

ВОЕННО МЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ – СОФИЯ
КАТЕДРА КАРДИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНА ТЕРАПИЯ
КЛИНИКА ПО КАРДИОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

д-р Ивайло Рилков Даскалов

**ЕХОКАРДИОГРАФСКА ОЦЕНКА
НА ГЛОБАЛНАТА СИСТОЛНА ФУНКЦИЯ
И ЛЕВОКАМЕРНОТО НАЛЯГАНЕ НА ПЪЛНЕНЕ
С ТЪКАНЕН ДОПЛЕР ЕХОКАРДИОГРАФИЯ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на научна и образователна степен “Доктор”
по научна специалност “Кардиология” - шифър 03.01.47

Научен ръководител:
Доц. д-р Добромир Гочев д.м.

Рецензенти:
Проф. д-р Теменуга Донова д.м.н.
Доц. д-р Пламен Коцев д.м.
София 2011

Научна специалност “Кардиология” - шифър 03.01.47

Дисертационния труд е написан в обем от 80 страници и съдържа 55 фигури и 38 таблици. В библиографията са цитирани 72 източника.

Изследванията свързани с дисертацията са извършени в клиниките по Кардиология и клиниката по функционална диагностика на сърдечно-съдовите заболявания, както и в лабораторията по интервенционална кардиология на МБАЛ-София при ВМА, самостоятелно от автора.

Докторантът работи в Клиниката по Кардиология и ревматология на МБАЛ – София при ВМА.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от разширен Катедрен съвет на Катедрата по Кардиология и интензивна терапия при ВМА-София.

Защитата на дисертацията ще се състои на2011г. отч. в Аулата на ВМА, гр.София, бул.”Св.Г.Софийски” №3 на открито заседание на научно жури и Академичния съвет на ВМА.

Авторефератът, рецензиите и становищата на научното жури по дисертационния труд са на разположение на интернет страницата на ВМА на адрес: www.vma.bg.

Съдържание

1. Увод	9
2. Литературен обзор	11
2.1. Изводи	23
3. Хипотези, цел и задачи	25
3.1. Хипотези	25
3.2. Цел	25
3.3. Задачи	26
4. Материал и методи на изследване	27
4.1. Материал (Изследвана група от пациенти)	27
4.1.1. Пациенти със запазена ФИ	27
4.1.1.1. Демографска характеристика	27
4.1.1.2. Клинична характеристика	27
4.1.2. Пациенти с редуцирана ФИ	29
4.1.2.1. Демографска характеристика	29
4.1.2.2. Клинична характеристика	30
4.1.3. Пациенти с редуцирана ФИ (за оценка на ЛКНП)	31
4.1.3.1. Демографска характеристика	31
4.1.3.2. Клинична характеристика	31
4.2. Методи на изследване	33
4.2.1. Ехокардиографски методи	33
4.2.1.1. Двумерна ехокардиография	33
4.2.1.2. Цветно кодирана М-мод ТДЕ	35
4.2.1.3. ПТДЕ	36
4.2.1.4. Изчисляване на ЛКНП чрез отношението E/e'	37
4.2.2. Катетеризационни методи. ДСК. Определяне на ПКН	37
4.2.3. Статистически методи на изследване	38

5. Резултати	39
5.1. Оценка на глобалната систолна функция на ЛК с ТДЕ при пациенти със запазена ФИ	39
5.1.1. Разпределение на количествените променливи	39
5.1.2. Корелационен анализ	39
5.1.3. Количествен анализ	40
5.1.4. Подгрупов анализ	41
5.1.5. Качествен анализ	45
5.1.6. Валидиране на метода (ROC криви)	45
5.1.7. Възпроизводимост на получените резултати	46
5.1.8. Обсъждане на получените резултати и клинично приложение	48
5.2. Оценка на глобалната систолна функция на ЛК с ТДЕ при пациенти с редуцирана ФИ	50
5.2.1. Разпределение на количествените променливи	50
5.2.2. Корелационен анализ	50
5.2.3. Количествен анализ	52
5.2.4. Подгрупов анализ	52
5.2.5. Качествен анализ	53
5.2.6. Валидиране на метода (ROC криви)	53
5.2.7. Възпроизводимост на получените резултати	55
5.2.8. Обсъждане на получените резултати и клинично приложение	56
5.3. Оценка на ЛКНП при пациенти с редуцирана ФИ	58
5.3.1. Разпределение на количествените променливи	58
5.3.2. Корелационен анализ	59
5.3.3. Количествен анализ	59
5.3.4. Качествен анализ	61
5.3.5. Валидиране на метода (ROC криви)	62
5.3.6. Възпроизводимост на получените резултати	63
5.3.7. Обсъждане на получените резултати и клинично приложение	64
6. Изводи и заключение	66
7. Приноси	72
8. Литература	73
9. Публикации, доклади	77

Речник на използваните съкращения и аббревиатури:

ЛК	–	Лява камера
ЛП	–	Ляво предсърдие
МКП	–	Митрален клапен пръстен
ЛКТДН	–	Левокамерно теледиастолично налягане
ЛКНП	–	Левокамерно налягане на пълнене
ПКН	–	Пулмокапилярно налягане
ДСК	–	Дясна сърдечна катетъризация
ЛСК	–	Лява сърдечна катетъризация
ТТЕ	–	Трансторакална ехокардиография
ТДЕ	–	Тъканен Доплер ехокардиография
ФИ	–	Фракция на изтласкване
СрсссМКП	–	Средноаритметична систолна скорост на скъсяване на МКП от шест стандартни позиции.
цвМ-модТДЕ	–	Цветно кодиран М-мод тъканен Доплер ехокардиография
ПТДЕ	–	Пулсов тъканен Доплер ехокардиография
АХ	–	Артериална хипертония
СН	–	Сърдечна недостатъчност
ИБС	–	Ишемична болест на сърцето
САП	–	стабилна ангина пекторис
СКАГ	–	селективна коронарна ангиография
ПКИ	–	перкутанна коронарна интервенция
АКБ	–	аортокоронарен байпас
МИ	–	миокарден инфаркт
ОКС	–	остър коронарен синдром
ИКМП	–	Ишемична кардиомиопатия
ДКМП	–	Дилатативна кардиомиопатия
ПЛББ	–	Пълен ляв бедрен блок

1. Увод

Повод за написването на настоящия научен труд е да се докаже, че ТДЕ е достатъчно точен и надежден метод за оценка както на глобалната систолна функция на ЛК, така и на ЛКНП. Целта не е да се противопостави методът като конкурент на съществуващите “златни стандартни”, а да бъде полезно допълнение дори в някои случаи коректив или алтернатива на класическите методи на изследване.

Тъканият Доплер е относително нов ехокардиографски метод, който дава възможност за количествена оценка на движението на миокарда. Техниката притежава потенциал за точно определяне както на глобалната, така и на регионалната миокардна функция. Съществен момент е възможността за прецизно изследване на ЛК функция по дългата ос чрез анализ на Доплеровата спектрограма на МКП. Намалената скорост на надлъжно скъсяване на миокардните влакна е чувствителен маркер за ранна миокардна дисфункция. Анализ на връзката между скоростите на надлъжно скъсяване на МКП и ФИ на ЛК при пациенти със запазена и с редуцирана ФИ на ЛК както и тяхното клинично значение са първата основна съставна част на този научен труд.

В случаите, когато ФИ на ЛК не може сигурно да бъде определена по метода на Симпсън поради незадоволително качество на ехокардиографския образ на ендокардния контур, като алтернативен метод на изследване може да бъде използван ТДЕ в два режима – ПТДЕ или цМ-модТДЕ. Средноаритметичната систолна скорост на скъсяване на МКП (СрсссМКП), изчислена от шест стандартни позиции, е доказан индекс на глобалната систолна функция на ЛК. Дефинирах два подхода. Първият, (количествен анализ) е чрез уравнение, което определя ФИ като количествен параметър (в число, процент). Вторият подход (качествен анализ) е чрез дефинирана единична стойност на СрсссМКП (cut-point), от която ФИ се определя като запазена или като редуцирана (при пациентите със запазена ФИ), или за която стойност има дефиниран праг на определена ФИ (при пациентите с редуцирана ФИ). Клиницистът (ехокардиографистът) има пълната свобода да прецени кой от двата подхода да избере в зависимост от спецификата на клиничната ситуация.

Връзката между ЛКНП определено ехокардиографски чрез отношението E/e' и инвазивно измереното по време на ДСК средно ПКН при пациенти в синусов ритъм с редуцирана ФИ с и без ЛББ са втората основна съставна част на дисертационния труд. Основната клинична полза от използването на уравнение е, че може да бъде обективизирана т.нар. “сива зона” на отношението E/e' (м/у 8 и 15), където резултатът не може да бъде интерпретиран и е необходимо да се направят допълнителни ехокардиографски изследвания,

повечето от които отнемащи време, а някои дори да покажат противоречиви резултати (т.нар. многостъпков подход, според последните препоръки на ASE и ESE). Допълнителна клинична полза е, че ехокардиографистът би имал отговор за абсолютната стойност на ЛКНП, съответстващо на всяко едно E/e' отношение на основата на препоръчаното уранение. Всъщност клиницистът ще разполага с една хемодинамична величина, каквато е ЛКНП (еквивалент на средното ПКН), която е определена неинвазивно чрез ехокардиография.

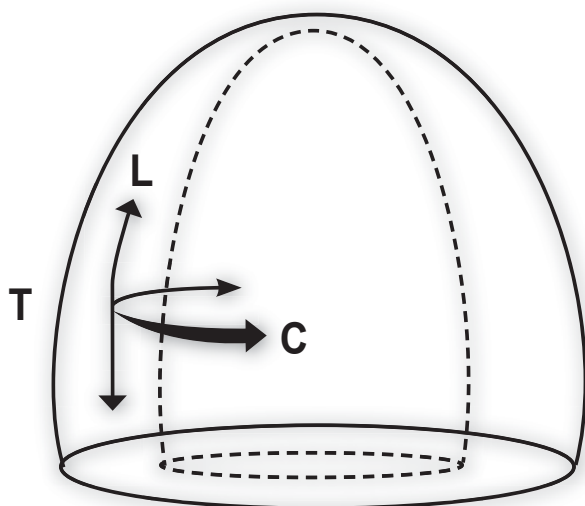
Научният труд е написан в девет раздела. В раздел 2 се прави задълбочен анализ на литературата по изследваната проблематика. Излагат се нерешените практични и теоретични въпроси, като се набляга на тези, които дисертационният труд възнамерява да реши или да допринесе за тяхното решаване. В раздел 3 са дефинирани хипотезите, които са основа на този научен труд, целта и задачите. В раздел 4 се прави анализ на изследваните групи от пациенти, както и на използваните методи на изследване – ехокардиографски и катетеризационни. В същият раздел се прави преглед на използваните статистически методи за обработка на данните. В раздел 5 се представят в пълен обем получените резултати при отделните изследвани групи с анализ на данните и обсъждане за всяка от групите. В раздел 6 се формулират в тезисна форма основните изводи в теоретичен и практичен аспект. Представена е накратко същността на изследването и обобщение на най-важните резултати. Формулират се въпроси, които остават нерешени и над които ще се работи в бъдеще. В раздел 7 са формулирани приносите на дисертационния труд. В раздел 8 е представен азбучник на използваната научна литература. В раздел 9 са представени списък на авторските публикации и научни долади, свързани с дисертационния труд.

Изложението е основано на три аксиомни принципа. Първият е, че ехокардиографията използва принципите на математиката като наука, но няма качеството винаги да дава заключения (резултати) с абсолютна точност. От тази гледна точка винаги водещ трябва да бъде клиничния подход към пациента, а не – изолираната интерпретация на едно изследване. Вторият принцип се отнася за определянето на ЛКНП и до известна степен е следствие от първия принцип. Опитът да се предскажат хемодинамични данни чрез ехокардиография винаги се основава на т.нар. опростено предположение и по тази причина количественият анализ на ЛКНП може да бъде свързан с риск от големи неточности, ако не бъде съобразен с клиничните особености на изследвания пациент и техническите характеристики на използваната апаратура. Третият принцип е, че това, което е валидно за дадената популация от пациенти, не е непременно валидно за всички останали пациенти.

В заключение може да се каже, че този научен труд представлява интерес основно за клинични кардиолози и ехокардиографисти. Той е създаден, за да подпомогне ежедневната работа на лекаря, така че да стане по-разбираема и по-масова употребата на ТДЕ.

2. Литературен обзор

Миокардът е анатомично и функционално нехомогенен. Стената на ЛК е изградена от надлъжни и циркулярни миокардни влакна. Надлъжните са разположени предимно в субендокардните зони, докато циркулярните влакна преобладават в субепикардните участъци на миокарда. Тези два вида посока-ориентирани влакна определят съкращението на ЛК в три взаимно перпендикулярни равнини в триизмерното пространство. Съкращение на ЛК по дългата ос се осъществява основно с участието на лонгитудиналните фибри. В контракцията по късата ос участие взимат само циркулярните миокардни влакна. Тя се осъществява в две равнини – радиална, към центъра и циркумферентна по периферията на ЛК (фиг. 1).



Фиг. 1.

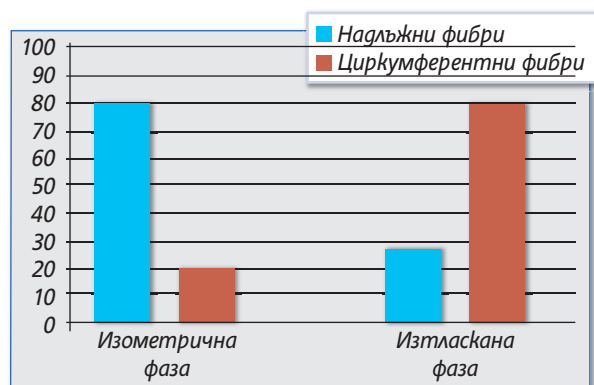
Посоки и равнини на съкращение на ЛК:

L - по дългата ос на ЛК (лонгитудинална);

T - радиална с посока към центъра на ЛК;

C - циркумферентна по обиколката на ЛК.

Нормалната (физиологична) систолна функция на ЛК се осъществява от активирането както на надлъжните така и на циркулярните миокардни влакна. Участието на двата вида миокардни фибрии в сърдечната контракция е различно (фиг. 2). Надлъжните влакна, се съкращават преди циркулярните. В резултат на това по време на изоволуметрична контракция, ЛК претърпява геометрична деформация и става по-сферична.²⁹ Следва фазата на изтласкване с контракция на циркулярните влакна, при което ЛК възстановява цилиндричната си форма.



Фиг. 2.

Графиката представя процентното участие на миокардните фибрии в различните фази на ЛК контракция

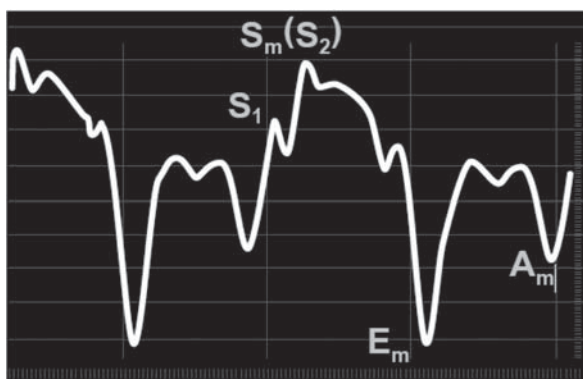
При миокардна исхемия лонгитудиналната миокардна функция може да бъде засегната по-рано от радиалната поради преобладаващото разположение на надлъжно разположените фибри в субендокардните зони.^{8, 62} Поради тази причина анализ на лонгитудиналната миокардна функция може да бъде от полза за диагностицирането на ранна сърдечна дисфункция при пациенти с ИБС.

ТДЕ може да бъде използвана за оценка както на лонгитудиналната, така и на радиалната миокардна функция. Оценката на радиалната функция (напр. парастернално по дългата или по късата ос) е ограничена поради ефекта на ротационните и транслационните движения на сърцето. Това ограничение е минимално при оценка на лонгитудиналната функция. Когато се визуализира от апикална позиция, сърдечният връх е относително статичен, докато основата на сърцето, МКП, базалният и средният сегмент на ЛК стена се движат успоредно или почти успоредно на ултразвуковите вълни. Поради това измерените скорости са с по-малка възможност за грешка и са по-възпроизводими.⁶¹

ТДЕ може да се приложи за оценка както на регионалната така и на глобалната ЛК систолна функция.²⁸ Измерването на скоростите на миокардните сегменти дава информация за регионалния ЛК контрактилитет, докато измерването на скоростите на МКП дава информация за глобалната ЛК функция. Скоростите на МКП са по-високи с приблизително 1 см/сек. от тези на прилежащите базални сегменти на миокарда.

Скоростите на МКП са под влияние основно на два фактора. Първият е функцията на прилежащите миокардни сегменти чрез връзката им с фиброзната част на МКП. В този смисъл скоростите на МКП, отразявайки глобалната субендокардна функция, могат да се използват за изчисляване на ФИ на ЛК само в отсъствието на значими нарушения на регионалната кинетика.²⁰ Вторият фактор е функцията на ЛП.

Независимо от мястото на измерване, нормалният профил на ТДЕ спектрограмата има характерен вид.^{5, 51} Състои се от систолна миокардна вълна (S_m), ранна и късна миокардни диастолни вълни (E_m и A_m). Сistolната вълна често има два върха S_1 и S_2 (фиг. 3). Вълната S_1 съответства на изоволуметричната ЛК контракция, докато S_2 настъпва по време на ЛК фазата на изтласкване.



Фиг. 3.

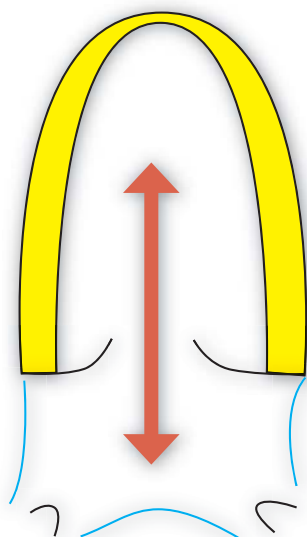
Време-скоростна графика (time-velocity plot) получена от цВМмог-ТДЕ. (собствен материал)

ТДЕ може да се приложи в два режима – на цветно кодирана (цвМ-мод или двуразмерна) и ПТДЕ. Тези два режима изчисляват два различни типа скорости. В режим на цветно кодирана ТДЕ се измерват средни пикови скорости (peak mean velocities) за разлика от ПТДЕ, при която се измерват само пикови скорости (peak velocities). Тази разлика се обяснява с начина на формиране (компютъризиране) на скоростите съответно за ПТДЕ чрез т.нар. FFT (Fast Fourier Transformation) метод, докато за цветно кодираната ТДЕ – чрез т.нар. метод на автокорелация. Въпросът е фундаментален, а не чисто теоритичен, защото описаните технически различия са основа на изчисляваните в практиката с 14 до 24% по-високи скорости при ПТДЕ.^{10, 33}

ПТДЕ позволява записване на висококачествен Доплеров сигнал от движение на сърдечните структури (напр. МКП). Анализът на данните е лесен и се извършва по време на самото изследване (on-line). Основното ограничение на метода е, че се характеризира с висока времева и ниска пространствена резолюция, поради което различаването между субепикардни и субендокардни миокардни скорости не е възможно. Това означава, че само един обект може да бъде изследван в даден момент. Поради това, за да се направят измервания в няколко сегмента, изследователят трябва да анализира всеки сегмент отделно по време на всеки скен.

Вторият режим е подобен на конвенционалния цветен Доплер. При цветно кодирания ТДЕ всеки пиксел от Доплеровия образ е оцветен в зависимост от посоката и средната скорост на движение на структурата в полето за наблюдение. Обикновено обектите, движещи се към трансдюсера, са оцветени в червено, докато тези, отдалечаващи се от него – в синьо. По-ярките цветове съответстват на по-високи скорости (до ограничението на Nyquist). Цветно кодираните изображения изглеждат насложени върху сивите двуразмерни или М-мод изображения. Предимствата на цветното Доплерово изображение включват възможността за бърза зрителна оценка на движението на структурите, добра пространствена резолюция, позволяваща точно различаване на скоростите в субепикардните и субендокардните слоеве на миокарда както и възможността за едновременно измерване на скоростта на структурите в множество миокардни сегменти. Недостатък на методиката е необходимостта от следпроцедурна обработка на данните за получаване на резултат (postprocessing).²⁸

За първи път в историята на ехокардиографията Файгенбаум и сътр. предложили да се използва като метод за оценка на ЛК по дълга ос, измерване на митралното клапно изместване. Те предположили, че сърцето има постоянен външен контур и сърдечният връх е относително стационарен по време на сърдечния цикъл, като движението на МКП може да повлияе ЛК контракция и релаксация по дългата ос чрез т.нар. механизъм на реципрочна помпа. Движението на МКП към апекса води до изтласкване на ударен обем в аортата и засмукване на кръвен обем в лявото предсърдие от белодробните вени, а движение в обратната посока води до засмукване на кръвен обем в ЛК от лявото предсърдие⁶⁶ (фиг. 4).



Фиг. 4.

Механизъм на реципрочна помпа в работата на ЛК

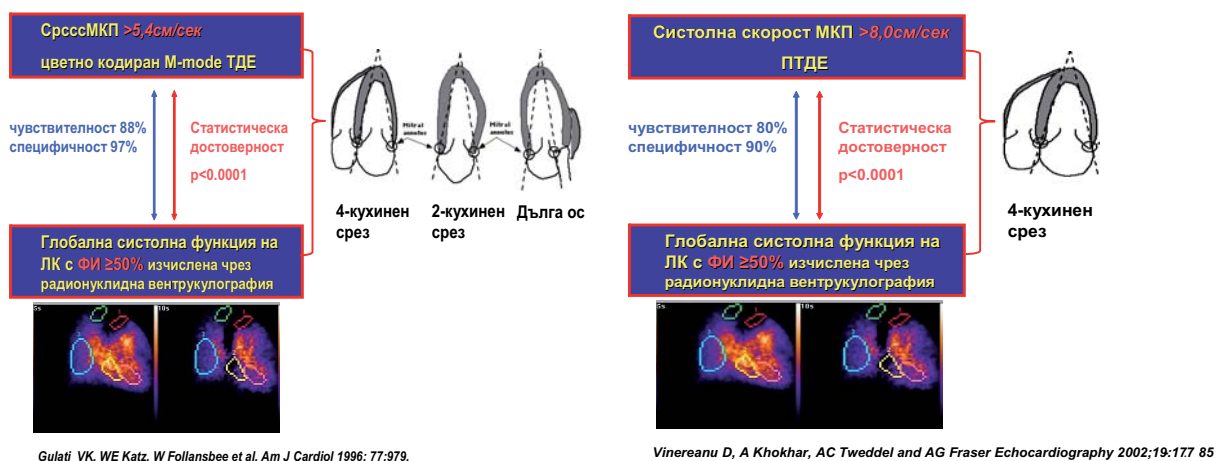
Условия:

- Стационарен апекс;
- Постоянен външен контур

По-късно проведени проучвания с използване на сърдечен ЯМР потвърдили тезата, че надлъжното скъсяване на ЛК участва в систолата. Анализ на движението на МКП може да бъде използван за оценка на ЛК систолна функция по дългата ос.^{44,63} За разлика от М-мод ехокардиографията, ТДЕ дава възможност за изчисляване както на амплитудата, така и на скоростта на движение на МКП.⁵¹ Ефикасността на този нов подход е установена в серия експериментални и клинични проучвания.

Движението на МКП корелира добре с ЛК ФИ измерена посредством различни методи, включващи двуразмерна ТТЕ,^{2,5} контрастна вентрикулография³ и радионуклидна вентрикулография.^{24,63} Тази зависимост според някои автори е повече логаритмична отколкото линейна.¹⁵ В мета-анализ на пет проучвания за период от десет години, Emilsson и сътр. намират, че връзката между систоличното скъсяване на МКП и ФИ е нелинейна и линейната регресия надценява ФИ в долния диапазон от стойности.^{15,16} В това най-голямо проучване по темата има два важни извода. *Първо*, авторите са използвали класически М-мод ТТЕ, а не ТДЕ. *Второ*, че връзката между систоличното скъсяване на МКП и ФИ най-прецизно се описва от линейно-регресионна крива за пациентите с ФИ>45%, а за останалите от S-регресионна крива.

При пациенти с глобална ЛК систолна функция, отговаряща на ФИ от 17% до 80%, има тясна корелация между средноаритметичната систолна скорост от шест стандартни позиции на МКП, изчислена с цвМ-модТДЕ и ЛК ФИ (фиг. 5). При СрссМКП >5.4 см/сек е установена най-близка корелация с радионуклидно изчислената ФИ на ЛК по голяма от 50%.²⁴ (сензитивност 88% и специфичност 97%)



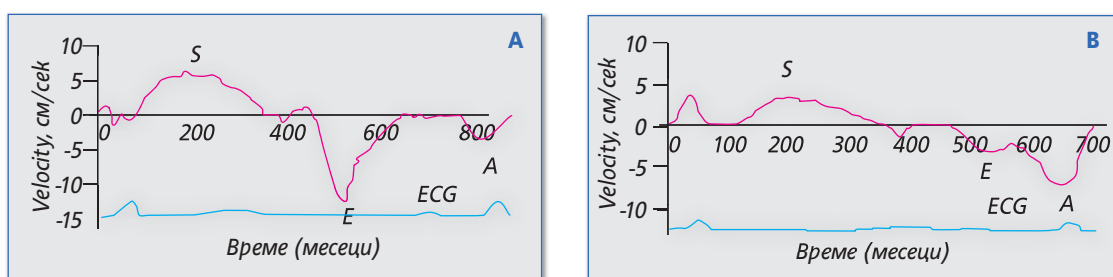
Фиг. 5.

Схемата представя статистически значима корелация между изчислените СрссМКП чрез цветно кодиран М-мод ТДЕ и съответно пиковите систолни скорости от медиалната и латералната част на МКП и ФИ на ЛК чрез радионуклидна вентрикулография.

Подобна корелационна зависимост е установена и за режим на изследване с ПТДЕ за пациенти с ФИ от 17 до 70%. При СрсссМКП >8.0 см/сек радионуклидно изчислената ФИ на ЛК се очаква да бъде по-голяма от 50% с чувствителност 80% и специфичност 90%. Според изследователите в това проучване подходът не може да бъде препоръчан при пациенти със сегментни нарушения в кинетиката на ЛК.⁶³

Предимство на ТДЕ е, че изследването може да бъде адекватно проведено без задължително да е налице добър ехографски прозорец^{24, 72} (есенциално изискване за двуразмерната ехокардиография, която към настоящия момент е общо приет клиничен стандарт при определяне на ФИ). Методиката има висока чувствителност по отношение на минимални промени в контрактилитета на ЛК. В условията на инотропна стимулация с ниски дози добутамин, систолната скорост на МКП се увеличава при дози от 1 мкр/кг/мин. с бъдещо нарастване в резултат на увеличаване на дозата. В контраст на това субективната (визуална) оценка в черно-бялата скала не може да открие промени в контрактилитета до дози приблизително от 3 мкр/кг/мин.²³

Систолните скорости при пациенти с нарушения в сегментната кинетика е установено, че са значително по-ниски на тези места на МКП, свързани с ЛК стени с нарушен регионален контрактилитет. Изненадващо е може би в известна степен, но при пациентите с леки и средно изразени нарушения в кинетика (без големи аневризми на ЛК), СрсссМКП е показала добра корелация с ФИ на ЛК.²⁰ При пациентите с ДКМП СрсссМКП е намалена, което е израз на глобалното ЛК систолно засягане. Систолните скорости от всичките шест стандартни позиции имат приблизително еднакви стойности – намалени, отражение на общата и дифузна хипокинезия.⁴ Обикновено съществува отлична корелация с ЛК ФИ (фиг. 6).



