Медицински университет - София, Медицински факултет
Катедра по Спешна Медицина

Д-р Десислава Петрова Сомлева

Вентрикуло-съдово куплиране при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен **"Доктор"**
Научна специалност "Кардиология", шифър 03.01.47

Научен ръководител:
Проф. Д-р Асен Гудев, дмн

Научно жури:
Доц. Д-р Николай Рунев, дм
Доц. Д-р Валентина Минчева, дм
Доц. Д-р Пламен Гацов, дм
Проф. Д-р Димитър Раев, дмн
Проф. Д-р Асен Гудев, дмн

София, 2012

Дисертационния труд е написан в обем от 138 страници, онагледен с 57 фигури и 35 таблици.

Библиографията съдържа 251 източника, от които 10 на кирилица и 241 на латиница.

Изследванията, свързани с научния труд са проведени в:

- **Клиника по Кардиология на УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ"**
- **Кабинет по ранна диагностика и превенция на сърдечно- и мозъчно- съдови заболявания към Кардиологична и Неврологична клиника на УМБАЛ „ Царица Йоанна – ИСУЛ "**
- **Серумните нива на MMP-2, MMP-9 и BNP са изследвани с ELISA техника в Институт по Биология и Имунология на Размножаването, Българска Академия на Науките, от Доц. Милена Мурджева**

Финансиране по проекти:

- **SphygmoCor (AtCor Medical) и Ехокардиограф Philips iE33 са закупени със средства по проект към МОН, „Integral approach on assessment and correction of cardiovascular risk and oligosymptomatic patients – incremental value of noninvasive imaging and serum markers", от конкурса „Изграждане на инфраструктура в областта на медицинските изследвания"**
- **ELISA китове за MMP-2, MMP-9 и BNP са закупени със средства по проект Млад изследовател № 4 Д / 2011 г., на Медецински Университет – гр. София**

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на Катедрата по спешна медицина при Медицински факултет на МУ – София.

Публичната защита ще се проведе на 12.12.2012 12:00, в учебна зала на Катедра по спешна медицина, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ".

Списък на използвани съкращения:

АХ- артериална хипертония
АРБ- ангиотензин рецепторен блокер
АСЕ инхибитор- инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим
ВД- време на децелерация
ДАН- диастолно артериално налягане
ЕКГ- електрокардиография
ЕхоКГ- ехокардиография
ИБС- исхемична болест на сърцето
Индекс ЛК маса- индексирана левокамерна маса
Индекс ЛП обем- индексиран обем на ляво предсърдие
ИТМ- индекс телесна маса
ЛК- лява камера
ЛП- ляво предсърдие
ММП- матриксна металопротеиназа
САН- систолно артериално налягане
СН- сърдечна недостатъчност
СНзФИ- сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
СПВ- скорост на пулсовата вълна
СЧ- сърдечна честота
ФИ- фракция на изтласкване
A- късна диастолна скорост на митралния кръвоток
AIx- Augmentation index
Al- късна диастолна скорост на латералния митрален анулус
Am- късна диастолна скорост на медиалния митрален анулус
ANP- атриален натрийуретичен пептид
AP- Augmentation pressure
BNP- мозъчен натрийуретичен пептид
Crcl- креатининов клирънс
CSA- площ на аортна клапа
E- ранна диастолна скорост на митралния кръвоток
Ea- ефективен артериален еластанс
Ees- краен систолен еластанс на лява камера
El- ранна диастолна скорост на латералния митрален анулус
Em- ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус
$\mathbf{E_{Nd(avg)}}$ - осреднен неинвазивно определен еластанс на лява камера в началото на изтласкване
$\mathbf{E_{Nd(est)}}$ - неинвазивно определен еластанс на лява камера в началото на изтласкване
HDL- липопротеини с висока плътност
LDL- липопротеини с ниска плътност
NYHA- Нюйоркска кардиологична асоциация
Pd- диастолно артериално налягане
Pes- телесистолно налягане
Ps- систолно артериално налягане
Sl- систолна скорост на латералния митрален анулус
Sm- систолна скорост на медиалния митрален анулус
SV- ударен обем
TIMP- тъканен инхибитор на матриксните металопротеинази
VTI- интеграл на скоростта във времето

Съдържание:

I Въведение 5
II Цел и задачи 8
III Материали и методи 9
3.1. Клиничен контингент 9
3.2. Субективни оплаквания и физикален преглед 10
3.3. Инструментални изследвания 13
3.3.1. Електрокардиография 13
3.3.2. Рентгенография на бял дроб и сърце 13
3.3.3. Ехокардиография 14
3.3.4. Неинвазивно определяне на отношението Ea/Ees 15
3.3.5. Анализиз на и определяне на Каротидо феморалната скорост на пулсовата вълна 16
3.3.6. Лабораторни изследвания 18
3.4. Статистически анализ 22
IV Резултати и обсъждане 23
4.1. Характеристика на пациентите 23
4.1.1. Демографска характеристика 23
4.1.2. Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване 24
4.1.3. Жизнени показатели 25
4.1.4. Медикаментозно лечение 26
4.1.5. Показатели за артериална ригидност 27
4.1.6. Ехокардиографска оценка на ЛК 29
4.1.7. Показатели за вентрикуло-съдово куплиране 39
4.1.8. Биомаркери 40
4.2. Корелационен анализ 43
4.3. Регресионен анализ 55
4.4. Прогноза при пациентите със СНзФИ 57
4.5. Ограничения на проучването 60
V Изводи 61
VI Приноси 63
V I Приложение 64

I Въведение

Хроничната сърдечна недостатъчност е чест клиничен проблем. Тя представлява 2-3 % от общата популация. С увеличаване на възрастта на населението над 75 години, относителният и дял достига 10-20 %. По-проучвана е сърдечната недостатъчност с намалена фракция на изтласкване. През последните години нараства броят на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Те представляват приблизително половината от всички пациенти със сърдечна недостатъчност, по-често са по-възрастни жени, с артериална хипертония, повишен индекс на телесна маса, предсърдно мъждене, анемия, бъбречна недостатъчност. Последните епидемиологични проучвания показват, че смъртността, рехоспитализациите и икономическите разходи при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване се съревновават с тези при пациентите със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване. Въпреки приложението на сходни медикаменти, прогнозата на пациентите със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване се подобрява, докато тази при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване остава практически непроменена.

Нарушената диастолна функция се счита за основен патофизиологичен механизъм за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. От друга страна различни степени на диастолна дисфункция са налице и при пациенти с артериална хипертония, без прояви на сърдечна недостатъчност. Това предполага участието на допълнителни патофизиологични механизми в развитието на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

Взаимодействието между сърцето и кръвоносните съдове има ключова роля в осъществяване функциите на сърдечно-съдовата система. Тя функционира така, че да може да осигури необходимото налягане и кръвоток в условия на покой и натоварване. Способността на организма да регулира промяната в ударния обем и системното налягане, в отговор на промяна в

сърдечната честота и преднатоварването, зависи както от сърцето, така и от съдовете, в които се изтласква кръв.

С възрастта ригидността на артериалната стена и на лявата камера нараства. Редица придружаващи заболявания като артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, бъбречни заболявания и др. ускоряват този процес. Повишената съдова ригидност увеличава късното систолно следнатоварване, намалява коронарната перфузия и засяга както систолната, така и диастолната функция на лява камера.

Изучаване на взаимодействието между лява камера и артериалната съдова система ще подмогогне разбирането на патофизиологичните механизми, стоящи в основата на сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване и за развитие на нови терапевтични стратегии при тази група пациенти. Златен стандарт за оценка на вентрикуло-съдовото куплиране са кривите обем-налягане на лява камера, получени в хода на инвазивни изследвания, което ги прави трудно приложими в клиничната практика.

През последните години са разработени неинвазивни методи за оценка функцията и структурата на лява камера и артериалните съдове. Възможно е определянето на телесистолния еластанс на лява камера (показател за контрактилитета) и ефективния артериален еластанс (показател за аортния импеданс) чрез манометрия на артериалното налягане на брахиалната артерия, двуразмерна и пулс Doppler ехокардиография. Златен стандарт за оценка на артериалната ригидност е определяне на каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна. С навлизане на тъканната Doppler ехокардиография се подобрява оценката на диастолната функция на лява камера. Серумните нива на натрийуретичните пептиди се използват за диагноза и определяне на прогнозата при сърдечната недостатъчност. Все повече се изследва ремоделирането на лява камера и артериалните съдове под въздействието на механични фактори и различни биохимични субстанции.

Настоящият дисертационен труд е насочен към пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, като ги сравнява с пациенти с артериална

хипертония без прояви на сърдечна недостатъчност и здрави контроли. Той цели изучаване на вентрикуло-съдовото куплиране в трите групи пациенти, откриване на ранни белези на камерна и съдова дисфункция и търсене на показатели, определящи прогнозата при пациентите със сърдечна недостатъчност.

II Цел и задачи

ЦЕЛ

Изследване на взаимодействието между лявата камера и артериалните съдове, откриване на ранни белези на камерна и съдова дисфункция, търсене на прогностични фактори при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.

ЗАДАЧИ

1. Изследване на три групи пациенти: със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване; с артериална хипертония, без прояви на сърдечна недостатъчност; здрави контроли.
2. Характеристика на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.
3. Определяне на вентрикуло-съдовото куплиране чрез Ea/Ees.
4. Определяне на артериалната ригидност чрез измерване на каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна.
5. Определяне на диастолната функция на лява камера, левокамерна маса, обема на ляво предсърдие, скоростите на движение на миокарда.
6. Определяне серумните нива на BNP, MMP-2 и MMP-9.
7. Определяне на връзка между артериална ригидност, диастолна дисфункция, вентрикуло-съдово взаимодействие, неврохуморална активация и развитието на сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкване.
8. Определяне на честотата не неблагоприятни сърдечно-съдови събития и общата смъртност при пациентите със сърдечна недостатъчност.

III Материали и методи

3.1. Клиничен контингент.

За периода Октомври 2010 година – Октомври 2011 година, в Клиника по Кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ", са изследвани 101 пациента, рзпределени в следните групи: 40 пациента със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (СНзФИ); 40 пациента с артериална хипертония (АХ); 21 здрави контроли. Включващите и изкючващите критерии на проучването са представени в Таблица 1.

Пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са хоспитализирани пациенти в Клиника по Кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ", с клинични симптоми и прояви на застойна сърдечна недостатъчност NYHA III-IV ф.к. Двете контролни групи пациенти (с артериална хипертония, без прояви на сърдечна недостатъчност и здрави контроли) са провели профилактичен преглед в кабинета по ранна диагностика и превенция на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания към Кардиологична и Неврологична клиника на УМБАЛ „ Царица Йоанна – ИСУЛ ".

Пациетите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са проследени по отношение на проява на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие (рехоспитализация за декомпенсирана хронична сърдечна недостатъчност, хоспитализация за сърдечно-съдово заболяване) и обща смъртност. Максималният период на проследяване е 76 седмици, минималният период съответно 19 седмици, в зависимост от това на кой етап пациентите са включени в проучването.

След подписване на информирано съгласие са събрани анамнестични данни. Извършен е кратък физикален преглед. Всички инструментални изследвания и вземане на венозна кръв са проведени в един и същи ден. Преди процедурите пациентите не са приемали храна, алкохол, кофеин съдържащи напитки и никотин.

Таблица 1.
Клиничен континтент: включващи и изключващи критерии.

Включващи критерии	Изключващи критерии
Пациенти със СН и запазена ФИ	
➢ Сърдечна недостатъчност ➢ ФИ > 50 % ➢ Диастолна дисфункция - E/E' > 15 - 8 < E/E' < 15 + BNP > 200 pg/ml ➢ Възраст над 50 години	➢ ФИ < 50 % ➢ Значими клапни лезии ➢ Исхемична болест на сърцето ➢ Предсърдно мъждене ➢ Перикардни болести ➢ Вродени сърдечни малформации ➢ Възпалителни заболявания ➢ Неопластични заболявания ➢ Алкохол и наркотици ➢ Неподписано информирано съгласие
Пациенти с артериална хипертония	
➢ Артериална хипертония ➢ Възраст над 50 години	➢ Сърдечна недостатъчност ➢ ФИ < 50 % ➢ Значими клапни лезии ➢ Исхемична болест на сърцето ➢ Предсърдно мъждене ➢ Перикардни болести ➢ Вродени сърдечни малформации ➢ Възпалителни заболявания ➢ Неопластични заболявания ➢ Алкохол и наркотици ➢ Неподписано информирано съгласие
Здрави контроли	
➢ Без анамнеза за заболяване ➢ Възраст над 50 години	➢ Неподписано информирано съгласие

3.2. Субективни оплаквания и физикален преглед.

- Субективни оплаквания за сърдечна недостатъчност – задух и/или умора в покой или при физически усилия, пристъпен нощен задух, задух в легнало положение, периферни отоци.
- Подробна анамнеза за минали и придружаващи заболявания.

- Демографски фактори – пол, възраст.
- Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване.

  - Артериална хипертония – заболяване, характеризиращо се със стойности на артериалното налягане по-високи от 140/90 mm Hg, при най-малко две измервания, при различни посещения при лекар или при провеждане на системно лечение за артериална хипертония. На Таблица 2 е представена класификация на артериалната хипертония, според стойностите на артериалното налягане.

