

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ  
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ – ЕАД

---

**Д-р Райна Василева Ташева**

**СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ  
МЕЖДУ ТЕЛЕДИАСТОЛНОТО НАЛЯГАНЕ  
В ЛЯВА КАМЕРА, NT-proBNP  
И СТЕПЕНТА НА КОРОНАРНО ЗАСЯГАНЕ  
ПРИ ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертационен труд  
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“  
по научна специалност 03.01.47 – Кардиология

**Научни ръководители:**

Проф. д-р Младен Григоров, дмн  
Доц. д-р Николай Рунев, дм

**Рецензенти:**

Проф. д-р Огнян Георгиев, дм  
Доц. д-р Катерина Витлиянова, дм

София, 2016 г.

Дисертационният труд е написан в обем от 128 страници и съдържа 49 фигури, 56 таблици и 2 приложения. В библиографията са цитирани 141 източника, от които 10 на кирилица.

Дисертантът работи в Клиниката по кардиология на Втора МБАЛ – София.

Изследванията, свързани с дисертацията са извършени в Клиника по кардиология, Сектор „Функционална диагностика, клиничната лаборатория и лабораторията по интервенционална кардиология” на Втора МБАЛ – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 01.06.2016 г. от 12:00 часа в заседателната зала на Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София, бул. „Св. Георги Софийски“ № 1, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и академични длъжности в Медицински университет – София, и въз основа на Заповед № РК 36 – 612/23.03.2016 г. на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

**Председател:**

Проф. д-р Огнян Борисов Георгиев, дм – вътрешен член и рецензент

**Членове:**

Проф. д-р Младен Владимиров Григоров, дмн – външен член и научен ръководител

Доц. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм – вътрешен член и научен ръководител

Доц. д-р Катерина Димитрова Витлиянова, дм – външен член и рецензент

Доц. д-р Пламен Маринов Гацов, дм – външен член

Материалите по защитата са на разположение в Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести, МУ – София и са публикувани на интернет страницата на МУ – София.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>1. Въведение</b> .....	5
<b>2. Цели и задачи</b> .....	7
<b>3. Материал и методи</b> .....	8
<b>4. Резултати</b> .....	14
4.1. Характеристика на изследваната група пациенти .....	14
4.2. Връзка на NT-proBNP с изследваните показатели .....	16
4.3. Корелационни зависимости между NT-proBNP и ТДНЛК .....	19
4.4. Корелация между NT-proBNP и функционалния клас СН .....	21
4.5. Корелация между NT-proBNP и фракция на изтласкване на ЛК .....	23
4.6. Корелация между NT-proBNP и броя на засегнатите коронарни съдове .....	26
4.7. Връзка на ТДНЛК с изследваните показатели .....	30
4.8. Корелационни зависимости между ТДНЛК и функционалния клас по NYHA .....	32
4.9. Корелационни зависимости между ТДНЛК и фракция на изтласкване на ЛК .....	33
4.10. Корелационни зависимости между ТДНЛК и броя на засегнатите от ИБС коронарни съдове .....	36
4.11. Корелационни зависимости на NT-proBNP и ТДНЛК с отношението $E/e'$ .....	38
<b>5. Обсъждане</b> .....	46
5.1. Характеристика на изследваната група пациенти .....	46
5.2. Връзка на NT-proBNP с изследваните показатели .....	47
5.3. Корелация на NT-proBNP и ТДНЛК .....	49
5.4. Корелация между NT-proBNP и функционалния клас СН .....	50
5.5. Корелация на NT-proBNP и фракция на изтласкване на ЛК .....	50
5.6. Корелация на NT-proBNP и броя на засегнатите коронарни съдове .....	51
5.7. Връзка на ТДНЛК с изследваните показатели .....	54
5.8. Корелация на ТДНЛК и функционалният клас СН .....	55
5.9. Корелация между ТДНЛК и ФИ на ЛК .....	56
5.10. Корелация на ТДНЛК и броя на засегнатите коронарни артерии .....	57
5.11. Корелация на ТДНЛК, NT-proBNP и отношението $E/e'$ .....	58
<b>6. Изводи</b> .....	61
<b>7. Приноси</b> .....	62
<b>8. Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд</b> .....	64

## Речник на използваните съкращения и абривиатури

АХ	– артериална хипертония
ИБС	– исхемична болест на сърцето
ЛК	– лява камера
ПМ	– предсърдно мъждене
ОМИ	– остър миокарден инфаркт
СН	– сърдечна недостатъчност
СНзФИ	– сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване
СНрФИ	– сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване
ТДНЛК	– теледиастолично налягане в лява камера
ФИ	– фракция на изтласкване
ФК	– функционален клас по NYHA
ХСН	– Хронична сърдечна недостатъчност
ANP	– атриален натриуретичен пептид
BNP	– мозъчен натриуретичен пептид
NT-proBNP	– N-терминален край на мозъчния натриуретичен пептид

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечната недостатъчност е глобален социален проблем, който засяга предимно възрастното население и води до инвалидизация и смъртност, свързан със сигнификантно покачване на разходите за здравеопазване. Коронарната съдова болест, хипертонията и диабетът са най-големите етиологични рискови фактори. Превантивните мерки, които се развиха през последните 25 години, включително новостите в антихипертензивната терапия, катетър-базираните методики за лечение на ИБС и вторичната профилактика след миокарден инфаркт забавиха развитието на сърдечната недостатъчност, без да водят до намаляване честотата на клиничния синдром. Според последните епидемиологични проучвания сърдечната недостатъчност остава най-честата причина за хоспитализации сред населението > 65-годишна възраст, а смъртността е между 10% и 50% в зависимост от функционалния клас.

Въпреки напредъка в терапията, прогнозата при пациенти с ХСН остава неблагоприятна, а поставянето на коректна диагноза често е предизвикателство. Ниската специфичност и сензитивност на симптомите и обективните белези на СН (умора, задръжка и течности, белодробен застои, намален толеранс към физическо натоварване, задух), както и често по-леката им изява при пациенти със СНзФИ, допълнително затрудняват диагностичния процес. Особено предизвикателство са пациентите с начална сърдечна недостатъчност и бедна клинична изява (I-II функционален клас по NYHA), тъй като липсва достоверен количествен критерий за оценка на клиничния синдром. Единственият хемодинамичен показател е ТДНЛК, който е практически недостъпен с неинвазивни методи, а инвазивното му измерване силно ограничава приложението му в ежедневната клинична практика.

Понастоящем ехокардиографските доплер критерии са най-приложимият на практика метод за оценка на сърдечната функция. Развитието на ехокардиографската методика в насока тъ-

канен доплер (Tissue Doppler Imaging – TDI), в комбинация с данните от конвенционалните измервания на митралния кръвоток е лесно приложим и възпроизводим метод за оценка на наляганята на пълнене и диастолната функция, както в клиничната практика, така и за изследователски цели. Недостатък на метода е субективността на изследването и т.нар. „сива зона“ (E/e' 9-14), в която попадат голяма част от пациентите.

Липсата на достоверен количествен критерии за диагностика и оценка на ХСН наложи търсенето на неинвазивни маркери за повишено ТДНЛК и все по-широкото използване на натриуретичните пептиди. В последните години BNP се използва като маркер за тежестта на сърдечната недостатъчност, ефекта от проведеното лечение и прогнозата за пациента. Връзката му с един от основите хемодинамични детерминанти на ХСН – повишеното теледиастолно налягане в лява камера е обект на изследване в множество проучвания, без да има категорични данни за ясна корелация между двата показателя.

## 2. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

**ЦЕЛ** на настоящото проучване е:

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КОРЕЛАЦИОННИТЕ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ТЕЛЕДИАСТОЛНОТО НАЛЯГАНЕ В ЛЯВА КАМЕРА И СТОЙНОСТИТЕ НА NT-proBNP ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ, КАКТО И КОРЕЛАЦИЯТА НА ПОСОЧЕНИТЕ 2 ПОКАЗАТЕЛЯ С ФУНКЦИОНАЛНИЯ КЛАС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И БРОЯТ НА ЗАСЕГНАТИТЕ ОТ АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНИ АРТЕРИИ.

За осъществяване на поставената цел са формулирани следните основни **ЗАДАЧИ**:

1. Честотен анализ на изследваните характеристики в групите пациенти и биомаркерна характеристика чрез оценка степента на неврохормонална активация с определяне на NT-proBNP.

2. Изследване на корелационните зависимости между серумните нива на NT-proBNP и стойностите на теледиастолното налягане в ЛК.

3. Определяне на горно-гранична стойност за NT-proBNP, индицираща повишено ТДНЛК при пациенти с ХСН

4. Изследване на корелационните зависимости между NT-proBNP, ТДНЛК и функционалният клас сърдечна недостатъчност.

5. Изследване на корелацията между NT-proBNP, ТДНЛК и ФИ.

6. Изследване на корелацията между NT-proBNP, ТДНЛК и ехокардиографското отношение  $E/e'$ .

7. Изследване на корелационната зависимост между NT-proBNP и степента на коронарно-съдово засягане при пациентите с ХСН

## **3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **3.1. Дизайн на проучването**

Проучването е проведено върху 80 пациенти на възраст от 42 до 86 години, средна възраст  $61.9 \pm 11,45$  г. за периода от 01.02.2013 г. до 22.01.2015 г., постъпили в кардиологична клиника на II МБАЛ – София. Всички пациенти са преминали през инвазивно изследване – СКАГ и инвазивно измерване на ТДНЛК. При всички пациенти е проведена ехокардиография и лабораторно са измерени нивата на NT-proBNP. Пациентите са разделени в две групи:

1. Контролна група – 21 пациенти, от които 11 мъже (52,4%) и 10 жени (47,6%) на възраст от 42 до 59 години, средно  $50,85 \pm 5,79$  години, отговарящи на следните критерии: атипична гръдна болка, неповлияваща се от провежданата медикаментозна терапия, нормално артериално налягане, липса на клинична симптоматика на ХСН, нормална ЕКГ в покой, неинформативен велоергометричен тест, двуразмерна ехокардиография – без патологична находка, запазена ФИ > 50%, нормални налягания в сърдечните кухини – ТДНЛК < 15 mm Hg при инвазивно изследване, субепикардни коронарни артерии – без стенози. В контролната група не са включени пациенти с мозъчно-съдова или периферно-съдова болест.

2. Пациенти с хронична сърдечна недостатъчност – NYHA функционален клас I-IV. В групата са включени 59 пациенти на възраст от 42 до 86 години, средна  $65,8 \pm 10,33$  г. със симптоматична сърдечна недостатъчност с различна етиология. Групата включва пациенти с редуцирана и запазена фракция на изтласкване.

### **3.2. Включващи и изключващи критерии**

Пациентите са включени в проучването при предварително определени критерии за включване и изключване, формулирани както следва:

### **Критерии за включване:**

- Възраст над 18 години
- Атипична гръдна болка при нормални стойности на АН, неповлияваща се от медикаментозно лечение при липса на симптоматична ХСН
  - Симптоматична хронична сърдечна недостатъчност (Диагнозата ХСН се приема при типична симптоматика, рентгенологични данни за белодробен застои и/или значителен клиничен отговор на провежданата терапия при несигурна диагноза от първите 2 условия в съответствие с дефиницията на Европейското кардиологично дружество от 2005 г.)
    - Систолна ЛК дисфункция, дефинирана като ФИ < 50% (Според критериите на Американската сърдечна асоциация и Американския колеж по кардиология) или
      - Със запазена фракция на изтласкване (ФИ > 50%) и Ехокардиографски данни за диастолна дисфункция
      - Пациенти, показани за провеждане на инвазивно изследване на коронарното кръвообращение според препоръките на ESC, подписали информирано съгласие.

### **Критерии за изключване от проучването:**

- В проучването не са включени лица със СН, дължаща се на:
- ХОББ и БТЕ с вторична пулмонална хипертония.
  - Вродени сърдечно-съдови малформации.
  - Остри възпалителни заболявания на миокарда.
  - Токсична кардиомиопатия.
  - Остър миокарден инфаркт или нестабилна стенокардия в рамките на 3 месеца преди стартиране на проучването.
    - Пациенти, претърпели сърдечна хирургия или инвазивна процедура в последните 3 месеца.
      - Симптоматична болест на синусовия възел.
      - АВ-блок II или III степен.
      - Пациенти с имплантиран пейсмейкър, CRT или ICD.
      - Провеждана кардио-пулмонална ресусцитация по повод на камерна тахикардия, камерно мъждене или сърдечен арест в рамките на 3 месеца преди старта на проучването.

- Тежки двигателни или умствени увреждания, дължащи се на различни причини.
- Бременност.
- Мозъчен инсулт 3 и по-малко месеца преди стартиране на проучването.
- Неопластично заболяване.
- Хроничен хепатит и чернодробна цирроза.
- Бъбречна недостатъчност.

Броят на изследваните лица е определен при съобразяване с допустимата грешка от I и II род с оглед достигане на статистическа сила на проучването не по-малка от 95%.

### **3.3. Методи на изследване**

Всички включени в проучването пациенти са разпитани и прегледани по стандартизиран протокол (Приложение 2), включващ данни от анамнезата и обективния статус. Продължителността на интервюто и клиничния преглед е 1 час  $\pm$  30 мин. и включва въпроси относно:

1. Демографски и биологични фактори: възраст, пол, ръст, тегло, индекс на телесна маса (ИТМ), артериално налягане
2. Сърдечно-съдови рискови фактори: АХ, дислипидемия, тютюнопушене, алкохол, вредни субстанции, фамилна обремененост за ИБС
3. Клинични характеристики: етиология на СН (исхемична, неисхемична), функционален клас СН по NYHA, придружаващи заболявания
4. Инструментални методи

Инструменталните характеристики са изследвани при приемането:

- Провеждане на стандартна електрокардиограма от 12 отвеждания – периферни и гръдни в покой на електрокардиографски апарат Mortara със скорост на хартията 25 mm/sec и 10 mm/mV.
- Рентгенографско изследване за наличие на увеличени размери на леви сърдечни кухини, плеврален излив, съдов застои, кардио-торакален индекс.

- Ехокардиографско изследване с определяне стойностите на левокамерната фракция на изтласкване в покой и диастолната функция (Приложение 1).