Фиг. 6. Представен е профила, получен с ТДЕ от латералната част на МКП, при пациент с ДКМП (B) и здрав доброволец (A). Въпреки че профилът (B) изглежда нормален, скоростите на систолното скъсяване и диастолното удължаване са значително намалени, което говори за тежко нарушение на лонгитудиналната ЛК функция (Shimizu, V, et al J Am Coll Cardiol 1998; 32:1418)

Систолните и ранните диастолни скорости измерени по дългата ос са намалени при пациенти с патологична хипертрофия (дължаща се на хипертрофична кардиомиопатия и АХ) в сравнение с млади атлети.⁶³ По тази причина определянето на функцията на сърцето по дългата ос може да помогне за отдиференциране между патологична и физиологична хипертрофия. В серия от проучвания се установява, че пациентите с АХ имат по-ниски систолни и ранни диастолни скорости по дългата ос на ЛК.^{21, 40, 62, 68} Vinereanu и сътр. съобщават, че пациентите с АХ и ЛК хипертрофия имат 19% по-ниски систолни и 21% по-ниски ранни диастолни скорости в сравнение с пациентите без АХ.⁶² В най-скоро публикуваните данни на Copenhagen City Heart Study тези резултати се потвърждават, но освен това се прави същият извод и за пациенти с ИБС.⁴⁰

Функцията на сърцето, оценена по дългата ос, както систолно скъсяване, така и диастолно удължаване може да бъде нарушена при пациенти със симптоми на СН и запазена ЛК ФИ. Няколко проучвания поддържат тезата, че пациентите със СН и запазена ФИ имат лекостепени нарушения в лонгитудиналната систолна функция на ЛК.^{6, 45, 64, 71} Разликите между отделните проучванията са основно в предпочитания метод на изследване: цвМ-модТДЕ, двуразмерна ТДЕ, ПТДЕ или комбинация от тях.

Чрез ТДЕ се установява ранна ЛК систолна дисфункция при сърдечна амилоидоза,³¹ таласемия майор,⁶⁵ кардиомиопатия на Фабри,⁵³ болест на Шагас⁷ по време, когато ЛК ФИ е в нормални граници.

Възрастта влияе на лонгитудиналната миокардна функция. Повечето изследователи поддържат тезата, че систолна функция на сърцето по дългата ос се понижава с възрастта.^{16, 34} Сistolните скорости на МКП, както и сегментните систолни скорости, измерени в базалния и средния сегменти на всичките шест ЛК стени намаляват. Затова въпреки че глобалната систолна функция, оценена чрез ЛК, ФИ може да не бъде нарушена, лонгитудиналната ЛК систолна функция се влошава. Съществуват група изследователи, които в своите проучвания не стигат до подобни изводи.^{49, 52}

В проучванията, проведени до момента, не се доказва сигурна зависимост на лонгитудиналната систолна функция на ЛК от пола. В последните резултати публикувани от проучването Copenhagen City Heart Study такава връзка се намира.⁴⁰ Авторите чрез двуразмерна цветнокодирана ТДЕ намират по-високи средни систолни скорости при мъже в сравнение с жени.

Fukuda и сътр. в проучване, проведено с ПТДЕ, намират, че при отсъствие на значима регионална асинергия най-подходящото място за оценка на лонгитудиналната ЛК систолна функция е свободната ЛК стена и латералния край на МКП.²⁰ Vineanu и сътр. в проучване извършено също с ПТДЕ потвърждават този резултат, като в допълнение съобщават, че оценката на междукамерния септум е по-малко информативна, вероятно поради преобладаването на циркулярни миокардни фибри, влиянието на трансляционни и ротационни движения на сърцето и активността на дясната камера.^{62, 63} Isaaз препоръчва при наличие на значителни нарушения в кинетиката на ЛК изследването задължително да се извърши най-малко в четири от шестте стандартни позиции на МКП.²⁸

Редица проучвания са ориентирани основно върху възпроизводимостта на данните получени от ТДЕ. Една от най-добрите научни публикации цитирана по този въпрос е на Vineanu и сътр.⁶¹ В режим на ПТДЕ възпроизводимостта на резултатите между двама изследователи (intra-observer reproducibility) е била по-висока за лонгитудиналните пикови скорости ($10\pm 16\%$) в сравнение с радиалните пикови скорости ($14\pm 20\%$). Най-висока индивидуална възпроизводимост (interobserver reproducibility) на данните е била постигната за латералната част на МКП ($9\pm 17\%$). Същите автори подчертават факта, че при цветно кодираната ТДЕ възпроизводимостта на данните е по-добра в сравнение с ПТДЕ. Максималната възпроизводимост между отделните изследователи и индивидуална възпроизводимост за зрителна интерпретация на цветно кодираната ТДЕ за СрссМКП, изразени в абсолютни стойности, са били, $6\pm 9\%$ и $7\pm 8\%$, съответно. Когато и разсейването (отклонението, bias) на данни е било съобразено крайните, резултати са били $4\pm 10\%$ и $0\pm 11\%$.

ТДЕ има водещо значение в комплексния ехокардиографски анализ на ЛК преднатоварване. Разбира се, трябва да се има предвид, че ехокардиографските методи за оценка на хемодинамиката са индиректни за разлика от катетеризационните, които са директни. Индиректните методи се основават на принципа на "опростеното допускане", като идеята е да се създаде математичен модел, който максимално да наподобява директно измереното по

време на сърдечна катетеризация налягане. За оценка на преднатоварването на ЛК две налягания имат принципно (практическо) значение за клиничната практика – ЛКТДН и средното ПКН.

Крайното диастолично налягане в ЛК е точка от кривата на налягане, която непосредствено предшества изометричната камерна контракция. Този пункт е известен още като “Z” точка (Z-point). Разположен е в края на ЛК “А” вълна и маркира кръстосването на двете криви на налягане – ЛК и ЛП по време на едновременен запис. Същевременно съвпада с R зъбеца от ЕКГ на пациента. Определянето на истинското ЛКТДН може да бъде трудна задача по време на ЛСК, поради наличието на множество артефакти в записа и основно поради нестабилно положение на ЛК катетър. Интерпретацията на полученият резултат е в основата на съвременното разбиране на ЛК функцията. Нормалната стойност на ЛКТДН е <12 mmHg. Къмплайнът на ЛК е основният детерминант на ЛКТДН. Той се дефинира като отношение между промяната в камерния обем и отговарящата промяна в камерното налягане. Намалването на миокардния контрактилитет променя в патологична посока ЛК къмплайнс, а това води до повишаване ЛКТДН. По същата причина състояния, свързани с ЛК концентрична хипертрофия като АХ и аортна стеноза или рестриктивни/инфилтративни КМП, при които ЛК се трансформира в твърда и нееластична кухина, се асоциират с увеличено ЛКТДН. ЛКТДН се повишава при състояния с обемно обременяване на ЛК като аортна и митрална регургитация или голям Л-Д шънт.

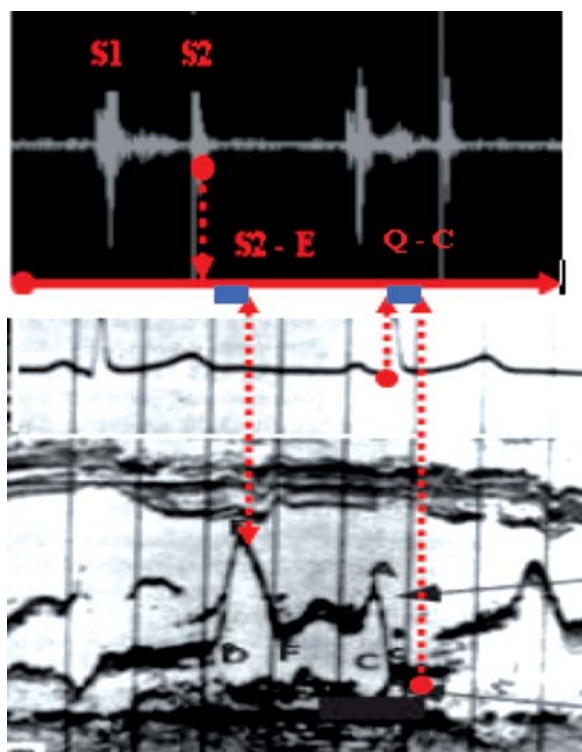
ПКН, наречено още вклинено налягане, е практически равно на ЛКТДН, когато няма обструкция на кръвотока между пулмокапилярната зона и ЛК. Съществуват обаче съществени ограничения на това твърдение.⁵⁹ Кривата на ПКН се получава чрез пласиране (вклиняване) на балонен катетър в крайно разклонение на белодробната артерия. Балонът на върха на катетера се раздува до получаване на обструкция в кръвния ток. По този начин се създава статична кръвна колона между върха на катетъра и ЛП позволяваща изравняване на наляганията от двата края. При така създадените обстоятелства ЛП налягане е равно на налягането в дисталната част на катетъра поради ретроградно предаване на наляганията при условие, че няма механична пречка по хода на кръвната колона.⁵⁸

В обобщение използваните в клиничната практика инвазивни начини за изследване на преднатоварването на ЛК са по време на ЛСК – ЛКТДН и по време на ДСК – ПКН. За извършването им са необходими специализирани лаборатории и обучен персонал, скъпо струващи консумативи, липсва възможност за дълготрайно мониториране поради риск от инфекция и/или тромбоза, и най-важното инвазивния характер на изследването е свързан с известен риск за пациента.

Тези основания са били в основата на търсенето на алтернатива за адекватно неинвазивно изследване на пациентите, което да има достатъчно значима стойност в отчитането на ЛК преднатоварване и да е лесно клинично приложимо.

Научният интерес за възможностите на неинвазивната диагностика като леснодостъпен клиничен метод да бъде алтернатива на инвазивното хемодинамично мониториране има дългогодишна предистория. Причините за това са лесна приложимост и обща достъпност, без опасност от усложнения и възможност за повтаряемост в хода на провежданото лечение.

Първите научни публикации в исторически аспект, доказателствени за приложимостта на този подход, описват комбиниран ЕКГ-фоно-ехоКГ метод за оценка на средното ПКН.⁵⁵ Установена е линейна корелация между инвазивно определеното по време на ДСК средно ПКН и времеинтервалите Q-C и S2-E. От изследваните (n =52), 96% са имали разлика равна или по малка от 5 mmHg по двата метода. ($r = 0.97$; $p < 0.0001$).

**Фиг. 7.**

ЕКГ-фоно-ехоКГ метод за оценка на средното ПКН

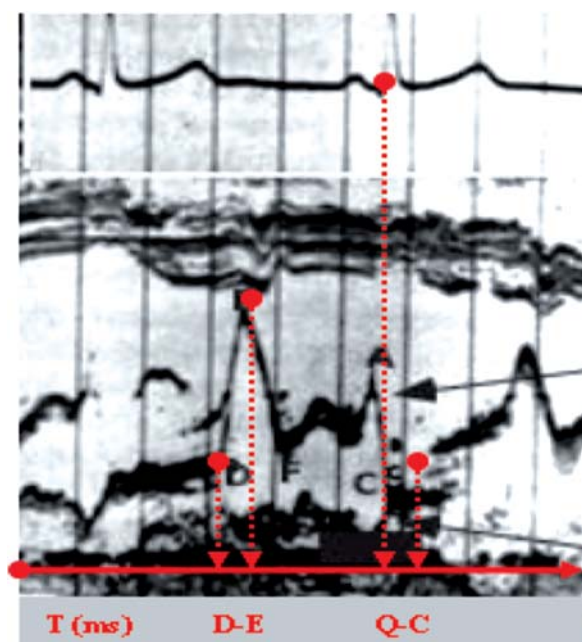
Фонокардиография от 3-то междуребрено пространство от ляво на стернума. Първи тон – S1; втори тон – S2. ЕКГ-II стандартно отвъждане. M-mode ехоКГ. S2-E Време интервал от затварянето на аортната клапа до максимално отваряне на митрална клапа. Q-C Време интервал от Q зъбеца в ЕКГ до затваряне на митралната клапа-т.С.

(Rahko PS, Shaver JA, Salerni R, Am J Cardiol. 1985)

Испански автори са изследвали корелацията на т.нар. индекс на Morris (площта под изоелектричната линия на Р вълната в отв. V1 на ЕКГ) и средното ПКН. Не е намерена статистически значима корелация.¹⁹

Японски автори са намерили корелационна зависимост между инвазивно изчисленото ЛКТДН и ЕКГ-ехоКГ полученото съотношение на интервали Q-C и D-E ($r = 0.89$; $p < 0.001$).⁴⁶

На по-късен етап DE интервалът е изведен като величина корелираща при стойности по-големи от 75 мс. с очакваното средното ПКН > 18 ммHg. ($r = 0.91$; $p = 0.0001$; чувствителност 96% и специфичност 88%).¹

**Фиг. 8.**

ЕКГ-ехоКГ метод за определяне на ЛКТДН

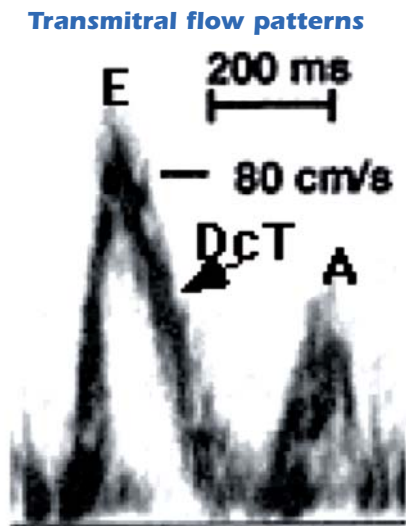
D-E времеви интервал на максимална амплитуда на отваряне на митралната клапа.

Q-C времеви интервал от Q зъбеца в ЕКГ до затварянето на митралната клапа. Валидизирана формула:

$$\text{ЛКТДН} = 4.49 \times (\text{Q-C/D-E}) + 5.56$$

(Ohte N, Nakano S, Mizutani Y, J Cardiol. 1986)

Някои Доплер получени параметри са изследвани също. Намерена е зависимост между отношението на ранната с късната диастолни скорости, както и децелерационното време на Е вълната от пулс Доплер спектрограмата на митралния кръвоток. (E/A >1,5 чувствителност 99%, специфичност 43% за стойности на ср. ПКН >20 mmHg; DTe <120 ms чувствителност 100%, специфичност 99% за стойности на ср. ПКН >20 mmHg).²²



Фиг. 9.

Пулс Доплер на трансмитрален диастолен кръвоток

Е-ранна диастолна скорост на трансмитралния кръвоток.

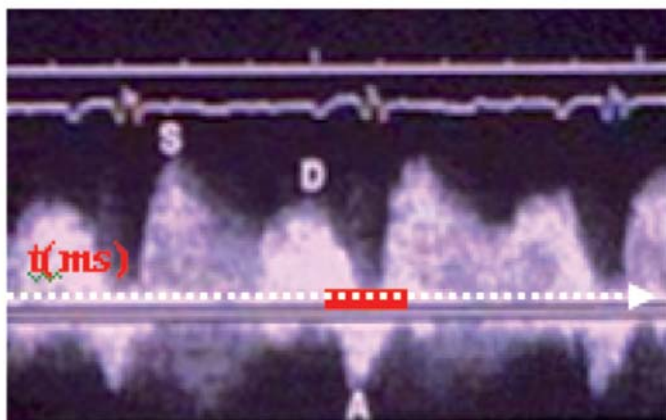
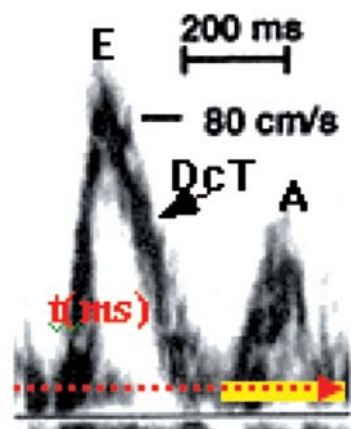
А-късна диастолна скорост на трансмитралния кръвоток.

DcT-децелерационно време на Е Вълната.

E/A >1,5, DTe <120ms за стойности на ср.ПКН>20mmHg.

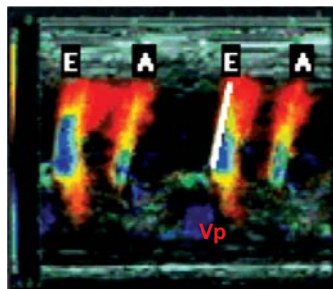
(Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, J Am Coll Cardiol. 1994)

В опитите за по-точна оценка на ЛК преднатоварване е използвано и отношението на систолната (S) и диастолна (D) скорости на пулмоналния венозен кръвоток (S/D < 0.8) като показател, който може да бъде използван при гранични стойности на отношението E/A – между 1.0 и 1.5 ($r=0.69$; $p<0.05$; чувствителност 76% и специфичност 88%). Установено е, че продължителност на А вълната на обратния кръвоток в пулмоналните вени, по-голяма от А вълната на трансмитралния кръвоток, е асоциирана с ПКП >15 mmHg, както и систолична фракция на пулмоналния венозен кръвоток напред <0.4 с ПКП >12 mmHg (позитивна предсказваща стойност от 100%).¹³ В последните научни публикации значението на време интервала Ar – A (индекс на Deltad) се свързва с ЛКТДН, а не със средното ПКН.²⁶ Този факт е от особена важност, защото по този начин се обяснява приложението на метода за диагностика и стадиране на пациентите с ХСН със запазена ФИ. Обикновено това се прави за диагностика на II степен диастолна дисфункция (псевдонормализация), като се установява повишено ЛКТДН при нормални или по-често гранични стойности на ПКН.

Pulmonary veins flow pattern**Transmitral flow patterns****Фиг. 10.**

Индекс на Deltad: АКТДН се представя от разликата между продължителността на предсърдния обратен кръвоток в белодробните вени (Ar) и тази на А Вълната в пулс Доплер спектрограмата на трансмитралния кръвоток (Ar-A)
(Hadano Y, Murata K, Liu J, Circ J. 2005)

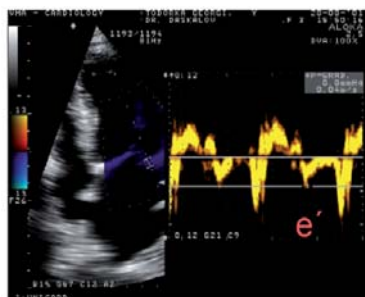
По нова Доплер методика е определяне на отношението на ранната диастолна скорост и ранната скорост на пропация на кръвотока през митралната клапа, определени съответно с пулс Доплер и цветен М-мод Доплер ($E/Vp > 1.5$ корелира с ПКН > 15 mmHg; $r=0.80$; $p<0.0001$; чувствителност 79% и специфичност 79%; средна разлика между предвиденото и изчисленото ПКН е 0.4 ± 3.6 mmHg).⁵⁹

Flow propagation velocity**Фиг. 11.**

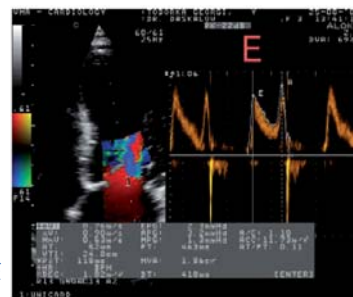
$E/Vp > 1.5$ корелира с ПКН > 15 mmHg; **E**-ранна диастолна скорост на трансмитралния кръвоток.
Vp-ранна скорост на пропация на кръвотока през митрална клапа
(Thierry S, Thebert D, Brocas E, Ann Fr Anesth Reanim. 2004)

В последните научни публикации по темата водещо значение се дава на ТДЕ и по точно определяне чрез ПТДЕ на ранната диастолна скорост на МКП (e') сравнена с ранната диастолна скорост на трансмитралния кръвоток (E). Отношението $E/e' > 6$ корелира с ПКН > 13 mmHg; $r=0.84$; $p<0.0001$; средно отклонение на предвигено от изчислено инвазивно ПКН 0.4 ± 2.2 mmHg.²⁷ Установено е, че отношението E/e' , получено от апикална четирикухиненна позиция, е точен индикатор на ЛКНП и корелира добре с инвазивно определеното средно ПКН в сравнение с други Доплер показатели.⁴⁸

$E/e' \sim$ средно ПКН (ЛКНП)



Латералната част на МКП – e'



Трансмитралния кръвоток – E

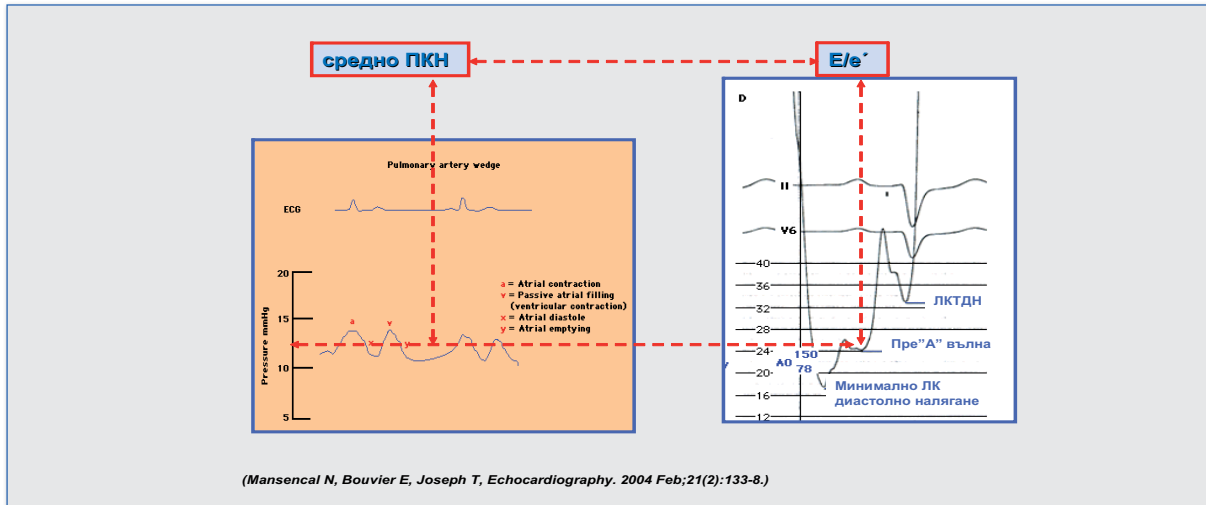
Фиг. 12.

Отношението E/e' е получено от пулс Доплер на трансмитралния диастолен кръвоток (E) и ПТДЕ на латералната част на МКП.
(Собствен материал)

До скоро липсваше консенсус за това коя част на МКП е по-информативна, когато се формира E/e' .⁵⁴ В последните препоръки на ESC и ASE приоритет се дава на т.нар. усреднена позиция (e'_{aver}), което означава, че резултатите от измерванията на скоростите от септалната и латералната част на МКП се усредняват.^{17,42}

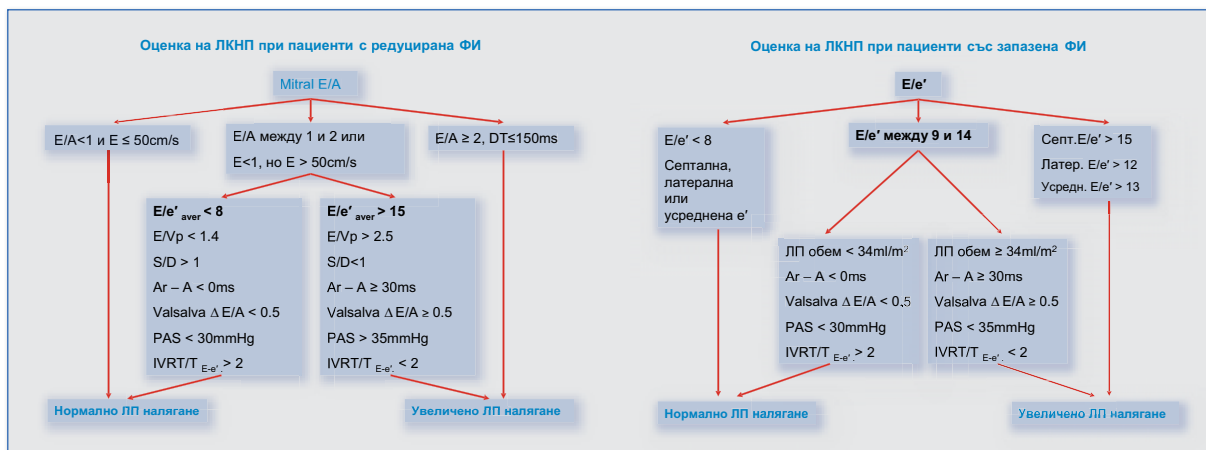
Пациентите с абнормна кинетика на интервентрикуларния септум (ЛББ или деснокамерно пейсиране) имат слаба корелация на отношението E/e' и средното ПКН в сравнение с пациентите с нормална кинетика ($r=0.36$; $r=0.86$).¹³

Отношението E/e' корелира с ЛКНП и по-точно с пре"А"вълна от ЛК тонометрия.^{36,37} Пре"А"вълната от ЛК тонометрия е показателна стойност за диастолното налягане през периода на диастаза, докато ЛКТДН се измерва непосредствено след края на "А" вълната и преди началото на ЛК изометрична контракция. Пре"А"вълната от ЛК тонометрия съответства на средното ПКН от ДСК като хемодинамична детерминанта, ако разбира се няма обструкция на кръвотока. Така че, в обобщение, отношението E/e' изразява като хемодинамична величина ЛКНП и едновременно с това има дефинирани корелационни зависимости със средното ПКН от ДСК и пре"А"вълната от ЛСК.



Фиг. 13.

В последните ръководства на ESC и ASE се препоръчва използването на три типа E/e' отношение както за пациентите със запазена така и за пациентите с редуцирана ФИ на ЛК.^{17, 42} Отношение $E/e' > 15$ съответства на увеличено ЛКНП, $E/e' < 8$ съответства на нормално ЛКНП. Стойности на отношението E/e' между 8 и 15 е зона в която резултата от изследването е труден за интерпретация (т.нар. “сива зона”). На фиг. 14 са представени подходите за оценка на ЛКНП при пациенти с редуцирана и със запазена ФИ съгласно последните препоръки на ASE, ESE и ESC.



Фиг. 14.

От представените алгоритми прави впечатление наличието на споменатата вече зона (сляпа, сива зона, gray area) в която ЛКНП не може да бъде определено от отношението E/e' , и е необходимо да бъдат направени допълнителни ехокардиографски изследвания. Това превръща E/e' в не особено "комфортен" инструмент за клинична работа, защото, както добре се вижда от представените фигури, в определени ситуации е необходимо да бъде прилаган т.нар. многостъпков подход (multimodality approach). Общото в тази зона за двете категории пациенти като допълнителни изследвания е приомът на Valsalva за оценка на отношението E/A , време интервала A_2-A_1 , систолното налягане в белодробната артерия и отношението $IVRT/T_{E-e'}$. За пациентите с редуциране ФИ в допълнение се изследват отношенията E/Vp и S/D , а за пациентите със запазена ФИ – ЛП обем. Всички тези ехокардиографски параметри имат своята вариабилност и няма абсолютна сигурност, че спазвайки посочения ред ще бъде предсказано точно ЛКНП.

Независимо от изказаните съображения отношението E/e' остава един от най-възпроизводимите показатели за оценка на ЛКНП респективно на ПКН. Серия от проучвания са установили, че E/e' има висока предсказваща стойност по отношение на риска от настъпване на сериозни странични събития при пациенти след ОМИ, при пациенти с АХ, при пациенти с тежка вторична митрална инсуфициенция, при пациенти в краен стадий на ХБН, при пациенти с предсърдно мъждене, както и при кардиомиопатии.^{9,12,14,18,30,32,38,39,41,42,43,47,56,57,60,67,69,70}

Съществуват някои ограничения на метода. При абнормно движение на интервентрикуларния септум отношението не може да бъде използвано за анализ на ПКН.¹³ При пациенти с констриктивен перикардит е намерена обратно пропорционална зависимост на измерените инвазивно стойности на ПКН и изчислените от отношението E/e' .²⁵ Пациентите с хемодинамично значима митрална клапна болест имат позитивна корелация не с E/e' , а с отношението $IVRT/T$ (τ -времева константа на левокамерната релаксация, изчислена като $E - e'$) с коефициенти на корелация съответно за MS, $r=0.85$; за MR, $r=0.74$; $p<0.001$, в условия на предсърдно мъждене $r=0.92$; $p<0.01$.^{11,55}

Въвеждането в рутинната клинична практика на ТДЕ в комплексния ехокардиографски анализ се очаква да подобри в значителна степен точността на получените резултати и да намали значението на субективния фактор. Възможността на методиката да бъде алтернатива на ДСК в оценката на левокамерното преднатоварване определя категорични ползи за пациента по отношение на безопасност, мониториране на хемодинамичния статус и контрол в хода на провежданото лечение, детайлизиране на диагноза, определяне на прогноза и ръководене на терапията.

