



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО СПЕШНА МЕДИЦИНА

## АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“  
Професионално направление : 7.1 „Медицина“  
Докторска програма: Кардиология

## ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПРЕДИКТОРИ ЗА РЕЦИДИВИРАЩО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Д-р Ангелина Петрова Боризанова- Петкова

Научен ръководител: Чл. кор. проф. д-р Асен Гудев, д.м.н

София, 2022 г.

Дисертационният труд е представен на 145 страници, съдържа 32 фигури и 40 таблици. Библиографията включва 352 литературни източника, от които 15 български автора и 337 на чужди.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен научен колегиум на Катедра по Спешна медицина към Медицински университет-София.

Материалите по защитата са на разположение в Катедрата по Спешна медицина към Медицински университет -София и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет–София.

Публична защита на дисертационния труд ще се състои на 12.07.2022 г. от 13:00 ч. в УМБАЛ „ Царица Йоанна- ИСУЛ“ на заседание на научно жури в състав:

Професор д-р Елена Тодорова Кинова д.м.

Професор д-р Николай Маргаритов Рунев д.м.

Професор д-р Иван Томов Груев д.м.

Професор д-р Найденка Иванова Златарева-Гронкова д.м.

Доцент д-р Васил Бориславов Трайков д.м.

## **Съдържание:**

<b>Въведение</b>	<b>7</b>
<b>Глава I Цел и задачи</b>	<b>9</b>
<b>Глава II Материали и методи</b>	<b>10</b>
2.1. Клиничен контингент	10
2.2. Субективни оплаквания и физикален преглед	12
2.3. Инструментални изследвания	14
3.3.1. Електрокардиография	14
3.3.2. Ехокардиография- конвенционална	14
3.3.3. Ехокардиография- STE	18
3.3.4. Лабораторни изследвания	22
2.4. Статистически анализ	23
<b>Глава III Резултати</b>	
3.1. Характеристика на пациентите	24
3.1.1. Демографска характеристика	24
3.1.2. Рискови фактори за Предсърдно мъждене	24
3.1.3. Жизнени показатели	25
3.1.4. Медикаментозно лечение	26
3.1.5. Биомаркери	27
3.1.6. Ехокардиографска показатели за оценка на лява камера	27
3.1.7. Структурни и функционални показатели на дясна камера	29
3.1.8. Структурни и функционални показатели на дясно предсърдие	29
3.1.9. Структурни и функционални показатели на ляво предсърдие	30
3.1.10. Електромеханично куплиране	31
3.2. Корелационен анализ	32
3.3. Регресионен анализ	45
3.4. Възпроизводимост и повторяемост на ехокардиографски показатели- предиктори за предсърдно мъждене	48
<b>Глава IV Дискусия</b>	<b>51</b>
4.1. Характеристика на пациентите	51
4.1.1. Демографска характеристика	52
4.1.2. Рискови фактори за Предсърдно мъждене	53
4.1.3. Жизнени показатели	54
4.1.4. Медикаментозно лечение	54
4.1.5. Биомаркери	54
4.1.6. Ехокардиографска показатели за оценка на лява камера	57

4.1.7. Ехокардиографски показатели за оценка на дясна камера	59
4.1.8. Ехокардиографски показатели за оценка на дясно предсърдие	59
4.1.9. Ехокардиографски показатели за оценка на ляво предсърдие	61
4.1.10. Електроmekханично куплиране	63
4.2. Корелационен анализ	65
4.3. Регресионен анализ	69
4.4. Възпроизводимост и повтаряемост на ехокардиографски показатели-предиктори за предсърдно мъждене	72
4.5. Недостатъци на проучването	73
Глава V Заключение	74
Глава VI Изводи	76
Глава VIII Приноси	78
Приложение	79
Списък на публикациите свързани с дисертационния труд	79
Списък на участията в научни форуми свързани с дисертационния труд	80

## Списък на използвани съкращения

### На Български език:

**АХ**- Артериална хипертония  
**АРБ**- ангиотензин рецепторен блокер  
**АСЕ инхибитор**- инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим  
**ДАН**- диастолно артериално налягане  
**ДП**- дясно предсърдие  
**ДК**- дясна камера  
**ЕКГ**- електрокардиография  
**ЕхоКГ**- ехокардиография  
**ЗД**- Захарен диабет  
**ИБС**- исхемична болест на сърцето  
**ИТМ**- индекс телесна маса  
**ИТДК**- изходящ тракт на дясна камера  
**ЛК**- лява камера  
**ЛП**- ляво предсърдие  
**ПК**- пикочна киселина  
**РФА**- радиофреквентна аблация  
**САН**- систолно артериално налягане  
**СН**- сърдечна недостатъчност  
**СЧ**- сърдечна честота  
**ФИ**- фракция на изтласкване  
**ФХ**-Фамилна хиперхолестеролемия

### На Английски език:

**2DE**- двуразмерна ехокардиография  
**3DE**- триразмерна ехокардиография  
**A**- късна диастолна скорост на митралния кръвоток  
**Am**- късна диастолна скорост на медиалния митрален анулус  
**BNP**- мозъчен натрийуретичен пептид  
**Crcl**- креатининов клирънс  
**CRP**- С- реактивен протеин  
**E**- ранна диастолна скорост на митралния кръвоток  
**EI**- ранна диастолна скорост на латералния митрален анулус от TDI  
**Em**- ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус от TDI  
**E/Em**- съотношение на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток към ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус от TDI  
**ESC**- Европейско Кардиологично Дружество  
**GLS**- глобален лонгитудинален стрейн на лява камера  
**hsTnl**- високочувствителен тропонин I  
**HDL**- липопротеини с висока плътност  
**ILAD**- вътрепредсърдна дисинхрония  
**LDL**- липопротеини с ниска плътност  
**NT- proBNP**- прекурсор на мозъчния натрийуретичен пептид  
**SI**- систолна скорост на латералния митрален анулус  
**Sm**- систолна скорост на медиалния митрален анулус

**LAVi**- индексирани максимален обем на ляво предсърдие  
**LATEF**- Тотална фракция на изпразване на ляво предсърдие  
**LAPEF**- Пасивна фракция на изпразване на ляво предсърдие  
**LAAEF**- Активна фракция на изпразване на ляво предсърдие  
**LASr**- стрейн през резервоарната фаза на ляво предсърдие  
**LAScd**- стрейн през проводната фаза на ляво предсърдие  
**LASct**- стрейн през контрактилната фаза  
**Pal**- тотално вътрепредсърдно проводно време  
**pLASRr**- strain rate през резервоарната фаза  
**pLASRcd** – strain rate през проводната фаза  
**pLASRct** – strain rate през контрактилната фаза  
**RATEF**- Тотална фракция на изпразване на дясно предсърдие  
**RAPEF**- Пасивна фракция на изпразване на дясно предсърдие  
**RAAEF**- Активна фракция на изпразване на дясно предсърдие  
**RASr** – стрейн през резервоарна фаза на дясно предсърдие  
**RWT**- relative wall thickness  
**TAPSE**- систолната екскурзия на трикуспидалния анулус  
**TDI**- Тъканен Доплер

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Все по-голям е интересът към Предсърдното мъждене като най-често срещаната аритмия в клиничната практика. Свързва се с лоша прогноза поради повишен риск от мозъчен инсулт и други кардиоемболични събития, чести хоспитализации, развитие на сърдечна недостатъчност и повишена смъртност. Очаква се значително увеличаване на новодиагностицираните случаи на пациенти с ПМ през следващите 30-50г, като тази тенденция се свързва с няколко фактора: застаряването на населението, увеличаване на честота на заболявания като Артериална хипертония, Захарен диабет и затлъстяване. Въпреки големият напредък в диагностиката на ПМ се счита, че не малък процент от случаите остават недиагностицирани. Това са така наречените асимптомни или „тихи” форми, чиято първа изява е мозъчен инсулт или нововъзникнала сърдечна недостатъчност. В съвременните ръководства за лечение на ПМ се препоръчва опортюнистичен скрининг за ПМ при пациенти над 65 години. При по-младата възрастова група, обаче, дори и при съществуващи модифицируеми рискови фактори, остава подценен рискът от възникване на ПМ. Ето защо е необходимо познаването на предикторите за ПМ- рискови скорове, базирани на клинични, лабораторни и образни биомаркери, с цел ранна диагностика и лечение.

ПМ е многофакторно заболяване с различни патофизиологични механизми. Най-общо тези механизми водят до електрическо, контрактилно и структурно ремоделиране на предсърдията, което допълнително води да стабилизиране и прогресиране на аритмията. Редица проучвания се насочват към изучаването на ехокардиографски предиктори за ПМ. Един от първите добре проучени ехокардиографски предиктори за ПМ е размера на ляво предсърдие. В последствие се натрупаха данни за предимствата на ЛП обем по отношение оценката на ремоделиране на ЛП. Увеличеният ЛП обем е добре проучен параметър за диастолна дисфункция, т.нар „гликиран хемоглобин” за повишени

налягания в предсърдието. Докладваха се различни стойности на обемите на ЛП като предиктори за ПМ при хетерогенни популации, но повечето от тях отразяват един по-напреднал процес на ремоделиране на предсърдието. Тогава усилията за превенция на ПМ вероятно нямат да имат очаквания успех, както ако се изследват по-ранни показатели за ЛП ремоделиране.

Ранните промени в ЛП се установяват чрез оценка на ЛП функция с волуметричен и speckle-tracking методики на двуразмерна ехокардиография. Те дават информация за нарушена фазова функция на ЛП още преди да настъпят видими структурни промени (увеличени размери или обеми). Тези съвременни методики са лесно приложими и с голяма информативна стойност за ранна детекция на структурни и функционални промени в лявото предсърдие. Налични са данни за корелационни зависимости между стойности на ЛП strain и фиброза на ЛП чрез ядрено магнитен резонанс.

Това ни дават основание да считаме, че ранната детекция на субклинични промени в левите сърдечни кухини чрез STE е надежден и лесно приложим метод, който скоро ще стане рутинна процедура при оценка на рискови пациенти. В допълнение вероятно ще бъдат създадени и модели на рискови скорове за предикция на ПМ, включващи комплексни маркери- клинични, параклични и инструментални.

Настоящият дисертационен труд е насочен към пациенти в средна възраст, без данни за структурно сърдечно заболяване, с диагностициран първи или рекурентен епизод на ПМ, които са сравнени със здрави контроли. Провежда се конвенционална двуразмерна ЕхоКГ и speckle-tracking анализ, като се цели установяване на ранни промени в структурата и функцията на сърдечните кухини, както и предиктори за ПМ. В допълнение се търсят и достатъчно чувствителни биомаркери с допълнителна прогностична стойност.

# ГЛАВА I

## ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

### ЦЕЛ

Да се установят ехокардиографските предиктори за рецидивиращо предсърдно мъждане при симптоматични пациенти със структурно здраво сърце и да се комбинират с биомаркери за подобряване на прогностичната им стойност.

### ЗАДАЧИ

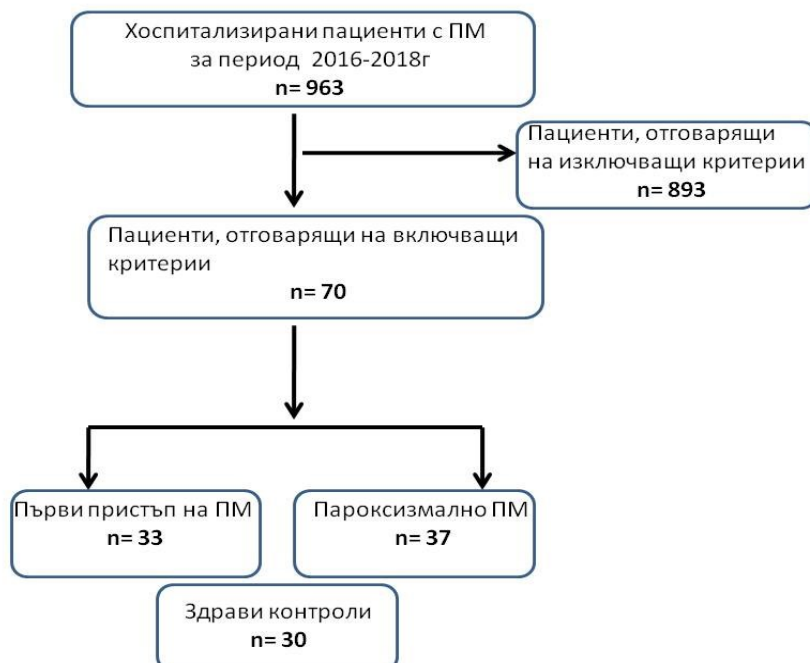
- Да се направи характеристика на изследвания контингент по демографски, клинични показатели, рискови фактори и провеждана медикаментозна терапия и да се дефинират групите спрямо вида на ПМ.
- Да се определи ролята на биомаркерите- Галектин-3, hsTnI, пикочна киселина, CRP при пациентите с ПМ.
- Да се установят структурни и функционални промени в показателите на лява и дясна камера чрез конвенционална и speckle-tracking ЕхоКГ при изследваните групи и да се определи ролята им за възникване на ПМ.
- Да се установят структурни и функционални промени на ляво и дясно предсърдие чрез волуметричен и speckle-tracking анализ при изследваните групи и да се определи ролята им за възникване на ПМ.
- Да се установи влиянието на рисковите фактори за промените в изследваните ЕхоКГ показатели.
- Да се установи взаимовръзка между биомаркерите и промените в изследваните ЕхоКГ показатели за верифициране на прогностични маркери за ПМ.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

#### 2.1 Клиничен контингент

За периода Януари 2016г- Декември 2018г в Клиника по Кардиология на УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ” са хоспитализирани 963 пациента със симптоматично ПМ. Пациентите са скринирани дали са подходящи за включване в проучването въз основа на предварително определени включващи критерии- възстановен синусов ритъм; възраст 40-60г; структурно здраво сърце, установено чрез конвенционална двуразмерна ЕхоКГ (нормални размери на сърдечни кухини, запазена глобална систолна функция на ЛК, диастолна функция, без клапни лезии, без изливи). От тези пациенти 70 отговарят на включващите критерии и са разделени в 2 групи: с първи регистриран епизод на ПМ (n=33) и пароксизмално (рецидивиращо) ПМ (n=37). Пациентите с ПМ са сравнени със здрави контроли (n=30), адаптирани по възраст, пол- фигура 1.