Таблица 2. **Дефиниция и класификация на артериалната хипертония.**			
Категория	Систолно		Диастолно
Оптимално	< 120 mmHg	и	< 80 mmHg
Нормално	120–129 mmHg	и/или	80–84 mmHg
Високо нормално	130–139 mmHg	и/или	85–89 mmHg
Хипертония степен 1	140–159 mmHg	и/или	90–99 mmHg
Хипертония степен 2	160–179 mmHg	и/или	100–109 mmHg
Хипертония степен 3	≥ 180 mmHg	и/или	≥ 110 mmHg
Изолирана систолна хиперт	≥ 140 mmHg	и	< 90 mmHg

  - Захарен диабет – дефиниран според нивото на кръвната захар на гладно и/или 2 часа след обременяване със 75 грама глюкоза, или при провеждане на лечение – перорални препарати или инсулин, Таблица 3.

Таблица 3. **Диагноза на Захарен диабет 2 тип и хипергликемия.**		
Категория	Кръвна захар на гладно	2- ри час / 75 гр глюкоза
Захарен диабет 2 тип	≥ 7 mmol/l	≥ 11.1 mmol/l
Нарушен глюкозен толеранс	< 7 mmol/l	7.8 - 11.1 mmol/l
Нарушена гликемия на гладно	6.1 – 6.9 mmol/l	< 7.8 mmol/l
Норма	< 6.1 mmol/l	< 7.8 mmol/l

  - Дислипидемия – дефинирана при наличието на повишени плазмени нива на поне една от липидните фракции или при провеждане на лечение със статин или фибрат, Таблица 4.

Таблица 4. **Референтни граници на липидните фракции в серума,** **Клинична лаборатория УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”**	
Общ холестерол	≥ 5.5 mmol/l
LDL холестерол	≥ 3.5 mmol/l
HDL холестерол	≤ 1.29 mmol/l ж; ≤ 1.02 mmol/l м
Триглицериди	≥ 1.7 mmol/l

  - Тютюнопушене – според това дали пациентите употребяват (в миналото или сега) или не тютюневи изделия се разделят на две основни групи: пушачи и непушачи.

  - Обезитас – дефинирано според стойностите на индекс телесна маса, Таблица 5. (ИТМ) = тегло [kg] / ръст [m^2].

Таблица 5. **Класификация на степените на обезитас.**	
Пациенти с ниско тегло	ИТМ < 18.5 kg/m²
Пациенти с нормално	ИТМ 18.5 – 24.9 kg/m²
Пациенти с наднормено тегло	ИТМ 25 – 29.9 kg/m²
Пациенти със затлъстяване I ст	ИТМ 30 – 34.9 kg/m²
Пациенти със затлъстяване II ст	ИТМ 35 – 39.9 kg/m²
Пациенти със затлъстяване III ст	ИТМ > 40 kg/m²

- Анемичен синдром – дефинира се при наличие на хемоглогин < 120 g/L при жени и < 130 g/L при мъже. Хемоглобинът е изследван само в групата на пациентите със сърдечна недостатъчност.
- Бъбречна недостатъчност – дефинира се при креатининов клирънс - Crcl < 60 mL/min за три месеца. Креатининовият

клирънс е изследван само в групата на пациентите със сърдечна недостатъчност.

- Според формулата на Cockcroft-Gault:
- Crcl = [(140 – възраст) x тегло (kg) x константа]/сер. креатинин (mmol/l)
- Константа за мъже 1.23, а за жени 1.04.

- Терапия – специално внимание се обръща на лечението със следните класове медикаменти: ACE инхибитори/Ангиотензин рецепторни блокери, Калциеви антагонисти, Бетаблокери, Диуретици, Статини.
- Физикален преглед.
  - Оглед и палпация – търсят прояви на сърдечна недостатъчност – тахипнея, диспнея, шиен венозен застой, хепатомегалия, периферни отоци.
- Аускултация на бял дроб (тахипнея, влажни хрипове, плеврален излив) и сърце (тахикардия, галопен ритъм, шумова находка).
- Артериалното налягане е измерено в седнало положение, след 10 минути в покой, на двете ръце, след което три последователни пъти през две минути на ръката с отчетени по-високи стойности, определена е средната стойност.

3.3. Инструментални изследвания.

3.3.1. Електрокардиография.

При пациентите е проведено 12 канално ЕКГ изследване, при скорост на хартията 25 mm/s и волтаж 10 mm/mV. Използвани са апарати Schiller-CARDIOVIT AT-2 plus и MortaraELI 250 Rx.

3.3.2. Рентгенография на бял дроб и сърце.

При пациентите със сърдечна недостатъчност е проведено рентгеново изследване на бял дроб и сърце с оглед определяне на дилатирани сърдечни кухини, белодробен застой, наличие на плеврален излив.

3.3.3. Ехокардиография.

Ехокардиографското изследване е проведено на ехокардиограф Philips iE33, с трансдюсер 3.5 MHz. Пациентът е в легнало, ляво странично положение, с лява ръка сгъната в лакът под главата и дясна ръка до тялото.

Аортният корен е измерен с m-mode от парастернален образ по дългата ос.

Дебелината на междукамерната преграда и задната стена на лява камера са измерени от парастернален образ по дългата ос в диастола. Индексираната към телесната повърхност маса на лява камера е изчислена по метода площ-дължина, чрез определяне на границите на ендокарда и епикарда от образ по късата ос, на ниво папиларни мускули в диастола и разстоянието от базата до върха на лява камера, от апикален четирикухинен образ.

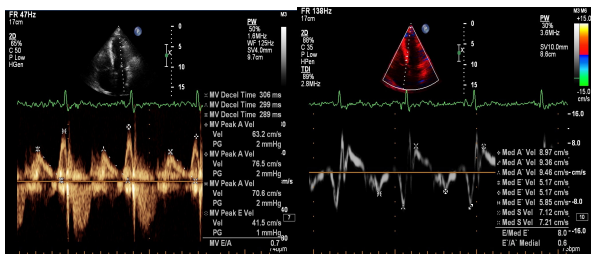
Размерър на ляво предсърдие е определен от парастернален образ по дългата ос в систола. Обемът на ляво предсърдие индексиран към телесната повърхност е определен от апикален четирикухинен образ.

Диастолната функция на лява камера е определена с помощта на пулсов Doppler за оценка на скоростите на митралния кръвоток и тъканен Doppler за оценка скоростите на движение на митралния анулус. Всеки Doppler показател е измерен в три последователни сърдечни цикъла, с изчисляване на средна аритметична стойност.

Скоростите на митралния кръвоток се регистрират чрез пулсов Doppler, с пробен обем (SV 2.5 mm) при върха на митралните клапни платна от четирикухинен апикален образ. Измерват се пиковите скорости на ранния (Е-пик, m/s) и късния (А-пик, m/s) диастолен кръвоток, отношението на ранната към късната и късната диастлна скорост на митралния кръвоток (Е/А) и времето на децелерация на ранното диастолно пълнене (ms), фиг. 1 А.

Скоростите на движение на митралния клапен анулус се регистрират с пулс тъканен Doppler, с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на междукамерния септум и латералната стена на лява камера от четири кухинен апикален образ.

Измерват се скоростите на движение на митралния анулус (m/s) медиално и латерално в ранната диастола – Em и El, и съответно в късната диастола – Am и Al. Изчислява се отношението на ранната и късната дистолна скорост на митралния анулус медиално (Em/Am) и латерално (El/Al). Определя се отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост на митралния анулус медиално (E/Em) и съответно латерално (E/El), фиг. 1 B.



Фигура 1 A. Скорости на митрален Кръвоток, PW- Doppler

Фигура 1 B. Скорости на медиален митрален анулус, TDI

Глобалната помпена функция на лява камера е определена чрез ФИ по метода на Simpson. Лонгитудиналната систолна скорост на миокарда е измерена чрез тъканен Doppler с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на медиалния (Sm, cm/s) и латералния (Sl, cm/s) митрален анулус.

3.3.4. Неинвазивно определяне на отношението Ea/Ees.

Телесистолен еластанс на лява камера (Ees): Определен неинвазивно по метода на Chen. Използват се: 1.) Систолното (Ps) и диастолно (Pd) артериално налягане, измерени на брахиалната артерия; 2.) Телесистолно налягане в лява камера (Pes), изчислено по формулата "Pes = Ps x 0.9"; 3.) Ударен обем (SV), представляващ произведение от площта на аортната клапа (CSA) и интеграла на скоростта във времето (VTI), измерен с пулс Doppler през аортната клапа от 5- кухинен апикален срез, "SV = CSA x VTI"; 4.) Площ на аортната клапа, "CSA = (D/2)2 x

π = D2 x 0.785", където D е диаметъра на изходящия тракт на лява камера, измерен в основата на платната на аортна клапа, от парастернален срез по дългата ос; 5.) Фракция на изтласкване на лява камера изчислена по метода на Симпсън; 6.) tNd е отношението на времето на преизтласкване и целия период на изтласкване, измерени съответно от R- вълната до началото на аортния кръвоток и от R- вълната до края на аортния кръвоток, чрез пулсов Doppler през аортната клапа от апикален 5- кухинен срез.

ENd(est) и ENd(avg) са неинвазивно определени еластанс и усреднен еластанс на лява камера в началото на изтласкване. Ai е константа и има следните стойности (0,35695; - 7,2266; 74,249; - 307,39; 684,54; - 856,92; 571.95; - 159.1).

Ees(sb) = (Pd – [ENd x Ps x 0.9])/(Ved – Ves) x ENd = (Pd – [ENd x Ps x 0.9])/SV x ENd

ENd(est) = 0.0275 – 0.165 x EF + 0.3656 x (Pd/Pes) + 0.515 x ENd(avg)

ENd(avg) = Σ ai x tiNd

Ефективен артериален еластанс (Ea): Изчислен по формулата **"Ea = Pes / SV = (0.9 x Ps) / SV"**, където Pes е телесистолно налягане в лява камера, а SV е ударен обем на лява камера.

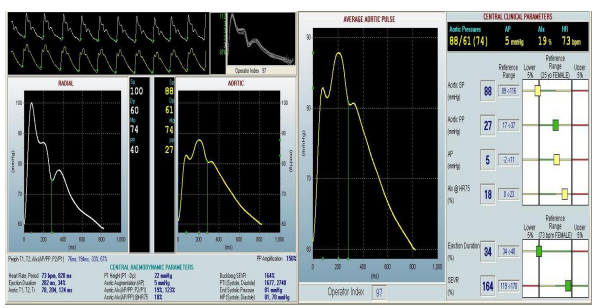
3.3.5. Анализ на пулсовата вълна и определяне на каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна.

Артериалните съдове са изследвани със SphygmoCor (AtCor Medical), фиг. 2, разработен на принципите на апланационна тонометрия и генерална трансферна функция. Проведен е анализ на пулсовата вълна и определяне на каротидо-феморална скорост на пулсовата вълна.

Изследването се провежда в тиха стая, между 9:00 и 11:00 часа сутринта, при оптимална температура 21-22 ^{0}C, в покой 10 минути преди началото на изследването, на гладно. Не са употребявани кофеин съдържащи напитки и никотинови изделия 12 часа преди началото на изследването.

Фигура 2.
Апарат SphygmoCor,
At Cor Medical.

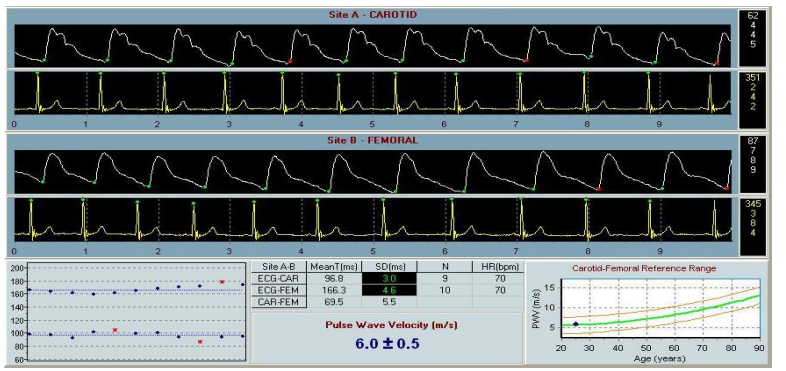
Измерват се стойностите на артериалното налягане на брахиална артерия. С апланационен тонометър на Millar се прави запис на пулсовата вълна на радиалната артерия, до получаване на приблизително еднакви пулсови криви в продължение минимум на 10 секунди. С помощта на математически модели системата автоматично генерира кривата на налягането в аортата, която се калибрира спрямо предварително въведените стойности на артериалното налягане, измерено на брахиалната артерия. Системата позволява отчитането на централно аортно систолно налягане, централно аортно пулсово налягане, augmentation pressure, augmentation index (преизчислен за сърдечна честота 75 уд./мин), фиг 3.



Фигура 3.
Анализ на пулсовата вълна, SphygmoCor, At Cor Medical.

За определяне на каротидо-феморалната скорост на пулсовата вълна се прави се последователен запис на пулсовите вълни на каротидна и феморална артерия, синхронно с ЕКГ запис. Това позволява определяне на разликата във времето, за което пулсовата вълна достига до каротидната и феморална

артерия. Разстоянието, изминато от двете вълни, се измерва като разлика в разстоянието между стернума и точките на двата записа на повърхността на тялото. Системата автоматично изчислява стойността в m/s, фиг. 4.



Фигура 4.
Анализ на пулсовата вълна, SphygmoCor, At Cor Medical.

3.3.6. Лабораторни изследвания.

Стандартните лабораторни показатели – серумна глюкоза, общ холестерол, LDL- холестерол, HDL- холестерол, триглицериди, хемоглобин, серумен креатинин, натрий са изследвани в Клинична лаборатория, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ".