2.1. Изводи

1. Предимство на ТДЕ е, че изследването може да бъде адекватно проведено без задължително да е налице добър ехографски прозорец (есенциално изискване за двуразмерната ехокардиография, която към настоящия момент е общо приет клиничен стандарт при определяне на ФИ).

2. Методиката има висока чувствителност по отношение на минимални промени в контрактилитета на ЛК.

3. При цветно кодираната ТДЕ възпроизводимостта на данните е по-добра в сравнение с пулсовата ТДЕ.

4. ТДЕ може да се приложи за оценка на глобалната систолна функция на ЛК чрез изчисляване на систолните скорости на МКП. В този смисъл корелации с ФИ на ЛК могат да се правят само в отсъствието на значими нарушения на сегментната кинетика.

5. При пациентите с неischemична ДКМП систолните скорости от шест стандартни позиции на МКП имат приблизително еднакво намалени стойности.

6. Пациентите с АХ имат по-ниски систолни и ранни диастолни скорости по дългата ос на ЛК в сравнение с пациентите без АХ. Пациентите със СН и запазена ФИ имат лекостепени нарушения в лонгитудиналната систолна функция на ЛК.

7. В проучванията проведени до момента не се доказва сигурна зависимост на лонгитудиналната систолна функция на ЛК от възрастта и пола.

8. ТДЕ има водещо значение в комплексния ехокардиографски анализ на ЛК преднатрварване – ЛКТДН и средното ПКН. Класическото твърдение е, че тези две налягания са равностойни (когато няма обструкция на кръвотока между тях). Като хемодинамични величини (като абсолютна стойност) обаче те не са, защото отразяват различни фази от ЛК диастола.

9. В последните научни публикации значението на време интервала $A_r - A$ (индекс на Δt_{ad}) се свързва с определянето на ЛКТДН, а не със средното ПКН.

10. Отношението E/e' изразява като хемодинамична величина ЛКНП и едновременно с това има дефинирани корелационни зависимости със средното ПКН от ДСК и пре"А" вълната от ЛСК.

11. В последните ръководства на ESC и ASE се препоръчва използването на три типа E/e' отношение както за пациентите със запазена така и за пациентите с редуцирана ФИ на ЛК. Отношение $E/e' > 15$ съответства на увеличено ЛКНП, $E/e' < 8$ съответства на нормално ЛКНП. Стойности на отношението E/e' между 8 и 15 е зона, в която резултатът от изследването е труден за интерпретация (т.нар. "сива зона"). В тази зона е необходимо да бъдат направени допълнителни ехокардиографски изследвания. Това превръща E/e' в не особено "комфортен" инструмент за клинична работа, защото в определени ситуации ще бъде необходимо да бъде прилаган т.нар. многостъпков подход. Всички допълнителни ехокардиографски изследвания имат своята вариабилност и няма абсолютна сигурност, че, спазвайки препоръчвания алгоритъм, ще бъде предсказано точно ЛКНП.

12. На настоящия етап липсват препоръки за количествен анализ на ЛКНП. Количествен анализ чрез отношението E/e' би бил от клинична полза по следните причини: първо, за всяка стойност на отношението ще има отговор какво би било ЛКНП. Второ, няма да съществува сива зона на E/e' , тъй като ЛКНП ще се определя директно от самото отношение чрез уравнение със съответен коефициент. Трето, ще се разполага с абсолютната стойност на една хемодинамична величина, която е придобита по неинвазивен начин и ще може да се изследва многократно в хода на наблюдението и лечението на даден пациент.

13. На настоящия етап липсват препоръки за количествен анализ на ФИ на ЛК чрез систолните скорости на МКП. Съществуват противоречиви данни и за СрссМКП, които трябва да се ползват като предел при определяне на ФИ на ЛК. Липсва категоричност и по отношение на ТДЕ режима, който е по информативен. От клинична полза ще бъде дефинирането на алгоритъм за количествен анализ на ФИ при пациенти със запазена и с редуцирана ФИ в режим на цветна и ПТДЕ, както и възпроизводимост/вариабилност на получените резултати за съответните ржими.

3. Хипотези, цел и задачи

3.1. Хипотези

- Основната хипотеза за очакваните клинични ползи от този дисертационен труд е, че ТДЕ би могла да бъде полезна алтернатива на ТТЕ в случаите, когато ФИ не може да бъде сигурно определена чрез модифицирания бипланарен метод на Симпсън поради не добро качество на ендокардната проекция на сърцето. Очакват се и допълнителни ползи, свързани с възможността за откриване на ранни нарушения в миокардния контрактилитет в стадий, когато ФИ, изчислена чрез двуразмерна ехокардиография, е все още запазена. Клиничният смисъл е, че рано откритите нарушения в лонгитудиналната систолна функция на ЛК би могло да бъдат важен сигнал за терапевтична намеса преди да е реагирала ФИ на ЛК.

- Основната хипотеза за очакваните клинични ползи от определяне на ЛКНП е, че количественият анализ може да бъде полезна алтернатива на ДСК тогава, когато отношението **E/e'** е в т. нар **“сива зона”** т.е. на неинтерпретируем резултат. Чрез количествен анализ (т.е. уравнение свързващо E/e' и средното ПКН) би могло точно да бъде определена абсолютната стойност на ЛКНП (респективно средното ПКН). Клиничният смисъл е да бъде заменен т.нар. стъпковиден подход, препоръчан при пациенти с E/e' в “сивата зона”, включващ поредица от време отнемачи изследвания, някои от които могат да бъдат и с неинтерпретируеми резултати. Във всички случаи когато ДСК не е абсолютно наложителна, алтернативата е точен количествен анализ на ЛКНП, а не индиректна оценка чрез E/e' (качествен анализ).

3.2. Цел

Основната цел на този научен труд е да докаже, че:

- Определянето на СрссМКП от шест стандартни позиции в режим на цвМ-модТДЕ и/или ПТДЕ е достатъчно точен и клинично надежден метод за оценка на глобалната систолна функция на ЛК, колкото е и оценката на ФИ чрез ТТЕ с модифицирания бипланарен метод на Симпсън както и ,че

- Количествената оценка на отношението E/e' чрез математичен модел е достатъчно точен и клинично надежден метод за оценка на ЛКНП, колкото е и оценката на средното ПКН по време на ДСК.

3.3. Загачи

3.3.1. Да се определи силата на корелация между СрссМКП и ФИ, изчислена по метода на Симпсън.

3.3.2. Да се валидизира математичен модел за изчисляване на ФИ чрез СрссМКП (количествен анализ).

3.3.3. Да се дефинира пределна стойност за СрссМКП (cut-point), от която ФИ да може да бъде определяна качествено (качествен анализ).

3.3.4. Да се определят чувствителност и специфичност на използваните ТДЕ режими на изследване т.е. да се валидизира методиката на изследване.

3.3.5. Да се изследват индивидуална и групова възпроизводимост на получените резултати за двата режима на изследване.

3.3.6. Да се изследва силата на връзка между ФИ и СрссМКП в клинични условия, като се проведат проучвания за пациенти със запазена и с редуцирана ФИ. Основният клиничен смисъл е да бъдат включени за участие пациенти със социално значими заболявания. Приоритетна задача в групата със запазена ФИ е оценка влиянието на основните клинични фактори, модифициращи връзката между изследваните вариабилни като: пол, възраст, наличие и степен на АХ, диастолна дисфункция и ИБС. В групата с редуцирана ФИ наличието на исхемична и неисхемична КМП.

3.3.7. Да се определи силата на корелация между ЛКНП изчислено чрез отношението E/e' и средното ПКН получено по време на ДСК, при пациенти с редуцирана ФИ в синусов ритъм с и без ПЛББ.

3.3.8. Да се валидизира математичен модел, свързващ E/e' и ЛКНП (респ. средното ПКН) т.е. метод за количествен анализ на ЛКНП чрез отношението E/e' , който ще позволява клинична интерпретация на получените резултати за целия диапазон от стойности на E/e' без ограниченията на т.нар "сива зона".

3.3.9. Да се определят чувствителност и специфичност на отношението E/e' да предсказва чрез количествен анализ средното ПКН респективно ЛКНП за всички използвани позиции на МКП – латерална, септална и усреднена. Клиничният смисъл е да се валидизира позиция на МКП с най-висока позитивна и негативна предсказваща стойност.

3.3.0. Да се изследват индивидуалната и групова възпроизводимост на получените резултати.

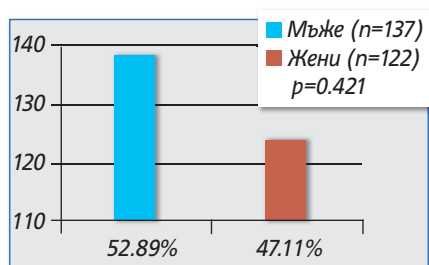
4. Материал и методи на изследване

4.1. Материал (Изследвана група от пациенти)

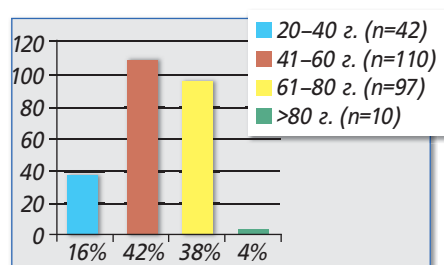
4.1.1. Пациенти със запазена ФИ

4.1.1.1. Демографска характеристика

В проучването участваха 259 пациента ($n=259$) на възраст между 20 и 89 години. Разпределението на пациентите по пол е правилно с незначим превес на мъжете (фиг. 15). Разпределението по възраст показва преобладаване на пациентите между 41 до 80 години с незначим превес ($p=0.894$) на групата от 41 до 60 години (фиг. 16).



Фиг. 15. Разпределение по пол



Фиг. 16. Разпределение по възраст

4.1.1.2. Клинична характеристика

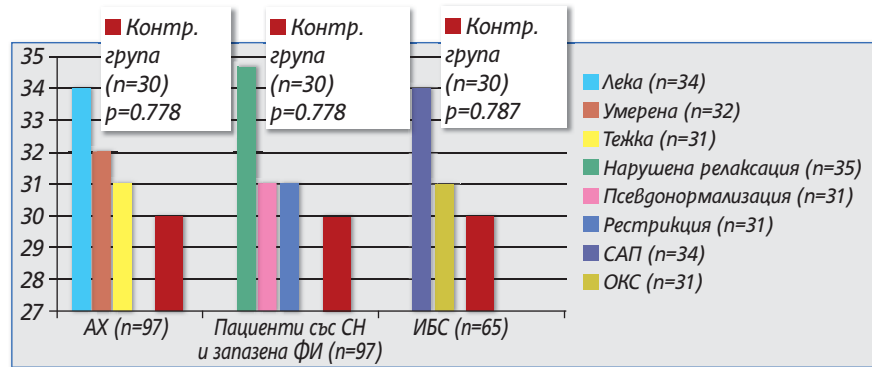
Дефинирах три подгрупи: пациенти с АХ, пациенти с АХ и СН със запазена ФИ на ЛК и пациенти с ИБС. Определих единна контролна група от здрави лица (доброволци, $n=30$) по възраст и пол подобни на изследваните подгрупи пациенти.

Разпределението на пациентите в подгрупи и съответните контролни групи е правилно и е представено в табличен вид на табл. 1 и в графичен вид на фиг. 17.

Табл. 1.

Разпределение на пациентите в подгрупи спрямо контролната група

Всички пациенти с АХ (I, II, III)	Контролна група	Значимост
$n=34, 32, 31$ (12.48%)	$n=30$ (11.58%)	$p=0.778$
СН и запазена ФИ (I, II, III)	Контролна група	Значимост
$n=35, 31, 31$ (12.48%)	$n=30$ (11.58%)	$p=0.778$
Всички пациенти с ИБС (САП,ОКС)	Контролна група	Значимост
$n=34, 31$ (12.54%)	$n=30$ (11.58%)	$p=0.787$



Фиг. 17. Фигурата представя разпределението на пациентите в подгрупи и съответстващите контролни групи.

На таблица 2 е представена сравнителна клинична характеристика на изследваните подгрупи пациенти.

	АХ	СН със запазена ФИ	Значимост
Пушачи	45 (17.37%)	52 (20.07%)	$p=0.937$
Дислипидемия	34 (13.12%)	46 (17.76%)	$p=0.800$
Захарен диабет	12 (4.63%)	10 (3.86%)	$p=0.322$
ВМІ	28 (10.81%)	29 (11.19%)	$p=0.705$
	АХ	ИБС	Значимост
Пушачи	45 (17.37%)	42 (16.21%)	$p=0.886$
Дислипидемия	34 (13.12%)	32 (12.35%)	$p=0.782$
Захарен диабет	12 (4.63%)	34 (13.12%)	$p=0.785$
ВМІ	28 (10.81%)	32 (12.35%)	$p=0.827$
	ИБС	СН със запазена ФИ	Значимост
Пушачи	42 (16.21%)	52 (20.07%)	$p=0.831$
Дислипидемия	32 (12.35%)	46 (17.76%)	$p=0.740$
Захарен диабет	34 (13.12%)	10 (3.86%)	$p=0.804$
ВМІ	32 (12.35%)	29 (11.19%)	$p=0.797$

Критериите, които използвах при дефинирането на подгрупата с АХ, са основани на препоръките на ESC от 2007 г.³⁵ Диастолната функция на ЛК беше изследвана при всички пациенти с пулс Доплер от апикална позиция на четирикухинен срез при пробен обем фиксиран между върховете на митралната клапа. Дефинициите, които използвах, са основани на препоръките за оценка на диастолната функция на ЛК на ASE.⁴²

Критериите, които използвах, за да дефинирам групата на пациентите с ИБС, са както следва: САП – типична гръдна болка при физическо усилие, позитивен стрес тест, позитивна СКАГ или предишна ПКИ, АКБ, преболедуван МИ. ОКС дефинирах с клинични доказателства за остра оклузия на коронарна артерия. Всички пациенти с ИБС имаха придружаваща АХ, а една част от тях и диастолна дисфункция. Разпределението на тези пациентите е представено на таблица 3.

Табл. 3.
На таблицата е представено точното разпределение на пациентите с ИБС и съпътстваща диастолна дисфункция на ЛК

ИБС	СН със запазена ФИ		Общо
	Нарушена релаксация	Псевдонормализация	
САП	16	6	22
ОКС	5	4	9
Общо	21	10	31

На пръв поглед разпределението на пациентите е сложно, но то отразява реалната клинична практика. Наличието на комбинирана патология е по-често срещано явление от изолираните “чисти клинични форми”. Такъв вариант прави статистическия анализ по-труден, но за сметка на това резултатите от него биха имали по-голяма клинична полза.

На табл. 4 е показан обобщен вариант на пациентите участвали в проучването.

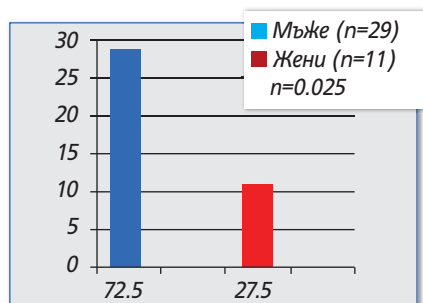
Табл. 4.
Разпределение на пациентите в групи

АХ (I, II, III)	АХ+СН със запазена ФИ	АХ+ИБС+СН със запазена ФИ	АХ+ИБС
<i>n</i> =34, 32, 31	<i>n</i> =35, 31, 31	<i>n</i> =31	<i>n</i> =34
Контролна група <i>n</i> =30			

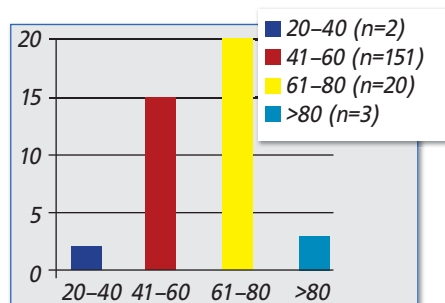
4.1.2. Пациенти с редуцирана ФИ

4.1.2.1. Демографска характеристика

В проучването участваха общо 40 пациента (*n*=40), от които 29 мъже (72,5%) и 11 жени (27,5%) в синусов ритъм с редуцирана ФИ на ЛК под 45%, изчислена по модифициран метод на Симпсън. Участниците бяха на възраст между 20 и 89 години, разпределени в четири възрастови групи. Разпределението на пациентите по пол (фиг. 18) показва значим превес на мъжкия пол (*p*=0.025). Разпределението по възраст (фиг. 19) показва преобладаване на пациентите във възрастовата група между 41 до 80 години с незначим превес на групата от 61 до 80 години (*p*=0.249).



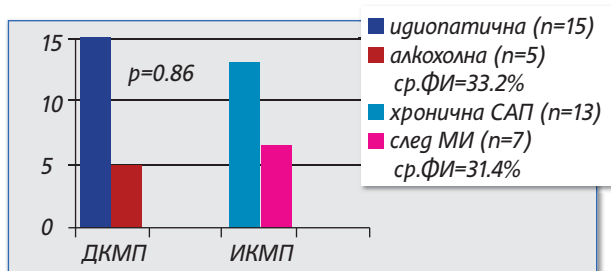
Фиг. 18. Разпределение по пол



Фиг. 19. Разпределение по възраст

4.1.2.2. Клинична характеристика

Дефинирах две главни подгрупи от пациенти – с неисхемична дилатативна кардиомиопатия (n=20) и пациенти с исхемична кардиомиопатия (n=20). В подгрупата с неисхемична ДКМП причините за формиране на болестта се дължаха при 37.5% (n=15) от пациентите на идиопатична форма и при 12.5% (n=5) на алкохолна форма на болестта. В подгрупата с ИКМП причините за формиране на болестта се дължаха при 17.5% (n=7) от пациентите на преболедуван МИ и при 32.5% (n=13) на хронична САП. Разпределението на пациентите в подгрупи на базата на диагностицираната подлежаща сърдечна патология представям на фиг. 20.



Фиг. 20. На фигурата е представено разпределението на етиологичните варианти на двата типа кардиомиопатии, средните ФИ за двете групи, както и значимостта на пропорцията между тях

Пациентите с хемодинамично значими пороци на митралната клапа високостепенна митрална инсуфициенция (n=10), умерена и високостепенна митрална стеноза (n=3), както и по протокол всички пациенти с ЛББ, с предсърдно мъждене независимо от давността (n=12), също така пациентите с имплантирана митрална клапна протеза (n=2) и констрикция на перикарда (n=2) бяха изключени от участие в проучването.

На табл. 5 е представена сравнителна клинична характеристика на изследваните подгрупи от пациенти.

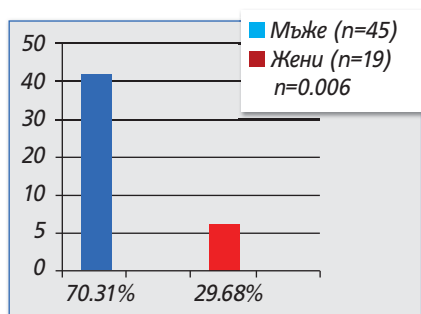
Табл. 5.
Сравнителна клинична характеристика на подгрупите пациенти

	ИКМП (n=20)	ДКМП (n=20)	Значимост
Възраст (години)	60 ± 13	56 ± 15	p=0.75
>60 (%)	10 (25%)	13 (32%)	p=0.92
<60 (%)	10 (25%)	7 (17.5%)	p=0.82
Мъже (%)	15 (37.5%)	14 (35%)	p=0.81
Жени (%)	7 (17.5%)	4 (10%)	p=0.59
Тегло (kg)	69±9	65±7	p=0.86
Ръст (cm)	160±10	164±14	p=0.91
Бивши или настоящи пушачи (%)	12 (30%)	7 (17.5%)	p=0.95
Дислипидемия (%)	15 (37.5%)	10 (25%)	p=0.82
Захарен диабет (%)	8 (20%)	4 (10%)	p=0.70
ВМІ (kg/m ²)	30±5	28±5	p=0.79
Систолично АН (mmHg)	118±12	122±13	p=0.89
Диастолично АН (mmHg)	78±8	76±10	p=0.87
ХСН (NYHA II) (%)	15 (37.5%)	13 (32.5%)	p=0.90
ХСН (NYHA III) (%)	7 (17.5%)	5 (12.5%)	p=0.77
ФИ на ЛК (метод на Симпсън %)	31.4±2%	33.2±2%	p=0.80

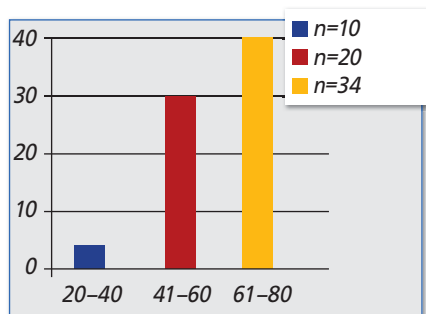
4.1.3. Пациенти с редуцирана ФИ участващи в ехокардиографското и катетеризационно проучване за оценка на ЛКНП.

4.1.3.1. Демографска характеристика.

В проучването участваха 64 пациента (n=64) на възраст между 37 и 78 години с редуцирана ФИ на ЛК под 45%. Разпределението на пациентите по пол (фиг.21) е със значим превес на мъжете (p=0.006). Разпределението по възраст показва преобладаване на пациентите на възраст между 41 до 78 години с незначим превес (p=0.734) на групата от 61 до 78 години (фиг. 22).



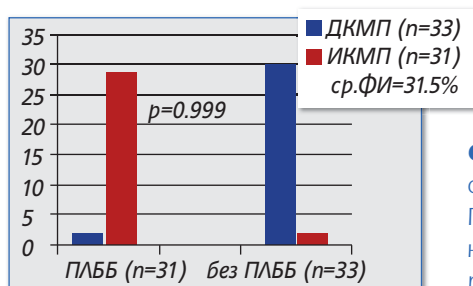
Фиг. 21. Разпределение по пол



Фиг. 22. Разпределение по възраст

4.1.3.2. Клинична характеристика

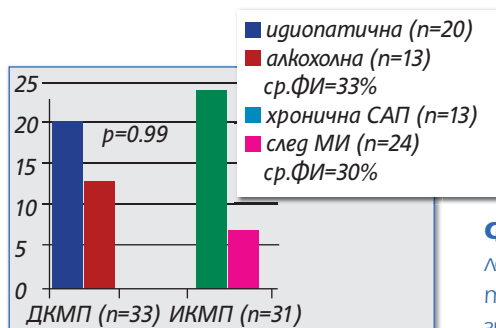
Пациентите бяха разделени в две основни групи според диагностицираната в ЕКГ от повърхността на тялото сърдечна патология – пациенти в синусов ритъм с ПЛББ (n=31) и пациенти в синусов ритъм без ПЛББ (n=33). Като цяло групата беше съставена от пациенти с неischemична дилатативна кардиомиопатия (ДКМП, n=33) и пациенти с ischemична кардиомиопатия (ИКМП, n=31). От всички пациенти с неischemична ДКМП двама (n=2) имаха в ЕКГ – ПЛББ, а от всички пациенти с ischemична КМП двадесет и девет (n=29) имаха в ЕКГ - ПЛББ. Средната ФИ на ЛК за цялата изследвана група беше $31.5 \pm 4\%$, изчислена по модифицирания бипланарен метод на Симпсън.



Фиг. 23. Разпределение на пациентите в две основни групи на базата на съществуващ в ЕКГ ПЛББ. Показано е и допълнителното разпределение на типа сърдечна патология при пациентите с и без ПЛББ

Пациентите с неischemична ДКМП бяха етиологично уточнени в подгрупи с идиопатична (n=20) и алкохолна ДКМП (n=13). При четирима от пациентите с идиопатична ДКМП имаше доказателства за преболедувана инфекция с кардиотропни вируси. Всички пациенти от тази група имаха направена в предходната една година СКАГ с резултат – коронарни артерии без хемодинамично значими стенози. В тази група средната ФИ на ЛК беше $33 \pm 4\%$, изчислена по модифицирания бипланарен метод на Симпсън.

Пациентите с исхемична КМП бяха етиологично уточнени в подгрупи на преболедували миокарден инфаркт/инфаркти (n=24) и хронична стабилна ангина пекторис (n=7). Всички пациенти от тази група имаха проведени СКАГ/ПКИ, доказващи наличната коронарна патология. В тази група средната ФИ на ЛК беше $30\pm 4\%$, изчислена по модифицирания бипланарен метод на Симпсън.



Фиг. 24. На фигурама е представено разпределението на етиологичните варианти на двата типа кардиомиопатии, средната ФИ, както и значимостта на пропорцията между тях.

Пациентите с високостепенна митрална инсуфициенция (n=14), умерена и високостепенна митрална стеноза (n=5), предсърдно мъждане (n=10), митрална клапна протеза (n=4) и констрикция на перикарда (n=1) бяха изключени от участие в проучването. Всички останали участници подписаха предварително информирано съгласие. На табл. 6 е представена сравнителна клинична характеристика на изследваните подгрупи от пациенти.

Табл. 6.

Сравнителна клинична характеристика на подгрупите пациенти

	Всички пациенти	ПЛББ	Без ПЛББ	Значимост
Възраст (години)	49 ± 13	x	X	X
<55 (%)	26 (40.62 %)	10 (15.62%)	16 (25%)	p=0.27
≥55 (%)	38 (59.37 %)	20 (31.25%)	18 (28.13%)	p=0.84
Мъже (%)	45 (70.31 %)	22 (34.76%)	23 (35.94%)	p=0.96
Жени (%)	19 (29.68 %)	8 (12.5%)	11 (17.19%)	p=0.62
Тегло (kg)	68 ± 8	71 ± 9	65 ± 7	p=0.004
Ръст (cm)	162 ± 12	159 ± 10	165 ± 14	p=0.054
ВМІ (kg/m ²)	27 ± 4	30 ± 5	24 ± 3	p< 0.0001
Систолно АН (mmHg)	122 ± 12	124 ± 13	120 ± 11	p=0.18
Диастолно АН (mmHg)	80 ± 9	82 ± 10	78 ± 8	p=0.08
Бивши или настоящи пушачи (%)	25 (39.06 %)	15 (23.44%)	10 (15.63%)	p=0.37
Дислипидемия (%)	23 (35.94 %)	13 (20.31%)	10 (15.63%)	p=0.64
Захарен диабет (%)	12 (18.75 %)	8 (12.5%)	4 (6.25%)	p=0.36
СН (NYHA II) (%)	33 (51.56 %)	16 (25%)	17 (26.56%)	p=0.99
СН (NYHA III) (%)	31 (48.44 %)	15 (23.44%)	16 (25%)	p=0.99
ФИ на ЛК (метод на Симпсън %)	31.5±4	30±4	33±4	p=0.90
Исхемична ДКМП (%)	31 (48.44 %)	29 (45.31%)	2 (3.13%)	p< 0.0001
Не-исхемична ДКМП (%)	33 (51.56 %)	2 (3.13%)	31 (48.44%)	p< 0.0001

4.2. Методи на изследване

4.2.1. Ехокардиографски методи на изследване.

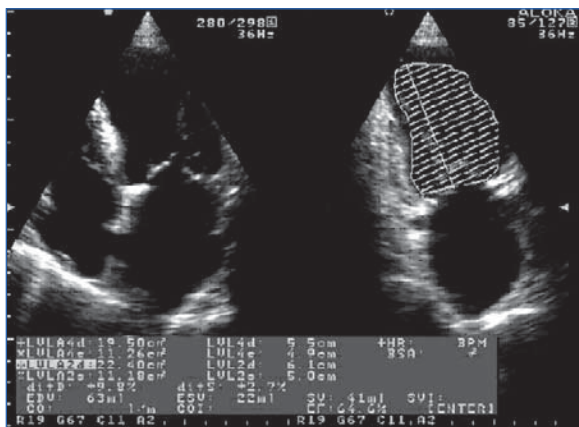
На всички участници в проучването беше проведена TTE с ТДЕ. Използваният ехокардиографски апарат беше ALOKA PROSOUND SSD5500 SV оборудван с 2,5 MHz трансдюсер. След процедурно резултатите се обработваха със специализиран софтуер ALOKA D4D. Всички ехокардиографски записи се съхраняваха на дигитален носител.

Всички пациенти, включени в проучването, бяха изследвани в легнало, ляво полу-странично положение. Стремехът беше всички измервания да се правят в краен експириум на изследвания пациент или при невъзможност при леко повърхностно дишане.