Фигура 1. Характеристика на пациентите

Останалите 893 пациента отпадат поради наличие на изключващи критерии, представени на таблица 1.

<b>Таблица 1</b>	
<b>Клиничен контингент: включващи и изключващи критерии.</b>	
<b>Включващи критерии</b>	<b>Изключващи критерии</b>
<b>Пациенти с Предсърдно мъждене</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Предсърдно мъждене и възстановен синусов ритъм</li> <li>✓ Възраст 40-60г</li> <li>✓ „Структурно здраво сърце”, установено чрез конвенционална двуразмерна ехокардиография</li> <li>✓ Подписано информирано съгласие</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ФИ &lt; 55 %</li> <li>✓ Клапни лезии</li> <li>✓ Ишемична болест на сърцето</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>✓ Захарен диабет</li> <li>✓ Хронично бъбречно заболяване</li> <li>✓ Подагра</li> <li>✓ Чернодробно заболяване</li> <li>✓ Сънна апнея</li> <li>✓ Хронично белодробно заболяване-ХОББ, бронхиална астма и др.</li> <li>✓ Анемичен синдром</li> <li>✓ Диселектролитемия</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 40-60 години</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Неподписано информирано съгласие</li> </ul>

Пациентите с ПМ са хоспитализирани в Клиника по Кардиология към УМБАЛ” Царица Йоанна- ИСУЛ”, където е възстановен синусов ритъм. Проведен е

контролен преглед в рамките на месец след дехоспитализацията, на базата на който е определено дали пациентите отговарят на включващите критерии. Спазен е периода от минимум 3 седмици след възстановяване на синусов ритъм, за да се избегне т.нар. stunning на ляво предсърдие. 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.

## **2.2 Субективни оплаквания и физикален преглед.**

- Субективни оплаквания за ПМ – сърцебиене, стягане в гърдите, „прескачане на сърцето“, неритмичен пулс, задух и лесна уморяемост при физически усилия .
- Подробна анамнеза за минали и придружаващи заболявания.
- Демографски фактори – пол, възраст.
- Рискови фактори за ПМ.
  - 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 .
  - Захарен диабет– дефиниран според нивото на кръвната захар на гладно (над 7ммол/л) или гликиран хемоглобин (над 6,5%) и ако съществува съмнение орален глюкозо-толерантен тест (над 11,1ммол/л на 2-ия час); или при провеждане на лечение – перорални препарати или инсулин.
  - Дислипидемия – дефинирана при наличието на повишени плазмени нива на поне една от липидните фракции или при провеждане на лечение със статин или фибрат.
  - Тютюнопушене – според това дали пациентите употребяват (в миналото или сега) или не тютюневи изделия се разделят на две основни групи: пушачи и непушачи.

- Затлъстяване – дефинирано според стойностите на индекса на телесна маса : наднормено тегло ИТМ 25 – 29.9 kg/m<sup>2</sup>; затлъстяване ИТМ > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Метаболитен синдром- пациенти покриващи поне 3 от критериите :
  - ✓ Артериално налягане систолно ≥ 130 mmHg и/или диастолно ≥ 85 mmHg, или прием на антихипертензивни медикаменти при анамнеза за хипертония;
  - ✓ Повишена плазмена глюкоза на гладно ≥ 5.6 mmol/l или прием на медикаменти за хипергликемия.
  - ✓ Повишени нива на триглицеридите ≥ 1.7 mmol/l или прием на медикаменти за повишени триглицериди;
  - ✓ Намалени нива на HDL-холестерола по-малко от 1.0 mmol/l за мъже, по-малко от 1.3 mmol/l за жени или прием на медикаменти за намалено ниво на HDL-холестерола;
  - ✓ Повишена обиколка на талията за мъже ≥ 102 cm, за жени ≥ 88 cm.
- Анемичен синдром – дефинира се при наличие на хемоглобин < 120 g/L при жени и < 130 g/L при мъже.
- Бъбречна недостатъчност – дефинира се при креатининов клирънс - Crcl < 60 mL/min за три месеца.
  - ✓ Според формулата на Cockcroft-Gault:
  - ✓  $Crcl = [(140 - \text{възраст}) \times \text{тегло (kg)} \times \text{константа}]/\text{сер. креатинин (mmol/l)}$
  - ✓ Константа за мъже 1.23, а за жени 1.04.
- Терапия – като специално внимание се обръща на лечението със следните класове медикаменти: антикоагуланти, антиаритмици, АСЕ инхибитори/Ангиотензин рецепторни блокери, калциеви антагонисти, Бетаблокери, Диуретици, Статини.
- Физикален преглед.
  - Оглед и палпация
  - Тегло на пациента с електронна везна, изчислен ИТМ
  - Аускултация на бял дроб и сърце.

- Артериалното налягане е измерено в седнало положение, след 10 минути в покой, на двете ръце, след което три последователни измервания през две минути на ръката с отчетени по-високи стойности, определена е средната стойност.

## **2.3 Инструментални изследвания.**

### **2.3.1 Електрокардиография.**

При пациентите е проведено 12 канално ЕКГ изследване, при скорост на хартията 25 mm/s и волтаж 10 mm/mV.

### **2.3.2 Ехокардиография- конвенционална.**

Ехокардиографското изследване е проведено на ехокардиограф Philips Epiq. Пациентът е в легнало, ляво странично положение, с лява ръка сгъната в лакът под главата и дясна ръка до тялото. Измерванията са направени съгласно настоящите препоръки .

#### **Парастернална позиция по дългата ос**

От тази позиция са измерени последователно : изходящ тракт на дясна камера (теледиастола или пик на R-зъбец от ЕКГ ), междукамерен септум (дебелина в теледиастола или пик на R-зъбец от ЕКГ), теледиастолен и телесистолен диаметър на лява камера (на ниво на върха на митрални клапни платна) и задна стена на лява камера (теледиастола или пик на R-зъбец от ЕКГ). Предно- задния размер на ляво предсърдие е измерен в телесистола.

Индексираната към телесната повърхност маса на лява камера е изчислена по формулата на Devereoux.

## Апикални позиции

### Ляво предсърдие- обеми

Обемите на ляво предсърдие са измерени в 4-кухинна и 2-кухинна позиция, след което са осреднени и индексирани според телесната площ. Максималният обем на ЛП (LAVi) е измерен в телесистолата на ЛК точно преди отварянето на митралната клапа. Минималният обем е измерен в теледиастолата веднага след затварянето на митралната клапа, а пре-атриалният обем- при началото на Р-вълната на ЕКГ. От измерените обеми са изчислени фракциите на ляво предсърдие както следва:

LATEF (Тотална фракция на изпразване на ляво предсърдие) % =  
(максимален обем- минимален обем) / максимален обем x 100

LAPEF (Пасивна фракция на изпразване на ляво предсърдие) % =  
(максимален обем - преатриален обем) / максимален обем x 100

LAAEF (Активна фракция на изпразване на ляво предсърдие ) % =  
(преатриален обем- минимален обем) / преатриален обем x 100

Левопредсърдният индекс на експанзия се изчислява по формулата:  
(максимален обем- минимален обем) / минимален обем x 100

### Дясно предсърдие- обеми

Обемите на дясно предсърдие са измерени по аналогичен метод на ЛП от 4-кухинна позиция. Чрез описания за ЛП волуметричен анализ са изчислени по аналогичен начин и ДП фазови фракции.

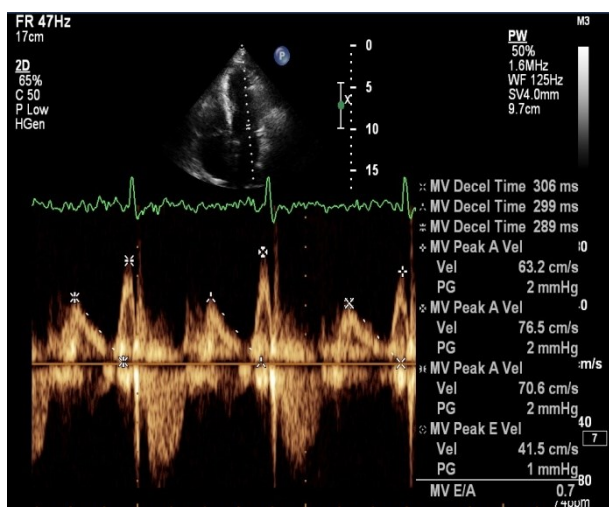
### Лява камера

Левокамерните теледиастолен и телесистолен обем са измерени в дву- и четирикухинна позиция и осреднени. Левокамерната фракция на изтласкване е изчислено по метода на Симпсън в двете позиции.

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

### Трансмитрален кръвоток на лява камера

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, cm/s) и късния (A-пик, cm/s) диастолен кръвоток, отношението на ранната към късната диастолна скорост на митралния кръвоток (E/A) и времето на децелерация на ранното диастолно пълнене (ms)-фигура 2.

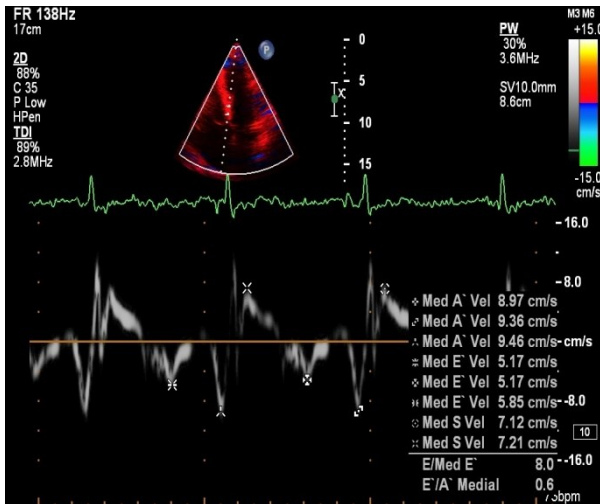


Фигура 2. Трансмитрален кръвоток на лява камера.

### Тъканен Доплер

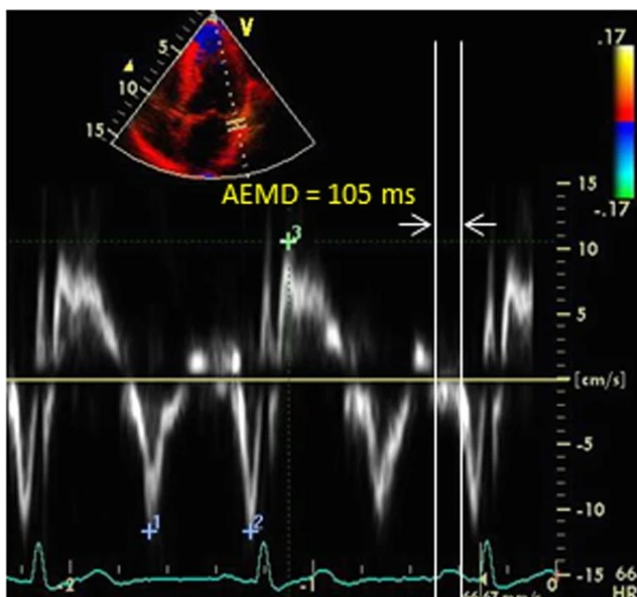
Скоростите на движение на митралния клапнен анулус се регистрират с пулс тъканен Doppler, с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на междукламерния септум и латералната стена на лява камера от четирикухинен апикален образ. Лонгитудиналната систолна скорост на миокарда е измерена чрез тъканен Doppler с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на

медиалния (Sm, cm/s) и латералния (Sl, cm/s) митрален анулус Измерват се скоростите на движение на митралния анулус (cm/s) медиално и латерално в ранната диастола – Em и EI, и съответно в късната диастола – Am и Al. Определя се отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост от TDI на митралния анулус медиално (E/Em) и съответно латерално (E/EI)- фигура 3.



Фигура 3. TDI на медиален митрален клапен анулус.

Електромеханичното куплиране е измерено чрез TDI като времеви интервал от началото на P- вълната на ЕКГ до началото на A- вълната на кривите на предсърдните миокардни скорости- фигура 4.



