

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
КАТЕДРА ПО СПЕШНА МЕДИЦИНА**

---

**Д-р Десислава Петрова Сомлева**

**ВЕНТРИКУЛО-СЪДОВО КУПЛИРАНЕ  
ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И  
ЗАПАЗЕНА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ**

# **ДИСЕРТАЦИЯ**

за присъждане на образователна и научна степен “доктор”  
по научна специалност “Кардиология”, шифър 03.01.47

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

**София, 2012 г.**

## **Съдържание:**

<b>Въведение</b>	<b>5</b>
<b>Глава I</b>	
<b>Литературен обзор</b>	<b>7</b>
1.1. Сърдечна недостатъчност – определение и класификация	7
1.2. Епидемиология на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване	9
1.3. Патофизиология на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване	13
1.4. Вентрикуло-съдово куплиране	18
1.4.1. Артериална ригидност	19
1.4.2. Механизми на артериалната ригидност	21
1.4.3. Нарушено вентрикуло-съдово куплиране	24
1.5. Определяне на вентрикуло-съдовото куплиране	26
1.5.1. Артериална ригидност	26
1.5.2. Отношение Ea/Ees	29
1.5.3. Ехокардиографска оценка на лява камера	30
1.5.4. Натрийуретични пептиди	33
1.5.5. Матриксни металопротеинази	34
1.6. Лечение на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване	36
1.6.1. Клинични проучвания при сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване	37
1.6.2. Нови терапевтични стратегии при сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване	40
1.7. Изводи от литературния обзор	42
<b>Глава II</b>	
<b>Цел и задачи</b>	<b>44</b>
<b>Глава III</b>	
<b>Материали и методи</b>	<b>45</b>
3.1. Клиничен контингент	45
3.2. Субективни оплаквания и физикален преглед	46
3.3. Инструментални изследвания	49
3.3.1. Електрокардиография	49
3.3.2. Рентгенография на бял дроб и сърце	49
3.3.3. Ехокардиография	49
3.3.4. Неинвазивно определяне на отношението Ea/Ees	51
3.3.5. Анализ на пулсовата вълна определяне на Каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна	52
3.3.6. Лабораторни изследвания	54
3.4. Статистически анализ	57

<b>Глава IV</b>	
<b>Резултати</b>	
<b>4.1. Характеристика на пациентите</b>	<b>58</b>
4.1.1. Демографска характеристика	58
4.1.2. Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване	59
4.1.3. Жизнени показатели	60
4.1.4. Медикаментозно лечение	60
4.1.5. Показатели за артериална ригидност	61
4.1.6. Ехокардиографска оценка на лява камера	64
4.1.7. Показатели за вентрикуло-съдово куплиране	72
4.1.8. Биомаркери	73
<b>4.2. Корелационен анализ</b>	<b>75</b>
<b>4.3. Регресионен анализ</b>	<b>86</b>
<b>4.4. Прогноза при пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване</b>	<b>88</b>
<b>Глава V</b>	
<b>Дискусия</b>	<b>95</b>
<b>5.1. Характеристика на пациентите</b>	<b>96</b>
5.1.1. Демографска характеристика	97
5.1.2. Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване	98
5.1.3. Медикаментозно лечение	100
5.1.4. Артериална ригидност	101
5.1.5. Структура и функция на лява камера	104
5.1.6. Вентрикуло-съдово куплиране	106
5.1.7. Мозъчен натрийуретичен пептид	107
5.1.8. Матриксни металопротеинази	108
<b>5.2. Прогностични фактори за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване</b>	<b>110</b>
<b>5.3. Прогноза при пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване</b>	<b>111</b>
<b>5.4. Ограничения на проучването</b>	<b>112</b>
<b>Глава VI</b>	
<b>Изводи</b>	<b>114</b>
<b>Глава VII</b>	
<b>Приноси</b>	<b>116</b>
<b>Библиография</b>	<b>117</b>
<b>Приложение</b>	<b>138</b>
Списък на публикациите свързани с дисертационния труд	138
Списък на участията в научни форуми свързани с дисертационния труд	139

## Списък на използвани съкращения

<b>АХ</b> - артериална хипертония	<b>BNP</b> - мозъчен натрийуретичен пептид
<b>АРБ</b> - ангиотензин рецепторен блокер	<b>Crcl</b> - креатининов клирънс
<b>АСЕ инхибитор</b> - инхибитор на ангиотензин конвертирация ензим	<b>CSA</b> - площ на аортна клапа
<b>ВД</b> - време на децелерация	<b>Е</b> - ранна диастолна скорост на митралния кръвоток
<b>ВИВР</b> - време на изоволуметрична релаксация	<b>Еa</b> - ефективен артериален еластанс
<b>ДАН</b> - диастолно артериално налягане	<b>Ees</b> - краен систолен еластанс на лява камера
<b>ЕКГ</b> - електрокардиография	<b>EI</b> - ранна диастолна скорост на латералния митрален анулус
<b>ЕхоКГ</b> - ехокардиография	<b>Em</b> - ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус
<b>ИБС</b> - исхемична болест на сърцето	<b>E<sub>Nd(avg)</sub></b> - осреднен неинвазивно определен еластанс на лява камера в началото на изтласкване
<b>Индекс ЛК маса</b> - маса на лява камера индексирана към телесната повърхност	<b>E<sub>Nd(est)</sub></b> - неинвазивно определен еластанс на лява камера в началото на изтласкване
<b>Индекс ЛП обем</b> - обем на ляво предсърдие индексирани към телесната повърхност	<b>ESC</b> - Европейско Кардиологично Дружество
<b>ИТМ</b> - индекс телесна маса	<b>HDL</b> - липопротеини с висока плътност
<b>ЛК</b> - лява камера	<b>LDL</b> - липопротеини с ниска плътност
<b>ЛП</b> - ляво предсърдие	<b>MMP</b> - матриксна металопротеиназа
<b>ММП</b> - матриксна металопротеиназа	<b>NHLBI</b> - Национален Институт - Сърце, Бял дроб, Кръв
<b>ПКН</b> - пулмокапиларно налягане	<b>NT-proBNP</b> - прекурсор на мозъчния натрийуретичен пептид
<b>РААС</b> - ренин ангиотензин алдостеронова система	<b>NYHA</b> - Нюйоркска кардиологична асоциация
<b>САН</b> - систолно артериално налягане	<b>Pd</b> - диастолно артериално налягане
<b>СН</b> - сърдечна недостатъчност	<b>Pes</b> - телесистолен налягане
<b>СНзФИ</b> - сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване	<b>PKG</b> - протеин киназа G
<b>СПВ</b> - скорост на пулсовата вълна	<b>Ps</b> - систолно артериално налягане
<b>СЧ</b> - сърдечна честота	<b>RAGE</b> - рецептор на Advance glycation end products
<b>ТДН</b> - теледиастолно налягане	<b>SI</b> - систолна скорост на латералния митрален анулус
<b>ТДО</b> - теледиастолен обем	<b>Sm</b> - систолна скорост на медиалния митрален анулус
<b>УО</b> - ударен обем	<b>SV</b> - ударен обем
<b>ФА</b> – физическа активност	<b>TGFβ</b> - трансформиращ растежен фактор β
<b>ФИ</b> - фракция на изтласкване	<b>TIMP</b> - тъканен инхибитор на матриксните металопротеинази
<b>цГМФ</b> - цикличен гуанозин монофосфат	<b>VTI</b> - интеграл на скоростта във времето
<b>A</b> - късна диастолна скорост на митралния кръвоток	
<b>ACC</b> - Американски Колеж по Кардиология	
<b>AGEs</b> - Advance glycation end products	
<b>АНА</b> - Американска Кардиологична Асоциация	
<b>Aix</b> - Augmentation index	
<b>AI</b> - късна диастолна скорост на латералния митрален анулус	
<b>ALT-711</b> - Алабегриум	
<b>Am</b> - късна диастолна скорост на медиалния митрален анулус	
<b>ANP</b> - атриален натрийуретичен пептид	
<b>AP</b> - Augmentation pressure	

## 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 %. 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 подмогне 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.

# ГЛАВА I

## Литературен обзор

### 1.1. Сърдечна недостатъчност – определение и класификация.

Сърдечната недостатъчност е клиничен синдром, който се характеризира със задух и/или умора в покой или при физически усилия, задръжка на течности – белодробен застои или периферни отоци, и обективни признаци за нарушена структура или функция на сърцето в покой [144].

Съществуват различни признаци, по които пациентите със сърдечна недостатъчност могат да бъдат класифицирани. Според клиничната изява сърдечната недостатъчност може да бъде представена в три основни групи: 1. Новопоявила се (първа изява, с остро или постепенно начало); 2. Преходна (симптомите са налични за определен период от време); 3. Хронична (стабилна или декомпенсирана). Според тежестта на симптомите: 1. Остра (белодробен оток и кардиогенен шок) и 2. Хронична. В зависимост от засегнатите сърдечни кухини: 1. лява; 2. дясна и 3. Тотална. Според сърдечния дебит: 1. Сърдечна недостатъчност с нисък дебит и 2. Сърдечна недостатъчност с висок дебит. Според фракцията на изтласкване (ехокардиографски показател, представляващ отношението на ударния обем към крайния диастолен обем) пациентите със сърдечна недостатъчност се разделят в две групи: 1. Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване и 2. Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване [144].

Първоначално сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване е описвана като диастолна сърдечна недостатъчност [225]. По-късно е установено, че диастолната дисфункция не е характерна само за пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, но присъства и при тези с намалена фракция на изтласкване. Тогава се въвеждат понятията сърдечна недостатъчност със запазена [145] или нормална [188] фракция на изтласкване. До сега са публикувани четири ръководства за диагноза на сърдечна недостатъчност с нормална фракция на изтласкване, Таблица 1. Всички те изискват едновременно наличие на признаци и/или

симптоми на сърдечна недостатъчност, нормална функция на лява камера и диастолна дисфункция [224].

Първото ръководство е публикувано от Работната група по миокардна функция към Европейското кардиологично дружество. Използвани са били следните критерии: 1. Признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност; 2. фракция на изтласкване на лява камера над 45 %; 3. Теледиастолен обем индексирани към повърхността на тялото над 102 ml/m<sup>2</sup> и 4. Диастолна дисфункция - определена при сърдечна катетаризация чрез пулмокапиллярно налягане над 12 mm Hg или теледиастолено налягане в лява камера над 16 mm Hg, или чрез пулсов Doppler ехокардиография на митралния кръвоток или на пулмоналните вени [225].

Второто ръководство е публикувано от Националният институт сърце, бял дроб и кръв. Включва следните критерии: 1. Признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност; 2. Фракция на изтласкване над 50 %; 3. Диастолна дисфункция (оценена при сърдечна катетаризация). Оценката трябва да бъде извършена до 72 часа след проявата на сърдечна недостатъчност [217].

<b>Таблица 1. Ръководства за диагнозата на СНзФИ [224]</b>				
	ESC 1998 [225]	NHLBI 2000 [217]	LAHEY 2005 [243]	ESC 2007 [226]
Симптоми на СН	+	+	+	+
Запазена систолна функция	ФИ>45% ТДОинд<102ml/m2	ФИ>50% 72 часа	ФИ>50% ТДОинд<97ml/m2	ФИ>50% ТДОинд<97ml/m2
Диастолна дисфункция	ТДН >16 mmHg ПКН >12 mmHg Е/А < 0.5 Време на децелерация>280ms ВИВР >105ms	ТДН >16 mmHg ПКН >12 mmHg	ТДН >16 mmHg ПКН >12 mmHg Е/А < 0.5 Време на децелерация>280ms ВИВР > 105ms Дилатирано ЛП ЛК хипертрофия	ТДН >16 mmHg ПКН >12 mmHg Е/Е' >15 Е/Е' >8 + NT-proBNP>220pg/ml

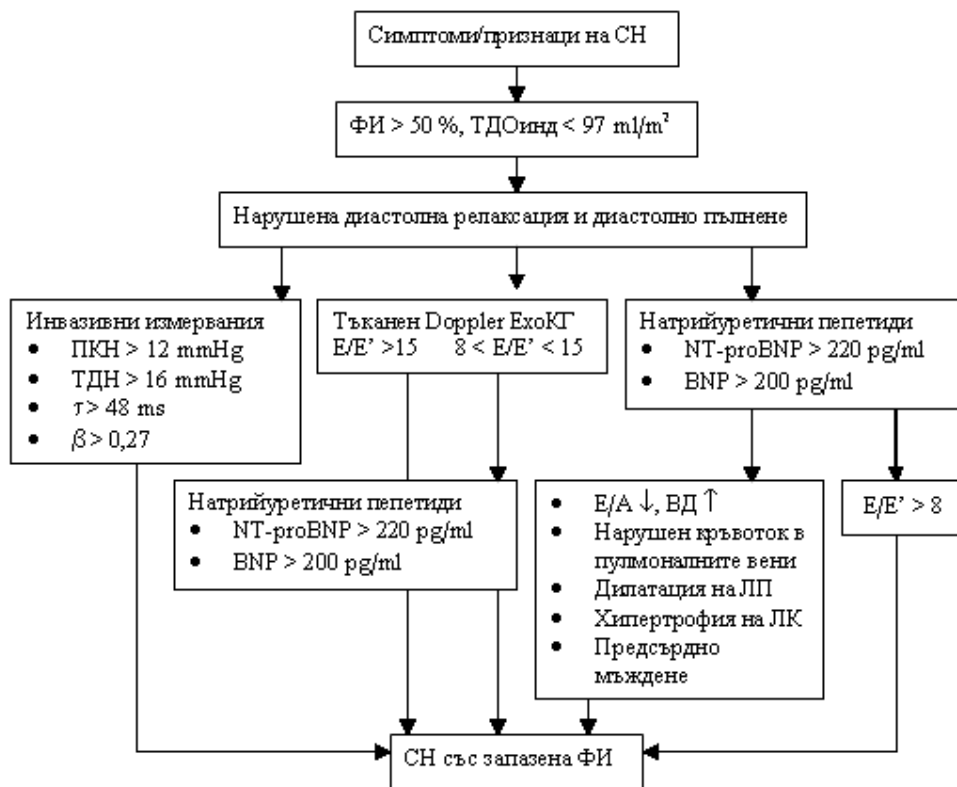
Третото ръководство е публикувано от Lahey Clinic. Включва следните критерии: 1. Признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност; 2. Фракция на изтласкване над 50 %; 3. Теледиастолен обем индексирани към повърхността на тялото над 97 ml/m<sup>2</sup>; 4. Белези на диастолна дисфункция - измерени при

сърдечна катетаризация пулмокапиллярно налягане над 12 mm Hg или теледиастолично налягане над 16 mm Hg, или чрез пулсов Doppler ехокардиография на митралния кръвоток или на пулмоналните вени. Оценява се наличието на левокамерна хипертрофия и дилатирано ляво предсърдие [243].

Последното ръководство е публикувано от Асоциацията по Сърдечна недостатъчност и ехокардиография към Европейското дружество по кардиология. В този документ за първи път е описано приложението на тъканната Doppler ехокардиография и натрийуретичните пептиди в диагнозата на сърдечната недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Включва следните критерии: 1. Признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност; 2. Фракция на изтласкване над 50 %; 3. Теледиастоличен обем индексирани към повърхността на тялото над 97 ml/m<sup>2</sup>; 4. Диастолична дисфункция. Диастоличната дисфункция може да бъде доказана при сърдечна катетеризация – пулмокапиллярно налягане над 12 mm Hg или теледиастолично налягане над 16 mm Hg; с тъканна Doppler ехокардиография - E/E' (отношение на скоростта на митралния кръвоток във фазата на бързото диастолично пълнене и скоростта на движение на митралния анулус в ранната диастола) > 15 или E/E' > 8 + NT-proBNP (прекурсор на мозъчния натрийуретичен пептид) > 220 pg/ml или BNP (мозъчен натрийуретичен пептид) > 200 pg/ml [226], фиг. 1.

<b>Таблица 2.</b>	
<b>Класификации за оценка тежестта на сърдечна недостатъчност</b>	
ACC/ANA стадии на СН	NYHA функционална класификация
Стадии на сърдечна недостатъчност базирани на структурни промени.	Класификация според субективните оплаквания и физическата активност.
<u>Стадий А</u> – Висок риск за развитие на СН. Без структурни и функционални промени. Без признаци и симптоми.	<u>Клас I</u> – Без ограничения в обичайната ФА, която не води до сърцебиене, задух и умора.
<u>Стадий В</u> – Структурни промени в сърцето, свързани с развитие на СН, но без признаци и симптоми.	<u>Клас II</u> – Леко ограничена обичайна ФА. Без оплаквания в покой. Обичайна ФА води до сърцебиене, задух и умора.
<u>Стадий С</u> – Симптоми на СН, свързани със структурни промени в сърцето.	<u>Клас III</u> – Изразено ограничена ФА. По-малка от обичайната ФА води до сърцебиене, задух и умора.
<u>Стадий D</u> – Напреднали структурни промени в сърцето и изразени симптоми на СН в покой, при оптималната терапия.	<u>Клас IV</u> – Невъзможност за ФА. Оплаквания в покой. Минимално физическо усилие засилва симптомите.
ACC – Американски колеж по кардиология, ANA – Американска кардиологична асоциация, NYHA – Нюйоркската кардиологична асоциация, СН – сърдечна недостатъчност, ФА – физическа активност	

За оценка на тежестта на сърдечна недостатъчност се използват две класификации. Едната е основана на симптомите и физическата активност – функционална класификация на Нюйоркската кардиологична асоциация [176]. Другата е основана на структурни промени в сърцето и наличие на симптоми на сърдечно заболяване на Американския колеж по кардиология и Американската кардиологична асоциация [87], Таблица 2.



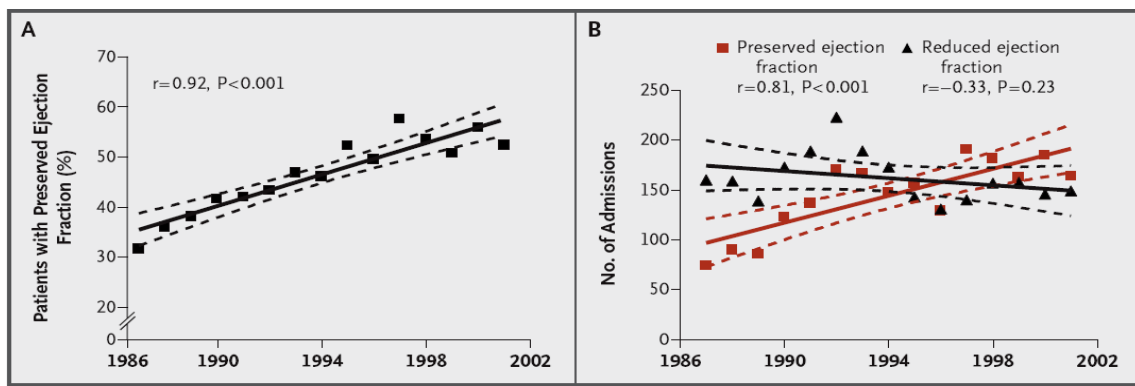
**Фигура 1.**

Алгоритъм за диагноза на сърдечна недостатъчност (СН) със запазена фракция на изтласкване (ФИ). Европейско кардиологично дружество 2007 [226].

ТДОинд – теледиастолен обем, индексирани към повърхността на тялото, ПКН - пулмокапилярно налягане, ТДН - теледиастолично налягане,  $\tau$  - времева константа на намаляване на изоволуметричното налягане в лява камера,  $\beta$  - пасивна ригидност на лява камера, E - скорост на митрален кръвоток във фазата на бързо диастолно пълнене, E' - скорост на движение на митралния анулус в ранна диастола, A - скорост на митрален кръвоток по време на съкращение на ляво предсърдие, ВД – време на децелерация, NT-proBNP - прекурсор на мозъчния натрийуретичен пептид, BNP - мозъчен натрийуретичен пептид.

## 1.2. Епидемиология на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

Последните епидемиологични проучвания показват, че приблизително половината от пациентите със сърдечна недостатъчност имат запазена фракция на изтласкване. През последните години броя на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване нараства, докато този на пациентите с намалена фракция на изтласкване е практически непроменен, фиг. 2 [161].

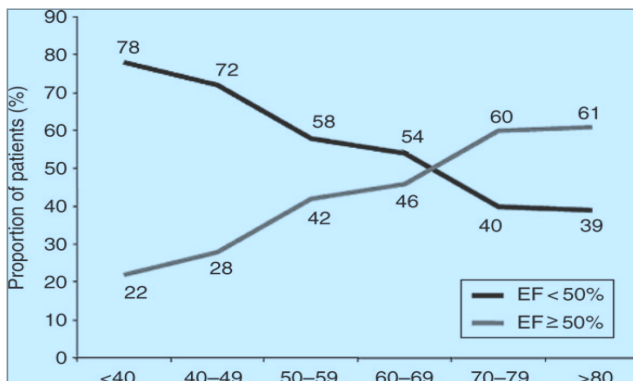


**Фигура 2.**

Mayo Clinic Hospitals – Olmsted County, Minnesota – 1987 – 2001 [161].

- A.** Процент на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.
- B.** Брой на хоспитализации при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена и съответно намалена фракция на изтласкване.

Процентът пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е по-голям при по-възрастните пациенти, докато при по-младите пациенти със сърдечна недостатъчност преобладава намалената фракция на изтласкване, фиг. 3 [52].



**Фигура 3.**

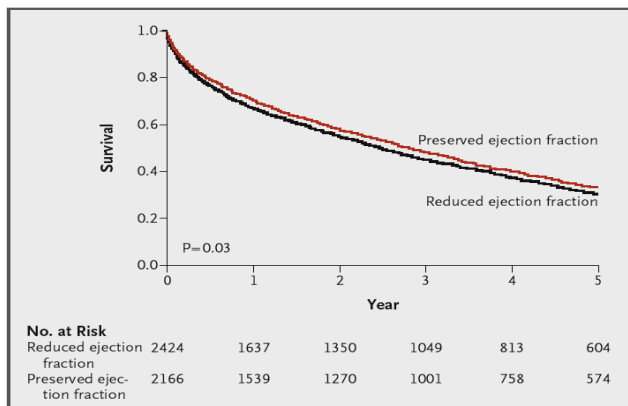
Северна Франция – 01.2000 – 12.2000 [52].

Процент на пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена и намалена фракция на изтласкване в изследваната популация, за съответния период.

Пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са по-възрастни, предимно жени, с по-висок индекс на телесна маса, по-често с анамнеза за артериална хипертония, предсърдно мъждене, анемия и бъбречна недостатъчност. Наличието на захарен диабет е приблизително еднакво и при двете групи пациенти. Ишемичната болест на сърцето е по-често срещана при пациенти със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване [30, 52, 161].

Честотата на разпространение на ишемичната болест на сърцето остава практически непроменена през последните десетилетия, докато честотата на артериална хипертония, предсърдно мъждене, захарен диабет 2 тип нараства [30, 52, 161]. Широкото разпространение на тези заболявания сред пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване показва тяхната роля като преципитиращи фактори за развитието на този клиничен синдром.

Преживяемостта при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е малко по-добра от тази при пациентите с намалена фракция на изтласкване, фиг. 4 [29, 30, 52, 103, 122, 161, 162, 165, 216].

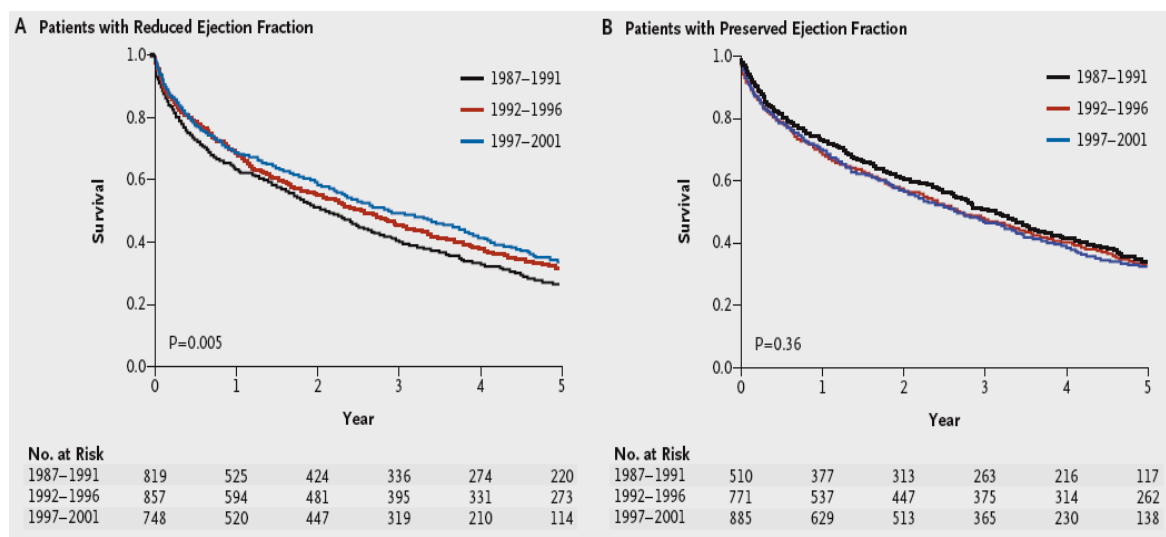


**Фигура 4.**  
**Mayo Clinic Hospitals – Olmsted County, Minnesota – 1987 – 2001**  
**[161].**

**Криви на Kaplan-Maier за преживяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена и намалена фракция на изтласкване.**

Въпреки това, преживяемостта на пациентите със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване се подобрява във времето, докато тази при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване остава практически непроменена, фиг. 5 [29, 30, 52, 103, 122, 161, 162, 165, 216].

Честотата на исхемична болест е по-голяма сред пациентите със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване. През последните десетилетия с развитието на инвазивната кардиология прогнозата на тези пациенти значително се подобри. Резултатите от големи клинични изпитвания показват, че редица медикаменти подобряват прогнозата при пациенти със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване, но не променят прогнозата при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.



**Фигура 5.**

**Mayo Clinic Hospitals – Olmsted County, Minnesota – 1987 – 2001 [161].**

**Криви на Kaplan-Maier за преживяемост при пациенти със:**

**А. Сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване.**

**В. Сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.**

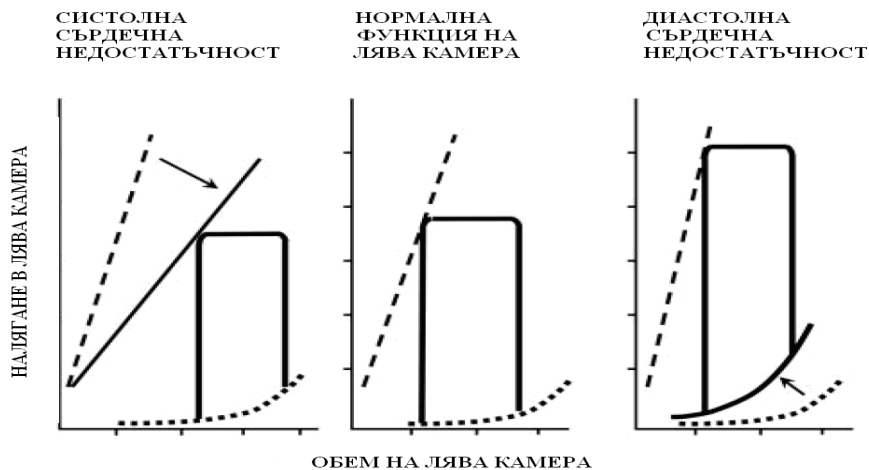
Между смъртността, честотата на хоспитализациите и икономическите разходи при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване и тези при пациентите със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване, не е установена статистически значима разлика [124].

### **1.3. Патофизиология на сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.**

Пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване се характеризират най-често с липса на дилатация, с концентрична

хипертрофия и нормална фракция на изтласкване на лява камера [23]. Данни от ендомиокардни биопсии показват увеличен диаметър на кардиомиоцитите и увеличено колагенно съдържание в екстрацелуларния матрикс [215].

Концепцията за сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване е изградена на базата на данни от инвазивни проучвания [248, 249]. За разлика от пациентите със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване, при които кривите налягане – обем на лява камера са изместени на долу и на дясно, и са с по-малък наклон от тези при нормално сърце, при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване тези криви са изместени на горе и на ляво, и се характеризират с по-високо теледиастолно налягане [26, 101, 250], Фиг. 6.



**Фигура 6.**

**Криви налягане-обем на лява камера при пациенти със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (в ляво), с нормално сърце (център) и със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (в дясно) [250].**

Нормалната диастолна функция осигурява адекватно пълнене на лява камера по време на покой и натоварване, без значимо повишаване на налягането на пълнене на лява камера. Некомпрометирано налягане на пълнене на лява камера осигурява нормален ударен обем според механизма на Frank-Starling.

Диастолният период се състои от две основни фази: 1.) Изоволуметрична релаксация – при затворени митрална и аортна клапи, енергозависим процес, при който налягането в лява камера след края на систолата се понижава; 2.)

Фаза на пълнене на лява камера, която се разделя на три периода: бързо диастолно пълнене, диастаза и контракция на ляво предсърдие. Бързото диастолно пълнене започва след спадане на налягането в лява камера, с отварянето на митралната клапа. То осигурява 70-80 % от пълненето на лява камера при здрави индивиди и намалява с възрастта и при наличието на сърдечно-съдови заболявания. Основната движеща сила е разликата в наляганията между ляво предсърдие и лява камера. Градиентът на налягането между ляво предсърдие и лява камера зависи от миокардната релаксация, ригидността на лява камера, еластичните свойства на лява камера, контрактилитета на лява камера, налягането в ляво предсърдие, взаимодействието между лява и дясна камера, наличие на перикардна констрикция, къмплайънса на ляво предсърдие, митралния клапен отвор. Диастазата е период на бавно пълнене на лява камера, когато наляганията в лява камера и ляво предсърдие са приблизително изравнени. Тя представлява 5 % от пълненето на лява камера. Тахикардията скъсява този период. Контракцията на ляво предсърдие – създава повишен градиент през митралната клапа и при здрави индивиди осигурява 15-25 % от пълненето на лява камера. Зависи от PR- интервала, комплайънса на лява камера, преднатоварването, следнатоварването и сърдечната честота [248, 249].

Zile и сътрудници показват, че пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване имат нарушена активна релаксация (удължена времева константа на намаляване на изоволуметричното налягане  $\tau$ ) и левокамерна ригидност (увеличена пасивна ригидност, изразяваща се с константа  $\beta$ ) [248].

Релаксацията на лява камера е активен, енергозависим процес, който започва в систола, във фазата на изтласкване, продължава в диастола през периода на изоволометрична релаксация и бързото диастолно пълнене. При здраво сърце, при физическо натоварване, катехоламините увеличават степента на релаксация на лява камера, намалява се налягането на пълнене на лява камера, което увеличава градиента на налягането между ляво предсърдие и лява камера, водещо до увеличаване на пълненето на лява камера без промяна на налягането в ляво предсърдие [248].

Когато релаксацията на лява камера е нарушена и налягането в ляво предсърдие е все още непроменено, налягането в лява камера спада по-бавно,

което води до намаляване на градиента на налягането между ляво предсърдие и лява камера. Това е причина за намаляване скоростта и увеличаване на времето на бързото диастолно пълнене. Намаляването на изпразването на ляво предсърдие по време на фазата на бързо диастолно пълнене увеличава преднатоварването на ляво предсърдие, което от своя страна увеличава скоростта на късното пълнене на лява камера по времето на съкращаването на ляво предсърдие. Нарушената релаксация на лява камера е първа степен на нарушена диастолна функция [248].

Когато нарушената релаксация на лява камера е съпроводена с увеличено налягане в ляво предсърдие, градиентът между ляво предсърдие и лява камера е подобен на този при нормално диастолно пълнене, но при по-високи абсолютни стойности на наляганията. Псевдонормалният тип на пълнене на лява камера е втора степен на диастолна дисфункция [248].