От всяка подгрупа пациенти бяха определени по десет участника (n=10) за изследване на възпроизводимост на резултатите на един изследовател (intra-observer) и на възпроизводимостта на резултатите от двама независими (inter-observer) изследователя. Протоколът за възпроизводимост (вариабилност) включваше едни и същи протоколни ехокардиографски показатели (ФИ по модифициран бипланарен метод на Симпсън, средна систолна скорост (peak mean velocity-Sm; см/сек) от шест стандартни позиции на МКП, СрссМКП за цвМ-модТДЕ, систолна скорост (peak velocity-Sm; см/сек) от шест стандартни позиции на МКП и СрссМКП за ПТДЕ, E (м/сек), e' септ. (м/сек), e' лат. (м/сек), E/e' лат., E/e' септ., E/e' усредн.) повторени за един пациент от един изследовател (intraobserver reproducibility) и за същия пациент от двама независими изследователи (interobserver reproducibility). В този раздел ще бъдат публикувани резултатите от възпроизводимостта на изчисленията на ФИ по модифицирания бипланарен метод на Симпсън, защото методиката е използвана като реферативна в две от проучванията на този дисертационен труд. Възпроизводимостта на останалите показатели се коментират в раздел 5. (Резултати от проведените изследвания и техния анализ).

4.2.1.1. Двуразмерна ехокардиография

На всички участници беше проведена в пълен обем двуразмерна ехокардиография с Доплерово изследване. ФИ на ЛК беше изчислявана по модифицирания метод на Симпсън. Изчисленията се правеха последователно от дву- и четирикухинен срез на върхова позиция за три последователни сърдечни съкращения (фиг. 25).



Фиг. 25. Определяне на ФИ чрез модифициран бипланарен метод на Симпсън.

ФИ на ЛК изчислена по модифицирания бипланарен метод на Симпсън беше използвана като реферативна сравнителна методика за изчисленията извършвани на глобалната систолна функция на ЛК с цвМ-модТДЕ и ПТДЕ. По тази причина публикувам резултатите от анализа за възпроизводимост на ФИ в изследваните групи.

Средните стойности на ФИ, резултатите от Bland-Altman анализа, както и коефициентите на вариабилност (CV) за един и двама изследователи са представени на талица 7.

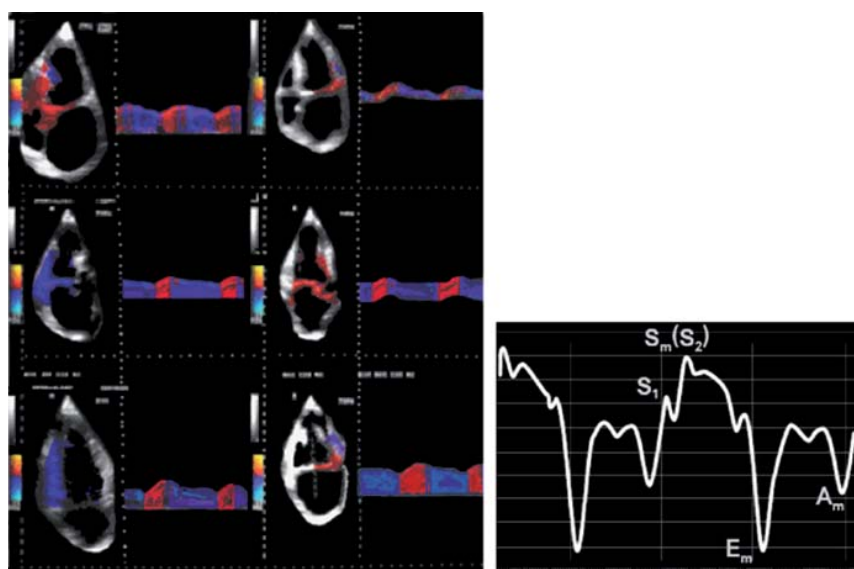
Табл. 7.
Определяне на възпроизводимост на ФИ по модифициран метод на Симпсън

	Ср. стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%	Ср. стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%, ±SD
Един изследовател (Intra-observer)				Двама изследователи (Inter-observer)		
ФИ (%) Контр. гр. n=10	65.0±1.5	1.1 (-0.5 ÷ 1.5)	2.5	64.00±2.5	0.5 (-1.2 ÷ 1.4)	3.0 ± 1.0
ФИ (%) I гр. n=10	64.0±2.5	1.2 (-1.5 ÷ 1.5)	2.5	63.00±3.75	0.3 (-0.2 ÷ 1.4)	3.5 ± 1.0
ФИ(%) II гр. n=10	35.0±2.0	0.1 (-1.5 ÷ 1.5)	2.0	33.00±3.50	1.3 (-0.2 ÷ 1.4)	3.0 ± 1.0
ФИ(%) III гр. n=10	31.5±4.0	-0.2 (-1.5 ÷ 1.5)	3.0	30.00±2.75	1.4 (-0.2 ÷ 1.8)	2.5 ± 1.0

Анализът на данните показва индивидуална възпроизводимост на резултатите за ФИ изчислена по модифициран бипланарен метод на Симпсън в границите от 2% до 3% и на резултатите от двама независими изследователи от 2.5%±1% до 3.5%±1%. Средните стойности на възпроизводимостта на показателя ФИ за всички изследвани групи от пациенти е 2.5% за индивидуална вариабилност и 3% за групова вариабилност. Тези резултати правят надеждно използването на ФИ като референтна методика при сравнителни проучвания.

4.2.1.2. Цветно кодирана М-мог ТДЕ (цВМ-могТДЕ)

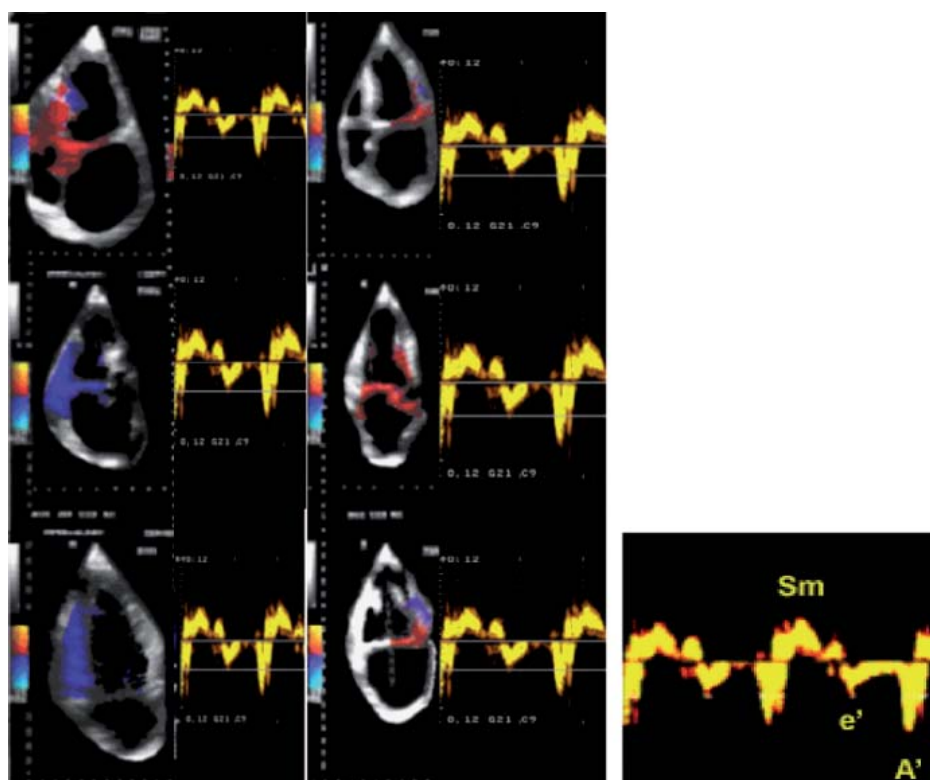
Настройките на апарата, които най-често използвах са следните: средна честота на скениране от около 136Hzq, ъгъл на пробем обем 69° с приблизителна дълбочина на скениране от около 15см, минимизиран гейн в черно бялата скала и максилно увеличен до преди поява на артефакти по екрана изглаждащ филтър за цвят (smooth colour). Изследването започваше в режим на двуразмерна ТДЕ от апикална позиция на четирикухинен срез за ориентирание на пробния обем (М-мод курсора) към стандартните позиции за оценка на МКП. Стандартните позиции на МКП, които използвах са както следва: четирикухинен срез – инферосептална и латерална, двукухинен срез – инфериорна и anteriорна, трикухинен срез – антеросептална и постериорна. Средните систолни скорости (peak mean systolic velocities – S_m см/сек) се определяха за всяка една от шестте стандартни позиции на МКП, след което се изчисляваше средно аритметична величина на получените скорости ($S_{rccsMKП}$). Сistolните скорости се анализираха след автоматично (или ръчно) очертаване на ендокардната повърхност (tracing) на три последователни сърдечни съкращения. Автоматичен (Аloка D4D) анализ изчислява систолната, средната, ранната и късна диастолни скорости в зоната на интерес. Данните се изобразяват на т.нар. време скоростна графика (time-velocity plot) и разбира се в табличен вид. Това е т.нар. постпроцедурна обработка на данните за получаване на окончателен резултат (postprocssing). По теоритични съображения ще спомена, че очакваният систоличен пик при ръчен анализ (не се препоръчва) се намира на около 100мс. след началото на QRS комплекса в ЕКГ отвеждането на ехографския апарат. Всички пациенти включени в проучването бяха изследвани пълноценно във всички равнини на МКП (фиг. 26).



Фиг. 26. цВМ-могТДЕ от шест стандартни позиции на МКП. В дясно е показана Време скоростната графика с отбелязани систолни и диастолни скорости. Сistolната скорост, която маркирам за изчисляване е $S_m(S_2)$

4.2.1.3. Пулсов тъканен Доплер ехокардиография (ПТДЕ)

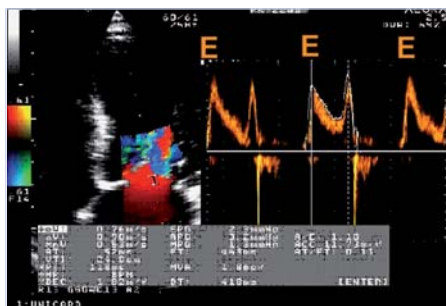
В режим на ПТДЕ систолните скорости се анализираха в момента на изследването (online). След оптимално позициониране на пробния обем в желаната зона на интерес и оптимизиране на изхода до около 1 см. от режим на двумерна ТДЕ, се преминаваше към режим на ПТДЕ. На получената спектрограма се определяше систолната скорост (peak systolic velocity см/сек) по позицията на точка $Sm(S_2)$. Анализираха се три комплекса и се изчисляваше моментна средна стойност (фиг. 2). Сistolните скорости се определяха за всяка една от шестте стандартни позиции на МКП, след което се изчисляваше средно аритметична величина на получените скорости (СрссМКП). Всички пациенти, включени в проучването, бяха изследвани пълноценно във всички равнини на МКП.



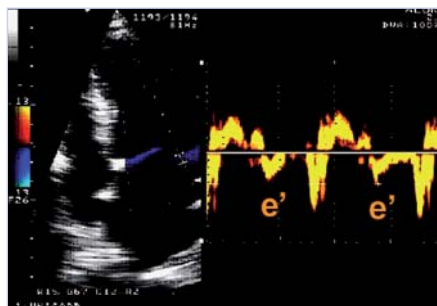
Фиг. 27. ПТДЕ от шест стандартни позиции на МКП. В дясно е показана пулс Доплер спектрограмата с отбелязани систолните и диастолни скорости. Сistolната скорост (peak systolic velocity), която маркирам за изчисляване е $Sm(S_2)$

4.2.1.4. Изчисляване на ЛКНП чрез отношението E/e'

ЛКНП определях чрез отношението E/e' . Е-вълната получавах чрез пулс Доплер на транс митралния кръвоток с пробен обем фиксиран на върховете на митралната клапа по време на диастола (фиг. 28). Вълната e' получавах чрез ПТДЕ от септалната и от латерална част на МКП (фиг. 29). Допълнително калкулирах средноаритметична стойност от двете използвани позиции (септална+латерална/2, $e'_{(усреднена)}$). Всички ехокардиографски измервания се правеха за 5 до 10 последователни сърдечни съкращения, като крайния резултат се усредняваше от пет последователни сърдечни цикъла.



Фиг. 28. Пулсов Доплер – Е Вълна

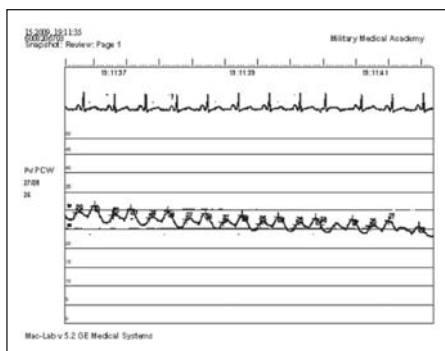


Фиг. 29. ПТДЕ – е' Вълна

4.2.2. Катетеризационни методи

4.2.2.1. Дясна сърдечна катетеризация (ДСК). Определяне на ПКН

ПКН се измерваше по време на ДСК в ангиографска лаборатория в интервал от 30 до 60 мин. след осъществената ехокардиография. Преди началото на ДСК системата за налягане се балансираше към нула и при легнал пациент се адаптираше към нивото на средна аксиларна линия. ДСК извършвах с достъп през вена феморалис по модифициран метод на Seldinger обичайно с 6 или 7 fr. катетри (pulmo ball). Стремехът беше кривите на налягане да се получават в краен експирium при задържане на дишането, а върхът на катетъра да бъде по възможност вклинен в зона 3 на белия дроб. Коректността на позицията на катетъра определях чрез постоянен рентгеноскопичен и хемодинамичен контрол (характеристика на кривата). От получените хемодинамични криви използвах средната стойност на ПКН (фиг. 30).



Фиг. 30. ДСК. Запис на крива на ПКН

4.2.3. Статистически методи на изследване

Статистическият анализ на резултатите беше извършен с помощта на специализиран софтуер SPSS 13.0 (Statistical package for Social Science).

Всички количествени променливи бяха изследвани за нормалност на разпределенето по метода на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov). Количествените вариабилни са представени като средни стойности със съответното стандартно отклонение ($\bar{x} \pm SD$). Качествените променливи са представени като честоти и проценти ($x, \%$). Анализът на данните в подгрупите беше извършен с помощта на t-тест за две независими извадки (independent samples). За статистически значима беше приета стойност на $p < 0.05$.

За да бъдат определени чувствителност и специфичност на методите на изследване бяха създадени и анализирани ROC криви (Receiver Operating Characteristic curve) за всички изследвани подгрупи от пациенти.

Индивидуалната вариабилност (intra-observer reproducibility) на получените резултати, както и вариабилността между двама независими (inter-observer reproducibility) ехокардиографи беше изследвана чрез коефициента на вариране (CV%, coefficient of variance). Коефициентът беше изчислен по следната формула:

$$CV\% = [(резултат\ 1 - резултат\ 2) / \text{средно аритметичната стойност на резултат\ 1 и\ 2}] \times 100$$

Системното отклонение (systematic bias) между повтарящите се измервания както и аритметичните разлики за всяка двойка вариабилни бяха оценени с анализ на Bland-Altman.

Силата на корелация между изследваните двойки вариабилни беше изследвана с коефициент на линейна корелация на Пиърсън (Pearson's correlation coefficient, r).

За да се дефинира най-подходящ математичен модел (от статистическа и клинична гледна точка) между изследваната двойка вариабилни, беше използван мултирегресионен анализ включващ: линейно-регресионен, логаритмичен и S-регресионен анализ (логистичен анализ) при пациентите с редуцирана ФИ и линейно-регресионен анализ при пациентите със запазена ФИ.

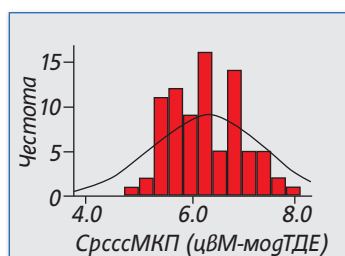
5. Резултати от проведените изследвания и техния анализ

5.1. Резултати от оценка на глобалната систолна функция на ЛК с ТДЕ при пациенти със запазена ФИ на ЛК

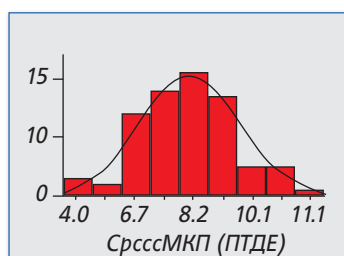
5.1.1. Разпределение на количествените променливи

Анализирах цялата група от пациенти ($n=259$). Разпределението на изследваните количествени променливи беше извършено по метода Колмогоров-Смирнов. То е правилно и следва Гаусова крива с необходимата статистическа значимост. (фиг. 31, 32, 33, табл. 8)

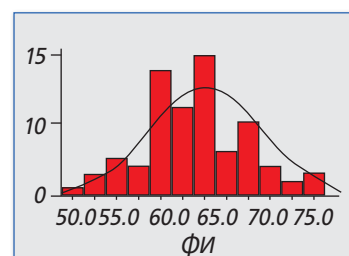
Разликата в средните стойности на СрссМКП между двата ТДЕ режима на изследване е 22% по-високи стойности в полза на ПТДЕ.



Фиг. 31.



Фиг. 32.



Фиг. 33.

Табл. 8.
Kolmogorov-Smirnov test

	цВМ-могТДЕ	ПТДЕ	ФИ
<i>n</i>	259	259	259
Средна стойност	6.36см/сек	8.2см/сек	64%
Стандартно отклонение	0.797	0.100	5.89
Асимптотична сигнификантност	0.520	0.520	0.520

5.1.2. Корелационен анализ

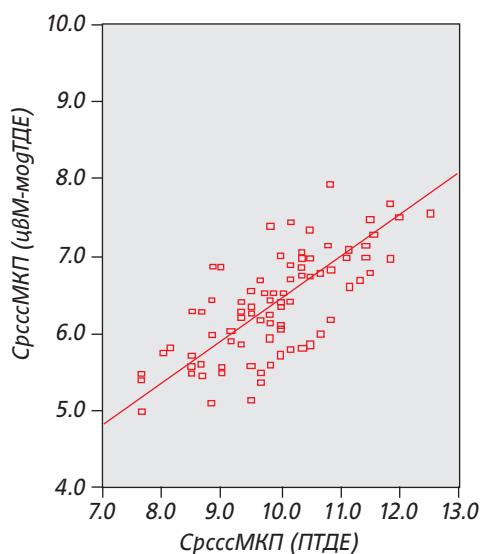
Беше извършен анализ за оценка на корелационната зависимост между двете основни количествени променливи – СрссМКП и ФИ на ЛК. Беше използван коефициент на линейна корелация на Пийърсън (Pearson correlation coefficient, r). Резултатите от анализа са представени на табл. 9.

Табл. 9.
Корелационен анализ

Режим на изследване	Pearson (r)	Стандартна грешка	Значимост
цВМ-могТДЕ	$r=0.452$	5.546	$p=0.001$
ПТДЕ	$r=0.435$	5.584	$p=0.002$

Два важни извода могат да се направят на основата на направения анализ.

- Двете вариабилни имат умерена корелация помежду си с много добра статистическа значимост.
- Липсата обаче на силна връзка поставя изследваното отношения в т.нар. “деликатна зона”. Клинично използване трябва да става след преценка на ползите и риска от евентуални грешки.
- Двата ТДЕ режима не се различават принципно помежду си тогава, когато се изследва корелацията на СрссМКП и ФИ при пациенти със запазена ФИ. Доказателство в полза на силната връзка между двата режима личи от представена графика.



Фиг. 33. Съответствие на СрссМКП, изчислени по двата ТДЕ режима според линейния коефициент на Пийърсън ($r=0.712$, $p<0.0001$) при пациенти със запазена ФИ

5.1.3. Количествен анализ

За да може чрез количествените промените на едната вариабилна да могат да бъдат обяснени количествените промените на другата вариабилна беше извършен линейно-регресионен анализ. По този начин се създаде математичен модел свързващ двете променливи чрез константа и коефициент.

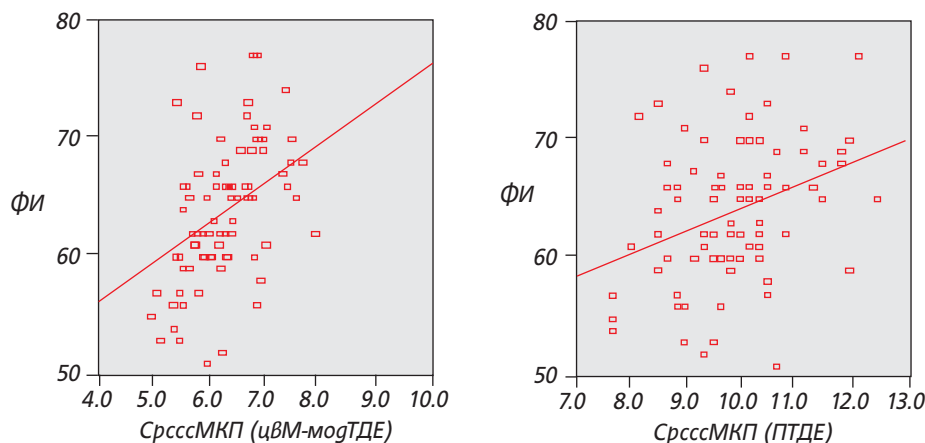
Резултатите от анализа са представени на таблица 10.

Табл. 10. Количествен анализ					
Режим на изследване с цВМ-могТДЕ				Доверителен интервал	
$n=259$	Значение	Стандартна грешка	Значимост	Долна граница	Горна граница
Константа	51.462	3.676	$p<0.0001$	44.151	58.772
Коефициент	1.991	0.577	$p=0.001$	0.844	3.139
Уравнение	$ФИ = 51.5 + 2 \times СрссМКП$				
Режим на изследване с ПТДЕ					
Константа	45.191	5.802	$p<0.0001$	33.654	56.728
Коефициент	1.90	5.842	$p=0.002$	0.7402	3.0641
Уравнение	$ФИ = 45.2 + 1.9 \times СрссМКП$				

Представените уравнения позволяват чрез СрссМКП да бъде изчислена ФИ на ЛК в режим на цвМ-модТДЕ и в режим на ПТДЕ. Въпреки че всеки един от компонентите на математичните изрази е дефиниран с много висока статистическа значимост трябва да се има предвид възможността от известна (минимална) неточност поради следните съображения.

- Както коефициентът, така и константата в уравненията, имат стандартни грешки (вътрешни грешки), които по никакъв начин не могат да бъдат избегнати. При ПТДЕ тези стандартни грешки са по-големи в сравнение с цвМ-модТДЕ.
- Всеки от споменатите компоненти може да варира в определените в таблицата граници, въпреки че в уравнението е избрана стойността с най-висока статистическа значимост.
- Може би най-важното е, че тези математични модели се основават на не по-силна от умерена корелация между ФИ и СрссМКП.

На следващите две графики е представено групиране на корелационните точки (ФИ-СрссМКП) в линеен модел за двата режима на изследване. Прави впечатление малко по-компактно групиране за режим на изследване с цвМ-модТДЕ и по дисперсен модел за ПТДЕ. Тези минимални различия са по-скоро субективно (зрително) усещане, отколкото реален факт, тъй като не биха могли да бъдат обяснени със реално съществуващи значими разлики в коефициентите на корелация ($r=0.452/0.435$, $p=0.810$).



Фиг. 34. Съответствие на СрссМКП и ФИ, изчислени по двата ТДЕ режима според линейния коефициент на Пийърсън при пациенти със запазена ФИ

Изводът, които направих е, че между двата ТДЕ режима не съществува практическа разлика, когато се използват за анализ на ФИ на ЛК чрез СрссМКП. От клинична гледна точка това означава, че те могат да бъдат взаимно заменяеми (конкурентни) и чрез обяснително уравнение да бъдат използвани в зависимост от специфичните нужди на клиничната ситуация.

5.1.4. Подгрупов анализ

- Полът и възрастта имат влияние върху отношението между ФИ и СрссМКП. Анализирах тенденция за отслабване на силата на връзката между двете вариабилни при жени валидна и за двата режима на изследване. Колебанията на коефициента (r) са в границата на умерена корелация, което не налага корекция във вече дефинираните уравнения. Установих и полови разлики в СрссМКП – по високи скорости при мъже и по-ниски при жени. Тези разлики не са статистически значими (табл. 11).

Табл. 11.

	СрссМКП (цВМмог-ТДЕ)		СрссМКП (ПТДЕ)	
	Мъже	Жени	Мъже	Жени
ФИ	$r=0.520$ $p<0.0001$ $n=137$	$r=0.400$ $p=0.039$ $n=122$	$r=0.492$ $p=0.002$ $n=137$	$r=0.481$ $p=0.015$ $n=122$
1.	6.30	6.20	8.88	8.69
2.	± 0.85	± 0.98	± 1.90	± 1.12
	$p=0.672$		$p=0.726$	

1 – СрссМКП (см/сек); 2 – стандартно отклонение ($\pm SD$);
r – коефициент на корелация (Pearson)

Влиянието на възрастта върху отношението между СрссМКП и ФИ за двата режима на изследване представям на таблица 12.

Табл. 12.

	СрссМКП(цв.Ммог-ТДЕ)				СрссМКП(ПТДЕ)			
	20–40 г.	41–60 г.	61–80 г.	>80 г.	20–40 г.	41–60 г.	61–80 г.	>80 г.
ФИ	$r=0.589$ $p=0.028$ $n=42$	$r=0.572$ $p<0.0001$ $n=110$	$r=0.433$ $p=0.017$ $n=97$	$r=0.424$ $p=0.005$ $n=10$	$r=0.633$ $p=0.026$ $n=42$	$r=0.512$ $p=0.004$ $n=110$	$r=0.442$ $p=0.021$ $n=97$	$r=0.395$ $p=0.036$ $n=10$
1	6.95	6.33	6.08	6.04	9.21	8.85	8.40	8.25
2	± 0.90	± 1.09	± 1.0	± 0.95	± 1.23	± 1.52	± 1.75	± 1.62
	$p=0.036$	$p=0.026$	$p=0.048$		$p=0.023$	$p=0.046$		$p=0.035$

1 – СрссМКП (см/сек); 2 – стандартно отклонение ($\pm SD$);
r – коефициент на корелация (Pearson)

Получените данни дават основание да се направи извода, че с напредване на възрастта силата на връзката между двете изследвани величини отслабва и паралелно СрссМКП се понижава. Статистическа значимост имат резултатите за всички изследвани възрастови групи. Въпреки че бройката на пациентите над 80 години не достига статистическа достоверност, тенденцията е ясна. Тъй като коефициентите на корелация не преминават границите на умерена не се налагат корекции в обяснителните уравнения.

- АХ, диастолна дисфункция и ИБС.

При пациентите с АХ е налице тенденция за отслабване на силата на връзката между ФИ и СрссМКП първо от наличието на АХ и второ от степените на АХ. Независимо от колебанията на коефициента, като цяло те са в границите на умерена корелация, което прави възможно използването на общо валидния математичен модел без да е необходима допълнителна корекция.

При пациентите с диастолна дисфункция на основата на АХ анализирах обратната тенденция за нарастване на силата на връзката между изследваните вариабилни, степенно зависима от тежестта на диастолната дисфункция (табл. 13). Коефициентът варира в границите на умерена корелация. По тази причина не е необходима корекция в общо валидните математичните модели.

Табл. 13.

СрссМКП (цВМмог-ТДЕ)				СрссМКП (ПТДЕ)				
ФИ	Артериална хипертония							
	Контролна група	Лека ст.	Умерена ст.	Тежка ст.	Контролна група	Лека ст.	Умерена ст.	Тежка ст.
	$r=0.505$ $p=0.020$ $n=30$	$r=0.449$ $p=0.024$ $n=34$	$r=0.401$ $p=0.013$ $n=32$	$r=0.389$ $p=0.032$ $n=31$	$r=0.434$ $p=0.019$ $n=30$	$r=0.430$ $p=0.010$ $n=34$	$r=0.424$ $p=0.017$ $n=32$	$r=0.410$ $p=0.023$ $n=31$
	СН със запазена ФИ на ЛК							
	$r=0.505$ $p=0.020$ $n=30$	$r=0.333$ $p=0.005$ $n=35$	$r=0.457$ $p=0.002$ $n=31$	$r=0.539$ $p=0.02$ $n=31$	$r=0.434$ $p=0.019$ $n=30$	$r=0.389$ $p=0.025$ $n=35$	$r=0.450$ $p=0.035$ $n=31$	$r=0.567$ $p=0.001$ $n=31$
<i>r</i> – коефициент на корелация (Pearson)								

Анализирах разлики в СрссМКП между контролната група и пациентите с АХ, както и между пациентите с различна степен на АХ с или без диастолна дисфункция. При пациентите с АХ без диастолна дисфункция са налице по-високи средни систолни скорости в сравнение с пациентите с диастолна дисфункция, като е налице тенденция за паралелно понижаване при всяка следваща степен на АХ респ. диастолна дисфункция. Тези разлики имат статистическа значимост и за двата ТДЕ режима (табл. 14).