След взимане на кръвните проби за изследване на специфични биомаркери: мозъчен натрийуретичен пептид (BNP), матриксни металопротеинази 2 и 9 (ММП-2 и ММП-9), серумите са отделени и съхранени при температура – 20 ^{o}C. Посочените биомаркери са изследвани с ELISA техника при общо 40 пациента: 15 пациента със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване; 15 пациента с артериална хипертония; 10 здрави контроли. Реактивите са закупени със средства по проект Млад изследовател № 4Д на Медицински Университет - София през 2011 година. Изследванията са

проведени в Института по Биология и Имунология на Размножаването към Българската Академия на Науките.

Ензимо-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) за количествено определяне на матриксна металопротеиназа 2 (ММП-2).

За количествено определяне на наличието на ММП-2 в серумите от изследваните пациенти е използван RayBio Human MMP-2 ELISA кит (RayBiotech, Norcross, GA). В този тест се използва антитяло специфично за човешка ММП-2, имобилизирано върху микротитърна плака. ММП-2 налична в пробите и стандартите се свързва за имобилизираното в плаката антитяло и след това свързаната ММП-2 се разпознава от биотинилирано анти-човешко ММП-2 антитяло. Комплесът се детектира със стрептавидин-пероксидаза и съответния субстратен разтвор (TMB). Интензивността на получената цветна реакция е пропорционална на количеството на ММП-2, налична в пробите. При добавяне на стопиращия разтвор, цвета на реакцията се променя от син в жълт и интензивността на реакцията се отчита при дължина на вълната 450 nm.

Серумите бяха предварително разредени 1:100 в разреждащия буфер на теста. 100 µl от пробите и стандартите в двукратни повторения бяха инкубирани за една нощ на 4°C и след това за 2.5 часа на стайна температура при непрекъснато леко разклащане (400rpm). След четирикратно промиване бяха добавени 100 µl от биотинилираното антитяло и беше инкубирано за 1 час на стайна температура, при леко разклащане. Отново следва четирикратно промиване и добавяне на 100 µl от стрептавидин-пероксидаза разтвора, който се инкубира за 45 минути на стайна температура, при леко разклащане. Добавя се TMB субстрат реагента след промиване, инкубира се за 30 минути на стайна температура, на тъмно и при леко разклащане. Добавят се 50 µl от стопиращия разтвор. Адсорбцията се отчита при 450 nm. От стойностите на стандартите се построява log-log стандартна крива, на база на която се изчисляват количеството ММП-2 в пробите.

Ензимо-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) за количествено определяне на матриксна металопротеиназа 9 (ММП-9).

За количествено определяне на наличието на ММП-9 в серумите от изследваните пациенти е използван BioVendor ELISA кит (Чехия). Човешката ММП-9 от пробите или стандартите се свързва към анти-човешко ММП-9 антитяло предварително адсорбирано на микроплаката и се разпознава от биотин конюгирано анти-човешко ММП-9 антитяло. Несвързаните след инкубацията продукти се отмиват, реакцията се проявява чрез стрептавидин-пероксидаза и пероксидазен субстрат. Реакцията се спира с киселина. Образуваният цветен продукт е пропорционален на количеството ММП-9 в пробите и абсорбцията му се измерва при дължина на вълната 450nm. От приложените в теста седем стандарта се изготвя стандартна крива, от която се определя концентрацията на ММП-9 в пробите.

Серумите бяха предварително разредени 1:10 с тест буфера, а стандартите се приготвят според указанията на производителя. Микроплаката се измива двукратно с миещ буфер, след което във всички ямки се накапват 90 µl от тест буфера и 10 µl от пробите и стандартите в съответните ямки в двукратни повторения. Добавят се и по 50 µl от биотин-конюгираното антитяло във всички ямки. Инкубура се за 2 часа на стайна температура. След четирикратно измиване се нанасят по 100 µl стрептавидин-пероксидаза и се инкубира за 1 час на стайна температура. Следва отново четирикратно измиване и 100 µl от субстратния разтвор се инкубират за 10 минути. Реакцията се спира със 100 µl стопиращ разтвор и се отчита на 450 nm.

Ензимо-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) за количествено определяне на мозъчен натрийуретичен пептид (BNP).

Мозъчният натриуретичен пептид или B-тип натриуретичен пептид (BNP) е полипептид, изграден от 32

аминокиселини, който се секретира от камерите на сърцето в отговор на по-голямо натоварване на сърдечния мускул. BNP се секритира заедно със 76 аминокиселинния си предшественик - NT-proBNP, който няма биологична активност. Свързването на BNP с рецепторите е подобно на свързването на атриалния натриуретичен пептид (ANP), но афинитета е 10 пъти по-нисък за BNP в сравнение с ANP. Причината BNP да е предпочитан обект на тестовете е, че времето му на полуживот в циркулацията е два пъти по-дълго от това на ANP, за NT-proBNP дори и по-дълго.

При Brain Natriuretic Peptid-32 (Human) EIA кит (Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Belmont, CA) се използва микротитърна плака предварително натоварена с антитяло, разпознаващо Fc фрагментите на антитялото, специфично разпознаващо пептида, като допълнително са блокирани местата за неспецифично свързване. Специфичното антитяло свързва биотинилиран BNP и BNP пептида от пробите или стандартите. След това биотинилирания пептид взаимодейства със стрептавидин-пероксидаза, който катализира субстратния разтвор. Интензивността на полученото оцветяване е правопропорционално на свързания биотинилиран пептид и обратно пропорционално на пептида от пробите и стандартите. Това се дължи на конкурентното свързване на биотинилирания пептид с пептида от пробите или стандартите към специфичното антитяло. Използвайки стойностите на адсорбция на стандартите се построява крива, от която се екстраполират концентрациите на изследваните проби.

В първата стъпка на конкурентната ELISA се смесват 50 µl на ямка от стандартите/пробите/контролите, 25 µl от специфичното антитяло и 25 µl от биотинилирания пептид и се инкубират в продължение на 2 часа на стайна температура. След четирикратно промиване към ямките се добавят 100 µl стрептавидин-пероксидаза конюгат и се инкубира за 1 час на стайна температура. Повтаря се стъпката на четирикратно измиване и се добавят 100 µl TMB субстратен разтвор, който също се инкубира за 1 час на стайна температура. Реакцията се спира със 100 µl 2N HCl солна киселина и абсорбцията се отчита на 450 nm, след което се изчисляват резултатите.

3.4. Статистически анализ.

Резултатите са представени като средна стойност със стандартно отклонение.

Честотен анализ е използван при качествени променливи.

χ^2 – метод е използван за сравнение на качествени променливи.

Критерият на Kolmogorov-Smirnov е използван за оценка на разпределението на извадката.

Т- тест на Student-Fisher е използван при сравняване на количествени променливи в две категории при нормално разпределение.

Тестът на Man-Whitney е използван при сравняване на количествени променливи в две категории при разпределение различно от нормалното.

Дисперсионен анализ (ANOVA), с корекция на Bonferroni, е използван при сравняване на средни величини в повече от две категории.

Корелационен анализ, с коефициент на Pearson “r” за линейна корелация е използван за сравнение между количествени променливи.

Конгтрол за действието на замъгляващи фактори.

Регресионен анализ за моделиране формата на зависимостта на даден признак от един или няколко фактора.

Прогностичен анализ: Тест на Cox-Mantel за сравняване на прогностичния ефект на отделни категории на изследваните фактори; Едно- и многофакторен регресионен анализ на Cox за определяне на риска от усложнения при изследваните фактори.

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

Резултатите са представени чрез подходящи таблични и графични изображения.

За обработка на резултатите е използван статистически пакет SPSS 19.0.

IV Резултати и обсъждане

4.1. Характеристика на пациентите.

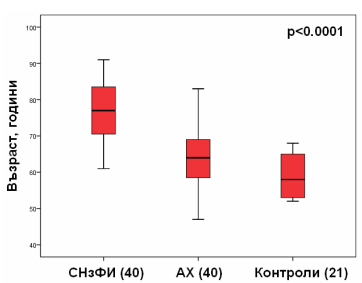
В дизайна на настоящото проучване са включени две контролни групи: пациенти с артериална хипертония и здрави контроли. Изследването на втора контролна група с характеристики, които са сходни на пациентите със СНзФИ, прави възможно откриване на ранни белези на камерна и съдова дисфункция.

За да осъществиме подбора на пациентите сме въвели изключващи критерии, чиято основна цел е да направят работната група максимално еднородна. По този начин се избягва влиянието на допълнителни фактори, които могат да повлияят резултатите и изводите на проучването.

4.1.1. Демографска характеристика.

Изследвани са 40 хоспитализирани пациента с клинични симптоми и прояви на СН NYHA III-IV ф.к. и запазена ФИ, 76.63±9.15 години, 62.5 % жени; 40 амбулаторни пациента с АХ, 64.33±8.02 години, 52.5 % жени; 21 здрави контроли, 60.13±8.94 години, 52.4 % жени.

Пациентите със СНзФИ са по-възрастни в сравнение с пациентите с АХ и здравите контроли (p<0.0001), фиг. 5, Таблица 6. Липсва статистически значима разлика по отношение разпределението по пол, Таблица 6.



Фигура 5.
Възраст на пациентите в трите изследвани групи.

Таблица 6.
Демографска характеристика

Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P – value
Възраст, год	76,63±9,15*^	64,33±8,02	60,13±8,94	**< 0,0001**
Пол, жени %	62,5	52,5	52,4	NS

Стойностите са представени като средна ± SD или %. Използвани са ANOVA или χ2- метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

Пациентите със СНзФИ са набирани от хоспитализирани пациенти, с висок функционален клас сърдечна недостатъчност (NYHA III-IV ф.к.), които са по-възрастни. Пациентите с АХ и здрави контроли са набирани от амбулаторни, профилактични прегледи, най-често на работещи хора, където възрастта на изследваните лица е по-малка. Поради значението на възрастта в повишаването на артериалната ригидност, в анализа на резултатите е отчетена нейната роля като замъгляващ фактор.

4.1.2. Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване.

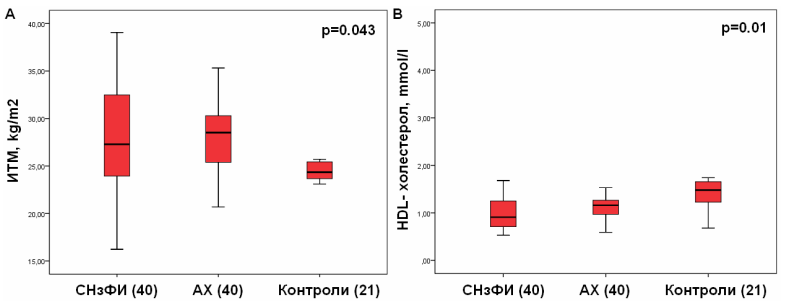
Преобладаващата част от пациентите със СНзФИ (95%) имат анамнеза за АХ, Таблица 7.

Таблица 7.
Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване

Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P - value
АХ, %	95	100	0	**< 0,0001**
ЗД, %	25	20	0	NS
ИТМ, kg/m^2	27,99±5,77^	28,11±3,60^	24,84±3,32	**0,043**
Холест,mmol/l	4,98±1,44	5,16±1,00	5,80±1,24	NS
HDL, mmol/l	0,98±0,31^	1,17±0,32^	1,75±1,20	**0,01**
LDL, mmol/l	3,10±1,11	2,92±0,90	3,39±1,19	NS
ТГ, mmol/l	1,63±1,03	1,96±1,30	1,63±1,17	NS
Пушене, %	7,5	22,5	12,5	NS

Стойностите са представени като средна ± SD или %. Използвани са ANOVA или χ2- метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

Пациентите със СНзФИ и АХ в сравнение със здравите контроли, се характеризират с по-висок индекс телесна маса (27.99±5.77 kg/m^2 и 28.11±3.60 kg/m^2 спрямо 24.84±3.32 kg/m^2, p=0.043) и с по-ниски стойности на HDL- холестерола (0.98±0.31 mmol/l и 1.17±0.32 mmol/l спрямо 1.75±1.20 mmol/l, p=0.01), фиг. 6, Таблица 7.



Фигура 6.
А. Индекс телесна маса (ИТМ) и В. HDL- холестерол в трите групи.

Липсва статистически значима разлика в групите по отношение на разпределението по: захарен диабет, общ холестерол, LDL- холестерол, триглицериди, тютюнопушене, Таблица 7.

4.1.3. Жизнени показатели.

Пациентите с повишено артериално налягане провеждат лечение и към момента на изследването не се наблюдава статистически значима разлика в групите по отношение на разпределението по средните стойности на систолното (САН), диастолното (ДАН) артериално налягане и сърдечната честота (СЧ), Таблица 8.

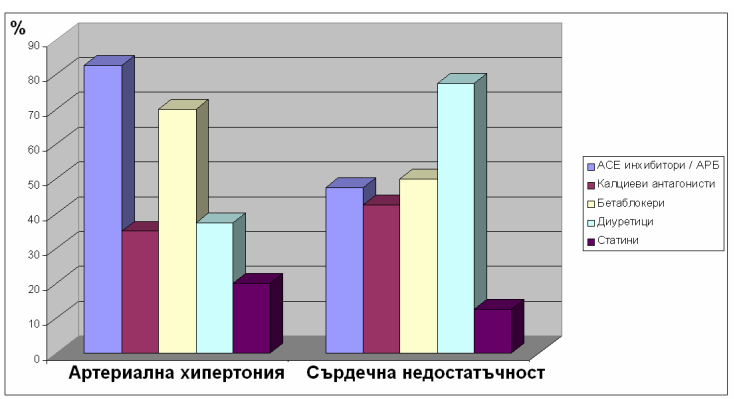
Таблица 8.
Жизнени показатели

Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P – value
САН, mmHg	130,03±25,55	134,95±14,90	123,31±13,17	NS
ДАН, mmHg	79,30±12,40	83,65±10,21	79,69±10,08	NS
СЧ, уд./мин	73,03±14,36	67,78±8,72	67,25±7,89	NS

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

4.1.4. Медикаментозно лечение.