Най-тежният тип диастолна дисфункция е рестриктивното диастолно пълнене. Той се характеризира с ригидна лява камера и високо налягане в ляво предсърдие. Градиентът на наляганията между ляво предсърдие и лява камера е причина за високата скорост на бързото диастолно пълнене. Поради ригидната лява камера много бързо се изравняват наляганията, което е причина за скъсяване на фазата на бързото диастолно пълнене. Намаленият кълмплайънс на лява камера е причина за повишеното следнатоварване на ляво предсърдие, което намалява скоростта във фазата на късното пълнене на лява камера по време на контракцията на ляво предсърдие [248].

Ригидната лява камера води до увеличение в теледиастолното налягане, налягането в лявото предсърдие, пулмоналните вени и пулмокапилярното налягане, при минимални промени в теледиастолния обем на лява камера, което е причина за развитие на диспнея по време на усилие или дори на белодробен оток. Намаленият функционален клас при тези пациенти е свързан с невъзможност да се увеличи ударния обем поради нарушено пълнене на лява камера и нарушен механизъм на Frank-Starling [22, 131, 248].

Нарушената диастолна функция дълго време е считана за основен патофизиологичен механизъм за развитието на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Въпреки това, промени в диастолната функция на лява камера се наблюдават с увеличаване на възрастта, зависят от пола и наличието на сърдечно-съдови заболявания при липса на симптоми на

сърдечна недостатъчност. Много възрастни пациенти с артериална хипертония имат нарушено диастолно пълнене без да имат прояви на сърдечна недостатъчност [166]. Нарушената диастолна функция не може да обясни високото артериално налягане при много от пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, които са хоспитализирани поради декомпенсирана сърдечна недостатъчност и белодробен оток. Също така не обяснява големите промени в артериалното налягане, които се наблюдават при малки промени в обемния статус и при приложение на вазодилататори [189]. Следователно съществуват допълнителни патофизиологични механизми, които водят до развитието на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

Фракцията на изтласкване е недостатъчно прецизен метод за оценка на систолната функция на лява камера. Няколко проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване показват, че измерените с тъканен Doppler систолни скорости на митралния клапен пръстен са по-ниски при тази група пациенти [241, 244]. Данни от други проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване показват понижени стойности на лонгитудиналния и радиалния стрейн [227].

Вентрикуло-съдовото куплиране е друг патофизиологичен механизъм имащ значение за развитието на сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкване. Причина за проявите на сърдечна недостатъчност е нарушеното взаимодействие между ригидната лява камера и ригидните артерии. Сърдечно-съдовата система се разглежда като едно цяло. Показва как промени в съдовете водят до промени в лява камера. Обяснява защо малки промени в обемния статус при тези пациенти водят до големи промени в артериалното налягане и обяснява намаления функционален капацитет при физическо усилие [37, 101].

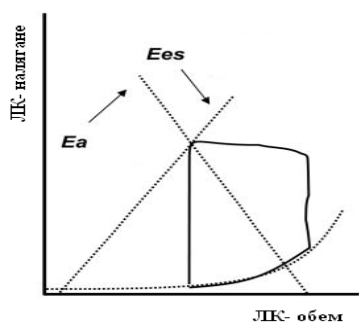
Предсърдното мъждене увеличава камерната честота, причина е за загуба на предсърдна контракция (последна фаза на пълнене на лява камера), води до неправилна дължина на сърдечния цикъл, влияе върху механизма на Франк-Старлинг, влошава клиничния статус при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване [11, 72].

При пациенти с исхемична болест на сърцето, исхемията води до нарушения в ранната диастола, като удължава релаксацията на лява камера

[38, 47, 135]. Хронотропната недостатъчност [36], пулмоналната хипертония [115], обемното обременяване [140] се разглеждат като потенциални механизми за развитието на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

#### 1.4. Вентрикуло-съдово куплиране.

Взаимодействието между сърцето и кръвоносните съдове има ключова роля за осъществяване на функциите на сърдечно-съдовата система. До сега няколко групи изследователи са изучавали това взаимодействие [66, 98, 101, 150, 151, 156, 200, 203]. Най-лесно то може да бъде оценено с помощта на кривите обем-налягане на лява камера, получени в хода на инвазивни изследвания. Може да бъде представено с отношението  $E_a/E_{es}$ , където  $E_{es}$  (телесистолен еластанс) е мярка за контрактилитета на лява камера и се измерва с наклона на кривата обем-налягане в телесистоления период,  $E_a$  (ефективен артериален еластанс) е мярка за аортния импеданс (зависи от статичното и пулсативно следнатоварване, също така и от сърдечната честота) и се измерва с отношението телесистоленото налягане към ударния обем [37, 69], фиг. 7.



Фигура 7.

Криви налягане – обем на лява камера  
 $E_{es}$ - телесистолен еластанс на лява камера  
 $E_a$ - ефективен артериален еластанс

Оптималното взаимодействие между сърцето и кръвоносните съдове е налице когато е възможна перфузия на тъканите и органите без съществена промяна в артериалното налягане, при минимален разход на енергия. Експериментално е установено, че оптималното отношение  $E_a/E_{es}$  варира между 0.6 и 1.2 [37, 69]. Това съотношение може да бъде много високо при пациенти със сърдечна недостатъчност и ниска фракция на изтласкване, при които е налице понижен контрактилитет (ниско  $E_{es}$ ) и повишен артериален

импеданс (високо  $E_a$ ). При пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване отношението  $E_a/E_{es}$  е подобно на това при здравите индивиди, но взети по отделно  $E_a$  и  $E_{es}$  имат по-високи стойности [37, 69]. Отношението  $E_a/E_{es}$  е обратно пропорционално на фракция на изтласкване и при здрави индивиди намалява при физическо усилие –  $E_{es}$  (контрактилитета) надвишава  $E_a$  (следнатоварването), за да може да се осигури адекватен минутен обем и перфузионно налягане [37, 69].

#### **1.4.1. Артериална ригидност.**

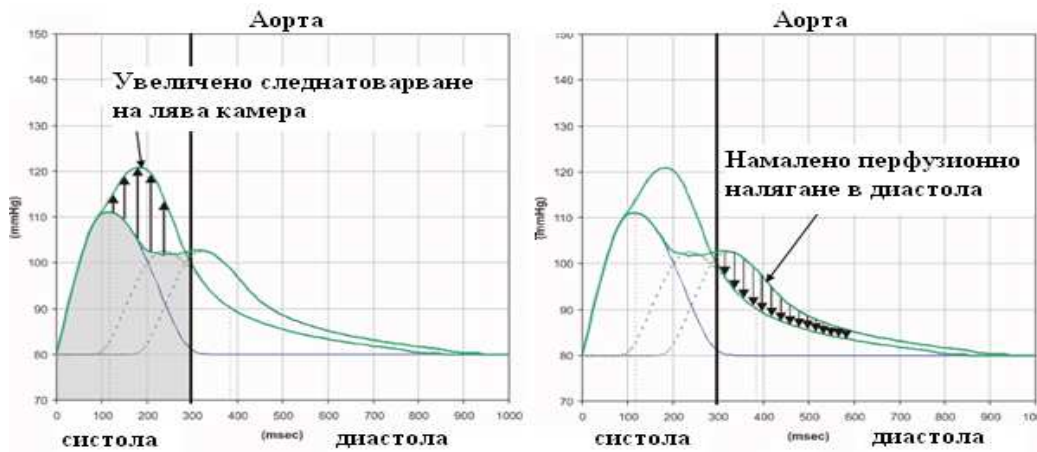
Кръвотокът, който се генерира при съкращаването на лява камера и изтласкването на кръвта в аортата и нейните разклонения е пулсатилен. Артериалното дърво има две основни функции: да достави кръвта, изтласкана от лява камера до капиллярите на тъканите и органите, спрямо техните нужди и да осигури постоянен кръвоток до капиллярите [153, 181].

Съкращаването на лява камера създава вълна на повишено налягане, която се разпространява от центъра към периферията. Успоредно с това се формира отразена вълна, която се разпространява в обратна посока. Основно място, където възниква отражението на пулсовата вълна са местата на преход от хилядите крайни разклонения на артериите с ниско съпротивление към артериолите с високо съпротивление. При непроменени съдове скоростта на разпространение е по-ниска и отразената вълна се слива с идващата от сърцето по-късно във фазата на сърдечния цикъл. Това увеличава диастолното налягане, което подобрява коронарната перфузия [153, 181].

Редица клинични проучвания показват, че ригидността на артериалните съдове нараства с възрастта [41, 174]. Наличието на други фактори като артериална хипертония [184], захарен диабет [191], дислипидемия [231], тютюнопушене [133], безитас [183], бъбречно заболяване [128] и системни заболявания на съединителната тъкан [240], ускоряват този процес и са причина за ранно съдово стареене [2, 6, 8, 155]. Установено е, че повишената артериална ригидност е показател за повишен сърдечно – съдов риск [184].

При патологични промени в съдовете, с увеличаване на тяхната ригидност, скоростта на разпространение на пулсовата вълна е по-висока, в резултат на което сливането на идващата с отразената вълна става по-рано

във фазата на сърдечния цикъл. Създава се допълнително налягане, което вместо да подпомогне коронарната перфузия в диастола, обременява сърдечния мускул по време на систола [2, 119], фиг. 8.



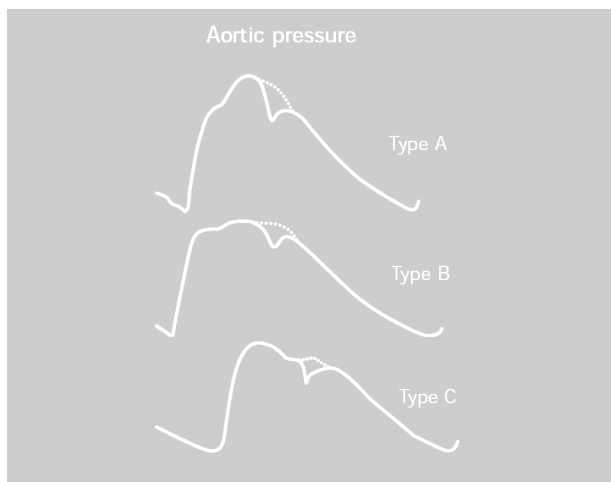
**Фигура 8.**  
Схематично представяне на кривите на пулсовата вълна в аортата – при запазена еластичност и при повишена ригидност (AtCor Medical).

Повишеното централно систолно и пулсово налягане, успоредно с ремоделирането на мозъчните съдове – повишена интимамедия дебелина, развитие на стенози и повишен риск от плакова руптура, увеличават риска от инсулт [42, 51, 187, 251], също така и за развитие на когнитивни нарушения [10]. Повишеното централно аортно налягане повишава следнатоварването на лява камера, което е причина за нейното тензионно обременяване и развитие на концентрична левокамерна хипертрофия [40, 160, 179]. Намаленото диастолно налягане е причина за намалена коронарна перфузия и субендокардна исхемия. Миокардната хипертрофия и субендокардната исхемия водят до нарушена релаксация, миокардна фиброза и развитие на диастолна дисфункция [148], фиг. 9.



**Фигура 9.**  
Ефекти на съдово стареене.

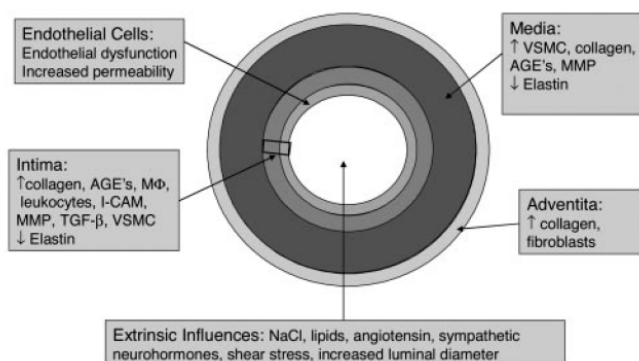
Пулсова вълна в аортата може да има следните форми в зависимост от артериалната ригидност. Различните модели са следствие както на възрастови промени, така и на патологични процеси. Тип А: ранно систолно рамо, късен систолен пик, позитивно допълнително налягане. Тип В: нулево допълнително налягане. Тип С: пиковото налягане съвпада с пиковия кръвоток, късно систолно рамо, липсва допълнително налягане [149], фиг. 10.



**Фигура 10.**  
Криви на пулсовата вълна [149].

#### 1.4.2. Механизми на артериалната ригидност.

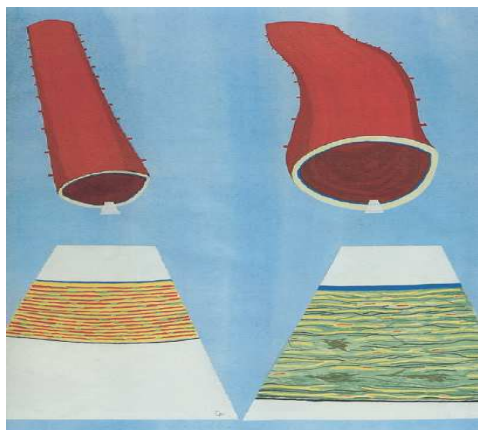
Повишаването на артериалната ригидност е резултат на сложен комплекс от промени в междуклетъчното вещество и клетъчните елементи, които участват в изграждането на съдовата стена. Промените са структурни и функционални и са в следствие на действието на механични фактори и циркулиращи биохимични субстанции [5, 159, 240], фиг. 11.



**Фигура 11.**  
Механизми в развитието на артериална ригидност [247].

Здравината и еластичността на съдовата стена се определя основно от два протеина, участващи в изграждането на междуклетъчното вещество - колаген и еластин. Нормално те се намират в определено съотношение, поради равновесието между процесите на синтез и деградация [153].

При всяко изтласкване на кръв в кръвоносната система, централните еластични артерии променят диаметъра си до 10 %, а периферните мускулни артерии до 2-3 %. С възрастта кумулативният ефект на артериалните пулсации води до умора на еластичните влакна и тяхната дефрагментация. Повишеното вътрелуменно налягане в съда стимулира допълнително синтезата на колаген, който е отговорен предимно за здравината на съдовата стена. Това води до дилатиране на централните артерии, намаляване тяхната еластичност и увеличение на тяхната ригидност [43, 153, 159, 228, 236], фиг. 12.

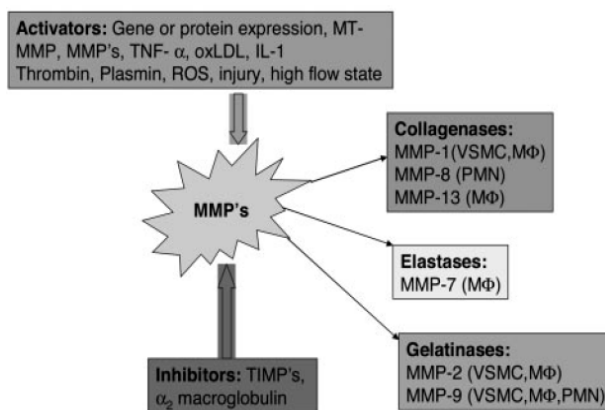


**Фигура 12.**  
Схематично представяне на аортата при млад пациент в ляво и при възрастен пациент в дясно [159].

Механичният фактор – пулсатилният кръвоток и повишеното вътресъдово налягане, не е единственият, който участва в модулирането на артериалната ригидност. Междуклетъчното вещество на съдовата стена включва колаген, еластин, гликопротеини и протеоглици [247].

В обмяната на колагена и еластина участват катаболни ензими от семейството на матриксните металопроотеинази. Тази група ензими участва в разграждането на остарелите и деформирани колагенови и еластинови молекули. Когато съдовата стена е изложена на имунологичен, хемодинамичен и оксидативен стрес, активирани клетки на възпалението (полинуклеарни неутрофили и макрофаги), продуцират голямо количество матриксни металопроотеинази. Една част от тях са колагенази (MMP-1, MMP-8, MMP-13) и еластази (MMP-7 и серинови протеази) [90]. Друга част са желатинази (MMP-2 и

MMP-9), разрушаващи базалната мембрана и стимулиращи различни хемотаксични агенти [73, 123]. Ензимната активност се регулира чрез промяна в генната експресия, посттранслационни промени, плазмин, тромбин и кислородни радикали [63, 172, 222]. От друга страна ензими от семейството на тъканни инхибитори на матриксните металлопротеинази (TIMP-1) имат обратни ефекти и поддържат баланса между синтез и деструкция [73], фиг. 13. Отлагането на хондроитин сулфат, хепарин сулфат, протеогликани и фибронектин в някои проучвания също е показало, че участва в увеличаването на съдовата ригидност [113].



**Фигура 13.**  
**Матриксни металлопротеинази и регулация на тяхната активност при синтеза и разграждането на колагена [247].**

Редица проучвания показват, че за повишената артериална ригидност значение има натрупването на гликирани субстанции (AGEs - advanced glycation end products) в съдовата стена. Те са резултат от неензимно гликиране на протеини и образуват връзки между протеини с дълъг живот като колагена [27, 121]. AGE- свързаният колаген е по-ригиден и по-трудно се разгражда. AGEs повлияват ендотелната функция чрез намаляване синтеза на азотен окис и увеличаване продукцията на кислородни радикали [177]. Чрез техните рецептори (RAGE), от семейството на имуноглобулините, участват в процесите на клетъчно сигнализиране, увеличат експресията на p12 (ras), NF – κB, образуването на кислородни радикали, синтеза на проинфламаторни цитокини, растежни фактори и съдовоадхезионни молекули. Тези медиатори от своя страна увеличават съдовата ригидност чрез активиране на матриксни металлопротеинази, развитие на ендотелна дисфункция, увеличаване на тонуса

на гладката мускулатура и спомагат за формирането на атеросклеротични плаки [110, 201, 210, 229, 237].

Ендотелната дисфункция е свързана с намален вазодилаторен отговор към ацетилхолин [204]. Причина за това е нарушеният баланс между азотен окис, вазоконстрикторни хормони и оксигенази [139]. Ендотелната дисфункция повишава съдовата ригидност. От друга страна, повишената съдова ригидност причинява ендотелна дисфункция и така се затваря един порочен кръг.

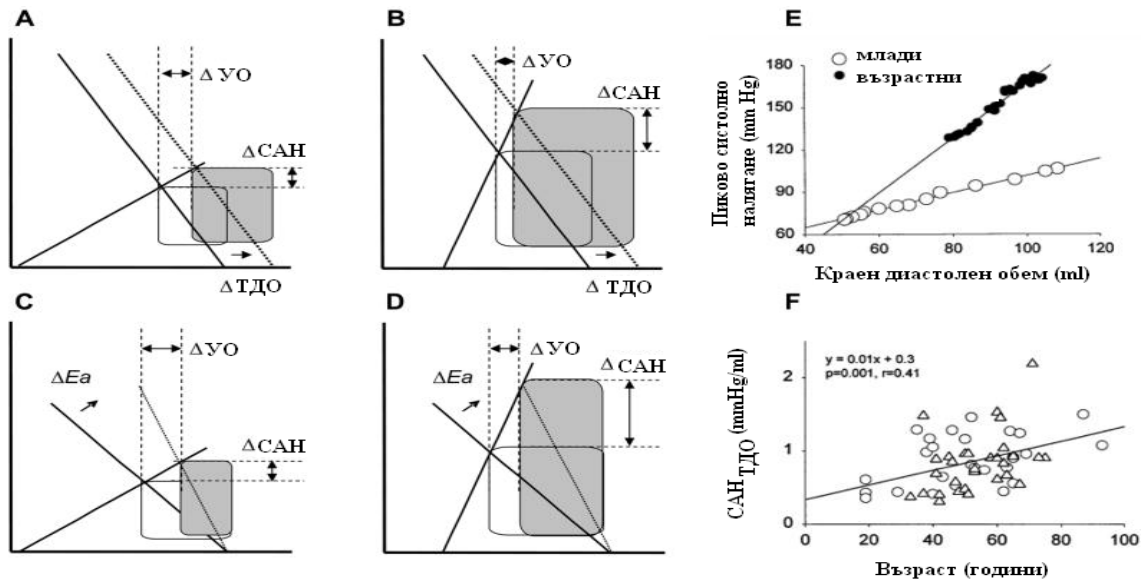
Много хормони повлияват съдовата ригидност. Ангиотензин II стимулира синтезата на колаген, ремоделира междуклетъчното вещество и води до съдова хипертрофия, също така подтиска синтезата на азотен окис, увеличава оксидативния стрес и намалява синтезата на еластин [64]. Алдостеронът стимулира хипертрофията на гладките мускулни клетки в съдовата стена, провокира хипертония като минералкортикоид и чрез стимулиране секрецията на вазопресин [31, 111]. Повишеният прием на сол също увеличава съдовата ригидност. Безсолната диета подобрява циркулаторния комплайанс [24, 81].

Инсулиновата резистентност силно корелира с повишена съдова ригидност. Хроничната хипергликемия и хиперинсулинемия активира ренин ангиотензин алдостероновата система и експресията на ангиотензин II рецептори в съдовата стена, което води до хипертрофия и фиброза [91, 154]. Нарушеният глюкозен толеранс стимулира неензимното гликиране и образуването на връзки между AGEs и колагена, което допълнително нарушава структурата на съдовата стена [44].

#### **1.4.3. Нарушено вентрикуло-съдово куплиране.**

Според епидемиологичните проучвания, пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са по-често възрастни с повишено артериално налягане [26, 37, 40]. Установено е, че с възрастта нараства скоростта на пулсовата вълна (показател за артериална ригидност) [30]. Повишената съдова ригидност се свързва с повишен Ea, повишено следнатоварване, повишен систолен стрес на стената на лява камера. Това е причина за повишаване на ригидността на лява камера с или без развитие на хипертрофия на лява камера. В следствие на описаните промени отношението Ea/Ees е в нормални граници, при по-високи стойности на числителя и

знаменателя. Наблюдават се следите закономерности: 1.) Малко увеличение на крайният диастолен обем на лява камера води до по-голямо увеличение на систолното артериално налягане; 2.) По-голямо увеличение на систолното артериално налягане, при увеличение на  $E_a$ , при наличие на висок  $E_{es}$ ; 3.) Ограничен кардиален резерв, поради висока изходна стойност на  $E_{es}$ ; 4. Увеличена работа на сърцето за даден минутен обем; 5.) Високия  $E_a$  води до повишено следнатоварване, нарушена релаксация на лява камера, удължена систола и скъсена диастола; 6.) Промяна в  $E_a$  нарушава ендотелната механотрансдукция и води до развитието на ендотелна дисфункция; 7.) Малка промяна в дозата на диуретик или вазодилататор може да причини хипотония и олигоурия; 8.) Венозна инфузия може да причини хипертензивна криза и/или белодробен оток; 9.) Намален функционален капацитет; 10.) Увеличена миокардна кислородна консумация; 11.) По-голяма зависимост на коронарния кръвоток от систолното артериално налягане [37, 41, 49, 131], Фиг. 14.



**Фигура 14.**

При запазен кмплайнс на лява камера и артериални съдове, константни  $E_{es}$  (телесистолен еластанс) и  $E_a$  (ефективен артериален еластанс), увеличение на преднатоварването (теледиастолен обем – ТДО) [A] и увеличение на следнатоварването [C], води до повишение на систолното артериално налягане (САН). При ригидна система, същото увеличение на ТДО [B] и следнатоварването [D] води до по-голямо увеличение на САН, при по-малко увеличение на ударния обем (УО) и по-голяма работа (защрихована крива налягане-обем). [E, F] С възрастта ригидността нараства и промяна в ТДО води до по-голяма промяна в САН, в сравнение с млади индивиди [131].

## **1.5. Определяне на вентрикуло-съдовото куплиране.**

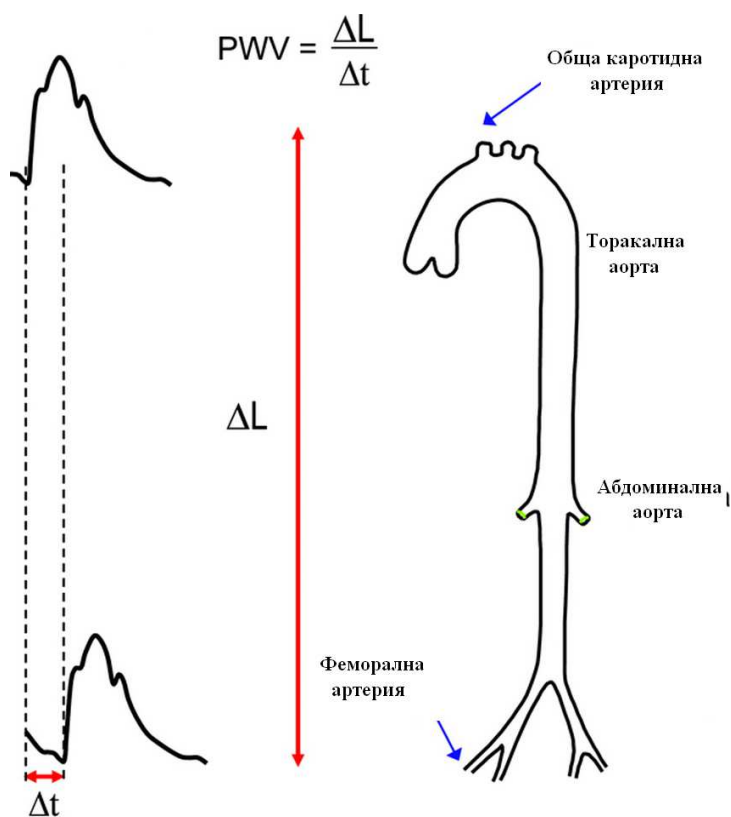
### **1.5.1. Артериална ригидност.**

Артериалната ригидност е един от най-ранните показатели за нарушена структура и функция на съдовата стена. Тя може да бъде определена при сърдечна катетаризация като отношение на централното аортно налягане и ударния обем [58]. Инвазивното определяне на артериалната ригидност не е рутинна процедура в клиничната практика.

Три основни неинвазивни метода се използват за определяне на артериалната ригидност: 1.) Определяне на относителните промени в големината на съда (площ или диаметър) при промяна в налягането; 2.) Определяне скоростта на разпространение на пулсовата вълна; 3.) Анализ на формата на пулсовата вълна [39, 48, 119, 186].

Определяне промените в размера на съда, при промяна в налягането е метод за определяне на локалната съдова ригидност. При повърхностно разположени артерии (каротидни артерии) се използват ехотракинг техники. Недостатък на метода е използване на брахиалното артериално налягане, което е различно от налягането в каротидните артерии. Апланационна тонометрия може да се използва за оценка на налягането в каротидните артерии [28]. За оценка на локалната ригидност на дълбоко разположени артерии се използва ядрено магнитен резонанс. Недостатъци на метода са високата цена и липса на темпорална резолюция [175].

Златен стандарт за оценка на артериалната ригидност е каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна. Използва се „foot to foot velocity” метод, при който за определяне на скоростта на пулсовата вълна се използва времето, за което пулсовата вълна се разпространява между две определени точки, и разстоянието между тези две точки, измерено на повърхността на тялото, фиг. 15. Записите на пулсовите вълни могат да бъдат направени едновременно или последователно, като се фиксират за определена точка в сърдечния цикъл, най-често R- зъбеца от електрокардиограма. Те могат да бъдат получени с помощта на чувствителни към налягането или разтягането сензори (апланационна тонометрия) [20, 92] или с помощта на пулсов или тъканен Doppler [25, 132, 223].



**Фигура 15.**

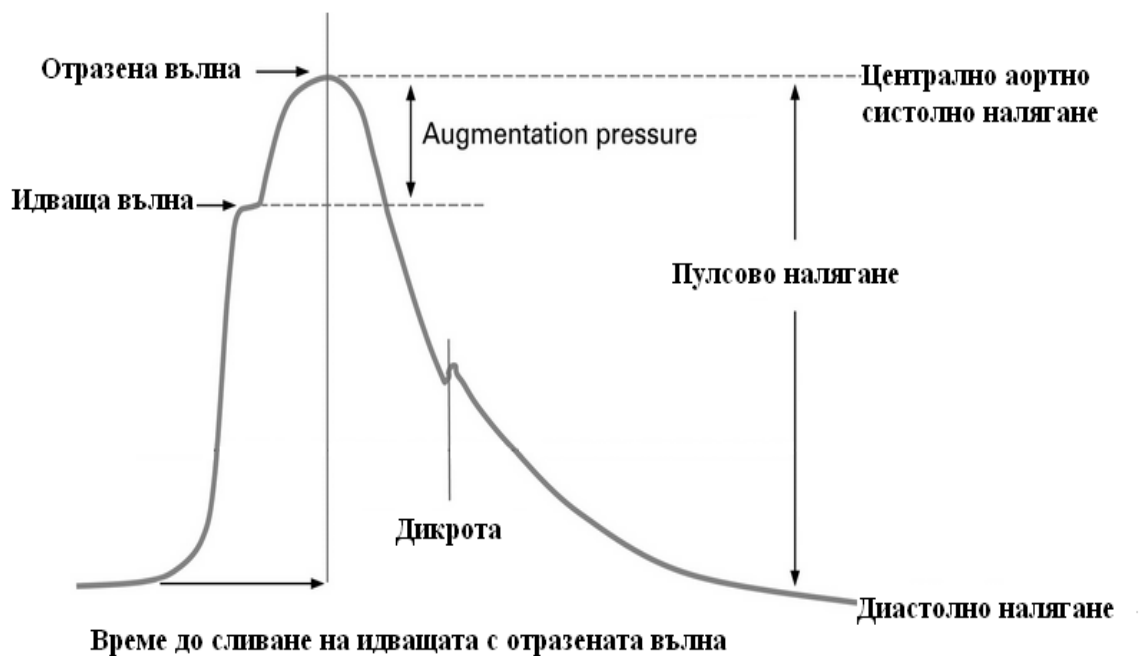
Изследване на скоростта на пулсовата вълна (PWV) с “Foot to foot velocity method”, където  $\Delta L$  е изминатото разстояние, а  $\Delta t$  е разликата във времето, за което пулсовата вълна достига каротидната и феморалната артерия [118].

За осъществяването на анализ на пулсовата вълна се използва апланационна тонометрия и ехотракинг техники. Измерват се няколко основни показатели: 1.) Централно аортно систолно налягане; 2.) Централно аортно пулсово налягане; 3.) Augmentation pressure (AP); 4.) Augmentation index (AIx) [118], фиг. 16.

При здрави млади индивиди централното аортно систолно налягане е сигнификантно по-ниско от периферното, докато диастолното налягане остава практически непроменено в която и да е част на артериалната система [116]. Този феномен се нарича амплификация на пулсовата вълна [119]. При възрастни хора и при пациенти с променени съдове пулсовата амплификация е намалена в следствие на увеличена съдова ригидност [232]. Следователно централното аортно систолно налягане е различно от периферното, измерено на брахиалната артерия. То се счита за по-добър предиктор за таргетна органна увреда. Неговата оценка се използва като рисков фактор в

епидемиологични [142, 167] и интервенционални [21, 234] проучвания. Определен е като независим предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития [12].

Централното пулсово налягане представлява разликата в стойностите на централното систолно и диастолно налягане [118]. AP е допълнителното налягане, което се създава при сливане на идващата с отразената пулсова вълна. Представлява разликата между първия и втория систолен пик [118]. AIx е процентът на AP от централното пулсово налягане [118]. Това е сложен показател за съдова ригидност, който се влияе от различни фактори. AIx е обратно пропорционален на промени в сърдечната честота [233]. При увеличаване на сърдечната честота се скъсява времето на изтласкване и отразените вълни се сливат с идващите по-късните фази на сърдечния цикъл. Ето защо AIx е нормализиран за сърдечна честота от 75 уд./мин (AIx@75). AIx е обратно пропорционален на ръста, фракцията на изтласкване на лява камера, периферното съдово съпротивление и се увеличава нелинейно с възраста [143, 147, 171].