**Фигура 4. Измерване на тотално предсърдно проводно време .**

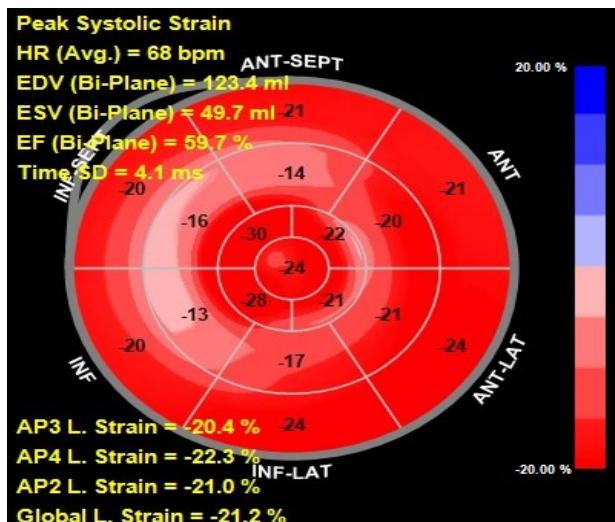
### **Транстрикуспидален кръвоток и TDI на латерален трикуспидален анулус**

Подобно на измерването през трансмитралния кръвоток с пулсов Doppler, са изследвани и скоростите на ранния и късния кръвоток през трикуспидална клапа. С TDI са оценени скоростите на движение на латералния трикуспидален анулус, след което са изчислени отношенията E/A и E/E.

Измерени са също и скоростта на трикуспидалния градиент, а с M-mode – систолната екскурзия на трикуспидалния анулус (TAPSE) според актуалните препоръки.

### **2.3.3 Ехокардиография- STE**

За оптимално проследяване на точките ехокардиографските изображения са получени при честота на сигнала от 50 до 80 frame/s (кадъра в секунда), в синусов ритъм с по-малко от 10% вариабилност на сърдечната честота. Стандартни ехокардиографски изображения са получени от апикален четири-, три- и двукухинен срез със записване най-малко на 3 сърдечни цикъла за глобалния лонгитудинален стрейн- фигура 5 ; дву- и четири-кухинна позиция за механиката на ляво предсърдие; четирикухинна позиция за механика на дясно предсърдие. Корекции на автоматично определените граници са направени в райони на интерес, където сегменти не се проследяват добре. Данните са приети за анализ при не повече от два сегмента недостъпни за оглед. За определяне на механиката на ляво и дясно предсърдие е използван софтуеър за лява камера. Данните са анализирани off-line след събиране на всички пациенти с Phillips QLAB 10.3 software.



**Фигура 5. Bull's eye plot за GLS на лява камера при пациент с Пароксизмално Предсърдно мъждене.**

ЛП деформация е цикличен процес, който се разделя на 3 фази:

Резервоарна фаза- започва в края на диастолата ( затварянето на митралната клапа) и продължава до отварянето на митралната клапа. През тази фаза се осъществява камерната изоволуметрична контракция, изтласкване и изоволуметрична релаксация.

Проводна фаза- Започва с отварянето на митралната клапа и продължава през диастазата до началото на ЛП контракция ( при синусов ритъм). При пациенти с ПМ продължава до края на диастолата( затварянето на митралната клапа).

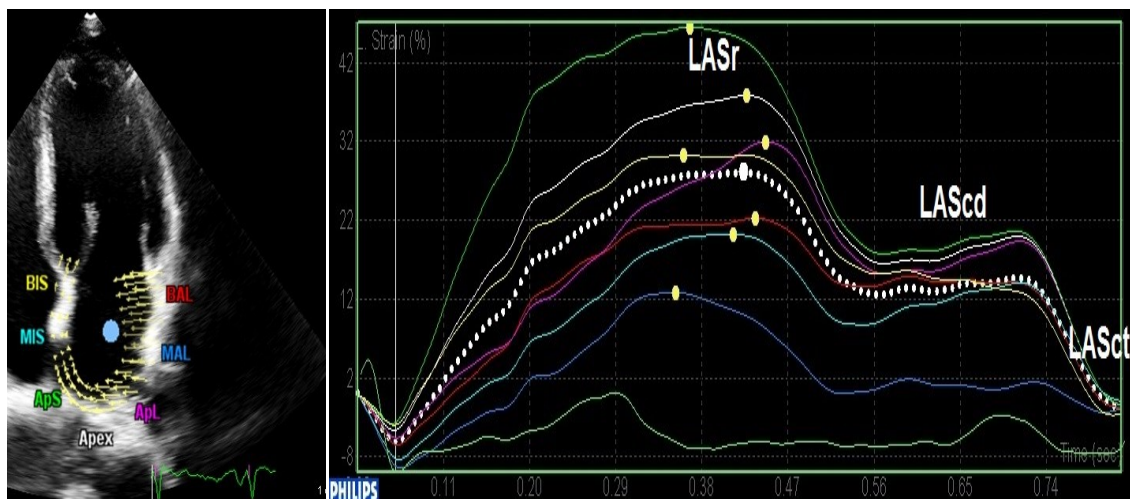
Контрактилна фаза- Започва от началото на ЛП контракция до края на камерната диастола при пациенти в синусов ритъм. Тази фаза липсва при ПМ.

Тези фази могат да бъдат измерени, както следва на ЛП стрейн крива- фигура 6. Когато ЛП се пълни в резервоарната фаза, стената му се удължава и се регистрира положителна стрейн крива. Скъсяването на стената на ЛП през другите 2 фази предполага негативни стойности на стрейн кривата. Според препоръките се предлага стандартизиране на номенклатурата на стойностите както следва:

LASr %- стрейн през резервоарната фаза (положителна стойност), измерен като разлика от стойностите на стрейна на митралното отваряне минус този при камерната теледиастола.

LAScd %- стрейн през проводната фаза (негативна стойност), измерен като разлика от стойностите на стрейн при началото на предсърдната контракция минус този, при митралното клапно отваряне. При пациенти с ПМ тези стойности са равни на LASr, но са с негативен знак.

LASct %- стрейн през контрактилната фаза (негативна стойност) и при пациенти в синусов ритъм. Измерва разликата на стрейна в края на диастолата минус този, при предсърдната контракция.



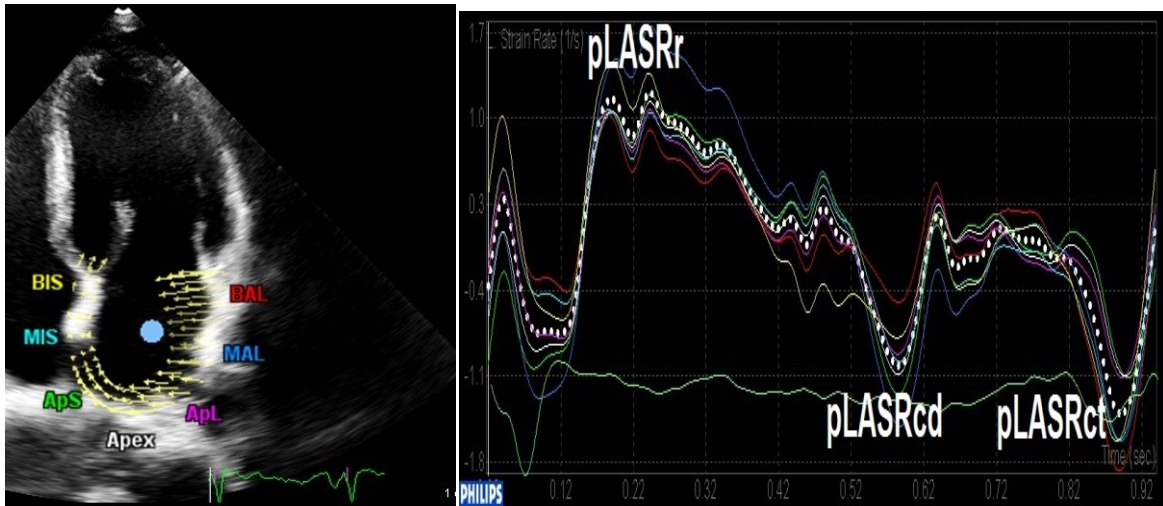
Фигура 6. Измерване на компонентите на ЛП strain при пациент с Пароксизмално ПМ

По подобен начин се измерва и strain rate кривата- фигура 7:

pLASRr- положителен пик през резервоарната фаза;

pLASRcd – отрицателен пик през проводната фаза;

pLASRct – отрицателен пик през контрактилната фаза.

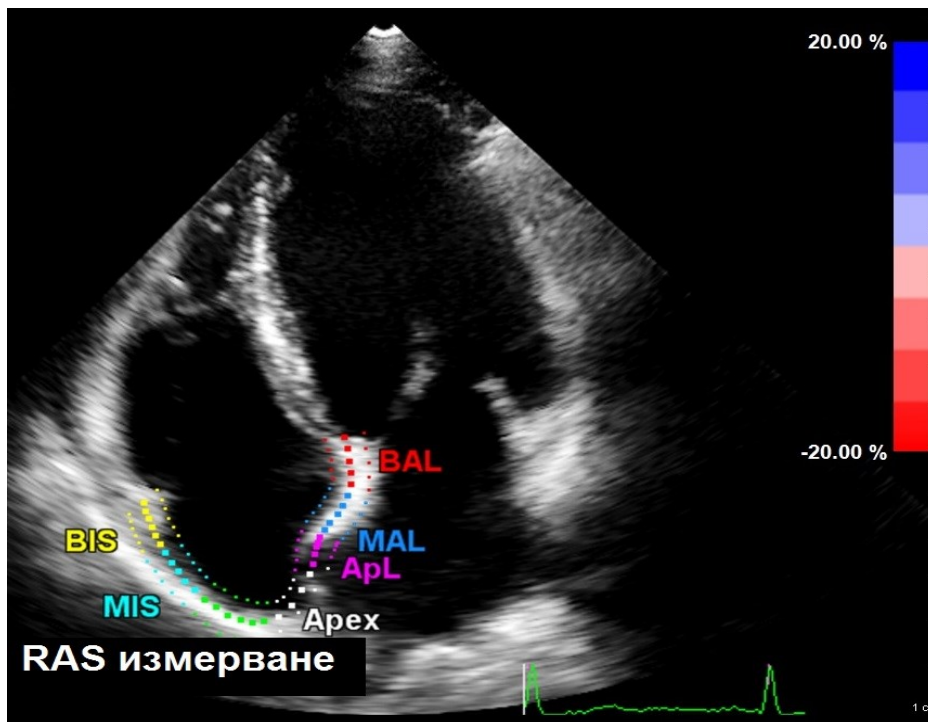


Фигура 7. Измерване на компонентите на ЛП strain rate при пациент с Пароксизмално ПМ

Неинвазивното измерване на ЛП stiffness index е изчислен като отношение:  $E/E'/LASr$ .

ЛП дисперсия се дефинира като загуба на координирана миокардна контракция (диссинхрония). Индексът на ЛП дисперсия е предложен за точно измерване на диссинхронията и влиянието и върху ЛП функция, вероятност от аритмия (ПМ) и прогноза (риск от инсулт). Индексът на ЛП дисперсия се дефинира като стандартно отклонение (SD) на времето до достигане на пик-а на резервоарния стрейн .

ДП механика е оценена от ДК- фокусирана 4-кухинна позиция, като очертаването на ДП започва от трикуспидалния анулус, ендокарда на ДП латерална стена, ДП покрив, ДП септална стена и завършва на срещуположната точка на трикуспидалния анулус- фигура 8. Използва се аналогично означаване на стрейн кривата, както при ЛП. Използва се аналогична номенклатура: RASr % – стрейн през резервоарна фаза;



Фигура 8. Измерване на ДП стрейн.

### 2.3.4 Лабораторни изследвания.

Стандартните лабораторни показатели – серумна глюкоза, хемоглобин, серумен креатинин, калий, натрий, хлор, CRP, hsTnI и пикочна киселина са изследвани в Клинична лаборатория, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”.

Взети са кръвни проби за изследване на специфичен биомаркер- Галектин-3. Изследвани са в Клинична лаборатория на Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда.

Концентрацията на Галектин- 3 е определена в K2 ЕДТА-плазма с двустъпален хемилуминесцентен микрочастичков имуноензимен метод (СМIA) на аналитична система Architect i2000, Abbott Diagnostics GmbH. Тестът е със следната спецификация: Граница на откриване (LoD) =1.0 ng/ml; граница на количествено определяне (LoQ) = 4.0 ng/ml; линейност на метода 4.0ng/ml- 114ng/ml. Калибрацията на теста се извършва с 6 калибратора и е стабилна 30 дни. Заедно с аналитичната серия са изследвани контролни материали в три концентрационни области: 9.1ng/ml, 20.5ng/ml и 74.1ng/ml. Коефициентът на вариация (CV) в линейната област е <10%.

## 2.4 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 при нормално разпределение на извадката, а при липса на такова е използван съответния непараметричен тест.

Използван е корелационен анализ с коефициент на Pearson или Spearman (според разпределението на извадката) за линейна корелация за сравнение между количествени променливи. За референтните стойности на коефициента на Pearson/Spearman и силата на връзката между изследваните показатели са приети  $r < 0,3$  – слаба връзка;  $0,3-0,5$  – умерена;  $0,5-0,7$  – значителна;  $0,7-0,9$  – силна връзка, и  $> 0,9$  – много силна връзка.

Използван е регресионен анализ за моделиране формата на зависимостта на даден признак от един или няколко фактора.

Построена е ROC крива за дискриминиране на рисковите групи по съответните показатели. Стойност на AUC 0.5 съответства на лотарийно очакваната, докато стойност 1.0 означава перфектен биомаркер.

За да се установи повторяемостта и възпроизводимостта от един оператор на ЕхоКГ предиктори за ПМ се построи графика на Bland Altman и допълнително се изчисли Interclass корелационен коефициент, като стойност 1 определя перфектната корелация на измерването.

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 23.0.