Трансторакалната ехокардиография е проведена в ляво странично положение на пациенти с 3.5 MHz трансдюсер с ехокардиографска система Phillips HD7 с приложение на стандартна M-mode и двуразмерна ехокардиография (2D – B-mode). Левокамерните теледиастолни и телесистолни обеми и фракцията на изтласкване на ЛК (ФИ) са определени с мануална планиметрия от конвенционалните дву- и четирикухинни образи посредством метода на Simpson. В парастернална позиция по дълга ос на хордално ниво чрез M-mode ехокардиография са измерени размерите на кухините на ляво предсърдие, дясна камера и на аортен корен. Измерени са също дебелините на ЛК-миокард в диастола, телесистолните (TSP) и теледиастолните размери (TDP). Размерите на ляво предсърдие и дясна камера се потвърждават чрез измерване с двуразмерна ехокардиография и парастернален срез по дългата ос. От апикална позиция в 4 и 5-кухинен срез се оценяват морфологично сърдечните клапи. Чрез PW-доплер на нивото на коаптация на митралните клапни платна се оценява диастолния тип на пълнене на ЛК. Доплер ехокардиографските критерии за определяне на диастолната дисфункция са определени съобразно установените показатели на митрална доплерова спектрограма включително и показателите от проведения тъканен пулсов доплер и определяне съотношението  $E/e'$ . От апикален дву- и четирикухинен срез е определен индексираният обем на ляво предсърдие (LAVI). Максималното налягане в а.пулмоналис е измерено чрез определяне на скоростта на кръвотока през трикуспидалната клапа с CW – доплер ехокардиография, при отчитане на данните за наличие и тежест на съпътстваща трикуспидална регургитация.

- Биохимични показатели и лабораторни методи

На всички изследвани пациенти е взета кръв за биохимичен анализ, включващ кръвна картина, серумни нива на електролити (натрий и калий), общ билирубин, креатинин, ензими. Кръвни

проби за NT-proBNP са взети след постъпването на пациентите в клиниката, непосредствено преди извършване на инвазивното изследване. Биохимичният анализ е осъществен върху серум и плазма. Кръвните проби са взети със затворена система (Vacutainer SST, Becton Dickenson NJ, USA.) в аprotинин-съдържащи епруветки. Отделянето на серум за анализ на NT-proBNP е осъществено след центрофугиране на 3000 оборота за 10 минути до 1 час след вземане на кръвните проби. Пробите са обработени веднага след центрофугиране.

Определянето на серумната концентрация на NT-proBNP е извършено върху кодирани проби в лабораторията на 2-ра МБАЛ – гр. София посредством ензимен имунофлуоресцентен метод ELFA. Анализът е проведен на апарат Biomerio Minividas. Съгласно протокола на производителя, чувствителността на метода, определена като минимална откриваема концентрация се равнява на 4 pg/ml. Възпроизводимостта на метода, изразена като вътреопитен коефициент на вариация е оценена на 5% при коефициент на вариация между различните опити под 14%.

- **Инвазивно изследване**

Всички пациенти, участващи в проучването са подложени на инвазивно изследване на коронарното кръвообращение и инвазивно измерване на наляганията в ЛК, след като са подписали информирано съгласие за инвазивни процедури.

Инвазивните процедури са проведени на апарат Shumdzu – Dag 9.

Използвана е местна локална анестезия с Lidocain 0,1% 1-2 мл. При всички пациенти е използван радиален достъп през дясна радиална артерия и спазмолитичен коктейл от нитроглицерин и верапамил. Приложен е хапарин 5000 UI интраартериално за превенция на тромботични усложнения. Коронарографията е осъществена с диагностични катетри Tiger и инжектиране на контрастно вещество Iomegon 30-120 мл. За инвазивното измерване на левокамерните налягания са използвани pigtail-катетър, свързан с манифолд за регистрация на наляганията в лява камера, като са записани камерните криви преди и след лява вентрикулография.

### 3.4. Методи за анализ на данните.

#### Статистически методи

Данните от проучването са анализирани с:

- Вариационен анализ – количествените показатели са представени като средна величина със стандартно отклонение.
- Алтернативен анализ – изчисляване на относителните дялове за качествени променливи
- Непараметричен анализ – изчисляване на критерии за  $\chi^2$  за категориините променливи
- Параметричен анализ – ANOVA за множествени сравнения на средните величини за даден фактор по категориите на друг фактор
- Линейно-регресионен анализ с логаритмична трансформация за зависимите променливи с разпределение, различаващо се от нормалното за оценка на корелационните зависимости между изследваните показатели
- Наличие на статистическа значимост се приема при  $p < 0.05$
- Графичен анализ

Данните от проучването са анализирани с помощта на статистически пакет SPSS 19.0.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Характеристика на изследваната група пациенти

#### 4.1.1. Характеристика на контролната група

Броят на пациентите, включени в контролната група и отговарящи на критериите за включване е 21. Пациентите са на възраст от 42 до 59 години, средно  $50.8 \pm 5.7$  год. Разпределението по пол е както следва: преобладава мъжкият пол – 11 (52.4%) от пациентите са мъже, а жени са 10 (47.6%). В *табл. 1* са представени рисковите фактори за ИБС в контролната група.

**Таблица 1. Рискови фактори за ИБС в контролната група**

Характеристика	Брой (%) пациенти $X \pm SD^1$
<i>Придружаващи заболявания</i>	
АХ	15 (71.4%)
Захарен диабет	6 (28.6%)
<i>Рискови фактори за ИБС</i>	
Настоящи пушачи	12 (57.1%)
Дислипидемия	11 (52.4%)
ИТМ > 25 кг/см <sup>2</sup>	11 (52.4%)
<sup>1</sup> SD – стандартно отклонение	

#### 4.1.2. Характеристика на групата с ХСН

Броят на пациентите с ХСН, включени в проучването и отговарящи на критериите за включване е 59. Пациентите са на възраст от 42 до 86 години, средно  $65.8 \pm 10.33$  г. Пациентите на възраст < 65 години са 27 (45.8%), а  $\geq 65$ -годишна възраст 32 (54.2%). Разпределението по пол е както следва: преобладава мъжкият пол – 36 (61%) от пациентите са мъже, а жени са 23 (39%).

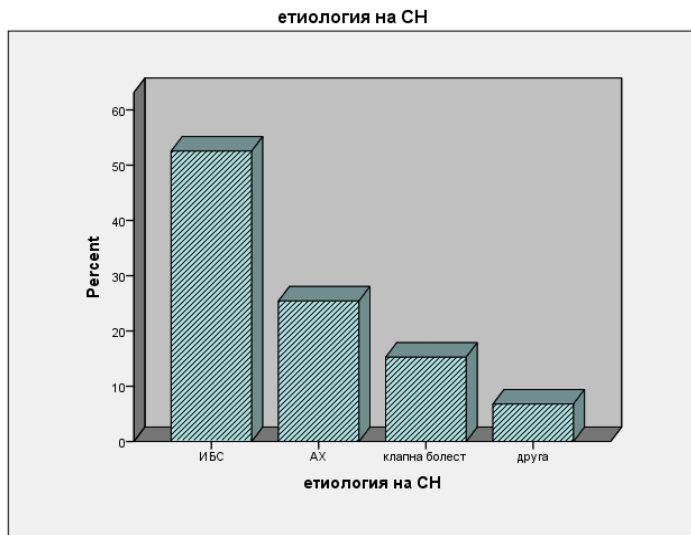
Резултатите от разпределението на изследваните пациенти по демографски, клинични и инструментални характеристики са представени в *табл. 2* и *3*. Етиологичните фактори за ХСН в изследваната група пациенти са представени на *фиг. 1*.

**Таблица 2. Демографски и клинични характеристики при пациенти с ХСН**

Характеристика	Брой (%) пациенти X ±SD <sup>1</sup>
<i>Придружаващи заболявания</i>	
АХ	52 (88.1%)
Захарен диабет	13 (22%)
Анамнеза за ПСБ	7 (11.9%)
Мозъчно-съдова болест	9 (15.3%)
<i>Рискови фактори за ИБС</i>	
Настоящи пушачи	21 (35.6%)
Дислипидемия	21 (35.6%)
ИТМ > 25 кг/см <sup>2</sup>	28 (47.5%)
<i>Клинични белези</i>	
Предсърдно мъждене (хронично)	14 (23.7%)
Клинични данни за белодробен застой	15 (25.4%)
Среден функционален клас	1.7 ±0.76
<sup>1</sup> SD – стандартно отклонение	

**Таблица 3. Инструментални характеристики при пациенти с ХСН**

Характеристика	Брой (%) пациенти X ± SD
<i>Инструментални данни</i>	
Рентгенологични данни за белодробен застой	15 (25.4%)
Патологична ЕКГ	24 (40.6%)
<i>Ехокардиография</i>	
ЛКХ	52 (88.1%)
ФИ > 50%	24 (40.7%)
ФИ < 50%	35 (59.3%)
Диастолна дисфункция	45 (76.2%)



**Фиг. 1. Разпределение по етиология при пациентите с ХСН**

## **4.2. Връзка на NT-proBNP с изследваните показатели**

### **4.2.2. Честотен анализ на изследваните показатели по NT-proBNP стойности**

Кръвните проби за определяне на NT-proBNP са взети непосредствено преди извършването на инвазивното изследване. Средната NT-proBNP стойност в групата пациенти с ХСН е  $562,1 \pm 517,87$  pg/ml общо за двата пола. Средната стойност на NT-proBNP в контролната група е сигнификантно по-ниска –  $192,04 \pm 95,17$  ( $p = 0,001$ ).

Средните стойности на натриуретичния пептид в групата пациенти с ХСН според изследваните характеристики са представени на *табл. 4*. Статистически значима разлика в средните серумни нива на NT-proBNP се установява по отношение на функционалния клас сърдечна недостатъчност, фракцията на изтласкване на лява камера, стойностите на ТДНЛК и броят на засегнатите от атеросклероза коронарни съдове.

**Таблица 4. Средни стойности на NT-proBNP в групата пациенти с ХСН**

<b>Характеристика</b>	<b>Средна стойност на NT-proBNP <math>\pm</math>SD</b>	<b>Sign.</b>
Възраст $\geq$ 65 год.	587,9 $\pm$ 646,95	0.025
Възраст < 65 год.	540,2 $\pm$ 386,87	
Жени	592,13 $\pm$ 293,00	0.594
Мъже	542,91 $\pm$ 206,12	
<i>Клинични белези</i>		
Предсърдно мъждене (хронично)	636,14 $\pm$ 605,71	0.035
Синусов ритъм	505,73 $\pm$ 517,16	
Данни за белодробен застои	671,46 $\pm$ 215,23	0.044
Без застои	593,00 $\pm$ 208,46	
<i>Функционален клас</i>		
I	281,66 $\pm$ 207,07	<b>0.001</b>
II	589,50 $\pm$ 384,47	
III	1227,50 $\pm$ 606,07	
IV	1386,66 $\pm$ 49,00	
<i>Инструментални данни</i>		
ФИ < 50%	1034,33 $\pm$ 520,68	<b>0.001</b>
ФИ > 50%	324,00 $\pm$ 300,02	
ТДНЛК < 15 mm Hg	220,47 $\pm$ 104,17	<b>0.001</b>
ТДНЛК > 15 mm Hg	724,37 $\pm$ 184,34	
<i>ИБС</i>		
Едноклонова коронарна болест	681,18 $\pm$ 354,08	<b>0.001</b>
Двуклонова коронарна болест	592,85 $\pm$ 559,72	
Триклонова коронарна болест	965,44 $\pm$ 521,91	

### **Влияние на сърдечно-съдовите рискови фактори върху серумните нива на NT-proBNP**

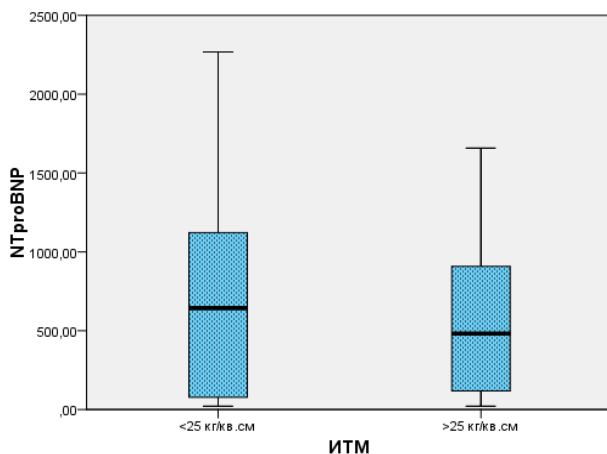
По отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори и разглеждането на самостоятелното им влияние върху стойностите на NT-proBNP чрез независим Т-тест се установи, че няма ста-

статистически значима разлика между групите със и без АХ, между диабетици и недиабетици, пушачи и непушачи (табл. 5).

**Таблица 5. Влияние на сърдечно-съдовите рискови фактори върху NT-proBNP**

Наличие на рисков фактор	NT-proBNP $\pm$ SD	Sign.
АХ	589.07 $\pm$ 70.70	.539
Захарен диабет	810.15 $\pm$ 521.04	,142
Тютюнопушене	434.71 $\pm$ 422.75	,071
Дислипидемия	596.04 $\pm$ 558.63	,863
ИТМ > 25 кг/кв.м	551.82 $\pm$ 475.26	<b>,004</b>
Фамилна обремененост	599.43 $\pm$ 541.89	,880

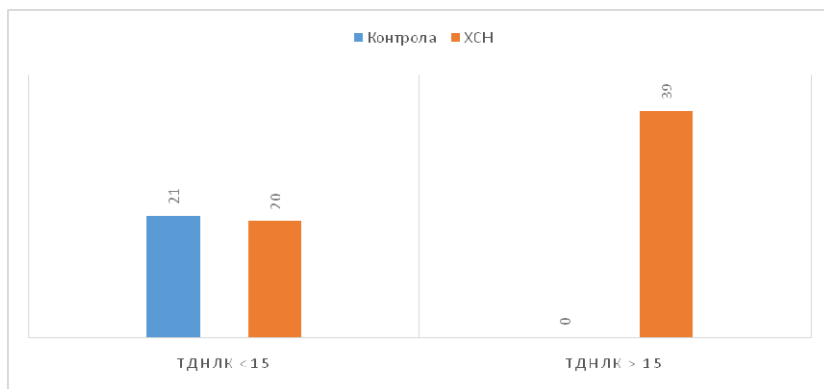
Статистически значима разлика в стойностите на NT-proBNP има единствено между групите пациенти с нормално и наднормено тегло. При пациентите с обезитет се наблюдават сигнификантно по-ниски стойности на NT-proBNP спрямо групата пациенти с нормално тегло, независимо от останалите рискови фактори ( $p=0,004$ ); (фиг. 2).