Табл. 14.

цВМ-могТДЕ				ПТДЕ			
Артериална хипертония							
Контролна група	Лека ст.	Умерена ст.	Тежка ст.	Контролна група	Лека ст.	Умерена ст.	Тежка ст.
6.69 ± 0.88 $n=30$	6.51 ± 0.90 $n=34$	6.45 ± 0.90 $n=32$	6.07 ± 0.55 $n=31$	8.30 ± 1.12 $n=30$	8.20 ± 1.25 $n=34$	8.04 ± 1.14 $n=32$	7.46 ± 1.36 $n=31$
$p=0.036$		$p=0.046$		$p=0.046$		$p=0.016$	
СН със запазена ФИ на ЛК							
6.69 ± 0.88 $n=30$	6.21 ± 0.89 $n=35$	6.01 ± 0.70 $n=31$	5.88 ± 0.75 $n=31$	8.30 ± 1.12 $n=30$	7.75 ± 1.32 $n=35$	7.29 ± 1.24 $n=31$	6.88 ± 1.78 $n=31$
$p=0.05$		$p=0.032$		$p=0.04$		$p=0.02$	

Изводът, който се налага е, че възникването и еволюцията на АХ е свързана с леко понижаване на лонгитудиналната систолна функция на ЛК и диастолната дисфункция допълнително влошава систоличната контракция на ЛК по дългата ос. Тези начални промени в систоличната контракция на ЛК по дългата ос при пациентите с АХ с или без диастолна дисфункция могат да се използват като важен сигнал за оптимизиране и/или ревизиране на провежданата терапия тогава, когато ФИ на ЛК е все още запазена.

Според резултатите от статистическия анализ ИБС има категорично отношението към връзката между ФИ и СрссМКП. Това личи от регистрираните разлики в корелационните коефициенти между контролната група и пациентите с ИБС и по двата режима на изследване (табл. 15).

Табл. 15.
ИБС

ФИ	СрссМКП (цв.Ммог-ТДЕ)			СрссМКП (ПТДЕ)		
	Контрола	САП	ОКС	Контрола	САП	ОКС
	$r=0.505$ $p=0.020$ $n=30$	$r=0.394$ $p=0.042$ $n=34$	$r=0.340$ $p=0.030$ $n=31$	$r=0.434$ $p=0.019$ $n=30$	$r=0.385$ $p=0.014$ $n=34$	$r=0.335$ $p=0.023$ $n=31$
<i>r</i> – коефициент на корелация (Pearson)						

Изчислените коефициенти на корелация имат достатъчна статистическа значимост и показват тенденция за отслабване на силата на връзката между двете изследвани вариабилни зависимо от тежестта на ИБС (табл. 15). Подгруповият анализ е показан на табл. 16.

Табл. 16.
Подгрупово разпределение на пациентите с ИБС

ФИ	СрссМКП(цв.Ммог-ТДЕ)			СрссМКП(ПТДЕ)		
	Контрола	ИБС+АХ+СН със норм. ФИ	ИБС+АХ	Контрола	ИБС+АХ+СН със норм. ФИ	ИБС+АХ
	$r=0.505$ $p=0.020$ $n=30$	$r=0.235$ $p=0.012$ $n=31$	$r=0.402$ $p=0.025$ $n=34$	$r=0.434$ $p=0.019$ $n=30$	$r=0.220$ $p=0.035$ $n=31$	$r=0.393$ $p=0.040$ $n=34$

1 – СрссМКП(см/сек); 2 – стандартно отклонение ($\pm SD$);
r – коефициент на корелация (Pearson)

Получените данни ми дават основание да направя извода, че пациентите с ИБС(САП), АХ и диастолна дисфункция имат най-слабата степен на корелация на изследваното отношение, следвани от пациентите с ОКС. Поради това количествен анализ на тези групи не се препоръчва.

Въпреки че причините за променените взаимоотношения между митралното клапно съксяване и ФИ при пациентите с ИБС да са многофакторно обусловени две са основните причини. На първо място наличните исхемични зони в ЛК стени намаляват систолни скорости в кореспондиращите зони на МКП. На второ място съпътстващата диастолна дисфункция допълнително редуцира митралните клапни систолни скорости (особено когато е на основата на АХ), като по този начин се намалява силата на корелация с ФИ на ЛК.

При пациентите с ИБС се установиха по-ниски СрссМКП в сравнение с контролната група, както и вътрегрупово на пациентите с ОКС в сравнение с пациентите със САП (табл. 17).

Табл. 17.
СрссМКП при пациентите с ИБС

цв.Ммог-ТДЕ(см/сек)			ПТДЕ(см/сек)		
Контрола	САП	ОКС	Контрола	САП	ОКС
6.69 ± 0.88 $n=30$	6.34 ± 0.83 $n=34$	6.25 ± 0.52 $n=31$	8.30 ± 1.12 $n=30$	7.85 ± 1.15 $n=34$	7.50 ± 1.24 $n=31$
$p=0.028$		$p=0.004$	$p=0.012$		$p=0.035$

Интересен е фактът, че установените намалени СрссМКП при пациентите с ИБС, заемат междинно място между тези на пациентите с АХ и пациентите с АХ и диастолна дисфункция (без най-тежките степени). Тези резултати са логично потвърждение на направените вече заключения за влиянието на митралната клапна кинетика освен от вътрешни фактори (исхемия) и от двата други основни фактора – диастолна дисфункция и АХ.

Общият извод, който може да бъде направен за пациентите с АХ, СН със запазена ФИ на ЛК и ИБС, е, че тези три състояния оказват влияние върху кинетиката на МКП, като по този начин променят силата на връзката на СрссМКП с ФИ. Степенуването на влиянието изглежда по следния начин. Най-слабо променят корелационните отношения на двете изследвани вариабилни пациентите с АХ, следвани от пациентите с АХ и ИБС, а най-силно пациентите с комбинирана патология от АХ, ИБС и диастолна дисфункция. Причината за тази градация е, силното влияние на диастолната дисфункция върху митралната клапна кинетика и същевременно относително по-слабото влияние на АХ и ИБС самостоятелно. Основанието да не

се препоръчва използването на математичен израз за количествено изчисляване на ФИ чрез СрссМКП в групата обединяваща пациентите с АХ, ИБС и диастолна дисфункция е установеното слабо ниво на корелация между двете вариабилни. При всички останали групи количественият анализ е възможен чрез общия математичен модел, тъй като се запазва нивото на умерена корелация, съществуващо в контролната група и в общата група от пациенти.

5.1.5. Качествен анализ

Целта на качествения анализ (наричан от някои автори полуколичествен анализ) е да се определи статистически значима стойност на едната вариабилна (праг, предел, cut-point) от която да бъде определена стойност на другата вариабилна по отношение на предварително определен лимит. За тази цел използвах резултатите от анализа на ROC кривите за двата режима на изследване в цялата група от пациенти.

В режим на изследване с цвМ-мод ТДЕ за долна граница на нормална ФИ на ЛК беше приета стойност от 53%. Тази стойност е с 8% по-висока от международно одобрената за референтна, но е първата, при която се получи статистически значими резултати на ROC кривата, като по този начин методиката беше валидирана. При това условие при изчислена СрссМКП ≥ 5.48 см/сек. може да бъде предсказана ФИ $\geq 53\%$.

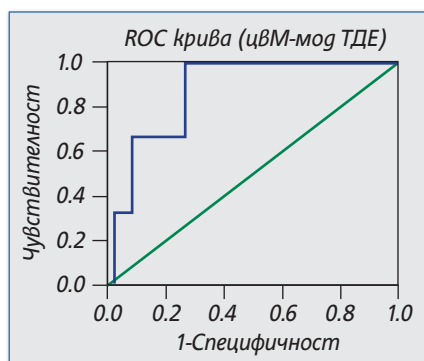
В режим на изследване с ПТДЕ за долна граница на нормална ФИ на ЛК беше приета стойност от 55% по същите съображения изтъкнати в горния абзац. При това условие СрссМКП ≥ 8.3 см/сек. може да предскаже ФИ $\geq 55\%$.

5.1.6. Валидиране на метода при пациенти със запазена ФИ на ЛК

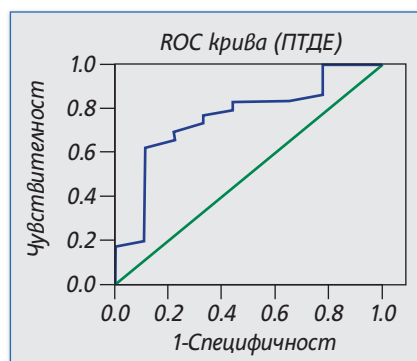
5.1.6.1. Чувствителност и специфичност (ROC криви)

Чувствителност и специфичност за режим на изследване с цвМ-модТДЕ проучих, като създадох ROC крива за пациентите с ФИ $\geq 53\%$, която включва 255 от общо 259 пациента (4 пациента имаха ФИ 45–53%). Тази крива беше първата от серията изчислени ROC криви, която показва статистическа достоверност за най-ниската възможна ФИ близка до долната граница на нормата и същевременно получи статистически значима площ под кривата (табл. 18). Анализът на тази крива показва следното: С чувствителност от 93% бих могъл да предскажа, че при СрссМКП ≥ 5.48 см/сек. ФИ на ЛК ще бъде $\geq 53\%$. Със специфичност от 71% бих могъл да предскажа, че при същата СрссМКП, ФИ няма да бъде по-ниска от 53%. (фиг. 35)

Табл. 18. Характеристики на ROC кривата за изследванията извършени с цвМ-модТДЕ					
Площ (AUC)	Стандартна грешка (SE)		Асимптотична сигнификантност (p)	95% Доверителен интервал (CI)	
	Пациенти	ФИ		Долна граница	Горна граница
0.843	259	0.066	0.028	0.746	1.005
Позитивни	255	$\geq 53\%$	СрссМКП 5.48см/сек.	Чувствителност 93%	Специфичност 71%
Негативни	4				



Фиг. 35. ROC крива за пациенти със запазена ФИ, изследвани с цВМ-могТДЕ



Фиг. 36. ROC крива за пациенти със запазена ФИ, изследвани с ПТДЕ

Чувствителност и специфичност за режим на изследване с ПТДЕ проучих, като създадох ROC крива за пациентите с ФИ $\geq 55\%$, която включи 250 от общо 259 пациента (9 пациента имаха ФИ 45–55%) и показа статистическа достоверност при площ под кривата 0.756 (табл. 19). Анализът на тази крива показва следното: С чувствителност от 80% бих могъл да предскажа, че при СрссМКП ≥ 8.3 см/сек. ФИ на ЛК ще бъде $\geq 55\%$. Със специфичност от 75% бих могъл да прескажа, че при същата СрссМКП, ФИ няма да бъде по-ниска от 55% (фиг. 36).

Табл. 19.

Характеристики на ROC кривата за изследванията извършени с ПТДЕ

Площ (AUC)	Стандартна грешка (SE)		Асимптотична сигнификантност (p)	95% Доверителен интервал (CI)	
				Долна граница	Горна граница
0.756	0.082		0.012	0.595	0.918
Пациенти	259	ФИ	СрссМКП	Чувствителност	Специфичност
Позитивни	250	$\geq 55\%$	8.3 см/сек.	80%	75%
Негативни	9				

5.1.7. Възпроизводимост на получените резултати

Средните стойности на всички изследвани параметри, резултатите от Bland-Altman анализа, както и коефициентите за вариабилност (CV) за един и двама изследователи са представени на талица 20.

I гр. n=10	Един изследовател (Intra-observer)			Двама изследователи (Inter-observer)		
	Ср. стойност \pm SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%	Ср. стойност \pm SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%, \pm SD
цВМ-модТДЕ						
Ст лат. (см/сек)	6.95 \pm 0.98	0.5 (-2.2 \div 2.2)	4.5	6.85 \pm 0.90	0.3 (0.0 \div 0.5)	4.0 \pm 0.5
Ст септ. (см/сек)	5.96 \pm 0.78	1.2 (-1.2 \div 1.2)	5.0	6.00 \pm 1.00	2.2 (0.1 \div 2.4)	6.0 \pm 1.0
Ст ант. (см/сек)	6.26 \pm 0.89	-2.5 (-3.0 \div -1.0)	6.0	6.20 \pm 0.95	-2.8 (-3.0 \div -0.5)	7.0 \pm 2.5
Ст инф. (см/сек)	6.62 \pm 0.82	2.3 (-1.0 \div 2.5)	5.0	6.45 \pm 1.12	1.4 (-1.1 \div 2.8)	6.5 \pm 2.0
Ст антсепт. (см/сек)	5.87 \pm 1.01	1.0 (-1.5 \div 1.5)	10	5.75 \pm 0.82	1.5 (0.2 \div 2.3)	8.0 \pm 3.0
Ст пост. (см/сек)	6.46 \pm 1.15	0.25 (-1.5 \div 1.5)	9.5	6.55 \pm 0.95	0.95 (-0.2 \div 1.0)	8.0 \pm 1.5
СрссМКП (см/сек)	6.36 \pm 0.79	-2.7 (-3.0 \div -1.0)	6.6	6.30 \pm 0.80	-2.5 (-3.5 \div -1.5)	6.6 \pm 1.5
ПТДЕ						
Ст лат. (см/сек)	8.70 \pm 1.87	0.7 (-1.0 \div 2.0)	8.5	8.60 \pm 1.60	2.5 (-3.5 \div 1.5)	9.0 \pm 1.0
Ст септ. (см/сек)	8.05 \pm 1.31	1.13 (-1.5 \div 1.5)	9.0	8.10 \pm 1.40	2.3 (-0.2 \div 2.4)	10.0 \pm 1.0
Ст ант. (см/сек)	8.15 \pm 1.56	-2.02 (-3.0 \div 0.0)	11.0	8.10 \pm 1.30	-1.8 (-2.4 \div 0.6)	12.0 \pm 1.5
Ст инф. (см/сек)	8.60 \pm 1.79	1.3 (-1.2 \div 5.5)	10.5	8.50 \pm 1.79	1.4 (0.0 \div 2.1)	11.0 \pm 1.5
Ст антсепт. (см/сек)	7.50 \pm 1.24	-2.1 (1.3 \div 5.5)	13.0	7.30 \pm 1.83	-1.1 (-2.2 \div -0.3)	14.0 \pm 2.5
Ст пост. (см/сек)	8.20 \pm 1.25	1.5 (-1.0 \div 1.95)	12.5	8.40 \pm 1.75	2.2 (0.1 \div 2.5)	13.0 \pm 2.0
СрссМКП (см/сек)	8.20 \pm 1.25	3.1 (-4.5 \div 1.5)	10.75	8.15 \pm 1.56	2.0 (-0.1 \div 2.1)	11.5 \pm 1.5

В режим на цВМ-модТДЕ анализът на данните показва най-добра възпроизводимост, както на индивидуалните резултати така и на резултатите от двама изследователи за систолната скорост от латералната част на МКП (4.5%–4.0% \pm 0.5) следвана от тази на септалната част (5%–6.0% \pm 1.0) на долната част на (5.0%–6.5% \pm 2.0) и на предната част на МКП (6.0%–7.0% \pm 2.5). По-ниска е възпроизводимостта на резултатите както индивидуалната така и груповата при изследване проведено по дългата ос на ЛК в трикухинен срез, където коефициентите на вариабилност (CV) за антеросепталната част на МКП са 10.0%–8.0% \pm 3.0, а за задната част на МКП са съответно 9.5%–8.0% \pm 1.5.

В режим на ПТДЕ най-добра възпроизводимост, както индивидуална така и групова показва систолната скорост също от латералната част на МКП (8.5%–9.0% \pm 1.0) следвана от тази на септалната част на МКП (9.0%–10.0% \pm 1.0) на долната част на МКП (10.5%–11.0% \pm 1.5) и на предната част на МКП (11.0%–12.0% \pm 1.5). По-ниска индивидуална и групова възпроизводимост показва резултатите при изследване проведено по дългата ос на ЛК в трикухинен срез с коефициенти на вариабилност (CV) за антеросепталната част на МКП 13.0%–14.0% \pm 2.5, а за задната част на МКП съответно 12.5%–13.0% \pm 2.0.

Като обобщение на резултатите от анализа за възпроизводимост на данните при пациенти със запазена ФИ може да се каже следното:

- ЦВМ-модТДЕ показва по-висока степен на възпроизводимост и по-ниска степен на вариабилност както на индивидуалните, така и на груповите резултати в сравнение с ПТДЕ.
- СрссМКП показва приблизително 38% по-добра индивидуална и 42% по-добра възпроизводимост на резултатите между двама изследователи за режим на изследване с цВМ-модТДЕ в сравнение с режим на изследване с ПТДЕ.
- Максималната индивидуална вариабилност на цВМ-модТДЕ се разпростира в границите между 4.5 \div 10.0%, а вариабилността на резултатите между двама изследователи от 4.0 \div 8.0% \pm 3.0%.
- Максималната индивидуална вариабилност в режим на ПТДЕ е в границите между 8.5 \div 13.0%, а груповата вариабилност от 9.0 \div 14.0% \pm 2.5%.
- И за двата ТДЕ режима по-ниската възпроизводимост по дългата ос на ЛК в трикухинен срез би могло да се обясни с по-трудното техническо изпълнение на позицията.

5.1.8. Обсъждане на получените резултати и клинично приложение

Две са основните клинични ползи: първо, дефинира се уравнение, свързващо СрсссМКП и ФИ на ЛК (количествен анализ), и второ, въведе се предел за СрсссМКП (cut-point), от който ФИ на ЛК може да бъде определяна качествено (запазена/понижена). Клиницистът трябва сам да прецени необходима ли е точна количествена оценка на ФИ чрез обяснително уравнение или е достатъчно да се определи качествено ФИ.

Използването на обяснителни уравнения за съжаление има няколко сигурни недостатъка: първо, трудно се възприемат от широката клинична практика (поради сложен математичен модел), второ, рядко се вграждат в обслужващите програми на ехокардиографите поради различни причини и трето, самите уравнения имат стандартна грешка при изчисляването, която трябва винаги да се има предвид. Поради тези съображения, вероятно по-ефективно би било да се помнят една или две стойности, от които би могло да се дефинира ФИ на ЛК като запазена или понижена т.е. да се направи качествен анализ.

Пациентите, които нямат оптимална ехографска проекция на ендокардния контур, могат да бъдат изследвани с достатъчна точност от апикална позиция с ТДЕ като алтернатива на метода на Симпсън за изчисляване на глобалната систолна функция на ЛК. За прецизен анализ е необходимо да се изследват систолните скорости в шест стандартни позиции на МКП, за да не се допускат грешки при пациенти със значими нарушения в кинетиката на ЛК, след което се изчислява средно аритметична стойност. СрсссМКП има умерена корелация с ФИ на ЛК и много висока статистическа значимост и за двата ТДЕ режима. Зависимостта, която свързва двете величини за режим на изследване с цвМ-модТДЕ е: $ФИ=51.5+2_xСрсссМКП$. Методът притежава чувствителност 93% и специфичност 71% при СрсссМКП ≥ 5.48 см/сек. да предскаже ФИ $\geq 53\%$.

В режим на изследване с ПТДЕ с много висока статистическа достоверност може да се препоръча следното уравнение: $ФИ=45,2+1.9_xСрсссМКП$. Методът притежава чувствителност 80% и специфичност от 75% при СрсссМКП ≥ 8.3 см/сек. да предскаже ФИ $\geq 55\%$.

Полът и възрастта променят корелационните отношения между ФИ и СрсссМКП. Анализирах тенденция за отслабване на силата на връзката при жени, валидна и за двата режима на изследване. Установих и полови разлики в СрсссМКП – по високи средни стойности на систолните скорости при мъже и по-ниски при жени.

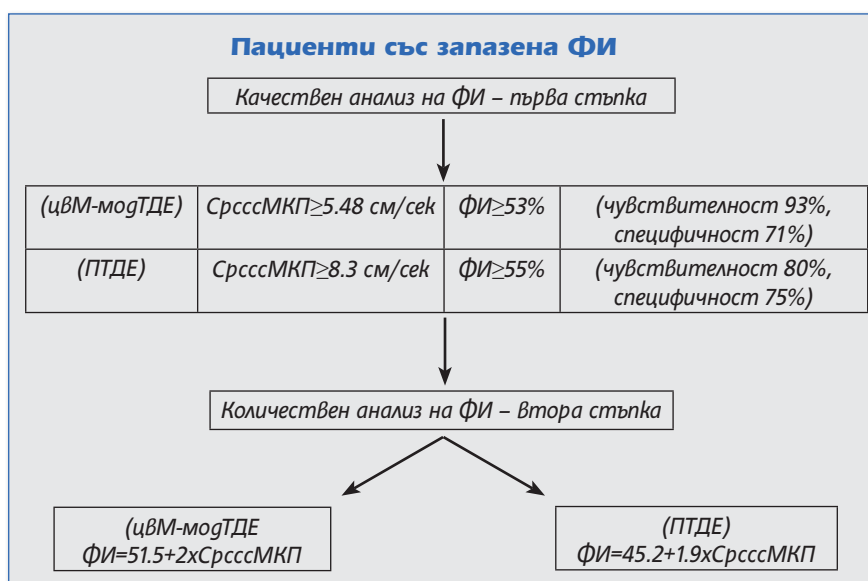
С напредване на възрастта силата на връзката между двете изследвани величини отслабва и паралелно на тази тенденция СрсссМКП се понижава.

Общият извод, който може да бъде направен е, че полът и възрастта на пациентите трябва да бъдат съобразявани по време на изследванията, като нормативните стойности със съответното стандартно отклонение са представени в табл. 11 и 12. Не е необходимо да се въвежда корекционен коефициент за пол и възрастова група в дефинирания общ математичен модел за изчисляване на ФИ поради факта, че коефициентът на корелация за различните възрастови групи и за пол се запазва в границите на умерената корелация т.е. толкова колкото е в контролната група и колкото е в общата група.

Възникването и еволюцията на АХ е свързана с леко понижение на лонгитудиналната систолна функция на ЛК и диастолната дисфункция допълнително влошава систоличната контракция на ЛК по дългата ос (табл. 14). Тази минимална систолна дисфункция не може да бъде причина за клиничните прояви при пациентите със СН. В повечето случаи те са резултат на повишеното крайно диастолно налягане в ЛК, което е резултат на подлежащата диастолна дисфункция. Важното е, че тези начални промени в систолната контракция на ЛК по дългата ос при пациентите с АХ с или без диастолна дисфункция могат да се използват като важен сигнал за оптимизиране и/или ревизиране на провежданата терапия. Това е едно от предимствата на ТДЕ да открива началните промени в контрактилитета на ЛК тогава, когато ФИ на ЛК е все още запазена.

Общият извод, който може да бъде направен за пациентите с АХ, СН със запазена ФИ на ЛК и ИБС, е, че тези три състояния оказват влияние върху кинетиката на МКП, като по този начин променят силата на връзката на СрссМКП с ФИ. Степенуването на влиянието изглежда по следния начин. Най-слабо променят корелационните отношения на двете изследвани вариабилни пациентите с АХ, следвани от пациентите с АХ и ИБС, а най-силно пациентите с комбинирана патология от АХ, ИБС и диастолна дисфункция. Причината за тази градация е силното влияние на диастолната дисфункция върху митралната клапна кинетика и същевременно относително по-слабото влияние на АХ и ИБС самостоятелно. Основанието да не се препоръчва използването на математичен израз за количествено изчисляване на ФИ чрез СрссМКП в групата, обединяваща пациентите с АХ, ИБС и диастолна дисфункция е установеното слабо ниво на корелация между двете вариабилни. При всички останали групи количественият анализ е възможен чрез общия математичен модел, тъй като се запазва нивото на умерена корелация, съществуващо в контролната група и в общата група от пациенти.

Един препоръчителен алгоритъм за изследване на ФИ с ТДЕ на пациентите със запазена ФИ е представен на фиг. 37. Началното ниво на изследване включва качествен анализ на ФИ при всички пациенти. Второто ниво представлява количествена оценка на ФИ чрез СрссМКП (като се изключат пациентите, при които този вид анализ не е показан – АХ+ИБС+диастолна дисфункция и ОКС+АХ).



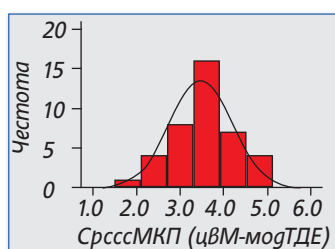
Фиг. 37. Препоръчителен алгоритъм за изследване с ТДЕ на пациенти със запазена ФИ

Според резултатите от статистическия анализ използването на ПТДЕ не дава допълнителни предимства пред изследването в режим на цВМ-модТДЕ, въпреки че методът има техническото предимство за незабавна обработка на данните (on-line analysis). В режим на цВМ-модТДЕ анализа е пост процедурен (post processing) и технически отнема малко повече време. СрссМКП изчислени по двата режима имат еднакво силна връзка с ФИ на ЛК от статистическа гледна точка. Ехокардиографистът сам трябва да реши според спецификата на клиничната ситуация кога и кой метод (режим) може да използва. Това проучване показва силна степен на корелация между двата ТДЕ режима на изследване.

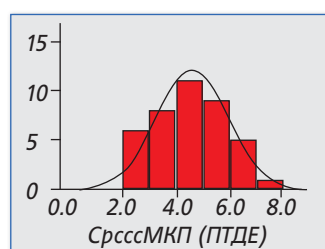
5.2. Резултати от оценка на глобалната систолна функция на ЛК с ТДЕ при пациенти с редуцирана ФИ на ЛК

5.2.1. Разпределение на количествените променливи

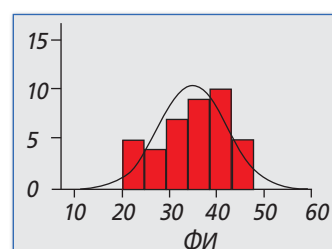
Анализирах цялата група от пациенти (n=40). Разпределението на изследваните количествени променливи беше извършено по метода Колмогоров-Смирнов. То е правилно и следва Гаусова крива с необходимата статистическа значимост. (фиг. 38, 39, 40, табл. 21)



Фиг. 38.



Фиг. 39.



Фиг. 40.

Табл. 21. Kolmogorov-Smirnov test	цвМ-могТДЕ	ПТДЕ	ФИ
<i>n</i>	40	40	40
Средна стойност	3.40см/сек	4.2см/сек	35%
Стандартно отклонение	0.721	0.112	7.188
Асимптотична сигнификантност	0.678	0.678	0.678

Разликата в средните стойности на СрсссМКП между двата ТДЕ режима на изследване показва 19% по-високи стойности в полза на ПТДЕ.

5.2.2. Корелационен анализ

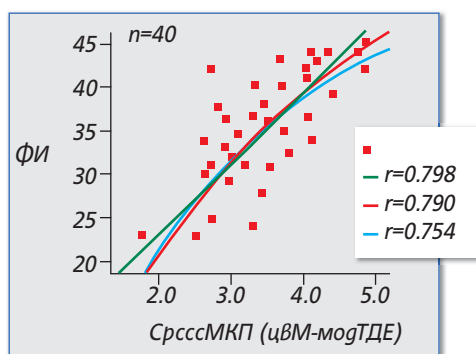
Силата на връзката между СрсссМКП и ФИ беше анализирана чрез множествен регресионен анализ (линейна, логаритмична, S-регресия) и коефициент на Пиърсън (табл. 22).

Известно е, че при пациентите с ФИ <45% връзката на лонгитудиналната систолна функция на ЛК и ФИ по-добре се характеризира от S-регресионна крива, отколкото от линейна. Смисълът на използването на този "троен" статистически модел е да бъде точно прецизирана силата на връзката между двете изследвани вариабилни при пациентите с неischemична и ischemична ЛК систолна дисфункция.