## ГЛАВА III

### РЕЗУЛТАТИ

#### 3.1 Характеристика на пациентите.

##### 3.1.1 Демографска характеристика.

Изследвани са 70 пациента с ПМ и възстановен синусов ритъм, разпределени в 2 групи: 33 пациента с първи пристъп на ПМ, средна възраст  $51,9 \pm 8,55$  години, 66,7% мъже; 37 пациента с пароксизмално ПМ, средна възраст  $54,95 \pm 6,49$  години, 59,5% мъже; 30 здрави контроли, средна възраст  $51,43 \pm 6,10$  години, 16,7% мъже. Пациентите с ПМ са предимно мъже ( $p < 0,001$ ), таблица 2. Липсва статистическа значима разлика по отношение на разпределението по възраст.

Таблица 2 . Демографска характеристика				
Параметър	Първи пристъп на ПМ N=33	Пароксизмално ПМ N=37	Здрави контроли N=30	P – value
Възраст, години	$51,9 \pm 8,55$	$54,95 \pm 6,49$	$51,43 \pm 6,10$	0,269
Пол, мъже %	66,7 <sup>^</sup>	59,5 <sup>^</sup>	16,7	0,001
Стойностите са представени като средна $\pm$ SD или %. * $p < 0,05$ спрямо първи пристъп на ПМ и <sup>^</sup> $p < 0,05$ спрямо здрави контроли.				

##### 3.1.2. Рискови фактори за ПМ.

Преобладаващата част от пациентите с ПМ имат анамнеза за АХ- 72,7% от групата в първи епизод и 75,7% от групата с пароксизмално ПМ. Установява се сигнификантна разлика в ИТМ между групите: с първи пристъп на ПМ, пароксизмално ПМ и здравите контроли съответно ( $30,48 \pm 2,78$ ;  $30,48 \pm 1,96$ ;  $25,61 \pm 2,00$ ;  $p = 0,001$ ). Въз основа на това се установява, че пациентите и в двете

групи с ПМ са или със затлъстяване, или с наднормено тегло, докато преобладаващата част от здравите контроли са с нормално телесно тегло и едва 23,3% са с наднормено тегло. Като допълнение на тези резултати при 24,2% от тези с първи пристъп и 21,6% от тези с пароксизмално ПМ са и с метаболитен синдром. При 32,4% от пациентите с пароксизмално ПМ се открива като рисков фактор дислипидемия и едва 15,2% от тези с първи епизод. Не се открива статистически значима разлика между групите по отношение на тютюнопушенето – таблица 3.

<b>Таблица 3. Рискови фактори за ПМ</b>				
<b>Параметър</b>	<b>Първи пристъп на ПМ N=33</b>	<b>Пароксизмално ПМ N=37</b>	<b>Здрави контроли N=30</b>	<b>P – value</b>
<b>Артериална хипертония, %</b>	72,7 <sup>^</sup>	75,7 <sup>^</sup>	0	<b>0,001</b>
<b>Наднормено тегло, %</b>	48,5 <sup>^</sup>	40,5 <sup>^</sup>	23,3	<b>0,01</b>
<b>Затлъстяване, %</b>	51,5 <sup>^</sup>	59,5 <sup>^</sup>	0	<b>0,001</b>
<b>Метаболитен синдром, %</b>	24,2 <sup>^</sup>	21,6 <sup>^</sup>	0	<b>0,016</b>
<b>Дислипидемия, %</b>	15,2 <sup>^</sup>	32,4 <sup>^</sup>	6,7	<b>0,022</b>
<b>Тютюнопушене, %</b>	36,4	29,7	26,7	0,692

Стойностите са представени като % от съответната група пациенти. Използван е  $\chi^2$ -метод. \*  $p < 0.05$  спрямо първи пристъп на ПМ и <sup>^</sup>  $p < 0.05$  спрямо здрави контроли.

### **3.1.3 Жизнени показатели.**

Пациентите с анамнеза за повишено артериално налягане провеждат антихипертензивна терапия. Към момента на изследването 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 4 .

<b>Таблица 4 . Жизнени показатели</b>				
<b>Параметър</b>	<b>Първи пристъп на ПМ N=33</b>	<b>Пароксизмално ПМ N=37</b>	<b>Здрави контроли N=30</b>	<b>P – value</b>
<b>САН, mm Hg</b>	129,75 ± 6,44 <sup>^</sup>	129,62 ± 6,83 <sup>^</sup>	118,73 ± 10,28	<b>0,001</b>
<b>ДАН, mm Hg</b>	80,57 ± 5,01 <sup>^</sup>	79,72 ± 5,66 <sup>^</sup>	74,73 ± 6,94	<b>0,001</b>
<b>СЧ, уд./мин</b>	71,09 ± 9,44	68,08 ± 7,92 <sup>^</sup>	74,13 ± 8,79	<b>0,021</b>
Стойностите са представени като средна ± SD. <sup>^</sup> p<0.05 спрямо здрави контроли.				

### 3.1.4. Медикаментозно лечение.

Всички пациенти с ПМ са антикоагулирани и приемат б-блокери. От тези с първи пристъп на ПМ само 18% са на антиаритмична терапия с Пропафенон, докато 19% от тези с Пароксизмално ПМ приемат Пропафенон и 5%- Амиодарон ( 2-ма пациента). Артериалната хипертония се контролира с АСЕ/АРБ при 60% от пациентите с първи пристъп на ПМ и 70% при пациентите с Пароксизмално ПМ. Едва 18% от пациентите с първи пристъп и 27% от пациентите с Пароксизмално ПМ приемат калциеви антагонисти. Няма статистически значима разлика по изброените класове медикаменти между групите- таблица 5.

<b>Таблица 5 . Медикаментозно лечение на пациентите с ПМ</b>			
<b>Параметър</b>	<b>Първи пристъп на ПМ N=33</b>	<b>Пароксизмално ПМ N=37</b>	<b>P – value</b>
<b>АСЕ инх. / АРБ, %</b>	60	70	NS
<b>Калциеви антагонисти, %</b>	18	27	NS
<b>Бетаблокери, %</b>	100	100	NS
<b>Антикоагулант, %</b>	100	100	NS
<b>Пропафенон, %</b>	18	19	NS
<b>Амиодарон, %</b>	0	5	NS
Стойностите са представени като % от съответната група пациенти. Използван е $\chi^2$ - метод. Ниво на значимост p<0.05.			

### 3.1.5 Биомаркери.

Нивата на Галектин- 3 са по- високи само в групата пациенти с Пароксизмално ПМ. Високочувствителният тропонин I е висок и в двете групи с ПМ, като при пациентите с Пароксизмално ПМ е статистически значимо по- висок от тези с първи пристъп ( $p= 0,0001$ ). Установяват се по- високи стойности на пикочната киселина в групите с ПМ, сравнени със здравите контроли, докато по отношение на CRP няма статистически значима разлика. Останалите лабораторни показатели ( кръвна захар, креатинин, хемоглобин и електролити) са изследвани като част от включващите критерии и при тях не се откриват разлики в трите групи. Резултатите са представени в таблица 6.

<b>Таблица 6. Биомаркери</b>				
<b>Параметър</b>	<b>Първи пристъп на ПМ N=33</b>	<b>Пароксизмално ПМ N=37</b>	<b>Здрави контроли N=30</b>	<b>P- value</b>
<b>Галектин- 3, ng/ml</b>	13,67±4,79	15,26±4,71 <sup>^</sup>	11,2±3,52	<b>0,001</b>
<b>hsTn I, pg/ml</b>	1,42±0,88 <sup>^</sup>	2,48±1,00 <sup>^*</sup>	0,61±0,51	<b>0,0001</b>
<b>Пикочна киселина, mmol/l</b>	340,61±81,13 <sup>^</sup>	352,11±82,11 <sup>^</sup>	224,03±40,52	<b>0,001</b>
<b>CRP, mg/dl</b>	0,16±0,16	0,21±0,16	0,16±0,18	0,339

Стойностите са представени като средна ± SD. \*  $p<0.05$  спрямо първи пристъп на ПМ и <sup>^</sup>  $p<0.05$  спрямо здрави контроли.

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

#### Структурни показатели на лява камера

Пациентите с ПМ имат по- дебел септум и увеличена индексирана левокамерна маса, сравнени със здравите контроли. Пациентите с Пароксизмално ПМ имат тенденция към концентрично ремоделиране (RWT,  $p=0,013$ ), сравнени с останалите групи. По отношение на останалите ЛК показатели липсва статистически значима разлика- таблица 7.

Таблица 7. Структурни показатели за лява камера				
Параметър	Първи пристъп на ПМ N=33	Пароксизмално ПМ N=37	Здрави контроли N=30	p- value
Септум, мм	11,02±1,27 <sup>^</sup>	11,07±0,77 <sup>^</sup>	8,9±1,35	<b>0,001</b>
ЛК маса, gr/m <sup>2</sup>	76,96±9,66 <sup>^</sup>	79,38±9,44 <sup>^</sup>	66,03±8,01	<b>0,001</b>
RWT	0,41±0,01	0,42±0,02 <sup>^</sup>	0,4±0,01	<b>0,013</b>
ТДР, мм	41,92±2,3	42,56±2,09	41,26±1,73	0,42
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и <sup>^</sup> p<0.05 спрямо здрави контроли.				

### Функционални показатели на лява камера

Пациентите в групите с ПМ имат редуциран GLS на лява камера (p= 0,001), пониски скорости на ранно диастолично пълнене от TDI (p= 0,001), както и тенденция към повишени налягания на пълнене, изчислени като съотношение E/Em (p= 0,001), сравнени със здравите контроли. По отношение на останалите показатели не се открива статистически значима разлика. Резултатите са представени в таблица 8.

Таблица 8. Функционални показатели за лява камера				
Параметър	Първи пристъп на ПМ N=33	Пароксизмално ПМ N=37	Здрави контроли N=30	p- value
ФИ Симпсън, %	59,99±1,91	60,29±2,26	61,07±1,83	0,098
GLS, %	-20,77±0,93 <sup>^</sup>	-20,78±0,94 <sup>^</sup>	-21,86±1,15	<b>0,001</b>
Е-пик, cm/s	75,35±19,7	78,78±18,26	78,35±16,13	0,702
А-пик, cm/s	65,27±15,93	65,47±14,62	61,76±14,93	0,551
ДТ, ms	187,63±43,34	188,19±40,2	167,2±35,00	0,063
<b>Тъканен Доплер</b>				
Sm, cm/s	8,08±1,03	8,07±1,15	8,6±1,05	0,092
Em, cm/s	8,45±1,4 <sup>^</sup>	8,34±1,6 <sup>^</sup>	10,36±1,92	<b>0,001</b>
Am, cm/s	9,24±1,84	9,00±2,27	9,73±1,93	0,346
E/Em	8,86±1,87 <sup>^</sup>	9,08±3,38 <sup>^</sup>	7,13±0,89	<b>0,001</b>
Sl, cm/s	10,15±0,99	10,08±1,5	10,83±1,85	0,081
El, cm/s	12,05±3,01	11,7±1,72	13,05±2,47	0,073
Al, cm/s	9,46±2,57	9,00±3,32	9,19±2,57	0,792
E/El	6,56±2,19	6,84±1,79	6,12±1,22	0,258
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и <sup>^</sup> p<0.05 спрямо здрави контроли.				

### 3.1.7 Структурни и функционални показатели на дясна камера

Пациентите с Пароксизмално ПМ имат по- висока скорост на трикуспидален градиент, сравнен с останалите групи ( $p= 0,016$ ). Останалите показатели са без статистически значима разлика- таблица 9.

<b>Таблица 9.</b>				
<b>Структурни и функционални показатели за дясна камера</b>				
<b>Параметър</b>	<b>Първи пристъп на ПМ N=33</b>	<b>Пароксизмално ПМ N=37</b>	<b>Здрави контроли N=30</b>	<b>P- value</b>
<b>ИТДК , мм</b>	28,31±2,57	28,30±1,86	27,80±1,50	0,215
<b>TAPSE</b>	21,06±2,83	21,63±3,03	22,12±1,99	0,296
<b>Транстрикуспидален кръвоток</b>				
<b>Е-пик, cm/s</b>	54,30±16,21	51,18±17,05	51,01±15,69	0,657
<b>А-пик, cm/s</b>	43,54±8,48	40,24±10,50	43,05±12,71	0,376
<b>Тъканен Доплер</b>				
<b>S, cm/s</b>	13,05±3,23	12,01±2,75	12,67±2,05	0,280
<b>Е, cm/s</b>	10,15±3,18	11,27±6,59	13,57±7,95	0,089
<b>А, cm/s</b>	12,90±3,84	12,24±5,04	13,93±5,93	0,485
<b>Е/Е´</b>	5,08±1,30	4,78±0,98	4,60±0,89	0,208
<b>Скорост на транстрикуспидален кръвоток и долна празна вена</b>				
<b>TRVmax,</b>	2,22±0,23	2,33±0,30 <sup>^</sup>	2,15±0,22	<b>0,016</b>
<b>VCI, mm</b>	16,97±1,40	16,98±1,29	16,26±1,27	0,993
Стойностите са представени като средна ± SD. * $p<0.05$ спрямо първи пристъп на ПМ и <sup>^</sup> $p<0.05$ спрямо здрави контроли.				

### 3.1.8 Структурни и функционални показатели на дясно предсърдие

Установява се статистически значима разлика в структурните показатели на дясно предсърдие в групите с ПМ сравнени със здравите контроли, но не и помежду им: индексирани максимален ( $p=0,001$ ), минимален ( $p=0,006$ ) и преатриален ( $p=0,001$ ) обем. Такава разлика се установява и при функционалните показатели- RASr ( $p=0,001$ ) и stiffness index ( $p=0,014$ ). Останалите функционални показатели не показват статистически значими различия в изследваните групи. Резултатите са представени в таблица 10.