**Фигура 16.**  
**Елементи на пулсовата вълна. Laurent S, Cockcroft J. Central Aortic Blood Pressure.**

По-широко достъпен метод за оценка на артериалната ригидност е измерването на амбулаторното артериално налягане [7].

### 1.5.2. Отношение Ea/Ees.

Телесистолния еластанс (Ees), мярка за контрактилитета на лява камера, се измерва с наклона на кривата обем-налягане в телесистолния период в хода на инвазивни изследвания [49, 67, 89, 95, 97, 202]. Инвазивното определяне на този показател ограничава приложението му в клиничната практика. До сега са разработени няколко подхода за неинвазивно определяне на Ees [192, 197, 205].

Един от тези подходи е метода на Chen [50], който изисква измерване на периферното артериално налягане и ехокардиографска оценка. Използват се стойностите на систолното (Ps) и диастолно (Pd) артериално налягане, измерени на брахиалната артерия. Телесистолното налягане в лява камера (Pes) се изчислява по формулата “Pes = Ps x 0.9” [102]. Ударният обем (SV) се изчислява като 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”. За определяне площта на аортната клапа се използва диаметъра на изходящия тракт на лява камера, измерен в основата на платната на аортна клапа, от парастернален срез по дългата ос, “CSA = (D/2)<sup>2</sup> x π = D<sup>2</sup> x 0.785”. Следователно “SV = D<sup>2</sup> x 0.785 x VTI” [64]. За определяне на фракцията на изтласкване на лява камера се използва метода на Симпсън [190]. ENd(est) е неинвазивно определен еластанс на лява камера в началото на изтласкване. ENd(avg) е усреднен еластанс на лява камера в началото на изтласкване. 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, от пулсов Doppler през аортната клапа от апикален 5- кухинен срез. Ai има следните стойности (0,35695; - 7,2266; 74,249; - 307,39; 684,54; - 856,92; 571.95; - 159.1) [50].

$$E_{es(sb)} = (P_d - [E_{Nd} \times P_s \times 0.9]) / (V_{ed} - V_{es}) \times E_{Nd} = (P_d - [E_{Nd} \times P_s \times 0.9]) / (SV \times E_{Nd})$$

$$E_{Nd(est)} = 0.0275 - 0.165 \times EF + 0.3656 \times (P_d/P_{es}) + 0.515 \times E_{Nd(avg)}$$

$$E_{Nd(avg)} = \sum_{i=0} a_i \times t_{Nd}^i$$

За неинвазивно определяне на ефективния артериален еластанс (Ea) се използва следното отношение “Ea = LV ESP / SV = (0.9 x Ps) / SV” [102].

### 1.5.3. Ехокардиографска оценка на лява камера.

Най-широко използваният показател за оценка на глобалната систолна функция на лява камера е фракцията на изтласкване, която се дефинира като отношение на разликата между теледиастолния и телесистолния обем, спрямо теледиастолния обем, изразена в проценти. Фракция на изтласкване над 50 % се приема за запазена [209, 218].

Фракцията на изтласкване не е достатъчно прецизен метод за оценка на систолната функция на лява камера. С развитието на тъканната Doppler и speckle tracking ехокардиография е възможно по-ранно откриване на нарушен контрактилитет на лява камера [221]. Промени в лонгитудиналните скорости на лява камера се определят от субендокардно разположените мускулни влакна [79]. Те представляват по-чувствителен показател за ранна систолна дисфункция, която настъпва със стареенето [158] или е причинена от субклинично заболяване [3, 219, 220].

За оценка на диастолната функция на лява камера се използва основно пулсов Doppler за оценка скоростите на митралния кръвоток и тъканен Doppler за оценка скоростите на движение на митралния клапен пръстен. Съществуват няколко модели на пълнене на лява камера [196].

1. Нормално диастолно пълнене – при здрави индивиди, с еластична лява камера, със запазена релаксация – диастолното пълнене протича основно в ранна диастола, с по-малко значение на контракцията на ляво предсърдие; E-пик (скорост на митрален кръвоток, фаза на бързо пълнене) и E' (скорост на движение на митралния анулус в ранна диастола) са по-високи от A-пик (скорост на митрален кръвоток по време на съкращение на ляво предсърдие) и A' (скорост на движение на митрални анулус в късна диастола, в следствие на донापълването на лява камера при съкращаване на ляво предсърдие).

2. Удължена релаксация на лява камера – намаляване на еластичните свойства и степента на релаксация на лява камера; удължава се времето за изоволуметрична релаксация; бавно намаляване на налягането на пълнене на лява камера (удължено време на децелерация); E-пик < A-пик; E/A < 1; E' < A'.

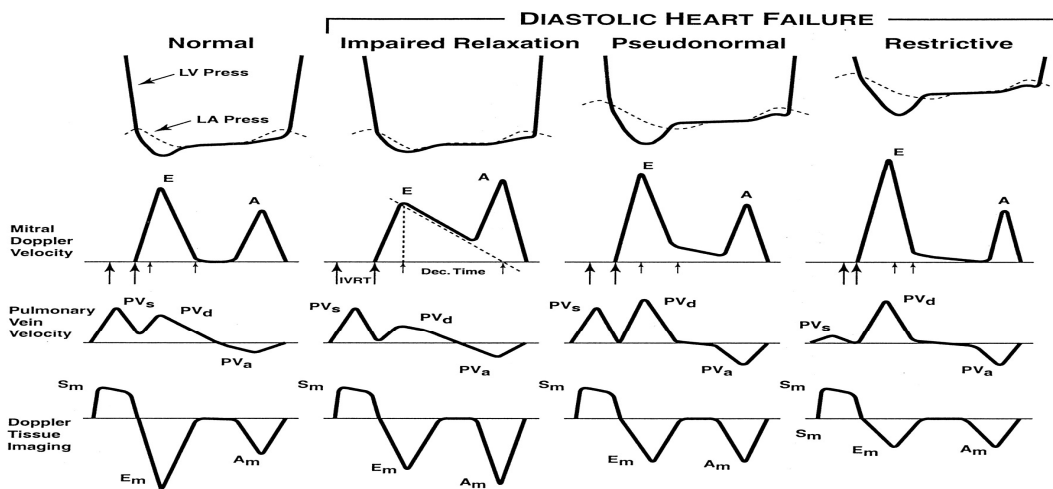
3. Псевдонормален тип диастолно пълнене – подобен на модела при нормално пълнене на лява камера, при нарушена релаксация на лява камера и

повишено налягане в ляво предсърдие;  $E' < A'$ ; скоростите на движение на митралния анулус са по-ниски.

4. Рестриктивен тип диастолно пълнене – намален кълмплайанс на лява камера при значително повишено налягане в ляво предсърдие; скъсено време на изоволуметрична релаксация, висок трансмитрален градиент (висок E-пик), скъсено време на децелерация (бързо повишаване на налягането в лява камера), нисък A-пик (бързо увеличаване на налягането в лява камера при съкращаване на ляво предсърдие).

При  $E/E' < 8$  диастолното пълнене е нормално. При  $E/E' > 15$  диастолното пълнене е нарушено. При случай, че  $8 < E/E' < 15$ , за определяне на диастолната функция имат значение натрийуретичните пептиди [196], фиг. 17.

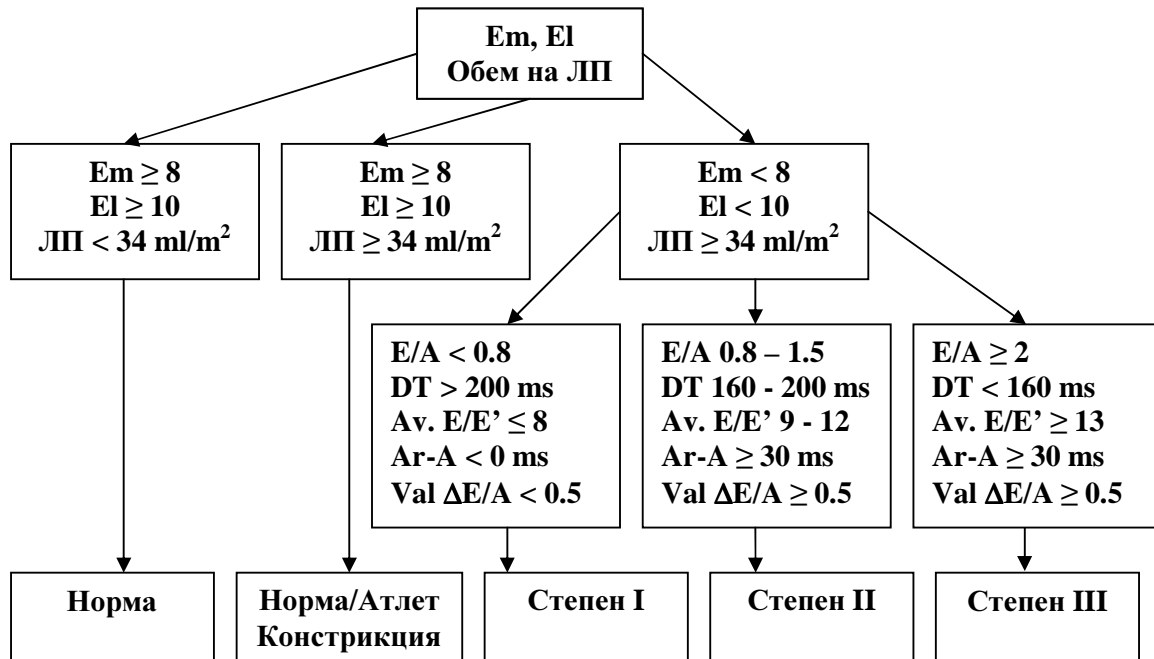
Не толкова широко разпространен метод за разграничаване на нормалния от псевдонормалния тип диастолно пълнене е манювърът на Валсалва. При псевдонормалния тип на пълнене на лява камера налягането в ляво предсърдие е повишено в условия на нарушена релаксация. По време на Валсалва се покачва интраторакалното налягане, намалява венозното връщане към сърцето, редуцира се преднатоварването. При пациенти с псевдонормален тип диастолна дисфункция при този манювър, пълненето на лява камера се променя на удължена релаксация. При нормален тип пълнене на лява камера се намаляват скоростите на бързото и късното диастолно пълнене, като отношението между тях се запазва [88].



Фигура 17.

Модели на диастолно пълнене на лява камера. Zile, M. et al. *Circulation*, 105, 2002, 1387 – 1393.

Диастолната дисфункция може да бъде разделена на няколко основни степени: 1.) I степен диастолна дисфункция (удължена релаксация); 2.) II степен диастолна дисфункция (псевдонормален тип); 3.) III степен диастолна дисфункция (рестриктивен тип). III степен се разделя на IIIa степен (обратим рестриктивен тип, след лечение) и IIIb (необратим рестриктивен тип, след лечение) [196], фиг. 18.



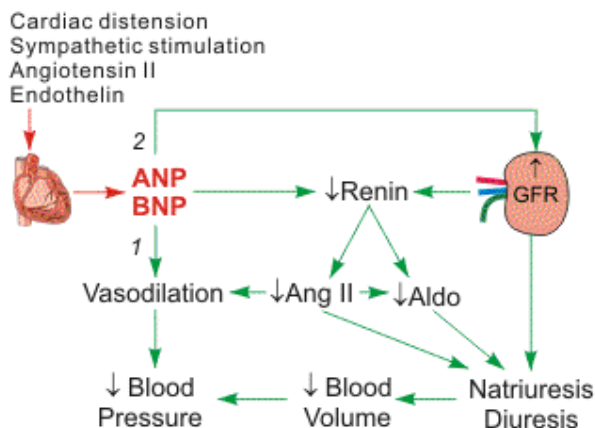
**Фигура 18.**

Препоръки за оценка на степента на диастолна дисфункция на американското дружество по ехокардиография 2009 [45]. LA- ляво предсърдие, DT- време на децелерация, Av – усреднена стойност, Val – Валсалва.

Пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване се характеризират с хипертрофия на лява камера и увеличен обем на ляво предсърдие. Хипертрофията на лява камера се измерва чрез дебелината на междупредсърдния септум и дебелината на задната стена на лява камера в диастола, или чрез масата на лява камера индексирани към повърхността на тялото. За оценка на лявото предсърдие се използва изчисления обем на ляво предсърдие индексирани към повърхността на тялото [196].

#### 1.5.4. Натрийуретични пептиди.

В следствие на повишения стрес на кардиомицитите при дилатация, хипертрофия или повишени налягания на пълнене на лява камера, от тях се синтезира и отделя атриален натрийуретичен пептид (ANP) и прекурсора на мозъчния натрийуретичен пептид (BNP) - NT-pro-BNP. Натрийуретичните пептиди имат няколко основни механизма на действие: 1.) Вазодилатация - венодилатация (намаляват централното венозно налягане и преднатоварването) и артериодилатация (намаляват системното съдово съпротивление и системното артериално налягане); 2.) Бъбречни ефекти - увеличават гломерулната филтрация, натрийурезата и диурезата, като съхраняват серумния калий, намаляват секрецията на ренин, като по този начин намаляват нивата на ангиотензин II и алдостерон в кръвта, и допълнително водят до вазодилатация. Хронично повишените нива на натрий уретичните пептиди водят до понижаване на артериалното налягане, поради намаляване на системното съдово съпротивление. В механизмите на вазодилатация участва повишаване на нивата на цикличен ГМФ в гладкомускулните влакна, намаляване тонуса на симпатиковата нервна система [53], фиг. 19.



Фигура 19.

Cardiovascular Physiology Concepts,  
Second edition, 2011  
Richard E. Clabunde, PhD

Механизъм на действие на натрий уретични пептиди.

Неутралните ендопептидази са циркулиращи ензими, които разграждат натрий уретичните пептиди. В момента се проучват инхибитори на тези ензими, които повишават нивата на ANP, най-често комбинирани с ACE- инхибитори

[185]. Рекомбинантният човешки BNP (Nesiritide) е медикамент, който се използва при лечението на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, въпреки че неговото приложение е притворливо [157].

Нивата на натрийуретичните пептиди са по-ниски при хора със затлъстяване, при по-възрастни и при жени. От епидемиологични проучвания знаем, че това е и профила на пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

Плазмените нива на NT-pro-BNP/BNP се считат за полезен биомаркер в диагнозата на сърдечна недостатъчност [9]. При повишени налягания на пълнене на лява камера NT-proBNP > 220 pg/ml и BNP > 200 pg/ml [57, 130, 226]. При пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, техните нива са по-ниски от нивата при пациенти със сърдечна недостатъчност със намалена фракция на изтласкване. Серумните нива на натрийуретичните пептиди при дехоспитализация корелират с прогнозата на пациентите [94, 117, 226].

#### **1.5.5. Матриксни металопротеинази.**

Матриксните металопротеинази (MMP) са семейство цинксъдържащи ензими, които участват в разграждането на междуклетъчното вещество и съединителнотъканни протеини [73, 222]. До сега са 26 члена от семейството на MMP са идентифицирани в гръбначните животни, 23 от които са открити и при човека [73, 93, 127, 222]. Разделят се на шест основни групи: 1.) Колагенази (MMP-1, -8, -13 и -18), които разграждат колаген тип I, II и III; 2.) Желатинази (MMP-2 и MMP-9), които участват в разграждането на денатурирания колаген; 3.) Стромелизини (MMP-3 и MMP-10); 4.) Матрилизини (MMP-7 и MMP-26); 5.) Мембранен тип (тип I трансмембранни протеини - MMP-14, -15, -16 и -24; гликозилфосфатидилинозитол свързани протеини – MMP-17 и MMP-25), които разграждат колаген тип I, II, III и други компоненти на междуклетъчното вещество, могат да активират прекурсора на MMP; 6.) Други (MMP-11, -12, -19, -20, -22, -23 и -28).

Протеолитичните свойства на MMP заемат важно място в съдовото ремоделиране, клетъчна миграция, обмяната на протеини на междуклетъчното вещество и адхезионни молекули [73, 127, 222]. При нормални физиологични

условия активирането на MMP се регулира на транскрипционно ниво, прекурсор на MMP, взаимодействие с други молекули на междуклетъчното вещество. Тъканните инхибитори на матриксните металопроотеинази (TIMP) поддържат баланс между синтезата и разграждането на компоненти на междуклетъчното вещество. Нарушаването на този баланс води до прекомерно увеличаване активността на MMP и до възникване на патологични промени в съдовата стена.

<b>Таблица 3. MMP-2/MMP-9 при АХ и различни степени на диастолна дисфункция.</b>			
<b>Автор, година на публикация</b>	<b>Изследвана популация</b>	<b>MMP</b>	<b>Резултат</b>
Li-Saw-Hee et al. 2000 [125]	Есенциална АХ	MMP-9	MMP-9 ↓ при есенциална АХ
Tayebjee M et al. 2004 [208]	АХ	MMP-9	MMP-9 ↑ при АХ MMP-9 ≅ диастолна дисфункция
Yasmin et al. 2005 [238]	Изолирана систолна хипертония	MMP-2 MMP-9	MMP-2, MMP-9 ↑ при АХ MMP-9 ↑ при PWV ↑
Derosa G et al. 2006 [60]	АХ	MMP-2 MMP-9	MMP-2 ↑ при АХ MMP-9 ↑ при АХ
Ahmed S et al. 2006 [14]	АХ, АХ+ЛКХ АХ +ЛКХ+СН	MMP-2 MMP-9	MMP-2, MMP-9 ≅ при АХ MMP-2 ↓, MMP-9 ↑ при АХ+ЛКХ MMP-2/9, АХ/ЛКХ ≅ АХ/ЛКХ/СН
Tan J et al. 2007 [206]	Есенциална АХ	MMP-9	MMP-9 ↑ при есенциална АХ MMP-9 ↑ при PWV ↑
Matos R et al. 2007 [138]	АХ СН със запазена ФИ	MMP-2 MMP-9	MMP-2 ↑ при СН и запазена ФИ MMP-9 ↑ при СН и запазена ФИ
Friese R et al. 2009 [70]	Неусложненена АХ, АХ при ХБН	MMP-2 MMP-9	MMP-2 ↑ при АХ и ХБН MMP-9 ↑ при неусложнена АХ
Collier P et al. 2011 [55]	АХ СН със запазена ФИ	MMP-2 MMP-9	MMP-2 ↑ при СН със запазена ФИ MMP-9 ↑ при СН със запазена ФИ
Витлянова К. 2011 [1]	ХСН	MMP-9	MMP-9 ↑ при СН MMP-9 ↑ при САН ↑, ФИ ↑, ПМ

Матриксните металопроотеинази са обсъждани в патогенезата на различни сърдечно-съсови заболявания. В литературата са описани няколко проучвания, които показват промяна в серумните нива на матриксните металопроотеинази, в частност на MMP-2 и MMP-9, както и на тъканните инхибитори на матриксните металопроотеинази, с увеличаване на възрастта [32] и артериалната ригидност [239], при пациенти артериална хипертония и при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване [1, 14, 55, 60, 70, 125, 138, 206, 208, 238, ]. Все още е спорно място им в оценката на съдовото и камерно ремоделиране и определяне прогнозата на пациента, Таблица 3.

#### **1.6. Лечение на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.**

През последните десетилетия прогнозата на пациентите със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване се подобрява. Въпреки приложението на съвременни терапевтични стратегии за лечение на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, все още липсват доказателства, че те намаляват заболеваемостта и смъртността при тази група пациенти [86, 144].

Различни патофизиологични механизми стоящи в основата на сърдечната недостатъчност с намалена и запазена фракция на изтласкване предполагат различния терапевтичен ефект [104]. Пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване се характеризират с концентрична хипертрофия на лява камера, високо отношение левокамерна маса / левокамерен обем. Докато за пациентите със сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване е характерна ексцентричната хипертрофия на лява камера, ниско отношение левокамерна маса / левокамерен обем [46, 104, 215, 249]. На микроскопско ниво пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване се характеризират с хипертрофия на кардиомиоцитите, докато при тези с намалена фракция на изтласкване се наблюдава загуба на миофиламенти [215].

Според последното обновление на ръководството за диагноза и лечение на сърдечна недостатъчност при възрастни на Американския Колеж по

Кардиология и Американската сърдечна асоциация от 2009 година, лечението на пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване има следните цели: 1.) Агресивен контрол на систолното и диастолното артериално налягане, защото хипертрофията на лява камера води до увеличаване на камерната ригидност; 2.) Реваскуларизация при пациенти с исхемична болест на сърцето, защото миокардната исхемия нарушава релаксацията на лява камера; 3.) Контрол на камерната честота при пациенти с ритъмни нарушения, защото тахикардията скъсява диастолата и нарушава миокардната перфузия; 4.) Внимателен контрол на хиперволемията с диуретици, защото пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са чувствителни към преднатоварването и прекомерната му редукция може да причини хипотония. Тези препоръки са основани предимно на експертни мнения и не предоставят информация как тези цели да бъдат постигнати [86].

#### **1.6.1. Клинични проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.**

Сравнително малко проучвания са провеждани до сега при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване [4, 225].

##### **Ихибиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС).**

РААС е свързана с артериална хипертония, левокамерна хипертрофия, миокардна фиброза, съдова дисфункция. Блокиране на РААС подобрява прогнозата при пациенти със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване, независимо дали се блокира ангиотензин конвертирация ензим, ангиотензина или алдостероновите рецептори [56, 78, 168, 169, 198, 242]. При пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване блокирането на РААС не подобрява смъртността и рехоспитализациите за сърдечна недостатъчност.

- PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) сравнява действието на периндоприл 4 mg спрямо плацебо, при пациенти над 70 години, с прояви на сърдечна недостатъчност, с фракция на изтласкване над 40 %, ЕхоКГ данни за диастолна дисфункция (нарушено диастолно

пълнене, оценено с пулсов Doppler на митралния кръвоток; дилатирано ляво предсърдие; левокамерна хипертрофия). Включва 850 пациента със средно проследяване 26 месеца. Не се наблюдава статистическа значима разлика относно смъртността и хоспитализациите за влошена сърдечна недостатъчност в двете групи пациенти [54].

- CHARM- Preserved (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Mortality and Morbidity) сравнява действието на кандесартан (таргетна доза 32 mg) спрямо плацебо, при пациенти с прояви на сърдечна недостатъчност, фракция на изтласкване над 40 %. Включва 3023 пациента със средно проследяване 36 месеца. Не се наблюдава статистически значима разлика в сърдечно-съдовата смъртност при двете групи пациенти. Наблюдава се леко понижаване в честотата на рехоспитализациите за сърдечна недостатъчност при пациентите лекувани с кандесартан [245].
- I-PRESERVED (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function) е най-голямото рандомизирано проучване при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Сравнява действието на ирбесартан (таргетна доза 300 mg) спрямо плацебо, при пациенти с прояви на сърдечна недостатъчност и фракция на изтласкване над 45 %. Включва 4128 пациента със средно проследяване 49 месеца. Липсва статистически значима разлика по отношение на общата смъртност, сърдечно-съдова смъртност и хоспитализации за сърдечно-съдови заболявания между двете групи пациенти [136].

### **Инхибиране на алдостероновите рецептори.**

Алдостерона е свързан с развитие на миокардната и съдова ригидност. В момента протичат няколко проучвания за приложението на инхибитори на алдостероновите рецептори при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване.

- Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) сравнява действието на спиронолактон спрямо плацебо, при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Ще включва 420 пациента, с период на проследяване една година [15].
- TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist) сравнява действието на спиронолатон (от 15

mg, титриран до максимално поносима доза, като максималната доза е 45 mg) спрямо плацебо, при пациенти със сърдечна недостатъчност и фракция на изтласкване над 45 % [211].

### **Инхибиране на симпатиковата нервна система.**

Подобно на блокирането на РААС, блокирането на симпатиковата нервна система, в частност  $\beta$ - рецепторите при пациенти със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване показва: намаляване на камерното ремоделиране, намаляване на аритмогенния риск, подобряване метаболизма на кардиомиоцитите [212].

- SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) проучва ефекта на небиволол ( $\beta$ - блокер съчетан с вазодилатиращо действие на NO) върху заболяемостта и смъртността от сърдечна недостатъчност, при пациенти над 70 години, независимо от фракцията на изтласкване. В проучването участват 2135 пациента, рандомизиране на небиволол (таргетна доза 10 mg) или на плацебо, със среден период на проследяване 21 месеца. Смъртността и хоспитализациите за сърдечно-съдови заболявания са по-ниски в групата, лекувана с небиволол. Под анализ на пациентите с фракция на изтласкване над 40 % установява, че не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на общата смъртност и хоспитализациите за сърдечно-съдови заболявания при пациентите лекувани с небиволол и в плацебо групата [76].
- OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) е регистър, в който са включени 4153 пациента със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване,  $\beta$ - блокер наивни при първата хоспитализация. При 39 % от тях е започната терапия с  $\beta$ - блокер, което не подобрява смъртност и честотата на рехоспитализации [84].
- COHERE (Carvedilol Heart Failure Registry) е регистър, който оценява ползите на карведилол при лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност. При пациенти с фракция на изтласкване над 40 % карведилол подобрява функционалния статус, честотата на хоспитализации. Въпреки това този ефект е по-слабо изразен в

сравнение с ефекта при пациентите с по-ниска фракция на изтласкване [137].

Към момента протичат няколко клинични проучвания, оценяващи ролята на  $\beta$ -блокери в лечението на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.  $\beta$ -PRESERVE ( $\beta$ -blocker in heart failure with normal left ventricular ejection fraction), изучава ефекта на метопролол сукцинат в лечението на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване [246]. J-DHF (Japanese Diastolic Heart Failure Study) изучава ефекта на карведилол в лечението на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване [85].

#### **Дигиталисови препарати.**

- DIG (Digitalis Investigation Group) проучва действието на дигоксин при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена и намалена фракция на изтласкване. Установено е, че приложението на дигоксин няма ефект върху смъртността и при двете групи пациенти със сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене, спрямо тези със сърдечна недостатъчност и синусов ритъм. Намален е броят на хоспитализациите на пациенти с предсърдно мъждене [13].

Ролята на калциевите антагонисти и на статините при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване не е оценявана в големи клинични проучвания.

#### **1.6.2. Нови терапевтични стратегии при сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.**

Повишаването на нивата на цГМФ активира цГМФ зависимата протеинкиназа (PKG). PKG-зависимото фосфорилиране на ключови транскрипционни фактори, саркомерни протеини, оказва благоприятен ефект върху хипертрофията на лява камера, релаксацията и ригидността на лява камера, също така води до вазодилатация [33, 106, 108, 213]. Инхибирането на фосфодиестераза 5 увеличава нивата на цГМФ като блокира разграждането му. RELAX е клинично изпитване, което продължава към момента, оценява ефектите на силденафил (инхибитор на фосфодиестераза 5) върху физическия

капацитет, структура и функция на лява камера, при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване [173].

Rho- киназни инхибитори като фасудил и Y- 27632, в животински модели показват свойства на вазодилататори и възможност да блокират хипертрофията на лява камера [112]. Интересен факт е, че статините също повлияват Rho- киназното сигнализиране. Малки клинични проучвания, показват че статините подобряват прогнозата при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване [71].

Отрицателният хронотропен ефект на групи медикаменти при липса на тахикардия, удължава само диастазата, в която митралният кръвоток е минимален. Клинични проучвания показват, че намаленият хронотропен отговор при физическо усилие, намалява функционалния капацитет при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване [35, 36, 45, 164]. Ефектът на честотно адаптирано пейсиране на предсърдията при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е било обект на проучването RESET, което е било прекратено от спонсора, поради бавно набиране на пациенти [99]. Противоположно на това, друго проучване изследва ефикасността на ивабрадин (блокатор на If- каналите, забавящ сърдечната честота) при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване [141].

Алагебриум хлорид (ALT-711) е нова молекула, която намалява неензимното гликиране на компоненти на междуклетъното вещество, като по този начин подобрява кмплайънса на съдовете и лява камера [214]. Доказано е, че приложението му намалява артериалното налягане и съдовата ригидност [100]. Малко проучване при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване показва, че алагебриум намалява масата на лява камера и подобрява диастолното пълнене [126].

Инфузията на моноклонално антитяло срещу трансформация растежен фактор  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) при плъхове намалява фиброзата и развитието на диастолна дисфункция [109]. Приложението на антиангинозният медикамент ранолазин, блокатор на натриевите канали, редуциращ вътреклетъчния калций, също се предполага за потенциален медикамент при лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване [199].

Съвременните проучвания показват, че приложението на фармакологични агенти не променя прогнозата на пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Причина за това могат да бъдат следните фактори: 1.) Пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са хетерогенна популация с много коморбидности; 2.) Съществуват различни механизми в патофизиологията на този клиничен синдром; 3.) Повечето клинични проучвания оценяват състоянието на пациента в покой; 4.) Ясно дефинирани включващи критерии [35, 75, 105, 131, 163].

### **1.7. Изводи от литературния обзор.**

- Приблизително половината от пациентите със СН имат запазена ФИ.
- Смъртността, рехоспитализациите и икономическите разходи при пациентите със СН и запазена ФИ са сходни с тези с при намалена ФИ.
- Приложението на съвременни фармакологични агенти не променя прогнозата на пациенти със СН и запазена ФИ.
- Пациентите със СН и запазена ФИ са предимно по-възрастни, по-често жени, с артериална хипертония.
- Нарушената диастолна функция се счита за основен патофизиологичен механизъм в развитието на СН със запазена ФИ.
- Възрастни пациенти с АХ имат нарушена диастолна функция без да имат прояви на СН.
- Артериалната ригидност се увеличава с възрастта, при артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия, безитас и др.
- Повишената скорост на пулсовата вълна (златен стандарт за съдова ригидност) се свързва с различни степени на диастолна дисфункция.

- Взаимодействието между сърцето и кръвоносните съдове има ключова роля в осъществяване функциите на сърдечно-съдовата система.
- Пациентите със СН и запазена ФИ се характеризират с ригидна ЛК и съдова система, нарушено вентрикуло-съдово куплиране.
  - 1) Малко увеличение на крайният диастолен обем на ЛК води до по-голямо увеличение на систолното артериално налягане;
  - 2) По-голямо увеличение на систолното артериално налягане, при увеличение на  $E_a$ , при наличие на висок  $E_{es}$ ;
  - 3) Ограничен кардиален резерв (висока изходна стойност на  $E_{es}$ );
  - 4) Увеличена работа на сърцето за даден минутен обем;
  - 5) Високия  $E_a$  води до нарушена релаксация на ЛК.
- Мястото на MMP-2 и MMP-9 в оценката на съдово-камерното ремоделиране и определяне прогнозата на пациентите със СН е спорно.
- Изучаване на вентрикуло-съдовото куплиране в търсене на:
  - 1) ранни белези на камерна и съдова дисфункция;
  - 2) показатели определящи прогнозата при СН и запазена ФИ;
  - 3) търсене на нови механизми за терапевтично повлияване.

## ГЛАВА 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 на неблагоприятни сърдечно-съдови събития и общата смъртност при пациентите със сърдечна недостатъчност.

## ГЛАВА 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 изключващите критерии на проучването са представени в Таблица 4.

<b>Таблица 4.</b>	
<b>Клиничен контингент: включващи и изключващи критерии.</b>	
<b>Включващи критерии</b>	<b>Изключващи критерии</b>
<b>Пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Сърдечна недостатъчност</li><li>➤ ФИ &gt; 50 %</li><li>➤ Диастолна дисфункция<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>E/E' &gt; 15</math></li><li>- <math>8 &lt; E/E' &lt; 15 + BNP &gt; 200 \text{ pg/ml}</math></li></ul></li><li>➤ Възраст над 50 години</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ ФИ &lt; 50 %</li><li>➤ Значими клапни лезии</li><li>➤ Ишемична болест на сърцето</li><li>➤ Предсърдно мъждене</li><li>➤ Перикардни болести</li><li>➤ Вродени сърдечни малформации</li><li>➤ Възпалителни заболявания</li><li>➤ Неопластични заболявания</li><li>➤ Алкохолна и наркотична зависимост</li><li>➤ Неподписано информирано съгласие</li></ul>
<b>Пациенти с артериална хипертония</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Артериална хипертония</li><li>➤ Възраст над 50 години</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Сърдечна недостатъчност</li><li>➤ ФИ &lt; 50 %</li><li>➤ Значими клапни лезии</li><li>➤ Ишемична болест на сърцето</li><li>➤ Предсърдно мъждене</li><li>➤ Перикардни болести</li><li>➤ Вродени сърдечни малформации</li><li>➤ Възпалителни заболявания</li><li>➤ Неопластични заболявания</li><li>➤ Алкохолна и наркотична зависимост</li><li>➤ Неподписано информирано съгласие</li></ul>
<b>Здрави контроли</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Без анамнеза за заболяване</li><li>➤ Възраст над 50 години</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Неподписано информирано съгласие</li></ul>

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“.