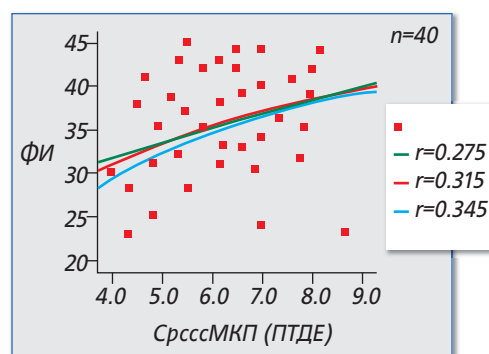
Табл. 22.	цвМ-могТДЕ			ПТДЕ		
	Pearson	Стандартна грешка	Значимост	Pearson	Стандартна грешка	Значимост
Линейна	$r = 0.798$	4.4	$p < 0.0001$	$r = 0.275$	7.0	$p = 0.043$
Логаритмична	$r = 0.790$	4.5	$p < 0.0001$	$r = 0.315$	6.9	$p = 0.030$
S-регресия	$r = 0.754$	0.154	$p < 0.0001$	$r = 0.345$	0.2	$p = 0.001$

Три важни извода могат да се направят.

- Двете вариабилни имат силна корелация с много добра статистическа значимост в режим на изследване с цВМ-модТДЕ независимо от използвания статистически метод.
- Двете вариабилни имат слаба корелация в режим на изследване с ПТДЕ като само при S-регресионния модел (логистична регресия) има гранично умерена корелация. Това означава, че клиничното използване на отношението трябва да става само след преценка на риска от грешки при интерпретация на получените резултати.
- Двата ТДЕ режима се различават принципно помежду си, когато се изследва ФИ чрез СрссМКП при пациенти с редуцирана ФИ (този извод не важи при пациенти със запазена ФИ). Доказателство в полза на различния начин на представяне на връзката между двете изследвани вариабилни по двата ТДЕ режима личи и от представените графики (фиг. 41, 42).



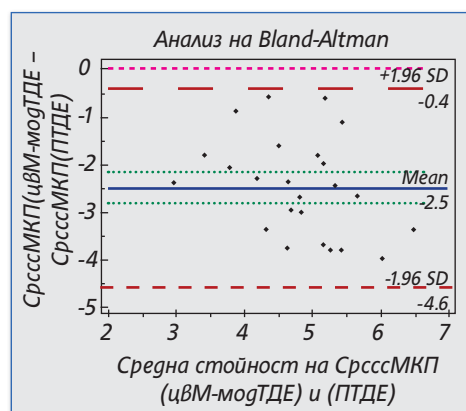
Фиг. 41.



Фиг. 42.

На фигури 41 и 42 е представено различно групиране на корелационните точки (червен цвят) за двата режима на изследване около три загадени регресионни криви – линейна (зелен цвят), логаритмична (оранжев цвят) и S-регресионна крива (син цвят) съответстващи на трите статистически модела за анализ. Прави впечатление по-добро групиране на точките на корелация около регресионните линии за режим на изследване с цВМ-модТДЕ в сравнение с ПТДЕ

Това, че СрссМКП показва различен тип на корелация с ФИ, не означава, че между средните стойности на параметъра, измерени по всеки един от ТДЕ режимите, няма съответствие. За да бъде проверена тази хипотеза, беше извършен анализ по метода на Bland-Altman. Анализът показва, че разликите в средните стойности на СрссМКП между двата ТДЕ режима са в границите на ± 1.96 SD. Това означава, че има съответствие между параметрите, изчислявани по двата режима на изследване и те могат да бъдат взаимно заменяеми, като евентуалната грешка няма да има клинично значение (фиг. 43 и табл. 23).



Фиг. 43. Анализ на Bland-Altman за съответствие на СрссМКП изчислени по двата ТДЕ режима

Табл. 23. Характеристика на Bland-Altman анализа

Метод А	СрссМКП (цВМ-модТДЕ)
Метод В	СрссМКП (ПТДЕ)
Разлики:	
Брой участници	n=40
Аритметична средна стойност	= -2.4903
95% CI	= -2.8289 до -2.1517
Стандартно отклонение (SD)	= 1.0587
Долна граница	= -4.5654
95% CI	= -5.1489 до -3.9819
Горна граница	= -0.4151
95% CI	= -0.9987 до 0.1684

В обобщение на проведените анализи може да се каже, че ФИ и СрссМКП показват различен тип на корелация по двата ТДЕ режима и същевременно отлично съответствие на измерените средни стойности на СрссМКП. Независимо от тези резултати приоритет се дава на количествения анализ в режим на цвМ-модТДЕ за всички статистически модели.

5.2.3. Количествен анализ

Според резултатите от корелационния анализ съществува силна връзка между СрссМКП и ФИ за режим на изследване с цвМ-модТДЕ. Уравненията, които се формират от логаритмичния и логистичния (S-регресия) анализи, са сложни и неприложими за ежедневната клинична дейност. С практическа насоченост е математичният модел, дефиниран от линейно-регресионен анализ. (табл. 24).

Табл. 24. Линейно-регресионен анализ					
Общо пациенти n=40	Значения	Стандартна грешка	Сигнификантност	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Константа	7.096	3.495	$p = 0.049$	0.022	14.171
Коефициент	8.043	0.986	$p < 0.0001$	6.046	10.040
Уравнение	$ФИ = 7.1 + 8 \times СрссМКП$				
Логаритмичен анализ					
Константа	2.265	4.190	$p = 0.592$	-	-
Коефициент	26.773	3.375	$p < 0.0001$	-	-
Уравнение	$ФИ = 2.265 + 26.773 \ln СрссМКП$				
Логистично регресионен анализ					
Константа	4.255	0.104	$p = 0.049$	-	-
Коефициент	-2.395	0.339	$p < 0.0001$	-	-
Уравнение	$ФИ = e^{4.3-2.4 \times СрссМКП}$				
	$e = 2.71828$ (основа на натуралния логаритъм)				

В режим на ПТДЕ коефициентите на корелация в общата група пациенти са ниски, независимо от използвания статистически метод. По тази причина количествения анализ не носи допълнителни ползи.

Смисълът от използването на общ математичен модел е при пациенти с дебют на кардиомиопатия, когато не е ясен типът (неисхемична, исхемична). Във всички останали случаи на ясна генеза, за предпочитане е диференцираният подход, описан в подгруповия анализ.

5.2.4. Подгрупов анализ

Анализът на данните в подгрупите пациенти с ДКМП и ИКМП, изследвани в режим на цвМ-модТДЕ показва следните резултати.

При корелационния анализ бяха изчислени много високи коефициенти между двете изследвани вариабилни и по трите статистически метода. Тези коефициенти са статистически незначимо по-ниски в подгрупата с ИКМП (табл. 25).

Табл. 25. ДКМП (цвМ-модТДЕ)				ИКМП (цвМ-модТДЕ)		
Тип на корелация	Pearson	Стандартна грешка	Значимост	Pearson	Стандартна грешка	Значимост
Линейна	$r=0.991$	2.34	$P<0.0001$	$r=0.981$	3.83	$p<0.0001$
Логаритмична	$r=0.878$	3.28	$P<0.0001$	$r=0.790$	4.26	$p<0.0001$
S-регресия	$r=0.859$	0.11	$P<0.0001$	$r=0.793$	0.124	$p<0.0001$

При количествения анализ се получиха следните резултати. Линейно-регресионният анализ при пациентите с ДКМП дефинира уравнение без включена константа, тъй като изчислената клони към нула ($FI=9.7 \times CrscsMKP$). Уравненията, получени по другите статистически методи, са неприложими за клиничната практика поради сложен математичен модел и имат само теоритично значение.

В подгрупата с ИКМП се запазва тенденцията за сложен математичен модел при S-регресионния анализ. В дефинираното уравнение при линейно-регресионния модел липсва статистическа значимост на изчислената константа ($p=0.39$). Този факт е от особена важност защото внася разлика в средните стойности на изчислената ФИ на математичния модел сравнен с реферативния (на Симпсън) с повече от 5%. Това е основната причината обяснително уравнение в подгрупата с ИКМП да не бъде препоръчано за клинична употреба.

Анализът на данните в подгрупите, изследвани с ПТДЕ показва следните резултати.

Извършеният корелационен анализ показва големи разлики в подгруповите коефициенти на корелация (табл. 26). В подгрупата с неischemична ДКМП изчислените коефициенти са в границите на силна корелация за разлика от подгрупата с ИКМП, където са ниски и без статистически сигнификантност. Прави впечатление и за двата режима, че най-високият изчислен корелационен коефициент е при логистичната S-регресия.

Табл. 26. ДКМП (ПТДЕ)				ИКМП (ПТДЕ)		
Тип на корелация	Pearson	Стандартна грешка	Значимост	Pearson	Стандартна грешка	Значимост
Линейна	$r=0.669$	5.11	$p=0.001$	$r=0.171$	6.84	$p=0.482$
Логаритмична	$r=0.670$	5.09	$p=0.001$	$r=0.270$	6.68	$p=0.250$
S-регресия	$r=0.678$	0.16	$p=0.001$	$r=0.318$	0.19	$p=0.172$

При количествения анализ в подгрупата с неischemична ДКМП се дефинира следното уравнение ($FI=10+4 \times CrscsMKP$). В подгрупата с ИКМП количествен анализ не беше извършен поради ниската степен на корелация между изследваните променливи и липсата на сигнификантност.

В обобщение на анализа на резултатите получени за режим на изследване с ПТДЕ може да се каже, че ниската степен на корелация между ФИ и СрсссМКП в общата група пациенти с редуцирана ФИ се дължи основно на влиянието на подгрупата пациенти с ИКМП.

5.2.5. Качествен анализ

Целта на качествения анализ при пациентите с редуцирана ФИ беше да се определи статистически значима стойност на СрсссМКП от която да бъде дефинирана ФИ по отношение на предварително определен лимит дефиниран от анализа на серия ROC криви за постигнато най-високо ниво на статистическа сигнификантност.

В режим на изследване с цвМ-мод ТДЕ за лимит на ФИ на ЛК беше приета стойност от 25%, при която се получиха статистически значими резултати. При това условие при изчислена СрсссМКП ≥ 2.64 см/сек. може да бъде предсказана ФИ $\geq 25\%$ ($p=0.008$).

В режим на изследване с ПТДЕ за лимит на ФИ на ЛК беше приета стойност от 30% по същите съображения изтъкнати в горния абзац. При това условие при изчислена СрсссМКП ≥ 5.0 см/сек. може да се предскаже ФИ $\geq 30\%$ ($p=0.012$).

5.2.6. Валидизиране на метода при пациенти с редуцирана ФИ на ЛК

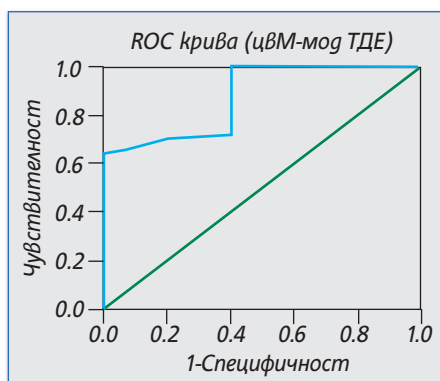
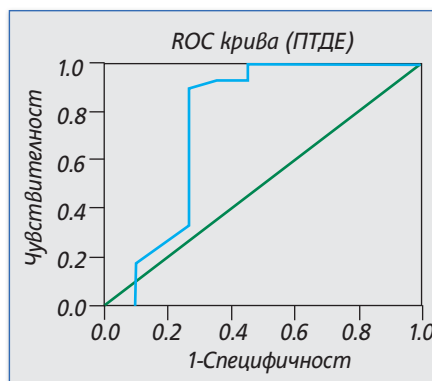
5.2.6.1. Чувствителност и специфичност (ROC криви)

Чувствителност и специфичност за режим на изследване с цвМ-модТДЕ проучих, като

създадох и анализирах ROC крива за пациентите с ФИ $\geq 25\%$, която включва 35 от общо 40 пациента (5 пациента имаха ФИ от 18 до 25%). Тази крива показва най-висока статистическа достоверност от серия изследвани ROC криви и беше избрана за качествен анализ както и за анализ на чувствителност и специфичност (фиг. 44). Анализът показва че, с чувствителност от 97% при изчислена СрссМКП ≥ 2.64 см/сек може да се предскаже, че ФИ на ЛК ще бъде $\geq 25\%$. Със специфичност от 60% при същата СрссМКП може да се твърди, че ФИ няма да бъде по-ниска от 25%. Подробните характеристики на ROC кривата са показани на таблица 27.

Табл. 27.**Характеристики на ROC кривата за изследванията извършени с цВМ-могТДЕ**

Площ (AUC)	Стандартна грешка (SE)		Асимптотична сигнификантност (p)	95% Доверителен интервал (CI)	
				Долна граница	Горна граница
0.871	0.079		0.008	0.716	1.026
Пациенти	40	ФИ	СрссМКП	Чувствителност	Специфичност
Позитивни	35	$\geq 25\%$	≥ 2.64 см/сек.	97%	60%
Негативни	5				

**Фиг. 44.** ROC крива за пациенти с редуцирана ФИ изследвани с цВМ-могТДЕ**Фиг. 45.** ROC крива за пациенти с редуцирана ФИ изследвани с ПТДЕ

Чувствителност и специфичност за режим на изследване с ПТДЕ проучих като създадох и анализирах ROC крива за пациентите с ФИ $\geq 30\%$, която включва 29 от общо 40 пациента (11 пациента имаха ФИ между 18 и 30%). Тази крива показва най-висока статистическа достоверност от серия изследвани ROC криви и беше избрана за качествен анализ както и за анализ на чувствителност и специфичност (фиг. 45). Анализът показва, че с чувствителност от 90% при изчислена СрссМКП ≥ 5.0 см/сек. може да се предскаже, че ФИ на ЛК ще бъде $\geq 30\%$. Със специфичност от 73% може да се твърди, че при същата СрссМКП, ФИ няма да бъде по-ниска от 30%. Подробни характеристики на ROC кривата са показани на таблица 28.

Табл. 28.**Характеристики на ROC кривата за изследванията извършени с ПТДЕ**

Площ (AUC)	Стандартна грешка (SE)		Асимптотична сигнификантност (p)	95% Доверителен интервал (CI)	
				Долна граница	Горна граница
0.760	0.113		0.012	0.539	0.981
Пациенти	40	ФИ	СрссМКП	Чувствителност	Специфичност
Позитивни	35	$\geq 30\%$	≥ 5.0 см/сек.	90%	73%
Негативни	5				

5.2.7. Възпроизводимост на получените резултати

Средните стойности на всички изследвани параметри, резултатите от Bland-Altman анализа, както и коефициентите за вариабилност (CV) за един и двама изследователи, са представени на таблица 29.

II гр. n=10	Един изследовател (Intra-observer)			Двама изследователи (Inter-observer)		
	Ср.стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%	Ср.стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%, ±SD
цвМ-модТДЕ						
Ст лат. (см/сек)	3.80±1.14	0.0 (-2.0 ÷ 2.0)	4.0	3.95±1.10	0.3 (0.0 ÷ 0.5)	4.5 ± 0.5
Ст септ. (см/сек)	3.16±1.15	0.2 (-1.0 ÷ 1.0)	4.8	3.26±1.20	0.3 (0.1 ÷ 0.4)	6.0 ± 1.0
Ст ант. (см/сек)	3.28±0.80	-4.2 (-11.0 ÷ -2.5)	6.2	3.38±0.64	2.8 (-1.4 ÷ 3.6)	7.0 ± 2.5
Ст инф. (см/сек)	3.51±1.04	2.3 (-1.2 ÷ 2.5)	5.4	3.45±1.14	1.4 (-1.1 ÷ 2.8)	6.5 ± 1.0
Ст антсепт. (см/сек)	3.41±0.82	-1.1 (-1.3 ÷ 1.5)	9.6	3.30±0.43	1.2 (0.2 ÷ 2.3)	10.0 ± 3.0
Ст пост. (см/сек)	3.67±0.97	0.5 (-1.5 ÷ 1.5)	8.8	3.75±0.58	0.95 (-0.2 ÷ 0.6)	9.0 ± 2.5
СрссМКП (см/сек)	3.40±0.71	-2.5 (-0.4 ÷ -4.6)	6.4	3.50±0.24	-2.49 (-0.4 ÷ 1.6)	7.0 ± 0.5
ПТДЕ						
Ст лат. (см/сек)	4.30±1.59	0.1 (-1.0 ÷ 2.0)	10.0	4.30±1.59	0.5 (-1.5 ÷ 1.5)	10.5 ± 1.5
Ст септ. (см/сек)	4.00±1.45	1.1 (-1.5 ÷ 1.5)	10.4	4.00±1.45	0.3 (-0.2 ÷ 1.4)	11.0 ± 1.0
Ст ант. (см/сек)	4.20±1.63	-2.2 (-3.0 ÷ 3.0)	11.8	4.20±1.63	-1.8 (-2.4 ÷ 0.6)	13.0 ± 2.5
Ст инф. (см/сек)	4.30±1.37	2.1 (-1.2 ÷ 5.5)	12.0	4.30±1.37	1.4 (0.0 ÷ 2.1)	12.0 ± 1.5
Ст антсепт. (см/сек)	4.10±1.32	-2.1 (1.3 ÷ 5.5)	13.0	4.10±1.32	-1.1 (-2.2 ÷ -0.3)	15.0 ± 2.0
Ст пост. (см/сек)	4.30±1.53	1.8 (-1.95÷1.95)	12.5	4.30±1.53	2.2 (0.1 ÷ 2.5)	14.0± 3.0
СрссМКП (см/сек)	4.20±1.12	3.1 (-4.5 ÷ 1.5)	11.6	4.2±1.12	2.0 (-0.1 ÷ 2.1)	12.6± 0.5

В режим на цвМ-модТДЕ анализът на данните показва най-добра възпроизводимост, както на индивидуалните така и на резултатите от двама изследователи за систолната скорост от латералната част на МКП (4.0%–4.5%±0.5), следвана от тази на септалната част (4.8%–6.0%±1.0), на долната част (5.4%–6.5%±1.0) и на предната част на МКП (6.2%–7.0%±2.5). По-ниска е както индивидуалната така и груповата възпроизводимост на резултатите при изследване, проведено по дългата ос на ЛК в трикухинен срез, където коефициентите на вариабилност за антеросепталната част на МКП са 9.6%–10.0%±3.0, а за задната част на МКП са съответно 8.8%–9.0%±2.5.

В режим на ПТДЕ най-добра възпроизводимост, както индивидуална, така и груповая, показва също систолната скорост от латералната част на МКП (10.0%–10.5%±1.5), следвана от тази на септалната част на МКП (10.4%–11.0%±1.0) на долната част на МКП (12.0%–12.0%±1.5) и на предната част на МКП (11.8%–13.0%±2.5). По-ниска индивидуална и груповая възпроизводимост показаха резултатите при изследване проведено по дългата ос на ЛК в трикухинен срез с коефициенти на вариабилност (CV) за антеросепталната част на МКП 13.0%–15.0%±2.0, а за задната част на МКП – съответно 12.5%–14.0%±3.0.

Като обобщение на резултатите от анализа за възпроизводимост на данните при пациенти с редуцирана ФИ може да се каже следното:

- ЦвМ-модТДЕ показва по-висока степен на възпроизводимост както за индивидуалните, така и за резултатите от двама изследователи в сравнение с ПТДЕ.
- В режим на изследване с цвМ-модТДЕ СрссМКП показва 39.6% по-добра възпроизводимост на индивидуалните резултати и 44.4% по-добра възпроизводимост на резултатите от двама изследователи в сравнение с режим на изследване с ПТДЕ.
- Максималната индивидуална вариабилност на резултатите на цвМ-модТДЕ се разпростира в границите между 4÷9.6%, а вариабилността на резултатите между двама изследователи (груповата вариабилност) от 4.5÷10.0%±3.0.

- Максималната индивидуална вариабилност на резултатите в режим на ПТДЕ е в границите между 10÷13.0%, а груповата вариабилност – от 10.5÷15.0%±2.0.
- И за двата ТДЕ режима по-ниската възпроизводимост по дългата ос на ЛК в трикухи-нен срез би могло да се обясни с по трудното техническо изпълнение на позицията.

5.2.8. Обсъждане на получените резултати и клинично приложение

Като обобщение на резултатите в изследваната група от пациенти могат да се направят следните два извода.

- Използването на ПТДЕ не дава допълнителни предимства пред изследването в режим на цвМ-модТДЕ, въпреки теоритичното предимство за незабавен анализ на данните поради отлична темпорална резолюция. Този извод е валиден особено за пациентите с ИКМП, при които основният патофизиологичен белег - исхемията - се генерира в субендокардните слоеве на миокарда и не може да бъде оптимално изследвана поради ниска пространствена резолюция на метода.
- Подгруповият анализ показва ясна разликата между пациентите с ДКМП и ИКМП. Разликите в корелационните коефициенти, константи и дефинирани уравнения в подгрупите, могат да бъдат обяснени с принципно различната систолична лонгитудинална контракция на МКП при неисхемичната ДКМП и ИКМП.

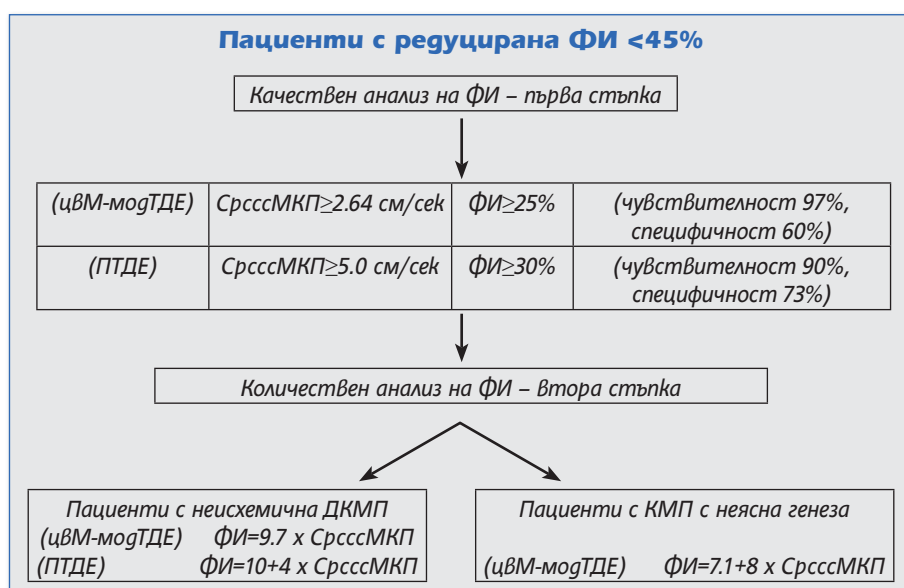
В подгрупата на пациенти с неисхемична ДКМП, водещ ехокардиографски белег е дифузната хипокинезия на ЛК, която рефлектира в ниски, но сравнително еднакви (симетрични) систолни скорости на скъсяване на МКП в стандартните позиции на измерване. Фактът, че хипокинезията на ЛК е дифузна т.е. засяга “симетрично” включително и МКП е в основата на силната корелация между ФИ и СрссМКП при пациентите с неисхемична ДКМП. В тези случаи няма принципни разлики по двата ТДЕ режима на изследване освен известни нюанси. По-точно с по висока степен на сигнификантност отразява връзката между двете вариабилни цвМ-модТДЕ и в малко по-слаба степен ПТДЕ. Количествен анализ може да се извърши и по двата режима.

В подгрупата на пациенти с ИКМП водещи ехокардиографски белези са сегментните нарушения на ЛК кинетика. Те рефлектират в нееднакви (несиметрични) систолни скорости на скъсяване на МКП в стандартните позиции на измерване. Особен проблем представляват формираните ЛК аневризми със големи зони на акинезия, които формират типична скоростна хетерогенност на МКП. Сегментните нарушения в ЛК кинетиката са причина за големите разлики в измерените систолни скорости от различните позиции на МКП. Тези разлики са основна причина за ниската степен на корелация между ФИ и СрссМКП при пациентите с ИКМП. В резултат на това количествен анализ не е практически издържан, защото грешката, която се получава при изчислението на ФИ, е клинично неприемлива. Тези изводи са валидни и за двата ТДЕ режима на изследване.

По-скоро клинично наблюдение отколкото научно доказан факт е, че пациентите с неисхемична ДКМП по-често имат добра ендокардна проекция на сърцето и изчисляването на ФИ по модифицирания метод на Симпън обикновено не създава проблеми за разлика от пациентите с ИКМП. По пътя на тази логика би следвало по-големи клинични ползи да имат обяснителните уравненията в подгрупата с ИКМП, където статистическият анализ не успя да валидизира клинично приложими математични модели. Алтернативата за пациентите с ИКМП е качествен анализ на ФИ чрез СрссМКП.

В обобщение на всичко казано до тук може да се направят следните изводи. При пациентите с редуцирана глобална систолна функция на ЛК, в случаите, когато ФИ не може сигурно да бъде определена по метода на Симпсън като алтернативен метод, може да бъде използван оценка на СрссМКП чрез цВМ-модТДЕ или ПТДЕ. СрссМКП има силна корелация с ФИ на ЛК с много висока статистическа достоверност при пациентите с неischemична ДКМП и ниска степен на корелация при пациентите с ИКМП и по двата ТДЕ режима.

Алгоритъмът на изследване, които е препоръчителен, е да се започне с качествен анализ на ФИ като първа стъпка при всички пациенти. Като втора стъпка при пациентите с неischemична ДКМП е препоръчително да се премине направо към използване на математичния модел, адаптиран към този вид патология. При пациентите с ИКМП не се извършва количествен анализ на ФИ чрез уравнение. При пациенти с новооткрита КМП, при които е трудно първоначално да се вземе решение за типа, но е малко вероятно да се касае за ischemичен тип, да се използва общо валидното уравнение за режим на цВМ-модТДЕ (фиг. 46).



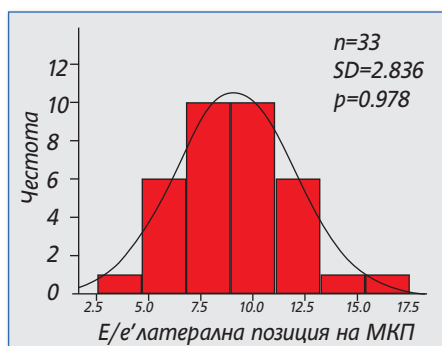
Фиг. 46. Алгоритъм за ТДЕ изследване на пациенти с редуцирана ФИ

5.3. Резултати от оценка на ЛКНП с ТДЕ при пациенти с редуцирана ФИ на ЛК

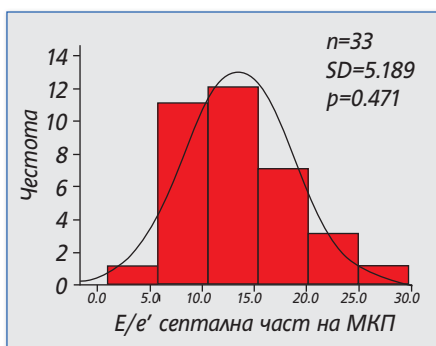
5.3.1. Разпределение на количествените променливи

Анализирах цялата група от пациенти ($n=64$). Разпределението на изследваните количествени променливи беше извършено по метода Колмогоров-Смирнов. То е правилно и следва Гаусова крива с необходимата статистическа значимост. (фиг. 47, 48, 49, 50, 51, 52, табл. 30 и 31)

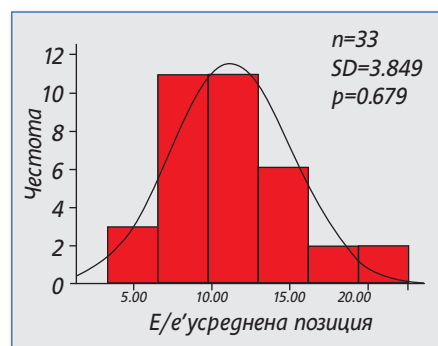
Пациенти в синусов ритъм с редуцирана ФИ на ЛК **без ПЛББ**



Фиг. 47.



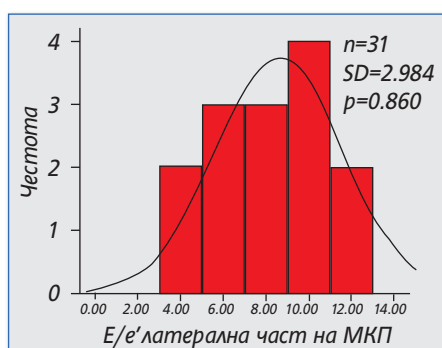
Фиг. 48.