**Фиг. 2. NT-proBNP при пациенти с нормално и наднормено тегло**

### 4.3. Корелационни зависимости между NT-proBNP и ТДНЛК

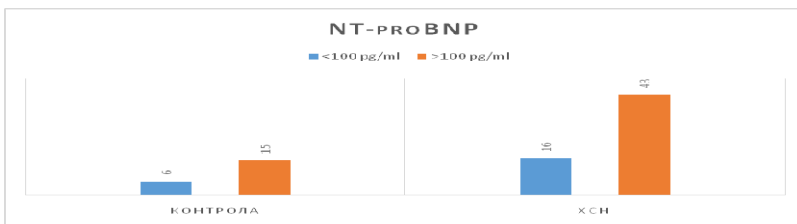
В проведеното изследване са включени 59 пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, като при 20 пациенти (33,9%) инвазивно измереното теледиастолично налягане в ЛК е нормално < 15 mm Hg, а при 39 пациенти (66,1%) са измерени стойности на ТДНЛК над 15 mm Hg. В контролната група всички пациенти са със стойности на ТДНЛК < 15 mm Hg – средно ТДНЛК  $10,42 \pm 1.88$  mm Hg (фиг. 3).



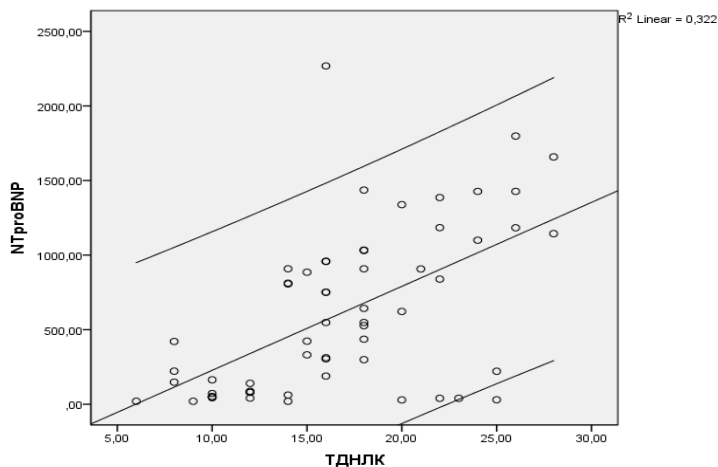
**Фиг. 3. Разпределение на пациентите по брой според ТДНЛК в контролната група и в групата пациенти с XCH**

По отношение стойностите на NT-proBNP в настоящото проучване за горно-гранична стойност е приета 100 pg/ml. NT-proBNP е изследвано при всички пациенти непосредствено преди сърдечната катетеризация и инвазивното измерване на ТДНЛК (фиг. 4).

След статистическа обработка на данните се установи позитивна корелационна зависимост между серумните нива на NT-proBNP и стойностите на ТДНЛК ( $p = 0.001$ , Pearson correlation 0,567) (фиг. 5) в изследваната група пациенти с XCH. Корелацията между стойностите на NT-proBNP и ТДНЛК в контролната група пациенти липсва ( $p = 0,550$ ).



**Фиг. 4. Съотношение на пациентите с нормални и завишени стойности на NT-proBNP в групата пациенти с XCH и в контролната група**



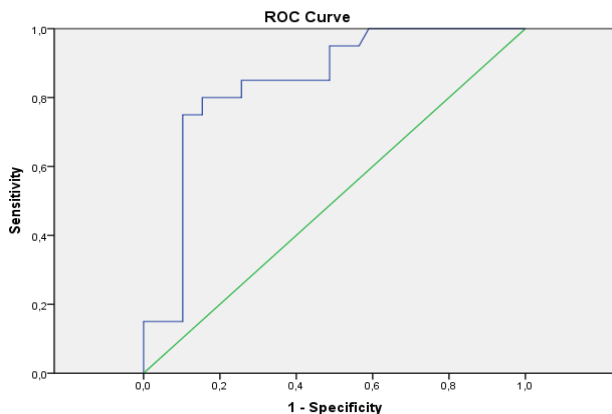
**Фиг. 5. Корелационна зависимост между плазмените нива на NT-proBNP и ТДН в лява камера при пациенти с XCH**

На *табл. 6* са представени данните от линейния регресионен анализ на корелацията при зависима променлива NT-proBNP и независима – ТДНЛК.

**Таблица 6. Линеен регресионен анализ\***

Sign.	R <sup>2</sup>	F	β	B
0.001	,322	27,056	,567	56,30

\*IV – ТДНЛК, DV – NT-proBNP; R<sup>2</sup> – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междупроменлив ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност



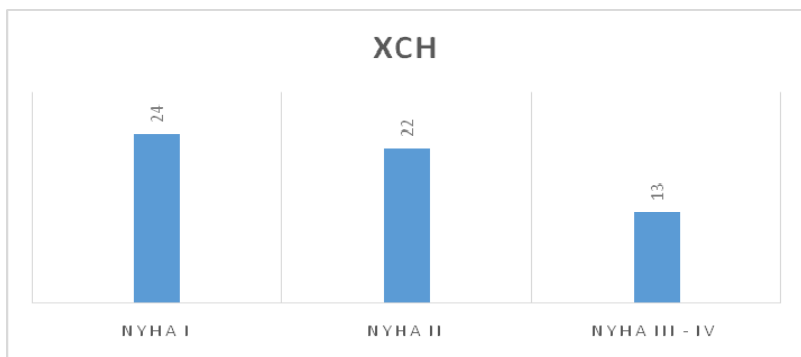
Diagonal segments are produced by ties.

AUC – 0, 840 (0,735-0,946); p = 0,001

**Фиг. 6. ROC крива на предиктивна стойност на NT-proBNP за изключване на повишено ТДНЛК**

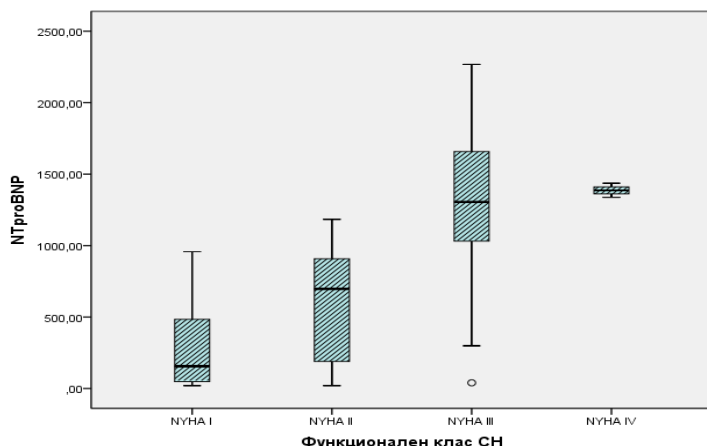
#### **4.4. Корелация между NT-proBNP и функционалния клас СН**

В настоящото проучване са включени пациенти със симптоматична СН от I до IV функционален клас по NYHA. По-голям брой пациенти са в I и II ф.к. (фиг. 7).



**Фиг. 7. Разпределение на пациентите от групата с XCH по функционален клас**

При статистическата обработка на данните е установена позитивна корелационна зависимост между серумните нива на NT-proBNP и функционалния клас сърдечна недостатъчност (фиг. 8).



**Фиг. 8. Корелационна зависимост между NT-proBNP и функционалния клас сърдечна недостатъчност**

ANOVA анализът (табл. 7) и POST HOC тестовете при зависима променлива NT-proBNP и фактор функционален клас показва статистически значима разлика в стойностите на NT-proBNP между функционалните класове, като най-съществени са различията между I-II и III-IV функционален клас (табл. 8).

**Таблица 7. ANOVA при зависима променлива NT-proBNP и фактор функционален клас**

ANOVA	F	Sign.
	16,500	0.001

F – междуфакторен ефект

**Таблица 8. Разлики между функционалните класове по отношение стойностите на NT-proBNP (POST HOC TEST)**

		Sign.
NYHA I	NYHA II	,620
	NYHA III	,001
	NYHA IV	,001
NYHA II	NYHA I	,620
	NYHA III	,001
	NYHA IV	,013
NYHA III	NYHA I	,001
	NYHA II	,001
	NYHA IV	,934
NYHA IV	NYHA I	,001
	NYHA II	,013
	NYHA III	,934

**Таблица 9. Линейно регресионен анализ при зависима променлива NT-proBNP и независима – функционален клас по NYHA\***

R	R <sup>2</sup>	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
671	451	46.746	.001	671	417.2	295	539.3

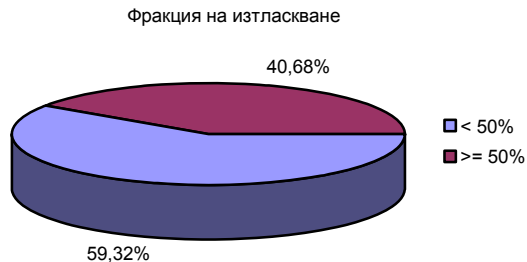
\*R<sup>2</sup> – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

#### **4.5. Корелация между NT-proBNP и фракция на изтласкване на ЛК**

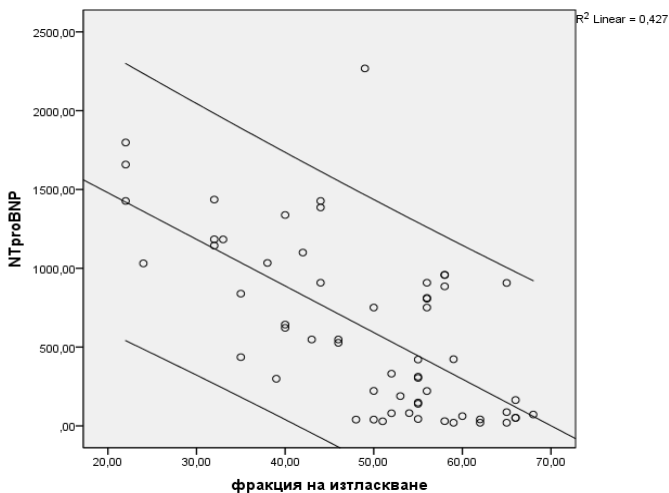
От включените в проучването пациенти в групата с ХСН 24(40,7%) са със систолна ЛК дисфункция, определена като ФИ < 50%. При 35 пациенти (59,3%) ФИ на лява камера е > 50% (фиг. 9). В контролната група са включени само пациенти с ехокардиографски определена ФИ > 50%.

При статистическата обработка на данните за изследваната група пациенти с ХСН се установи негативна корелационна зависимост между ФИ на ЛК и серумните нива на NT-proBNP

( $p = 0.001$ ) (фиг. 10). Корелация между серумните нива на NT-proBNP и ФИ в контролната група пациенти не се наблюдава ( $p = 0,355$ ).

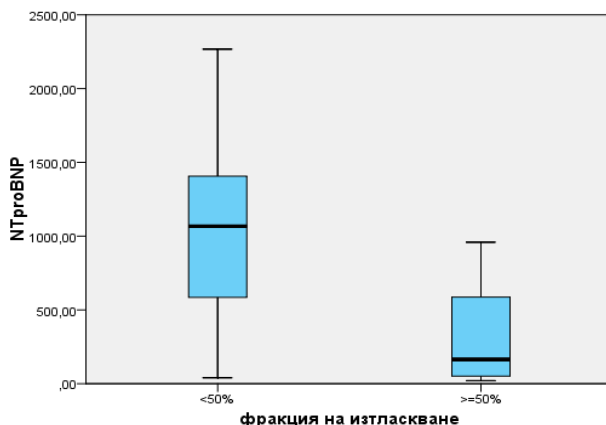


**Фиг. 9.** Разпределение на пациентите с ХСН по ФИ



**Фиг. 10.** Корелация между ФИ и NT-proBNP в групата пациенти с ХСН

При разделяне на пациентите в две подгрупи – с редуцирана фракция на изтласкване (ФИ < 50%) и запазена ФИ (> 50%) правят впечатление сигнификантно по-високите нива на NT-proBNP в първата група, в сравнение с втората (фиг. 11).



**Фиг. 11. Разпределение на NT-proBNP при пациенти със запазена и редуцирана ФИ в групата с ХСН**

При T-test с независима променлива ФИ и зависима NT-proBNP е установена сигнификантна разлика между стойностите на NT-proBNP в двете групи пациенти ( $p = 0,001$ ). Данните от линейно регресионния анализ потвърдиха наличието на негативна корелация между серумните нива на NT-pro BNP и ФИ (табл. 10).

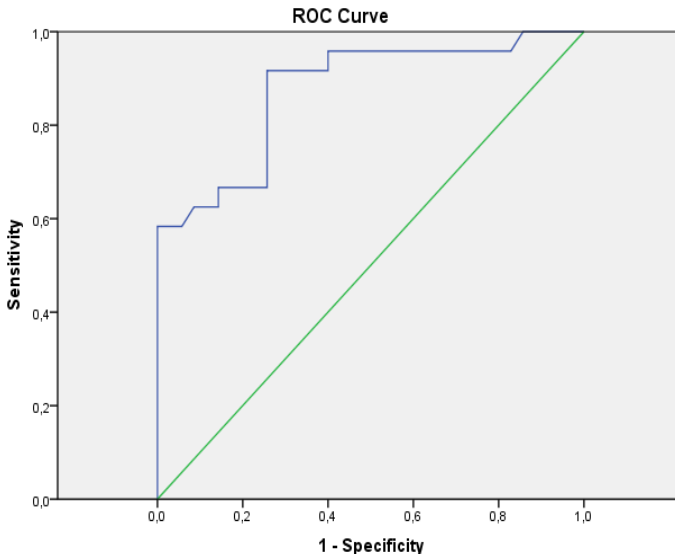
**Таблица 10. Линейно регресионен анализ при зависима променлива NT-proBNP и независима – фракция на изтласкване\***

R	R <sup>2</sup>	F	Sign.	$\beta$	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,653	,427	42,409	.000	-,653	-29,56	-38,65	-20,47

\*R<sup>2</sup> – вадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект;  $\beta$  – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

Площта под кривата е 0,875 т.е. серумните нива на NT-proBNP са достоверен предиктор за изключване на систолна левокамерна дисфункция. При по-нататъшен статистически

анализ на ROC кривата се установява, че стойностите на NT-proBNP < 300 pg/ml имат 95% сензитивност и 70% специфичност за изключване на систолна левокамерна дисфункция.



