. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
90. Bartko PE, Arfsten H, Frey MK, Heitzinger G, Pavo N, Cho A, et al. Natural History of Functional Tricuspid Regurgitation: Implications of Quantitative Doppler Assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Mar;12(3):389–97.
91. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, Pavo N, Toma A, Strunk G, et al. A Unifying Concept for the Quantitative Assessment of Secondary Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 28;73(20):2506–17.
92. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Ciccoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2011 Oct;97(20):1675–80.
93. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, Pavo N, Spinka G, Kastl S, et al. Global regurgitant volume: approaching the critical mass in valvular-driven heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Feb 1;21(2):168–74.
94. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):776–803.
95. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 15;62(16):e147–239.

96. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies [Internet]. [cited 2024 Apr 13]. Available from: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiomyopathy-Guidelines>, <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiomyopathy-Guidelines>
97. Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, van Rossum AC, Allaart CP, Germans T. The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep;11(9):1274–84.
98. Warnica W, Al-Arnawoot A, Stanimirovic A, Thavendiranathan P, Wald RM, Pakkal M, et al. Clinical Impact of Cardiac MRI T1 and T2 Parametric Mapping in Patients with Suspected Cardiomyopathy. *Radiology*. 2022 Nov;305(2):319–26.
99. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 24;51(25):2414–21.
100. Taylor RJ, Umar F, Lin ELS, Ahmed A, Moody WE, Mazur W, et al. Mechanical effects of left ventricular midwall fibrosis in non-ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Jan 5;18:1.
101. Baig MK, Mahon N, McKenna WJ, Caforio AL, Bonow RO, Francis GS, et al. The pathophysiology of advanced heart failure. *Am Heart J*. 1998 Jun;135(6 Pt 2 Su):S216-230.
102. Kodama S, Kato S, Hayakawa K, Azuma M, Kagimoto M, Iguchi K, et al. Combination of extracellular volume fraction by cardiac magnetic resonance imaging and QRS duration for the risk stratification for patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 2020 Oct 1;35(10):1439–45.
103. Barison A, Del Torto A, Chiappino S, Aquaro GD, Todiere G, Vergaro G, et al. Prognostic significance of myocardial extracellular volume fraction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*. 2015 Oct;16(10):681.
104. Perone F, Dentamaro I, La Mura L, Alifragki A, Marketou M, Cavarretta E, et al. Current Insights and Novel Cardiovascular Magnetic Resonance-Based Techniques in the Prognosis of Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2024 Jan;13(4):1017.
105. Cadour F, Quemeneur M, Biere L, Donal E, Bentatou Z, Eicher JC, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping and extracellular volume fraction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2023 Feb 6;25(1):7.
106. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, et al. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J*. 2019 Jul 1;40(26):2155–63.
107. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Aug 26;18(1):51.
108. Choi EY, Rosen BD, Fernandes VRS, Yan RT, Yoneyama K, Donekal S, et al. Prognostic value of myocardial circumferential strain for incident heart failure and cardiovascular events in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(30):2354–61.
109. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar 1;16(3):307–15.
110. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With

- Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(10):1419–29.
111. Iovănescu ML, Florescu DR, Marcu AS, Donoiu I, Militaru S, Florescu C, et al. The Dysfunctional Right Ventricle in Dilated Cardiomyopathies: Looking from the Right Point of View. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Oct 19;9(10):359.
 112. Anghel L, Sascau R, Zota IM, Stătescu C. Well-Known and Novel Serum Biomarkers for Risk Stratification of Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2021 May 26;22(11):5688.
 113. Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res*. 2018 Aug 17;123(5):614–29.
 114. Habibi D, Daneshpour MS, Asgarian S, Kohansal K, Hadaegh F, Mansourian M, et al. Effect of C-reactive protein on the risk of Heart failure: a mendelian randomization study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 Mar 7;23(1):112.
 115. Li X, Chen C, Gan F, Wang Y, Ding L, Hua W. Plasma NT pro-BNP, hs-CRP and big-ET levels at admission as prognostic markers of survival in hospitalized patients with dilated cardiomyopathy: a single-center cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 May 11;14(1):67.
 116. Chitose I, Takayoshi T, Hiroshi S, Keijin O, Minoru H. Plasma C-reactive protein is an independent prognostic predictor in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2004 Oct 1;10(5):S161.
 117. Avci A, Alizade E, Fidan S, Yesin M, Guler Y, Kargin R, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J*. 2014 Aug 1;48(4):202–8.
 118. Araújo FD da R, Silva RMF da L, Oliveira CAL, Meira ZMA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio used as prognostic factor marker for dilated cardiomyopathy in childhood and adolescence. *Ann Pediatr Cardiol*. 2019 Apr;12(1):18.
 119. Vergaro G, Franco AD, Giannoni A, Prontera C, Ripoli A, Barison A, et al. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:96–100.
 120. Hu DJ, Xu J, Du W, Zhang JX, Zhong M, Zhou YN. Cardiac magnetic resonance and galectin-3 level as predictors of prognostic outcomes for non-ischemic cardiomyopathy patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec 1;32(12):1725–33.
 121. Chen M, Jiang YF, Yang HJ, Zhang NN, Rui Q, Zhou YF. Tumor Necrosis Factor- α Gene Polymorphism (G-308A) and Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J*. 2019;60(3):656–64.
 122. Chen D, Wang J, Fu J. Serum Chemerin Predicts the Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Heart Surg Forum*. 2020 May 5;23(3):E276–80.
 123. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 12;20(8):1820.
 124. Tigen K, Karaahmet T, Cevik C, Gurel E, Pala S, Mutlu B, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Systolic Functions Assessed by Tissue Doppler Imaging in Dilated Cardiomyopathy and Its Correlation With Plasma NT-pro-BNP Levels. *Congest Heart Fail*. 2009;15(5):234–9.
 125. Li X, Chen C, Gan F, Wang Y, Ding L, Hua W. Plasma NT pro-BNP, hs-CRP and big-ET levels at admission as prognostic markers of survival in hospitalized patients with dilated cardiomyopathy: a single-center cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 May 11;14(1):67.
 126. Binas D, Daniel H, Richter A, Ruppert V, Schlüter KD, Schieffer B, et al. The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure. *Open Heart*. 2018;5(1):e000750.