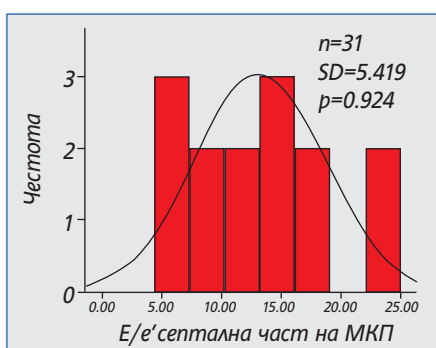
Фиг. 49.

Табл. 30. Kolmogorov-Smirnov	E/e' (латерална)	E/e' (септална)	E/e' (усреднена)	ср.ПКН
Пациенти без ПЛББ в ЕКГ	$n=33$	$n=33$	$n=33$	$n=33$
Средна стойност	9.1	13.4	11.2	17.9
Стандартно отклонение	2.836	5.189	3.849	5.818
Асимпт. сигнификантност	0.978	0.471	0.679	0.271

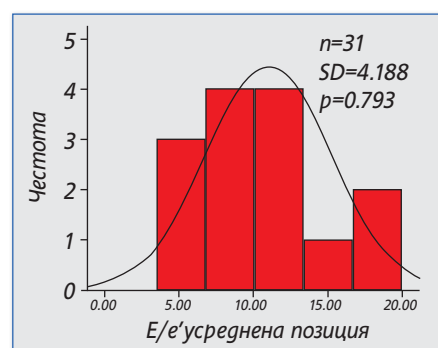
Пациенти в синусов ритъм с редуцирана ФИ на ЛК **с ПЛББ**



Фиг. 50.



Фиг. 51.



Фиг. 52.

Табл. 31. Kolmogorov-Smirnov	E/e' (латерална)	E/e' (септална)	E/e' (усреднена)	ср.ПКН
Пациенти с ПЛББ в ЕКГ	$n=31$	$n=31$	$n=31$	$n=31$
Средна стойност	8.4	13.2	11.0	17.9
Стандартно отклонение	2.984	5.419	4.188	5.818
Асимпт. сигнификантност	0.860	0.924	0.793	0.271

Обобщеният анализ на данните показва, че при пациентите без ПЛББ разликата в средните стойности на отношението E/e' е в полза на септалната позиция на МКП с 32%. При пациентите с ПЛББ разликата в средните стойности на отношението е също така в полза на септалната позиция с 36%. Като етапно заключение при пациентите с ПЛББ съществува 4% разлика в средните стойности на отношението E/e' в полза на септалната позиция в сравнение с пациентите без ПЛББ. Тази разлика може да се обясни с намаленото влияние на латералната позиция във връзка със съществуващата ЛК електрическа и вероятна механична дисинхрония. Акцент в статистическия анализ се постави при обратката на данните в т.нар. "сива зона" на отношението E/e' между 8 и 15. От представените графики е видно, че приблизително половината от изследваните пациентите попадат в тази зона. Доказателство в полза на казаното са представените средни стойности на отношението E/e' в таблици 30 и 31.

5.3.2. Корелационен анализ

За да оценим силата на корелация между ЛКНП оценено чрез отношението E/e' и инвазивно измереното по време на ДСК средно ПКН, използвах корелационен коефициент на Пийрсън. Създадох два основни модела за анализ: за пациентите с ПЛББ и за пациентите без ПЛББ. За всеки от тези модели създадох по три варианта, зависими от използваната при анализа на e' -вълна част от МКП – септална, латерална или средно аритметична стойност от резултата на двете позиции.

На табл. 32 представям резултатите от корелационния анализ.

Табл. 32. Пациенти без ПЛББ				Пациенти с ПЛББ		
	Pearson корелация	Стандартна грешка	Значимост	Pearson корелация	Стандартна грешка	Значимост
Латерална e'	$r=0.641$	4.4	$p=0.003$	$r=0.451$	4.4	$p=0.191$
Септална e'	$r=0.607$	4.4	$p=0.006$	$r=0.413$	4.4	$p=0.236$
Усреднена e'	$r=0.641$	5.4	$p=0.030$	$r=0.453$	3.7	$p=0.188$

Данните от анализа дават основание за следните заключения.

- Налице е силна корелация между двете изследвани вариабилни и по трите използвани начина за определяне на ЛКНП при пациентите без ПЛББ.
- При пациентите с ПЛББ силата на корелация между двете вариабилни може да бъде определена като умерена. Липсва статистическа сигнификантност на изследваното отношение. Този извод важи за всички използвани позиции на МКП при определянето на e' -вълната.

5.3.3. Количествен анализ

Количественото определяне на ЛКНП беше извършено чрез линейно-регресионен анализ на връзката между E/e' и инвазивно определеното средно ПКН в двете основни подгрупи от пациенти. Резултатите от анализа на пациентите без ПЛББ са представени на таблица 33.

Табл. 33.					
Пациенти без ПЛББ					
Латерална e'	Значения	Стандартна грешка	Сигнификантност	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Константа	1.5	4.404	$p=0.03$	-4.748	14.834
Коефициент	1.525	0.424	$p=0.003$	0.592	2.458
Уравнение	$ср.ПКН (ЛКНП) = 1.5 + (1.5 \times E/e')$				
Септална e'					
Константа	9.1	3.422	$p=0.016$	1.890	16.331
Коефициент	0.75	0.238	$p=0.006$	0.248	1.252
Уравнение	$ср.ПКН (ЛКНП) = 9.1 + (0.75 \times E/e')$				
Усреднена e'					
Константа	6.7	3.789	$p=0.04$	1.217	14.773
Коефициент	1.0	0.313	$p=0.03$	0.417	1.738
Уравнение	$ср.ПКН (ЛКНП) = 6.7 + E/e'$				

Дефинираните три математични модела показват достатъчна асимптотична сигнификантност на константи и коефициенти и могат да бъдат използвани в клиничната практика. Независимо от този принципен извод са налице някои особености от клинично значение.

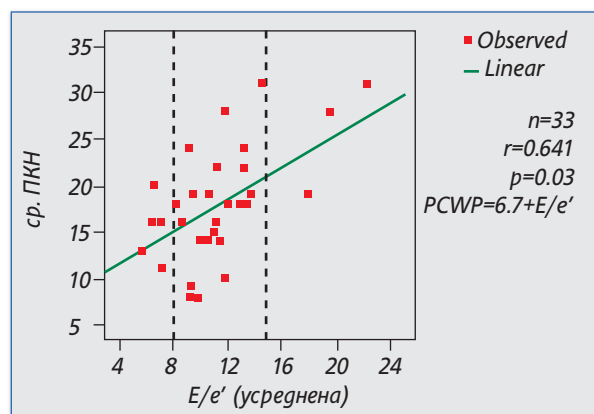
Проблем на латералната позиция се явява по-сложното (като математичен модел) линейно уравнение в сравнение с това на усреднената позиция. Друг проблем на тази позиция могат да се окажат промените в сегментната кинетика на латералната стена на ЛК (при ИБС), които неминуемо ще рефлектират в кинетиката на МКП и ще доведат до сериозни грешки в прилагането на обяснителните уравнения.

Септалната позиция (наричана от някои автори медиална) не превъзхожда латералната според резултатите от статистическия анализ. Математичният модел е по-сложен. Като самостоятелна позиция може да се окаже проблем поради предадените влияния от страна на ДК особено при съпътстваща пулмонална хипертония.

Недостатъците на септалната и латерална позиции до известна степен могат да бъдат атенюирани чрез усредняване на позицията. Данните от статистическия анализ показват, че константите и коефициентите, които са калкулирани за нуждите на обяснителното уравнение при усреднена позиция имат по-малка стандартна грешка в сравнение с тези на уравнението при латерална позиция. Другата и може би по-важна особеност е, че дефинираният математичен израз е лесно запомнящ се и без включен коефициент, тъй като изчисленият е равен на единица.

В заключение, при определяне на ЛКНП чрез отношението E/e' за оценка на e' вълната би следвало да се използва средно аритметична стойност от септалната и латералната части на МКП т.нар. $e'_{(усреднена)}$.

На фигура 53 е представено разпределението на корелационните точки около линейен модел на връзка между средното ПКН и $E/e'_{(усреднена)}$, като основната част е групирана в т.нар. "сива зона". Тези данни са в пълно съответствие със заложената хипотеза на това проучване за очакваните клинични ползи при пациентите с E/e' отношението между 8 и 15.



Фиг. 53. Линейна корелация на ср.ПКН и E/e' (усреднена) при пациенти без ПЛББ. Основната част от изследваните пациенти са в т.нар. „сива зона“ на отношението E/e' (усреднена) между 8 и 15.

На табл. 34 представям резултатите от анализа на данните получени за пациентите с ПЛББ.

Табл. 34.					
Пациенти с ПЛББ					
Латерална e'	Значения	Стандартна грешка	Сигнификантност	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Константа	11.8	3.46	$p=0.012$	3.352	20.183
Коефициент	0.6	0.42	$p=0.191$	-0.369	1.569
Уравнение	ср.ПКН (ЛКНП) = $11.8 + (0.6 \times E/e')$				
Септална e'					
Константа	12.1	3.726	$p=0.011$	3.590	20.776
Коефициент	0.3	0.268	$p=0.236$	-0.275	0.963
Уравнение	ср.ПКН (ЛКНП) = $12.1 + (0.3 \times E/e')$				
Усреднена e'					
Константа	11.4	3.852	$p=0.018$	2.539	20.306
Коефициент	0.5	0.344	$p=0.188$	0.298	1.287
Уравнение	ср.ПКН (ЛКНП) = $11.4 + (0.5 \times E/e')$				

Пациентите в синусов ритъм с $ФИ < 45\%$ с ПЛББ показват умерена степен на корелация според коефициента на Пиърсън. Липсва обаче статистическа значимост, както за корелационния коефициент, така и за компонентите на дефинираното уравнение. Заключение, което се налага, е, че в тази подгрупа обяснително уравнение не може да бъде дефинирано.

5.3.4. Качествен анализ

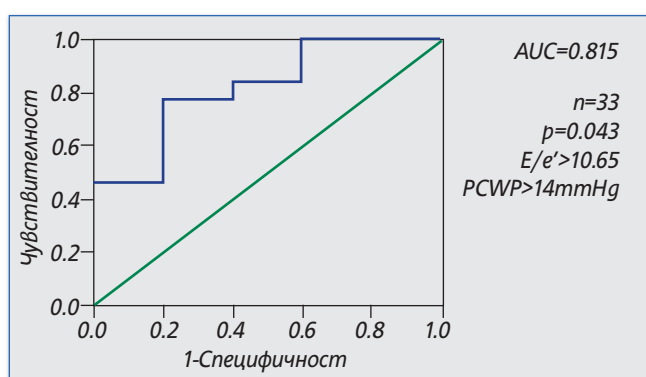
Качествен анализ се извърши само при пациентите без ПЛББ, при които e' беше определена като средно аритметична стойност от септалната и латералната част на МКП. Целта беше да се дефинира статистически значима стойност на отношението E/e' , от която да може качествено да се определя средното ПКН (ЛКНП) по отношение на предварително зададена граница, дефинирана от анализа на серия ROC криви за постигнато най-високо ниво на статистическа сигнификантност.

За пределна стойност на средно ПКН (ЛКНП) беше приета граница от 14 mmHg, при която се получиха статистически значими резултати ($p=0.043$), като по този начин методиката беше валидирана. При това условие E/e' (усреднена) ≥ 10.65 може да предскаже средно ПКН (ЛКНП) ≥ 14 mmHg.

5.3.5. Валидизиране на метода

5.3.5.1. Чувствителност и специфичност (ROC криви)

Чувствителност и специфичност на ТТЕ да предсказва средното ПКН (ЛКНП) чрез отношението E/e' при пациенти с редуцирана ФИ на ЛК, в синусов ритъм без ПЛББ, проучих като създадох ROC крива, която включва 33 пациента от общо 64 изследвани. Зададох пределна стойност за ПКН от 14 mmHg, при която ROC кривата показва статистическа достоверност от $p=0.043$ при площ под кривата от 0.815. Анализът показва следното: С чувствителност от 77% може да се предскаже, че при отношение $E/e' \geq 10.65$, изчислено при e' като средно аритметична стойност, получена от септалната и от латералната част на МКП, очакваното средно ПКН (ЛКНП) ще бъде ≥ 14 mmHg. Със специфичност от 80% може да се предскаже, че при същото отношение E/e' средното ПКН (ЛКНП) няма да бъде по-ниско от 14 mmHg (табл. 35, фиг. 54).



Фиг. 54. ROC крива за пациентите в синусов ритъм с редуцирана ФИ без ПЛББ при E/e' (усреднена)

Табл. 35.

Характеристики на ROC кривата за пациентите без ПЛББ

Площ под кривата	Пациенти – 64	Позитивни – 33	Негативни – 31	
0.815	Стандартна грешка	Асимптотична сигнификантност	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
МКП позиция	0.111	0.043	0.597	1.034
e' – усреднена	E/e'	ПКН	Чувствителност	Специфичност
	≥ 10.65	≥ 14 mmHg	77%	80%

На табл. 36 представям основните характеристики на ROC кривите, които построих за пациентите без ПЛББ, при които използвах септалната или латералната част на МКП при анализа на e' -вълната.

Табл. 36.

Характеристики на ROC кривите за пациенти без ПЛББ

	Площ под кривата	Стандартна грешка	Асимптотична сигнификантност	95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
e' – лат.	0.785	0.115	0.068	0.559	1.010
e' – септ.	0.777	0.121	0.076	0.539	1.014

Правят впечатление две неща: *първо*, загубата на сигнификантност на кривите без значение от използваната позиция на МКП и, *второ*, наличната тенденция за влошаване на показателите на кривата за пациентите, при които e' е получена от септалната част на МКП.

На табл. 37 представям основните характеристики на ROC кривите, които построих за пациентите с ПЛББ, определени чрез трите варианта за анализ на e' -вълната.

Табл. 37.
Характеристики на ROC кривите за пациенти с ПЛББ

	Площ под кривата	Стандартна грешка	Асимптотична сигнификантност	95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
e' – усредн.	0.667	0.192	0.361	0.289	1.044
e' – лат.	0.600	0.155	0.752	0.296	0.904
e' – септ.	0.600	0.155	0.752	0.296	0.904

Три неща правят впечатление: *първо*, създадените криви нямат сигнификантност за нито един от използваните варианти за анализ на e' -вълната, *второ*, има пълно съвпадение на показателите на кривите за септалната и латералната част на МКП и, *трето*, ROC кривата, получена за усреднената позиция, има най-добри параметри.

Като обобщение може да се каже, че анализът на серията от ROC криви дава основание за валидиране на метода единствено при пациентите в синусов ритъм с редуцирана ФИ без ПЛББ, при които e' -вълната е определена като средно аритметична стойност от септалната и латералната e' стойности. Методът на определяне на ЛКНП чрез отношението E/e' (e' -като усреднена стойност) може да бъде препоръчан за клинична употреба.

В останалите изследвани групи методът не може да бъде валидиран поради липса на статистическа сигнификантност на конструираният ROC криви. По тази причина нито количествен анализ чрез обяснително уравнение, нито качествен анализ чрез пределна стойност могат да бъдат препоръчани при тези групи от пациенти.

5.3.6. Възпроизводимост на резултатите

Средните стойности на всички изследвани параметри, резултатите от Bland-Altman анализа, както и коефициентите за вариабилност (CV) за един и двама изследователи са представени на талица 38.

Табл. 38.

III гр. n=10	Един изследовател (Intra-observer)			Двама изследователи (Inter-observer)		
	Ср. стойност \pm SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%	Ср. стойност \pm SD	Bland-Altman	CV%, \pm SD
E (м/сек)	0.75 \pm 0.23	0.02 (-0.01 \div 0.05)	2.5	0.73 \pm 0.23	0.02 (0.01 \div 0.04)	3 \pm 0.5
e' лат. (м/сек)	0.082 \pm 0.003	0.0 (-2.0 \div 2.0)	10	0.070 \pm 0.002	0.3 (0.0 \div 0.5)	9.8 \pm 4.5
e' септ. (м/сек)	0.055 \pm 0.0025	0.2 (-1.0 \div 1.0)	8.4	0.064 \pm 0.003	0.3 (0.2 \div 0.4)	9.2 \pm 3.7
E/e' лат.	9.12 \pm 0.75	-4.2 (-11.0 \div 2.5)	9.8	10.42 \pm 0.75	3.8 (-1.4 \div 5.6)	12 \pm 2.5
E/e' септ.	13.40 \pm 0.50	2.1 (-1.2 \div 5.5)	11.4	11.40 \pm 0.85	2.4 (0.1 \div 4.8)	12 \pm 4.7
E/e' усредн.	11.20 \pm 0.25	-2.1 (1.3 \div 5.5)	8.2	10.89 \pm 0.25	1.2 (0.2 \div 2.3)	9 \pm 3.7

Анализът на данните показва най-добра възпроизводимост както на индивидуалните така и на резултатите от двама независими изследователи за Доплер данните на трансмитралния кръвоток ($2.5\% - 3\% \pm 0.5$). По-ниска е както индивидуалната така и груповата възпроизводимост на резултатите от ПТДЕ и при изследване на E/e' отношението. ПТДЕ скоростните данни от септалната част на МКП показват по-добра възпроизводимост в сравнение с данните от латералната част на МКП ($8.4\% \div 9.2\% \pm 3.7$ съответно $10\% \div 9.8\% \pm 4.5$). Най-вероятната причина за този резултат е благоприятната анатомична ориентация на септалната част на МКП, която се намира успоредно на Доплеровия курсор и респективно ъгъла, който сключва с Доплеровия лъч е приблизително 0° , така че очакваната грешка на метода би следвала да е неизмеримо малка. Освен това сърдечният връх е относително стационарен и септалната част на МКП се влияе слабо от трансляционните движения на сърцето по време на сърдечния цикъл. Отношението E/e' показва най-висока възпроизводимост на резултатите, когато e' се изчислява като средно аритметична стойност от септалната и латералната част на МКП ($8.2\% \div 9\% \pm 3.7$). Най-вероятната причина за този резултат е, че така се атенюират недостатъците на двете позиции на МКП, когато се използват самостоятелно за изследване на отношението E/e' .

5.3.7. Обсъждане на получените резултати и клинично приложение

На пръв поглед дизайнът на това проучване повтаря протокола и резултатите на много подобни проучвания. Важна разликата е специфичният фокус на интерес върху група от пациенти, при които настоящите ръководни линии (guidelines) препоръчват серия от ехокардиографски изследвания, някои от които са сложни за изпълнение, а понякога са и с конфликтна интерпретация. По тази причина вярвам, че получените данните биха били клинично приложими, особено за споменатата група от пациенти, при които отношението E/e' попада в т.нар. "сива зона".

В това проучване извърших сравнителен анализ на два различни метода за оценка на ЛК преднатоварване. *Първият*, ДСК като референтен метод и същевременно "златен стандарт" в оценка на ПКН. *Вторият* метод беше ТТЕ за оценка на ЛКНП чрез отношението E/e' - главна цел на това изследване.

Установих силна корелация между вариабилните изследвани по двата метода при пациентите в синусов ритъм с редуцирана ФИ и без ПЛББ. Този извод има статистическа значимост, а от тук и възможности за клинично приложение единствено, когато в отношението E/e' вълната e' е изчислена като средно аритметична стойност от септалната и латерална позиции на МКП. Не се установиха клинични ползи от самостоятелното използване на септалната или латералната част на МКП при определяне на отношението.

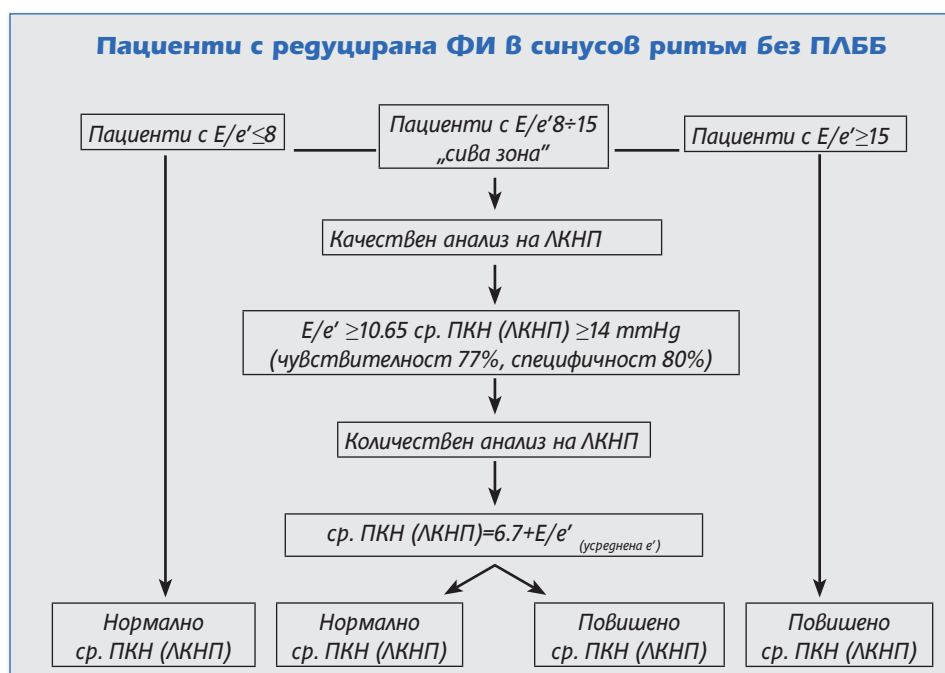
Според резултатите от анализа на серия ROC криви, методът може да бъде валидизиран единствено при пациентите без ПЛББ, където e' -вълната е получавана като средно аритметична стойност на септалната и латералната e' стойности. При пределна стойност на отношението $E/e' \geq 10.65$ очакваното средно ПКН (ЛКНП) ≥ 14 mmHg с позитивна предсказваща стойност от 77% и негативна предсказваща стойност от 80%.

Използването на математичен модел за оценка на ЛКНП чрез E/e' превръща неинвазивния подход в алтернатива на ДСК при пациенти, при които инвазивното изследване няма абсолютни индикации. Методът осигурява информация за реалната стойност на ЛКНП, което е еквивалент на средното ПКН за целия диапазон от възможни комбинации на отношението E/e' . Въпреки, че оценката на ЛКНП чрез уравнение е индиректна в сравнение с оценката на средното ПКН при ДСК, методът е несъвместим със съществуването на "сива зона" на отношението E/e' .

Квантификацията на ЛКНП в това проучване беше осъществена на основата на сравнителен анализ с инвазивно определеното средно ПКН по време на ДСК така, че знак на равенство между тези две величини може да бъде поставен. От тази гледна точка мога да препоръчам следния математичен модел за изчисляване на средното ПКН респективно ЛКНП: средно ПКН (ЛКНП) = $6.7 + E/e'$ (усреднена e').

В заключение може да се каже, че квантифицирането на ЛКНП чрез E/e' би било от голяма клинична полза особено за пациентите, при които отношението E/e' не е доказателствено т.е. намира се в т.нар. "сива зона" на неинтерпретируем резултат. За съжаление трябва да отбележа, че по-големи клинични ползи бяха очаквани за пациентите в по-високо рисковата група с ПЛББ, за която не беше валидизирана методиката.

В ехокардиографските лаборатории с опит в ТДЕ прилагането на метода осигурява едновременно висока ефикасност и същевременно безопасност при изследването на ЛКНП (средното ПКН). Независимо от това не трябва да се забравя, че определянето на хемодинамични данни по неинвазивен начин е индиректно и предполага "опростено допускане за сходство на два модела" за разлика от директното определяне на средното ПКН по време на ДСК. По тази причина направените изводи и заключения са сторго валидни за определена популация от пациенти и не могат да бъдат екстраполирани за всички пациенти. В този ред на мисли предлагам двустъпков алгоритъм за определяне на ЛКНП, лесен за клинична употреба, разбира се, с всички ограниченията, които коментирах (фиг. 55).



Фиг. 55. Алгоритъм за изчисляване на ЛКНП

6. Изводи и заключение

6.1. Общи изводи

В този научен труг се доказаха два основни извода:

- Определянето на средно аритметичната систолна скорост на скъсяване на МКП от шест стандартни позиции в режим на цвМ-модТДЕ и/или ПТДЕ е достатъчно точен и клинично надежден метод за оценка на глобалната систолна функция на ЛК, колкото е и оценката на ФИ чрез ТТЕ с модифицирания бипланарен метод на Симпсън;
- Количествената оценка на отношението E/e' чрез математичен модел е достатъчно точен и клинично надежден метод за оценка на ЛКНП, колкото е и оценката на средното ПКН по време на ДСК.

Очакваните клинични ползи са:

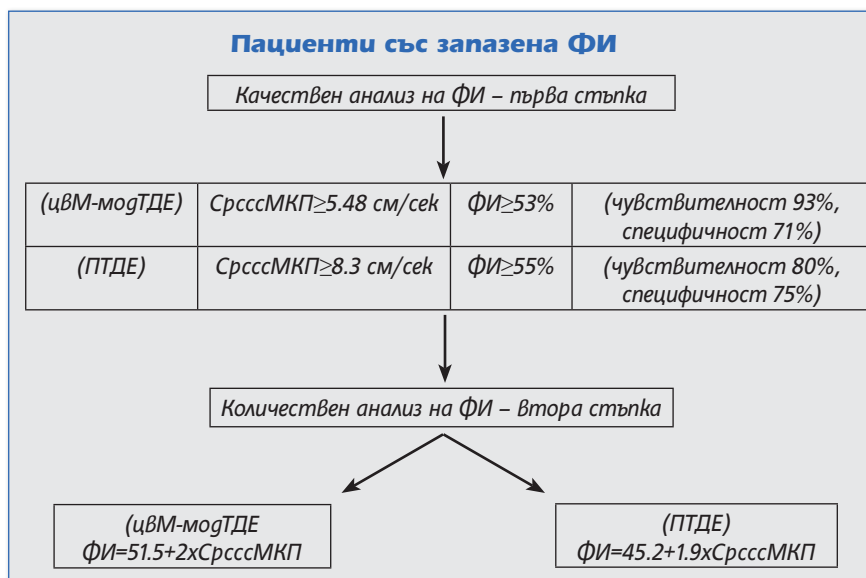
- ТДЕ би могла да бъде полезна клинична алтернатива на ТТЕ в случаите, когато ФИ не може да бъде сигурно определена чрез модифицирания бипланарен метод на Симпсън, поради не добро качество на ендокардната проекция на сърцето.
- Очакват се допълнителни ползи, свързани с възможността за откриване на ранни нарушения в контрактилитета на ЛК, когато ФИ, изчислена чрез двуразмерна ехокардиография, е все още запазена. Клиничният смисъл е, че рано откритите нарушения в лонгитудиналната систолна функция на ЛК би могло да бъдат важен (алармиращ) сигнал за терапевтична намеса преди да е реагирала ФИ на ЛК.
- Определянето на ЛКНП може да бъде полезна алтернатива на ДСК тогава, когато отношението E/e' е в “сива зона” при неинтерпретируем резултат. Чрез количествен анализ (уравнение, свързващо E/e' и средното ПКН) би могло точно да бъде определена абсолютната стойност на ЛКНП (респективно средното ПКН). Клиничният смисъл е да бъде заменен т.нар стъпковиден подход, препоръчан при пациенти с E/e' в “сивата зона”, включващ поредица от време отнемащи изследвания, някои от които могат да бъдат и с неинтерпретируеми резултати. Във всички случаи, когато ДСК не е абсолютно наложителна, алтернативата е точен количествен анализ на ЛКНП, а не индиректна оценка чрез E/e' (качествен анализ).

Четири са основните клинични приложения:

- Дефинира се препоръчителен алгоритъм за изчисляване на глобалната систолна функция на ЛК при пациенти със запазена ФИ.
- Дефинира се препоръчителен алгоритъм за изчисляване на глобалната систолна функция на ЛК при пациенти с редуцирана ФИ.
- Дефинира се препоръчителен алгоритъм за изчисляване на ЛКНП чрез E/e' (усреднена) при пациенти в синусов ритъм с редуцирана ФИ без ПЛББ.
- Дефинираха се средни стойности на СрсссМКП за различните възрастови групи, за мъже и жени при пациенти със запазена ФИ.