Приложението на ACE инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери (АРБ) е сигнификантно по-високо в групата на пациентите с артериална хипертония спрямо пациентите със сърдечна недостатъчност (82.5 % спрямо 47.5 %, p=0.001). Приложението на диуретици е сигнификантно по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност спрямо тези с артериална хипертония (77.5 % спрямо 37.5 %, p<0.0001). Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение терапията с калциеви антагонисти, бетаблокери и статини, фиг. 7, Таблица 9.



Фигура 7.
Терапия на пациентите с АХ и СНзФИ.

Таблица 9. Медикаментозно лечение			
Параметър	**Хипертоници N=40**	**СНзФИ N=40**	**P – value**
ACE инх./АРБ	82,5	47,5	**0,001**
Калциеви антагонисти	35	42,5	NS
Бетаблокери	70	50	NS
Диуретици	37,5	77,5	**<0,0001**
Статини	20	12,5	NS
Стойностите са представени като %. Използван е $\chi 2$- метод. $p<0.05$.			

Резултатите от проучване не са контролирани спрямо провежданото лечение, защото с изключение на ACE инхибиторите и диуретиците не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на приеманите медикаменти между групите на хипертониците и пациентите със СН. Също така диуретиците не повлияват съдовата ригидност. Дори и без отчитане ролята на ACE инхибиторите, чиято употреба е по-висока всред хипертониците, пациентите със СНзФИ показват по-високи стойности на артериалната ригидност.

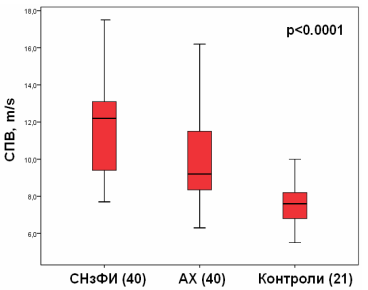
4.1.5. Показатели за съдова ригидност.

Артериалната ригигност, оценена чрез каротидо-феморалната скорост на пулсовата вълна е сигнификантно по-висока при пациентите със СН (11.85±2.64 m/s) спрямо тази при хипертониците (10.02±2.39 m/s), която е по-висока в сравнение с тази при здравите контроли (7.51±1.20 m/s, p<0.0001), Фиг. 8, Таблица 10.

Липсва статистически значима разлика по отношение Augmentation index (преизчислен за СЧ 75 уд./мин) между трите изследвани групи, Таблица 10.

Възрастта на изследваните пациенти е над 50 години. Известено е, че Augmentation Index е показател за артериална ригидност предимно при млади индивиди, под 50 години. Докато при пациенти над 50 години, каротидофеморалната

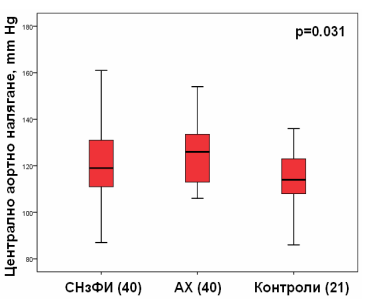
скорост на пулсовата вълна е по-добър показател за съдова ригидност.



Фигура 8.
Скорост на пулсовата вълна (СПВ) в трите изследвани групи.

Централното аортно налягане е по-високо при пациентите с АХ спрямо здравите контроли (126.33±15,08 mm Hg спрямо 115.13±12.24 mm Hg, p=0,031). Не се наблюдава статистически значима разлика между здрави и пациенти със СН, след корекция на Bonferroni, фиг. 9, Таблица 10.

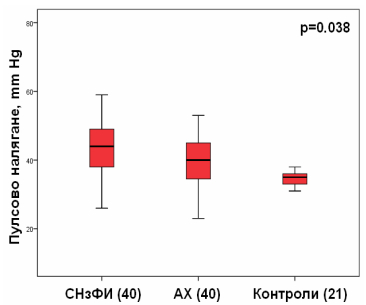
Централното аортно систолно налягане е по-точен показател от систолното артериално налягане, измерено на брахиалната артерия. Именно на него, а не на периферното артериално налягане, са изложени органите и системите, и неговото повишение е свързано с развитието на органна увреда.



Фигура 9.
Централно аортно налягане в трите изследвани групи.

Пулсовото налягане е сигнификантно по-високо при пациентите със СН спрямо здравите контроли (43.61±11.53 mm Hg спрямо 34.63±4.65 mm Hg, p=0.038), фиг. 10, Таблица 10.

Увеличеното пулсово налягане е показател за повишената артериална ригидност, забуба на еластични свойства на съдовата стена, загуба на нейния буфериращ капацитет, с резултат високи стойности на централното систолно налягане и понижени стойности на централното диастолно налягане.



Фигура 10.
Пулсово налягане в трите изследвани групи.

Таблица 10. **Показатели за съдова ригидност**				
Параметър	**СНзФИ N=40**	**АХ N=40**	**Контроли N=21**	**P – value**
СПВ, m/s	11,85±2,64*^	10,02±2,39^	7,51±1,20	**< 0,0001**
ЦАН, mmHg	120,30±15,29	126,33±15,08^	115,13±12,24	**0,031**
ПН, mmHg	43,61±11,53^	41,70±12,36	34,63±4,65	**0,038**
Aix@75	26,87±11,33	27,42±9,04	26±8,73	NS
Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.				

4.1.6. Ехокардиографски показатели за оценка на лява камера.

Аортен корен.

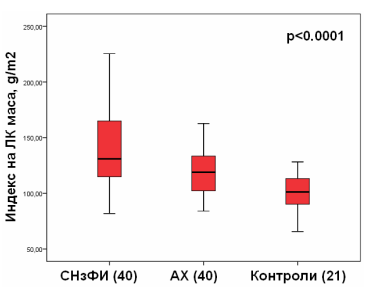
Трите групи изследвани пациенти се характеризират със сигнификантно различни стойност на каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна, която е показател за съдова функция. На структурно ниво не се наблюдава статистически

значима разлика в диаметъра на аортния корен при изследваните групи пациенти, Таблица 11.

Таблица 11. **Аортен корен**				
Параметър	**СНзФИ N=40**	**АХ N=40**	**Контроли N=21**	**P – value**
Аортен корен	31,44±4,07	33,13±4,62	32,00±4,02	NS
Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.				

Оценка на дебелината на стената на лява камера.

Левокамерната маса индексирана към телесната повърхност (Индекс на ЛК маса) е сигнификантно по-висока при пациентите със СНзФИ (141.43±37.15 g/m2) спрямо индекс на ЛК маса при хипертониците (121.45±22.58 g/m2), при които тя е по-висока в сравнение с тази при здравите индивиди (100.64±16.07 g/m2, p<0.0001), фиг. 11, Таблица 12.



Фигура 11.
Левокамерна маса индексирана към телесната повърхност (Индекс на ЛК маса) в трите изследвани групи.

Левокамерната маса индексирана към телесната повърхност разграничава различните степени на левокамерна хипертрофия: по-лека при пациентите с артериална хипертония и по-тежка при пациентите със сърдечна недостатъчност.

Междукамерният септум (14.11±1.50 mm спрямо 13.65±1.82 mm и 11.18±0.91 mm, p<0.0001) и задната стена на лява камера (13.16±1.61 mm спрямо 13.03±1.77 mm и 10.56±1.15 mm, p<0.0001) са сигникантно по-високи при пациентите със

СНзФИ в сравнение с тези при пациентите с АХ и здравите контроли, Таблица 12.

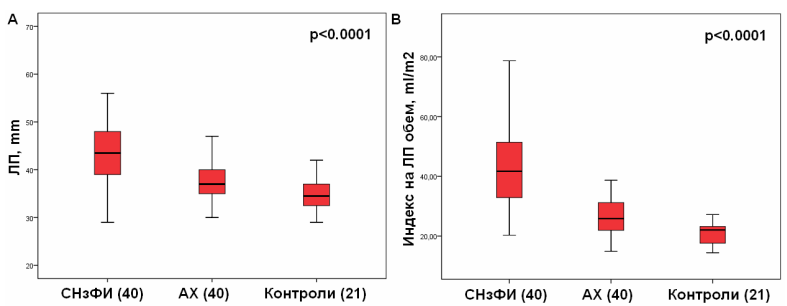
Таблица 12.
Оценка на дебелината на стената на лява камера

Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P – value
Септум, mm	14,11±1,50^	13,65±1,82^	11,18±0,91	**< 0,0001**
ЗСЛК, mm	13,16±1,61^	13,03±1,77^	10,56±1,15	**< 0,0001**
ЛК маса, g/m2	141,43±37,15*^	121,4 ±22,58^	100,64±16,07	**< 0,0001**

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

Оценка на размерите на ляво предсърдие.

При пациентите със СНзФИ спрямо пациентите с АХ и здравите контроли, размерът на ляво предсърдие (43.98±7.60 mm спрямо 37.05±4.20 mm и 34.81±3.85 mm, p<0.0001) и обемът на ляво предсърдие индексиран към телесната повърхност (44.14±16.00 ml/m^2 спрямо 26.07±5.78 ml/m^2 и 21.41±4.70 ml/m^2, p<0.0001) са сигникантно по-високи, фиг. 12, Таблица 13.



Фигура 12.
А. Размер на ляво предсърдие (ЛП) и В. Обем на ляво индексиран към телесната повърхност (Индекс на ЛП обем) в трите групи.

Увеличените размери на ляво предсърдие при пациенти със СНзФИ свидетелстват за повишени налягания на ЛК пълнене.

Таблица 13.
Оценка на размерите на ляво предсърдие

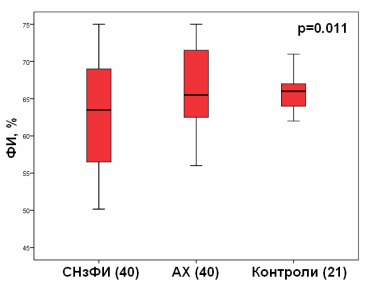
Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P – value
ЛП, mm	43,98±7,60*^	37,05±4,20	34,81±3,85	**< 0,0001**
ЛП обем, ml/m2	44,14±16,00*^	26,07±5,78	21,41±4,70	**< 0,0001**

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

Изразената левокамерната хипертрофия и дилатация на ляво предсърдие могат да се асоциират с повишен риск за развитие на сърдечна недостатъчност.

Оценка на систолната функция на лява камера.

Помпената функция на лява камера, определена чрез ФИ по метода на Simpson е леко понижена при пациентите със СНзФИ (62.60±7.81 %) в сравнение с тази при пациентите с АХ и здравите контроли (66.85±5.24 % и 65.69±3.74 %, p=0.011), фиг. 13, Таблица 14.



Фигура 13.
Фракция на изтласкване на лява камера (ФИ) в трите изследвани групи.

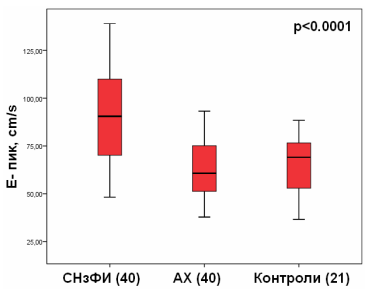
Таблица 14.
Оценка на систолната функция на лява камера

Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P – value
ФИ Simpson, %	62,60±7,81*^	66,85±5,24	65,69±3,74	**0,011**

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

Оценка на диастолната функция на лява камера чрез PW-Doppler на митралния кръвоток.

Пациентите със СНзФИ се характеризират с по-високи ранни пикови скорости на митралния кръвоток (Е- пик) в сравнение с хипертониците и здравите контроли (89.65±23.95 cm/s спрямо 62.13±14.74 cm/s и 65.21±15.42 cm/s, p<0.0001), фиг. 14, Таблица 15.



Фигура 14.
Ранна пикова скорост на митралния кръвоток (Е- пик) в трите изследвани групи.

Таблица 15.
Оценка на диастолната функция на ЛК чрез PW- Doppler на митралния кръвоток

Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P – value
Е- пик, cm/s	89,65±23,95*^	62,13±14,74	65,21±15,42	**<0,0001**
А- пик, cm/s	85,43±28,89	77,92±13,18	72,81±13,04	NS
Е/А	1,18±0,68*	0,82±0,22	0,93±0,27	**0,005**
ВД, ms	221,38±93,45	252,50±47,42	227,56±64,49	NS

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

Липсва статистически значима разлика по отношение на късната пикова скорост на митралния кръвоток (А- пик) и времето на децелерация между групите, Таблица 15.

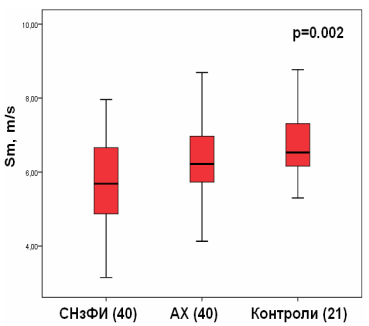
Отношението Е/А е сигнификантно по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност спрямо групата на

хипертониците и здравите контроли (1.18±0.68 спрямо 0.82±0.22 и 0.93±0.27, p=0.005), Таблица 15.

Пациентите със СНзФИ се характеризират със сигнификантно нарушена диастолна функция в сравнение с пациентите с артериална хипертония и здравите контроли.

Тъканна Doppler ехокардиография на медиалния митрален анулус.