<b>Таблица 10 . Структурни и функционални показатели за дясно предсърдие</b>				
<b>Параметър</b>	<b>Първи пристъп на ПМ N=33</b>	<b>Пароксизмално ПМ N=37</b>	<b>Здрави контроли N=30</b>	<b>P- value</b>
<b>Максимален обем, мл/м2</b>	24,47±8,92 <sup>^</sup>	22,55±7,79 <sup>^</sup>	21,02±7,07	<b>0,001</b>
<b>Минимален обем, мл/м2</b>	11,54±6,28 <sup>^</sup>	10,17±5,32 <sup>^</sup>	7,34±3,28	<b>0,006</b>
<b>Преатриален обем, мл/м2</b>	16,56±7,01 <sup>^</sup>	15,42±5,64 <sup>^</sup>	10,64±5,18	<b>0,001</b>
<b>Функционални показатели</b>				
<b>RATEF, %</b>	55,51±12,46	54,04±16,05	58,05±10,64	0,478
<b>RAPEF, %</b>	33,62±13,56	33,62±13,16	31,20±9,16	0,666
<b>RAAEF, %</b>	33,23±10,99	33,89±17,01	39,80±11,43	0,116
<b>Expansion index</b>	1,37±0,87	1,79±2,84	1,27±0,67	0,464
<b>Stiffnes index</b>	0,16±0,07 <sup>^</sup>	0,15±0,08 <sup>^</sup>	0,10±0,08	<b>0,014</b>
<b>RASr, %</b>	31,29±9,75 <sup>^</sup>	28,48±9,34 <sup>^</sup>	37,58±10,70	<b>0,001</b>
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и <sup>^</sup> p<0.05 спрямо здрави контроли.				

### 3.1.9 Структурни и функционални показатели на ляво предсърдие

Двете групи пациенти с ПМ демонстрират статистически значимо по-големи индексирани обеми на ЛП: максимален (p=0,001), минимален (p=0,001) и преатриален (p=0,001). И трите фракции на изпразване на ляво предсърдие са редуцирани при пациентите с ПМ, като LATEF е допълнително намалена при пациентите с Пароксизмално ПМ, сравнени с първи епизод на ПМ (p=0,05). Показателите за механика на ляво предсърдие са значимо по-ниски в групите с ПМ, сравнени със здравите контроли. В допълнение LASr е по-нисък в групата с Пароксизмално ПМ (p=0,049), а показателят за механичната дисперсия с по-голяма стойност (p=0,028), сравнени с пациентите с първи епизод на ПМ. Индексът на експанзия на ЛП при пациентите с Пароксизмално ПМ е по-висок (p=0,001). Резултатите са представени в таблица 11.

<b>Таблица 11.</b>				
<b>Структурни и функционални показатели за ляво предсърдие</b>				
<b>Параметър</b>	<b>Първи пристъп на ПМ N=33</b>	<b>Пароксизмално ПМ N=37</b>	<b>Здрави контроли N=30</b>	<b>P- value</b>
<b>Индексирани обеми на ляво предсърдие</b>				
<b>Максимален обем, мл/м2</b>	29,88±10,56 <sup>^</sup>	33,16±13,89 <sup>^</sup>	21,02±6,73	<b>0,001</b>
<b>Минимален обем, мл/м2</b>	11,37±6,76 <sup>^</sup>	14,38±8,72 <sup>^</sup>	5,78±2,81	<b>0,001</b>
<b>Преатриален обем, мл/м2</b>	19,54±8,17 <sup>^</sup>	21,95±10,12 <sup>^</sup>	11,26±3,13	<b>0,001</b>
<b>Волуметричен анализ на ЛП функция и производни показатели</b>				
<b>LATEF, %</b>	64,76±10,71 <sup>^</sup>	57,61±13,61 <sup>*^</sup>	71,68±7,65	<b>0,001</b>
<b>LAPeF, %</b>	36,42±9,27 <sup>^</sup>	33,25±9,95 <sup>^</sup>	45,03±8,62	<b>0,001</b>
<b>LAaEF, %</b>	45,10±13,95 <sup>^</sup>	38,46±13,05 <sup>^</sup>	49,93±14,81	<b>0,004</b>
<b>Индекс на експанзия на ЛП</b>	2,15±1,33	1,69±,96 <sup>^</sup>	2,80±1,11	<b>0,001</b>
<b>Показатели за механика и дисинхрония на ЛП и производни показатели</b>				
<b>LASr, %</b>	35,34±7,83 <sup>^</sup>	30,38±7,59 <sup>^*</sup>	44,12±8,33	<b>0,001</b>
<b>LAScd, %</b>	-18,56±6,60 <sup>^</sup>	-16,40±5,24 <sup>^</sup>	-24,98±6,22	<b>0,001</b>
<b>LASct, %</b>	-14,02±6,29 <sup>^</sup>	-14,40±6,74 <sup>^</sup>	-18,81±7,10	<b>0,009</b>
<b>pLASr,</b>	1,96±0,76 <sup>^</sup>	1,84±0,77 <sup>^</sup>	2,67±0,69	<b>0,001</b>
<b>pLAScd,</b>	-1,93±0,80	-1,88±1,19 <sup>^</sup>	-2,79±0,67	<b>0,001</b>
<b>pLASct,</b>	-2,65±1,09	-2,18±1,03 <sup>^</sup>	-2,99±0,84	<b>0,005</b>
<b>Stiffnes index</b>	0,30±0,13 <sup>^</sup>	0,37±0,22 <sup>^</sup>	0,16±0,04	<b>0,001</b>
<b>Механична дисперсия на ЛП, ms</b>	47,35±41,36	79,99±66,57 <sup>^*</sup>	35,31±37,55	<b>0,002</b>
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и <sup>^</sup> p<0.05 спрямо здрави контроли.				

### 3.1.10 Електромеханично куплиране

И в двете групи с ПМ се установяват сигнификантни разлики в тоталното проводно време (p= 0,017), както и в индекса на дисинхрония (p= 0,005), сравнени със здравите контроли, но без разлика помежду им. Резултатите са представени в таблица 12.

<b>Таблица 12.</b> <b>Електромеханично куплиране ( TDI- митрален клапен пръстен)</b>				
<b>Параметър</b>	<b>Първи пристъп на ПМ N=33</b>	<b>Пароксизмално ПМ N=37</b>	<b>Здрави контроли N=30</b>	<b>P – value</b>
<b>PAm, ms</b>	31,15± 16,64	24,97± 16,38	23,07± 17,43	0,151
<b>PAI, ms</b>	49,03± 20,69 <sup>^</sup>	47,35± 21,91 <sup>^</sup>	34,63± 21,32	<b>0,017</b>
<b>PLAD</b>	18,30± 10,10 <sup>^</sup>	20,05± 10,89 <sup>^</sup>	12,51± 6,12	<b>0,005</b>
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и <sup>^</sup> p<0.05 спрямо здрави контроли.				

### 3.2 Корелационен анализ.

#### Корелации между биомаркери и показателите на лява камера

#### Корелации между Галектин- 3 и показателите на лява камера

Установява се умерена позитивна корелация на Галектин-3 със септум на ЛК и слаба зависимост с ЛК маса, и негативна зависимост между глобалния лонгитудинален стрейн на ЛК и Галектин-3. Не се установяват такива с другите ЛК показатели. Статистически значимите корелационни зависимости са представени на таблица 13.

<b>Таблица 13.</b> <b>Корелация между Галектин-3 и показатели на ЛК</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Септум, мм</b>	<b>0,350</b>	<b>0,0001</b>
<b>ЛК маса, гр/м2</b>	<b>0,248</b>	<b>0,013</b>
<b>GLS, %</b>	<b>-0,237</b>	<b>0,017</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

## Корелации между hsTnI и показателите на лява камера

Установяват се умерена позитивна корелационна зависимост между септум и hsTnI и слаби корелационни зависимости между ЛК маса и глобалния лонгитудинален стрейн на ЛК и hsTnI. Не се установяват такива с другите ЛК показатели. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 14.

<b>Таблица 14.</b>		
<b>Корелация между hsTnI и показатели на ЛК</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Септум, мм</b>	<b>0,349</b>	<b>0,0001</b>
<b>ЛК маса, гр/м2</b>	<b>0,231</b>	<b>0,021</b>
<b>GLS, %</b>	<b>-0,198</b>	<b>0,05</b>

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

## Корелации между пикочна киселина и показателите на лява камера

Установяват се умерени корелационни зависимости между пикочната киселина със септума на ЛК, ЛК маса и GLS. Не се установяват такива с другите ЛК показатели. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 15.

<b>Таблица 15</b>		
<b>Корелация между пикочна киселина и показатели на ЛК</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Септум, мм</b>	<b>0,475</b>	<b>0,0001</b>
<b>ЛК маса, гр/м2</b>	<b>0,363</b>	<b>0,0001</b>
<b>GLS, %</b>	<b>-0,399</b>	<b>0,0001</b>

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

## Корелации между биомаркери и показателите на ляво предсърдие

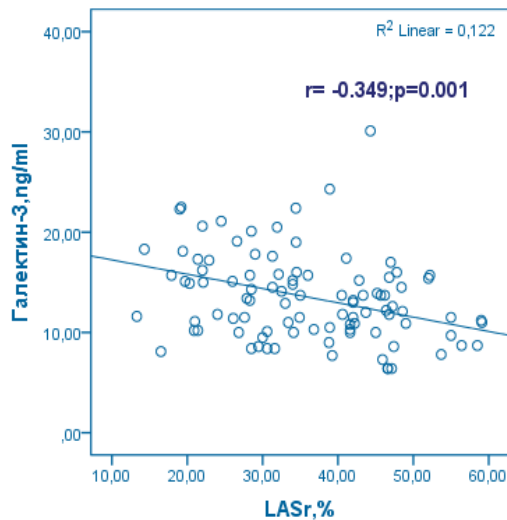
### Корелации между Галектин-3 и показателите на ляво предсърдие

Установява се умерена позитивна корелация на Галектин-3 с индексираниите обеми на ляво предсърдие, както и с ЛП stiffness index . Умерена негативна корелация има между Галектин-3 и резервоарния и кондуитен стрейн. Слаба негативна корелационна зависимост има с контрактилния стрейн на ЛП и слаба позитивна с индекса на експанзия. Няма корелационни зависимости с останалите показатели на ЛП.

Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 16.

<b>Таблица 16. Корелация между Галектин-3 и показатели на ЛП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Максимален, ml/m2</b>	<b>0,316</b>	<b>0,001</b>
<b>Минимален, ml/m2</b>	<b>0,335</b>	<b>0,001</b>
<b>Пре-атриален, ml/m2</b>	<b>0,394</b>	<b>0,0001</b>
<b>ЛП индекс на експанзия</b>	<b>0,229</b>	<b>0,022</b>
<b>LASr, %</b>	<b>-0,349</b>	<b>0,001</b>
<b>LAScd, %</b>	<b>-0,369</b>	<b>0,0001</b>
<b>LASct, %</b>	<b>-0,208</b>	<b>0,038</b>
<b>ЛП stiffness index</b>	<b>0,374</b>	<b>0,0001</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

За онагледяване на зависимостите на Галектин-3 с LASr, данните са представени в точкова диаграма- фигура 9.



Фигура 9. Корелационен анализ на Галектин-3 и LASr.

### Корелации между hsTnI и показателите на ляво предсърдие

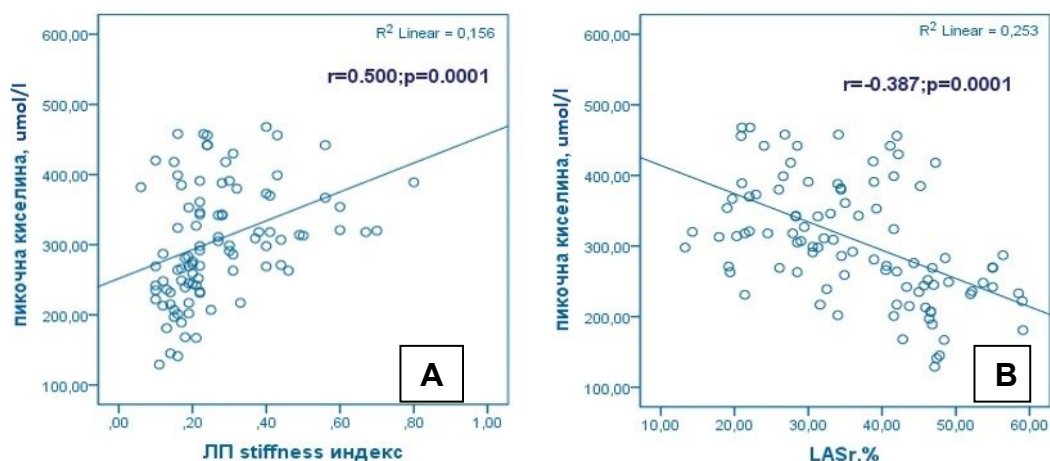
Установяват се слаби корелационни зависимости между тропонин I и минималния и преатриалния обем на ЛП, резервоарния стрейн и ЛП stiffness index. Умерена негативна корелация се открива между hsTnI и LAScd. Липсват корелации с LAVi, LATEF, LAPEF, LAAEF, ЛП индекс на експанзия, както и с показателите на strain rate на ЛП. Статистически значимите корелационни зависимости са представени на таблица 17.