Пациентите 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.

### **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 [144].
- 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 [134].

На Таблица 5 е представена класификация на артериалната хипертония, според стойностите на артериалното налягане.

<b>Таблица 5. Дефиниция и класификация на артериалната хипертония [134]</b>			
Категория	Систолно		Диастолно
Оптимално	< 120 mm Hg	и	< 80 mm Hg
Нормално	120 – 129 mm Hg	и/или	80 – 84 mm Hg
Високо нормално	130 – 139 mm Hg	и/или	85 – 89 mm Hg
Хипертония степен 1	140 – 159 mm Hg	и/или	90 – 99 mm Hg
Хипертония степен 2	160 – 179 mm Hg	и/или	100 – 109 mm Hg
Хипертония степен 3	≥ 180 mm Hg	и/или	≥ 110 mm Hg
Изолирана систолна хипертония	≥ 140 mm Hg	и	< 90 mm Hg

- 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 [59], Таблица 6.

<b>Таблица 6. Диагноза на Захарен диабет 2 тип и хипергликемия [59]</b>		
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 7.

<b>Таблица 7. Референтни граници на липидните фракции в серума, Клинична лаборатория УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”</b>	
Общ холестерол	≥ 5.5 mmol/l
LDL холестерол	≥ 3.5 mmol/l
HDL холестерол	≤ 1.29 mmol/l за жени; ≤ 1.02 mmol/l за мъже
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 8 [230]. (ИТМ) = тегло [kg] / ръст [m<sup>2</sup>].

<b>Таблица 8. Класификация на степените на обезитас [230]</b>	
Пациенти с ниско тегло	ИТМ < 18.5 kg/m <sup>2</sup>
Пациенти с нормално	ИТМ 18.5 – 24.9 kg/m <sup>2</sup>
Пациенти с наднормено тегло	ИТМ 25 – 29.9 kg/m <sup>2</sup>
Пациенти със затлъстяване I степен	ИТМ 30 – 34.9 kg/m <sup>2</sup>
Пациенти със затлъстяване II степен	ИТМ 35 – 39.9 kg/m <sup>2</sup>
Пациенти със затлъстяване III степен	ИТМ > 40 kg/m <sup>2</sup>

- Анемичен синдром – дефинира се при наличие на хемоглобин < 120 g/L при жени и < 130 g/L при мъже [235]. 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 [152]. 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 – като 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 застои, 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 [16].

Дебелината на междуклапната преграда и задната стена на лява камера са измерени от парастернален образ по дългата ос в диастола [16]. 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 [16].

Размерът на ляво предсърдие е определен от парастернален образ по дългата ос в систола [16]. Обемът на ляво предсърдие индексиран към телесната повърхност е определен от апикален четирикухинен образ [16].

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 [17, 18].

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 (E-пик, m/s) и късния (A-пик, m/s) диастолен кръвоток, отношението на ранната към късната и късната диастолна скорост на митралния кръвоток (E/A) и времето на децелерация на ранното диастолно пълнене (ms), фиг. 20 А [17, 18].

Скоростите на движение на митралния клапен анулус се регистрират с пулс тъканен Doppler, с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на междукламерния септум и латералната стена на лява камера от четирикухинен апикален образ. Измерват се скоростите на движение на митралния анулус (m/s) медиално и латерално в ранната диастола – Em и EI, и съответно в късната диастола – Am и AI. Изчислява се отношението на ранната и късната диастолна скорост на митралния анулус медиално (Em/Am) и латерално (EI/AI). Определя се отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост на митралния анулус медиално (E/Em) и съответно латерално (E/EI), фиг. 20 В [17, 18].



**Фигура 20 А.**  
Скорости на митрален кръвоток.  
Пулсов Doppler ехокардиография.

**Фигура 20 В.**  
Скорости на медиален митрален анулус.  
Тъканен Doppler ехокардиография.

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 [17, 18].

### 3.3.4. Неинвазивно определяне на отношението Ea/Ees.

Телесистолен еластанс на лява камера (Ees): Определен неинвазивно по метода на Chen [50]. 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)<sup>2</sup> x π = D<sup>2</sup> x 0.785”, където D е диаметъра на изходящия тракт на лява камера, измерен в основата на платната на аортна клапа, от парастернал 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).

$$Ees(sb) = (Pd - [ENd \times Ps \times 0.9]) / (Ved - Ves) \times ENd = (Pd - [ENd \times Ps \times 0.9]) / SV \times ENd$$

$$ENd(est) = 0.0275 - 0.165 \times EF + 0.3656 \times (Pd/Pes) + 0.515 \times ENd(avg)$$

$$ENd(avg) = \sum a_i \times t_{iNd}$$

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 [102].

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

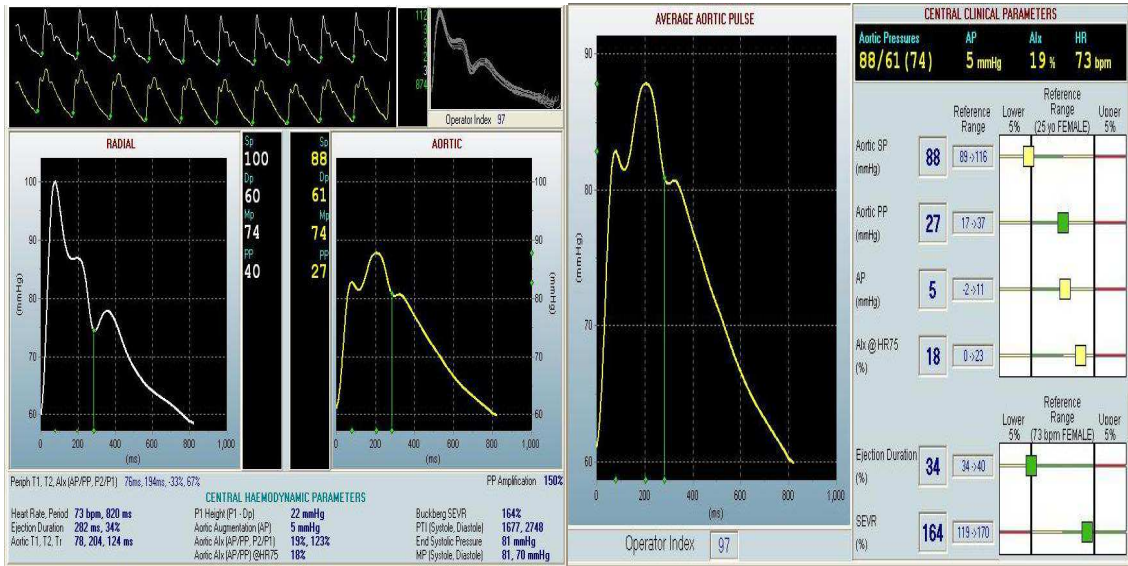
Артериалните съдове са изследвани със SphygmoCor (AtCor Medical), фиг. 21, разработен на принципите на апланационна тонометрия и генерална трансферна функция. Проведен е анализ на пулсовата вълна и определяне на каротидо-феморална скорост на пулсовата вълна [119].

Изследването се провежда в тиха стая, между 9:00 и 11:00 часа сутринта, при оптимална температура 21-22 °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.



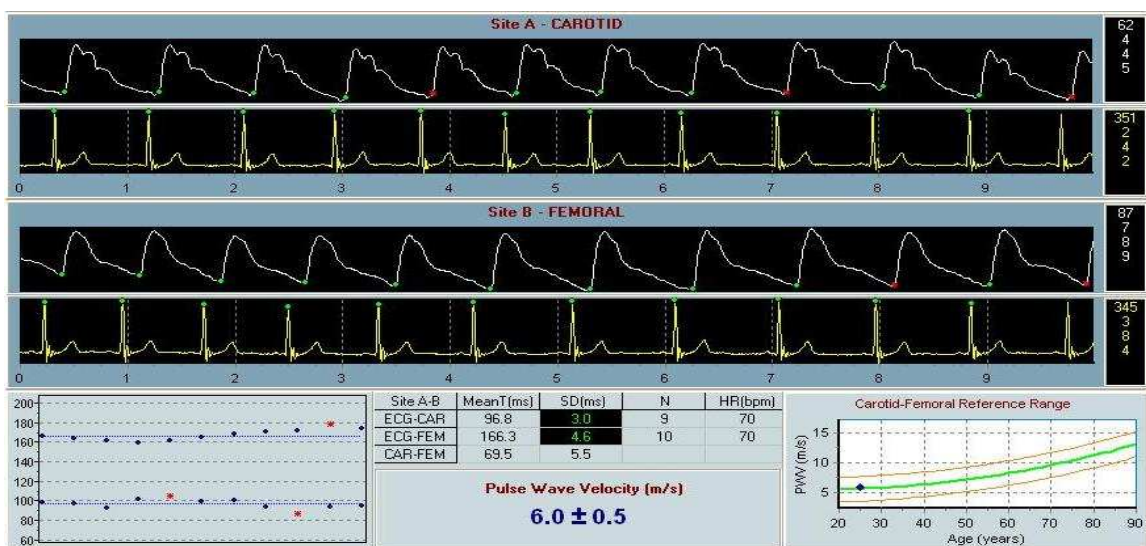
**Фигура 21.**  
**Апарат SphygmoCor, At Cor Medical.**

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 22.



**Фигура 22.**  
**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. 23.



**Фигура 23.**  
**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 °С. 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 анти тяло специфично за човешка ММП-2, имобилизирано върху микротитърна плака. ММП-2 налична в пробите и стандартите се свързва за имобилизираното в плаката анти тяло и след това свързаната ММП-2 се разпознава от биотинилирано анти-човешко ММП-2 анти тяло. Комплекът се детектира със стрептавидин-пероксидаза и съответния субстратен разтвор (ТМВ). Интензивността на получената цветна реакция е пропорционална на количеството на ММП-2, налична в пробите. При добавяне на стопирация 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 разреждени 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 ТМВ субстрат реагента след промиване, инкубира се за 30 минути на стайна температура, на тъмно и при леко разклащане. Добавят се 50 µl от стопирация 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 миец 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 натрийуретичен пептид или В-тип натрийуретичен 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 секретира заедно със 76 аминокиселинния си предшественик - NT-proBNP, който няма биологична активност. Свързването на BNP с рецепторите е подобно на свързването на атриалния натрийуретичен 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 анти тяло, разпознаващо Fc фрагментите на анти тялото, специфично разпознаващо пептида, като допълнително са блокирани местата за неспецифично свързване. Специфичното анти тяло 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 право пропорционално 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 анти тяло. 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 анти тяло 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  $\mu$ l TMB субстратен разтвор, който също се инкубира за 1 час на стайна температура. Реакцията се спира със 100  $\mu$ l 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.

$\chi^2$  – метод е използван за сравнение на качествени променливи.

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

T- 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.

Контрол 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.

## ГЛАВА IV

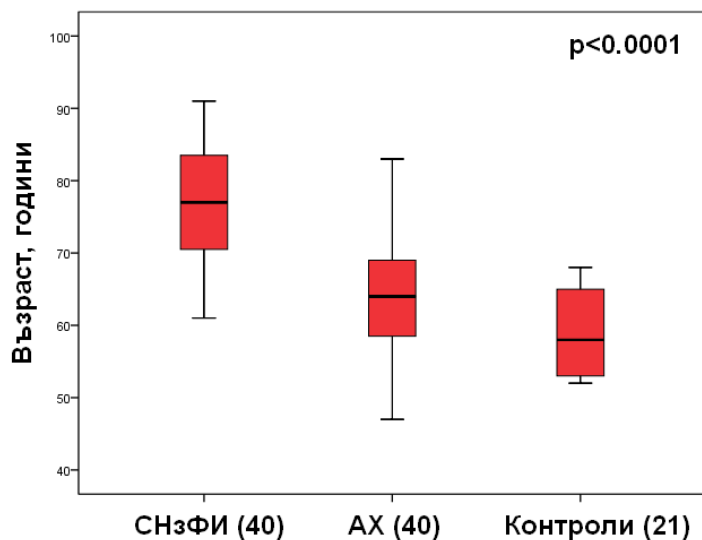
### Резултати

#### 4.1. Характеристика на пациентите.

##### 4.1.1. Демографска характеристика.

Изследвани са 40 хоспитализирани пациента с клинични симптоми и прояви на застойна сърдечна недостатъчност NYHA III-IV ф.к. и запазена фракция на изтласкване,  $76.63 \pm 9.15$  години, 62.5 % жени; 40 амбулаторни пациента с артериална хипертония,  $64.33 \pm 8.02$  години, 52.5 % жени; 21 здрави контроли,  $60.13 \pm 8.94$  години, 52.4 % жени.

Пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са по-възрастни в сравнение с пациентите с артериална хипертония и здравите контроли ( $p < 0.0001$ ), фиг. 24, Таблица 9. Липсва статистически значима разлика по отношение разпределението по пол, Таблица 9.



**Фигура 24.**

**Възраст на пациентите в трите изследвани групи.**

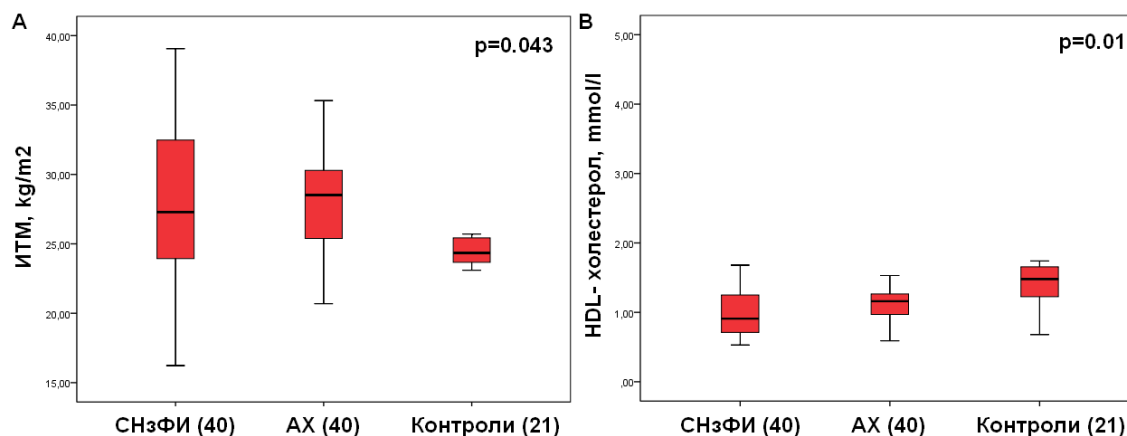
Таблица 9. Демографска характеристика				
Параметър	СНзФИ N=40	Хипертоници N=40	Контроли N=21	P – value
Възраст, години	76,63 ± 9,15*^	64,33 ± 8,02	60,13 ± 8,94	< 0,0001
Пол, жени %	62,5	52,5	52,4	NS

Стойностите са представени като средна ± SD или %. Използвани са ANOVA или  $\chi^2$ -метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: \* p<0.05 спрямо AX и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

#### 4.1.2. Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване.

Преобладаващата част от пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (95%) имат анамнеза за артериална хипертония.

Пациентите със сърдечна недостатъчност и пациентите с артериална хипертония в сравнение със здравите контроли, се характеризират с по-висок индекс телесна маса ( $27.99 \pm 5.77 \text{ kg/m}^2$  и  $28.11 \pm 3.60 \text{ kg/m}^2$  спрямо  $24.84 \pm 3.32 \text{ kg/m}^2$ ,  $p=0.043$ ) и с по-ниски стойности на HDL- холестерола ( $0.98 \pm 0.31 \text{ mmol/l}$  и  $1.17 \pm 0.32 \text{ mmol/l}$  спрямо  $1.75 \pm 1.20 \text{ mmol/l}$ ,  $p=0.01$ ), фиг. 25, Таблица 10.



Фигура 25.

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

Липсва статистически значима разлика в групите по отношение на разпределението по: захарен диабет, общ холестерол, LDL- холестерол, триглицериди, тютюнопушене, Таблица 10.

<b>Таблица 10.</b>				
<b>Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване</b>				
<b>Параметър</b>	<b>СНзФИ N=40</b>	<b>Хипертоници N=40</b>	<b>Контроли N=21</b>	<b>P - value</b>
<b>Хипертония, %</b>	95	100	0	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Захарен диабет, %</b>	25	20	0	NS
<b>ИТМ, kg/m<sup>2</sup></b>	27,99 ± 5,77 <sup>^</sup>	28,11 ± 3,60 <sup>^</sup>	24,84 ± 3,32	<b>0,043</b>
<b>Общ холестерол, mmol/l</b>	4,98 ± 1,44	5,16 ± 1,00	5,80 ± 1,24	NS
<b>HDL- холестерол, mmol/l</b>	0,98 ± 0,31 <sup>^</sup>	1,17 ± 0,32 <sup>^</sup>	1,75 ± 1,20	<b>0,01</b>
<b>LDL- холестерол, mmol/l</b>	3,10 ± 1,11	2,92 ± 0,90	3,39 ± 1,19	NS
<b>Триглицериди, mmol/l</b>	1,63 ± 1,03	1,96 ± 1,30	1,63 ± 1,17	NS
<b>Тютюнопушене, %</b>	7,5	22,5	12,5	NS

Стойностите са представени като средна ± SD или %. Използвани са ANOVA или  $\chi^2$ - метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: \* p<0.05 спрямо АХ и ^ p<0.05 спрямо Контроли.

#### 4.1.3. Жизнени показатели.

Пациентите с анамнеза за повишено артериално налягане провеждат антихипертензивна терапия. 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 11.

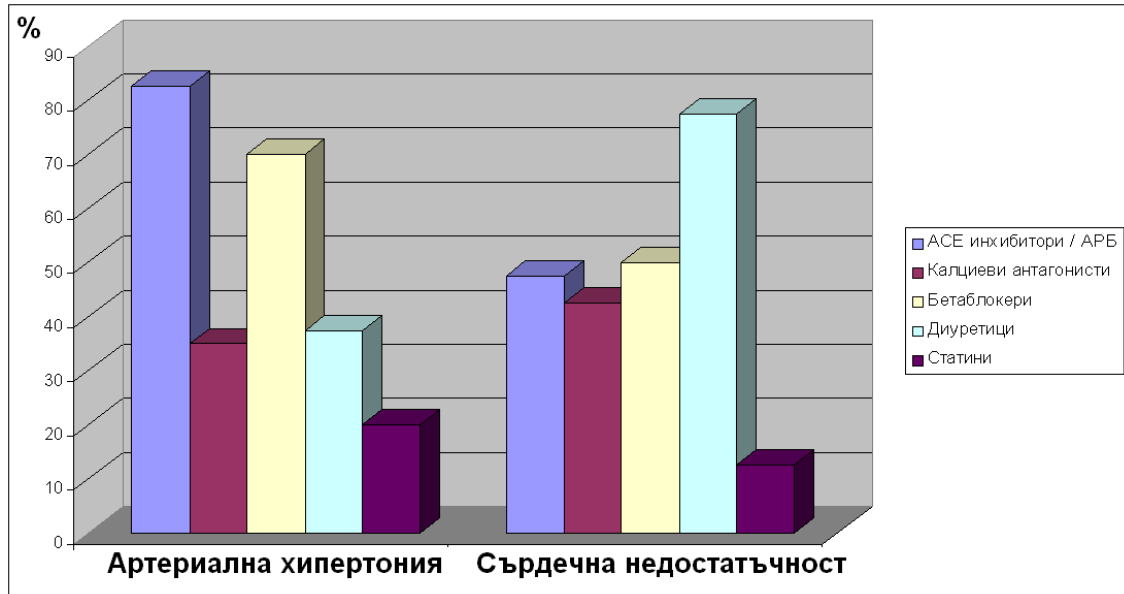
<b>Таблица 11.</b>				
<b>Жизнени показатели</b>				
<b>Параметър</b>	<b>СНзФИ N=40</b>	<b>Хипертоници N=40</b>	<b>Контроли N=21</b>	<b>P – value</b>
<b>САН, mm Hg</b>	130,03 ± 25,55	134,95 ± 14,90	123,31 ± 13,17	NS
<b>ДАН, mm Hg</b>	79,30 ± 12,40	83,65 ± 10,21	79,69 ± 10,08	NS
<b>СЧ, уд./мин</b>	73,03 ± 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 АСЕ 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. 26, Таблица 12.



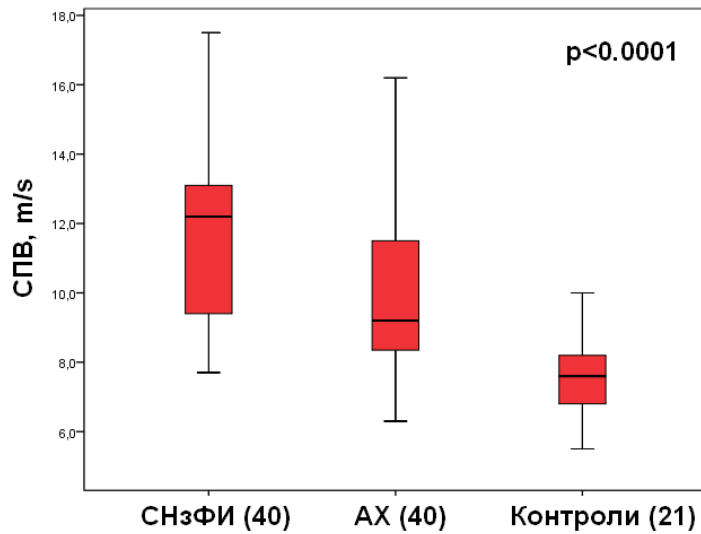
**Фигура 26.**  
Терапия на пациентите с артериална хипертония и сърдечна недостатъчност.

Таблица 12. Медикаментозно лечение			
Параметър	Хипертоници N=40	СНзФИ N=40	P – value
АСЕ инх. / АРБ	82,5	47,5	<b>0,001</b>
Калциеви антагонисти	35	42,5	NS
Бетаблокери	70	50	NS
Диуретици	37,5	77,5	<b>&lt;0,0001</b>
Статини	20	12,5	NS

Стойностите са представени като %. Използван е  $\chi^2$ - метод. Ниво на значимост  $p < 0.05$ .

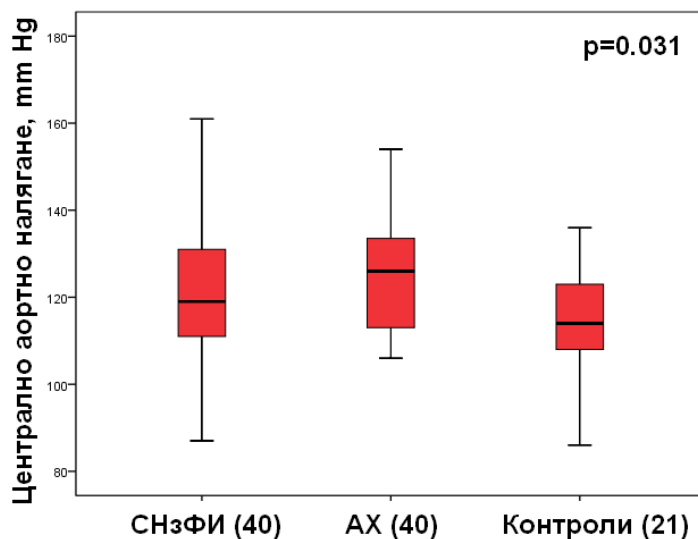
#### 4.1.5. Показатели за съдова ригидност.

Артериалната ригидност, оценена чрез каротидо-феморалната скорост на пулсовата вълна е сигнификантно по-висока при пациентите със сърдечна недостатъчност ( $11.85 \pm 2.64$  m/s) спрямо тази при хипертониците ( $10.02 \pm 2.39$  m/s), която е по-висока в сравнение с тази при здравите контроли ( $7.51 \pm 1.20$  m/s,  $p < 0.0001$ ), Фиг. 27, Таблица 13.



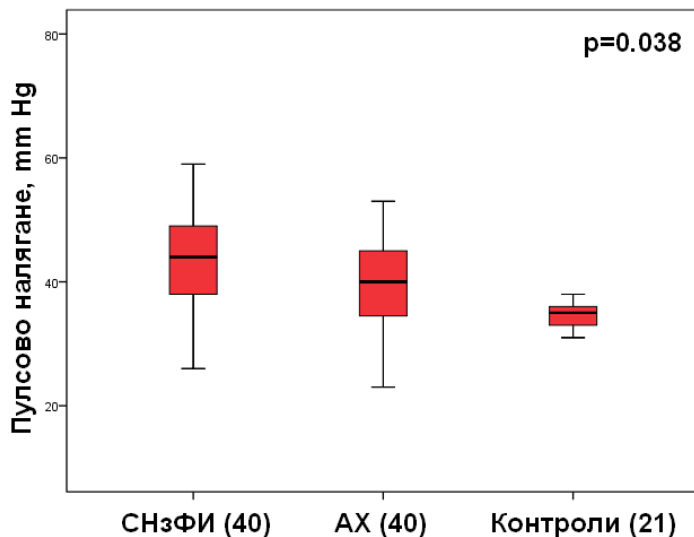
**Фигура 27.**  
**Скорост на пулсовата вълна (СПВ) в трите изследвани групи.**

Централното аортно налягане е по-високо при пациентите с артериална хипертония спрямо здравите контроли ( $126.33 \pm 15.08$  mm Hg спрямо  $115.13 \pm 12.24$  mm Hg,  $p=0.031$ ). Не се наблюдава статистически значима разлика между здрави и пациенти със сърдечна недостатъчност, след корекция на Bonferroni, фиг. 28, Таблица 13.



**Фигура 28.**  
**Централно аортно налягане в трите изследвани групи.**

Пулсовото налягане е сигнификантно по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност спрямо здравите контроли ( $43.61 \pm 11.53$  mm Hg спрямо  $34.63 \pm 4.65$  mm Hg,  $p=0.038$ ), фиг. 29, Таблица 13.



**Фигура 29.**  
Пулсово налягане в трите изследвани групи.

Липсва статистически значима разлика по отношение Augmentation index (преизчислен за СЧ 75 уд./мин) между трите изследвани групи, Таблица 13.

<b>Таблица 13.</b>				
<b>Показатели за съдова ригидност</b>				
<b>Параметър</b>	<b>СНзФИ N=40</b>	<b>Хипертоници N=40</b>	<b>Контроли N=21</b>	<b>P – value</b>
<b>СПВ, m/s</b>	$11,85 \pm 2,64^{*\wedge}$	$10,02 \pm 2,39^{\wedge}$	$7,51 \pm 1,20$	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Централно аортно налягане, mm Hg</b>	$120,30 \pm 15,29$	$126,33 \pm 15,08^{\wedge}$	$115,13 \pm 12,24$	<b>0,031</b>
<b>Пулсово налягане, mm Hg</b>	$43,61 \pm 11,53^{\wedge}$	$41,70 \pm 12,36$	$34,63 \pm 4,65$	<b>0,038</b>
<b>Aix@75</b>	$26,87 \pm 11,33$	$27,42 \pm 9,04$	$26 \pm 8,73$	NS

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

#### 4.1.6. Ехокардиографски показатели за оценка на лява камера.

##### Аортен корен.

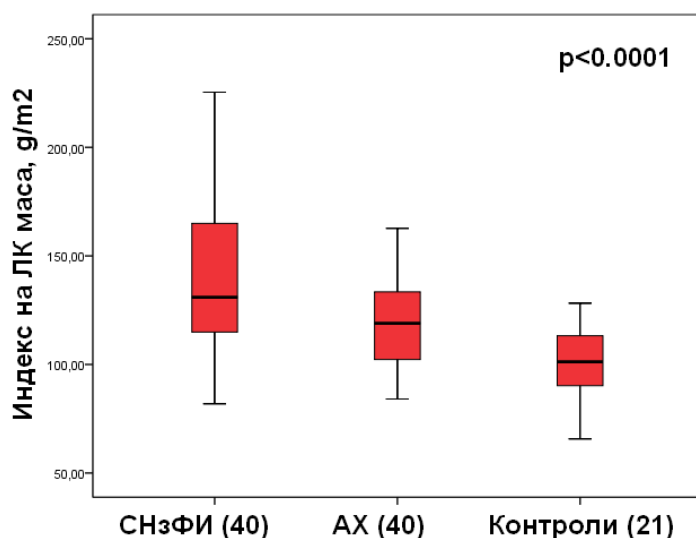
Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на размерите на аортния корен между трите групи пациенти, Таблица 14.

<b>Таблица 14.</b>				
<b>Аортен корен</b>				
<b>Параметър</b>	<b>СНзФИ N=40</b>	<b>Хипертоници N=40</b>	<b>Контроли N=21</b>	<b>P – value</b>
<b>Аортен корен</b>	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.

Лewокамерната маса индексирана към телесната повърхност (Индекс на ЛК маса) е сигнификантно по-висока при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (141.43±37.15 g/m<sup>2</sup>) спрямо индекс на ЛК маса при хипертониците (121.45±22.58 g/m<sup>2</sup>), при които тя е по-висока в сравнение с тази при здравите индивиди (100.64±16.07 g/m<sup>2</sup>, p<0.0001), фиг. 30, Таблица 15.



**Фигура 30.**

Лewокамерна маса индексирана към телесната повърхност (Индекс на ЛК маса) в трите изследвани групи.

Междукамерният септум ( $14.11 \pm 1.50$  mm спрямо  $13.65 \pm 1.82$  mm и  $11.18 \pm 0.91$  mm,  $p < 0.0001$ ) и задната стена на лява камера ( $13.16 \pm 1.61$  mm спрямо  $13.03 \pm 1.77$  mm и  $10.56 \pm 1.15$  mm,  $p < 0.0001$ ) са сигникантно по-високи при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване в сравнение с тези при пациентите с артериална хипертония и здравите контроли, Таблица 15.