Diagonal segments are produced by ties.

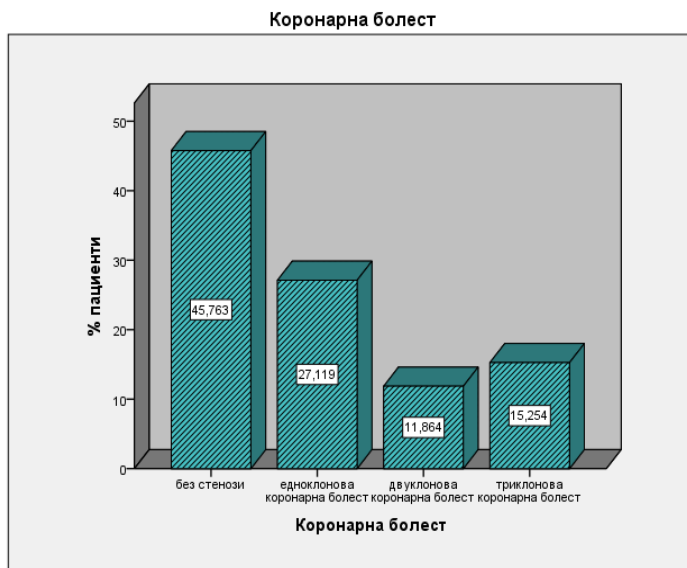
AUC = 0, 875 (0,782 – 0,968) ; p = 0, 001

**Фиг. 12. ROC крива: NT-proBNP като маркер за редуцирана помпена функция на ЛК (ФИ < 50%)**

#### **4.6. Корелация между NT-proBNP и броя на засегнатите коронарни съдове**

В настоящото проучване са включени пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност с показания за извършване на селективна коронарна ангиография. Според резултатите от инвазивното изследване пациентите са разделени в 4 групи: пациенти без ангиографски данни за коронарна атеросклероза, пациенти с едноклонова коронарна болест, с двуклонова коронарна болест и триклоново засягане (фиг. 13). В контролната

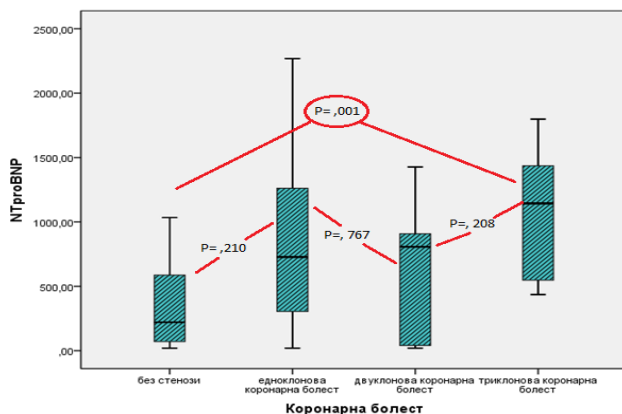
група са включени пациенти без сърдечна недостатъчност, с показания за извършване на СКАГ и нормални коронарограми.



**Фиг. 13. Разпределение на пациентите по коронарно-съдово засягане в групата пациенти с ХСН**

Установена е позитивна корелационна зависимост между серумните нива на NT-proBNP и степента на коронарно-съдово засягане в групата пациенти с ХСН (*фиг. 14*). В подгрупата пациенти с исхемична генеза на сърдечната недостатъчност – 32 (54,2%) не се установи корелация между стойностите на NT-proBNP и броя засегнати коронарни артерии ( $p = 0,361$ ).

ANOVA анализът (*табл. 11*) и POST HOC тестовете при зависима променлива NT-proBNP и фактор коронарна болест показаха статистически значима разлика в стойностите на NT-proBNP между групите ИБС, като най-съществени са различията между групата пациенти без стенози по коронарните артерии и пациентите с триклонова коронарна болест (*фиг. 14, табл. 12*).



Фиг. 14. Корелация между NT-proBNP и коронарното засягане. Разлики в NT-proBNP между групите пациенти с ХСН с/без коронарна болест

Таблица 11. ANOVA при зависима променлива NT-proBNP и фактор ИБС

ANOVA	F	Sign.
	6,256	0.001

\*F – междуфакторен ефект

Таблица 12. Разлики между коронарното съдово засягане по отношение стойностите на NT-proBNP (POST HOC TEST)

		Sign.
Без стенози	Едноклонова	,021
	Двуклонова	,639
	Триклонова	,001
Едноклонова коронарна болест	Без стенози	,021
	Двуклонова	,767
	Триклонова	,543
Двуклонова коронарна болест	Без стенози	,639
	Едноклонова	,767
	Триклонова	,208
Триклонова коронарна болест	Без стенози	,001
	Едноклонова	,543
	Двуклонова	,208

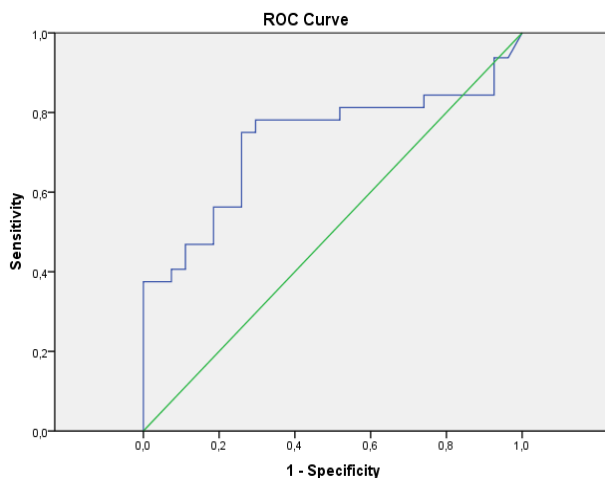
Площта под кривата е 0,728, т.е. серумните нива на NT-proBNP са добър предиктор за изключване на коронарно-съдово засягане. При по-нататъшен статистически анализ на ROC кри-

вата се установява, че стойностите на NT-proBNP < 100 pg/ml имат 80% сензитивност и 65% специфичност за изключване на исхемична сърдечна болест.

**Таблица 13. Линейно регресионен анализ при зависима промелива NT-proBNP и независима – коронарна болест\***

R	R <sup>2</sup>	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,440	,194	13,687	.000	,440	219	100	337

\*R<sup>2</sup> – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност



AUC – 0,728; p = 0, 003

**Фиг. 15. ROC крива. Анализ на сензитивността и специфичността на NT-proBNP като маркер за изключване на коронарно съдово засягане**

## 4.7. Връзка на ТДНЛК с изследваните показатели

### 4.7.1. Честотен анализ по стойностите на ТДНЛК

Установена е статистически значима разлика между стойностите на ТДНЛК в контролната група и групата пациенти с ХСН ( $p = 0,001$ ) (табл. 14).

Таблица 14. Средни стойности на ТДНЛК в двете групи пациенти

Група	ТДНЛК	T-Test Sign.
Сърдечна недостатъчност	16,84 ± 5,51 mm Hg	0.001
Контролна група	10,42 ± 1,88 mm Hg	

За горно-гранична стойност на нормалното теледиастолично налягане е приета 15 mm Hg. Над 1/3 от пациентите с ХСН – 20 (33,9%) са със стойности на ТДНЛК < 15 mm Hg. Повишено левокамерно ТДН се наблюдава при 39 (66,1%) от изследваните пациенти.

По отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори и разглеждането на самостоятелното им влияние върху стойностите на ТДНЛК чрез независим Т-тест се установи, че няма статистически значима разлика между групите със и без АХ, с и без диабет, пушачи и непушачи (табл. 17).

Таблица 15. Еднофакторен линейно-регресионен анализ\*

Характеристика	R <sup>2</sup>	F	β	P
Възраст ≥ 65 год.	,003	,184	-,057	NS
Жени	,086	,424	,086	NS
<i>Клинични белези</i>				
ПМ	,324		,178	<b>NS</b>
Белодробен застой	,105		,249	<b>NS</b>
Функционален клас	,056		,085	<b>NS</b>
<i>Инструментални данни</i>				
ФИ < 50%	,365	32,744	-,604	<b>0.001</b>
NT -proBNP > 100 pg/ml	,339	7,391	,339	<b>0.004</b>
ИБС	,460	15,297	,460	<b>0.001</b>

\*R<sup>2</sup> – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

**Таблица 16. Средните стойности на ТДНЛК при изследваните характеристики в групата пациенти с ХСН**

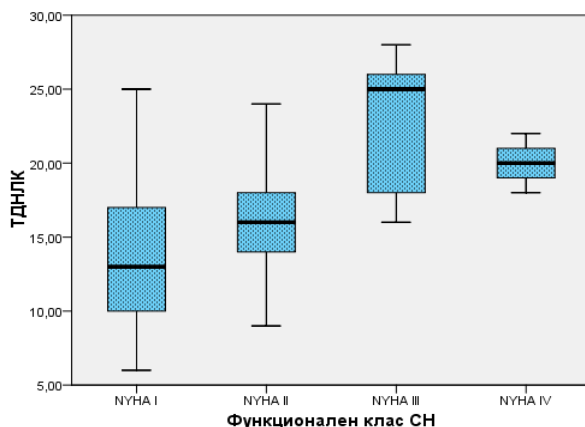
Характеристика	Средна стойност на ТДНЛК $\pm$ SD	P
Възраст $\geq$ 65 год.	16,56 $\pm$ 4,66	0,150
Възраст < 65 год.	17,18 $\pm$ 6,44	
Жени	16,47 $\pm$ 5,30	0,320
Мъже	17,43 $\pm$ 5,89	
<i>Клинични белези</i>		
Предсърдно мъждене	19,50 $\pm$ 6,30	0,094
Синусов ритъм	16,02 $\pm$ 5,03	
Данни за белодробен застои	19,46 $\pm$ 6,68	0,320
Без застои	15,95 $\pm$ 4,81	
<i>Функционален клас</i>		
I	16,24 $\pm$ 5,81	
II	16,54 $\pm$ 4,32	
III	18,66 $\pm$ 6,78	0,440
IV	18,84 $\pm$ 5,51	
<i>Инструментални данни</i>		
ФИ < 50%	20,83 $\pm$ 3,99	<b>0,001</b>
ФИ > 50%	14,11 $\pm$ 4,70	
NT-proBNP < 100pg/ml	13,81 $\pm$ 5,60	<b>0,009</b>
NT-proBNP > 100 pg/ml	17,97 $\pm$ 5,09	
<i>ИБС</i>		
Без стенози	14,41 $\pm$ 4,37	
Едноклонова болест	18,18 $\pm$ 5,06	<b>0,001</b>
Двуклонова болест	18,00 $\pm$ 6,02	
Триклонова болест	21,77 $\pm$ 5,04	

**Таблица 17. Влияние на сърдечно-съдовите рискови фактори върху ТДНЛК**

Наличие на рисков фактор	ТДНЛК $\pm$ SD	Sign.
АН	16,86 $\pm$ 5,670	,922
Захарен диабет	17,07 $\pm$ 6,02	,877
Тютюнопушене	16,85 $\pm$ 5,83	,922
Дислипидемия	18,14 $\pm$ 5,35	,179
ИТМ > 25 кг/кв.м	19,67 $\pm$ 4,67	<b>,001</b>
ИТМ < 25 кг/кв.м	13,71 $\pm$ 4,64	
Фамилна обремененост	18,13 $\pm$ 5,97	,155

## 4.8. Корелационни зависимости между ТДНЛК и функционалния клас по NYHA

В настоящото проучване са включени пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, отговаряща на I до IV функционален клас по NYHA. При статистическата обработка на данните е установена позитивна корелационна зависимост между ТДНЛК и ФК (фиг. 16).



Фиг. 16. Корелационна зависимост между ТДНЛК и функционалния клас СН

ANOVA анализът (табл. 18) и POST HOC тестовете при зависима променлива ТДНЛК и фактор функционален клас показва статистически значима разлика в стойностите на ТДНЛК между функционалните класове, като най-съществени са различията между I-III и II-III функционален клас (табл. 19).

Таблица 18. ANOVA при зависима променлива ТДНЛК и фактор функционален клас

ANOVA	F	Sign.
	10,387	0.000

\*F – междуфакторен ефект

**Таблица 19. Разлики между функционалните класове по отношение стойностите на ТДНЛК (POST HOC TEST)**

		Sign.
NYHA I	NYHA II	,250
	NYHA III	,001
	NYHA IV	,150
NYHA II	NYHA I	,250
	NYHA III	,001
	NYHA IV	,604
NYHA III	NYHA I	,001
	NYHA II	,001
	NYHA IV	,686
NYHA IV	NYHA I	,150
	NYHA II	,604
	NYHA III	,686

**Таблица 20. Линейно регресионен анализ при зависима променлива ТДНЛК и независима – функционален клас по NYHA**

R	R <sup>2</sup>	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,536	,287	22,981	.000	,536	3,35	1,95	4,75

\*R<sup>2</sup> – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

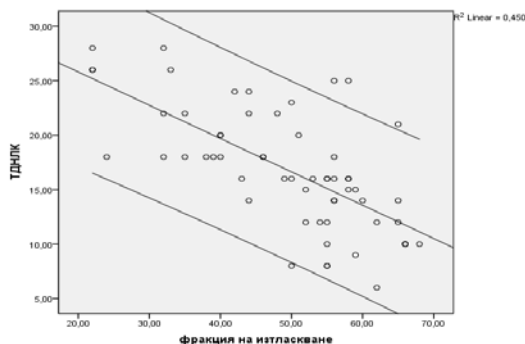
#### 4.9. Корелационни зависимости между ТДНЛК и фракция на изтласкване на ЛК

От включените в проучването пациенти с ХСН 24 (40,7%) са със систолна ЛК дисфункция, определена като ФИ < 50%. При 35 пациенти (59,3%) ФИ на лява камера е > 50% (фиг. 17). В контролната група са включени само пациенти с ФИ > 50%.