<b>Таблица 17.</b>		
<b>Корелация между hsTnI и показатели на ЛП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Минимален, ml/m2</b>	<b>0,197</b>	<b>0,05</b>
<b>Пре-атриален, ml/m2</b>	<b>0,204</b>	<b>0,05</b>
<b>LASr, %</b>	<b>-0,290</b>	<b>0,003</b>
<b>LAScd, %</b>	<b>-0,337</b>	<b>0,001</b>
<b>LASct, %</b>	<b>-0,193</b>	<b>0,05</b>
<b>ЛП stiffness index</b>	<b>0,299</b>	<b>0,022</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

## Корелации между пикочна киселина и показателите на ляво предсърдие

Пикочната киселина корелира умерено с обемите на ЛП, резервоарния и кондуитния стрейн, ЛП stiffness index, индекс на експанзия и механичната дисперсия. Не се установяват корелации с контрактилния стрейн, strain rate показателите на ЛП. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 18. Графично са представени корелационните зависимости на LASr с пикочна киселина и ЛП stiffness индекс и пикочна киселина- фигура 10.

<b>Таблица 18. Корелация между пикочна киселина и показатели на ЛП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Максимален, ml/m<sup>2</sup></b>	<b>0,298</b>	<b>0,003</b>
<b>Минимален, ml/m<sup>2</sup></b>	<b>0,335</b>	<b>0,001</b>
<b>Пре-атриален, ml/m<sup>2</sup></b>	<b>0,365</b>	<b>0,0001</b>
<b>ЛП индекс на експанзия</b>	<b>0,338</b>	<b>0,001</b>
<b>LASr, %</b>	<b>-0,387</b>	<b>0,0001</b>
<b>LAScd, %</b>	<b>-0,467</b>	<b>0,0001</b>
<b>ЛП stiffness index</b>	<b>0,500</b>	<b>0,0001</b>
<b>Механична дисперсия, ms</b>	<b>0,230</b>	<b>0,021</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		



Фигура 10. Корелации между: А. Пикочна киселина и ЛП stiffness индекс; В. Пикочна киселина и LASr.

### Корелации между биомаркери и показателите на дясно предсърдие

#### Корелации между Галектин- 3 и показателите на дясно предсърдие

Галектин-3 корелира слабо с максималния и пре- атриалния обем на ДП. Липсват корелационни зависимости с останалите показатели на ДП. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 19.

<b>Таблица 19. Корелация между Галектин-3 и показателите на ДП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Максимален, ml/m2</b>	<b>0,274</b>	<b>0,006</b>
<b>Пре-атриален, ml/m2</b>	<b>0,296</b>	<b>0,003</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

## Корелации между hsTnI и показателите на дясно предсърдие

Установяват се умерени корелационни зависимости между максималния и пре-атриалния обем на ДП, и слаби за минималния обем, резервоарния стрейн и високочувствителния тропонин. Липсват такива за останалите показатели. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 20.

<b>Таблица 20.</b>		
<b>Корелация между тропонин I и показателите на ДП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Максимален, ml/m2</b>	<b>0,306</b>	<b>0,002</b>
<b>Минимален, ml/m2</b>	<b>0,201</b>	<b>0,05</b>
<b>Пре-атриален, ml/m2</b>	<b>0,347</b>	<b>0,001</b>
<b>RASr, %</b>	<b>-0,257</b>	<b>0,01</b>

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

## Корелации между пикочна киселина и показателите на дясно предсърдие

Установяват се слаби корелационни зависимости между пикочната киселина и максималния и пре- атриалния обем на ДП. Пикочната киселина слабо корелира негативно с резервоарния стрейн на ДП. Не се установяват други корелационни зависимости. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 21.

<b>Таблица 21.</b>		
<b>Корелация между пикочна киселина и показателите на ДП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Максимален,ml/m<sup>2</sup></b>	<b>0,283</b>	<b>0,004</b>
<b>Пре-атриален,ml/m<sup>2</sup></b>	<b>0,222</b>	<b>0,027</b>
<b>RASr, %</b>	<b>-0,233</b>	<b>0,020</b>
<b>ДП stiffness index</b>	<b>0,280</b>	<b>0,005</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

### **Корелации между показателите лява камера и ляво предсърдие**

#### **Корелации между глобалния лонгитудинален стрейн на лява камера и ляво предсърдие**

Установява се слаба корелационна зависимост между GLS и минималния обем на ЛП и ЛП stiffness index; умерени корелации с , пре- атриалния обем на ЛП, резервоарния и кондуитния стрейн на ЛП. Не се установява асоциация с максималния обем, фракциите на изпразване и контрактилния стрейн. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 22.

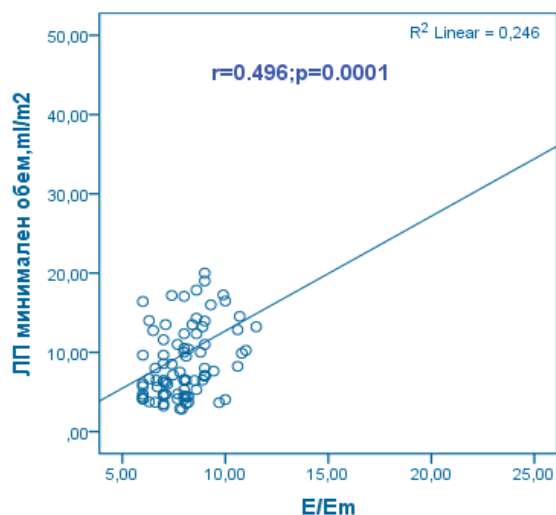
<b>Таблица 22.</b>		
<b>Корелация между GLS и показатели на ЛП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Минимален, ml/m<sup>2</sup></b>	<b>0,277</b>	<b>0,005</b>
<b>Пре-атриален, ml/m<sup>2</sup></b>	<b>0,322</b>	<b>0,001</b>
<b>LASr, %</b>	<b>0,396</b>	<b>0,001</b>
<b>LAScd, %</b>	<b>0,327</b>	<b>0,001</b>
<b>ЛП stiffness index</b>	<b>-0,294</b>	<b>0,003</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

## Корелации между E/E' на лява камера и ляво предсърдие

Установяват се умерени корелации на отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния анулус (E/Em) с обемите на ЛП, кондуитен стрейн. Слаба корелационна зависимост имат с ЛП индекс на експанзия и резервоарния стрейн. Най- силни корелации се откриват между E/Em и ЛП stiffness индекс. С останалите показатели не се открива асоциация. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 23.

<b>Таблица 23. Корелация между E/Em и показатели на ЛП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Максимален, ml/m2</b>	<b>0,353</b>	<b>0,0001</b>
<b>Минимален, ml/m2</b>	<b>0,496</b>	<b>0,0001</b>
<b>Пре-атриален, ml/m2</b>	<b>0,478</b>	<b>0,0001</b>
<b>ЛП индекс на експанзия</b>	<b>0,227</b>	<b>0,023</b>
<b>LASr, %</b>	<b>-0,203</b>	<b>0,04</b>
<b>LAScd, %</b>	<b>-0,340</b>	<b>0,001</b>
<b>LASct, %</b>	<b>-0,263</b>	<b>0,008</b>
<b>ЛП stiffness index</b>	<b>0,508</b>	<b>0,0001</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

На фигура 11 е представено графично значимата асоциацията на E/Em и ЛП минимален обем.



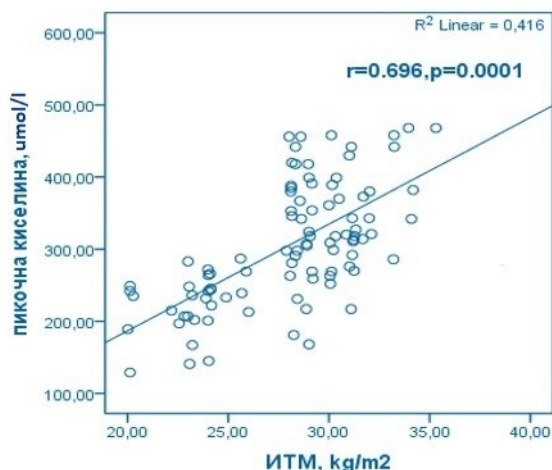
Фигура 11. Позитивна корелационна зависимост на E/Em и ЛП минимален обем.

### Корелации между ИТМ и биомаркери

Установяват се силни корелации между ИТМ и пикочната киселина, умерени такива между ИТМ и Галектин-3 и hsTnI и слаби с CRP- таблица 23.

<b>Таблица 23. Корелация между ИТМ и биомаркери</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Пикочна киселина, umol/l</b>	<b>0,649</b>	<b>0,0001</b>
<b>Галектин-3, pg/ml</b>	<b>0,391</b>	<b>0,0001</b>
<b>CRP, mg/dl</b>	<b>0,232</b>	<b>0,02</b>
<b>Тропонин I, pg/ml</b>	<b>0,406</b>	<b>0,0001</b>
r- коефициент на Pearson, Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

На фигура 12 е представена значимата положителна корелационна зависимост между пикочната киселина и ИТМ.



Фигура 12. Корелационна зависимост между пикочна киселина и ИТМ.

## Корелации между ИТМ и ехокардиографските показатели

### Корелации между ИТМ и показателите на лява камера

Установяват се умерени корелации между ИТМ и септум, ЛК маса. Липсват статистически значими корелации с ТДР. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 24.

<b>Таблица 24. Корелация между ИТМ и структурни показатели на лява камера</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Септум, мм</b>	<b>0,393</b>	<b>0,0001</b>
<b>ЛК маса, гр/м2</b>	<b>0,462</b>	<b>0,0001</b>
r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

ИТМ корелира с функционалните показатели на лява камера-таблица. Установява се значителна корелация между ИТМ и GLS и умерена с E/Em. Липсва корелационна зависимост с E-пик и SI. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 25.

<b>Таблица 25.</b> <b>Корелация между ИТМ и функционални показатели на лява камера</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>ФИ, %</b>	<b>-0,234</b>	<b>0,019</b>
<b>GLS, %</b>	<b>-0,575</b>	<b>0,0001</b>
<b>A-пик,</b>	<b>-0,221</b>	<b>0,02</b>
<b>ДТ, ms</b>	<b>0,205</b>	<b>0,04</b>
<b>Sm, cm/s</b>	<b>-0,220</b>	<b>0,02</b>
<b>Em, cm/s</b>	<b>-0,339</b>	<b>0,001</b>
<b>Am, cm/s</b>	<b>-0,205</b>	<b>0,014</b>
<b>E/Em</b>	<b>0,399</b>	<b>0,001</b>
<b>EI, cm/s</b>	<b>-0,299</b>	<b>0,001</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

### **Корелации между ИТМ и показателите на ляво предсърдие**

Установява се значителна корелация между ИТМ и пре-атриалния обем на ЛП и умерена с останалите обеми и ЛП индекс на експанзия. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 26.

<b>Таблица 26.</b> <b>Корелация между ИТМ и обемите на ЛП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Максимален, ml/m2</b>	<b>0,468</b>	<b>0,0001</b>
<b>Минимален, ml/m2</b>	<b>0,454</b>	<b>0,0001</b>
<b>Пре-атриален, ml/m2</b>	<b>0,545</b>	<b>0,0001</b>
<b>ЛП индекс на експанзия</b>	<b>0,361</b>	<b>0,0001</b>
r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

ИТМ корелира с функционалните показатели на ЛП, като най- силни са с резервоарния и кондуитния стрейн, strain rate в кондуитната фаза и ЛП stiffness index. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 27.

<b>Таблица 27. Корелация между ИТМ и функционални показатели на ляво предсърдие</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>LATEF, %</b>	<b>-0,409</b>	<b>0,0001</b>
<b>LAPEF, %</b>	<b>-0,444</b>	<b>0,0001</b>
<b>LAPEF, %</b>	<b>-0,242</b>	<b>0,015</b>
<b>LASr, %</b>	<b>-0,516</b>	<b>0,0001</b>
<b>LAScd, %</b>	<b>-0,449</b>	<b>0,0001</b>
<b>LASct, %</b>	<b>-0,309</b>	<b>0,002</b>
<b>pLASr,</b>	<b>-0,410</b>	<b>0,0001</b>
<b>pLAScd,</b>	<b>-0,495</b>	<b>0,0001</b>
<b>pLASct,</b>	<b>-0,308</b>	<b>0,002</b>
<b>Механична дисперсия, ms</b>	<b>0,291</b>	<b>0,003</b>
<b>ЛП stiffness index</b>	<b>0,598</b>	<b>0,0001</b>
r- коефициент на Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

### **Корелации между ИТМ и показателите на дясно предсърдие**

ИТМ корелира с обемите на ДП, но не се открива такава с ДП индекс на експанзия. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 28.

<b>Таблица 28. Корелация между ИТМ и обемите на ДП</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>Максимален, ml/m2</b>	<b>0,403</b>	<b>0,0001</b>
<b>Минимален, ml/m2</b>	<b>0,323</b>	<b>0,001</b>
<b>Пре-атриален, ml/m2</b>	<b>0,398</b>	<b>0,0001</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

Установяват се слаби корелации на ИТМ с тоталната и активна фракция на изпразване на ДП, глобалния стрейн на ДП и ДП stiffness index. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 29.