**Таблица 15.**

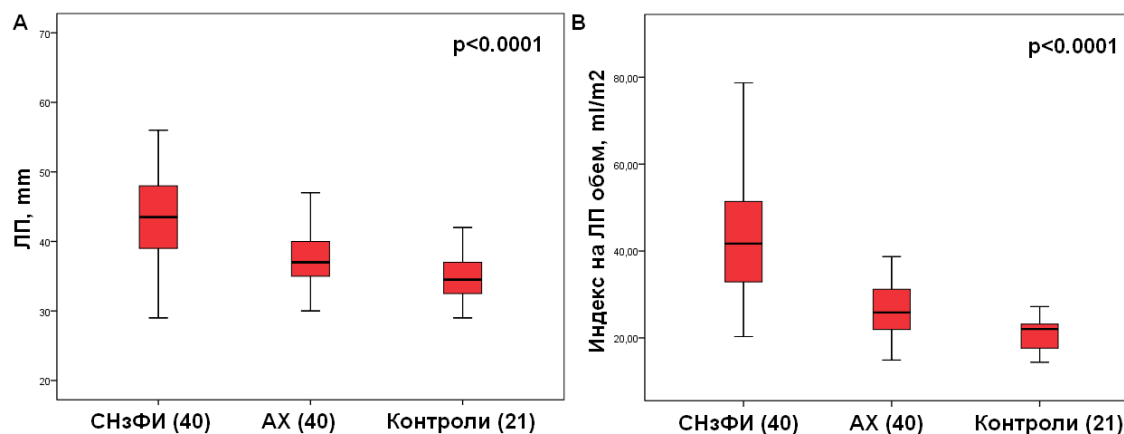
**Оценка на дебелината на стената на лява камера**

Параметър	СНзФИ N=40	Хипертоници N=40	Контроли N=21	P – value
Септум, mm	$14,11 \pm 1,50^{\wedge}$	$13,65 \pm 1,82^{\wedge}$	$11,18 \pm 0,91$	<b>&lt; 0,0001</b>
Задна стена, mm	$13,16 \pm 1,61^{\wedge}$	$13,03 \pm 1,77^{\wedge}$	$10,56 \pm 1,15$	<b>&lt; 0,0001</b>
ЛК маса, g/m <sup>2</sup>	$141,43 \pm 37,15^{* \wedge}$	$121,45 \pm 22,58^{\wedge}$	$100,64 \pm 16,07$	<b>&lt; 0,0001</b>

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

#### Оценка на размерите на ляво предсърдие.

При пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване спрямо пациентите с артериална хипертония и здравите контроли, размерът на ляво предсърдие ( $43.98 \pm 7.60$  mm спрямо  $37.05 \pm 4.20$  mm и  $34.81 \pm 3.85$  mm,  $p < 0.0001$ ) и обемът на ляво предсърдие индексирани към телесната повърхност ( $44.14 \pm 16.00$  ml/m<sup>2</sup> спрямо  $26.07 \pm 5.78$  ml/m<sup>2</sup> и  $21.41 \pm 4.70$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.0001$ ) са сигникантно по-високи, фиг. 31, Таблица 16.



**Фигура 16.**

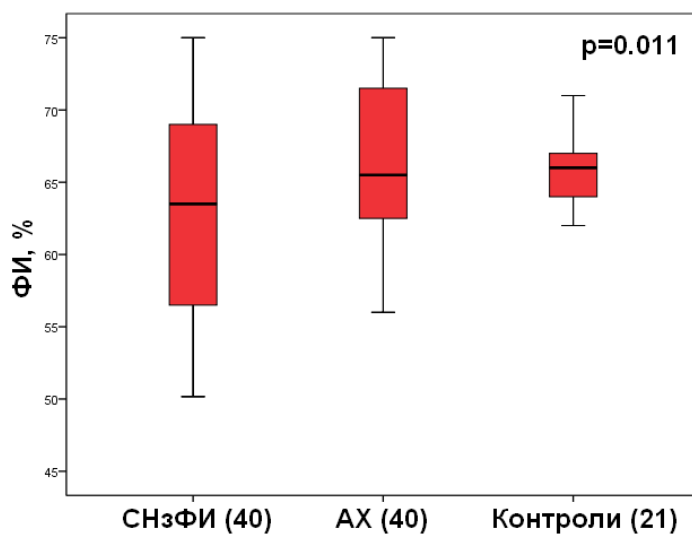
**А. Размер на ляво предсърдие (ЛП) и В. Обем на ляво индексирани към телесната повърхност (Индекс на ЛП обем) в трите изследвани групи.**

<b>Таблица 16.</b>				
<b>Оценка на размерите на ляво предсърдие</b>				
<b>Параметър</b>	<b>СНзФИ N=40</b>	<b>Хипертоници N=40</b>	<b>Контроли N=21</b>	<b>P – value</b>
<b>ЛП, mm</b>	43,98 ± 7,60*^	37,05 ± 4,20	34,81 ± 3,85	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>ЛП обем, ml/m2</b>	44,14 ± 16,00*^	26,07 ± 5,78	21,41 ± 4,70	<b>&lt; 0,0001</b>

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 систолната функция на лява камера.

Помпената функция на лява камера, определена чрез фракцията на изтласкване по метода на Simpson е леко понижена при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (62.60±7.81 %) в сравнение с тази при пациентите с артериална хипертония и здравите контроли (66.85±5.24 % и 65.69±3.74 %, p=0.011), фиг. 32, Таблица 17.



**Фигура 32.**

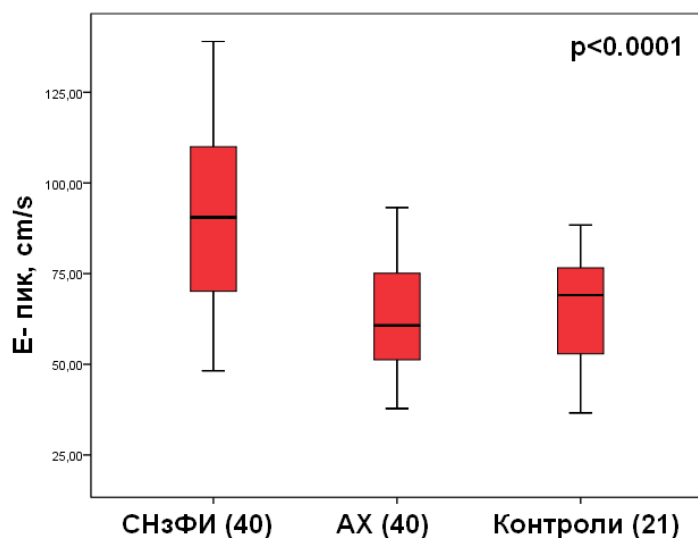
**Фракция на изтласкване на лява камера (ФИ) в трите изследвани групи.**

<b>Таблица 17.</b>				
<b>Оценка на систолната функция на лява камера</b>				
<b>Параметър</b>	<b>СНзФИ N=40</b>	<b>Хипертоници N=40</b>	<b>Контроли N=21</b>	<b>P – value</b>
<b>ФИ Simpson, %</b>	62,60 ± 7,81*^	66,85 ± 5,24	65,69 ± 3,74	<b>0,011</b>

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 сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване се характеризират с по-високи ранни пикови скорости на митралния кръвоток (Е- пик) в сравнение с хипертониците и здравите контроли ( $89.65 \pm 23.95$  cm/s спрямо  $62.13 \pm 14.74$  cm/s и  $65.21 \pm 15.42$  cm/s,  $p < 0.0001$ ), фиг. 33, Таблица 18.



Фигура 33.

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

Таблица 18.				
Оценка на диастолната функция на ЛК чрез PW- Doppler на митралния кръвоток				
Параметър	СНзФИ N=40	Хипертоници N=40	Контроли N=21	P – value
Е- пик, cm/s	$89,65 \pm 23,95^{*\wedge}$	$62,13 \pm 14,74$	$65,21 \pm 15,42$	<b>&lt;0,0001</b>
А- пик, cm/s	$85,43 \pm 28,89$	$77,92 \pm 13,18$	$72,81 \pm 13,04$	NS
Е/А	$1,18 \pm 0,68^*$	$0,82 \pm 0,22$	$0,93 \pm 0,27$	<b>0,005</b>
Децелерация, ms	$221,38 \pm 93,45$	$252,50 \pm 47,42$	$227,56 \pm 64,49$	NS

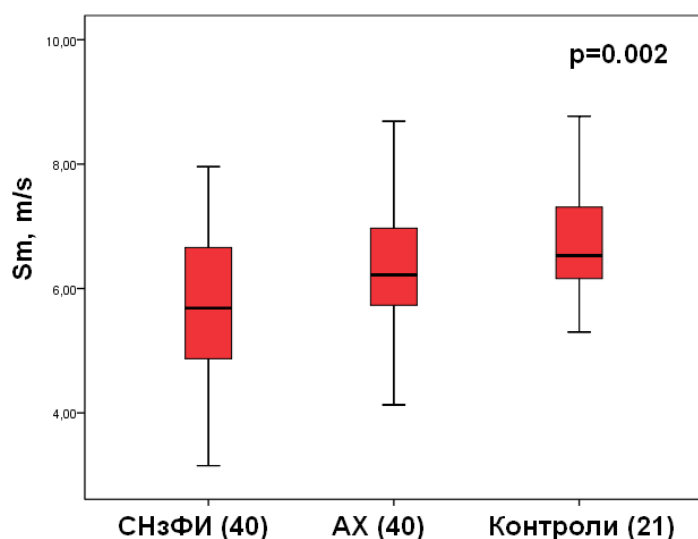
Стойностите са представени като средна  $\pm$  SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: \*  $p < 0.05$  спрямо АХ и  $\wedge p < 0.05$  спрямо Контроли.

Липсва статистически значима разлика по отношение на късната пикова скорост на митралния кръвоток (А- пик) и времето на децелерация между групите, Таблица 18.

Отношението E/A е сигнификантно по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност спрямо групата на хипертониците и здравите контроли ( $1.18 \pm 0.68$  спрямо  $0.82 \pm 0.22$  и  $0.93 \pm 0.27$ ,  $p=0.005$ ), Таблица 18.

### Тъканна Doppler ехокардиография на медиалния митрален анулус.

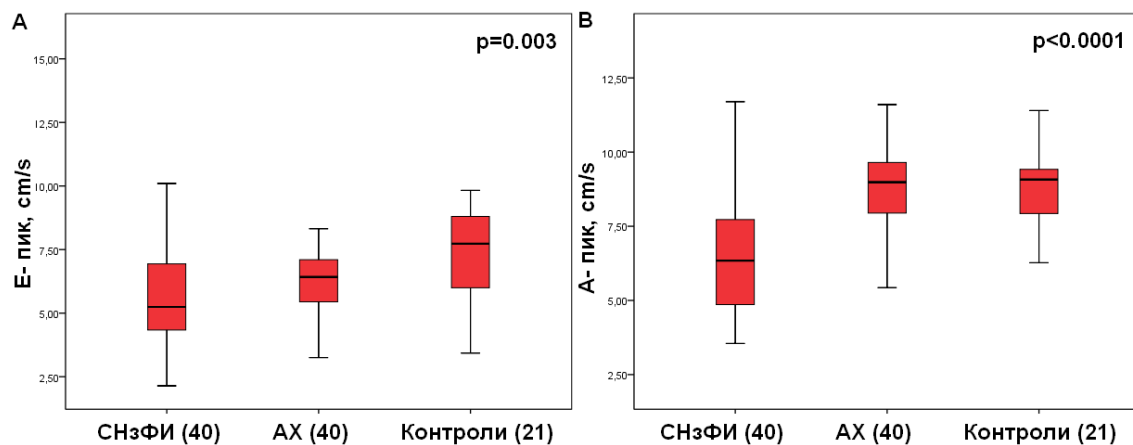
Лонгитудиналната систолна функция на лява камера, определена чрез систолната скорост на медиалния митрален анулус (Sm) е понижена при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване ( $5.72 \pm 1.21$  cm/s) в сравнение с тази при пациентите с артериална хипертония и здравите контроли ( $6.47 \pm 1.13$  cm/s и  $6.74 \pm 0.90$  cm/s,  $p=0.002$ ), фиг. 34, Таблица 19.



**Фигура 34.**

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

Ранната Em ( $5.72 \pm 2.02$  cm/s спрямо  $6.45 \pm 1.49$  cm/s и  $7.73 \pm 2.63$  cm/s,  $p=0.003$ ) и късната диастолна Am ( $6.54 \pm 2.05$  cm/s спрямо  $8.82 \pm 1.42$  cm/s и  $8.88 \pm 1.52$  cm/s,  $p<0.0001$ ) скорост на медиалния митрален пръстен са понижени при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване в сравнение с тези при пациентите с артериална хипертония и здравите контроли, фиг. 35, Таблица 19.



**Фигура 35.**

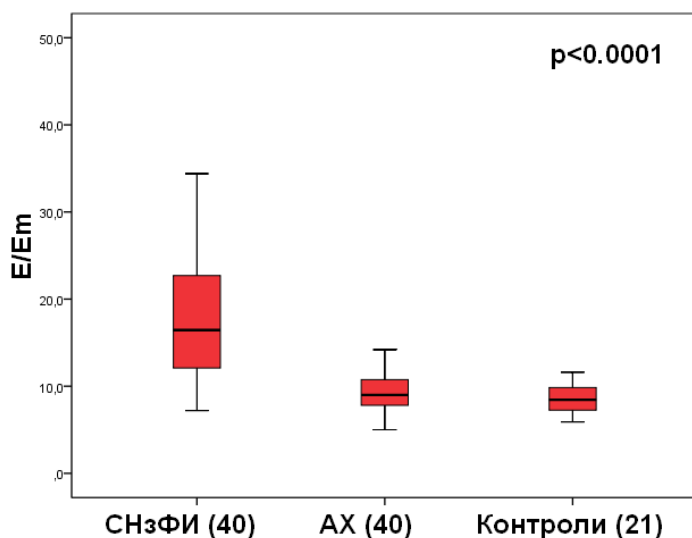
**А. Ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус (Em) и В. Късна диастолна скорост на медиалния митрален анулус (Am) в трите изследвани групи.**

Не се наблюдава статистически значима разлика между групите по отношение на ранната и късната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (Em/Am), Таблица 19.

<b>Таблица 19.</b>				
<b>Тъканна Doppler ехокардиография на медиалния митрален анулус</b>				
<b>Параметър</b>	<b>СНзФИ N=40</b>	<b>Хипертоници N=40</b>	<b>Контроли N=21</b>	<b>P- value</b>
<b>Sm, cm/s</b>	5,72 ± 1,21*^	6,47 ± 1,13	6,74 ± 0,90	<b>0,002</b>
<b>Em, cm/s</b>	5,72 ± 2,02^	6,45 ± 1,49	7,73 ± 2,63	<b>0,003</b>
<b>Am, cm/s</b>	6,54 ± 2,05*^	8,82 ± 1,42	8,88 ± 1,52	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Em/Am</b>	0,94 ± 0,45	0,75 ± 0,22	0,89 ± 0,32	NS
<b>E/Em</b>	18,27 ± 8,2*^	9,6 ± 2,73	8,75 ± 2,11	<b>&lt; 0,0001</b>

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.

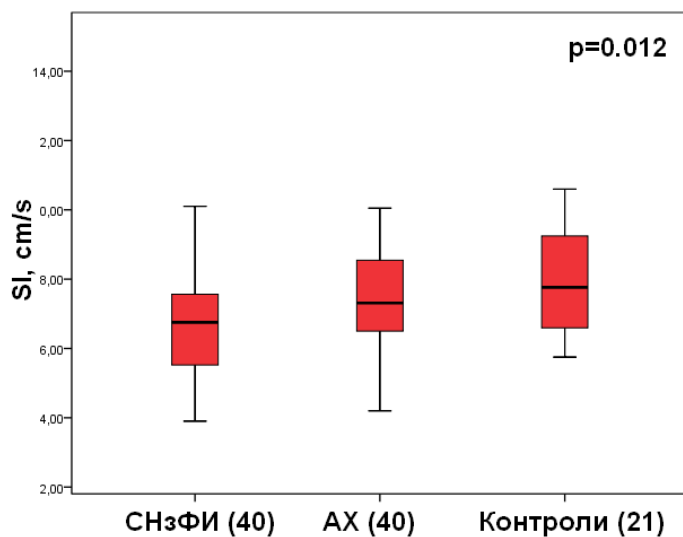
Отношението на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус E/Em е сигнификантно по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване (18.27±8.2) спрямо това при хипертониците и здравите контроли (9.6±2.73 и 8.75±2.11, p<0.0001), фиг. 36, Таблица 19.



**Фигура 36.**  
**Отношение на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния клапен пръстен E/Em в трите изследвани групи.**

#### **Тъканна Doppler ехокардиография на латералния митрален анулус.**

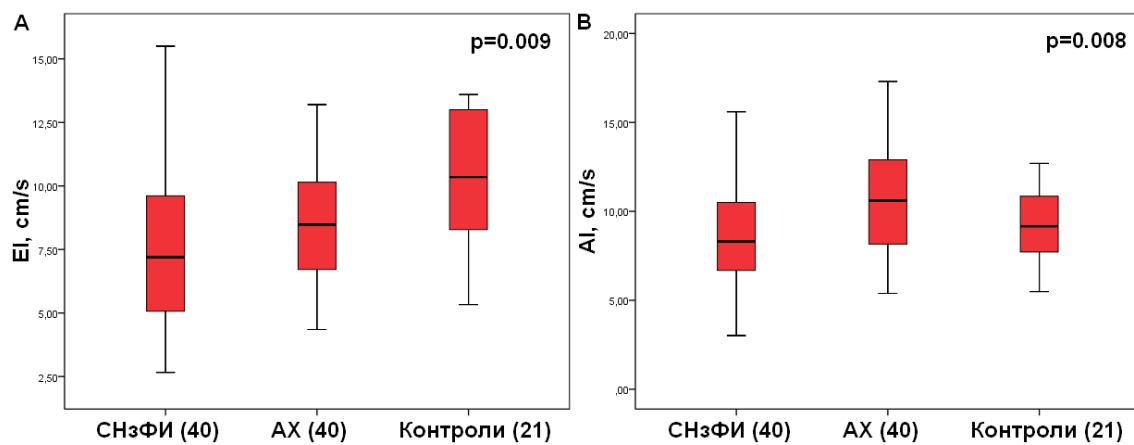
Лонгитудиналната систолна функция на лява камера, оценена чрез систолната скорост на латералния митрален анулус (SI) е понижена при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване ( $6.69 \pm 1.44$  cm/s) спрямо тази при хипертониците и здравите контроли ( $7.80 \pm 2.11$  cm/s и  $7.84 \pm 1.60$  cm/s,  $p=0.012$ ), фиг. 37, Таблица 20.



**Фигура 37.**  
**Систолна скорост на латералния митрален анулус (SI) в трите изследвани групи.**

Ранната EI ( $7.59 \pm 3.34$  cm/s спрямо  $8.59 \pm 2.28$  cm/s и  $10.21 \pm 2.72$  cm/s,  $p=0.009$ ) и късната диастолна AI ( $8.65 \pm 2.86$  cm/s спрямо  $10.75 \pm 2.92$  cm/s и  $9.12 \pm 2.09$  cm/s,  $p=0.008$ ) скорост на латералния митрален анулус са понижени при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване в сравнение с тези при пациентите с артериална хипертония и здравите контроли, фиг. 38, Таблица 20.

Не се наблюдава статистически значима разлика спрямо отношението на ранната и късната диастолна скорост на латералния митрален анулус (EI/AI) в групите, Таблица 20.



**Фигура 38.**

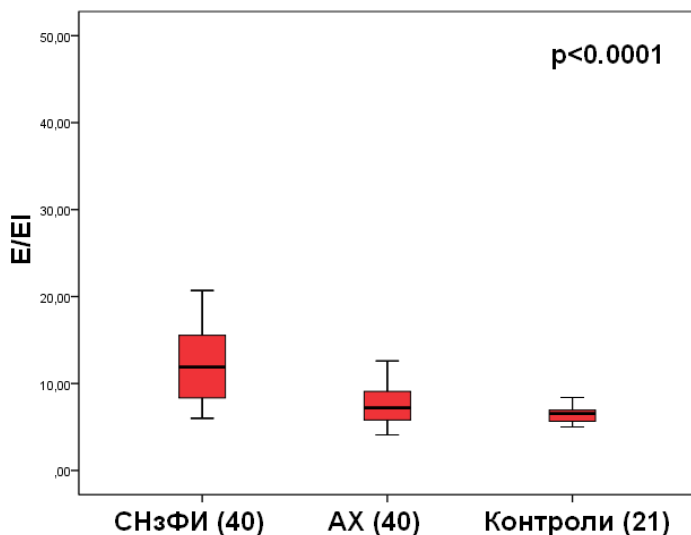
**А. Ранна диастолна скорост на латералния митрален анулус (EI) и В. Късна диастолна скорост на латералния митрален анулус (AI) в трите изследвани групи.**

<b>Таблица 20.</b>				
<b>Тъканна Doppler ехокардиография на латералния митрален анулус</b>				
<b>Параметър</b>	<b>СНзФИ N=40</b>	<b>Хипертоници N=40</b>	<b>Контроли N=21</b>	<b>P- value</b>
SI, cm/s	$6,69 \pm 1,44^*$	$7,80 \pm 2,11$	$7,84 \pm 1,60$	<b>0,012</b>
EI, cm/s	$7,59 \pm 3,34^{\wedge}$	$8,59 \pm 2,28$	$10,21 \pm 2,72$	<b>0,009</b>
AI, cm/s	$8,65 \pm 2,86^*$	$10,75 \pm 2,92$	$9,12 \pm 2,09$	<b>0,008</b>
EI/AI	$0,98 \pm 0,73$	$0,87 \pm 0,37$	$1,21 \pm 0,50$	NS
E/EI	$14,45 \pm 9,04^*^{\wedge}$	$7,55 \pm 2,09$	$6,69 \pm 1,43$	<b>&lt;0,0001</b>

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

Отношението на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус E/EI е сигнификантно по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност и

запазена фракция на изтласкване ( $14.45 \pm 9.04$ ) спрямо това при пациентите с артериална хипертония и здравите контроли ( $7.55 \pm 2.09$  и  $6.69 \pm 1.43$ ,  $p < 0.0001$ ), фиг. 39, Таблица 20.



**Фигура 39.**

**Отношение на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния клапен пръстен E/E' в трите изследвани групи.**

#### 4.1.7. Показатели на вентрикуло-съдово куплиране.

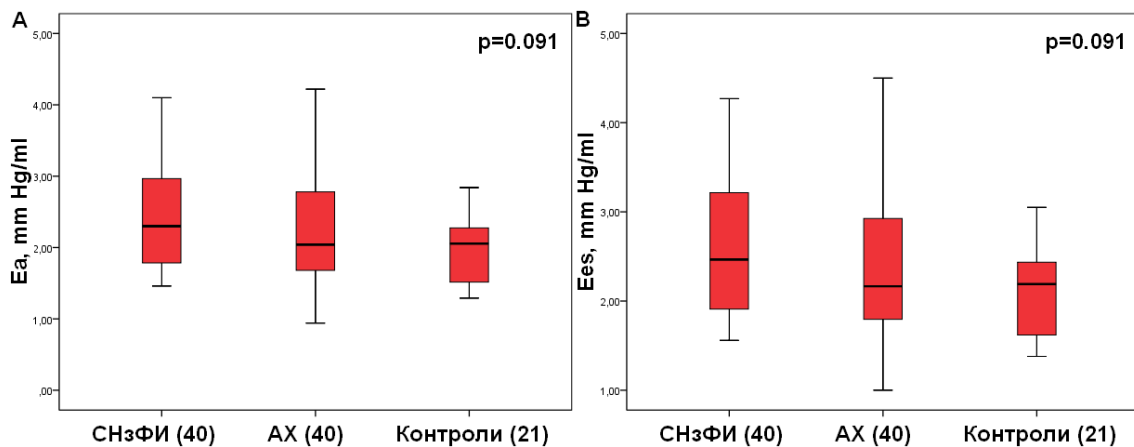
Ефективният артериален еластанс (Ea) и крайният систолен еластанс на лява камера (Ees) са по-високи при пациентите със сърдечна недостатъчност и при пациентите с артериална хипертония, въпреки че резултатите не достигат статистическа значимост, фиг. 40, Таблица 21. Липсва статистически значима разлика в групите по отношение на Ea/Ees, Таблица 21.

**Таблица 21.**

#### **Показатели на вентрикуло-съдово куплиране**

Параметър	СНзФИ N=40	Хипертоници N=40	Контроли N=21	P- value
<b>Ea, mm Hg/ml</b>	$2,45 \pm 0,75$	$2,23 \pm 0,81$	$1,98 \pm 0,49$	0,091
<b>Ees, mm Hg/ml</b>	$2,61 \pm 0,79$	$2,38 \pm 0,85$	$2,11 \pm 0,52$	0,091
<b>Ea/Ees</b>	$0,935 \pm 0,013$	$0,939 \pm 0,009$	$0,934 \pm 0,005$	NS

Стойностите са представени като средна  $\pm$  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.



**Фигура 40.**

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

#### 4.1.8. Биомаркери.

Матриксни металопроотеинази 2 и 9 (ММП-2 и ММП-9), мозъчен натрийуретичен пептид (BNP) са изследвани при 15 пациента със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване,  $72.73 \pm 10.44$  г, 53 % жени; 15 пациента с артериална хипертония,  $63.73 \pm 7.06$  г, 53 % жени; 10 здрави контроли,  $58.7 \pm 5.87$  г, 50 % жени.

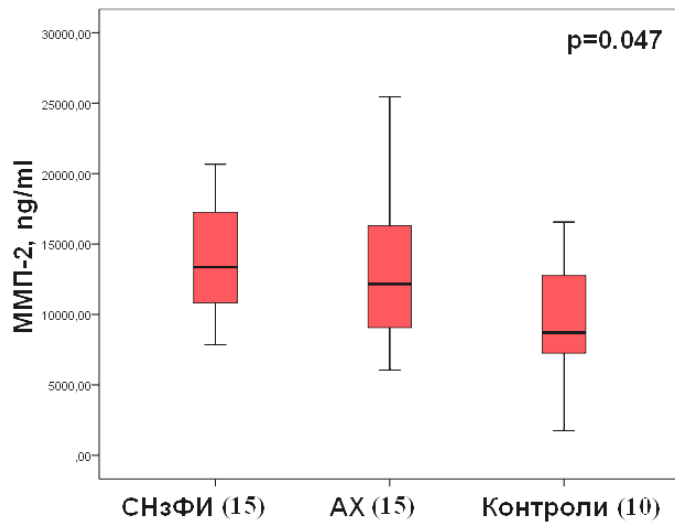
**Таблица 22.**

**Биомаркери**

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

Стойностите са представени като средна  $\pm$  SD. Използван е ANOVA метод. За сравнение между групите е използвана корекцията на Bonferroni: \*  $p < 0.05$  спрямо AX и <sup>^</sup>  $p < 0.05$  спрямо Контроли.

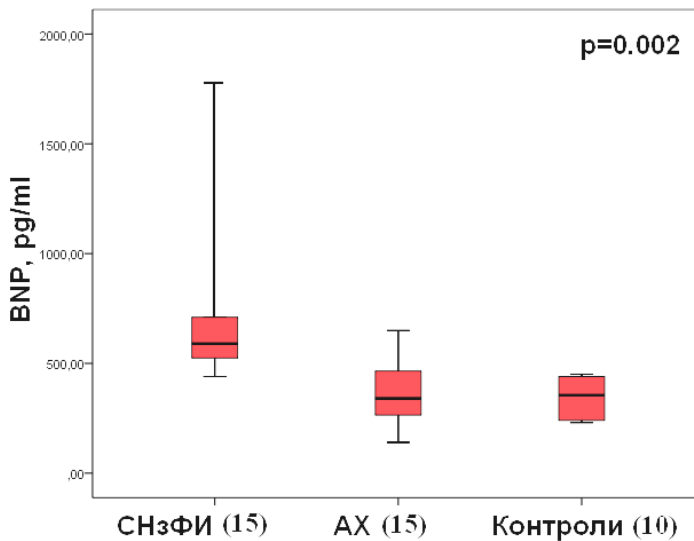
ММП-2 е сигникантно по-висока при пациентите със сърдечна недостатъчност ( $13987 \pm 4464$  ng/ml) и артериална хипертония ( $13040 \pm 5060$  ng/ml) в сравнение със здравите контроли ( $9260 \pm 4135$  ng/ml,  $p = 0.047$ ). Не се установява статистически значима разлика по отношение на ММП-2 между пациентите с артериална хипертония и пациентите със сърдечна недостатъчност, фиг. 41, Таблица 22.



**Фигура 41.**  
**Матриксна металлопротеиназа 2 (ММП-2) в трите изследвани групи.**

Не се наблюдава статистически значима разлика в групите по отношение на ММП-9, Таблица 22.

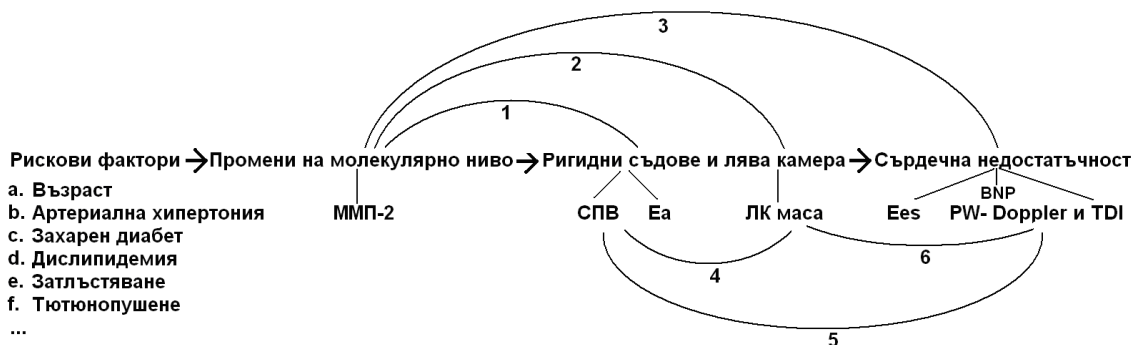
BNP е по-висок при пациентите със сърдечна недостатъчност ( $775.33 \pm 443.59$  pg/ml) в сравнение с хипертониците и здравите контроли ( $370.00 \pm 158.29$  pg/ml и  $345.00 \pm 94.39$  pg/ml,  $p=0.002$ ), фиг. 42, Таблица 22.



**Фигура 42.**  
**Мозъчен натрийуретичен пептид (BNP) в трите изследвани групи.**

## 4.2. Корелационен анализ.

В следващата глава на дисертационния труд са описани взаимодействията представени на фигура 43.



**Фигура 43.**

Патофизиология на съдово и камерно ремоделиране при развитие 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 индексирани 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. 44, Таблица 23.

Серумните нива на ММП-2 не корелират със стойностите на ефективния артериален еластанс (Ea) и пулсовото налягане (ПН), Таблица 23.

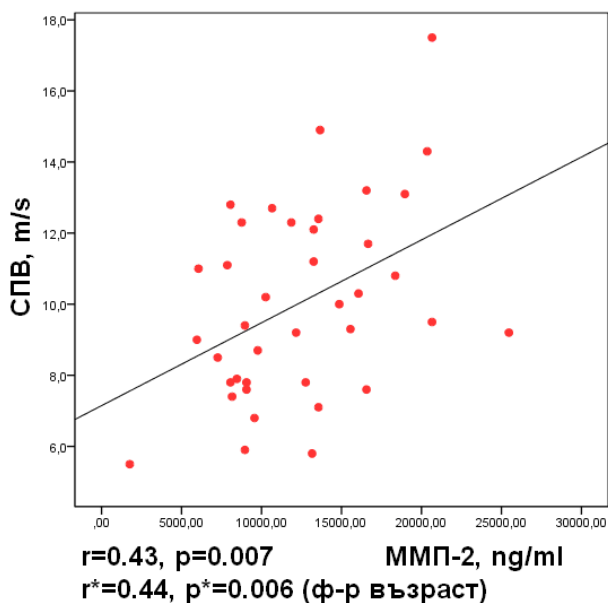
**Таблица 23.**

**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 44.**

**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 индексирани 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. 45, Таблица 24. ММП-2 корелира умерено и с дебелината на междукламерната преграда ( $r=0.41, p=0.006$ ) и задната стена на лява камера ( $r=0.46, p=0.003$ ), Таблица 24.