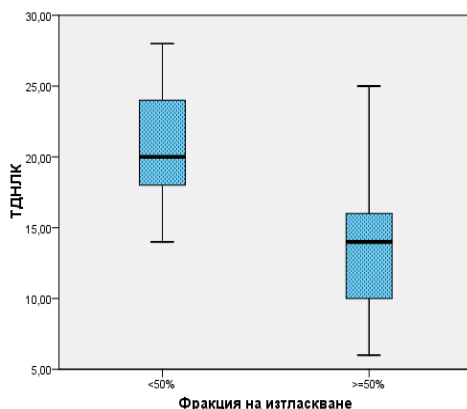
**Фиг. 17. Разпределение на пациентите по ФИ в групата с ХСН**

При статистическата обработка на данните за пациенти с ХСН се установи негативна корелационна зависимост между левокамерната фракция на изтласкване и стойностите на ТДНЛК ( $p = 0.001$ ) (фиг. 18). В контролната група не се установи корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и фракцията на изтласкване ( $p = 0,783$ ).



Фиг. 18. Корелационна зависимост между ФИ и ТДНЛК при пациенти с ХСН

При разделяне на пациентите в две групи – със систолна ЛК дисфункция (ФИ < 50%) и пациенти със запазена ФИ (ФИ > 50%) правят впечатление значително по-високите нива на ТДНЛК в първата група, в сравнение с втората (фиг. 19).



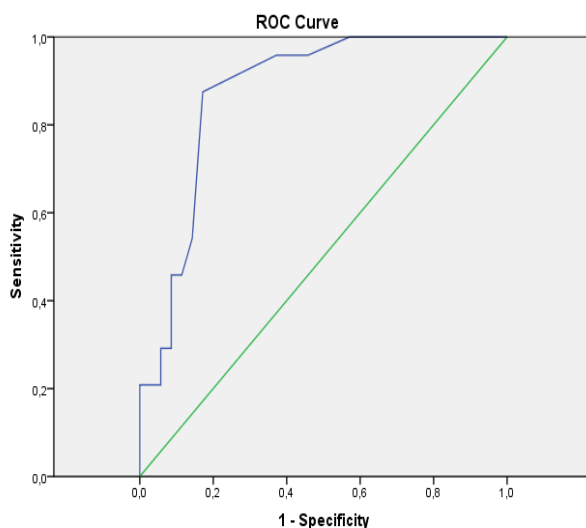
Фиг. 19. ТДНЛК при пациенти със запазена и редуцирана ФИ

При T-test с независима променлива ФИ и зависима ТДНЛК е установена сигнификантна разлика между стойностите на ТДНЛК в двете групи пациенти – със запазена и редуцирана ФИ ( $p = 0,001$ ).

**Таблица 21. Линейно регресионен анализ при зависима променлива ТДНЛК и независима – фракция на изтласкване\***

R	R <sup>2</sup>	F	Sign.	$\beta$	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,671	,450	46,568	.000	-,671	-,306	-,37	-,22

\*R<sup>2</sup> – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект;  $\beta$  – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност



Diagonal segments are produced by ties.

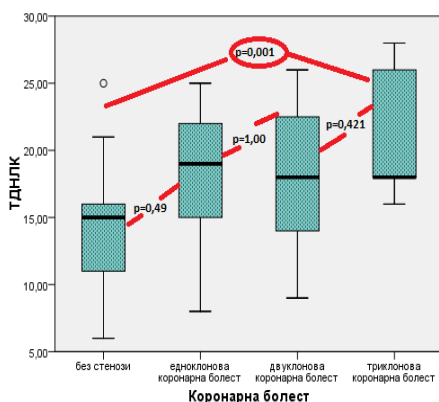
AUC = 0,874 (0,782-0,968);  $p = 0,001$

**Фиг. 20. ROC крива: ТДНЛК като предиктор на редуцирана помпена функция на ЛК (ФИ < 50%)**

Площта под кривата е 0,874 т.е. нормалните стойности на ТДНЛК ( $< 15 \text{ mm Hg}$ ) са достоверен предиктор за изключване на систолна левокамерна дисфункция. При по-нататъшен статистически анализ на ROC кривата се установява, че стойности на ТДНЛК  $< 15 \text{ mm Hg}$  имат 90% сензитивност и 80% специфичност за изключване на систолна ЛК дисфункция.

#### 4.10. Корелационни зависимости между ТДНЛК и броя на засегнатите от ИБС коронарни съдове

В настоящото проучване са включени пациенти с ХСН и клиника на стабилна стенокардия. При всички пациенти е проведена СКАГ. Според резултатите от инвазивното изследване пациентите са разделени в 4 групи: пациенти без ангиографски данни за коронарна атеросклероза, пациенти с едноклонова коронарна болест, с двуклонова коронарна болест и триклоново засягане. При статистическата обработка на данните е установена позитивна корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане в групата пациенти с ХСН (фиг. 21). В подгрупата пациенти с исхемична генеза на сърдечната недостатъчност – 32 пациенти (54.2%) – не е установена корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и броя засегнати коронарни артерии ( $p = 0,135$ ).



Фиг. 21. Корелация между ТДНЛК и броя на засегнатите коронарни съдове. Разлика между групите пациенти

ANOVA анализът (табл. 22) и POST HOC тестовете показва статистически значима разлика в стойностите на ТДНЛК между групите ИБС, като най-съществени са различията между групата пациенти без стенози по коронарните артерии и пациентите с триклонова коронарна болест (табл. 23).

**Таблица 22. ANOVA при зависима променлива ТДНЛК и фактор ИБС\***

ANOVA	F	Sign.
	6,459	0.001

\*F – междуфакторен ефект

**Таблица 23. Разлики между коронарното съдово засягане по отношението стойностите на ТДНЛК (POST HOC TEST)**

		Sign.
Без стенози	Едноклонова	,049
	Двуклонова	,247
	Триклонова	<b>,001</b>
Едноклонова коронарна болест	Без стенози	,049
	Двуклонова	1,000
	Триклонова	,298
Двуклонова коронарна болест	Без стенози	,247
	Едноклонова	1,000
	Триклонова	,421
Триклонова коронарна болест	Без стенози	<b>,001</b>
	Едноклонова	,298
	Двуклонова	,421

**Таблица 24. Линейно регресионен анализ при зависима променлива ТДНЛК и независима – коронарна болест\***

R	R <sup>2</sup>	F	Sign.	β	B	Lower CI 95%	Upper CI 95%
,486	,237	17,657	.000	,486	2,44	1,28	3,06

\*R<sup>2</sup> – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

След интерпретация на представените резултати може да се направи извода, че при засягане на втори или трети коронарен съд ТДНЛК се увеличава средно с 2,44 mm Hg (от 1,28 до 3.06 mm Hg). Пациентите с триклонова коронарна болест имат най-високи стойности на ТДНЛК.

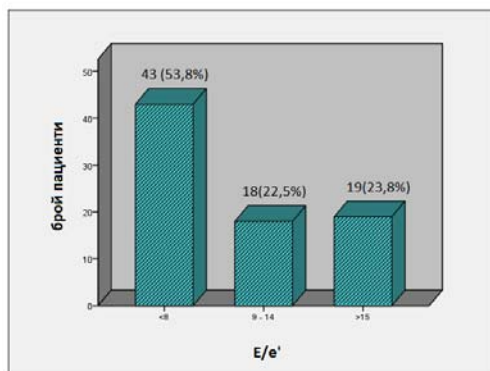
#### 4.11. Корелационни зависимости на NT-proBNP и ТДНЛК с отношението E/e'

##### 4.11.1. Разпределение на изследваните пациенти според отношението E/e'

При всички пациенти, включени в изследването (n = 80) е направена ехокардиография по стандартен протокол с измерване отношението E/e' като неинвазивен белег за повишено теледиастолично налягане в лява камера. E-вълната е измерена чрез пулсов доплер на трансмитралния кръвоток с пробен обем на върховете на митралните клапни платна в диастола, а e' е получена от тъканен доплер на септалния и латерален пръстен на митралната клапа. В настоящото изследване e' е усреднена стойност между e' на латерален и септален анулус на МК т.е.

$$e' = e'_{\text{септален}} + e'_{\text{латерален}} / 2.$$

Според получените стойности пациентите са разделени в 3 групи – E/e' < 8; E/e' 9-14 и E/e' > 15. (фиг. 22).

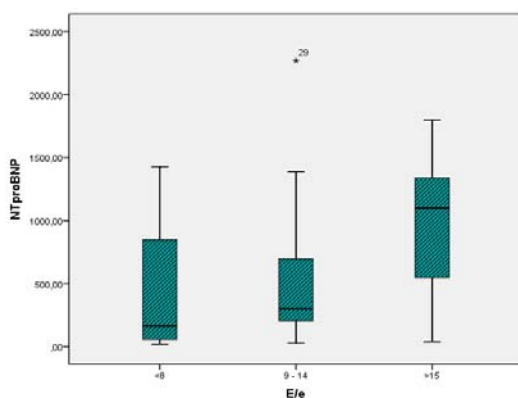


Фиг. 22. Разпределение на пациентите (n = 80) според отношението E/e'

#### 4.11.2. Корелационни зависимости между NT-proBNP и E/e'

При всички пациенти са изследвани серумните нива на NT-proBNP след ЕхоКГ и преди инвазивното изследване. Установена е позитивна корелационна зависимост между нивата на биомаркера и стойностите на екокардиографски измереното отношение E/e' ( $p = 0,001$ ).

Впечатление правят сигнификантно по-ниските нива на NT-proBNP в при пациенти с E/e' < 8, в сравнение със по-високите стойности на биомаркера в групата пациенти с E/e' в т.нар. "сива зона" – от 9 до 14 и пациентите с E/e' > 15 (фиг. 23).



Фиг. 23. Разпределение на NT-proBNP при пациенти с различни стойности на E/e'

ANOVA анализът (табл. 25) и POST HOC тестовете при зависима променлива NT-proBNP и фактор E/e' показаха статистически значима разлика в стойностите на NT-proBNP между групите E/e', като най-съществени са различията между групата пациенти с E/e' < 8 и > 15 (табл. 26).

Таблица 25. ANOVA при зависима променлива NT-proBNP и фактор функционален клас

ANOVA	F	Sign.
	8,249	0.001

\*F – междуфакторен ефект

**Таблица 26. Разлики между групите пациенти с различни стойности на E/e' по отношение стойностите на NT-proBNP (POST HOC TEST)**

		Sign.
< 8	9-14	,430
	> 15	,001
9 – 14	< 8	,430
	> 15	,631
> 15	< 8	,001
	9 – 14	,631

**Таблица 27. Линейно регресионен анализ при зависима промелива NT-proBNP и независима – E/e'\***

R	R <sup>2</sup>	F	Sign.	β	B	t	St. error
,467	,218	15,930	.001	467	353,3	3.88	90.88

\*R<sup>2</sup> – квадрат на множествения коефициент на корелация; F – междуфакторен ефект; β – стандартизиран коефициент на регресия, p – ниво на сигнификантност

При увеличаване на отношението E/e' и преминаване в по-висока категория NT-proBNP се увеличава средно с 467 pg/ml (от 295 до 539 pg/ml). Пациентите с отношение E/e' > 15 имат най-високи NT-proBNP нива като средните стойности в тази група пациенти са 869.65 pg/ml ± 181 pg/ml.

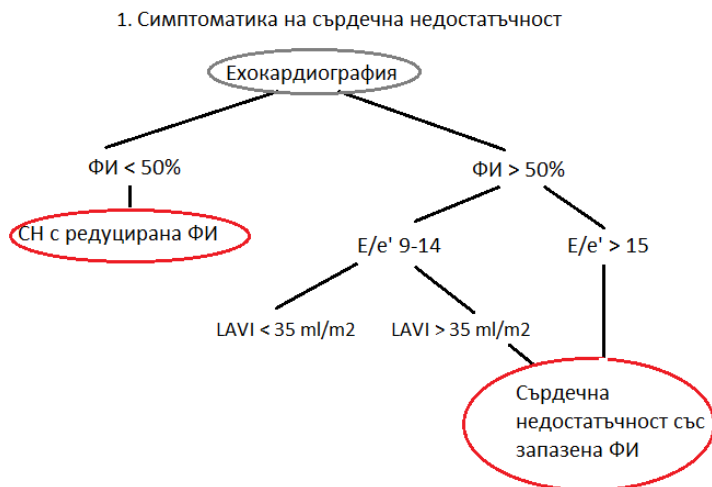
#### **4.11.3. Корелационни зависимости между инвазивно измереното ТДНЛК и E/e'**

При всички пациенти (n = 80) е измерено ТДНЛК в хода на лява сърдечна катетеризация. Стойностите варират от 6 до 28 mm Hg (средна стойност – 15,16 ± 5,59 mm Hg). Установена е позитивна корелационна зависимост между инвазивно измереното ТДНЛК и ехокардиографски определеното отношение E/e' (p = 0,001) (фиг. 24).

С увеличаване стойностите на ТДНЛК се наблюдава и увеличаване на отношението E/e'. Най-ниски са стойностите на ТДНЛК в групата пациенти с E/e' < 8 – 12,55±4,26 mm Hg, а най-високо е ТДНЛК в групата пациенти с E/e' > 15 – 20.94 ± 4.44 mm Hg. При пациенти с E/e' от 9 до 14 стойностите на ТДНЛК са средно 15,27 ± 5,00 mm Hg.



диографско изследване по стандартизиран протокол с измерване фракция на изтласкване, според която пациентите са разпределени в група със запазена или редуцирана ФИ (*фиг. 25*).