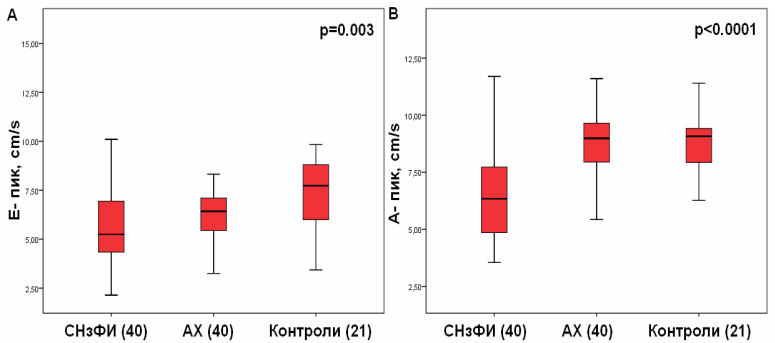
Лонгитудиналната систолна функция на лява камера, определена чрез систолната скорост на медиалния митрален анулус (Sm) е понижена при пациентите със СНзФИ (5.72±1.21 cm/s) в сравнение с тази при пациентите с АХ и здравите контроли (6.47±1.13 cm/s и 6.74±0.90 cm/s, p=0.002), фиг. 15, Таблица 16.



Фигура 15.
Систолна скорост на медиалния митрален анулус (Sm) в трите изследвани групи.

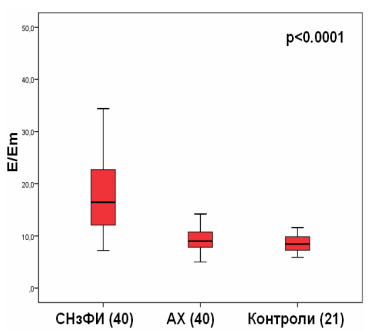
Ранната Em (5.72±2.02 cm/s спрямо 6.45±1.49 cm/s и 7.73±2.63 cm/s, p=0.003) и късната диастолна Am (6.54±2.05 cm/s спрямо 8.82±1.42 cm/s и 8.88±1.52 cm/s, p<0.0001) скорост на медиалния митрален пръстен са понижени при пациентите със СНзФИ в сравнение с тези при пациентите с артериална хипертония и здравите контроли, фиг. 16, Таблица 16.

Не се наблюдава статистически значима разлика между групите по отношение на ранната и късната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (Em/Am), Таблица 16.



Фигура 16.
A. Ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус (Em) и B. Късна диастолна скорост на медиалния митрален анулус (Am) в трите изследвани групи.

Отношението на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус E/Em е сигнификантно по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (18.27±8.2) спрямо това при хипертониците и здравите контроли (9.6±2.73 и 8.75±2.11, p<0.0001), фиг. 17, Таблица 16.



Фигура 17.
Отношение на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния клапен пръстен E/Em в трите изследвани групи.

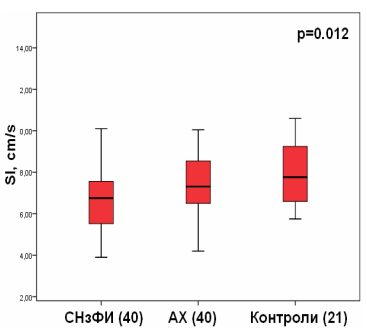
Таблица 16.
Тъканна Doppler ехокардиография на медиалния митрален анулус

Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P- value
Sm, cm/s	5,72±1,21*^	6,47±1,13	6,74±0,90	**0,002**
Em, cm/s	5,72±2,02^	6,45±1,49	7,73±2,63	**0,003**
Am, cm/s	6,54±2,05*^	8,82±1,42	8,88±1,52	**<0,0001**
Em/Am	0,94±0,45	0,75±0,22	0,89±0,32	NS
E/Em	18,27±8,2*^	9,6±2,73	8,75±2,11	**< 0,0001**

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

Тъканна Doppler ехокардиография на латералния митрален анулус.

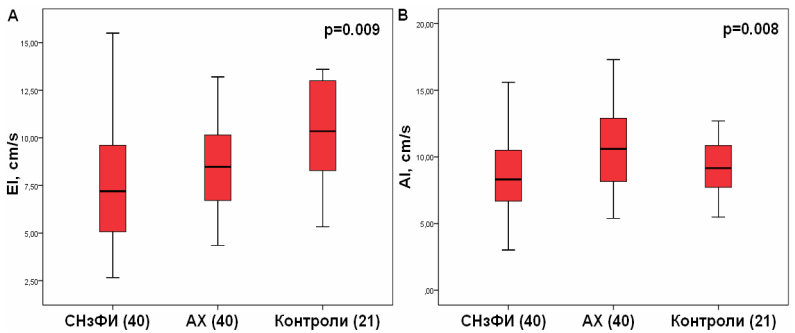
Лонгитудиналната систолна функция на лява камера, оценена чрез систолната скорост на латералния митрален анулус (Sl) е понижена при пациентите със СНзФИ (6.69±1.44 cm/s) спрямо тази при хипертониците и здравите контроли (7.80±2.11 cm/s и 7.84±1.60 cm/s, p=0.012), фиг. 18, Таблица 17.



Фигура 18.
Систолна скорост на латералния митрален анулус (Sl) в трите изследвани групи.

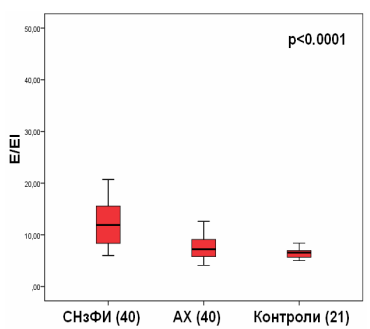
Ранната El (7.59±3.34 cm/s спрямо 8.59±2.28 cm/s и 10.21±2.72 cm/s, p=0.009) и късната диастолна Al (8.65±2.86 cm/s спрямо 10.75±2.92 cm/s и 9.12±2.09 cm/s, p=0.008) скорост на латералния митрален анулус са понижени при пациентите със СНзФИ в сравнение с тези при пациентите с артериална хипертония и здравите контроли, фиг. 19, Таблица 17.

Не се наблюдава статистически значима разлика спрямо отношението на ранната и късната диастолна скорост на латералния митрален анулус (El/Al) в групите, Таблица 17.



Фигура 19.
A. Ранна диастолна скорост на латералния митрален анулус (El) и B. Късна диастолна скорост на латералния митрален анулус (Al) в трите изследвани групи.

Отношението на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус E/El е сигнификантно по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (14.45±9.04) спрямо това при пациентите с артериална хипертония и здравите контроли (7.55±2.09 и 6.69±1.43, p<0.0001), фиг. 20, Таблица 17.



Фигура 20.
Отношение на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния клапен пръстен E/El в трите изследвани групи.

Таблица 17.
Тъканна Doppler ехокардиография на латералния митрален анулус

Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P- value
Sl, cm/s	6,69±1,44*	7,80±2,11	7,84±1,60	**0,012**
El, cm/s	7,59±3,34^	8,59±2,28	10,21±2,72	**0,009**
Al, cm/s	8,65±2,86*	10,75±2,92	9,12±2,09	**0,008**
El/Al	0,98±0,73	0,87±0,37	1,21±0,50	NS
E/El	14,45±9,04*^	7,55±2,09	6,69±1,43	**<0,0001**

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

Показателите от тъканната Doppler ехокардиография показват нарушена диастолна функция на лява камера в групата със сърдечна недостатъчност. С развитието на СНзФИ се понижават ранната и късната диастолни скорости на медиалния и латералния митрален анулус. Наляганията на левокамерно пълнене, оценени с отношенията на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (E/Em) и на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус (E/El), са сигнификантно по високи при пациентите със сърдечна недостатъчност.

Фракцията на изтласкване на лява камера не е достатъчно прецизен метод за оценка на левокамерната систолна функция. Въпреки, че при пациентите със СНзФИ тя е по-голяма от 50 %, тези пациенти показват сигнификантно понижени систолни скорости на медиалния и латералния митрален анулус спрямо хипертониците и здравите контроли.

Пациентите със СНзФИ са по-възрастни индивиди. Те обикновено имат множество коморбидности, които да доведат до развитието на макроваскуларни или микроваскуларни промени, дори при липса на значима коронарна болест. Друга характерна особеност на тези пациенти е, че при тях по-често се наблюдава хипертрофия на лява камера и повишени налягания на левокамерно пълнене. Лонгитудиналните мускулни фибри са

разположени основно в субендокардния слой на свободните стени на лява и дясна камера, както и в папиларните мускули. Това прави субендокардния мускулен слой много чувствителен към хипоперфузия или исхемия. Тъканният Doppler отчита тези фини промени в миокардната структура и функция, като по-ниски лонгитудинални систолни скорости, които са белег на нарушена систолна функция.

4.1.7. Показатели на вентрикуло-съдово куплиране.

Ефективният артериален еластанс (Ea) и крайният систолен еластанс на лява камера (Ees) са по-високи при пациентите със СНзФИ и при пациентите с АХ, въпреки че резултатите не достигат статистическа значимост, фиг. 21, Таблица 18. Липсва статистически значима разлика в групите по отношение на Ea/Ees, Таблица 18.

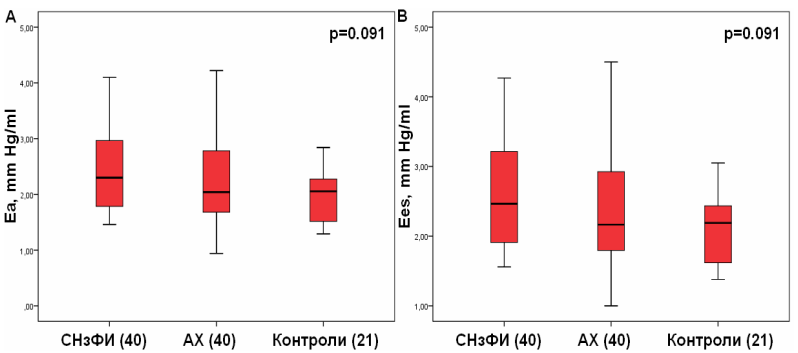
Таблица 18.
Показатели на вентрикуло-съдово куплиране

Параметър	СНзФИ N=40	АХ N=40	Контроли N=21	P- value
Ea, mmHg/ml	2,45±0,75	2,23±0,81	1,98±0,49	0,091
Ees, mmHg/ml	2,61±0,79	2,38±0,85	2,11±0,52	0,091
Ea/Ees	0,935±0,013	0,939±0,009	0,934±0,005	NS

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

Сърдечно-съдовата система е затворена система. В нея сърцето и кръвоносните съдове си взаимодействат, за да осигурят адекватен минутен обем за нуждите на организма. Взаимодействието между сърцето и кръвоносните съдове може да бъде представено с отношението на ефективния артериален еластанс (Ea) и крайният систолен еластанс на лява камера (Ees) - Ea/Ees. При здравите, млади индивиди отношението е такова, че да се осигури взаимодействието при минимален разход на енергия. При пациентите със СНзФИ е повишена артериалната ригидност и ригидността на лява камера. Въпреки, че

отношението на ефективния артериален еластанс и крайният систолен еластанс на лява камера (Ea/Ees) се запазва и е подобно на това при здравите индивити, взаимодействието между артериалната система и лява камера е нарушено (по-високи стойности на показателите в числителя и знаменателя). Циркулаторният къмплайънс е нарушен, при което - при всяко увеличване на ударния обем се увеличава крайното диастолно налягане на лява камера. При всяка промяна на ударния обем артериалното налягане рязко ще се повишава или намалява, защото артериалната система е загубила своя буфериращ капацитет.



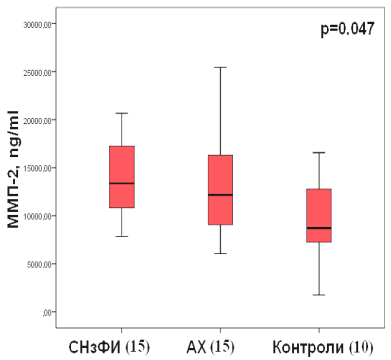
Фигура 21.
А. Ефективен артериален еластанс (Ea) и В. Краен систолен еластанс (Ees).

4.1.8. Биомаркери.

Матриксни металопротеинази 2 и 9 (ММП-2 и ММП-9), мозъчен натрийуретичен пептид (BNP) са изследвани при 15 пациента със СНзФИ, 72.73±10.44 г, 53 % жени; 15 пациента с АХ, 63.73±7.06 г, 53 % жени; 10 здрави контроли, 58.7±5.87 г, 50 % жени.

ММП-2 е сигникантно по-висока при пациентите със СНзФИ (13987±4464 ng/ml) и АХ (13040±5060 ng/ml) в сравнение със здравите контроли (9260±4135 ng/ml, p=0.047). Не се установява статистически значима разлика по отношение на

ММП-2 между пациентите с АХ и пациентите със СН, фиг. 22, Таблица 19.



Фигура 22.
Матриксна металопротеиназа 2 (ММП-2) в трите групи.

Ние предполагаме, че ММП-2 се повишава в ранните стадии на съдова и камерна увреда, преди развитието на симптоми на сърдечна недостатъчност. Резултатите от нашето проучване показват, че ММП-2 не може да се използва в диагнозата на сърдечна недостатъчност, защото тя показва подобно увеличение при пациенти с артериална хипертония без прояви на сърдечна недостатъчност. Също така не бива да се забравя и фактът, че ММП-2 не е специфичен ензим и нейните серумни нива се влияят от наличието на възпалителен процес, неопластично заболяване и други.