127. Broch K, Andreassen AK, Ueland T, Michelsen AE, Stueflotten W, Aukrust P, et al. Soluble ST2 reflects hemodynamic stress in non-ischemic heart failure. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:378–84.
128. Kawahara C, Tsutamoto T, Nishiyama K, Yamaji M, Sakai H, Fujii M, et al. Prognostic Role of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circ J.* 2011;75(3):656–61.
129. Baba Y, Kubo T, Yamanaka S, Hirota T, Tanioka K, Yamasaki N, et al. Clinical Significance of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2015;56(3):309–13.
130. Franz M, Berndt A, Neri D, Galler K, Grün K, Porrmann C, et al. Matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, B+ tenascin-C and ED-A+ fibronectin in dilated cardiomyopathy: Potential impact on disease progression and patients' prognosis. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 15;168(6):5344–51.
131. Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, Kim J, Hashimura K, Ishida Y, et al. Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2006 May 1;92(5):615–8.
132. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 17;74(11):1480–90.
133. Pottinger TD, Puckelwartz MJ, Pesce LL, Robinson A, Kearns S, Pacheco JA, et al. Pathogenic and Uncertain Genetic Variants Have Clinical Cardiac Correlates in Diverse Biobank Participants. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 4;9(3):e013808.
134. Stroeck SLVM, Hellebrekers DMEI, Claes GRF, Tayal U, Krapels IPC, Vanhoutte EK, et al. Clinical impact of re-evaluating genes and variants implicated in dilated cardiomyopathy. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2021 Nov;23(11):2186–93.
135. Thompson JLM, Johnson R, Troup M, Rath EM, Young PE, Soka MJ, et al. Polygenic Risk in Families With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med.* 2024 Oct;17(5):e004558.
136. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):731–48.
137. Paldino A, De Angelis G, Merlo M, Gigli M, Dal Ferro M, Severini GM, et al. Genetics of Dilated Cardiomyopathy: Clinical Implications. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Aug 13;20(10):83.
138. McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2013 Jan;123(1):19–26.
139. Paul C, Peters S, Perrin M, Fatkin D, Amerena J. Non-ischaemic dilated cardiomyopathy: recognising the genetic links. *Intern Med J.* 2023 Feb;53(2):178–85.
140. Eldemire R, Mestroni L, Taylor MRG. Genetics of Dilated Cardiomyopathy. *Annu Rev Med.* 2024 Jan 29;75(1):417–26.
141. Domínguez F, Cuenca S, Bilińska Z, Toro R, Villard E, Barriales-Villa R, et al. Dilated Cardiomyopathy Due to BLC2-Associated Athanogene 3 (BAG3) Mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Nov 13;72(20):2471–81.
142. Tayal U, Ware JS, Lakdawala NK, Heymans S, Prasad SK. Understanding the genetics of adult-onset dilated cardiomyopathy: what a clinician needs to know. *Eur Heart J.* 2021 Jun 21;42(24):2384–96.
143. Dellefave L, McNally EM. The genetics of dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2010 May;25(3):198–204.
144. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working

- Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636–48, 2648a–2648d.
145. Merlo M, Masè M, Cannatà A, Zaffalon D, Lardieri G, Limongelli G, et al. Management of nonischemic-dilated cardiomyopathies in clinical practice: a position paper of the working group on myocardial and pericardial diseases of Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2020 Dec;21(12):927–43.
 146. Holloway CJ, Dass S, Suttie JJ, Rider OJ, Cox P, Cochlin LE, et al. Exercise training in dilated cardiomyopathy improves rest and stress cardiac function without changes in cardiac high energy phosphate metabolism. *Heart*. 2012 Jul 15;98(14):1083–90.
 147. Seferović PM, Polovina MM, Coats AJS. Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol*. 2019 Dec;21(Suppl M):M40–3.
 148. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
 149. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997–4126.
 150. Elming MB, Hammer-Hansen S, Voges I, Nyktari E, Raja AA, Svendsen JH, et al. Myocardial fibrosis and the effect of primary prophylactic defibrillator implantation in patients with non-ischemic systolic heart failure—DANISH-MRI. *Am Heart J*. 2020 Mar 1;221:165–76.
 151. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017 Jan;5(1):28–38.
 152. Borne RT, Katz D, Betz J, Peterson PN, Masoudi FA. Implantable Cardioverter-Defibrillators for Secondary Prevention of Sudden Cardiac Death: A Review. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar 3;6(3):e005515.
 153. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845–53.
 154. Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Hetzer R. Long-term outcome in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Feb 1;24(2):S107.
 155. Lakdawala NK, Winterfield JR, Funke BH. Dilated Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb;6(1):228–37.
 156. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis*. 2014 Aug;6(8):1120–8.
 157. Huang AL, Dal-Bianco JP, Levine RA, Hung JW. Secondary Mitral Regurgitation: Cardiac Remodeling, Diagnosis, and Management. *Struct Heart [Internet]*. 2023 May 1 [cited 2025 Feb 19];7(3). Available from: [https://www.structuralheartjournal.org/article/S2474-8706\(22\)01935-2/fulltext](https://www.structuralheartjournal.org/article/S2474-8706(22)01935-2/fulltext)
 158. Atluri P, Acker MA. Mitral Valve Surgery for Dilated Cardiomyopathy: Current Status and Future Roles. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Mar 1;24(1):51–8.
 159. Aziminia N, Nitsche C, Mravljak R, Bennett J, Thornton GD, Treibel TA. Heart failure and excess mortality after aortic valve replacement in aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 21(3):193–210.

160. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Dec 30];1(3). Available from: <https://bjgpopen.org/content/1/3/bjgpopen17X101013>
161. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor - Abdin - 2021 - ESC Heart Failure - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2023 Dec 30]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.13646>
162. Barclay S, Momen N, Case-Upton S, Kuhn I, Smith E. End-of-life care conversations with heart failure patients: a systematic literature review and narrative synthesis. *Br J Gen Pract*. 2011 Jan 1;61(582):e49–62.
163. Pi SH, Kim SM, Choi JO, Kim EK, Chang SA, Choe YH, et al. Prognostic value of myocardial strain and late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy with moderate to severely reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Jun 14;20(1):36.
164. Sammani A, Baas AF, Asselbergs FW, te Riele ASJM. Diagnosis and Risk Prediction of Dilated Cardiomyopathy in the Era of Big Data and Genomics. *J Clin Med*. 2021 Jan;10(5):921.
165. Anselmino M, De Ferrari GM, Massa R, Manca L, Tritto M, Molon G, et al. Predictors of Mortality and Hospitalization for Cardiac Causes in Patients with Heart Failure and Nonischemic Heart Disease: A Subanalysis of the ALPHA Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(s1):S214–8.
166. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424–33.
167. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):878–86.
168. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines | Journal of the American College of Cardiology [Internet]. [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
169. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 20;42(4):736–42.
170. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jun 1;37(21):1642–50.
171. Ng ACT, Delgado V, Bax JJ. Application of left ventricular strain in patients with aortic and mitral valve disease. *Curr Opin Cardiol*. 2018 Sep;33(5):470.
172. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306–25.
173. Halliday BP, Baksi AJ, Gulati A, Ali A, Newsome S, Izgi C, et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Aug;12(8 Pt 2):1645–55.
174. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec 1;8(12):1351–9.
175. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, et al. Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients With

- Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(10):1419–29.
176. Chimed S, Stassen J, Galloo X, Meucci MC, Van Der Bijl P, Marsan NA, et al. Prognostic relevance of left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022 Oct 1;43(Supplement_2):ehac544.925.
 177. Poeschner A, Chattranukulchai P, Heitner JF, Shah DJ, Hayes B, Rehwald W, et al. The Prevalence, Correlates, and Impact on Cardiac Mortality of Right Ventricular Dysfunction in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct;10(10 Pt B):1225–36.
 178. Iovănescu ML, Florescu DR, Marcu AS, Donoiu I, Militaru S, Florescu C, et al. The Dysfunctional Right Ventricle in Dilated Cardiomyopathies: Looking from the Right Point of View. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Oct;9(10):359.
 179. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, Klersy C, Clemenza F, Carluccio E, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jul;19(7):873–9.
 180. Carluccio E, Biagioli P, Lauciello R, Zuchi C, Mengoni A, Bardelli G, et al. Superior Prognostic Value of Right Ventricular Free Wall Compared to Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019 Jul 1;32(7):836–844.e1.
 181. Cho JY, Kim KH, Song JE, Kim JE, Park H, Yoon HJ, et al. Predictors of Left Ventricular Functional Recovery and Their Impact on Clinical Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Heart Lung Circ*. 2018 Jan 1;27(1):41–9.
 182. Fazlinezhad A, Rezaeian MK, Yousefzadeh H, Ghaffar zadegan K, Khajedalucee M. Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) as an Indicator of Left Ventricular Function, Early Outcome and Mechanical Complications after Acute Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2011;5:77–83.
 183. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med*. 2010 Mar;123(3):198–204.
 184. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3250–7.
 185. Jhund PS, MacIntyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, et al. Long-Term Trends in First Hospitalization for Heart Failure and Subsequent Survival Between 1986 and 2003. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):515–23.
 186. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001 Aug 1;22(15):1318–27.
 187. Ródenas-Alesina E, Lozano-Torres J, Tobías-Castillo PE, Badia-Molins C, Vila-Olives R, Calvo-Barceló M, et al. Left atrial deformation analysis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy in atrial fibrillation. *Eur Heart J - Imaging Methods Pract*. 2024 Jan 1;2(1):qyae063.
 188. Ródenas-Alesina E, Lozano-Torres J, Badia-Molins C, Tobías-Castillo PE, Vila-Olives R, Calvo-Barceló M, et al. Left atrial strain in non-ischemic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm: Prognostic implications and interrelationship with left ventricular deformation. *Int J Cardiol [Internet]*. 2025 Feb 1 [cited 2025 Feb 16];420. Available from: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(24\)01375-5/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(24)01375-5/abstract)
 189. Bartko PE, Pavo N, Pérez-Serradilla A, Arfsten H, Neuhold S, Wurm R, et al. Evolution of secondary mitral regurgitation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun 1;19(6):622–9.

190. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, Pavo N, Spinka G, Kastl S, et al. Global regurgitant volume: approaching the critical mass in valvular-driven heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Feb 1;21(2):168–74.
191. Anastasiou V, Papazoglou AS, Gossios T, Zegkos T, Daios S, Moysidis DV, et al. Prognostic implications of genotype findings in non-ischaeic dilated cardiomyopathy: A network meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(10):2155–68.
192. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503–626.
193. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, Espinosa MÁ, Navarro M, Gallego-Delgado M, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Oct 26;78(17):1682–99.
194. Verdonchot JAJ, Hazebroek MR, Derks KWJ, Barandiarán Aizpurua A, Merken JJ, Wang P, et al. Titin cardiomyopathy leads to altered mitochondrial energetics, increased fibrosis and long-term life-threatening arrhythmias. *Eur Heart J*. 2018 Mar 7;39(10):864–73.
195. Peters S, Kumar S, Elliott P, Kalman JM, Fatkin D. Arrhythmic Genotypes in Familial Dilated Cardiomyopathy: Implications for Genetic Testing and Clinical Management. *Heart Lung Circ*. 2019 Jan;28(1):31–8.
196. van Rijsingen IAW, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 31;59(5):493–500.
197. Escobar -Lopez Luis, Ochoa JP, Royuela A, Verdonchot JAJ, Dal FM, Espinosa MA, et al. Clinical Risk Score to Predict Pathogenic Genotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Sep 20;80(12):1115–26.
198. Phenotypic clustering of dilated cardiomyopathy patients highlights important pathophysiological differences | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2025 Feb 5]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/2/162/5959816>
199. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, Ezekowitz JA, Lam CSP, Lund LH, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jan 31;81(4):413–24.
200. Gibson S, Numa A. The importance of metabolic rate and the folly of body surface area calculations. *Anaesthesia*. 2003 Jan;58(1):50–5.
201. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233–70.
202. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;14(7):611–44.
203. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2020 Mar 12;22(1):19.
204. Barreiro-Pérez M, Curione D, Symons R, Claus P, Voigt JU, Bogaert J. Left ventricular global myocardial strain assessment comparing the reproducibility of four commercially available CMR-feature tracking algorithms. *Eur Radiol*. 2018 Dec;28(12):5137–47.