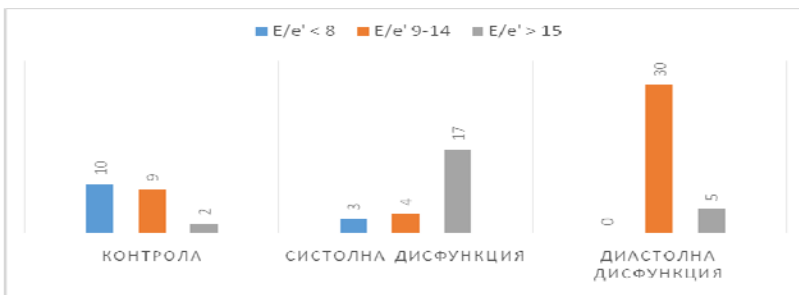


**Фиг. 25.** Разпределение на пациентите в групата с ХСН

Пациентите в групата със СНзФИ отговарят на следните критерии:

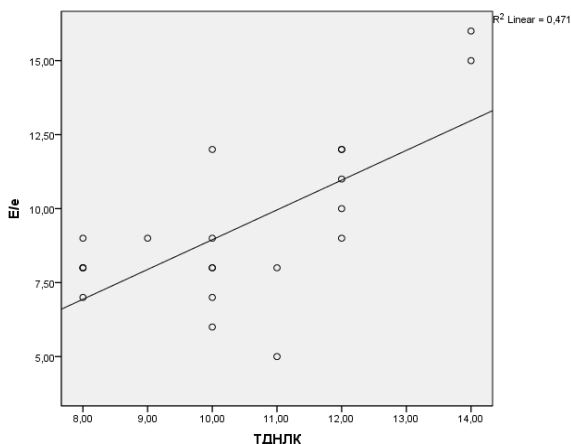
1. Симптоматика на сърдечна недостатъчност
2. Ехографски измерена ФИ > 50%
3. Доплер данни за диастолна дисфункция от спектрограмата на митралния кръвоток
4. Отношение  $E/e' > 15$  ( $e'$  е усреднена стойност между стойностите на  $e'$  на латералния и медиалния анулус)
5. Отношение  $E/e'$  от 9 до 15 (т.нар „сива зона“) и  $LAVI > 35 \text{ ml/m}^2$  (CCS).

Пациентите в контролната група са със запазена ФИ, без симптоматика на СН, със или без данни за диастолна дисфункция. Разпределението на пациентите според отношението  $E/e'$  е представено на *фиг. 26*.



Фиг. 26. Разпределението на пациентите по брой според отношението E/e'

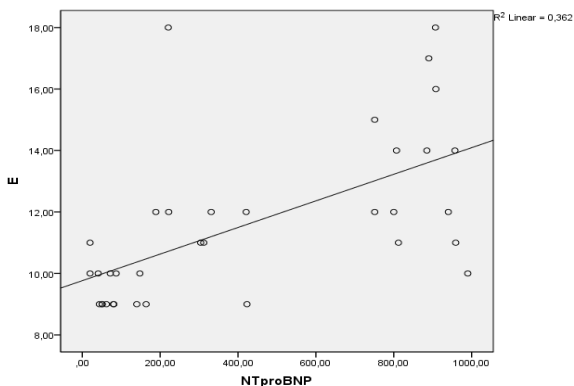
В контролната група пациенти не е установена корелационна зависимост между стойностите на NT-proBNP и отношението E/e' ( $p = 0,181$ ). Позитивна корелационна зависимост е установена между стойностите на ТДНЛК и E/e' ( $p = 0,001$ ) (фиг. 27).



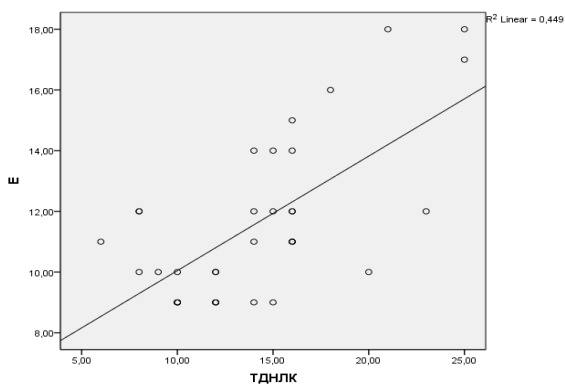
Фиг. 27. Корелационна зависимост между ТДНЛК и E/e' в контролната група пациенти

По включващи критерии в контролната група са включени само пациенти с инвазивно измерено ТДНЛК < 15 mm Hg.

В групата пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е установена позитивна корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и отношението E/e' ( $p = 0,003$ ), както и между E/e' и серумните нива на NT-proBNP (фиг. 28).



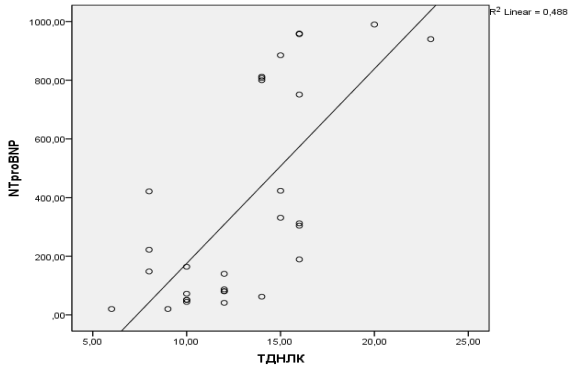
**Фиг. 28. Корелация между NT-проBNP и E/e' в подгрупата пациенти със СН и запазена фракция на изтласкване**



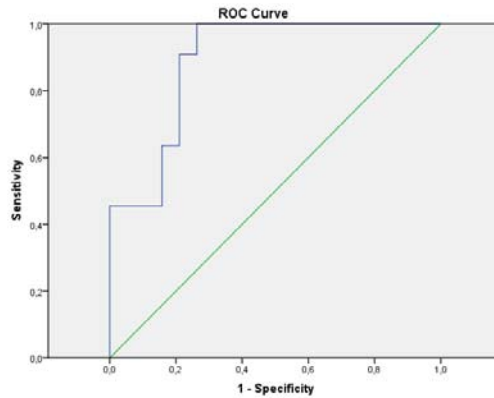
**Фиг. 29. Корелация между ТДНЛК и E/e' в погрупата пациенти със СНзФИ**

В тази група пациенти – със СНзФИ интересна е субгрупата пациенти с отношение E/e' в т.нар. „сива зона“ – от 9 до 14, тъй като при тези пациенти не е установена корелация на отношението E/e' (включително и при изследваната от нас група пациенти, n=30) с инвазивно измереното ТДНЛК ( $p = 0,241$ ). Установена е позитивна корелация между серумните нива на NT-проBNP и отношението

$E/e'$  ( $p = 0,001$ ), както и между стойностите на NT-proBNP и ТДНЛК ( $p = 0,001$ ) (фиг. 30).



**Фиг. 30. Корелационна зависимост между NT-proBNP и ТДНЛК при пациенти с отношение  $E/e'$  в „сивата зона“ – 9-14**



AUC – 0,890;  $p = 0,001$

**Фиг. 31. ROC крива. Анализ на сензитивността и специфичността за изключване на нормално ТДНЛК при пациенти с  $E/e'$  9-14**

При анализ на ROC кривата се установява, че стойности на NT-proBNP > 300 pg/ml имат 90% сензитивност и 40% специфичност за изключване на нормално ТДНЛК при пациенти със СНЗФИ и отношение  $E/e'$  от 9 до 14.

## 5. ОБСЪЖДАНЕ

### 5.1. Характеристика на изследваната група пациенти

В контролната група са включени 21 пациенти с нормални стойности на артериалното налягане, нормална ЕКГ в покой, неинформативен велоергометричен тест, непатологична дву-размерна ехокардиография, запазена ФИ > 50%, нормални налягания в сърдечните кухини – ТДНЛК < 15 mm Hg при инвазивното изследване, субепикардни коронарни артерии – без стенози. В изследваната група (n = 21), 71,4% от пациентите са с лекувана артериална хипертония с добър контрол на артериалното налягане. Висок е процентът пушачи – 57.1% и процентът на пациенти със затлъстяване – 52.4%. Всички, включени в контролната група пациенти са без данни за хронична сърдечна недостатъчност и в синусов ритъм.

В групата пациенти с ХСН относителният дял на пушачите също е висок – 35.6%, а приблизително една втора – 47.5% са с наднормено тегло. Една четвърт от пациентите (25.4%) са с клинични и рентгенологични данни за белодробен застои. Висок е относителният дял на пациенти със систолна ЛК дисфункция и ФИ < 50% – 40,7%, а повече от половината пациенти са със СНзФИ – 59,3%.

Исхемичната болест на сърцето е основен етиологичен фактор за развитието на СН в изследваната група пациенти. Относителният дял на исхемичната етиология на ХСН е висок – 54,2%. Резултатите определят АХ като втори по значимост етиологичен фактор с относителен дял, равняващ се на 25.4% и значително по-нисък относителен дял на останалите етиологични фактори, включително клапната сърдечна болест – 15.3%. Получените резултати по отношение етиологията на ХСН съответстват на публикуваните до момента от различни проучвания данни за високата честота на ИБС при пациенти с ХСН. *Регистрираната в проведеното от нас проучване честота на ИБС при пациентите с ХСН е 54,2%.* Въпреки регистрираната висока честота на ИБС, стойностите за този показател са незначително по-ниски от установените в Англия, САЩ и други страни от

Западна Европа, което може да се дължи на наблюдаваните по-високи честоти на АХ и ЗД, както и на по-високия относителен дял на пациентите от женски пол, в сравнение с установените от проведени в други популации проучвания

Разпределението на пациентите в групата с ХСН по функционален клас показва най-висок относителен дял на пациенти със симптоматика на ХСН, отговаряща на I-ви функционален клас – 40.7%, по-нисък е относителният дял на пациентите в III и IV – ти функционален клас – 22.03%.

В проведеното от нас изследване преобладават пациенти от I-II функционален клас, което може да се обясни по-скоро с индикацията за хоспитализация с необходимост за провеждане на инвазивно изследване, а не хоспитализация по повод влошаване на сърдечната недостатъчност.

### ***Придружаващи несърдечни заболявания***

ХСН все повече се възприема като системно заболяване, свързано със сърдечна дисфункция. Анемията, бъбречната недостатъчност и ЗД обичайно се считат за фактори/състояния, причиняващи или изострящи налична ХСН, но понастоящем все още се признава тяхната зависимост от сърдечната дисфункция, както и разглеждането им като следствие от ХСН. По данни на EHFS честотата на тези заболявания в Европа при пациенти с ХСН е висока. Установената от нас характеристика за тези заболявания – анемичен синдром при 10.7% и захарен диабет при 22%, съответства на установените в EHFS с изключение на честотата на анемичният синдром, която по наши данни е по-ниска – 10.7% спрямо 20% в EHFS. Пациенти с бъбречна недостатъчност не са включени в настоящото проучване.

## **5.2. Връзка на NT-proBNP с изследваните показатели**

### **5.2.1. Честотен анализ на изследваните показатели по NT-proBNP стойности**

По данни от различни проучвания увеличаването на серумните нива на натриуретичните пептиди е резултат на повишен стрес на левокамерната стена т.е. на хронична сърдечна недос-

татъчност. Известно е, че серумните нива на натриуретичните пептиди се повишават също и при други сърдечно-съдови болести без клинично проявена ХСН, включващи ИБС, аритмии, фиброза, сърдечна хипертрофия и коронарна ендотелна дисфункция. Тези наблюдения водят до нарастващ брой предположения за ролята на повишените стойности на NT-proBNP като израз на краен общ патофизиологичен механизъм за редица ССЗ, както и като биомаркер при механизми, нямащи връзка със СН, предклинични стадии на заболявания и други патологични състояния на миокарда. Данни от множество клинични изпитвания показват, че нивата на BNP се повишават с възрастта и са различни при двата пола. При липса на СН при жените нивата на BNP са по-високи сравнени с мъже от същата възрастова група.

В изследваната от нас група пациенти високи средни стойности на NT-proBNP са отчетени при пациенти със систолна ЛК дисфункция и повишено ТДНЛК. Наблюдава се увеличаване на средните стойности на NT-proBNP при пациенти с ИБС и с увеличаване на броя на засегнатите съдове. По отношение на функционалния клас сърдечна недостатъчност се наблюдава линейна зависимост – с увеличаване на ФК нарастват и средните стойности на NT-proBNP.

### **5.2.2. Влияние на СС рискови фактори върху стойностите на NT-proBNP**

В изследваната група пациенти се установи, че няма статистически значима разлика в стойностите на натриуретичния пептид между групите с различни рискови фактори за ИБС – АХ, захарен диабет, дислипидемия, фамилна обремененост, тютюнопушене. Статистически значима разлика в стойностите на NT-proBNP има единствено между групите пациенти с нормално и наднормено тегло. При пациентите с обезитет се наблюдават сигнификантно по-ниски стойности на NT-proBNP спрямо групата пациенти с нормално тегло, независимо от останалите рискови фактори.

Възможни са няколко обяснения за намалените нива на натриуретичните пептиди при пациенти със затлъстяване. Пълните пациенти, включително и тези с нормална левокамерна функция

имат увеличен интраваскуларен обем и увеличен сърдечен дебит. Тези фактори, заедно с увеличената задръжка на сол би трябвало да доведат до повишени налягания на левокамерно пълнене и повишени серумни нива на натриуретичните пептиди. На практика, обаче, в няколко проучвания, включително и в проведеното от нас изследване, се наблюдават сигнификантно по-ниски нива на BNP и NT-proBNP при пълни пациенти. Ниските концентрации на натриуретичните пептиди при обезни пациенти не могат да бъдат обяснени само с променената хемодинамика, а най-вероятно има и множество други фактори, които влияят върху концентрациите им в кръвта – увеличен брой на рецепторите за клирънс, намален синтез, липолитични свойства на BNP/ NT-proBNP и др. Поради тази причина натриуретичните пептиди не могат да бъдат използвани като сурогатни маркери на ТДНЛК, особено при пациенти с наднормено тегло. Стойностите на NT-proBNP могат да подценят съществуваща СН при пациенти с ИТМ > 25 кг/см<sup>2</sup>.

### **5.3. Корелация на NT-proBNP и ТДНЛК**

След откриването на натриуретичните пептиди започват да се провеждат множество научни изследвания, търсещи зависимостта между инвазивно измерените стойности на ТДНЛК и нивата на BNP/NT-proBNP. В литературата са описани проучвания при различни групи пациенти, откриващи от силна позитивна корелация между плазмените нива на натриуретичните пептиди и стойностите на ТДНЛК до липса на каквато и да е връзка между двата показателя.