<b>Таблица 29. Корелация между ИТМ и функционални показатели на дясно предсърдие</b>		
<b>Параметър</b>	<b>r</b>	<b>p- value</b>
<b>RATEF, %</b>	<b>-0,207</b>	<b>0,038</b>
<b>RAAEF, %</b>	<b>-0,224</b>	<b>0,025</b>
<b>RASr, %</b>	<b>-0,298</b>	<b>0,003</b>
<b>ДП stiffness index</b>	<b>0,282</b>	<b>0,004</b>
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

### 3.3 Регресионен анализ.

#### Ехокардиографски предиктори за Предсърдно мъждене

За определяне на ЕхоКГ предиктори за Предсърдно мъждене се проведе множествена стъпаловидна линейна регресия. Включени са ЛК, ЛП и ДП ехокардиографски показатели: септум, индексирана към телесна повърхност ЛК маса, теледиастолен размер, ФИ, GLS, показателите от трансмитралния кръвоток- Е-пик, А-пик, ДТ; показателите от TDI на медиален и латерален митрален анулус (Em, Am, E/Em, EI, AI, E/EI), както и показателите за електромеханично куплиране (Pam, PAI, IAMD ); ЛП максимален, минимален и пре-атриален обем; производните от тях фракции на изпразване (LATEF, LAPEF, LAAEF); индекса на експанзия, ЛП stiffness индекс; показателите на механика на ЛП (LASr, LAScd, LASct, pLASr, pLAScd, pLASct); механична дисперсия; съотношението E/LASr, ДП максимален, минимален и пре-атриален обем; производните от тях фракции на изпразване ( RATEF, RAPEF, RAAEF); индекса на експанзия, ДП stiffness индекс, RAS. Избран е модел с най- висока стойност на големина на ефекта (R) и най- висок процент на прогнозиране (adjusted R<sup>2</sup>).

Според полученият модел 51,4% от случаите с ПМ ще бъдат прогнозирани от комбинацията на показателите : GLS , E/Em, резервоарния и контрактилния стрейн на ЛП, с големина на ефекта ( R= 0,717) и коригиран коефициент на детерминация ( adjusted R<sup>2</sup>=0,514)- таблица 30.

<b>Таблица 30.</b>				
<b>Ехокардиографски предиктори за ПМ</b>				
<b>Параметър</b>	<b>Коефициент на регресия</b>	<b>Sig.</b>	<b>95,0% CI</b>	
<b>GLS, %</b>	0,132	0,021	0,020	0,243
<b>E/Em</b>	0,071	0,004	0,023	0,119
<b>LASr, %</b>	-0,051	0,0001	-0,066	-0,036
<b>LASct, %</b>	0,037	0,002	0,014	0,061
Стъпаловидна множествена регресия за предиктори за ПМ.				

За подобряване на прогностичната стойност на ехокардиографските показатели, към уравнението са включени и биомаркерите- Галектин-3, пикочна киселина, hsTnI.

Според полученият модел 59% от случаите с ПМ ще бъдат прогнозирани от комбинирането на показателите: E/Em, резервоарния и контрактилният стрейн на ЛП, hsTnI и пикочна киселина, с големина на ефекта ( $R = 0,770$ ) и коригиран коефициент на детерминация ( $\text{adjusted } R^2 = 0,585$ )- таблица 31.

<b>Таблица 31 .</b>				
<b>Ехокардиографски показатели и биомаркери- предиктори за ПМ</b>				
<b>Параметър</b>	<b>Коефициент на регресия</b>	<b>Sig.</b>	<b>95,0% CI</b>	
<b>E/Em</b>	0,072	0,002	0,028	0,116
<b>LASr, %</b>	-0,033	0,0001	-0,050	-0,017
<b>LASct, %</b>	0,024	0,037	0,001	0,047
<b>hsTnI, pg/ml</b>	0,231	0,001	0,116	0,345
<b>Пикочна киселина</b>	0,002	0,011	0,000	0,003
Стъпаловидна множествена регресия за предиктори за ПМ.				

За определяне на стойностите на резервоарния стрейн на ЛП, детерминиращи пациентите в риск за ПМ, се проведе ROC curve анализ. Резултатите са представени на таблица 32.

<b>Таблица 32. ROC анализ за определяне стойностите на LASr</b>						
<b>Параметър</b>	<b>AUC</b>	<b>Sig.</b>	<b>Сензитивност %</b>	<b>Специфичност %</b>	<b>95,0% CI</b>	
<b>LASr &lt; 34, 25 %</b>	0,749	0,0001	70	69	0,654	0,694

### **Предиктори за рецидивиращо ПМ**

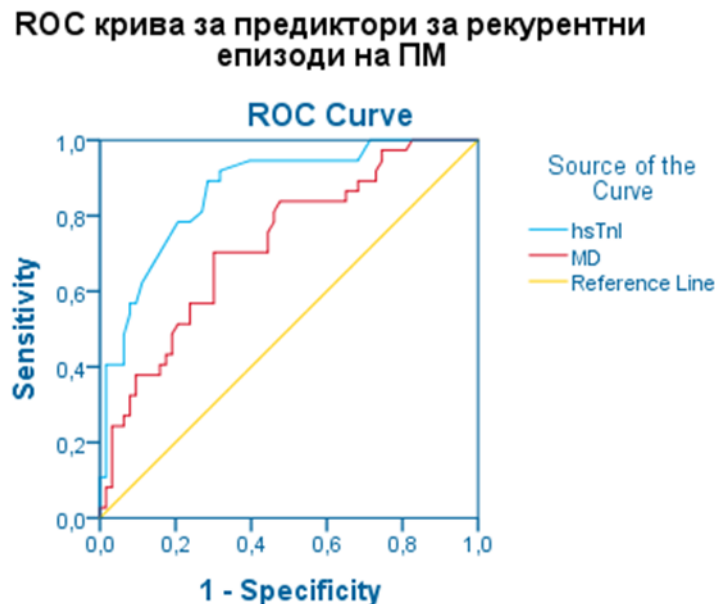
За определяне на най-силните предиктори за рецидивиращо ПМ (пароксизмално ПМ) е проведен бинарен регресионен анализ. В анализа са включени ЛК структурни и функционални показатели: септум, индексирана ЛК маса, глобалния лонгитудинален стрейн на ЛК , фракцията на изтласкване, показателите от трансмитралния кръвоток- Е-пик, А-пик, ДТ; показателите от TDI на медиален и латерален митрален анулус (Em, Am, E/Em, EI, AI, E/EI); електромеханично куплиране (Pam, PAI, IAMD); биомаркери: Галектин-3, пикочна киселина и високочувствителен тропонин I; ЛП максимален, минимален и пре-атриален обем; производните от тях фракции на изпразване ( LATEF, LAPEF, LAAEF); индекса на комплайанс, ЛП stiffness индекс; показателите на механика на ЛП ( LASr, LAScd, LASct, pLASr, pLAScd, pLASct); механична дисперсия; съотношението E/LASr- таблица 33.

<b>Таблица 33. Предиктори за рецидивиращо ПМ</b>				
<b>Параметър</b>	<b>OR</b>	<b>Sig.</b>	<b>95,0% CI</b>	
<b>Механична дисперсия, ms</b>	1,012	0,034	1,001	1,024
<b>hsTnI, pg/ml</b>	1,880	0,025	1,084	3,260

Бинарна регресия за предиктори за рекурентни епизоди на ПМ.

За определяне на стойностите на механичната дисперсия и hsTnI , детерминиращи пациентите в риск за рекурентни епизоди на ПМ се проведе ROC curve анализ. Резултатите са представени на таблица 34 и фигура 13.

Таблица 34. Предиктори за рекурентни епизоди cut-off стойности на показателите							
Параметър	Cut off	AUC	Sig.	95,0% CI		Сензитивност	Специфичност
						%	%
hsTn I, pg/ml	1,95	0,862	0,001	0,780	0,944	84	86
Механична дисперсия, ms	45,7	0,725	0,001	0,624	0,827	70	70



**Фигура 13. ROC крива за предиктори за рецидивиращо ПМ**

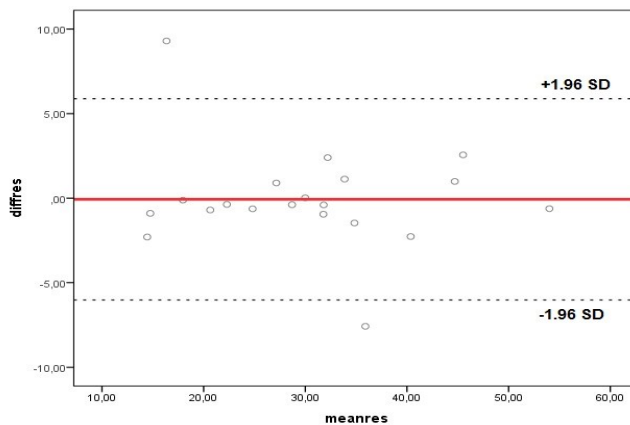
### **3.4 Възпроизводимост и повторяемост на ехокардиографски показатели- предиктори за ПМ**

За да се установи повторяемостта и възпроизводимостта на предикторите за ПМ, се проведе повторно измерване от същия ехокардиографист на показателите LASr и LASct при 20 случайно избрани пациента. Въз основа на получените резултати се състави графика на Bland Altman за съгласие между двете измервания на показателите.

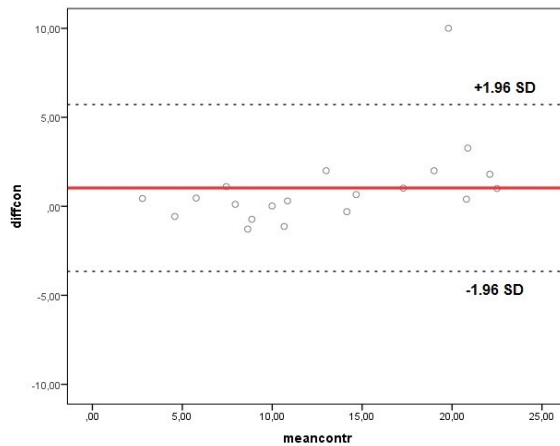
Създадох се 2 нови променливи: diff – разлика между двете измервания и mean- средноаритметичното между двете измервания. Графиката на Bland Altman представлява графика на разсейване на двете нови променливи като

стойностите на променливата *diff* се разполага по оста X, а стойностите на втората променлива *mean* са по оста Y. Плътната линия в червен цвят отразява *mean* на измерванията. Допълнително на графиката се построяват две линии, които формират 95% ниво на съгласие между двата метода за измерване, което се калкулира като  $\pm 1.96$  SD от *mean*.

Като цяло има малка разлика в измерванията на LASr и LASct, защото повечето от разликите са в границите на 95% ниво на съгласие, което предполага добра повтораемост и възпроизводимост на двата ЕхоКГ показателя от един и същ оператор- фигура 14, 15.



**Фигура 14. Графика на Bland Altman между двете измервания на LASr.** (горна граница= $SD \cdot 1.96 + \text{mean} = 5.88252$ ;  $\text{mean} = -0.07$ ; долна граница=  $\text{mean} - SD \cdot 1.96 = -6.02252$ )



**Фигура 15. Графика на Bland Altman между двете измервания на LASct.** (горна граница= $SD \cdot 1.96 + \text{mean} = 5.71536$ ;  $\text{mean} = 1.029$ ; долна граница= $\text{mean} - SD \cdot 1.96 = -3.65736$ )

Освен това допълнително се тества възпроизводимостта от един оператор на LASr и LASct чрез Intraclass корелационен коефициент, като стойност 1 определя перфектната корелация на измерването- таблица 35.

<b>Таблица 35.</b>				
<b>Intraclass корелационен коефициент</b>				
<b>Параметър</b>	<b>ICC</b>	<b>Sig.</b>	<b>95,0% CI</b>	
<b>LASr</b>	0,996	0,000	0,989	0,998
<b>LASct</b>	0,958	0,000	0,889	0,984

## **ГЛАВА IV            ДИСКУСИЯ**

Предсърдното мъждене е най- често срещаната аритмия и въпреки големият напредък в диагностиката се счита, че не малък процент от случаите остават недиагностицирани. Това са така наречените асимптомни или „тихи” форми, чиято първа изява е мозъчен инсулт или смърт. Технологиията за откриване на епизоди на пароксизмално ПМ еволюира бързо, като има достатъчно данни, че продължителното ЕКГ мониториране увеличава откриването на недиагностицирано ПМ. За правилния подбор на пациентите в риск за ПМ, при които ЕКГ мониторирането ще диагностицира Пароксизмално ПМ, са необходими предсказващи рискови модели, комбиниращи рискови фактори, биомаркери и образни методи (в частност ехокардиография). Въпреки всичко обаче, продължаващите проучвания ще определят дали това ранно диагностициране ще промени терапевтичния подход (започване на антикоагулация, ранно насочване към РФА) и подобряване на изхода (редукция на аритмията, намаляване на неблагоприятните последици).

Целта на настоящото проучване е изследване на пациенти в средна възраст (40-60 години) с Предсърдно мъждене и структурно здраво сърце за установяване на предиктори за ПМ- ехокардиографски показатели с биомаркери. В дизайна на настоящото проучване са включени са три групи: пациенти с първи епизод на ПМ; Пароксизмално ПМ и здрави контроли.

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

### **4.1 Характеристика на пациентите.**

В настоящото проучване са изследвани 100 пациента, разпределени в три групи (първи пристъп на ПМ, Пароксизмално ПМ и здрави контроли). През последните 10 години са провеждани няколко подобни проучвания: Shaikh и сътрудници през 2012г с включени 87 пациента ; Тенекесиоглу и сътрудници през

2014г с включени 87 пациента ; голямо проспективно проучване с 580 пациента на Hirose и сътрудници през 2011г. ; Shang и сътрудници през 2017г с 75 пациента; Kılıçgedik и сътрудници през 2017г, изследват при 65 пациента; Gurses и сътр. през 2014г с 151 пациента ; Yeonyee и сътр. през 2014 с 98 пациента; Zhu и сътр. през 2019 с 105 пациента.