205. Abdin A, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Kindermann I, Lainscak M, et al. 'Time is prognosis' in heart failure: time-to-treatment initiation as a modifiable risk factor. *ESC Heart Fail*. 2021 Dec;8(6):4444–53.
206. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open*. 2017 Oct 4;1(3):bjgpopen17X101013.
207. Kan A, Fang Q, Li S, Liu W, Tao X, Huang K, et al. The potential predictive value of cardiac mechanics for left ventricular reverse remodelling in dilated cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2023;10(6):3340–51.
208. Bo K, Gao Y, Zhou Z, Gao X, Liu T, Zhang H, et al. Incremental prognostic value of left atrial strain in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2022 Dec;9(6):3942–53.
209. Pi SH, Kim SM, Choi JO, Kim EK, Chang SA, Choe YH, et al. Prognostic value of myocardial strain and late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy with moderate to severely reduced ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Jun 14;20(1):36.
210. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424–33.
211. Sammani A, Baas AF, Asselbergs FW, te Riele ASJM. Diagnosis and Risk Prediction of Dilated Cardiomyopathy in the Era of Big Data and Genomics. *J Clin Med*. 2021 Jan;10(5):921.
212. Berezin AE, Berezin AA. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Ann Lab Med*. 2023 May 1;43(3):225–36.
213. Dookhun MN, Sun Y, Zou H, Cao X, Lu X. Classification of New Biomarkers of Dilated Cardiomyopathy Based on Pathogenesis—An Update. *Health (N Y)* [Internet]. 2018 Mar 14 [cited 2025 Mar 2];10(3):300–12. Available from: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=83100>
214. Cho JY, Kim KH, Song JE, Kim JE, Park H, Yoon HJ, et al. Predictors of Left Ventricular Functional Recovery and Their Impact on Clinical Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Heart Lung Circ*. 2018 Jan;27(1):41–9.
215. Hernández Madrid A, Miguelañez Díaz M, Escobar Cervantes C, Blanco Tirados B, Marín I, Bernal E, et al. [Usefulness of brain natriuretic peptide to evaluate patients with heart failure treated with cardiac resynchronization]. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Apr;57(4):299–305.
216. Fazlinezhad A, Rezaeian MK, Yousefzadeh H, Ghaffarzadegan K, Khajedaluae M. Plasma Brain Natriuretic Peptide (BNP) as an Indicator of Left Ventricular Function, Early Outcome and Mechanical Complications after Acute Myocardial Infarction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2011;5:77–83.
217. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. *Am J Med*. 2010 Mar;123(3):198–204.
218. Schwartz B, Schou M, Lara IMB, Monahan K, Helm R, Køber L, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in heart failure according to time elapsed since diagnosis. *Heart Rhythm O2*. 2022 Aug 1;3(4):430–2.
219. Prasad SK, Halliday BP. Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul;14(7):1351–3.
220. Hassan S, Barrett CJ, Crossman DJ. Imaging tools for assessment of myocardial fibrosis in humans: the need for greater detail. *Biophys Rev*. 2020 Jul 23;12(4):969–87.
221. Looi JL, Edwards C, Armstrong GP, Scott A, Patel H, Hart H, et al. Characteristics and prognostic importance of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy

- assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Med Insights Cardiol*. 2010 Dec 15;4:129–34.
222. Lehrke S, Lossnitzer D, Schöb M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2011 May;97(9):727–32.
 223. Perazzolo Marra M, De Lazzari M, Zorzi A, Migliore F, Zilio F, Calore C, et al. Impact of the presence and amount of myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance on arrhythmic outcome and sudden cardiac death in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2014 May;11(5):856–63.
 224. Mandawat A, Chattranukulchai P, Mandawat A, Blood AJ, Ambati S, Hayes B, et al. Progression of Myocardial Fibrosis in Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy and Association with Long-Term Mortality and Heart Failure Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul;14(7):1338–50.
 225. Monge García MI, Jian Z, Settels JJ, Hunley C, Cecconi M, Hatib F, et al. Determinants of left ventricular ejection fraction and a novel method to improve its assessment of myocardial contractility. *Ann Intensive Care*. 2019 Apr 16;9(1):48.
 226. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B, Smiseth O, Edvardsen T, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019 Sep 2;17(1):18.
 227. Yang X, Lupón J, Vidán MT, Ferguson C, Gastelurrutia P, Newton PJ, et al. Impact of Frailty on Mortality and Hospitalization in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018 Dec 4;7(23):e008251.
 228. Agrinier N, Thilly N, Briançon S, Juillièrre Y, Mertes PM, Villemot JP, et al. Prognostic factors associated with 15-year mortality in patients with hospitalized systolic HF: Results of the observational community-based EPICAL cohort study. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:940–7.
 229. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2017 Dec;19(12):1615–23.
 230. Karatolios K, Holzendorf V, Richter A, Schieffer B, Pankuweit S, Competence Network Heart Failure Germany. Long-term outcome and predictors of outcome in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 1;220:608–12.
 231. Liu T, Gao Y, Wang H, Zhou Z, Wang R, Chang SS, et al. Association between right ventricular strain and outcomes in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2021 Jul 12;107(15):1233–9.
 232. MacIver DH, Adeniran I, Zhang H. Left ventricular ejection fraction is determined by both global myocardial strain and wall thickness. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2015 Jun 1;7:113–8.
 233. Janwanishstaporn S, Cho JY, Feng S, Brann A, Seo JS, Narezkina A, et al. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure With Improved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022 Jan;10(1):27–37.
 234. Azuma M, Kato S, Kodama S, Hayakawa K, Kagimoto M, Iguchi K, et al. Relationship between the cardiac magnetic resonance derived extracellular volume fraction and feature tracking myocardial strain in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Magn Reson Imaging*. 2020 Dec;74:14–20.
 235. Estes NAM, Saba S. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Cardiomyopathy: Prediction Without Prevention of Sudden Death. *Circulation*. 2021 Apr 6;143(14):1374–6.

236. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 8;71(18):1947–57.
237. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):307–15.
238. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, et al. Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):307–15.
239. Sjöland H, Silverdal J, Bollano E, Pivodic A, Dahlström U, Fu M. Temporal trends in outcome and patient characteristics in dilated cardiomyopathy, data from the Swedish Heart Failure Registry 2003–2015. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Jun 18;21(1):307.
240. Gerges M, Gerges C, Pistritto AM, Lang MB, Trip P, Jakowitsch J, et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure. Epidemiology, Right Ventricular Function, and Survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 15;192(10):1234–46.
241. La Vecchia L, Zanolla L, Varotto L, Bonanno C, Spadaro GL, Ometto R, et al. Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001 Jul;142(1):181–9.
242. La Vecchia L, Paccanaro M, Bonanno C, Varotto L, Ometto R, Vincenzi M. Left ventricular versus biventricular dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999 Jan 1;83(1):120–2, A9.
243. Juillière Y, Barbier G, Feldmann L, Grentzinger A, Danchin N, Cherrier F. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997 Feb;18(2):276–80.
244. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2013 Oct 8;128(15):1623–33.
245. Manca P, Nuzzi V, Cannatà A, Castrichini M, Bromage DI, De Luca A, et al. The right ventricular involvement in dilated cardiomyopathy: prevalence and prognostic implications of the often-neglected child. *Heart Fail Rev*. 2022 Sep;27(5):1795–805.
246. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2011 Jun;12(6):421–30.
247. Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H, Matsuzaki M, Katayama K, Fujii T, et al. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1983 Mar;67(3):566–71.
248. Chirinos JA, Sardana M, Ansari B, Satija V, Kuriakose D, Edelstein I, et al. Left Atrial Phasic Function by Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking Is a Strong Predictor of Incident Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Dec;11(12):e007512.
249. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, et al. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail*. 2009 Oct;11(10):929–36.
250. Rossi A, Cicoira M, Bonapace S, Golia G, Zanolla L, Franceschini L, et al. Left atrial volume provides independent and incremental information compared with exercise tolerance parameters in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2007 Nov;93(11):1420–5.
251. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S, Sasaki S, Arimoto T, Takahashi H, et al. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2011 Mar;17(3):210–6.

252. Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Muresan ID, Orzan RI, Cionca C, Horvat D, et al. Left Atrial Geometry and Phasic Function Determined by Cardiac Magnetic Resonance Are Independent Predictors for Outcome in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy. *Biomedicines*. 2021 Nov 10;9(11):1653.
253. Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Muresan ID, Orzan RI, Cionca C, Horvat D, et al. Left Atrial Geometry and Phasic Function Determined by Cardiac Magnetic Resonance Are Independent Predictors for Outcome in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy. *Biomedicines*. 2021 Nov 10;9(11):1653.
254. Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [Internet]. [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCIMAGING.118.007696>
255. Rodríguez C, Martínez-González J. The Role of Lysyl Oxidase Enzymes in Cardiac Function and Remodeling. *Cells*. 2019 Nov 21;8(12):1483.
256. López B, González A, Hermida N, Valencia F, de Teresa E, Díez J. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Jul;299(1):H1-9.
257. Al-U'datt D, Allen BG, Nattel S. Role of the lysyl oxidase enzyme family in cardiac function and disease. *Cardiovasc Res*. 2019 Nov 1;115(13):1820–37.
258. López B, Querejeta R, González A, Beaumont J, Larman M, Díez J. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2009 Feb;53(2):236–42.
259. Lee VS, Halabi CM, Hoffman EP, Carmichael N, Leshchiner I, Lian CG, et al. Loss of function mutation in LOX causes thoracic aortic aneurysm and dissection in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Aug 2;113(31):8759–64.
260. Sivakumar P, Gupta S, Sarkar S, Sen S. Upregulation of lysyl oxidase and MMPs during cardiac remodeling in human dilated cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2008 Jan;307(1–2):159–67.
261. Zhang HF, Zhao KJ, Xu Y, Hong B, Zhao WY, Liu JM, et al. Lysyl oxidase polymorphisms and ischemic stroke—a case control study. *Mol Biol Rep*. 2012 Oct;39(10):9391–7.
262. Tsuruga T, Kanamoto T, Kato T, Yamashita H, Miyagawa K, Mishima HK. Ocular development-associated gene (ODAG), a novel gene highly expressed in ocular development. *Gene*. 2002 May 15;290(1–2):125–30.
263. Theis JL, Sharpe KM, Matsumoto ME, Chai HS, Nair AA, Theis JD, et al. Homozygosity mapping and exome sequencing reveal GATAD1 mutation in autosomal recessive dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Dec;4(6):585–94.
264. Zhang Y, Li Y, Wang Q, Su B, Xu H, Sun Y, et al. Role of RASA1 in cancer: A review and update (Review). *Oncol Rep*. 2020 Dec;44(6):2386–96.
265. Wooderchak-Donahue WL, Johnson P, McDonald J, Blei F, Berenstein A, Sorscher M, et al. Expanding the clinical and molecular findings in RASA1 capillary malformation-arteriovenous malformation. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2018 Oct;26(10):1521–36.
266. Ramos-Kuri M, Meka SH, Salamanca-Buentello F, Hajjar RJ, Lipskaia L, Chemaly ER. Molecules linked to Ras signaling as therapeutic targets in cardiac pathologies. *Biol Res*. 2021 Aug 3;54(1):23.
267. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Singh V, Johnston SC, et al. Ten-Year Detection Rate of Brain Arteriovenous Malformations in a Large, Multiethnic, Defined Population. *Stroke*. 2010 Jan;41(1):21–6.
268. Ricci C, Cerase A, Riolo G, Manasse G, Battistini S. KRIT1 Gene in Patients with Cerebral Cavernous Malformations: Clinical Features and Molecular Characterization of Novel Variants. *J Mol Neurosci MN*. 2021 Sep;71(9):1876–83.