В изследваната от нас група пациенти с ХСН съществува позитивна корелационна зависимост между ТДНЛК и серумните нива на NT-proBNP ( $p = 0,001$ ). При статистическа обработка на данните се установи, че повишаването на ТДНЛК с 1 mm Hg води до увеличаване на стойностите на NT-proBNP със средно 56,30 pg/ml (от 34,62 до 77,98 pg/ml). В контролната група пациенти корелация между двата показателя не беше установена.

Според получените данни, NT-proBNP може да се използва като достоверен маркер за изключване на повишено теледиастолично налягане със специфичност и сензитивност 80%. Стойности на NT-

proBNP > 300 pg/ml имат 80% сензитивност и 80% специфичност за изключване на нормално ТДНЛК т.е. ТДНЛК < 15 mm Hg при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност.

В контролната група са включени пациенти само с ТДНЛК < 15 mm Hg. В тази група не е установена корелационна зависимост между стойностите на ЛК налягане на пълнене и NT-proBNP, но измерените средни стойности на натриуретичния пептид са сигнификантни по-ниски в контролната група спрямо групата пациентите с ХСН.

#### **5.4. Корелация между NT-proBNP и функционалния клас СН**

В настоящото изследване са включени пациенти със симптоматична ХСН, отговаряща на I-IV функционален клас по NYHA. По-голяма част от пациентите са в I и II ф.к. (n = 46), а поради малкият брой пациенти с тежка СН, пациентите в III и IV ф.к. са обединени в една група.

След статистическа обработка на данните се установи, че при влошаване симптоматиката на сърдечната недостатъчност и преминаване на пациента в следващ функционален клас NT-proBNP се увеличава средно с 417,2 pg/ml (от 295 до 539 pg/ml).

Статистически значима разлика в стойностите на натриуретичния пептид се установи между пациентите от I и II спрямо III и IV функционален клас.

Пациентите с тежка сърдечна недостатъчност (III-IV ф.к.) имат най-високи NT-proBNP нива като средните стойности в тази група пациенти са 1264 pg/ml  $\pm$  581 pg/ml. 95% от пациентите в III-IV ФК имат плазмени нива на NT-proBNP над 1000 pg/ml.

#### **5.5. Корелация на NT-proBNP и фракция на изтласкване на ЛК**

Нивата на BNP се сочат като маркер за тежестта на камерната дисфункция при СН. В литературата са описани множество проучвания, доказващи негативната корелация между ФИ на ЛК и серумните нива на натриуретичните пептиди и специално на

NT-proBNP. Счита се, че при пациентите със запазена фракция на изтласкване NT-proBNP, а не BNP корелира с тежестта на симптоматиката и ФИ. BNP може да даде фалшиво отрицателни резултати в 20% от случаите, поради което NT-proBNP е по-надеждният показател.

В контролната група са включени само пациенти със запазена ФИ (> 50%). Групата пациенти с ХСН включва както пациенти със запазена ФИ (59,3%), така и пациенти със систолна ЛК дисфункция (40,7%). При статистическата обработка на данните за изследваната група пациенти с ХСН се установи негативна корелационна зависимост между ФИ на ЛК и серумните нива на NT-proBNP ( $p = 0.001$ ). Корелация между серумните нива на натриуретичния пептид и ФИ в контролната група пациенти не се наблюдава ( $p = 0,355$ ).

Установена е статистически значима разлика в средните стойности на NT-proBNP между подгрупите пациенти със систолна ЛК дисфункция и запазена ФИ. Сигнификантно по-високи стойности на натриуретичния пептид са измерени при пациенти с ФИ < 50% спрямо групата пациенти с изолирана диастолна дисфункция и запазена ФИ ( $p = 0,001$ ).

Според получените резултати, серумните нива на NT-proBNP са достоверен предиктор за изключване на систолна левокамерна дисфункция. Стойности на NT-proBNP < 300 pg/ml имат 95% сензитивност и 70% специфичност за изключване на систолна левокамерна дисфункция. Поради влиянието на множество фактори върху секрецията на натриуретичните пептиди, обаче, серумните нива на NT-proBNP не бива да се използват като сурогатен маркер за повишено ТДНЛК и понижена фракция на изтласкване. Параметрите на ЛК функция трябва да бъдат разглеждани и интерпретирани комплексно.

## **5.6. Корелация на NT-proBNP и броя на засегнатите коронарни съдове**

Всички включени в настоящото изследване пациенти имат показания за извършване на коронарна ангиография. Според резултатите от инвазивното изследване пациентите са разделени в 4

групи: пациенти без ангиографски данни за коронарна атеросклероза, пациенти с едноклонова коронарна болест, с двуклонова коронарна болест и триклоново засягане. В контролната група са включени пациенти без сърдечна недостатъчност, с показания за извършване на СКАГ и нормални коронарограми.

Установи се позитивна корелационна зависимост между серумните нива на NT-proBNP и броят на засегнатите от атеросклероза коронарни артерии при пациенти с ХСН. Статистически значима е разликата в стойностите на натриуретичния пептид между пациентите без стенози по субепикардните коронарни съдове и пациентите с триклонова коронарна болест ( $p = 0,001$ ). В подгрупата пациенти с исхемична генеза на сърдечната недостатъчност  $n = 32$  (54,2%) не се установи корелационна зависимост между стойностите на NT-proBNP и броя засегнати коронарни артерии ( $p = 0,361$ ). Това се дължи на подбора на пациенти и включването им само по критерии стеноза  $> 50\%$  без да се отчита локализацията на стенозата в коронарното съдово русло. В проведеното изследване се установи, че пациентите с триклонова коронарна болест имат най-високи NT-proBNP нива, а най-ниски стойности на натриуретичния пептид са отчетени при пациентите в контролната група (без стенози по коронарните артерии).

При статистически анализ на ROC кривата се установява, че стойностите на NT-proBNP  $< 100$  pg/ml имат 80% сензитивност и 65% специфичност за изключване на исхемична сърдечна болест. Поради комплексният характер на стимулите за секреция на натриуретичните пептиди, последните не бива да се интерпретират като маркер за наличието на коронарно-съдово засягане.

В проведеното проучване пациентите в групата с хронична сърдечна недостатъчност са разделени в две подгрупи – пациенти със систолна левокамерна дисфункция и  $\text{ФИ} < 50\%$ ,  $n = 24$  (40,7%) и пациенти с диастолна дисфункция,  $n = 35$  (59,3%). При анализ на резултатите в подгрупата пациенти с ХСН и систолна дисфункция не е установена корелация между стойностите на NT-proBNP и степента на коронарно-съдово засягане ( $p = 0,743$ ). *Корелационна зависимост е установена между стойностите на натриуретичния пептид и броя на засегнатите от ате-*

*росклероза съдове в групата пациенти със СНзФИ ( $p = 0,001$ ).* Разпределението на пациентите според коронарното-съдово засягане с подгрупата пациенти е както следва: 51,4% (18) пациенти са без стенози по коронарните артерии, 25,7% (9) са с едноклонова коронарна болест, 14,3% (5) са с двуклонова КБ, с триклоново засягане на коронарните артерии са 8,6% (3) пациенти.

Средната стойност на NT-proBNP при пациенти с ХСН и запазена ФИ без стенози по коронарните артерии е  $184,00 \pm 185,36$  pg/ml, при пациентите с едноклонова коронарна болест е  $593,44 \pm 377,12$  pg/ml, с двуклонова коронарна болест –  $719,80 \pm 394$  pg/ml и най-високи са стойностите при пациенти със засягане на трите коронарни съда –  $963,12 \pm 25$  pg/ml. Поради малкият брой пациенти по-нататъшна статистическа обработка на резултатите не би била достоверна. Необходими са допълнителни изследвания при по-голям брой пациенти за установяване зависимостите между стойностите на натриуретичните пептиди и броя на засегнатите от атеросклероза коронарни артерии при пациенти със СН и запазена фракция на изтласкване.

Една от целите на настоящето проучване е да се дефинира наличието на корелационна зависимост между степента на коронарно-съдово засягане (на базата на проведена СКАГ) и стойностите на NT-proBNP при наличието на други рискови фактори за ИБС. Резултатите от нашето изследване показаха силна корелация между двата фактора. NT-proBNP може да се използва като маркер за предикция не само на тежестта на сърдечната недостатъчност, но и за степента на коронарна атеросклероза. Всъщност повишените нива на NT-proBNP са свързани с висока степен на коронарно съдово засягане, т.е. с по-голяма зона исхемичен миокард, с което може до известна степен да се обясни прогностичната стойност на NT-proBNP при пациенти с ИБС. Поради комплексния характер на факторите, влияещи върху секрецията на натриуретични пептиди, обаче, NT-proBNP не може да бъде използван като категоричен маркер за предикция на коронарна атеросклероза и брой на засегнатите коронарни съдове, а по-скоро като показател за тежестта на атеросклеротичния процес в коронарното съдово русло.

## **5.7. Връзка на ТДНЛК с изследваните показатели**

### **5.7.1 Честотен анализ на изследваните показатели по стойности на ТДНЛК**

В настоящото проучване са включени 80 пациенти, които имат показания за извършване на селективна коронарна ангиография. Стойностите на ТДНЛК са измерени в хода на инвазивното изследване, непосредствено след вземането на кръв за определяне нивата на NT-proBNP. Средната стойност на ТДНЛК в групата пациенти с ХСН е  $16,84 \text{ mm Hg} \pm 5,51 \text{ mm Hg}$ . В контролната група са включени само пациенти с ТДНЛК  $< 15 \text{ mm Hg}$  като средната стойност на ТДНЛК е  $10,42 \pm 1,88 \text{ mm Hg}$ . Установена е статистически значима разлика между стойностите на ТДНЛК в контролната група и групата пациенти с ХСН ( $p = 0,001$ )

Пациенти със систолна ЛК дисфункция и СН обичайно имат и повишени стойности на ТДНЛК. Хемодинамичната характеристика на систолната сърдечна недостатъчност включва намален контрактилитет на камерата и повишени налягания на пълнене.

Пациентите с ИБС в хода на миокардна исхемия също имат завишени стойности на ТДНЛК по два основни механизма – увеличена ригидност на миокарда и подтискане на левокамерната функция. Това обяснява получените от нас резултати за връзката между ТДНЛК и броя на засегнатите от атеросклероза коронарни артерии.

По отношение влиянието на СС – рискови фактори върху стойностите на ТДНЛК статистически значима разлика в стойностите на левокамерното налягане на пълнене има единствено между групите пациенти с нормално и наднормено тегло. При пациентите с обезитет се наблюдават сигнификантно по-високи стойности на ТДНЛК спрямо групата пациенти с нормално тегло, независимо от останалите рискови фактори. Пациентите с обезитет са хиперволемични и с пропорционално на теглото им повишен СМО. Хиперволемията и хипердинамичното състояние на циркулацията при намалена разтегливост на кръвоносните съдове при тези пациенти водят до циркулаторен застой. Последният е причина за повишени налягания на ЛК пълнене, без наличието на съпътстващо сърдечно заболяване. Описаните

хемодинамични промени са характерни за пациенти с обезитет и са обратими при редукция на теглото.

Установяват се значими различия в разпределението на изследваните фактори в дефинираните категории ТДНЛК. Средните стойности на ТДНЛК са завишени при пациенти с понижена фракция на изтласкване и исхемична болест на сърцето. По-високи са стойностите на ТДНЛК при пациенти с повишени NT-proBNP нива. По отношение на рисковите фактори влияние върху ТДНЛК оказва затлъстяването на пациентите като се наблюдават значително по-високи стойности на ТДНЛК при обезни пациенти.

### **5.8. Корелация на ТДНЛК и функционалният клас СН**

Връзката между повишеното теледиаistolно налягане и клиничната симптоматика при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност е описана при различни клинични изследвания. Rihal et al. изследват 102 пациенти с дилатативна кардиомиопатия и ги проследяват за 4 години. Авторите установяват корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и клиничната симптоматика при пациентите, като според тях наляганята на ЛК пълнене са предиктор за преживяемостта на пациентите със систолна ЛК дисфункция.

Подобни са резултатите и от други проучвания, според които ТДНЛК корелира с функционалния клас е предиктор на преживяемостта при пациенти със СН, независимо от фракцията на изтласкване на ЛК.

Според получените от нас резултати, съществува позитивна корелация между стойностите на левокамерното налягане на пълнене и клиничната симптоматика при пациенти с ХСН ( $p = 0,001$ ). При статистическа обработка на данните се установи, че влошаването на симптоматиката и преминаването в следващ функционален клас е свързано с повишаване на ТДНЛК средно с 3,35 mm Hg (от 1.95 до 4.75 mm Hg). Пациентите в III функционален клас имат най-високи стойности на ТДНЛК, което може да се обясни с по-интензивната диуретична терапия при пациентите в IV Ф.К. по NYHA.

## 5.9. Корелация между ТДНЛК и ФИ на ЛК

Пациенти със систолна и диастолна ХСН обичайно имат и повишени стойности на ТДН в лява камера. Според данни на Montreal Heart Institute стойността му е независим предиктор за повишена смъртност при пациенти с ХСН, независимо от ФИ на ЛК. Повишаването на ТДНЛК с развитието на сърдечната недостатъчност е свързано с утежняване на клиничната симптоматика (преминаване в по-висок функционален клас), увеличаване процента на хоспитализациите и смъртността.

Има няколко фактора, които биха могли да повлияят ТДНЛК – сърдечна честота, преднатоварване, следнатоварване, перикардно и плеврално налягане, параметри на диастолната функция и инотропното състояние на лява камера, ефикасността на терапията на сърдечната недостатъчност.

В проведеното проучване се установи негативна корелационна зависимост между стойностите на инвазивно измереното левокамерно налягане на пълнене и ФИ на ЛК – пациентите със систолна ЛК дисфункция имат сигнификантно по-високо ТДНЛК спрямо пациентите със запазена ФИ ( $p = 0,001$ ). В контролната група, която включва само пациенти с ФИ > 50% и ТДНЛК < 15 mm Hg корелация между стойностите на двата показателя не беше установена ( $p = 0,783$ ). Въпреки това, в контролната група са отчетени сигнификантно по-ниски средни стойности на ТДНЛК ( $10,42 \pm 1,88$  mm Hg) спрямо групата пациенти с ХСН ( $16,84 \pm 5,51$  mm Hg) ( $p = 0,001$ ).