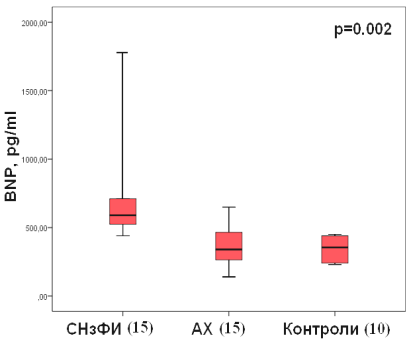
Не се наблюдава статистически значима разлика в групите по отношение на ММП-9, Таблица 19.

Таблица 19.
Биомаркери

Параметър	СНзФИ N=15	АХ N=15	Контроли N=10	P-value
ММП-2, ng/ml	13987±4464^	13040±5060^	9260±4135	**0.047**
ММП-9, ng/ml	144.91±29.94	152.06±26.81	143.34±45.95	NS
BNP, pg/ml	775.33±443.59^*	370.00±158.29	345.00±94.39	**0.002**

Стойностите са представени като средна ± SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: * p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

BNP е по-висок при пациентите със СН (775.33±443.59 pg/ml) в сравнение с хипертониците и здравите контроли (370.00±158.29 pg/ml и 345.00±94.39 pg/ml, p=0.002), фиг. 23, Таблица 19.

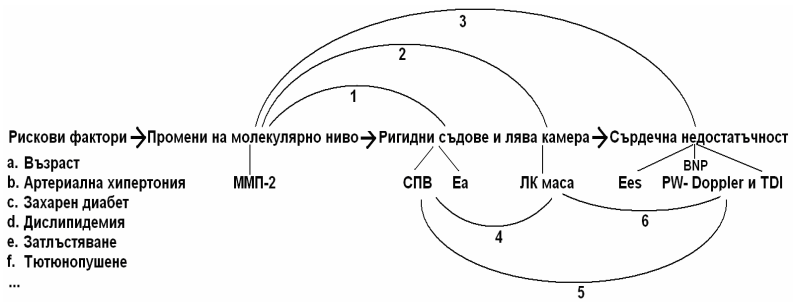


Фигура 23.
Мозъчен натрийуретичен пептид (BNP) в трите групи.

Мозъчния натрийуретичен пептид е показател за нарушена камерна функция. Неговата роля в диагнозата на СНзФИ е особено важна в сивата зона на отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния анулус (8 < E/E' < 15). В условията на спешност BNP има роля за отдиференциране на сърдечния произход на диспнеята.

4.2. Корелационен анализ.

В следващата глава на дисертационния труд са описани взаимодействията представени на фигура 24.



Фигура 24.
Патофизиология на съдово и камерно ремоделиране при развиие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. ММП-2 – матриксна металопротеиназа 2; СПВ – скорост на пулсовата вълна; Ea – ефективен артериален еластанс; Индекс на ЛК маса – левокамерна маса индексирана към телесната повърхност; Ees – краен систолен еластанс на лява камера; BNP – мозъчен натрий уретичен пептид.

Корелация между показатели за промени на молекулярно ниво и показатели за съдова ригидност.

Серумните нива на ММП-2 корелират умерено със скоростта на пулсовата вълна (r=0.43, p=0.007). Характера и силата на връзката се запазва, когато се отчита ролята на възрастта като замъгляващ фактор (r*=0.44, p*=0.006), фиг. 25, Таблица 20.

Серумните нива на ММП-2 не корелират със стойностите на ефективния артериален еластанс (Ea) и пулсовото налягане (ПН), Таблица 20.

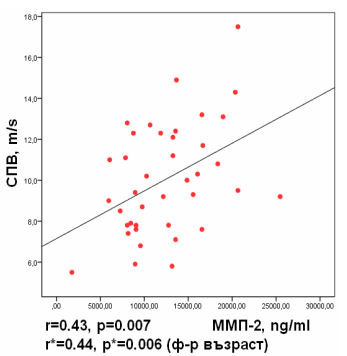
ММП-2 е желатиназа, която участва в обмяната на колагена и еластина в екстрацелуларния матрикс. Резултатите от настоящото проучване показват, че серумните нива на ММП-2 са увеличени при пациенти с артериална хипертония и сърдечна недостатъчност със запазена ракция на изтласкване. ММП-2

корелира сигнификантно с каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна. Това предполага, че ММП-2 може да участва в процесите на ремоделиране на съдовата стена.

Таблица 20.
Корелация между ММП-2 и показатели за съдова ригидност

Параметър	r	P- value	r*	P*- value
СПВ, m/s	**0.43**	**0.007**	**0.44**	**0.006**
ПН, mm Hg	0.30	NS	0.31	NS
Ea, mm Hg/ml	0.07	NS	0.07	NS

r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;
r*- коефициент на Pearson за линейна корелация; p*<0.05 – ниво на значимост; при контрол за възрастта

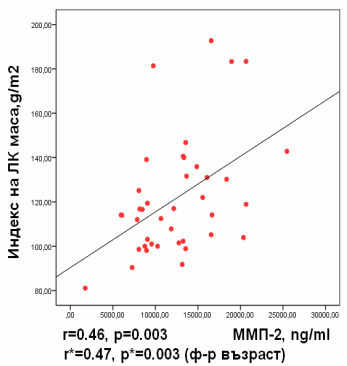


Фигура 25.
Корелация между нивата на матриксна металопротеиназа 2 (ММП-2) и скоростта на пулсовата вълна (СПВ).

Корелация между показатели за промени на молекулярно ниво и показатели за левокамерна хипертрофия.

Серумните нива на ММП-2 корелират умерено с левокамерната маса индексирана към телесната повърхност (r=0.46, p=0.003). Характера и силата на връзката се запазва, когато се отчита ролята на възрастта като замъгляващ фактор (r*=0.47, p*=0.003), фиг. 26, Таблица 21. ММП-2 корелира умерено и с дебелината на междукамерната преграда (r=0.41, p=0.006) и задната стена на лява камера (r=0.46, p=0.003), Таблица 21.

Таблица 21. Корелация между ММП-2 и показатели за левокамерна хипертрофия				
Параметър	**r**	**P- value**	**R***	**P*- value**
ЛК маса, g/m2	**0.46**	**0.003**	**0.47**	**0.003**
Септум, mm	**0.41**	**0.006**	**0.43**	**0.006**
Задна стена, mm	**0.46**	**0.003**	**0.46**	**0.003**
r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост; r*- коефициент на Pearson за линейна корелация; p*<0.05 – ниво на значимост; при контрол за възрастта				



Фигура 26.
Корелация между нивата на матриксна металопротеиназа 2 (ММП-2) и масата на лява камера индексирана към телесната повърхност (Индекс на ЛК маса).

Корелация между показатели за промени на молекулярно ниво и показатели за функцията на лява камера.

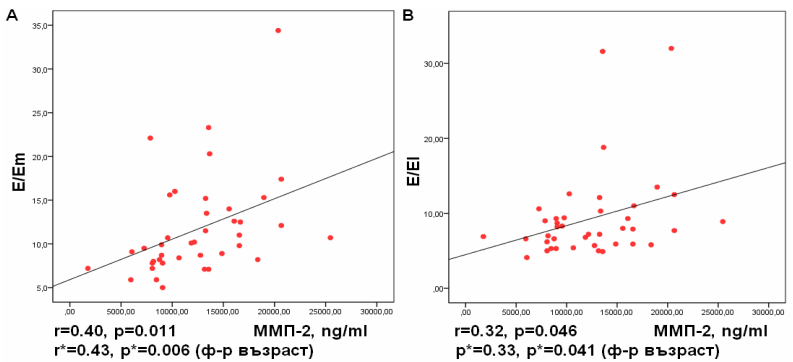
Серумните нива на ММП-2 корелират умерено с отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток (E) и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (Em) - E/Em (r=0.40, p=0.011). Характера и силата на връзката се запазва, когато се отчита ролята на възрастта като замъгляващ фактор, фиг. 27 A, Таблица 22.

ММП-2 корелира слабо с отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток (E) и ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус (El) - E/El (r=0.32, p=0.046), фиг. 27 B, Таблица 22.

ММП-2 корелира слабо с ранната медиална – Em (r=0.33, p=0.04) и ранната латерална – El (r=0.33, p=0.04) скорост на митралния анулус, Таблица 22.

Серумните нива на ММП-2 не корелират със скоростите на митралния кръвоток; с късните диатолни скорости на митралния анулус; с фракцията на изтласкване на лява камера; със систолните скорости на митралния анулус; с крайния систолен еластанс на лява камера; също така и със серумните нива на мозъчния натрийуретичен пептид, Таблица 22.

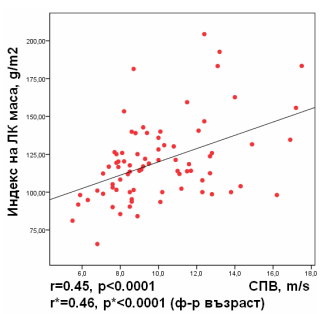
Таблица 22. Корелация между ММП-2 и показатели за функция на лява камера				
Параметър	**r**	**P- value**	**r***	**P*- value**
Корелация между ММП-2 и показатели за систолна ф-я на ЛК				
ФИ, %	- 0.23	NS	- 0.23	NS
Sm, cm/s	- 0.18	NS	- 0.12	NS
Sl, cm/s	0.06	NS	0.06	NS
Ees, mmHg/ml	0.07	NS	0.08	NS
Корелация между ММП-2 и показатели за диастолна ф-я на ЛК				
E-пик, cm/s	0.20	NS	0.20	NS
A-пик, cm/s	0.18	NS	0.12	NS
Em, cm/s	**- 0.33**	**0.04**	**- 0.38**	**0.02**
Am, cm/s	- 0.12	NS	- 0.13	NS
E/Em	**0.40**	**0.011**	**0.43**	**0.006**
El, cm/s	**- 0.33**	**0.04**	**- 0.36**	**0.02**
Al, cm/s	0.07	NS	0.08	NS
E/El	**0.32**	**0.046**	**0.33**	**0.041**
Корелация между ММП-2 и биомаркери отразяващи ф-я на ЛК				
BNP, pg/ml	- 0.01	NS	0.005	NS
r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост; r*- коефициент на Pearson за линейна корелация; p*<0.05 – ниво на значимост; при контрол за възрастта				



Фигура 27.
А. Корелация между матриксна металопротеиназа 2 (ММП-2) и отношението E/Em.
В. Корелация между матриксна металопротеиназа 2 (ММП-2) и отношението E/El.

Корелация между показатели за съдова ригидност и левокамерна хипертрофия.

Скоростта на пулсовата вълна корелира умерено с левокамерната маса индексирана към телесната повърхност (r=0.45, p<0.0001). Характерът и силата на връзката се запазват когато се отчита влиянието на възрастта като замъгляващ фактор (r*=0.46, p*<0.0001), фиг. 28, Таблица 23.



Фигура 28.
Корелация между нивата на матриксна металопротеиназа 2 (ММП-2) и масата на лява камера индексирана към телесната повърхност (Индекс на ЛК маса).

Скоростта на на пулсовата вълна корелира с дебелината на междукамерната преграда (r=0.47, p<0.0001) и задната стена на лява камера (r=0.38, p=0.001), Таблица 23.

Таблица 23.
Корелация между СПВ и показатели за левокамерна хипертрофия

Параметър	r	P- value	r*	P*- value
ЛК маса, g/m2	0.45	<0.0001	0.46	<0.0001
Септум, mm	0.47	<0.0001	0.41	<0.0001
Задна стена, mm	0.38	0.001	0.34	0.002

r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;
r*- коефициент на Pearson за линейна корелация; p*<0.05 – ниво на значимост; при контрол за възрастта

По-ригидните артериални съдове се характеризират с по-висока скорост на отразената пулсова вълна, която допълнително обременява сърцето по време на систола и се асоциира с развитие на левокамерна хипертрофия

.

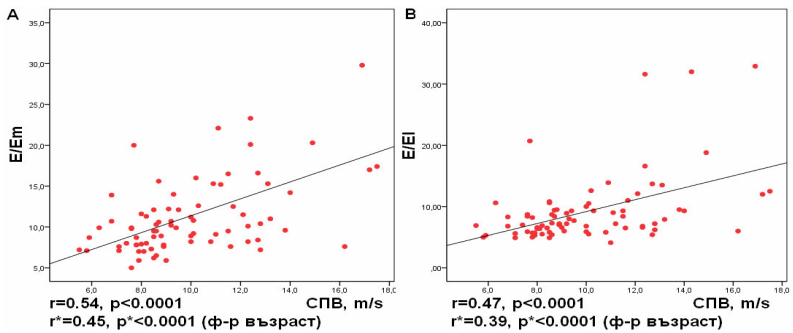
Корелация между показатели за съдова ригидност и показатели за функцията на лява камера.

Скоростта на пулсовата вълна корелира с отношението на ранната диастолна митрална скорост към ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус E/Em, като връзката между тях е умерена, r=0.54, p<0.0001. Характера и силата на връзката между двете величини се запазва, когато се отчита ролята на възрастта като замъгляващ фактор, r*=0.45, p*<0.0001, фиг. 29 А, Таблица 24.

Скоростта на пулсовата вълна корелира с отношението на ранната диастолна митрална скорост към ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус E/El, като връзката между тях е умерена, r=0.47, p<0.0001. Характера и силата на връзката между двете величини се запазва, когато се отчита ролята на възрастта като замъгляващ фактор, r*=0.39, p*<0.0001, фиг. 29 В, Таблица 24.