DOKTORANTO INDĖLIS

- Bioetikos leidimui gauti reikiamų dokumentų rengimas;
- Visos tiriamosios ir kontrolinės grupių surinkimas;
- Echokardiografinis ištyrimas (ligos nustatymo metu ir po metų) ir gautų duomenų analizė;
- Duomenų bazės sudarymas, susisteminant klinikinius, demografinius, laboratorinius, genetikos, echokardiografinio bei magnetinio rezonanso tyrimų duomenis;
- Kraujo mėginių surinkimas ir pristatymas į laboratoriją;
- Bendradarbiavimas su Vytauto Didžiojo Universiteto matematikos ir statistikos katedra, atliekant genetinio tyrimo duomenų analizę;
- Statistinė duomenų analizė;
- Pagrindinis indėlis rašant mokslines publikacijas (išskyrus magnetinio rezonanso ir genetinio tyrimų duomenų analizės dalį);
- Mokslinių tezių rengimas su bendraautoriais ir pristatymas tarptautinėse konferencijose.

PASKELBTOS PUBLIKACIJOS

Mokslo straipsniai, kuriuose skelbti disertacijos tyrimų rezultatai

1. **Mėlinytė-Ankudavičė K**, Šukys M, Plisienė J, Jurkevičius R, Ereminienė E. Genotype-Phenotype Correlation in Familial *BAG3* Mutation Dilated Cardiomyopathy. *Genes (Basel)*. 2022 Feb 17;13(2):363. doi: 10.3390/genes13020363.
2. **Mėlinytė-Ankudavičė K**, Bučius P, Mizarienė V, Lapinskas T, Šakalytė G, Plisienė J, Jurkevičius R. Association of Whole-Heart Myocardial Mechanics by Transthoracic Echocardiography with Presence of Late Gadolinium Enhancement by CMR in NonIschemic Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2022 Nov 8;11(22):6607. doi: 10.3390/jcm11226607.
3. **Mėlinytė-Ankudavičė K**, Ereminienė E, Mizarienė V, Šakalytė G, Plisienė J, Ankudavičius V, Dirsienė R, Žaliūnas R, Jurkevičius R. Relationships of Whole-Heart Myocardial Mechanics and Cardiac Morphometrics by Transthoracic Echocardiography with Main Prognostic Factors of Heart Failure in Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2023 Mar 15;12(6):2272. doi: 10.3390/jcm12062272.
4. **Mėlinytė-Ankudavičė K**, Ereminienė E, Mizarienė V, Šakalytė G, Plisienė J, Jurkevičius R. Potential Prognostic Relevance of Left-Ventricular Global Longitudinal Strain and of the Summation of the Mitral and Tricuspid Regurgitation Volume in Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023, 10, 410. doi: 10.3390/jcdd10100410.
5. **Mėlinytė-Ankudavičė K**, Šukys M, Kasputytė G, Krikštolaitis R, Ereminienė E, Galnaitienė G, Mizarienė V, Šakalytė G, Krilavičius T, Jurkevičius R. Association of uncertain significance genetic variants with myocardial mechanics and morphometrics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Apr 25;24(1):224. PMID: 38664609; PMCID: PMC11044472. doi: 10.1186/s12872-024-03888-x.
6. **Mėlinytė-Ankudavičė K**, Marcinkevičienė K, Galnaitienė G, Bučius P, Lapinskas T, Ereminienė E, Šakalytė G, Jurkevičius R. Potential prognostic impact of left-ventricular global longitudinal strain in the analysis of whole-heart myocardial mechanics in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024 Jul 3. doi: 10.1007/s10554-024-03184-x. Epub ahead of print. PMID: 38958878. Doi: 10.1007/s10554-024-03184-x.