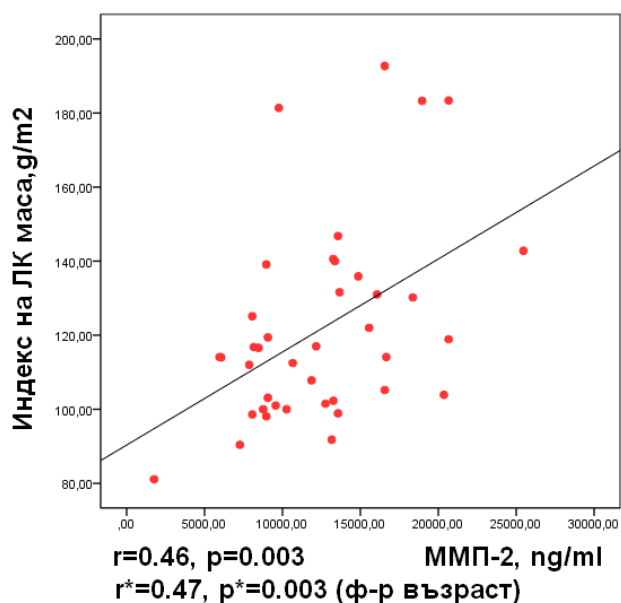
**Таблица 24.**

**Корелация между ММП-2 и показатели за левокамерна хипертрофия**

Параметър	R	P- value	R*	P*- value
ЛК маса, g/m <sup>2</sup>	<b>0.46</b>	<b>0.003</b>	<b>0.47</b>	<b>0.003</b>
Септум, mm	<b>0.41</b>	<b>0.006</b>	<b>0.43</b>	<b>0.006</b>
Задна стена, mm	<b>0.46</b>	<b>0.003</b>	<b>0.46</b>	<b>0.003</b>

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 45.**

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

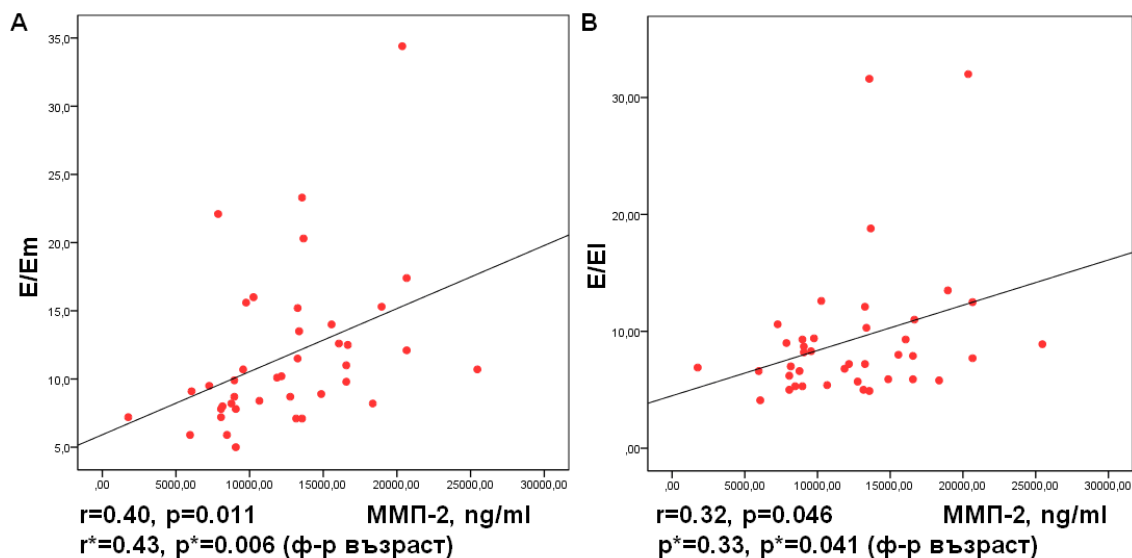
**Корелация между показатели за промени на молекулярно ниво и показатели за функцията на лява камера.**

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. 46 А, Таблица 25.

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. 46 В, Таблица 25.

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 25.

Серумните нива на ММП-2 не корелират със скоростите на митралния кръвоток; с късните диастолни 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 25.



Фигура 46.

А. Корелация между матриксна металопротеиназа 2 (ММП-2) и отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (E/Em).

В. Корелация между матриксна металопротеиназа 2 (ММП-2) и отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус E/El.

Таблица 25.

Корелация между ММП-2 и показатели за функция на лява камера

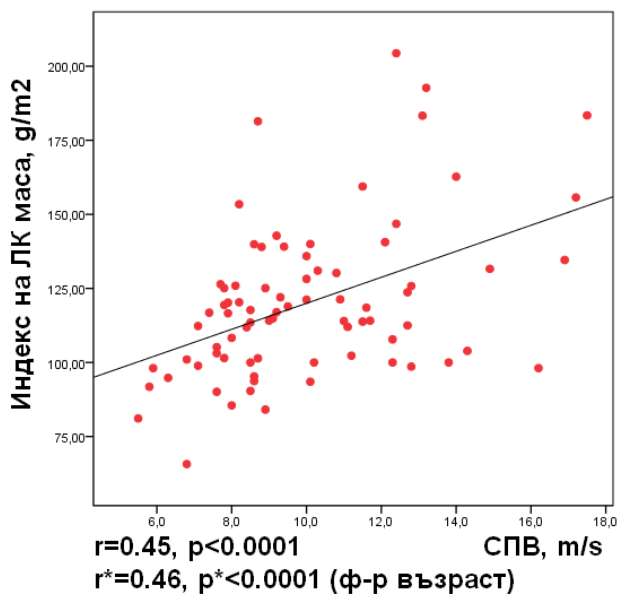
Параметър	r	P- value	r*	P*- value
<b>Корелация между ММП-2 и показатели за систолна функция на лява камера</b>				
ФИ, %	- 0.23	NS	- 0.23	NS
Sm, cm/s	- 0.18	NS	- 0.12	NS
Sl, cm/s	0.06	NS	0.06	NS
Ees, mm Hg/ml	0.07	NS	0.08	NS
<b>Корелация между ММП-2 и показатели за диастолна функция на лява камера</b>				
Е-пик, cm/s	0.20	NS	0.20	NS
А-пик, cm/s	0.18	NS	0.12	NS
Em, cm/s	<b>- 0.33</b>	<b>0.04</b>	<b>- 0.38</b>	<b>0.02</b>
Am, cm/s	- 0.12	NS	- 0.13	NS
E/Em	<b>0.40</b>	<b>0.011</b>	<b>0.43</b>	<b>0.006</b>
El, cm/s	<b>- 0.33</b>	<b>0.04</b>	<b>- 0.36</b>	<b>0.02</b>
Al, cm/s	0.07	NS	0.08	NS
E/El	<b>0.32</b>	<b>0.046</b>	<b>0.33</b>	<b>0.041</b>
<b>Корелация между ММП-2 и биомаркери отразяващи функцията на лява камера</b>				
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

**Корелация между показатели за съдова ригидност и левокамерна хипертрофия.**

Скоростта на пулсовата вълна корелира умерено с левокамерната маса индексирани 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. 47, Таблица 26.



**Фигура 47.**

**Корелация между скоростта на пулсовата вълна (СПВ) и левокамерната маса индексирани към телесната повърхност (Индекс ЛК маса).**

Скоростта на на пулсовата вълна корелира с дебелината на междукламерната преграда ( $r=0.47$ ,  $p<0.0001$ ) и задната стена на лява камера ( $r=0.38$ ,  $p=0.001$ ), Таблица 26.

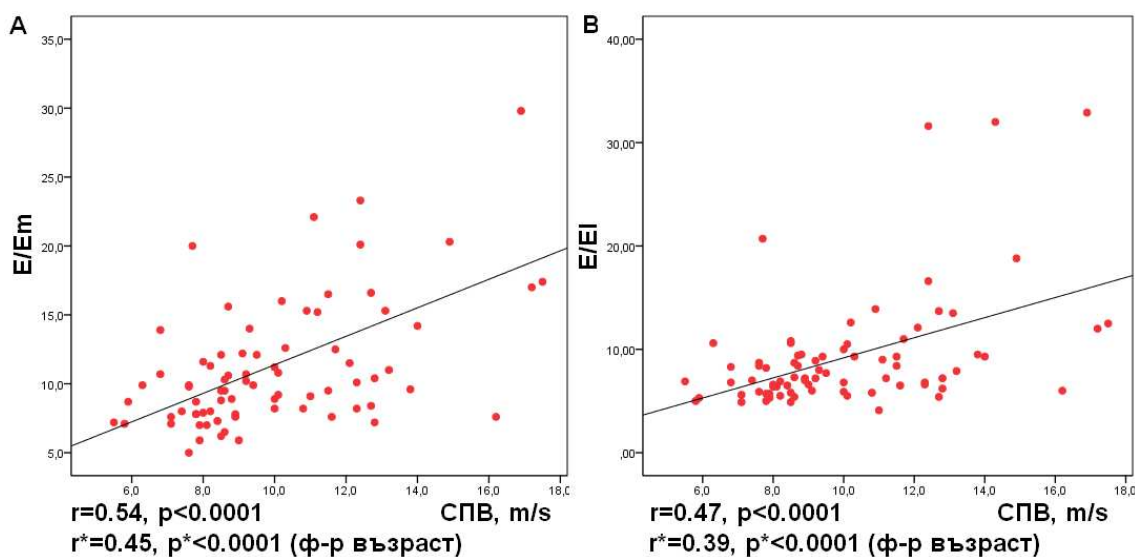
<b>Таблица 26.</b>				
<b>Корелация между СПВ и показатели за левокамерна хипертрофия</b>				
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>P- value</b>	<b>r*</b>	<b>P*- value</b>
<b>ЛК маса, g/m<sup>2</sup></b>	<b>0.45</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.46</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Септум, mm</b>	<b>0.47</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.41</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Задна стена, mm</b>	<b>0.38</b>	<b>0.001</b>	<b>0.34</b>	<b>0.002</b>

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

### 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  $E/E_m$ , 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. 48 А, Таблица 27.

Скоростта на пулсовата вълна корелира с отношението на ранната диастолна митрална скорост към ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус  $E/E_l$ , 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. 48 В, Таблица 27.



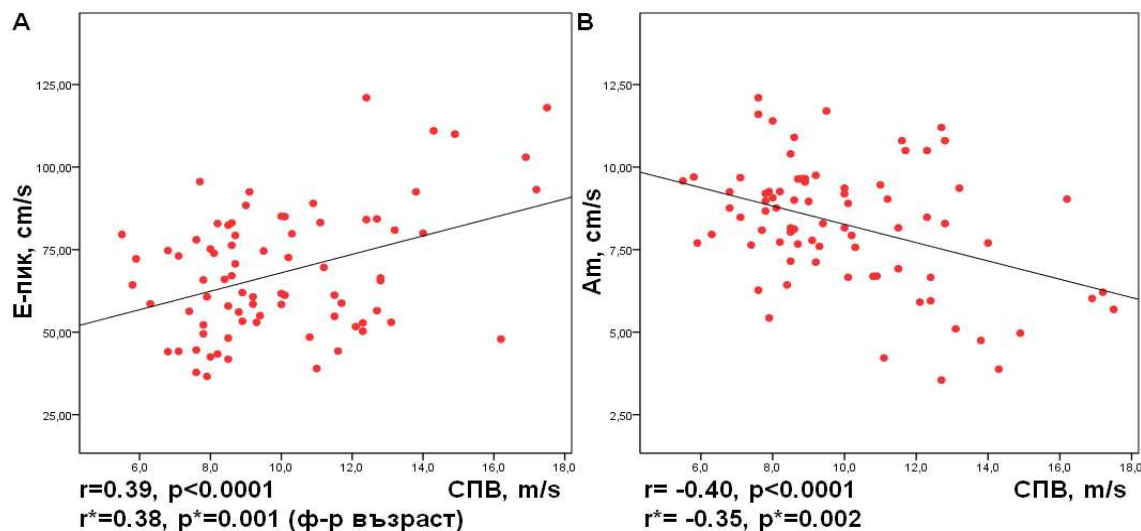
#### Фигура 48.

**A.** Корелация между скорост на пулсовата вълна (СПВ) и отношението на ранната диастолна митрална скорост  $E$  към ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус  $E_m$  ( $E/E_m$ ).

**B.** Корелация между скорост на пулсовата вълна (СПВ) и отношението на ранната диастолна митрална скорост  $E$  към ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус  $E_l$  ( $E/E_l$ ).

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. 49, Таблица 27.



Фигура 49.

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 27.

Корелация между СПВ и показатели за функция на лява камера

Параметър	r	P- value	r*	P*- value
<b>Корелация между СПВ и показатели за систолна функция на лява камера</b>				
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, mm Hg/ml	<b>0.25</b>	<b>0.03</b>	0.14	NS
<b>Корелация между СПВ и показатели за диастолна функция на лява камера</b>				
Е-пик, cm/s	<b>0.39</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	<b>0.38</b>	<b>0.001</b>
А-пик, cm/s	0.16	NS	0.08	NS
Em, cm/s	- <b>0.25</b>	<b>0.03</b>	- 0.11	NS
Am, cm/s	- <b>0.40</b>	<b>&lt;0. 0001</b>	- <b>0.35</b>	<b>0.002</b>
Е/Em	<b>0.54</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.45</b>	<b>&lt;0.0001</b>
EI, cm/s	- <b>0.32</b>	<b>0.005</b>	- 0.20	NS
AI, cm/s	- 0.09	NS	- 0.09	NS
Е/ЕI	<b>0.47</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.39</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Корелация между СПВ и биомаркери отразяващи функцията на лява камера</b>				
BNP, pg/ml	0.19	NS	0.14	NS

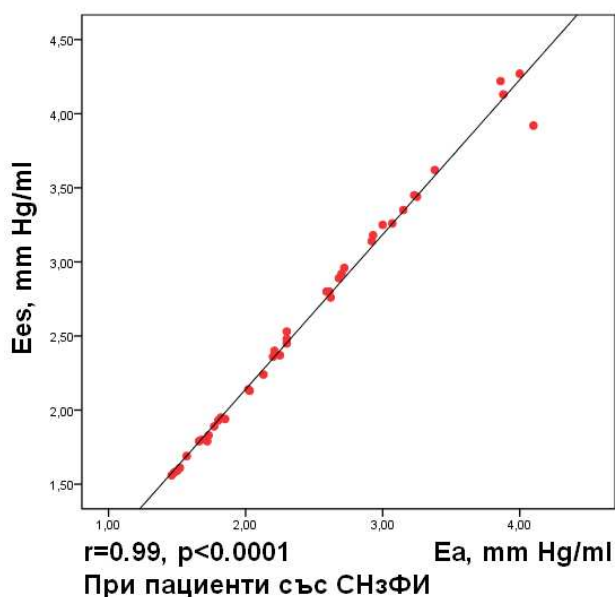
r- коефициент на Pearson за линейна корелация;  $p<0.05$  – ниво на значимост;

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 27.

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 27.

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. 50.

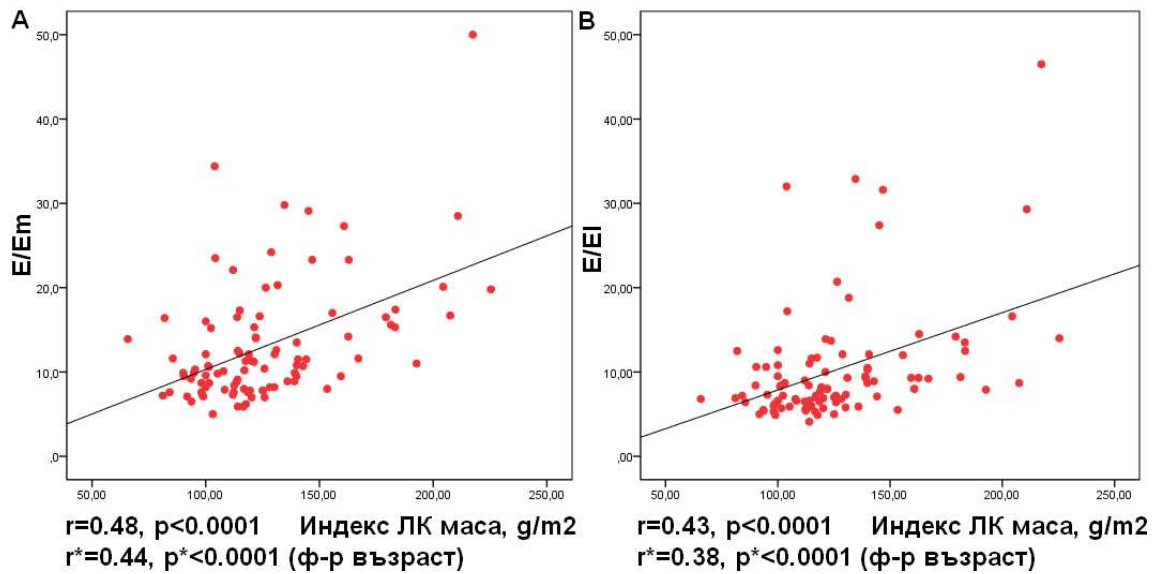


**Фигура 50.**

**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  $E/E_m$ , 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. 51 А, Таблица 28.



**Фигура 51.**

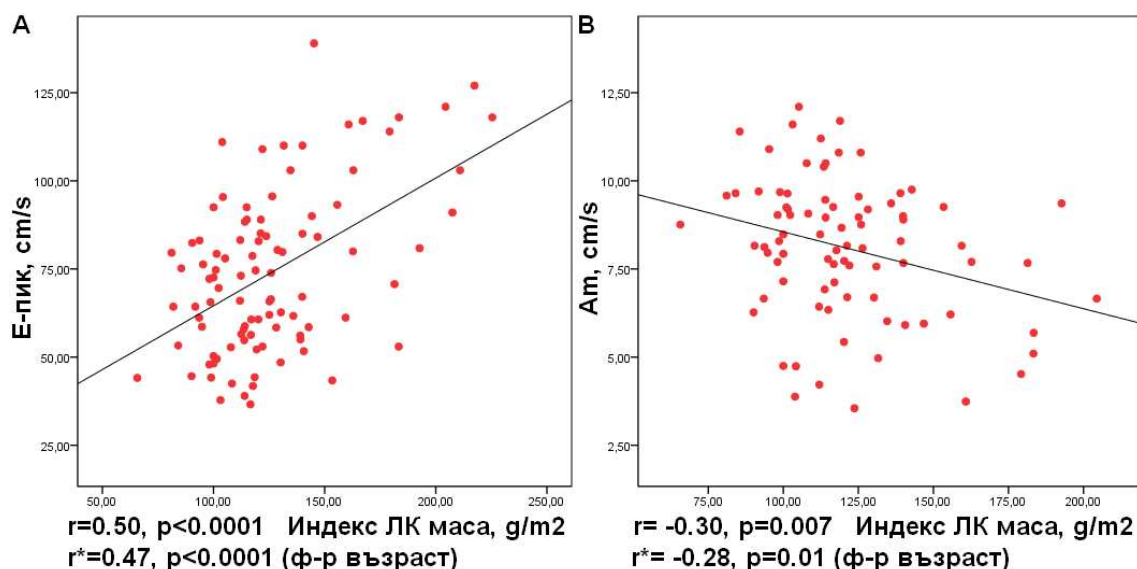
**A.** Корелация между левокамерна маса индексирани към телесната повърхност (Индекс ЛК маса) и отношението на ранната диастолна митрална скорост към ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (E/Em).

**B.** Корелация между левокамерна маса индексирани към телесната повърхност (Индекс ЛК маса) и отношението на ранната диастолна митрална скорост към ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус (E/EI).

Левокамерната маса индексирани към телесната повърхност корелира с отношението на ранната диастолна митрална скорост към ранната диастолна скорост на латералния митрален анулус E/EI, 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. 51 B, Таблица 28.

Левокамерната маса индексирани 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. 52, Таблица 28.

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 индексирани към телесната повърхност левокамерна маса, Таблица 28.



Фигура 52.

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

Таблица 28.

Корелация между Индекс на ЛК маса и показатели за функция на лява камера

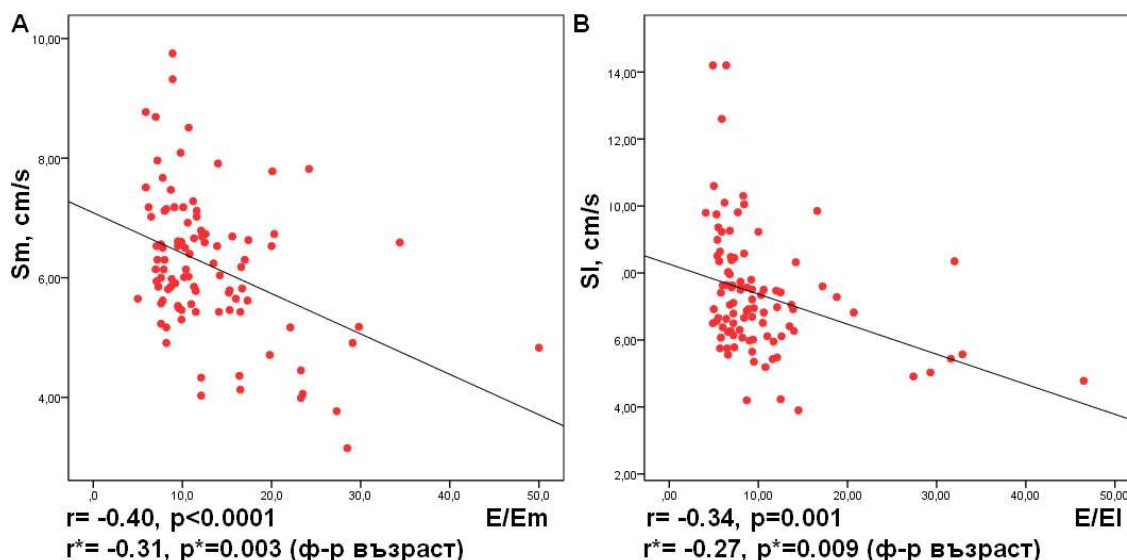
Параметър	r	P- value	r*	P*- value
<b>Корелация между Индекс на ЛК маса и показатели за систолна функция на ЛК</b>				
ФИ, %	- 0.20	NS	- 0.20	NS
Sm, cm/s	- 0.15	NS	- 0.10	NS
Sl, cm/s	- 0.12	NS	- 0.07	NS
Ees, mm Hg/ml	0.07	NS	- 0.007	NS
<b>Корелация между Индекс на ЛК маса и показатели за диастолна функция на ЛК</b>				
Е-пик, cm/s	<b>0.50</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.47</b>	<b>&lt;0.0001</b>
А-пик, cm/s	0.14	NS	0.12	NS
Em, cm/s	- <b>0.21</b>	<b>0.04</b>	- 0.27	NS
Am, cm/s	- <b>0.30</b>	<b>0.007</b>	- <b>0.28</b>	<b>0.01</b>
Е/Em	<b>0.48</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.44</b>	<b>&lt;0.0001</b>
EI, cm/s	- 0.17	NS	- 0.11	NS
AI, cm/s	- 0.20	NS	- 0.20	NS
Е/EI	<b>0.43</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>0.38</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Корелация между Индекс на ЛК маса и биомаркери за функцията на ЛК</b>				
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

## 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. 53.

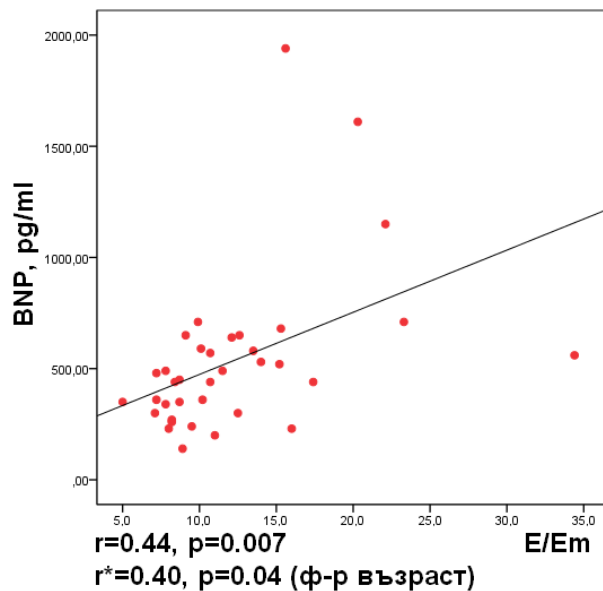


**Фигура 53.**

**A.** 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); **B.** 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).

## 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. 54.



**Фигура 54.**

**Корелация между отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (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 индексирани към телесната повърхност (Индекс ЛК маса), обема на ляво предсърдие индексирани 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 29.

**Генерализиран линеен модел:**

$$E/Em = -7.522 + 0.134 \cdot \text{Възраст} + 0.623 \cdot \text{СПВ} + 0.131 \cdot \text{Индекс ЛП обем}$$

Таблица 29. Предиктори на Е/Ет в множествен стъпков линеен регресионен анализ.		
Модел	$\beta$	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).		

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 ( $\pi$ ) от развитие на СНзФИ (Cox&Snell  $R^2=0.425$ , Nagelkerke  $R^2=0.621$ ,  $p<0.0001$ ), Таблица 30.

Генерализиран логистичен регресионен модел:

$$\ln(\pi / (1-\pi)) = -15.081 + 0.113 \cdot \text{Възраст} + 0.325 \cdot \text{СПВ} + 0.157 \cdot \text{Индекс ЛП обем}$$

$$\pi = \frac{\exp(-15.081 + 0.113 \cdot \text{Възраст} + 0.325 \cdot \text{СПВ} + 0.157 \cdot \text{Индекс ЛП обем})}{1 + \exp(-15.081 + 0.113 \cdot \text{Възраст} + 0.325 \cdot \text{СПВ} + 0.157 \cdot \text{Индекс ЛП обем})}$$

Таблица 30. Предиктори на вероятността за СНзФИ в бинарен логистичен регресионен анализ.						
Модел	$\beta$	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp( $\beta$ )
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

#### 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. 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 31.

<b>Таблица 31.</b>		
<b>Разпределение на пациентите за настъпило неблагоприятно сърдечно-съдово събитие в зависимост от времето на проследяване в седмици.</b>		
<b>Време, седмици</b>	<b>Брой пациенти</b>	<b>Процент</b>
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 %
<b>За целия период</b>	<b>18</b>	<b>100 %</b>

Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на демографските показатели, рисковите фактори за сърдечно-съдово заболяване, жизнените показатели, медикаментозното лечение, показателите за съдова ригидност, ехокардиографски показатели, показатели за вентрикуло-съдово куплиране, стойностите на хемоглобина, серумните нива на BNP между пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване

при които са настъпили и съответно не настъпили неблагоприятни сърдечно-съдови събития, Таблица 32. Единствено креатининовият клирънс от изследваните показатели е сигнификантно понижен при пациентите с регистрирано неблагоприятно сърдечно-съдово събитие ( $39.96 \pm 19.39$  ml/min спрямо  $57.20 \pm 26.27$  ml/min,  $p=0.02$ ), фиг. 55, Таблица 32.

<b>Таблица 32.</b>			
<b>Характеристика на пациентите със СНЗФИ (NYHA III, IV ф.к.)</b>			
<b>Параметър</b>	<b>Без неблагоприятно сърдечно-съдово събитие (N=22)</b>	<b>Неблагоприятно сърдечно-съдово събитие (N=22)</b>	<b>P-value</b>
<b>Демографска характеристика</b>			
Възраст, години	77.7 $\pm$ 8.4	75.3 $\pm$ 10.0	NS
Пол, жени %	59	66	NS
<b>Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване</b>			
Хипертония, %	91	100	NS
Захарен диабет, %	18	33	NS
ИТМ, kg/m <sup>2</sup>	28.76 $\pm$ 5.96	27.06 $\pm$ 5.56	NS
Дислипидемия, %	47	35	NS
Тютюнопушене, %	9	6	NS
Общ холестерол, mmol/l	5.32 $\pm$ 1.66	4.58 $\pm$ 1.04	NS
HDL- холестерол, mmol/l	1.05 $\pm$ 0.30	0.89 $\pm$ 0.30	NS
LDL- холестерол, mmol/l	3.34 $\pm$ 1.26	2.84 $\pm$ 0.84	NS
Триглицериди, mmol/l	1.69 $\pm$ 1.25	1.55 $\pm$ 0.70	NS
Хемоглобин, g/L	118.81 $\pm$ 18.92	118.50 $\pm$ 30.27	NS
<b>Креат. Клирънс, ml/min</b>	<b>57.20<math>\pm</math>26.27</b>	<b>39.96<math>\pm</math>19.39</b>	<b>0.02</b>
<b>Жизнени показатели</b>			
САН, mm Hg	126.00 $\pm$ 30.67	134.94 $\pm$ 17.00	NS
ДАН, mm Hg	78.00 $\pm$ 12.09	80.89 $\pm$ 12.92	NS
СЧ, уд./мин	71.27 $\pm$ 14.27	75.17 $\pm$ 14.58	NS
<b>Медикаментозно лечение</b>			
<b>Преди хоспитализация:</b>			
АСЕ инх. / АРБ	54	39	NS
Калциеви антагонисти	32	50	NS
Бетаблокери	36	66	NS
Диуретици	72	77	NS
Статини	18	6	NS
<b>След дехоспитализация:</b>			
АСЕ инх. / АРБ	73	61	NS
Калциеви антагонисти	36	50	NS
Бетаблокери	73	88	NS
Диуретици	100	100	NS
Статини	41	28	NS
<b>Показатели за съдова ригидност</b>			
СПВ, m/s	11.19 $\pm$ 2.72	12.79 $\pm$ 2.34	NS
ЦАН, mm Hg	118.38 $\pm$ 15.33	122.80 $\pm$ 15.67	NS

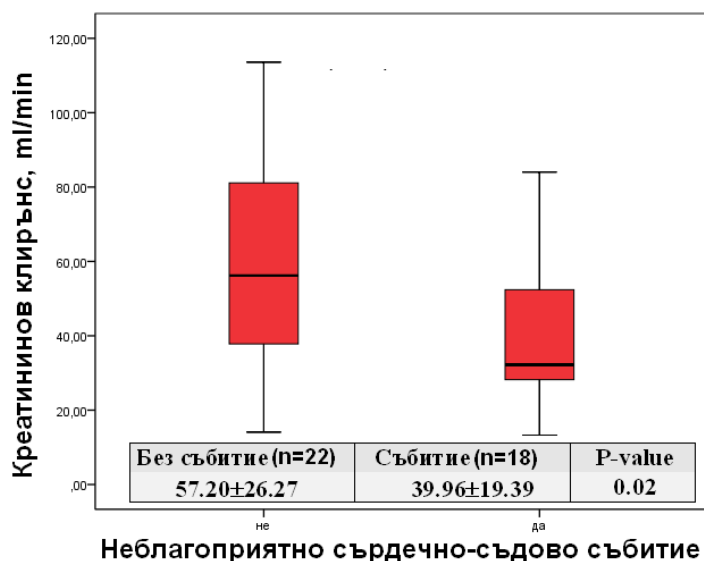
ПН, mm Hg	42.00±13.62	45.70±8.30	NS
Aix@75	25.62±12.86	28.50±9.40	NS
<b>Ехокардиографски показатели</b>			
Аортен корен	32.23±4.51	30.41±3.26	NS
Септум, mm	14.25±1.60	13.94±1.39	NS
Задна стена, mm	13.30±1.72	13.00±1.50	NS
ЛК маса, g/m <sup>2</sup>	135.29±35.65	148.93±38.55	NS
ЛП, mm	43.27±8.45	44.83±6.55	NS
ЛП обем, ml/m <sup>2</sup>	41.87±15.67	46.53±16.44	NS
ФИ Simpson, %	64.45±6.75	60.33±8.60	NS
E- пик, cm/s	86.50±23.00	93.54±25.17	NS
A- пик, cm/s	90.32±30.51	78.32±26.09	NS
E/A	1.09±0.74	1.32±0.59	NS
Децелерация, ms	232.18±99.58	208.17±86.30	NS
Sm, cm/s	5.86±1.20	5.55±1.22	NS
Em, cm/s	5.70±2.38	5.74±1.52	NS
Am, cm/s	7.01±2.03	5.84±1.94	NS
Em/Am	0.90±0.53	1.00±0.31	NS
E/Em	18.61±9.82	17.86±5.90	NS
Sl, cm/s	6.45±1.38	6.99±1.50	NS
El, cm/s	6.72±3.29	8.65±3.17	NS
Al, cm/s	8.61±2.17	8.72±3.78	NS
El/Al	0.83±0.40	1.20±1.03	NS
E/El	16.31±10.93	12.17±5.47	NS
<b>Показатели на вентрикуло-съдово куплиране</b>			
Ea, mm Hg/ml	2.40±0.80	2.50±0.70	NS
Ees, mm Hg/ml	2.54±0.82	2.68±0.76	NS
Ea/Ees	0.93±0.01	0.93±0.01	NS
<b>Биомаркери</b>			
ММП-2, ng/ml	14797.5±3888.8	13060.0±5193.3	NS
ММП-9, ng/ml	139.25±37.33	151.37±19.35	NS
BNP, pg/ml	755.00±483.46	798.57±430.40	NS
Стойностите са представени като средна ± SD или %. Използвани са T- тест (количествени променливи) или $\chi^2$ - метод (качествени променливи). Ниво на значимост p<0.05.			