Скоростта на пулсовата вълна корелира умерено с ранната диастолна скорост на митралния кръвоток E- пик (r=0.39, p<0.0001) и с късната диастолна скорост на медиалния

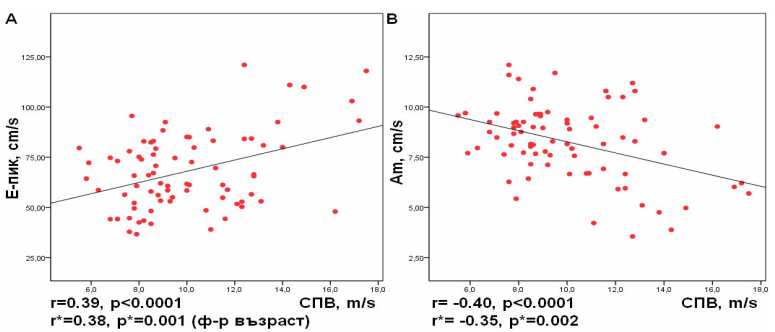
митрален анулус (r=-0.40, p<0.0001). Характера и силата на връзките се запазват когато се отчита ролята на възрастта като замъгляващ фактор, фиг. 30, Таблица 24.



Фигура 29.

А. Корелация между скорост на пулсовата вълна (СПВ) и отношението на ранната диастолна митрална скорост Е към ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус Em (E/Em).

В. Корелация между скорост на пулсовата вълна (СПВ) и отношението на ранната диастолна митрална скорост Е към ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус El (E/El).



Фигура 30.

Корелация на скоростта на пулсовата вълна (СПВ) със: А. Ранна диастолна скорост на митралния кръвоток (Е-пик); В. Късна диастолна скорост на медиалния митрален анулус (Am).

Таблица 24.
Корелация между СПВ и показатели за функция на лява камера

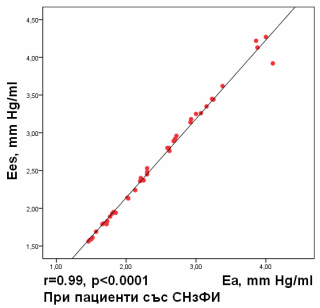
Параметър	r	P- value	r*	P*- value
Корелация между СПВ и показатели за систолна функция на лява камера				
ФИ, %	- 0.09	NS	- 0.13	NS
Sm, cm/s	- 0.22	NS	- 0.16	NS
Sl, cm/s	- 0.15	NS	- 0.11	NS
Ees, mmHg/ml	**0.25**	**0.03**	0.14	NS
Корелация между СПВ и показатели за диастолна ф-я на ЛК				
Е-пик, cm/s	**0.39**	**< 0.0001**	**0.38**	**0.001**
А-пик, cm/s	0.16	NS	0.08	NS
Em, cm/s	**- 0.25**	**0.03**	- 0.11	NS
Am, cm/s	**- 0.40**	**<0. 0001**	**- 0.35**	**0.002**
E/Em	**0.54**	**<0.0001**	**0. 45**	**<0.0001**
El, cm/s	**- 0.32**	**0.005**	- 0.20	NS
Al, cm/s	- 0.09	NS	- 0.09	NS
E/El	**0.47**	**<0.0001**	**0.39**	**<0.0001**
Корелация между СПВ и биомаркери отразяващи ф-я на ЛК				
BNP, pg/ml	0.19	NS	0.14	NS

r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;
r*- коефициент на Pearson за линейна корелация; p*<0.05 – ниво на значимост; при контрол за възрастта

Ранните диастолни скорости на медиалния и латерален митрален анулус, корелират умерено със скоростта на пулсовата вълна. При корекция за възрастта тази връзка загубва статистическа значимост, Таблица 24.

Фракцията на изтласкване и ефективният артериален еластанс на лява камера, систолните скорости на медиалния и латералния митрален анулус, и мозъчния натрийуретичен пептид не корелират със скоростта на пулсовата вълна, Таблица 24.

Ефективният артериален еластанс при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване корелира силно с телесистолният еластанс, r=0.99, p<0.0001, фиг. 31.



Фигура 31.
Корелация между ефективният артериален еластанс (Ea) и крайният систолен еластанс на лява камера (Ees).

Корелация между показатели за левокамерна хипертрофия и показатели за функцията на лява камера.

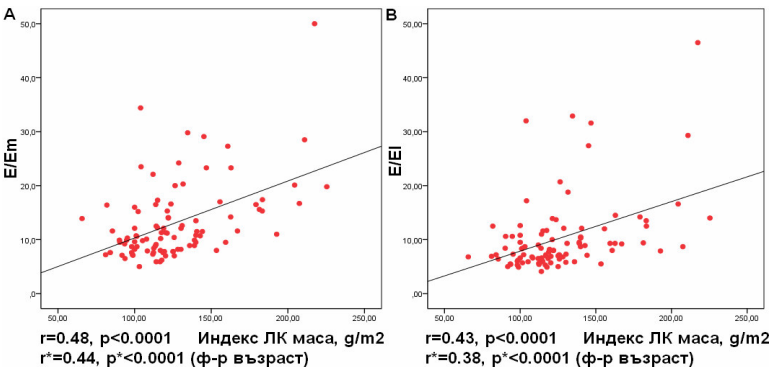
Левокамерната маса индексирана към телесната повърхност корелира с отношението на ранната диастолна митрална скорост към ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус E/Em, като връзката между тях е умерена, r=0.48, p<0.0001. Характера и силата на връзката между двете величини се запазва, когато се отчита ролята на възрастта като замъгляващ фактор, r*=0.44, p*<0.0001, фиг. 32 A, Таблица 25.

Левокамерната маса индексирана към телесната повърхност корелира с отношението на ранната диастолна митрална скорост към ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус E/El, като връзката между тях е умерена, r=0.43, p<0.0001. Характера и силата на връзката между двете величини се запазва, когато се отчита ролята на възрастта като замъгляващ фактор, r*=0.38, p*<0.0001, фиг. 32 B, Таблица 25.

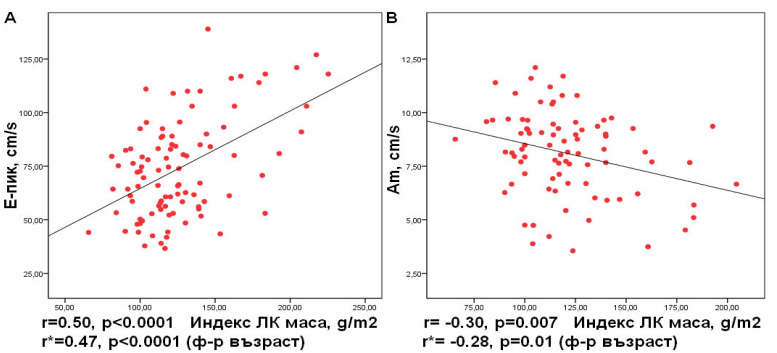
Левокамерната маса индексирана към телесната повърхност корелира умерено с ранната диастолна скорост на митралния кръвоток E- пик (r=0.50, p<0.0001) и с късната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (r= -0.30, p<0.007). Характера и силата на връзките се запазват когато се отчита ролята на възрастта като замъгляващ фактор, фиг. 33, Таблица 25.

Фракцията на изтласкване и крайният систолен еластанс на лява камера, систолните скорости на медиалния и латерален митрален анулус, късната диастолна скорост на митралния кръвоток, диастолните скорости на митралния анулус с

изключение на късната диастолна скорост на медиалния анулус, серумните нива на мозъчния натрийуретичен пептид не корелират с индексираната към телесната повърхност левокамерна маса, Таблица 25.



Фигура 32.
А. Корелация между левокамерна маса индексирана към телесната повърхност(Индекс ЛК маса) и отношението E/Em.
В. Корелация между левокамерна маса индексирана към телесната повърхност (Индекс ЛК маса) и отношението E/El.



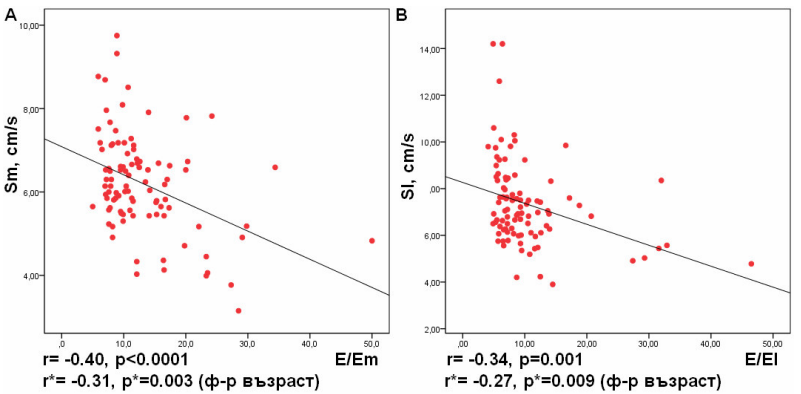
Фигура 33.
Корелация на левокамерната маса индексирана към телесната повърхност (Индекс ЛК маса) със: А. Ранна диастолна скорост на митралния кръвоток (E-пик); В. Късна диастолна скорост на медиалния митрален анулус (Am).

Таблица 25. Корелация между индекс ЛК маса и показатели за ф-я на ЛК				
Параметър	**R**	**P- value**	**r***	**P*- value**
Корелация между Индекс на ЛК маса и показатели за систолна функция на ЛК				
ФИ, %	- 0.20	NS	- 0.20	NS
Sm, cm/s	- 0.15	NS	- 0.10	NS
Sl, cm/s	- 0.12	NS	- 0.07	NS
Ees, mmHg/ml	0.07	NS	- 0.007	NS
Корелация между Индекс на ЛК маса и показатели за диастолна функция на ЛК				
E-пик, cm/s	**0.50**	**<0.0001**	**0.47**	**<0.0001**
A-пик, cm/s	0.14	NS	0.12	NS
Em, cm/s	**- 0.21**	**0.04**	- 0.27	NS
Am, cm/s	**- 0.30**	**0.007**	**- 0.28**	**0.01**
E/Em	**0.48**	**<0.0001**	**0.44**	**<0.0001**
El, cm/s	- 0.17	NS	- 0.11	NS
Al, cm/s	- 0.20	NS	- 0.20	NS
E/El	**0.43**	**<0.0001**	**0.38**	**<0.0001**
Корелация между Индекс на ЛК маса и биомаркери за ф-я на ЛК				
BNP, pg/ml	0.34	NS	0.34	NS
r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост; r*- коефициент на Pearson за линейна корелация; p*<0.05 – ниво на значимост; при контрол за възрастта				

Изразената хипертрофия на лява камера са асоциира с по-тежко увреждане на диастолната функция.

Корелация между показатели за систолна и диастолна функция на лява камера.

Ехокардиографският показател за повишени налягания на левокамерно пълнене: отношение на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток (E) съответно с ранната диастолна скорост на медиалния (Em) и латералния (El) митрален анулус – E/Em и E/El, корелират умерено със систолните скорости на медиалния (Sm) и латералния (Sl) митрален анулус, фиг. 34.



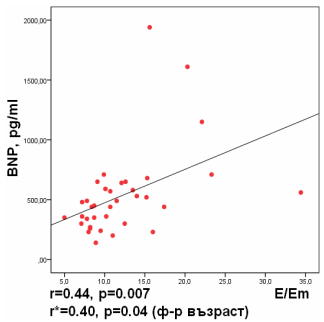
Фигура 34.
А. Корелация на отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (E/Em) със систолна скорост на медиалния митрален анулус (Sm); В. Корелация на отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус (E/El) със систолна скорост на латералния митрален анулус (Sl).

Показателите за нарушена лонгитудинална систолна функция корелират също така с показателите за диастолна дисфункция. По-тежкото нарушение на диастолната функция се асоциира с по-ниски стойности на миокардните систолни скорости, съответно с по-изразено нарушение на лонгитудиналната систолна функция на миокарда.

Корелация между мозъчния натрийуретичен пептид и наляганията на пълнене на лява камера.

Мозъчният натрийуретичен пептид (BNP) корелира умерено с налягането на левокамерно пълнене, оценено с отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (E/Em), фиг. 35.

По-високите нива на BNP се ацоциират с по-тежко нарушение в диастолната функция на миокарда. BNP не корелира с лонгитудиналните систолни скорости на миокарда.



Фигура 35.
Корелация между отношението E/Em и серумните нива на мозъчния натрийуретичен пептид (BNP).

4.3. Регресионен анализ.

За определяне на най-силните предиктори за повишено налягане на левокамерно пълнене, оценено с отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния анулус (E/Em), е проведен множествен стъпков линеен регресионен анализ. Регресионният модел включва отношението E/Em като зависима променлива и възрастта, индекса на телесна маса (ИТМ), каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна (СПВ), масата на лява камера индексирана към телесната повърхност (Индекс ЛК маса), обема на ляво предсърдие индексиран към телесната повърхност (Индекс ЛП обем) като независими променливи. Избрахме модел с най-висока стойност на R^2. Отношението E/Em най-силно корелира с възрастта, СПВ, Индекс ЛП обем (R^2=0.471, F=21.37, p<0.0001), таблица 26.

Таблица 26.
Предиктори на E/Em в множествен стъпков линеен регресионен анализ.

Модел	β	P- value
Константа	**- 7.522**	**0.015**
Възраст, години	**0.134**	**0.009**
СПВ, m/s	**0.623**	**0.001**
Индекс ЛП обем, ml/m2	**0.131**	**0.006**

В анализа са включени: възраст; ИТМ; СПВ; Индекс ЛК маса; Индекс ЛП обем. От модела са изключени: ИТМ и Индекс ЛК маса (не са статистически значими).