Tarptautinėse mokslinėse konferencijose skelbti disertacijos tyrimų rezultatai

1. **K. Melinytė-Ankudavice**; G. Galnaitienė; P. Bucius; L. Padervinskiene; A. Jankauskas; R. Jurkevicius. Cardiac Magnetic Resonance Feature-tracking Assessment of Whole-heart Myocardial Mechanics: Prognostic Value for Early Outcomes in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. RSNA (Radiological Society of North America) Scientific Assembly and Annual Meeting 2023.
2. **K. Mėlinytė-Ankudavičė**; G. Galnaitienė; B. Paulius; P. Lina; A. Jankauskas; T. Lapinskas; R. Jurkevičius. Association of whole-heart myocardial mechanics by CMR feature-tracking with main prognostic factors of heart failure in non-ischemic dilated cardiomyopathy. ECR (European Congress of Radiology) 2024.
3. **K. Mėlinytė-Ankudavičė**; G. Galnaitienė; P. Bučius; L. Padervinskiene; A. Jankauskas; T. Lapinskas; R. Jurkevičius. Early changes in whole-heart myocardial mechanics or morphometrics in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy: Feature-Tracking CMR study. ECR (European Congress of Radiology) 2024.
4. **Mėlinytė-Ankudavičė**, Karolina; Butnoriutė, Eglė; Bučius, Paulius; Mizarienė, Vaida; Lapinskas, Tomas; Šakalytė, Gintarė; Plisienė, Jurgita; Jurkevičius, Renaldas. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging: EACVI 2023 Abstract supplement : [10-12 May 2023, Barcelona, Spain] / European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). European Society of Cardiology (ESC).
5. Jenciūtė, Gabrielė; Kasputytė, Gabrielė; **Mėlinytė-Ankudavičė, Karolina**; Šukys, Marius; Krikštolaitis, Ričardas; Ereminienė, Eglė; Jurkevičius, Renaldas; Krilavičius, Tomas. Genų mutacijų įtakos širdies ligoms analizė. Lietuvos matematikų draugijos LXIV konferencijos santraukos : Birželio 21-22 d., Vilnius / Vilniaus Universitetas. Lietuvos matematikų draugija. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2023. ISBN 9786090708873., p. 67-67.
6. **Mėlinytė-Ankudavičė, Karolina**; Šukys, Marius; Kasputytė, Gabrielė; Krikštolaitis, Ričardas; Savickas, Paulius; Ereminienė, Eglė; Galnaitienė, Grytė; Mizarienė, Vaida; Šakalytė, Gintarė; Krilavičius, Tomas; Jurkevičius, Renaldas. Association of Genetic Variants With Myocardial Mechanics and Morphometry in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. DAMSS 2023 : 14th [International] Conference on Data Analysis Methods for Software Systems : November 30 – December 2, 2023, Druskininkai, Lithuania.

CURRICULUM VITAE

Name, Surname: Karolina Mėlinytė-Ankudavičė, MD

Address: Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics,
Department of Cardiology Eiveniu str. 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania

E-mail: karolina.melinyte-ankudavice@lsmu.lt

Phone number: +37037326520

Education

2017–2021 Resident of cardiology at Lithuanian University of Health Sciences,
Kaunas, Lithuania

2011–2017 Studies at Lithuanian University of Health Sciences Medical doctor
diploma at Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Postgraduate education:

01/09/2021– PhD student at Lithuanian University of Health Sciences, Department of
until now Cardiology, Kaunas, Lithuania

Experience/Current and previous positions

Title	Address (Institute name, location)	Year obtained
Cardiologist	Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Cardiology, Eiveniu str. 2, Kaunas, Lithuania	2021–till now
Residency	Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Cardiology, Eiveniu str. 2, Kaunas, Lithuania	2017–2021
Internship	Raseiniai Hospital, Raseiniai, Lithuania	2016–2017

Memberships

Member of European Society of Cardiology (ESC); 2019–until now.

Member of European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI); 2019–until now.

Member of Heart Failure Association of the ESC; 2022–until now.

Member of “ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases” (2022–until now).

2024 m. gauta „Adomo Mickevičiaus“ ložės įsteigta vardinė Giedriaus Andziukevičiaus stipendija, vertinant mokslo publikacijų reikšmingumą bei mokslinės veiklos rezultatų sklaidą visuomenei. Tai pirmoji stipendija LSMU, skirta doktorantams.