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 33.

**Таблица 33.**

**Регресионен анализ на Cox за оценка риска от възникване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития при пациенти със СНЗФИ.**

Модел	$\beta$	S.E.	Wald	df	HR	p-value
Креатининов клирънс, ml/min	1.474	0.654	5.08	1	4.367	0.02



**Фигура 55.**

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

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

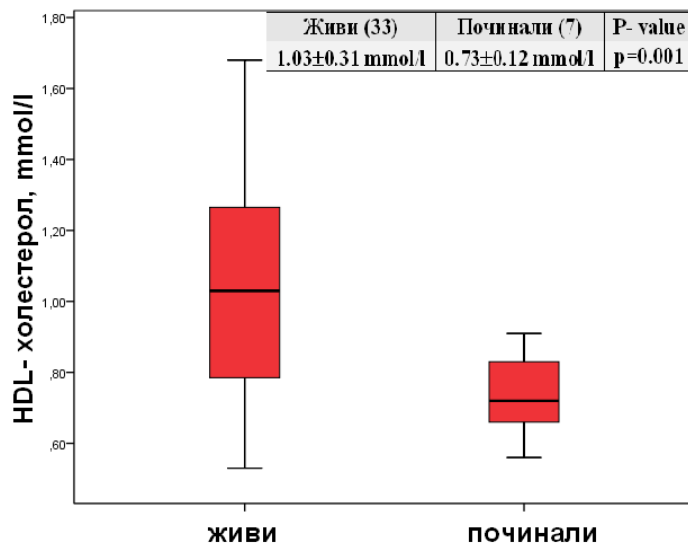
За периода на проследяване седем (17.5 %) от изследваните пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са починали. В най-голям процент (57 %) смъртта е настъпила през първите 20 седмици от периода на проследяване, Таблица 34.

<b>Таблица 34.</b>		
<b>Разпределение на починалите пациенти в зависимост от времето на проследяване</b>		
<b>Време, седмици</b>	<b>Брой пациенти</b>	<b>Процент</b>
<b>0 – 20 седмица</b>	4	57 %
<b>20 – 40 седмица</b>	2	28 %
<b>40 – 60 седмица</b>	-	-
<b>60 - 76 седмица</b>	1	15 %
<b>За целия период</b>	<b>7</b>	<b>100 %</b>

По отношение на изследваните показатели пациентите с регистриран летален изход показват по-ниски стойности на HDL- холестерола ( $0.73 \pm 0.12$  mmol/l спрямо  $1.03 \pm 0.31$  mmol/l,  $p=0.001$ ), фиг. 56, Таблица 35.

<b>Таблица 35.</b>			
<b>Характеристика на пациентите със СНЗФИ (НУНА III, IV ф.к.)</b>			
<b>Параметър</b>	<b>Живи (N=33)</b>	<b>Починали (N=7)</b>	<b>P-value</b>
<b>Демографска характеристика</b>			
Възраст, години	76.6±9.4	76.7±8.4	NS
Пол, жени %	64	57	NS
<b>Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване</b>			
Хипертония, %	94	100	NS
Захарен диабет, %	24	28	NS
ИТМ, kg/m <sup>2</sup>	27.82±6.10	28.81±4.11	NS
Дислипидемия, %	43	33	NS
Тютюнопушене, %	1	0	NS
Общ холестерол, mmol/l	5.17±1.48	4.06±0.75	NS
<b>HDL- холестерол, mmol/l</b>	<b>1.03±0.31</b>	<b>0.73±0.12</b>	<b>0.001</b>
LDL- холестерол, mmol/l	3.23±1.17	2.51±0.53	NS
Триглицериди, mmol/l	1.67±1.11	1.42±0.50	NS
Хемоглобин, g/L	118.5±20.56	119.43±40.07	NS
Креат. Клирънс, ml/min	52.55±25.06	34.78±17.84	NS
<b>Жизнени показатели</b>			
САН, mm Hg	129.61±27.74	132.00±11.56	NS
ДАН, mm Hg	80.03±11.97	75.86±14.77	NS
СЧ, уд./мин	73.33±14.92	71.57±12.20	NS
<b>Медикаментозно лечение</b>			
<b>Преди хоспитализация:</b>			
АСЕ инх. / АРБ	51	29	NS
Калциеви антагонисти	33	55	NS
Бетаблокери	67	85	NS
Диуретици	76	86	NS
Статини	15	0	NS
<b>След дехоспитализация:</b>			
АСЕ инх. / АРБ	72	43	NS
Калциеви антагонисти	36	57	NS
Бетаблокери	79	86	NS
Диуретици	100	100	NS
Статини	36	29	NS
<b>Показатели за съдова ригидност</b>			
СПВ, m/s	11.85±2.92	11.84±1.55	NS
ЦАН, mm Hg	121.35±16.90	117.33±9.99	NS
ПН, mm Hg	43.35±12.50	44.33±9.14	NS
Aix@75	26.06±11.48	29.17±11.62	NS
<b>Ехокардиографски показатели</b>			
Аортен корен	31.59±4.26	30.71±3.20	NS
Септум, mm	14.11±1.61	14.14±0.90	NS
Задна стена, mm	13.17±1.71	13.14±1.07	NS
ЛК маса, g/m <sup>2</sup>	140.12±35.75	147.60±45.82	NS
ЛП, mm	44.06±7.99	43.47±5.91	NS
ЛП обем, ml/m <sup>2</sup>	45.09±15.70	40.07±17.90	NS

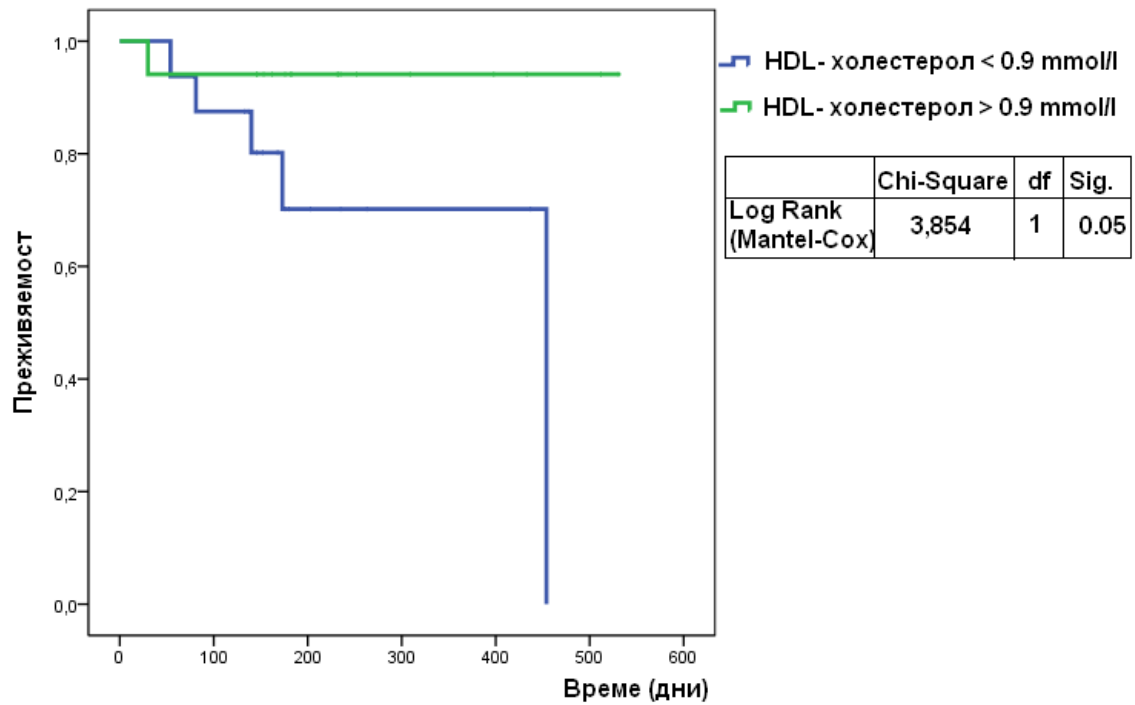
ФИ Simpson, %	62.70±7.84	62.14±8.30	NS
E- пик, cm/s	91.65±23.18	80.21±27.17	NS
A- пик, cm/s	87.78±31.01	77.20±19.72	NS
E/A	1.22±0.73	1.03±0.52	NS
Децелерация, ms	216.42±87.54	244.71±122.93	NS
Sm, cm/s	5.74±1.21	5.66±1.30	NS
Em, cm/s	5.72±2.11	5.74±1.65	NS
Am, cm/s	6.59±1.97	6.33±2.49	NS
Em/Am	0.93±0.47	1.00±0.40	NS
E/Em	18.77±8.51	15.09±6.56	NS
Sl, cm/s	6.58±1.45	7.20±1.39	NS
El, cm/s	7.40±3.32	8.47±3.54	NS
Al, cm/s	8.67±2.56	8.61±4.05	NS
El/Al	0.91±0.62	1.22±1.08	NS
E/El	15.33±9.64	10.27±3.37	NS
<b>Показатели на вентрикуло-съдово куплиране</b>			
Ea, mm Hg/ml	2.40±0.72	2.68±0.95	NS
Ees, mm Hg/ml	2.55±0.74	2.87±1.04	NS
Ea/Ees	0.93±0.01	0.93±0.02	NS
<b>Биомаркери</b>			
ММП-2, ng/ml	14596.36±4349.77	12310.00±4980.29	NS
ММП-9, ng/ml	140.86±34.40	156.05±3.81	NS
BNP, pg/ml	840.00±504.28	597.50±114.42	NS
Стойностите са представени като средна ± SD или %. Използвани са T- тест (количествени променливи) или $\chi^2$ - метод (качествени променливи). Ниво на значимост p<0.05.			



**Фигура 56.**

**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. 57.



**Фигура 57.**

**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.**

## ГЛАВА V

### Дискусия

Сърдечната недостатъчност е чест клиничен проблем в развитите страни. През последните десетилетия нараства броят на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Те представляват приблизително половината от всички пациенти със сърдечна недостатъчност [30, 52, 161]. Прогнозата на пациентите със сърдечна недостатъчност и намалена фракция на изтласкване се подобрява с въвеждането на нови терапевтични средства, докато прогнозата на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е практически непроменена [144]. Вероятна причина за това е, че в развитието на този клиничен синдром участват различни патофизиологични механизми [131].

Целта на настоящото проучване е 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.

В дизайна на настоящото проучване са включени са две контролни групи: пациенти с артериална хипертония и здрави контроли. Пациентите с артериална хипертония, подобно на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, много често имат белези на нарушена диастолна функция, левокамерна хипертрофия, без да имат прояви на сърдечна недостатъчност [166]. Също така данни от големи епидемиологични проучвания показват, че тези пациентите често имат анамнеза за повишено артериално налягане [30, 52, 161]. Следователно включването на втора контролна група с характеристики, които са сходни на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, 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.

## 5.1. Характеристика на пациентите.

В настоящото проучване са изследвани 101 пациента, разпределени в три групи (сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, артериална хипертония, здрави контроли). Подобни проучвания са били проведени от Milenovsky и сътрудници през 2007 г, с включени 133 пациента [146]; Lam и сътрудници през 2007 г, със 1580 пациента [114]; Desai и сътрудници през 2009 г, с 57 пациента [61]; Borlaug и сътрудници през 2009 г [34] с 50 пациента. През 2009 година Kang и сътрудници [96] изследват отношението на артериалната ригидност към развитието на начална сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване при 2095 пациента.

Настоящото и изброените по горе проучване са срезови проучвания. Lam и сътрудници [114] изследват камерната и артериална ригидност при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Desai и сътрудници [61] и Kang и сътрудници [96] в изследванията си акцентират на повишената артериална ригидност при тези пациенти. Milenovsky и сътрудници [146] основно се фокусират на ролята на левопредсърдното ремоделиране и левопредсърдна дисфункция. Borlaug и сътрудници [34] изследват промените във венатрикуло-съдовото куплиране в условия на покой и натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Настоящото и цитираните проучвания използват валидирани, неинвазивни методики за оценка на съдовата и камерна функция.

В нашето проучване пациенти с доказана исхемична болест са изключени, защото исхемията уврежда диастолната функция на миокарда по различен механизъм, който не е обект на изследването ни. Също така наличие на перикардни болести, значими клапни лезии, вродени сърдечни пороци също са изключващи критерии на проучването, защото те повлияват хемодинамиката и могат да повлияят на резултатите на изследването. Пациенти с възпалителни и неопластични заболявания не са част от проучването, поради възможното повлияване на изследваните биомаркери за обмяна на колагена и еластина. Също така системните заболявания на съединителната тъкан се асоциират с повишена съдова ригидност, чието определяне е един от основните обекти в нашето изследване. Предсърдно мъждене в момента на провеждане на изследването е изключващ критерий, защото определяне на

каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна със SphygmoCor изисква пациентът да бъде в синусов ритъм.

### **5.1.1. Демографска характеристика.**

В настоящото проучване и тези на Lam и сътрудници [114] и Kang и сътрудници [96], пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са по-възрастни от хипертониците и здравите контроли. В изследванията на Milenovsky и сътрудници [146], Desai и сътрудници [61], Borlaug и сътрудници [34] липсва статистически значима разлика по отношение възрастта на изследваните пациенти.

От големите епидемиологични проучвания при сърдечна недостатъчност знаем, че пациентите със запазена фракция на изтласкване обикновено са по-възрастни [30, 52, 161]. Поради това не е странно, че в проучванията с по-голям брой пациенти Kang и сътрудници – 2095 пациента [96] и Lam и сътрудници - 1580 пациента [114] групата на пациентите със сърдечна недостатъчност е сигнификантно по-възрастна.

В проучването ни пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са набирани от хоспитализирани пациенти, с висок функционален клас сърдечна недостатъчност (NYHA III-IV ф.к.), които са по-възрастни. Пациентите с артериална хипертония и здрави контроли са набирани от амбулаторни, профилактични прегледи, най-често на работещи хора, където възрастта на изследваните лица е по-малка. Поради факта, че възрастта е основен фактор за по-ригидни съдове [41] и повишената съдова ригидност е свързана с развитие на диастолна дисфункция [96], в анализа на резултатите е отчетена нейната роля като замъгляващ фактор.

Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение разпределението по пол в нашето проучване, подобно на проучванията на Lam и сътрудници [114], Milenovsky и сътрудници [146], Desai и сътрудници [61], Borlaug и сътрудници [34].

В изследването на Kang и сътрудници [96] мъжкият пол при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е по-често срещан в сравнение с контролните групи, но като цяло, подобно на резултатите

от големите епидемиологични проучвания [30, 52, 161], пациентите в работната група са предимно жени.

### **5.1.2. Рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване.**

Подобно на нашето и на цитираните проучвания [34, 61, 96, 114, 146], пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са с по-висок индекс телесна маса и имат анамнеза за повишено артериално налягане.

По-голямата част от пациентите със сърдечна недостатъчност имат анамнеза за артериална хипертония [30, 52, 161]. Според закона на Laplace повишеното следнатоварване повишава систолния стрес на стената на лява камера и е предпоставка за компенсаторно развитие на левокамерна хипертрофия [80]. Левокамерната хипертрофия повишава наляганията на левокамерна пълнене и е показател за повишен риск за развитие на сърдечна недостатъчност [129].

В I-PRESERVE затлъстяването е често наблюдавано при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване [82]. Независимо от други прогностични фактори, неговата връзка с неблагоприятни сърдечно-съдови събития има U- форма, с най-голяма степен на неблагоприятни събития при пациенти с най-ниски и най-високи стойности на индекса на телесна маса [82]. Високите степени на обезитас се свързват с наличие на коморбидности като артериална хипертония, захарен диабет, нарушен въглехидратен толеранс, дислипидемия [68]. От друга страна кахексията е краен стадий на сърдечна недостатъчност, където преобладават катаболитните процеси, което обеснява лошата прогноза на тези пациенти.

За разлика от настоящото проучване, при проучванията на Milenovsky и сътрудници [146], Lam и сътрудници [114], Desai и сътрудници [61], Borlaug и сътрудници [34], Kang и сътрудници [96] честотата на захарен диабет, исхемична болест на сърцето, лош контрол на артериалното налягане при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е по-висока. Вероятна причина за това е, че пациентите с анамнеза за артериална хипертония в нашето проучване са били с добър медикаментозен контрол на артериалното налягане. Независимо от това, пациентите с

артериална хипертония в нашето проучване показват по-високи стойности на централното аортно налягане. Също така в настоящото проучване известна исхемична болест на сърцето е изключващ критерий.

Наличието на захарен диабет може да доведе до развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване по няколко механизма: развитие на миокардна фиброза [19]; натрупване на гликирани субстанции в междуклетъчният матрикс (AGEs) [77]; нарушаване на миокардния метаболизъм [62] и повишаване на артериалната ригидност [194].

В проучването ни HDL- холестерола е сигнификантно понижен при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, подобно на резултатите от проучването на Kang и сътрудници [96], където е изследвана артериалната ригидност при пациенти с лека степен на диастолна дисфункция. В проучването на Kang [96] стойностите на LDL- холестерола са сигнификантно по-високи при пациентите с диастолна дисфункция спрямо пациентите с нормално диастолно пълнене, за разлика от нашите резултати, където липсва статистически значима разлика в групите по отношение на LDL- холестерола.

По-ниските нива на HDL- холестерола в групата със сърдечна недостатъчност, най-вероятно е свързана с по-високата степен на обезитас, която е отчетена при тези пациенти.

Повишените нива на LDL- холестерола и понижените нива на HDL- холестерола се асоциират с повишена артериална ригидност и развитие на атеросклероза [195]. Ригидните съдове повлияват развитието на левокамерна хипертрофия и на диастолна дисфункция. Атеросклерозата от своя страна е причина за исхемия, която също нарушава диастолната функция на лява камера [131].

Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на тютюнопушенето между изследваните групи, подобно на проучванията на Lam и сътрудници [114], Milenovskiy и сътрудници [147], Desai и сътрудници [61], Borlaug и сътрудници [34]. В изследванията на Kang и сътрудници [96] процентът на пушачите в групата на сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване е сигнификантно по-голям в сравнение с контролните групи.

Тютюнопушенето, подобно на артериалната хипертония, захарния диабет, дислипидемията, също е рисков фактор за развитие на повишена артериална ригидност и атеросклероза [195].

### **5.1.3. Медикаментозно лечение.**

В нашето проучване, приложението на ACE инхибитори / Ангиотензин рецепторни блокери е сигнификантно по-голямо при пациентите с артериална хипертония в сравнение при пациентите със сърдечна недостатъчност. От друга страна употребата на диуретици е по-голяма в групата на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. По отношение на бетаблокерите, калциевите антагонисти, статините, в нашето проучване липсва статистически значима разлика в групите.

Терапията с ACE инхибитори редуцира скоростта на пулсовата вълна и Augmentation index, които са основни показатели за съдова ригидност [193]. Механизмите по които ACE инхибиторите намаляват артериалната ригидност са намаляване на продукцията на ангиотензин II и увеличаване на брадикинина. Ангиотензин II предизвиква вазоконстрикция; миграция, пролиферация на ендотелни клетки, хипертрофия; увеличава навлизането на оксидиран LDL-холестерол в ендотелните клетки; стимулира оксидативния стрес. Брадикинина увеличава секрецията на азотен окис, простаглицлини; причинява вазодилатация; намалява пролиферацията на гладкомускулни клетки и тромбоцитната адхезия. ACE инхибиторите намаляват експресията на MMP-2 и MMP-3, като по този начин редуцират отлагането на колаген в междуклетъчното вещество, увеличават отношението между еластина и колагена, като по този начин също намаляват артериалната ригидност [193].

В изследванията на Desai и сътрудници [61] отново пациентите с артериална хипертония използват по-вече ACE инхибитори / Ангиотензин рецепторни блокери, за разлика от резултатите на Borlaug и сътрудници [34], Milenovsky и сътрудници [146], където при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване приложението на този клас медикаменти е по-високо.

Очаквано по отношение диуретичното лечение, цитираните проучвания [34, 61, 146] не се различават от нашето, с по-висок прием в групата със сърдечна недостатъчност.

Лечението с диуретици не променя съдовата ригидност, но при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване те предизвикват резки колебания в артериалното налягане, защото пациенти с по-ригидни съдове са много чувствителни към обемния статус на организма [131].

Бетаблокерите са по-употребявани сред хипертониците Desai и сътрудници [61], докато в изследванията на Borlaug и сътрудници [34] тяхното приложение е по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност. Бетаблокерите поради влиянието си ефекта си върху сърдечната честота водят до повишаване на Augmentation index [119].

Калциевите антагонисти [146] и статините [34] се срещат по-често в групата на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Приложението на калциеви антагонисти и статини също води до редукция на артериалната ригидност [119].

Резултатите в нашето 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 сърдечна недостатъчност. Също така диуретиците не повлияват съдовата ригидност. Дори и без отчитане ролята на ACE инхибиторите, чиято употреба е по-висока сред хипертониците, пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване показват по-високи стойности на артериалната ригидност.

#### **5.1.4. Артериална ригидност.**

Резултатите от нашето проучване, подобно на резултатите на Desai и сътрудници [61] показват, че централното аортно систолно налягане е по-високо при пациентите с артериална хипертония спрямо здравите контроли. Пациентите с артериална хипертония са с добър контрол на артериалното налягане и при тях не се наблюдава статистически значима разлика по отношение стойностите на брахиалното артериално налягане спрямо здравите

контроли. Въпреки това тези пациенти се характеризират с по-високо централно аортно систолно налягане. 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 [178]. Повишеното централно налягане увеличава следнатоварването, стимулира развитие на левокамерна хипертрофия и в по-късните етапи води до развитие на сърдечна недостатъчност. Също така повишеното централно аортно налягане оказва влияние върху мозъчните и бъбречни съдове, и е причина за възникване на инсулт, когнитивни нарушения, бъбречна недостатъчност [178].

Централното пулсово налягане в настоящото проучване, подобно на това при Desai и сътрудници [61] е сигнификантно повишено при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване спрямо здравите контроли. 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 [182].

В настоящото проучване, подобно на резултатите от проучванията на Milenovsky и сътрудници [146], Lam и сътрудници [114], Desai и сътрудници [61], артериалната ригидност определена чрез каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна [61] или ефективния артериален еластанс [114, 146] е сигнификантно по-висока при пациенти с артериална хипертония и допълнително е увеличена при прояви на сърдечна недостатъчност. Повишената артериална ригидност е показател за нарушена съдова функция, преди развитие на органна увреда.

Трите групи изследвани пациенти се характеризират със сигнификантно различна 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.

В нашето проучване липсва статистически значима разлика по отношение на Augmentation Index, коригиран за сърдечна честота 75 уд./мин., между трите

групи пациенти. Вероятна причина за това е фактът, че възрастта на пациентите е над 50 години. Известно 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 [143].

Подобно на проучването на Desai и сътрудници [61] при нашите пациенти артериалната ригидност, определена чрез каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна, корелира умерено с левокамерната маса индексирани към телесната повърхност. Повишената артериална ригидност се асоциира с развитие на левокамерна хипертрофия.

Артериалната ригидност корелира умерено с наляганията на пълнене на лява камера, оценени в нашето проучване чрез отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (E/Em) и отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния анулус (E/El), и чрез нивата на BNP от Lam и сътрудници [114].

Повишеното централно аортно налягане, централно аортно пулсово налягане и каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна са показатели за повишена артериална ригидност. 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, увеличаване на обема на ляво предсърдие и намаляване скоростта за релаксация на миокарда, което е белег за нарушена диастолна функция [148]. В нашите изследвания пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване се характеризират с по-ригидни съдове и с по-тежка степен на диастолна дисфункция в сравнение с пациентите с артериална хипертония без прояви на сърдечна недостатъчност. Следователно повишената артериална ригидност може да е фактор в развитието на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

### 5.1.5. Структура и функция на лява камера.

В настоящото проучване пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване и пациентите с артериална хипертония се характеризират със по-дебел междукамерен септум, задна стена на лява камера и левокамерна маса индексирани към телесната повърхност в сравнение със здравите контроли. Индекса на левокамерна маса е по-висок при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване спрямо хипертониците. Следователно левокамерната маса индексирани към телесната повърхност разграничава различните степени на левокамерна хипертрофия: по-лека при пациентите с артериална хипертония и по-тежка при пациентите със сърдечна недостатъчност. Резултатите ни са сходни с тези от проучванията на Milenovsky и сътрудници [146], Lam и сътрудници [114], Desai и сътрудници [61], където пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване показват наличие на изразена хипертрофия на лява камера. Левокамерната маса корелира умерено с наляганията на пълнене на лява камера оценени с отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус (E/Em) и отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на латералния анулус (E/EI).

Размерът на лявото предсърдие от парастернален срез по дългата ос и обемът на лявото предсърдие индексирани към телесната повърхност, подобно на резултатите на Milenovsky и сътрудници [146], са сигнификантно увеличени при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване спрямо хипертониците и здравите контроли. Увеличеното ляво предсърдие е един от белезите за нарушена диастолна функция [170].

Повишената ригидност на артериалните съдове повишава следнатоварването на сърдечния мускул, стимулира развитието на концентрична левокамерна хипертрофия и причинява диастолна дисфункция. В следствие на нарушената диастолна функция се увеличават наляганията на левокамерно пълнене, за да се поддържа адекватен ударен обем. Повишава се налягането в лявото предсърдие, което води до неговата дилатация [131]. Когато сравняваме пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване спрямо пациентите с артериална хипертония без

прояви на сърдечна недостатъчност установяваме, че те показват в по-голяма степен наличие на левокамерна хипертрофия и увеличен обем на ляво предсърдие. Следователно изразената левокамерната хипертрофия и дилатация на ляво предсърдие могат да се асоциират с повишен риск за развитие на сърдечна недостатъчност.

Пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване се характеризират със сигнификантно нарушена диастолна функция в сравнение с пациентите с артериална хипертония и здравите контроли, подобно на резултатите на Milenovsky и сътрудници [146], Lam и сътрудници [114], Desai и сътрудници [61], Borlaug и сътрудници [34]. Скоростта на ранното диастолно пълнене на митралния кръвоток (E- пик) е сигнификантно по-висока при пациентите със сърдечна недостатъчност спрямо хипертониците и здравите контроли, като израз на повишено налягане в ляво предсърдие и повишена камерна ригидност. Отношението на ранната и късната диастолни скорости на митралния кръвоток също е по-високо при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Показателите от тъканната Doppler ехокардиография също показват нарушена диастолна функция на лява камера в групата със сърдечна недостатъчност. С развитието на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване 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/EI), 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 сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване тя е по-голяма от 50 %, тези пациенти показват сигнификантно понижени систолни скорости на медиалния и латералния митрален анулус спрямо хипертониците и здравите контроли. Показателите за нарушена лонгитудинална систолна функция корелират също така с показателите за диастолна дисфункция при тези пациенти. Резултатите от настоящото

проучване са подобни на резултатите от проучванията на Yip [241] и Yu и сътрудници [244]. Те показват, че въпреки запазената фракция на изтласкване, пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване показват нарушена не само диастолна, но и систолна функция на лява камера.

Пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване 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 финни промени в миокардната структура и функция, като по-ниски лонгитудинални систолни скорости, които са белег на нарушена систолна функция [83]. Левокамерната систола и диастола са части от сърдечния цикъл и са тясно свързани една с друга. За това не е изненадващо, че промяна в диастолната функция на камерата води до промени в систолната функция и обратно [83].

#### **5.1.6. Вентрикуло-съдово куплиране.**

В настоящото проучване стойностите на ефективния артериален еластанс ( $E_a$ ) и телесистолния еластанс на лява камера ( $E_{es}$ ) са по-високи при пациентите със сърдечна недостатъчност спрямо двете контролни групи, но резултатите не са статистически значими, противоположно на проучванията на Borlaug и сътрудници [34], Desai и сътрудници [61], където тази разлика има статистическа значимост. Отношението  $E_a/E_{es}$  се запазва, въпреки по-високите стойности на отделните му компоненти.

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 ( $E_a$ ) и крайният систолен еластанс на лява камера ( $E_{es}$ ) -

$E_a/E_{es}$ . При здравите, млади индивиди отношението е такова, че да се осигури взаимодействието при минимален разход на енергия. При пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е повишена артериалната ригидност и ригидността на лява камера. Въпреки, че отношението на ефективния артериален еластанс и крайният систолен еластанс на лява камера ( $E_a/E_{es}$ ) се запазва и е подобно на това при здравите индивиди, взаимодействието между артериалната система и лява камера е нарушено (по-високи стойности на показателите в числителя и знаменателя). Циркулаторният кмплайънс 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 [69].

#### **5.1.7. Мозъчен натрийуретичен пептид.**

В нашето проучване серумните нива на мозъчния натрийуретичен пептид (BNP) са сигнификантно повишени в групата на пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване спрямо хипертониците и здравите контроли, подобно на резултатите от изследванията на Lam и сътрудници [114] и Desai и сътрудници [61]. Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на BNP между групите с артериална хипертония и здравите контроли. Серумните нива на BNP корелират с наляганията на левокамерно пълнене, оценени с отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на медиалния митрален анулус ( $E/E_m$ ).

Мозъчния натрийуретичен пептид е показател за нарушена камерна функция [130]. Неговата роля в диагнозата на сърдечната недостатъчност със запазена фракция на изтласкване е особено важна в сивата зона на отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния анулус ( $8 < E/E' < 15$ ) [226]. В условията на спешност BNP има роля за отдиференциране на сърдечния произход на диспнеята [57]. Серумните нива на мозъчния натрийуретичен пептид имат отношение към прогнозата на пациентите [94].

В нашето проучване серумните нива на BNP нямаха отношение към прогнозата на пациентите. Трябва да се има в предвид фактът, че поради финансови причини BNP беше изследван при малък брой пациенти, само в началото на хоспитализация.

#### **5.1.8. Матриксни металопротеинази.**

Настоящото проучване оценява ролята на матриксна металопротеинази 2 и 9 в съдовото и камерно ремоделиране при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Резултатите от проучването показват, че по-високите серумни нива на матриксна металопротеиназа 2 се асоциират с по-високи степени на артериална ригидност и хипертрофия на лява камера.

ММП-2 е сигнификантно повишена при пациентите с артериална хипертония спрямо здравите контроли. Въпреки, че при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване серумните нива на ММП-2 са повишени, не се наблюдава статистически значима разлика между тази група и групата на хипертониците. Ние предполагахме, че ММП-2 се повишава в ранните стадии на съдова и камерна увреда, преди развитието на симптоми на сърдечна недостатъчност.

Серумните нива на ММП-2 са по-високи при пациентите с артериална хипертония, подобно на резултатите от проучванията на Yasmin и сътрудници [238], Derosa и сътрудници [60], и Friese и сътрудници [70]. ММП-2 е повишена при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, подобно на резултатите на Matos и сътрудници [138], и Collier и сътрудници [55]. Противоположно на резултатите от нашето проучване, Ahmed и сътрудници [14] показват в своите изследвания, че ММП-2 е понижена при пациенти с артериална хипертония и левокамеран хипертрофия спрямо здрави контроли.