6.1.1. Изводи за пациентите със запазена ФИ

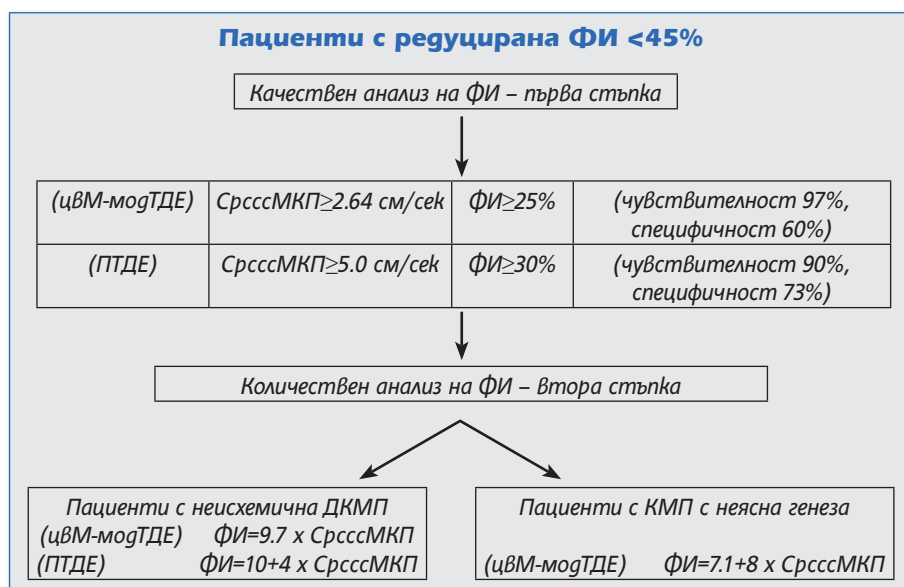
- При пациентите със запазена ФИ, се установи умерена корелация между СрссМКП и ФИ на ЛК с много висока статистическа значимост за двата ТДЕ режима на изследване.
- Установиха се полово и възраст свързани разлики в СрссМКП. Мъжете имат по-високи средни систолни скорости както и по-младите пациенти (20-40год.) в сравнение с по-възрастните (60-80г. и >80г.). Тези разлики не налагат корекции в дефинираните математични модели, но трябва да се имат предвид в ежедневната клинична работа.
- При анализа на подгрупите се установи, че възникването и еволюцията на АХ и ИБС са свързани с лекостепенно понижаване на лонгитудиналната систолна функция на ЛК. Съпътстващата диастолна дисфункция допълнително влошава систоличната контракция на ЛК по дългата ос. Тази минимална систолна дисфункция не може да бъде причина за клинични прояви (на сърдечна недостатъчност), но може да се използва като ранен маркер за оптимизиране и/или ревизиране на провежданата терапия в стадий когато ФИ на ЛК е все още запазена.
- Общият извод, който може да бъде направен за пациентите с АХ, СН със запазена ФИ на ЛК и ИБС е, че тези три състояния оказват влияние върху кинетиката на МКП, като по този начин променят силата на връзката на СрссМКП с ФИ. Степенуването на влиянието изглежда по следния начин. Най-слабо променят корелационните отношения пациентите с АХ, следвани от пациентите с АХ и ИБС, а най-силно – пациентите с комбинирана патология от АХ, ИБС и диастолна дисфункция. Причината е силното влияние на диастолната дисфункция върху митралната клапна кинетика и същевременно относително по-слабото влияние на АХ и ИБС самостоятелно. Този извод е основанието да не се препоръчва използването на математичен израз за количествено изчисляване на ФИ чрез СрссМКП в групата обединяваща пациентите с АХ, ИБС и СН със запазена ФИ.
- Един препоръчителен алгоритъм за изследване на пациентите със запазена ФИ включва начално ниво на изследване с качествен анализ на ФИ при всички пациенти и следващо ниво с количествена оценка на ФИ чрез СрссМКП (като се изключат пациентите при които този вид анализ не е показан – АХ+ИБС+диастолна дисфункция и ОКС+АХ).



Фиг. 37. Препоръчителен алгоритъм за изследване с ТДЕ на пациенти със запазена ФИ

6.1.2. Изводи за пациенти с редуцирана ФИ

- Използването на ПТДЕ не дава допълнителни предимства пред изследването в режим на цвМ-могТДЕ въпреки теоритичното предимство за незабавен анализ на данните поради отлична темпорална резолюция. Този извод е особено валиден за пациентите с ИКМП, при които основния патофизиологичен белег исхемията, генерираща се в субендокардните слоеве на миокарда, не може да бъде оптимално изследвана поради ниската пространствена резолюция на метода (техническо ограничение).
- Подгруповият анализ показва ясна разлика между пациентите с неисхемична ДКМП и ИКМП. Разликите в корелационните коефициенти, константи и дефинирани уравнения в подгрупите, могат да бъдат обяснени с принципно различната систолична лонгитудинална контракция на МКП при неисхемичната ДКМП и ИКМП.
- В подгрупата на пациенти с неисхемична ДКМП водещ ехокардиографски белег е дифузната хипокинезия на ЛК, която рефлектира в ниски, но сравнително еднакво понижени (симетрично) систолни скорости на МКП в стандартните позиции на измерване. Този патологичен феномен е в основата на силната корелация между ФИ и СрссМКП.
- В подгрупата на пациенти с ИКМП, водещ ехокардиографски белег са сегментните нарушения на ЛК кинетика. Те рефлектират в нееднакви (несиметрични) систолни скорости на МКП в стандартните позиции на измерване. Особен проблем представляват формираните ЛК аневризми със големи зони на акинезия, които формират типична "скоростна хетерогенност" на МКП. Тези скоростни разлики в стандартните позиции на МКП са основна причина за слабата корелация между ФИ и СрссМКП.
- Алгоритъмът на изследване, които е препоръчителен при пациентите с редуцирана ФИ на ЛК, е да се започне с качествен анализ на ФИ като първа стъпка при всички пациенти. Като втора стъпка при пациентите с КМП с ясна или вероятна неисхемична или исхемична генеза има два възможни варианта. При неисхемична ДКМП алгоритъмът включва количествен анализ на ФИ чрез математически модели за двата ТДЕ режима, а при пациентите с ИКМП не се препоръчва количествен анализ на ФИ. При новооткрита КМП с неясна генеза е допустимо да се използва общо валидното уравнение за пациенти с редуцирана ФИ.



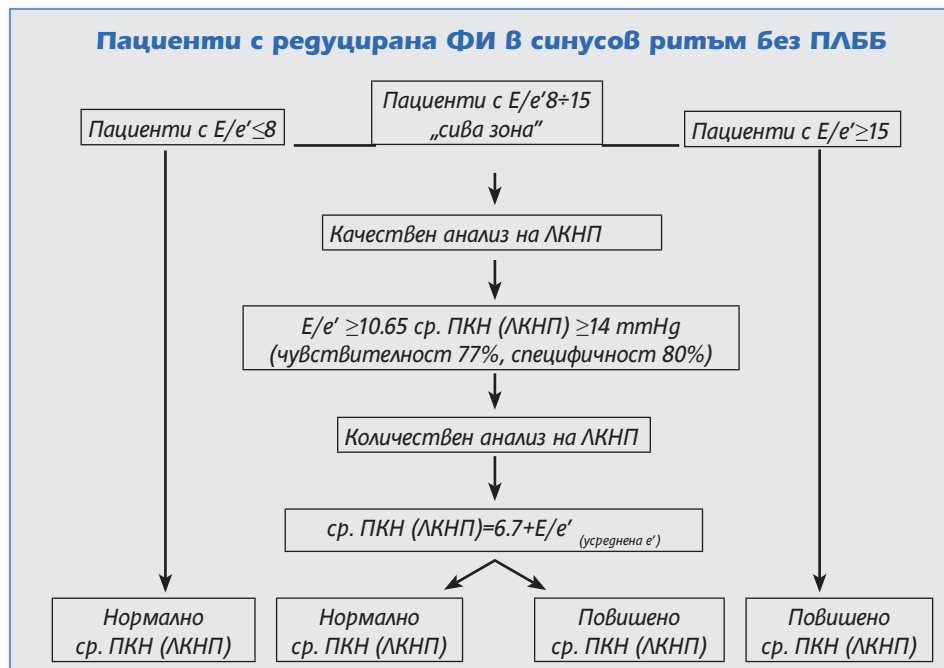
Фиг. 46. Алгоритъм за ТДЕ изследване на пациенти с редуцирана ФИ

6.1.3. Изводи от проучването за оценка на ЛКНП

- Квантификацията на ЛКНП беше осъществена на основата на сравнителен анализ с инвазивно определеното средно ПКН по време на ДСК така, че знак на равенство между тези две величини може да бъде поставен.
- Установих силна корелация между средното ПКН и отношението E/e' при пациентите в синусов ритъм с редуцирана ФИ и без ПЛББ. Този извод има статистическа значимост, а от тук и възможности за клинично приложение **единствено**, когато в отношението E/e' вълната- e' е изчислена като средно аритметична стойност от септалната и латерална позиции на МКП. От тази гледна точка мога да препоръчам следния математичен модел за изчисляване на средното ПКН респективно ЛКНП: **средно ПКН (ЛКНП) = $6.7 + E/e'$** (усреднена)
- Използването на математичен модел за оценка на ЛКНП чрез E/e' превръща неинвазивния подход в алтернатива на ДСК при пациенти, при които инвазивното изследване няма абсолютни индикации. Методът осигурява информация за реалната стойност на ЛКНП, което е еквивалент на средното ПКН за целия диапазон от възможни комбинации на отношението E/e' .
- Въпреки, че оценката на ЛКНП чрез уравнение е индиректна в сравнение с оценката на средното ПКН при ДСК, метода е несъвместим със съществуването на “сива зона” на отношението E/e' .
- При пределна стойност на отношението E/e' (усреднена) ≥ 10.65 очакваното средно ПКН (ЛКНП) $\geq 14 \text{ mmHg}$ с позитивна предсказваща стойност от 77% и с негативна предсказваща стойност от 80%.

В заключение може да се каже, че квантифицирането на ЛКНП чрез E/e' би било от голяма клинична полза особено за пациентите, при които отношението E/e' не е доказателствено т.е намира се в т.нар. “сива зона” на неинтерпретируем резултат. За съжаление трябва да отбележа, че по-големи клинични ползи бяха очаквани за пациентите в по-високо рисковата група с ПЛББ, за която не беше валидизирана методиката.

В ехокардиографските лаборатории с опит в ТДЕ, прилагането на метода осигурява едновременно висока ефикасност и същевременно безопасност при изследването на ЛКНП (средното ПКН). Независимо от това не трябва да се забравя, че определянето на хемодинамични данни по неинвазивен начин е индиректно и предполага “опростено допускане за сходство на два модела” за разлика от директното определяне на средното ПКН по време на ДСК. По тази причина направените изводи и заключения са сторго валидни за определена популация от пациенти и не могат да бъдат екстраполирани за всички пациенти. В този ред на мисли предлагам двустъпков алгоритъм за определяне на ЛКНП, изключително лесен за клинична употреба, разбира се, с всички ограниченията, които коментирах.



Фиг. 55. Алгоритъм за изчисляване на ЛКНП

6.1.4. Изводи от анализа за възпроизводимост на резултатите на ТДЕ

- В този научен труд се показва силна степен на корелация (корелационен коефициент на Пиърсън) и на съответствие (анализ на Bland-Altman) между лонгитудиналните систолни скорости, изчислени по двата ТДЕ режима на изследване, както при пациенти със запазена, така и при пациенти с редуцирана ФИ. Изчислената разлика в средните скорости между двата режима е с 14÷22% по-високи скорости в полза на ПТДЕ.
- Средно аритметичната систолна скорост на МКП, изчислена по двата режима, има еднакво силна връзка с ФИ на ЛК при пациентите със запазена ФИ и различна при пациенти с редуцирана ФИ. Този извод не противопоставя двата режима на изследване, а напротив дава право на ехокардиографистът сам да реши според спецификата на клиничната ситуация кой ТДЕ режим да използва.
- Според сравнителния анализ на резултатите използването на ПТДЕ не дава допълнителни предимства пред изследването в режим на цвМмод-ТДЕ, въпреки че методът има техническото предимство за незабавен анализ на данните (висока темпорална и ниска пространствена резолюция). В режим на цвМмод-ТДЕ анализът е пост процедурен (post processing) и техническата обработка на данните отнема малко повече време.
- ЦвМ-модТДЕ показва по-висока степен на възпроизводимост и по-ниска степен на вариабилност, както на индивидуалните, така и на груповите резултати в сравнение с ПТДЕ.
- Максималната индивидуална вариабилност на цвМ-модТДЕ се разпростира в границите между 4.0÷10.0%, а вариабилността на резултатите между двама изследователи (груповата вариабилност) от 4.0÷10.0%±3.0%.
- Максималната индивидуална вариабилност в режим на ПТДЕ е в границите между 8.5÷13.0%, а груповата вариабилност – от 9.0÷15.0%±2.0%.
- Средно аритметичната систолна скорост от шест стандартни позиции на МКП (Ср-сссМКП) показва приблизително 38%÷42% по-добра индивидуална възпроизводимост и 42%÷44% по-добра възпроизводимост на резултатите между двама изследователи за режим на изследване с цвМ-модТДЕ в сравнение с режим на изследване с ПТДЕ.
- Отношението E/e' показва най-висока възпроизводимост на резултатите, когато e' се изчислява като средно аритметична стойност от септалната и латералната част на МКП (8.2÷9%±3.7). Най-вероятната причина за този резултат е, че така се атенюират недостатъците на двете позиции на МКП, когато се използват самостоятелно за изследване на отношението E/e' .

7. Приноси

- *Първо*, дефинира се препоръчителен алгоритъм за изчисляване на глобалната систолна функция на ЛК при пациенти със запазена ФИ.
- *Второ*, дефинира се препоръчителен алгоритъм за изчисляване на глобалната систолна функция на ЛК при пациенти с редуцирана ФИ.
- *Трето*, дефинира се препоръчителен алгоритъм за изчисляване на ЛКНП чрез E/e' (усреднена) при пациенти в синусов ритъм с редуцирана ФИ без ПЛББ.
- *Четвърто*, дефинираха се показатели за индивидуална възпроизводимост на резултатите и на групова възпроизводимост на резултатите на цвМ-модТДЕ и ПТДЕ, както и за възпроизводимост на резултатите на отношението E/e' .
- *Пето*, дефинираха се средни стойности на СрссМКП за различните възрастови групи мъже и жени при пациенти със запазена ФИ.

8. Литература

1. Akita S, N Ohte, H Narita et al. Estimation of pulmonary capillary wedge pressure from M-mode mitral echograms. *Cardiology*. 1997 Jul-Aug;88(4):373-8.
2. Alam M, C Höglund et al. Longitudinal systolic shortening of the left ventricle: An echocardiographic study in subjects with preserved and without preserved global function. *Clin Physiol*. 1992; 12:443-452.
3. Alam M, C Höglund et al. Haemodynamic significance of the atrioventricular plane displacement with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1992; 13:194-200.
4. Alam M, C Höglund et al. Atrioventricular plane displacement in severe congestive heart failure following dilated cardiomyopathy. *Inter Med*. 1990; 228:569-575.
5. Alam M, J Wardell, E Anderson, BA Samad, and R Nordlander. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999; 12:618-28.
6. Aurigemma G, M Zile, W Gaasch. Contractile Behavior of the Left Ventricle in Diastolic Heart Failure -With Emphasis on Regional **Systolic** Function. *Circulation* 2006; 113:296-304.
7. Barros MV, AL Ribeiro et al. Doppler Tissue imaging to assess systolic function in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80:31-40.
8. Bolognesi R, D Tsialtas, AL Barilli et al. Detection of early abnormalities of left ventricular function by Tissue Doppler. *J Am Soc Echocardiograph*. 2001; 14:764-772.
9. Bruch C, I Klem, G Breithardt, T Wichter, R Gradaus. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2007; 100:860-5.
10. Chahal N, T Lim, P Jaim, J Chambers, J Kooner and R Senior Normative reference values for the tissue Doppler imaging parameters of left ventricular function: a population based study. *Eur J Echocardiography* 2010; 11:51-56.
11. Diwan A, M McCulloch, GM Lawrie et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation*. 2005 Jun 21; 111(24):3281-9.
12. Dokainish H, WA Zoghbi, NM Lakkis, E Ambriz, R Patel, MA Quinones, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:1223-6.
13. D'Souza KA, DJ Mooney, AE Russell et al. Abnormal septal motion affects diastolic velocities at the septal and lateral mitral annulus and impacts on estimation of the pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 May;18(5):445-53.
14. Dumesnil JG, C Paulin, P Pibarot, D Coulombe and M Arsenault. Mitral annulus velocities by Doppler tissue imaging: practical implication with regard to preload alterations, sample position and normal values. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002; 15:1226-31.
15. Emilsson K, M Alam, B Wandt et al. The relation between mitral annulus motion and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiograph* 2000; 13:896-901.
16. Emilsson K, B Wandt. The relation between mitral annulus motion and ejection fraction changes with age and the heart size. *Clin Physiol* 2000; 20:44-49.
17. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.

18. Farias CA, L Rodriguez, MJ Garcia, JP Sun, AL Klein, and JD Thomas. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12:609-17.
19. Fiol Sala M, R Abizanda Campos, J Orellana Mas et al. Correlation between the Morris index and pulmonary capillary pressure in patients with acute myocardial infarction. *Med Clin (Barc).* 1981 Mar 10;76(5):214-7.
20. Fukuda K, T Oki, T Tabata et al. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiograph* 1998; 11:841-848.
21. Galderisi M, P Caso, A Dandrea et al. Pulsed tissue Doppler distinguishes physiologic by hypertensive determined left ventricular hypertrophy. *European Heart Journal*, 21 abstr suppl: 485, 2000.
22. Giannuzzi P, A Imparato, PL Temporelli et al. Doppler derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Jun;23(7):1630-7.
23. Gorcsan J 3rd, DP Strum, WA Mandarino et al. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color coded Tissue Doppler. *Am J Cardiol* 1998 Apr 15; 81(8):1066.
24. Gulati VK, WE Katz, W Follansbee et al. Mitral annular descent velocities by Tissue Doppler as an index of a global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77:979.
25. Ha JW, JK Oh, LH Ling et al. Annulus paradoxus: transmitral flow velocity to mitral annular velocity ratio is inversely proportional to pulmonary capillary wedge pressure in patients with constrictive pericarditis. *Circulation.* 2001 Aug 28;104(9):976-8.
26. Hadano Y, K Murata, J Liu et al. Can transthoracic Doppler echocardiography predict the discrepancy between left ventricular end-diastolic pressure and mean pulmonary capillary wedge pressure in patients with heart failure? *Circ J.* 2005 Apr; 69(4):432-8.
27. Hillis Graham S, E Moller Jacob, PA Pellikka et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J.Am.Coll. Cardiol.* 2004; 43:360-7.
28. Isaaq K What are we actually measuring by Doppler Tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 897-899.
29. Jones CJH Functional importance of the long-axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J* 1990; 63:215-220.
30. Kim Y-J and D-W Sohn. Mitral annulus velocities in the estimation of left ventricular filling pressure: prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13:980-85.
31. Koyama J, PA Ray-Sequin, RH Falk et al. Longitudinal myocardial function assessed by tissue Doppler in patients with primary AL cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003; 107:2446-2452.
32. Kronik G, M Nuhr, F Glaser et al. Transthoracic recording of pulmonary venous flow for diagnosis of high pulmonary capillary wedge pressure. *Acta Med Austriaca.* 1999; 26(1):1-7.
33. Kukulski T, UM Wilkenshoff, JM Strotmann et al. A comparison of regional myocardial velocity information derived by either pulsed or colour Doppler technique. An in vitro and in vivo study. *Echocardiography* 2000; 17(7):639-651.
34. Madler CF, N Pyne, G Derumeaux et al. Aging of left ventricular diastolic function affects the subendocardium and first involves the septum. *EUR Heart J*, 24 (Abstr suppl):401, 2003.
35. Mancia G, G Backer, A Dominiczak, R Cifkova et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2007; 28:1462-1536.
36. Mansencal N, E Bouvier, T Joseph et al. Value of tissue Doppler imaging to predict left ventricular filling pressure in patients with coronary artery disease. *Echocardiography.* 2004 Feb;21(2):133-8.
37. Mansencal N, E Bouvier, T Joseph et al. Value of tissue Doppler imaging to predict left ventricular filling pressure in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 May; 18(5):445-53.

38. McMahon CJ, SF Nagueh, RS Eapen, WJ Dreyer, I Finkelshtyn, X Cao, et al. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. *Heart* 2004; 90:908-15.
39. McMahon CJ, SF Nagueh, RH Pignatelli, SW Denfield, WJ Dreyer, JF Price, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109:1756-62.
40. Mogelvang R, P Sogaard, SA Pedersen, et al. Tissue Doppler echocardiography in person with hypertension, diabetes, or ischaemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2009; 30:731-739.
41. Nagueh SF, KJ Middleton, HA Kopelen et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533.
42. Nagueh S, C Appleton, T Gillebert et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *JASE* 2009; 22:107-133.
43. Nagueh SF, KJ Middleton, HA Kopelen, WA Zoghbi, MA Quinones Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia-a new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998; 98:1644-50.
44. Nikitin N, JG Cleland Use of Tissue Doppler imaging in cardiology. *Kardiologia* 2002; 42/3:66-79.
45. Nikitin N, KK Witte, AL Clark et al. Color tissue Doppler-derived long-axis left ventricular function in heart failure with preserved global systolic function. *Am J Cardiol* 2002;90:1174-1177.
46. Ohte N, S Nakano, Y Mizutani et al. Relation of mitral valve motion to left ventricular end-diastolic pressure assessed by M-mode echocardiography. *J Cardiol.* 1986 Mar;16(1):115-20
47. Okura H, Y Takada, T Kubo, K Iwata, S Mizoguchi, H Taguchi, et al. Tissue Doppler-derived index of left ventricular filling pressure, E/E', predicts survival of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart* 2006; 92:1248-52.
48. Ommen SR, RA Nishimura, CP Appleton, FA Miller, JK Oh, MM Redfield, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-90.
49. Onose Y, T Oki, Y Mishiro et al. Influence of aging on systolic left ventricular wall motion velocities along the long and short axes in clinically normal patientes determined by tissue pulsed Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiograph* 2007; 12:921-999.
50. Pai RG, MM Bodenheimer, SM Pai et al. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 1997; 67:222-224.
51. Pai RG, KS Gill Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities. *J Am Soc Echocardiograph* 1998; 11:105-111.
52. Palka P, A Lange, AD Fleming et al. Age related transmural peak mean velocities and peak velocities gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *European Heart Journal* 1996;17:940-50.
53. Pieroni M, C Chimenti, R Ricci et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by Thissue Doppler. *Circulation* 2003; 107:1978-1984.
54. Piyush M. Srivastava, Louise M. Burrell, Paul Calafiore, Lateral vs medial mitral annular tissue Doppler in the echocardiographic assessment of diastolic function and filling pressures: which should we use? *Eur J Echocardiography* 2005; 6: 97-106.
55. Rahko PS, W JA Shaver, R Salerni et al. Echocardiographic estimates of pulmonary artery wedge pressure in mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1985 Feb 1;55(4):462-9.
56. Redfield MM, SJ Jacobsen, JC Jr Burnett, DW Mahoney, KR Bailey, RJ Rodeheffer. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194-202.
57. Sharma R, D Pellerin, DC Gaze, RL Mehta, H Gregson, CP Streather, et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:266-73.

58. Swan HJC, W Ganz, J Forrester et al. Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283:447
59. Thierry S, D Thebert, E Brocas et al. Color-M mode Doppler for postoperative estimation of pulmonary capillary wedge pressure. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004 Sep;23(9):873-8.
60. Troughton RW, DL Prior, CM Frampton, PJ Nash, JJ Pereira, M Martin, et al. Usefulness of tissue Doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol* 2005; 96:257-62.
61. Vinereanu D, A Khokhar, A Fraser, Reproducibility of pulse wave Tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiograph* 1999; 12:492-499.
62. Vinereanu D, N Florescu, N Sculthorpe et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by Tissue Doppler assessment of long axis function. *Am J Cardiol* 2001; 88:53-58.
63. Vinereanu D, A Khokhar, AC Tweddel and AG Fraser Estimation of global left ventricular function from the velocity of long-axis shortening. *Echocardiography* 2002; 19:177-85.
64. Vinereanu D, Lim PO, Frenneaux MP, Fraser AG, Reduced myocardial velocities of left ventricular long-axis contraction identify both systolic and diastolic heart failure-a comparison with brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2005 Jun;7(4):512-9.
65. Vogel M, LJ Anderson et al. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia. *Eur Heart J* 2003; 24:113-119.
66. Wandt B Long-axis contraction of the ventricles: A modern approach, but describe already by Leonardo da Vinci. *J Am Soc Echocardiograph* 2000; 13:699-706.
67. Wang M, G Yip, CM Yu, Q Zhang, Y Zhang, D Tse, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:272-7.
68. Wang M, GW Yip, AY Wang, Y Zhang, PY Ho, MK Tse, et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23:183-91.
69. Wang M, GW Yip, AY Wang, Y Zhang, PY Ho, MK Tse, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value *J Am Coll Cardiol* 2003;41:820-6.
70. Yamamoto T, T Oki, H Yamada, H Tanaka, T Ishimoto, T Wakatsuki, et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:333-9.
71. Yip G, M Wang, Y Zhang, J Sanderson Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002 February; 87(2): 121–125.
72. Yuda S, Inaba Y, Fujii S, Kokubu N, Yoshioka T, Sakurai S, Nishizato K, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction using long-axis systolic function is independent of image quality: a study of tissue Doppler imaging and m-mode echocardiography. *Echocardiography.* 2006 Nov; 23(10):846-52

9. Публикации, доклади

9.1 Публикации, Включени В дисертацията от Български списания.

1. И. Даскалов. Ехокардиографска оценка на крайното диастолно налягане в лява камера с тъканен Доплер. *Българска кардиология* 2007; 4: 226-232.
2. И. Даскалов. Оценка на глобалната систолна функция на лява камера с тъканен Доплер ехокардиография. *Българска кардиология* 2007; 4: 232-240.
3. И. Даскалов. Корелации на неинвазивно изчисленото левокамерно налягане на пълнене с инвазивно изчисленото средно пулмокапиллярно налягане при пациенти с редуцирана фракция на изтласкване на лява камера. *Българска кардиология* 2009; 3: 36-45.
4. И. Даскалов. Корелации между лонгитудиналната систолна функция и фракцията на изтласкване на лява камера определени с тъканен Доплер и двуразмерна ехокардиография при пациенти със запазена фракция на изтласкване. *Българска кардиология* 2009; 3: 45-53.
5. И. Даскалов. Корелации между лонгитудиналната систолна функция и фракцията на изтласкване на лява камера определени с тъканен Доплер и двуразмерна ехокардиография при пациенти с редуцирана фракция на изтласкване. *Българска кардиология* 2009; 4: 35-43.
6. И. Даскалов, Д. Гочев. Възпроизводимост на някои ехокардиографски параметри. *Българска кардиология* 2011;4:35-43.

9.2. Публикации, Включени В дисертацията от международни списания с impact factor

1. Daskalov IR, Gotchev DT. A quantitative analysis of left ventricular filling pressures in patients with reduced ejection fraction, with or without concomitant left bundle branch block. *Echocardiography* 2011; vol 28, issue 5: 520-29.

9.3. Участие В конгреси, конференции, симпозиуми и срещи с научни доклади Включени В дисертацията Европейски конгрес по ехокардиография 2009 – Мадрид (Испания)

1. Daskalov IR. Correlation between longitudinal systolic function and ejection fraction of the left ventricle assessed with bimode and tissue Doppler echocardiography in patients with reduced ejection fraction. *Eur J Echocardiography Abstracts Supplement*, December 2009; volume 10: ii20-21.

Европейски конгрес по сърдечна недостатъчност 2010 – Берлин (Германия)

2. Daskalov IR. The relation between the mitral annular motion and the ejection fraction in patients with reduced global systolic function. Abstracts Supplement p 901: 111.
3. Daskalov IR. The longitudinal systolic function of the left ventricle in patients with heart failure and preserved ejection fraction caused by arterial hypertension. Abstracts Supplement p 899: 111.
4. Daskalov IR. Correlations between noninvasively estimated left ventricular filling pressure and invasively measured pulmonary capillary wedge pressure in patients with reduced systolic function. Abstracts Supplement p 1348:157.I