Генерализиран линеен модел:
E/Em = -7.522 + 0.134*Възраст + 0.623*СПВ + 0.131*Индекс ЛП обем

За определяне на най-силните предиктори за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (СНзФИ) е проведен бинарен логистичен регресионен анализ. Зависима променлива е наличието на СНзФИ. Независимите променливи включени в анализа са: възраст, каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна (СПВ), маса на лява камера индексирана към телесната повърхност (Индекс ЛК маса), обем на ляво предсърдие индексиран към телесната повърхност (Индекс ЛП обем). Установено е, че комбинацията от факторите – възраст, СПВ, Индекс на ЛП обем, в 88.2 % могат да определят риска (π) от развитие на СНзФИ (Cox&Snell R^2=0.425, Nagelkerke R^2=0.621, p<0.0001), Таблица 27.

Генерализиран логистичен регресионен модел:
$\ln(\pi / (1-\pi)) = -15.081 + 0.113*$Възраст $+ 0.325*$СПВ $+ 0.157*$Индекс ЛП обем
$\pi = \exp(-15.081 + 0.113*$Възраст $+ 0.325*$СПВ $+ 0.157*$Индекс ЛП обем$) /$
$1 + \exp(-15.081 + 0.113*$Възраст $+ 0.325*$СПВ $+ 0.157*$Индекс ЛП обем

Таблица 27.
Предиктори на вероятността за СНзФИ в бинарен логистичен регресионен анализ.

Модел	β	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(β)
Възраст, години	**0.113**	0.047	5.85	1	**0.016**	1.120
СПВ, m/s	**0.325**	0.157	4.288	1	**0.038**	1.384
Индекс ЛК маса, g/m2	- 0.017	0.020	0.673	1	0.412	0.984
Индекс ЛП обем, ml/m2	**0.157**	0.060	6.908	1	**0.009**	1.170
Константа	**- 15.081**	4.365	11.937	1	**0.001**	0.000

В нашето проучване най-силни предиктори за повишено налягане на левокамерно пълнене, оценено с отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (E/Em), респективно за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване са: възрастта, каротидо-феморалната скорост на пулсовата вълна, обемът на лявото предсърдие, индексирано към телесната повърхност.

4.4. Прогноза при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.

Пациентите, включени в групата на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (общо 40), са проследени за неблагоприятни сърдечно-съдови събития (всички хоспитализации за сърдечно-съдово заболяване и смърт от сърдечно-съдово заболяване), както и за обща смъртност. Максималният период на проследяване е 76 седмици. Минималният период на проследяване е 19 седмици.

Неблагоприятни сърдечно-съдови събития.

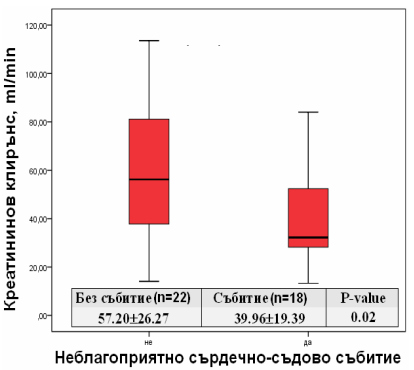
За периода на проследяване са регистрирани неблагоприятни сърдечно-съдови събития при 18 пациента, 45 % от всички пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.

Таблица 28.
Разпределение на пациентите за настъпило неблагоприятно сърдечно-съдово събитие в зависимост от времето на проследяване в седмици.

Време, седмици	Брой пациенти	Процент
0 – 4 седмица	2	11.1 %
4 – 8 седмица	7	38.8 %
8 – 12 седмица	2	11.1 %
12 – 16 седмица	2	11.1 %
16 – 20 седмица	1	5.6 %
20 – 24 седмица	1	5.6 %
24 – 76 седмица	3	16.7 %
За целия период	**18**	**100 %**

Отчетено е времето за появата на първото неблагоприятно събитие при всеки пациент. Най-голям процент от неблагоприятните събития настъпват в периода 4 – 8 седмица на проследяването, 38.8 %, Таблица 28.

Креатининовият клирънс е сигнификантно понижен при пациентите с регистрирано неблагоприятно сърдечно-съдово събитие (39.96±19.39 ml/min спрямо 57.20±26.27 ml/min, p=0.02), фиг. 36.



Фигура 36.
Сравнителен анализ на бъбречната функция при пациенти със СНзФИ в зависимост от наличието на регистрирано неблагоприятно сърдечно-съдово събитие в периода на проследяване.

Пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, с креатининов клирънс под 60 ml/min, се характеризират с четири пъти по-висок риск от възникване на неблагоприятни сърдечно съдови събития в сравнение с пациенти с креатининов клирънс над 60 ml/min, Таблица 29.

Таблица 29.
Регресионен анализ на Cox за оценка риска от неблагоприятни сърдечно-съдови събития при пациенти със СНзФИ.

Модел	β	S.E.	Wald	df	HR	p-value
Креат. клирънс, ml/min	**1.474**	**0.654**	**5.08**	**1**	**4.367**	**0.02**

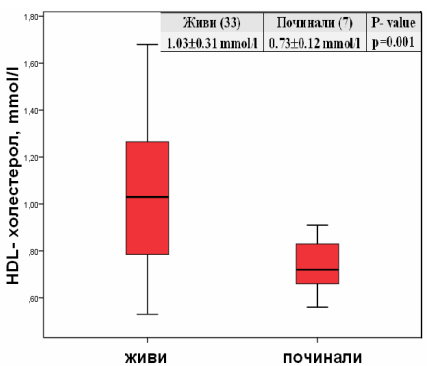
Смъртност при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.

За периода на проследяване седем (17.5 %) от изследваните пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена

фракция на изтласкване са починали. В най-голям процент (57 %) смъртта е настъпила през първите 20 седмици от периода на проследяване, Таблица 30.

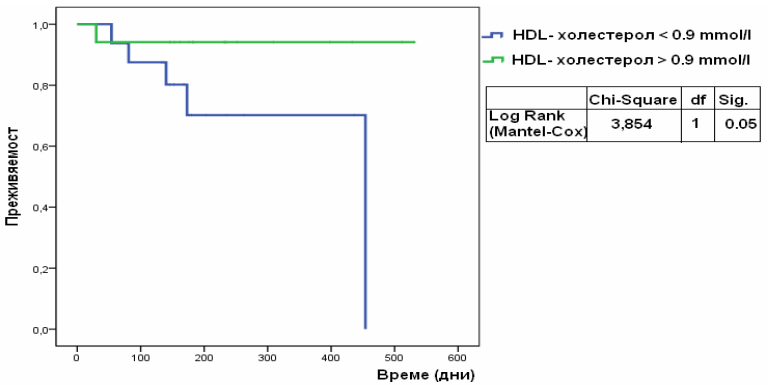
Таблица 30. **Разпределение на починалите пациенти в зависимост от времето на проследяване**		
Време, седмици	**Брой пациенти**	**Процент**
0 – 20 седмица	4	57 %
20 – 40 седмица	2	28 %
40 – 60 седмица	-	-
60 - 76 седмица	1	15 %
За целия период	**7**	**100 %**

По отношение на изследваните показатели пациентите с регистриран летален изход показват по-ниски стойности на HDL- холестерола (0.73±0.12 mmol/l спрямо 1.03±0.31 mmol/l, p=0.001), фиг. 37.



Фигура 37.
Сравнителен анализ на HDL-холестерола при пациенти със СНзФИ в зависимост от наличието на регистрирано събитие с летален изход.

Пациентите със стойности на HDL- холестерола под 0.9 mmol/l са с по-лоша преживяемост (p=0.05), фиг. 38.



Фигура 38.
Крива на Kaplan-Meier за преживяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, NYHA III-IV ф.к, според стойностите на HDL- холестерола.

4.5. Ограничения на проучването.

Възрастта на пациентите е по-висока в групата със сърдечна недостатъчност. При обработването на резултатите фактора възраст е включен в анализа, при което характера и силата на връзката на изследваните величини се запазва.

Голяма част от пациентите със СНзФИ са с предсърдно мъждене. От проучването са изключени пациенти с ритъмна патология, защото изследването на артериалната ригидност със Sphygmo Cor изисква пациентът да бъде в синусов ритъм.

Проучването е срезово и не доказва причинно-следствена зависимост, показва само асоциация.

В проучването са включени относително малък брой изследвани пациенти. Причина за това е сравнително краткия период за набиране на пациентите и големият брой изключващи критерии. Но от друга страна изключващите критерии правят групата по-еднородна и в анализа на резултатите се ограничава влиянието на замъгляващи фактори.

При голяма част от пациентите със СНзФИ симптомите се провокират при усилие. В настоящото проучване показателите за съдова и камерна функция са измервани в покой.

V Изводи

- Пациентите със СНзФИ и пациентите с АХ се характеризират с наднормено тегло и понижени серумни нива на HDL- холестериола.

- Измерването на централното аортно налягане е по-полезно от измерването брахиалното артериално налягане.

- Скоростта на пулсовата вълна е по-полезна от Augmentation index при оценка на артериалната ригидност при пациенти над 50 години.

- Артериалната ригидност се повишава рано, още при пациенти с артериална хипертония без прояви на сърдечна недостатъчност. Тя допълнително нараства при пациентите със СНзФИ.

- Левокамерната маса подобно на скоростта на пулсовата вълна е увеличена още при хипертониците. Левокамерната хипертрофия е по-изразена при пациентите със СНзФИ.

- Обемът на ляво предсърдие е увеличен при пациенти със СНзФИ.

- Фракцията на изтласкване не е достатъчно прецизен метод за оценка на систолната функция на лява камера.

- При пациентите със СНзФИ лонгитудиналната систолна функция на лява камера е понижена.

- Отношението Ea/Ees при пациенти със СНзФИ е подобно на това при здравите индивиди, но ефективния артериален еластанс (Ea) и телесистолния еластанс на лява камера (Ees) са повишени.

- Матриксна металопротеинза 2 е повишена още при пациентите с артериална хипертония и е ранен показател за органна увреда.

- Изследването на матриксна металопротеиназа 9 не носи допълнителна информация.

- Повишените серумни нива на ММП-2 се асоциират с по-ригидни съдове, по-изразена хипертрофия на лява камера и повишени налягания на левокамерно пълнене.

- По-ригидните съдове се асоциират с хипертрофия на лява камера и повишени налягания на левокамерно пълнене.

- По-тежката степен на диастолна дисфункция се асоциира с повишени серумни нива на мозъчния натрийуретичен пептид, дори при фракция на изтласкване на лява камера над 50 %.

- Повишените налягания на левокамерно пълнене се асоциират с понижена лонгитудинална систолна функция на лява камера.

- Повишената скорост на пулсовата вълна и увеличеният обем на ляво предсърдие са силни предиктори за повишени налягания на левокамерно пълнене.

- Възрастта, скоростта на пулсовата вълна и обемът на ляво предсърдие индексиран към телесната повърхност са силни предиктори за развитие на СНзФИ.

- Креатининов клирънс под 60 ml/min определя по-висок риск за възникване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития при пациенти със СНзФИ.

VII Приноси

- С неинвазивни методи е изследвано е взаимодействието между лявата камера и артериалните съдове при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.

- Приложен е интегрален подход за оценка на биохимични, функционални и морфологични промени в съдовата стена и лява камера.

- Изследвана е ролята на артериалната ригидност за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

- Вентрикуло-съдовотото куплиране е оценено с определеното чрез неинвазивни методи отношение Ea/Ees.

- Установени са нарушения в лонгитудиналната систолна функция при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.

- Изследвана е ролята на матриксните металопротеинази за възникване на патологичните промени в съдовата стена.

- Определени са предиктори за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

- Дефинирани са фактори при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, които определят по-лоша прогноза.

VII Приложение

Списък на публикациите свързани с дисертационния труд:

1. А. Гудев, Е. Кинова, Д. Сомлева, Ч. Панайотов. Апланационната тонометрия за измерване на артериалната ригидност – нов метод за определяне на сърдечно-съдовия риск. Медицински преглед, Сърдечно-съдови заболявания, 39, 2008, № 2, 36 – 41.
2. Д. Сомлева, Е. Кинова, Н. Спасова, Н. Златарева и А. Гудев. Вентрикуло-съдово куплиране при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Българска кардиология, 2011, № 2, 5 – 14.
3. Д. Сомлева, Е. Кинова, Н. Спасова, Т. Куртева, А. Гудев. Ролята на вентрикуло-съдовото куплиране в развитието на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Българска кардиология, 2012, № 3, 25 – 32.
4. Д. Сомлева, Е. Кинова, Н. Спасова, Т. Куртева, А. Гудев. Артериална ригидност при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Сърдечно-съдови заболявания, 2012, № 3, под печат.
5. D. Somleva, E. Kinova, N. Spasova, T. Kourteva, M. Mourdjeva, St. Kyurkchiev, I. Kehayov, A. Goudev. The role of matrix metalloproteinases 2 and 9 in vascular and ventricular remodeling in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences. In press.

Списък на участията в научни форуми свързани с дисертационния труд:

1. D. Somleva, E. Kinova, N. Spasova, T. Kourteva, A. Goudev. The role of arterial hypertension for development of heart failure with preserved ejection fraction. 22nd European meeting on hypertension and cardiovascularprotection, London, April 26-29, 2012. Poster presentation.
2. D. Somleva, E. Kinova, N. Spasova, T. Kourteva, A. Goudev. Ventricular-arterial interaction in heart failure with preserved ejection fraction. Heart Failure, Belgrade, May 19-22, 2012. Poster presentation.
3. Д. Сомлева, А. Гудев. Вентрикуло-съдовото куплиране при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. XIII-ти Национален конгрес по кардиология с международно участие, София, 4-7 октомври 2012. Презентация в сесия Млад изследовател.