Резултатите от проучванията на Тауебjee и сътрудници [208], Yasmin и сътрудници [238], Ahmed и сътрудници [14], Derosa и сътрудници [60], Тап и сътрудници [206], Friese и сътрудници [70] показват, че серумните нива на ММП-9 са повишени при пациенти с артериална хипертония. Серумните нива на ММП-9 при пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са също сигнификантно повишени спрямо контролите в

резултатите от проучванията на Matos и сътрудници [138], Collier и сътрудници [55] и Витлянова [1]. Li-Saw-Hee и сътрудници [125] откриват, че ММП-9 е сигнификантно понижена при пациенти с артериална хипертония. За разлика от цитираните проучвания, в нашето проучване не се наблюдава статистически значима разлика в серумните нива на ММП-9 между отделните групи.

В нашето проучване серумните нива на ММП-2 се асоциират с повишена артериална ригидност подобно на резултатите от проучването на Yasmin и сътрудници [238], асоциират се още с хипертрофия на лява камера и с по-тежка степен на диастолна дисфункция подобно на резултатите от проучването на Matos и сътрудници [138].

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 фракция на изтласкване. ММП-2 корелира сигнификантно с каротидофеморалната скорост на пулсовата вълна. Това предполага, че ММП-2 може да участва в процесите на съдово ремоделиране, и в развитието на артериална хипертония и сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

Серумните нива на ММП-2 са повишени още преди развитието на симптоми на сърдечна недостатъчност. Необходими са допълнителни проучвания, които да изследват ролята на ММП-2 в стратификацията на риска за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.

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.

## **5.2. Прогностични фактори за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.**

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 ( $E/E_m$ ), 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.

В проучването на Milenovsky и сътрудници [146] най-силни предиктори за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване са: левокамерната маса индексирана към телесната повърхност, анамнеза за исхемична болест на сърцето, максималният обем на ляво предсърдие, дебелината на стената на лява камера, диастолното артериално налягане, фракцията на изпразване на ляво предсърдие, крайният систолен еластанс на лява камера. Като от изброените фактори най-голямо значение имат левокамерната маса индексирана към телесната повърхност (Индекс ЛК маса) и максималният обем на лявото предсърдие (ЛП макс обем). Произведението (Индекс ЛК маса  $\times$  ЛП макс обем), отразяващо промените в лява камера и ляво предсърдие, при стойности над  $4418 \text{ ml}^2/\text{m}^2$  (ROC 0.85, чувствителност 83.8 %, специфичност 82.5 %), разграничава пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване от пациентите с левокамерна хипертрофия без прояви на сърдечна недостатъчност.

В проучването на Kang и сътрудници [96] най-силни предиктори за развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване са: възрастта, скоростта на пулсовата вълна, дебелината на стените на лява камера, стойностите на систолното и диастолното артериално налягане.

Определянето на артериалната ригидност чрез каротидо-феморалната скорост на пулсовата вълна, измерването на левокамерната маса и обема на ляво предсърдие индексирани към телесната повърхност може да бъде полезно за стратификация на риска от развитие на сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване, започване на ранно агресивно лечение

на наличните коморбидности, преди развитие на симптоми на сърдечна недостатъчност.

### **5.3. Прогноза при пациентите със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване.**

Резултатите от нашето проучване показват, че 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.

Кардиоренален синдром е патофизиологично състояние на сърцето и бъбрека, при което остра или хронична дисфункция на единия орган би могла да доведе до остра или хронична дисфункция у другия орган. При пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, поради повишено венозно налягане и интраабдоминално налягане, намалява градиента между артериалната и венозна система на бъбрека, което води до редуция на гломерулната филтрация. Също така намаленото средно артериално налягане, намалява перфузионното бъбречно налягане, което намалява допълнително степента на гломерулна филтрация. Успоредно с това се наблюдава активация на ренин ангиотензин алдостероновата система и симпатиковата нервна система, което води до задръжка на натрий и вода, обемно натоварване и обременяване на сърдечно-съдовата система и бъбрека. Така се затваря един порочен кръг. В развитието кардиореналния синдром отношение има и намаленото производство на натрийуретични пептиди и / или намален към тях бъбречен отговор [120].

Пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване, със стойности на HDL- холестерола под 0.9 mmol/l са с по-лоша преживяемост в сравнение с пациентите с HDL- холестерол над 0.9 mmol/l.

Параоксигеназа 1 е гликопротеин асоцииран с HDL- холестерола. Той има значение за намаляване на оксидативния стрес в организма [180]. Повишения оксидативен стрес има значение за развитието и прогресията на сърдечна недостатъчност [74]. Понижените нива на HDL- холестерол, се свързват с

понижена активност на параоксигеназа 1 и повишен оксидативен стрес, който се свързва с по-лоша прогноза при сърдечна недостатъчност [207].

Komajda и сътрудници [107] в анализа на едно от най-големите проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (I-PRESERVE) показват, че прекурсора на мозъчния натрийуретичен пептид (NTproBNP), възрастта, анамнеза за захарен диабет и предишни хоспитализации за сърдечна недостатъчност са най-силно определят прогнозата на тези пациенти. Също така NTproBNP, възрастта, анамнеза за захарен диабет, ФИ < 60 % са най-силните независими фактори за обща смъртност при пациентите със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Други фактори определящи неблагоприятен изход и начин на живот при тези пациенти са анамнеза за хронична обструктивна белодробна болест, сърдечна честота, гломерулна филтрация.

#### **5.4. 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 сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване са с предсърдно мъждене [30, 52, 161]. Въпреки това от проучването са изключени пациенти с тази ритъмна патология, защото изследването на артериалната ригидност със Sphygmo Cor изисква пациентът да бъде в синусов ритъм.

Проучването е срезово и не може да докаже причинно-следствена зависимост. То може да докаже само асоциация между изследваните величини. За откриване на причинно-следствена зависимост са необходими други проучвания, с по-различен дизайн.

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 сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване симптомите се провокират при усилие. В настоящото проучване показателите за съдова и камерна функция са измервани в покой. Необходими са следващи проучвания, които да оценят какви промени настъпват при тези пациенти в условия на натоварване.

## Глава VI

### Изводи

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

## Глава 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-съдовото 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 металопроотеинази 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.

## Библиография

1. Витлянова, К. Връзка на Металопротеиназа-9 с параметри на нарушената сърдечна функция при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Наука Кардиология, 3, 2011, 116 – 120.
2. Гудев, А. и др. 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.
3. Даскалов, И. Корелации между лонгитудиналната систолна функция и фракцията на изтласкване на лява камера определени с тъканен Доплер и двуразмерна ехокардиография при пациенти със запазена фракция на изтласкване. Българска кардиология, 3, 2009, 36 – 45.
4. Кинова, Е и др. Диастолна дисфункция при застойна сърдечна недостатъчност със запазена и редуцирана фракция на изтласкване. Медицински преглед, 43, 2007, 44 – 49.
5. Мекенян Е. Тишева С. Роля на промените в еластоновата обмяна в процеса на съдовото стареене при метаболитен синдром. Мединфо, 2011, № 4, 39 – 44.
6. Минчева, В. Артериална ригидност и артериално налягане. Възможности за оценка, клинично значение. Мединфо, 2008, № 9.
7. Раев, Д. Оценяване на артериалната ригидност чрез амбулаторното артериално налягане. Сърдечно-съдови заболявания, 2007, № 3.
8. Спасова, Н. и др. Определяне на ранни морфологични и физиологични съдови промени при пациенти с метаболитен синдром. Българска кардиология, 16, 2010, № 2, 30 - 35.
9. Станчева, Н. и др. Мозъчен натриуретичен пептид и тумор-некротичен фактор-алфа при прогностичната оценка на пациентите със сърдечна недостатъчност. Медицински преглед, 42, 2006, № 2, 61 - 65.
10. Янева-Сиракова, Т. Пулсово налягане и когнитивни нарушения при пациенти с артериална хипертония. Българска кардиология, 2012, № 1, 35 – 43.

11. Abhayaratna, W. et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons  $\geq$  65 years of age. *Am J Cardiol*, 101, 2008, 1626 – 1629.
12. Agabiti-Rosei, E. et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*, 50, 2007, 154 – 160.
13. Ahmed, A. et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. – *Circulation*, 114, 2006, 397 - 403.
14. Ahmed, S. et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: Relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*, 113, 2006, 2089 – 2096.
15. Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure (ALDO-DHF): project description. Competence Network Web site <http://www.knhi.de/en/Research/AP-ALDO-DHF/index.jsp>.
16. American Society of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification. 2009.
17. American Society of Echocardiography. Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography. 2009.
18. American Society of Echocardiography. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by echocardiography. 2009.
19. Asbun, J. et al. The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 47, 2006, 693 – 700.
20. Asmar, R. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*, 26, 1995, 485 – 490.
21. Asmar, R. et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*, 38, 2001, 922 – 926.
22. Aurigemma, G. et al. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*, 351, 2004, 1097 – 1105.

23. Aurigemma, G. et al. Contractile behaviour of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation*, 113, 2006, 296 – 304.
24. Bagrov, A. et al. The dietary sodium-blood pressure plot "stiffens". *Hypertension*, 44, 2004, 22 – 24.
25. Baguet, J. et al. Analysis of the regional pulse wave velocity by Doppler: methodology and reproducibility. *J Hum Hypertens*, 17, 2003, 407 – 412.
26. Baicu, C. et al. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation*, 111, 2005, 2306 – 2312.
27. Bailey, A. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev*, 122, 2001, 735 – 755.
28. Benetos, A. et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*, 13, 1993, 90 – 97.
29. Berry, C. et al. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart*, 91, 2005, 907 - 913.
30. Bhatia, R. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 355, 2006, 260 – 269.
31. Blacher, J. et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 10, 1997, 1326 – 1334.
32. Bonnema, D. et al. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs). *J Cardiac Fail*, 13, 2007, 530 – 540.
33. Borbely, A. et al. Hypophosphorylation of the stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*, 104, 2009, 780 - 786.
34. Borlaug, B. et al. Global Cardiovascular Reserve Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 56, 2010, 845 – 854.
35. Borlaug, B. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*, 2010
36. Borlaug, B. et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*, 114, 2006, 2138 – 2147.

37. Borlaug, B. et al. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Failure Clin*, 4, 2008, 23 – 36.
38. Bourdillon, P. et al. Increased regional myocardial stiffness of the left ventricle during pacing-induced angina in man. *Circulation*, 67, 1983, 316 – 323.
39. Boutouyrie, P. et al. Assessment of pulse wave velocity. *Artery Res*, 2009.
40. Boutouyrie, P. et al. Common carotid artery distensibility and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension*, 25, 1995, 651 – 659.
41. Boutouyrie, P. et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J*, 31, 2010, 1338 – 2350.
42. Boutouyrie, P. et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long term antihypertensive treatment. *Circulation*, 101, 2000, 2601 – 2606.
43. Boutouyrie, P. et al. Opposing effects of aging on distal and proximal large arteries on hypertensives. *J Hypertens*, 10, 1992, 87 – 91.
44. Brownlee, M. et al. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med*, 318, 1988, 1315 – 1321.
45. Brubaker, P. et al. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil*, 26, 2006, 86 - 89.
46. Brucks, S. et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol*, 95, 2005, 603 – 606.
47. Carroll, J. et al. Left ventricular systolic and diastolic function in coronary artery disease: effects of revascularization on exercise-induced ischemia. *Circulation*, 72, 1985, 119 – 129.
48. Cavalcante, J. et al. Aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol*, 57, 2011, 1511 – 1522.
49. Chen, C. et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol*, 32, 1998, 1221 – 1227.
50. Chen, C. et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol*, 38, 2001, 2028 - 2034.

51. Cheng, C. et al. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. – *Circulation*, 87, 1993, 1179 – 1187.
52. Christophe, T. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population - based study. *Eur Heart J*, 29, 2008, 339 – 347.
53. Clabunde, R. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Second edition, 2011.
54. Cleland, J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEPCHF) study. *Eur Heart J*, 27, 2006, 2338 – 2345.
55. Collier, P. et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail*, 13, 2011, 1087 – 1095.
56. CONSENSUS Trial Study Group Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, 316, 1987, 1429 - 1435.
57. Dao, Q. et al. Utility of B-natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*, 37, 2001, 379 – 385.
58. De Simone, G. et al. Stroke volume / pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*, 33, 1999, 800 – 805.
59. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of World Health Organization / International Diabetes Federation. 2006.
60. Derosa, G. et al. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. *Endothelium*, 13, 2006, 227 – 231.
61. Desai, A. et al. Central Aortic Stiffness is increased in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Cardiac Fail*, 15, 2009, 658 – 664.
62. Diamant, M. et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 42, 2003, 328 – 335.
63. Dollery, C. et al. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res*, 77, 1995, 863 – 868.

64. Dubin, J. et al. Comparative accuracy of Doppler echocardiographic methods for clinical stroke volume determination. *Am Heart J*, 120, 1990, 116 – 123.
65. Dzau, V. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension*, 8, 1986, 553 – 559.
66. Elzinga, G. et al. Matching between ventricle and arterial load. An evolutionary process. *Circ Res*, 68, 1991, 1495 – 1450.
67. Feldman, M. et al. Acute cardiovascular effects of OPC-18790 in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 93, 1996, 474 – 483.
68. Flegal, K. et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, 303, 2010, 235 – 241.
69. Frenneaux, M. et al. Ventricular-arterial and Ventricular-Ventricular Interactions and Their Relevance to Diastolic Filling. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 49, 2007, 252 – 262.
70. Friese, R. et al. Matrix Metalloproteinases: Discrete Elevations in Essential Hypertension and Hypertensive End-Stage Renal Disease. *Clin Exp Hypertens*, 31, 2009, 521 – 533.
71. Fukuta, H. et al. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation*, 112, 2005, 357 - 363.
72. Fung, J. et al. Impact of atrial fibrillation in heart failure with normal ejection fraction: a clinical and echocardiographic study. *J Card Fail*, 13, 2007, 649 – 655.
73. Galis, Z. et al. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*, 90, 2002, 251 – 262.
74. George, J. et al. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 8, 2006, 58 – 62.
75. Gerard, O. et al. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction: have we been pursuing the wrong paradigm? *Mayo Clin Proc*, 86, 2011, 531 – 539.
76. Ghio, S. et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic sub study. *Eur Heart J*, 27, 2006, 562 - 568.

77. Goldin, A. et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114, 2006, 597 – 605.
78. Granger, C. et al. CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 362, 2003, 772 - 776.
79. Greenbaum, R. et al. Left ventricular fibre architecture in man. *Br. Heart J*, 45, 1981, 248 - 263.
80. Grossman, W. et al. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*, 56, 1975, 56 – 64.
81. Gu, J. et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 31, 1998, 1083 – 1087.
82. Haas, M. et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*, 4, 2011, 324 – 331.
83. Henein, M. et al. Long axis function in disease. *Heart*, 81, 1999, 229 – 231.
84. Hernandez, A. et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*, 53, 2009, 184 - 192.
85. Hori, M. et al. J-DHF Program Committee Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of  $\beta$ -blocker in diastolic heart failure: Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *J Card Fail*, 11, 2005, 542 - 547.
86. Hunt, S. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 119, 2009, 391 – 479.
87. Hunt, S. et al. Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*, 112, 2005, 1825 - 1852.

88. Hurrell, D. et al. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 30, 1997, 459 – 467.
89. Ishihara, H. et al. Relation between ventriculoarterial coupling and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 23, 1994, 406 – 416.
90. Jacob, M. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother*, 57, 2003, 195 – 202.
91. Jesmin, S. et al. Role of angiotensin II in altered expression of molecules responsible for coronary matrix remodeling in insulin-resistant diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23, 2003, 2021 – 2026.
92. Jiang, B. et al. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry. *Ultrasound Med Biol*, 34, 2008, 509 – 512.
93. Johnson, C. et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 differentially regulate smooth muscle cell migration and cell-mediated collagen organization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24, 2004, 54 – 60.
94. Jourdain, P. et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 49, 2007, 1733 – 1739.
95. Kameyama, T. et al. Ventricular load optimization by unloading therapy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 17, 1991, 199 – 207.
96. Kang, S. et al. Relationship of arterial stiffness and early mild diastolic heart failure in general middle and aged population. *Eur Heart J*, 31, 2010, 2799 – 2807.
97. Kass, D. et al. From “Emax” to pressure-volume relations: A broader view. *Circulation*, 77, 1988, 1203 – 1212.
98. Kass, D. Age related changes in ventricular-arterial coupling: Pathophysiology implications. *Heart Fail Rev*, 7, 2002, 51 – 62.
99. Kass, D. et al. The Restoration of chronotropic competence in heart failure patients with normal Ejection fraction (RESET) study: rationale and design. *J Cardiac Fail*, 16, 2010, 17 - 24.

100. Kass, A. et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*, 104, 2001, 1464 - 1470.
101. Kawaguchi, M. et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*, 107, 2003, 714 – 720.
102. Kelly, R. et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*, 86, 1992, 513 – 521.
103. Kirk, V. et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail*, 6, 2004, 335 - 341.
104. Kitzman, D. et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*, 288, 2002, 2144 – 2150.
105. Kitzman, D. et al. Understanding results of trials in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 57, 2011, 1687 – 1689.
106. Kjekshus, J. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*, 357, 2007, 2248 - 2261.
107. Komajda, M. et al. Factors Associated With Outcome in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Findings From the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail*, 4, 2011, 27 – 35.
108. Kruger, M. et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res*, 104, 2009, 87 - 94.
109. Kuwahara, F. et al. Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation*, 106, 2002, 130 - 135.
110. Kuzuya, M. et al. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*, 44, 2001, 433 – 436.
111. Lacolley, P. et al. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosteronesalt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation*, 106, 2002, 2848 – 2853.

112. Lai, A. et al. Rho-kinase inhibition in the therapy of cardiovascular disease. *Cardiol Rev*, 13, 2005, 285 – 292.
113. Lakatta, E. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev*, 73, 1993, 413 – 467.
114. Lam, C. et al. Cardiac Structure and Ventricular-Vascular Function in Persons with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction From Olmsted County, Minnesota. *Circulation*, 115, 2007, 1982 – 1990.
115. Lam, C. et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction a community-based study. *J Am Coll Cardiol*, 53, 2009, 1119 – 1126.
116. Latham, R. et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation*, 72, 1985, 1257 – 1269.
117. Latini, R. et al. Incremental prognostic value in changes of B- type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med*, 119, 2006, 30 – 70.
118. Laurent, S. et al. Central Aortic Blood Pressure. 2008.
119. Laurent, S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 27, 2006, 2588 – 2605.
120. Lazzeri, Ch. et al. Cardiorenal Syndrome Caused by Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Int L Nephrol*, 2011, Article ID 634903, 7 pages.
121. Lee, A. et al. Role of glycation in aging. *Ann NY Acad Sci*, 663, 1992, 63 – 70.
122. Lenzen, M. et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the Euro Heart Failure Survey. *Eur Heart J*, 25, 2004, 1214 - 1220.
123. Li, Z. et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in the thickened intima of aged rats. *Hypertension*, 33, 1999, 116.
124. Liao, L. et al. Cost for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med*, 166, 2006, 112 – 118.
125. Li-Saw-Hee, F. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy. *Int J Cardiol*, 75, 2000, 43 – 47.

126. Little, W. et al. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J Cardiac Fail*, 11, 2005, 191 - 195.
127. Liu, Y. et al. Preparation and characterization of recombinant tissue inhibitor of metalloproteinase 4 (TIMP-4). *J Biol Chem*, 272, 1997, 20479 – 20483.
128. London, G. et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*, 38, 2001, 434 - 438.
129. Loyd-Jones, D. et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 106, 2002, 3068 – 3072.
130. Maeda, K. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 135, 1998, 825 – 832.
131. Maeder, M. et al. Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*, 53, 2009, 905 – 918.
132. Mahfouz, B. et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on aortic elastic properties in normotensive diabetes: Doppler tissue imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*, 19, 2006, 1471 – 1481.
133. Mahmud, A. et al. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*, 41, 2003, 183 -187.
134. Mancia, G. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 28, 2007, 1462 – 1536.
135. Mann, T. et al. Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris. *Circulation*, 59, 1979, 14 – 20.
136. Massie, B. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 359, 2008, 2456 – 2467.
137. Massie, B. et al. COHERE Participant Physicians Comparison of outcomes and usefulness of Carvedilol across a spectrum of left ventricular ejection fractions in patients with heart failure in clinical practice. *Am J Cardiol*, 99, 2007, 1263 - 1268.
138. Matos, R. et al. Evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation*, 115, 2007, 888 – 895.

139. Matz, R. et al. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclooxygenase products. *Physiol Res*, 49, 2000, 11– 8.
140. Maurer, M. et al. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 49, 2007, 972 – 981.
141. McCaffrey, D. et al. If channel blockade with ivabradine in patients with diastolic heart failure. 2008. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). NCT00757055
142. McEniery, C. et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*, 51, 2008, 1476 – 1482.
143. McEniery, C. et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*, 46, 2005, 1753 – 1760.
144. McMurray, J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*, 2012.
145. McMurray, J. et al. New therapeutic options in congestive heart failure. Part II. *Circulation*, 105, 2002, 2223 – 2228.
146. Milenovsky, V. et al. Cardiovascular Features of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Versus Nonfailing Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy in the Urban Baltimore Community: The Role of Atrial Remodeling/Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 49, 2007, 198 – 207.
147. Mitchell, G. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 43, 2004, 1239 – 1245.
148. Mottram, P. et al. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart*, 91, 2005, 1551- 1556.
149. Murgu, J et al. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*, 62, 1980, 105 – 116.
150. Myhre, E. et al. Optimal matching between canine left ventricle and afterload. *Am J Physiol*, 254, 1988, 1051 – 1058.
151. Najjar, S. et al. Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise. *J Am Coll Cardiol*, 44, 2004, 611 – 617.

152. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease. 2002.
153. Nichols, W. et al. Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5nd ed. London: Hodder Arnold, 2005.
154. Nickenig, G. et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene
155. Nilsson, P. Early Vascular Aging (EVA): consequences and prevention. - Vascular Health and Risk Management, 4, 2008, 547 – 552.
156. Nitenberg, A. et al. Left ventricular contractile performance, ventricular-arterial coupling, and left ventricular efficiency in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens, 11, 1998, 1188 – 1198.
157. O'Connor, C. et al. Eeffect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. N Eng J Med, 365, 2011, 32 – 43.
158. Onose, Y. et al. Influence of aging on systolic left ventricular wall motion velocities along the long and short axes in clinically normal patients determined by pulsed tissue Doppler imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr, 12, 1999, 921 - 926.
159. O'Rourke, M. et al. Mechanical Factors in Arterial Aging: A clinical perspective. J Am Coll Cardiol, 50, 2007, 1 – 13.
160. O'Rourke, M. Arterial Function in Health and Disease. 1982.
161. Owen, T. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med, 355, 2006, 251 - 229.
162. Parkash, R. et al. Atrial fibrillation in heart failure: high mortality risk even if ventricular function is preserved. Am Heart J, 150, 2005, 701 - 706.
163. Paulus, W. et al. Treatment of Heart Failure with Normal Ejection Fraction. An Inconvenient Truth! J Am Coll Cardiol, 55, 2010, 526 – 537.
164. Phan, T. et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail, 3, 2010, 29 - 34.
165. Philbin, E. et al. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Med, 109, 2000, 605 - 613.
166. Pieske, B. et al. Impact of diabetes and hypertension on the heart. Curr Opin Cardiol, 23, 2008, 340 – 349.

167. Pini, R. et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*, 51, 2008, 2432 – 2439.
168. Pitt, B. et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*, 341, 1999, 709 - 717.
169. Pitt, B. et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 15, 2001, 79 - 87.
170. Pritchett, A. et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 45, 2005, 87 – 92.
171. Protogerou, A. et al. Dissociation between central augmentation index and carotid-femoral pulse-wave velocity: when and why? *Am J Hypertens*, 20, 2007, 648 – 649.
172. Rajagopalan, S. et al. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest*, 98, 1996, 2572 – 2579.
173. Redfield, M. et al. Evaluating the effectiveness of Sildenafil at improving health outcomes and exercise ability in people with diastolic heart failure (The RELAX Study). 2008.
174. Redfield, M. et al. Age- and Gender- Related Ventricular Vascular Stiffening: A Community- Based Study. – *Circulation*, 112, 2005, 2254 – 2262.
175. Resnick, M. et al. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension*, 30, 1997, 654 – 659.
176. Richard, L. et al. The Criteria Committee of New York Heart Association. - In: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great vessels*. 9th ed. Little Brown and Co, 1994, 253-256.
177. Rojas, A. et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res*, 86, 2000, 50 – 54.

178. Roman, M. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. The Strong Heart Study. *Hypertension*, 50, 2007, 197 – 203.
179. Roman, M. et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. – *Circulation*, 86, 1992, 1909 – 1918.
180. Rosenblat, M. et al. Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases. *Biofactors*, 35, 2009, 98 – 104.
181. Safar, M. et al. Arterial Stiffness in Hypertension. *Handbook of Hypertension* Edinburgh. Elsevier, 23, 2006.
182. Safar, M. et al. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*, 107, 2003, 2864 – 2869.
183. Safar, M. et al. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol*, 17, 2006, 109 - 111.
184. Safar, M. et al. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 18, 2000, 1527 - 1235.
185. Sagnela, G. et al. Review: Vasopeptidase inhibitors. *JRAAS*, 3, 2002, 90 – 95.
186. Sakuragi S et al. Arterial stiffness: Methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcome. *Inter J Cardiol*, 138, 2010, 112 – 118.
187. Salonen, R. et al. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med*, 229, 1991, 225 – 231.
188. Sanderson, J. Heart failure with normal ejection fraction. *Heart*, 9, 2007, 155 – 158.
189. Sanjay, K. et al. The Pathogenesis of Acute Pulmonary Edema Associated with Hypertension. *N Engl J Med*, 344, 2001, 17 – 22.
190. Schiller, N. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*, 2, 1989, 358 – 367.

191. Schram, M. et al. Increased arterial stiffness in impaired glucose metabolism and Type 2 diabetes. The HOORN study. *Hypertension*, 43, 2003, 176 - 181.
192. Senzaki, H. et al. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation*, 94, 1996, 2497 – 2506.
193. Shahin, Y. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 221, 2012, 18 – 33.
194. Sharman, J. et al. Association of arterial wave properties and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 99, 2007, 844 – 888.
195. Sharrett, A. et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, 186, 2006, 441 – 447.
196. Sherif, F. et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by echocardiography. 2009.
197. Shishido, T. et al. Single-beat estimation of end-systolic elastance using bilinearly approximated time-varying elastance curve. *Circulation*, 102, 2000, 1983 – 1989.
198. SOLVD Investigators Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 325, 1991, 293 - 302.
199. Sossalla, S. et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts—role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol*, 45, 2008, 32 – 43.
200. Starling, M. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. *Am Heart J*, 125, 1993, 1659 – 1666.
201. Stern, D. et al. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev*, 54, 2002, 1615 – 1625.

202. Suga, H. et al. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the exercised, supported canine left ventricle. *Circ Res*, 35, 1974, 117 – 126.
203. Sunagawa, K. et al. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol*, 245, 1983, 773 – 780.
204. Taddei, S. et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, 91, 1995, 1981 – 1987.
205. Takeuchi, M. et al. Single-beat estimation of the slope of the end-systolic pressure-volume relation in the human left ventricle. *Circulation*, 83, 1991, 202 – 212.
206. Tan, J. et al. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*, 30, 2007, 959 – 963.
207. Tang, W. et al. Diminished antioxidant activity of high-density lipoprotein-associated proteins in systolic heart failure. *Circ Heart Fail*, 4, 2011, 59 - 64.
208. Tayebjee, M. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 levels in patients with hypertension: relationship to tissue Doppler indices of diastolic relaxation. *Am J Hypertens*. 17, 2004, 770 – 774.
209. Teichholz, L. et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic–angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol*, 37, 1976, 7 - 11.
210. Throckmorton, D. et al. PDGF and TGF-beta mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int*, 48, 1995, 111 – 117.
211. Treatment of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT): project description. Competence Network Web site <http://www.topcatstudy.com/>
212. Triposkiadis, F. et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 54, 2009, 1747 - 1762.
213. Tsai, E. et al. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther*, 122, 2009, 216 - 238.

214. Vaitkevicius, P. et al. A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 2001, 1171 - 1175.
215. Van Heerebeek, L. et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*, 113, 2006, 1966 – 1973.
216. Varadarajan, P. et al. Prognosis of congestive heart failure in patients with normal versus reduced ejection fractions: results from a cohort of 2,258 hospitalized patients. *J Card Fail*, 9, 2003, 107 - 112.
217. Vasan, R. et al. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*, 101, 2000, 2118 – 2121.
218. Vasan, R. et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA*, 288, 2002, 1252 – 1259.
219. Vinereanu, D. et al. Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. *Heart*, 85, 2001, 30 - 36.
220. Vinereanu, D. et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am. J. Cardiol*, 88, 2001, 53 - 58.
221. Vinereanu, D. et al. Reduced myocardial velocities of left ventricular long-axis contraction identify both systolic and diastolic heart failure—a comparison with brain natriuretic peptide. *Eur Heart J*, 7, 2005, 512 – 519.
222. Visse, R. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 92, 2003, 827 – 839.
223. Vitarelli, A. et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. *Heart*, 96, 2010, 1469 – 1474.
224. Walter, P. et al. Treatment of Heart Failure With Normal Ejection Fraction. *J Am Coll Cardio*, 55, 2010, 526 – 537.
225. Walter, P. et al. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*, 19, 1998, 990 – 1003.

226. Walter, P. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28, 2007, 2539 – 2550.
227. Wang, J. et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J*, 29, 2008, 1283 – 1289.
228. Watanabe, M. et al. Age-related alteration of cross-linking amino acids of elastin in human aorta. *Tohoku J Exp Med*, 180, 1996, 115 – 130.
229. Wendt, T. et al. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) and Vascular Inflammation: Insights into the Pathogenesis of Macrovascular Complications in Diabetes. *Curr Atheroscler Rep*, 4, 2002, 228 – 237.
230. WHO Expert Committee. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva: WHO, 1995.
231. Wilkinson, I. et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 39, 2002, 1005 - 1011.
232. Wilkinson, I. et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension*, 38, 2001, 1461 – 1466.
233. Wilkinson, I. et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*, 525, 2000, 263 – 270.
234. Williams, B. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, 113, 2006, 1213 – 1225.
235. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993 – 2005. Geneva: World Health Organization, 2008.
236. Xu, C. et al. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20, 2000, 2566 – 2572.
237. Yan, S. et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*, 269, 1994, 9889 – 9897.

238. Yasmin et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 2005, 372 – 378.
239. Yasmin et al. Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, 2006, 1799 – 1805.
240. Yildiz, M. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Open Cardiovasc Med J*, 23, 2010, № 4, 83 - 88.
241. Yip, G. et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*, 87, 2002, 121 – 125.
242. Young, J. et al. Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators and Committees. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*, 110, 2004, 2618 - 2626.
243. Yturralde, R. et al. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 45, 2005, 314 – 319.
244. Yu, C. et al. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*, 105, 2002, 1195 – 1201.
245. Yusuf, S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362, 2003, 777 – 781.
246. Zhou, J. et al.  $\beta$ -PRESERVE Study Investigators Rationale and design of the  $\beta$ -blocker in heart failure with normal left ventricular ejection fraction ( $\beta$ -PRESERVE) study. *Eur J Heart Fail*, 12, 2010, 181 - 185.
247. Zieman, S. et al. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 2005, 932 – 943.
248. Zile, M. et al. Diastolic heart failure - abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*, 350, 2004, 1953 – 1959.

249. Zile, M. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*, 104, 2001, 779 – 782.
250. Zile, M et al. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis and Measurements of Diastolic Function. *Circulation*, 105, 2002, 1387 – 1393.
251. Zureik, M. et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques longitudinal results from the ageing vascular study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20, 2000, 1622 – 1629.

## 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. 22<sup>nd</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection, 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.