Според получените данни, нормалните стойности на ТДНЛК (< 15 mm Hg) са достоверен предиктор за изключване на систолна левокамерна дисфункция. При статистически анализ на ROC кривата се установява, че стойности на ТДНЛК < 15 mm Hg имат 90% сензитивност и 80% специфичност за изключване на систолна ЛК дисфункция. Разбира се, стойността на ТДНЛК не може да се използва като единствен маркер за редуцирана или запазена систолна функция, тъй като е динамичен показател и се влияе от множество фактори, не само от контрактилното състояние на миокарда.

Въпреки, че измерването на ТДНЛК е изключително информативно при пациенти с разнородна сърдечна патология, трябва да се подчертае, че нормалното ТДНЛК не изключва левокамерна дисфункция, нито наличието на абнормно повишено ТДНЛК е предиктор за наличие на ЛК дисфункция. Необходима е комплексна оценка на факторите при разглеждането на ТДНЛК като параметър за определяне на ЛК функция.

### **5.10. Корелация на ТДНЛК и броя на засегнатите коронарни артерии**

Пациентите с ИБС в хода на миокардна исхемия имат завишени стойности на ТДНЛК по два основни механизма – увеличена ригидност на миокарда и потискане на левокамерната функция (Mann et al). Самата исхемия води до промяна в диастолната функция при тези пациенти с най-честото нарушение – забавена релаксация. По-дифузното разпространение на атеросклеротичния процес води до по-тежко увреждане на левокамерната систолна функция, повишен камерен обем, намален левокамерен контрактилитет и силно редуциран къмплайънс на камерата. Всички тези хемодинамични промени в резултат на коронарната атеросклероза водят до покачване на ТДНЛК и съответно до развитие на симптоматика на сърдечна недостатъчност.

В изследваната група пациенти се установи позитивна корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и броя на засегнатите от атеросклероза коронарни съдове ( $p = 0.001$ ). Статистически значима е разликата в стойностите на ЛК налягане на пълнене между подгрупата пациенти без стенози по коронарните артерии и болните с триклонова коронарна болест ( $p = 0,001$ ). В групата пациенти с ХСН с исхемична генеза са включени 32 пациенти (54,2%). В тази малка подгрупа не се установи корелация между стойностите на ТДНЛК и броя на засегнатите коронарни съдове. Това най-вероятно се дължи на подбора пациенти и статистическия анализ, тъй като в настоящото проучване като критерии за ИБС се използва наличието на сигнификантни стенози в субепикардните артерии, без да са отчетени локализацията на стенозата и миокарда в риск. Необходими са допълнителни изследвания за верифициране на получените резултати.

Въпреки съществуването на корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и степента на коронарно-съдово засягане при пациенти с ИБС, трябва да се подчертае, че теледиагностичното налягане, както и стойностите на NT-proBNP сами по себе си не могат да се използват като маркери за разпространението на атеросклерозата, а по-скоро като резултат от тежестта на атеросклеротичния процес.

### **5.11. Корелация на ТДНЛК, NT-proBNP и отношението E/e'**

Понастоящем ехокардиографското (ЕхоКГ) изследване е клас I индикация в препоръките на ESC за ХСН, а оценката на ЛКФИ е основно условие при изследването на пациенти с ХСН според изискванията на Обединената комисия за акредитация на организациите по здравни грижи (JCAHO). От друга страна, тъканният Доплер (Tissue Doppler Imaging – TDI), в комбинация с данните от конвенционалните измервания на митралния кръвоток, е лесно приложим и възпроизводим метод за оценка на наляганията на пълнене и диастолната функция. Недостатък на метода обаче е т.нар. „сива зона“ (E/e' 9-14), в която попадат голям процент от пациентите. В тези случаи са необходими множество допълнителни ехокардиографски измервания, които отнемат време и често водят до противоречиви резултати.

Ето защо, като допълнение към ЕхоКГ изследване, може да бъде полезно изследването на натрийуретичните пептиди. След откриването им започват да се провеждат множество научни изследвания, търсещи зависимостта между инвазивно измерените стойности на ТДНЛК и нивата на BNP/NT-proBNP. В литературата са описани различни изследвания, откриващи от силна позитивна корелация между плазмените нива на НУП и стойностите на ТДНЛК до липса на каквато и да е връзка между тях.

В проведеното от нас изследване не е установена корелационна зависимост между стойностите на NT-proBNP и отношението E/e' ( $p = 0,181$ ) в контролната група пациенти. Позитивна корелационна зависимост е установена между стойностите на ТДНЛК и E/e' ( $p = 0,001$ ).

Групата пациенти с ХСН е разделена на две подгрупи – пациенти със систолна ЛК дисфункция и пациенти със СНзФИ. В първата подгрупа (ХСН и ФИ < 50%, СНрФИ) не се установи корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК, серумните нива на NT-proBNP и отношението E/e'. Най-вероятни причини за слабата корелация на ТДНЛК и E/e' при пациентите с подтисната помпена функция са няколко:

1. Големите левокамерни обеми, особено при пациенти с ФИ < 30%.

2. Нисък сърдечен дебит.

3. Съпътстваща функционална митрална регургитация при по-голяма част от тези пациенти.

4. Абнормна септална кинетика при пациентите с разширен QRS-комплекс.

5. Помпената дисфункция – редукция на ранното ЛК пълнене и повишаване на левопредсърдното налягане. Тъй като e' отразява движение, вторично на ЛК – пълнене, намаляването му води до намаляване на e' и промени в отношението E/e'. (Нормално ЛК релаксация и сукция предшества ЛК пълнене).

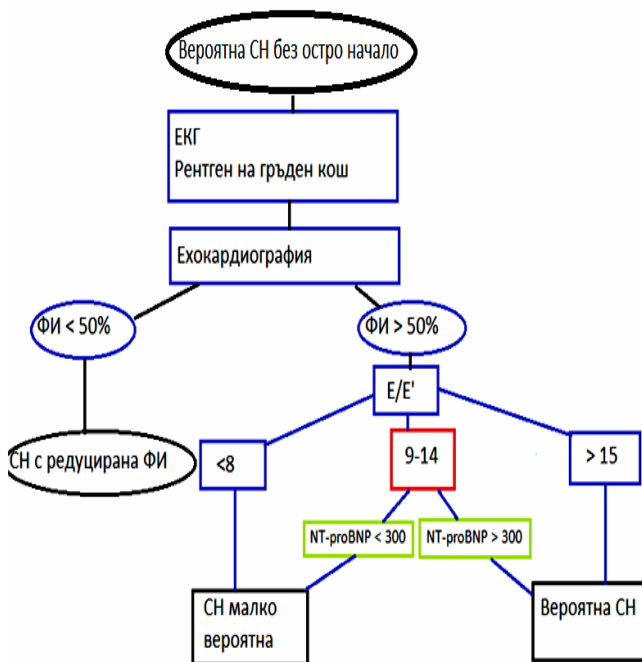
В групата пациенти със сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване е установена позитивна корелационна зависимост между стойностите на ТДНЛК и отношението E/e' ( $p = 0,003$ ), както и между E/e' и серумните нива на NT-proBNP ( $p = 0,001$ ).

В тази група пациенти – със симптоматика на сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване интересна е субгрупата пациенти с отношение E/e' в т.нар. „сива зона“ – от 9 до 14, тъй като при тези пациенти не е установена корелация на отношението E/e' (включително и при изследваната от нас група пациенти) с инвазивно измереното ТДНЛК ( $p = 0,241$ ). В групата са включени 30 пациенти. Установена е корелационна зависимост между серумните нива на NT-proBNP и отношението E/e' ( $p = 0,001$ ). В тази подгрупа пациенти в „сивата зона“ има позитивна корелационна зависимост между стойностите на NT-proBNP и ТДНЛК ( $p = 0,001$ ). Това дава основание да се направи извод, че изследването на NT-proBNP при пациенти със СНзФИ и неинформативно отношение E/e' може да бъде полезно като допълнителен показател за повишено ТДНЛК. Стойности на NT-proBNP > 300

pg/ml са с 90% сензитивност за изключване на нормално налягане на ЛК пълнене при тези пациенти.

На базата на получените резултати е разработен препоръчителен алгоритъм за изследване на пациенти със СН без остро начало (фиг. 32).

Комбинацията от серумните нива на NT-proBNP заедно с отношението E/e' може да бъде ценен неинвазивен тест за оценка на ТДНЛК при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. NT-proBNP корелира с отношението E/e' и инвазивно измереното ТДНЛК при пациенти със СНзФИ. Специално при E/E' в „сивата зона“, което е непоказателно за повишено ТДНЛК, NT-proBNP дава важна допълнителна информация за наличието на повишени налягания на пълнене в лява камера.



Фиг. 32. Алгоритъм за изследване на пациенти с вероятна СН без остро начало

## 6. ИЗВОДИ

1. Най-високи стойности на NT-proBNP и ТДНЛК са измерени при пациенти със систолна ЛК дисфункция, тежка СН (III и IV ф.к.) и триклонова коронарна болест.

2. Съществува позитивна корелация между NT-proBNP и ТДНЛК при пациенти с ХСН. Повишаването на ТДНЛК с 1 mm Hg води до покачване на стойностите на NT-proBNP със средно 56,30 pg/ml (от 34,62 до 77,98 pg/ml).

3. Стойности на NT-proBNP > 300 pg/ml имат 80% сензитивност и 80% специфичност за изключване на нормално ТДНЛК.

4. Съществува позитивна корелационна зависимост между серумните нива на NT-proBNP, ТДНЛК и функционалният клас СН. Влошаването на клиничната симптоматика и преминаването в по-висок функционален клас сърдечна недостатъчност води до увеличаване на NT-proBNP средно с 417,2 pg/ml (от 295 до 539 pg/ml) и на ТДНЛК с 3,35 mm Hg (от 1.95 до 4.75 mm Hg).

5. Установена е негативна корелация между NT-proBNP, ТДНЛК и ФИ на ЛК. Стойности на NT-proBNP < 300 pg/ml имат 95% сензитивност и 70% специфичност за изключване на систолна ЛК дисфункция.

6. Установена е корелация между стойностите на инвазивно измереното ТДНЛК, серумните нива на NT-proBNP и отношението E/e' при пациенти със СНзФИ. Стойности на NT-proBNP > 300 pg/ml имат 90% сензитивност и 40% специфичност за изключване на нормално теледиаistolно налягане при пациенти със запазена фракция на изтласкване и отношение E/e' от 9 до 14.

7. Серумните нива на NT-proBNP и стойностите на ТДНЛК корелират с броя на засегнатите от атеросклероза съдове при пациенти с ХСН. Стойностите на NT-proBNP < 100 pg/ml имат 80% сензитивност и 65% специфичност за изключване на исхемична сърдечна болест.

## 7. ПРИНОСИ

### ОРИГИНАЛНИ ПРИНОСИ

1. Установено е, че при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност покачването на ТДНЛК с 1 mm Hg води до увеличаване на NT-proBNP средно с 56 pg/ml.

2. Установена е корелационна зависимост между серумните нива на NT-proBNP, стойностите на ТДНЛК и броя на засегнатите коронарни съдове при пациенти с ИБС и симптоматична сърдечна недостатъчност.

3. Дефинирани са клиничните показатели с най-висока прогностична стойност за формиране на неблагоприятен NT-proBNP профил при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност.

4. Установена е корелационна зависимост между ТДНЛК и NT-proBNP при пациенти със СНзФИ и неинформативно отношение E/e' (9-14).

5. Дефинирана е горно-гранична стойност на NT-proBNP (300 pg/ml), показваща повишено ТДНЛК при пациенти със СНзФИ.

## ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Получените резултати са приложими в определяне на приоритетите в клиничната практика на специалисти и общо практикуващи лекари, както и в разработването на стратегия за предотвратяване усложненията на ХСН и подобряване на терапевтичния подход.

2. Установена е позитивна корелация между NT-proBNP и ТДНЛК.

3. Потвърдена е позитивна корелация между стойностите на NT-proBNP и функционалния клас СН, както негативна корелационна зависимост между натриуретичния пептид и ФИ на ЛК.

4. Потвърдена е корелационната зависимост между ТДНЛК и функционалният клас сърдечна недостатъчност и негативната корелационна зависимост между левокамерното налягане на пълнене и фракцията на изтласкване на ЛК.

5. Потвърдена е корелационната зависимост между стойностите на ТДНЛК и отношението  $E/e'$ .

6. Потвърдена е корелационната зависимост между ТДНЛК и броят на засегнатите от атеросклероза коронарни артерии.

## 8. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### *а. Публикации в български списания*

1. **Р. Ташева**, Мл. Григоров, Н. Рунев и К. Витлиянова. Клинично значение на NT-proBNP за оценка на левокамерното налягане на пълнене при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и запазена фракция на изтласкване. Българска кардиология 2015, 3; 33-39

### *б. Публикации в международни списания*

2. **Tasheva R.**, Vitlianova K. Relationship between NT-proBNP and the extent of coronary artery disease in chronic heart failure patients. International Journal of Scientific Research, Jul 2015, Vol. 4, Iss. 7, 44-46.

### *в. Участие в конгреси с научни доклади, включени в дисертацията*

3. **Ташева Р.**, Витлиянова К., Григоров Мл. Плазмени нива на NT-proBNP и теледиастолично налягане в лява камера при пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност и коронарна болест на сърцето, 14 национален конгрес по кардиология, 2-5.10.2014 г.

4. **Tasheva R.**, Vitlianova K., Grigorov M. Relationship between left ventricular end-diastolic pressure and BNP values in patients with symptomatic chronic heart failure. Heart Failure Congress 2014; European Journal of Heart failure 2014, 16 (Suppl. 2), 357, P1774.

5. **Tasheva R.**, Vitlianova K., Grigorov Ml., "Relation between NT-proBNP and left ventricular end-diastolic pressure in overweight patients with chronic heart failure", Heart Failure Congress 2015 Seville, Spain.

6. **Tasheva R.**, Vitlianova K., Grigorov Ml. Relation between serum NT-proBNP level and severity of coronary artery disease in patients with chronic heart failure, Heart Failure Congress 2015 Seville, Spain.