През 2011г е проведено голямо проспективно проучване от Hirose и сътрудници с 580 пациента, проследявани 28 месеца за възникване на ПМ, при които е оценявана ЛП функция чрез волуметричен и VVI анализ. През 2012г. Shaikh и сътр. изследват ехокардиографските предиктори за задържане на синусов ритъм след кардиоверзио при 87 пациента с фокус върху ЛП стрейн и stiffness index. Настоящото и част от гореизброените проучвания са срезови проучвания, акцентиращи върху оценка на ЛП механика чрез speckle-tracking ехокардиография. През 2014г. Gurses и сътр. и през 2017г. Kılıçgedik и сътрудници освен ехокардиографски предиктори включват в проучването си и про-фибротичния биомаркер Галектин-3.

В нашето проучване пациенти с доказана исхемична болест са изключени, защото исхемията уврежда както систолната, така и диастолната функция на лява камера. Също така наличие на перикардни болести, значими клапни лезии, вродени сърдечни пороци , кардиомиопатии, СН също са изключващи критерии на проучването, защото те повлияват хемодинамиката, водят до значими промени в ЕхоКГ показатели. Пациенти с възпалителни и неопластични заболявания не са част от проучването, поради възможното повлияване на изследваните биомаркери, както структурата и функцията на сърдечните кухини. Пациентите със Захарен диабет 2 тип са изключени от проучването поради съпътстващите им заболявания като ИБС, диастолна дисфункция, ЛП ремоделиране (в частност предсърдна кардиомиопатия), прояви на СН.

#### **4.1.1 Демографска характеристика.**

В настоящото проучване, както и в тези на Shang и сътр. , Tenekecioglu и сътр. , Kılıçgedik и сътр. са включени пациенти под 60г възраст и няма статистически значима разлика във възрастта между сравняваните групи. Причината за това са

строгите включващите критерии с цел избягването на промените в ЛП, настъпващи с възрастта или т. нар aging atrial cardiomyopathy. В изброените проучвания, както и при други автори- Shaikh и сътр. преобладава мъжкия пол в групите с ПМ. Редица проучвания демонстрират, че мъжкия пол се свързва с 1.5 пъти по- висок риск от ПМ в сравнение с жените. В настоящото ръководство на ESC също се подчертава асоциацията на мъжкия пол и риска от ПМ.

#### **4.1.2 Рискови фактори за ПМ.**

Подобно на нашето и на цитираните проучвания , пациентите с ПМ са с по-висок ИТМ и имат анамнеза за повишено артериално налягане.

Хипертонията е един от основните рискови фактори за ПМ. Дори и за кратък период АХ води до структурни и функционални промени в ЛП- прогресивно увеличаване на размера на ЛП, натрупване на интерстициална фиброза и възпалителна клетъчна инфилтрация, намаляване на фракцията на изпразване на ЛП, както и електрофизиологични промени- удължава се рефрактерния период на предсърдието, забавя се провеждането в ЛП. При установена вече АХ с ЛК хипертрофия, тези процеси са по- напреднали и се асоциират с глобално и регионално забавяне в провеждането на импулсите, свързано с фракционирани електрограми, двойно потенциали около криста терминалис, заедно с повишаване на нисковолтовите зони.

Няколко проучвания показаха силна връзка между затлъстяването и риска за ПМ. Все повече доказателства се натрупаха в подкрепа на концепцията, че ЛП дилатация и дисфункция са последици на кардиомиопатията на затлъстяването. Както в нашето проучване, така и в това на Shaikh и сътр. се установява дислипидемия в групите с ПМ. Вероятно това е съпътстващ рисков фактор, свързан със затлъстяването, в тази рискова група пациенти. В нашето проучване не са включвани пациенти с фамилна хиперхолестеролемия. Това е важен изключващ рисков фактор, свързан с преждевременна коронарна болест и структурни промени по сърдечните кухини.

#### **4.1.3 Жизнени показатели.**

В групите с ПМ се установяват сигнификантно по- високи стойности ( но референтни) на систолното и диастолното АН, въпреки че са лекувани за АХ пациенти. Такива резултати се установяват и при Тенекесиоглу и сътр., По отношение на СЧ се установява сигнификантно по- ниска СЧ в групите с ПМ. Това вероятно е в резултат на провежданата медикаментозна терапия ( антиаритмик и б-блоккер).

#### **4.1.4 Медикаментозно лечение.**

Едно от основните направления в лечението на пациенти с ПМ е предотвратяване на емболичните инциденти. При нашите пациенти, независимо че са с нисък CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, се установява 100% антикоагулация. Все пак те са изследвани в рамките на месец след възстановяване на синусов ритъм. По отношение на антихипертензивната и антиаритмичната терапия няма значима разлика между групите с ПМ.

#### **4.1.5 Биомаркери**

##### **Галектин- 3**

Биомаркерът Галектин- 3 е изследван в редица проучвания при пациенти с ПМ. В малка група от пациенти в средна възраст със структурно здраво сърце и първи епизод на ПМ, Kılıçgedik и колектив не установяват разлика в нивата на Галектин- 3 между групите.

Известно е , че Галектин- 3 индуцира сърдечната фиброза чрез активиране на фибробластната пролиферация, колагеновото натрупване и камерна дисфункция. При пациентите с ПМ и запазена ЛК функция се установява, че нивата на Галектин- 3 са по- високи при персистиращо, отколкото при пароксизмално ПМ. В проспективно проучване адаптирано по възраст и пол на НО и сътр. демонстрират, че повишените нива на серумен Галектин- 3 са свързани с повишен риск от възникване на ПМ в следващите 10 години, докато

подобна асоциация не се установява дори и след коригиране на традиционните рискови фактори.

В нашето проучване, също както и в проучването на Kılıçgedik и колектив, не се установяват повишени нива на Галектин- 3 между здравите индивиди и пациентите с първи епизод на ПМ. При пациентите с рецидивиращо ПМ се установява сигнификантна разлика в нивата на про- фибротичния биомаркер и вероятно това е израз на предсърдно ремоделиране, демонстрирано и в други проучвания. Прогресивната предсърдна фиброза често се наблюдава при възрастни пациенти, АХ, ЗД и затлъстяване. В нашето проучване популацията от пациенти е сравнително млада в сравнение с докладваните пациентски групи в другите проучвания. Един от изключващите критерии е наличието на ЗД. И двете групи пациенти с ПМ обаче се установява затлъстяване и АХ, без сигнификантна разлика в представянето, но единствено при тези с рецидивиращ епизод нивата на Галектин- 3 са високи. В редица проучвания се дискутира и ролята на самото ПМ в продължаващото ЛП ремоделиране и формирането на т.нар. фибротична атриална кардиомиопатия.

### **Високочувствителен тропонин I**

Сърдечните тропонини са специфични биомаркери за миокардно увреждане, миокарден инфаркт, силни и независими предиктори за смъртност при сърдечна недостатъчност и ПМ. Освен това повишените нива на сърдечните тропонини се свързват с риск от възникване на ПМ. Обикновено при ПМ се изследват стойностите на сърдечните тропонини по време и след пристъп. Регистрират се покачвания, които са израз на миокардна увреда. С много малко проучвания се изследват базалните нива на сърдечните тропонини, т.е. тези в извън-пристъпния период.

В кохортно проучване от 824 пациента Kornej и колектив демонстрират ролята на повишените нива на тропонин Т в електро-анатомичното ремоделиране при пациентите с ПМ, както и ролята на сърдечния биомаркер в диференцирането на различните фенотипи при прогресия на аритмията.

В нашето проучване са изследвани базалните нива на hsTnI, като установяваме сигнификантно повишени стойности при пациентите с ПМ, сравнени със

здравите контроли. Още повече, че при пациентите с Пароксизмално ПМ стойностите са дори по- високи от тези с първи епизод на ПМ. Тъй като ИБС и другите сърдечни патологии, отговорни за покачването на стойностите на тропонина са изключващ критерий в нашето проучване, позволява да се заключи, че тези резултати са в следствие на вероятно ремоделиране на предсърдията. На този етап се счита, че това се дължи на кардиомиоцитно увреждане с патомеханизми, включващи апоптоза, повишени нива и активност на капсаза 3, програмирана клетъчна смърт и дисбаланс в ензимната система, включена в елиминирането на реактивни кислородни радикали.

### **Пикочна киселина**

Ролята на пикочната киселина при ПМ се изучава активно в проучвания след 2010г. Първоначално е установена асоциация между ПМ и високите нива на пикочна киселина, в следствие започва да се търси ролята на пикочната киселина във възникването на ПМ. В проведен метаанализ от 6 кохортни проучвания, Zhang C и колектив установяват сигнификантно повишен риск за възникване на ПМ при пациенти с хиперурикемия (RR = 1.49, 95%CI 1.24-1.79, P < 0.001).

Като продължение на цитираните резултати Zhang J и колектив правят метаанализ за оценка на връзката експозиция- ефект между пикочна киселина и ПМ. Включени са 11 проучвания с над 500000 пациента. Установява се линейна зависимост както при нормо- , така и при хиперуремични пациенти и ПМ. Още повече прагови стойности на пикочна киселина над 5.0mg/dl значително увеличават риска от ПМ.

В нашето проучване се сравняват стойностите на пикочна киселина при пациентите с ПМ и здрави контроли. Установи се значимо по- високи стойности на пикочна киселина при пациентите с ПМ, като не се установява значима разлика в отделните групи с ПМ. Пациентите с ПМ са със затлъстяване, някои и с метаболитен синдром, а при 70% се установява и АХ , като голяма част от тях провеждат терапия с АСЕ- инхибитори. Всичко това се свързва и с по- високи стойности на пикочна киселина. Нашите резултати са последователни на докладваните от Кътова и колектив данни от първото за България епидемиологично проучване за честотата на хиперурикемията в българската

популация. Освен това авторите установяват и асоциация между пикочната киселина и риска от ПМ.

### **C- реактивен протеин**

Редица проучвания показваха зависимост между нивата на CRP и ПМ. Обсъжда се ролята на възпалението в развитието и поддържането на аритмията. Изследвани са разнородни кохорти с множество съпътстващи заболявания и ПМ. В нашето проучване сме изследвали нивата на CRP при сравнително млади пациенти, без структурно заболяване на сърцето и без данни за съпътстващи заболявания. Не се установиха разлики между трите изследвани групи. Вероятно причината е недостатъчната чувствителност на изследвания биомаркер (не е изследван високочувствителния CRP), както и сравнително здрава по отношение на рискови фактори популация.

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

Левокамерната структура и функция определя риска от възникване и задържане на ПМ. Още във Framingham Heart Study ЛК дисфункция се асоциира с 4.5- кратен повишен риск от ПМ при мъжете и 5.9- кратен риск при жените.

В нашето проучване включихме пациенти със структурно здраво сърце, запазена ФИ (като най- често изследван ехокардиографски показател) и запазена диастолна функция, оценени чрез конвенционална двуразмерна ехокардиография при хоспитализацията по повод на пристъп от ПМ. За да преодолеем ограниченията на ЛКФИ и да осигурим допълнителна и ценна прогностична информация допълнително оценихме GLS на ЛК чрез STE, тъй като се счита, че е оптимален параметър за ЛК лонгитудинална функция дори и при ПМ.

При пациентите с ПМ установихме сигнификанти разлики спрямо здравите контроли в размерите на септум, ЛК маса и на индекса RWT. Пациентите с Пароксизмално ПМ са с концентрично ремоделиране. Докато дебелината на септума е леко над определените норми от настоящите ехокардиографски ръководства, то индикираната спрямо телесната повърхност ЛК маса е в референтни стойности. Установиха се умерени корелации между ИТМ и септум,

ИТМ и ЛК маса. Пациентите с ПМ са с наднормено телесно тегло, някои от тях и с метаболитен синдром, като не малък процент със съпътстваща АХ.

Установено е , че затлъстяването и АХ се асоциират с ЛК хипертрофия. В наскоро публикувано проучване с ЯМР при пациенти със затлъстяване, при които не е имало сърдечно-съдово заболяване, се установява концентрично ремоделиране и диастолна дисфункция, оценена чрез диастолен стрейн на ЛК. Този показател демонстрира ранни промени в диастолната функция. Чрез тъканна характеристика се установява, че промените в дебелината на ЛК се дължат на миокарна стеатоза (натрупване на триглицериди) и съответно нарушения в миокардния енергиен баланс, водещ до диастолна дисфункция.

В нашето проучване установяваме сигнификантна разлика при пациентите с ПМ в показателя за ранно диастолично пълнене от TDI на медиален митрален клапен анулус (Em) и съотношението E/Em. Въпреки, че не се установяват повишени налягания на пълнене в покой, се очертава подобна тенденция. В проучване на Caruto и колектив се установява, че повишените стойности на E/Em се свързват с повишен риск от рецидив на ПМ. Тези резултати са потвърдени и от други проучвания.

По отношение на показателите за систолна функция на ЛК установяваме сигнификантна разлика в GLS при пациентите с ПМ в сравнение със здрави контроли. Няма разлика в стойностите на ЛК ФИ. В проучване измежду 1483 пациента с новодиагностицирано ПМ Кио и сътр. установяват, че дори и при запазена ЛК ФИ са редуцирани стойностите на ЛК деформационни параметри ( ЛК глобален лонгитудинален стрейн, систолен и диастолен стрейн рейт). Тези показатели са по- чувствителни за оценка на ЛК функция и вероятно по-надеждни в рисковата стратификация на пациентите с ПМ за възникване на СН. В друго проучване Agner и колектив също установяват редуциран GLS при пациенти със запазена ФИ и ПМ.

Тъй като при пациентите включени в нашето проучване до голяма степен са с редуцирани рисковите фактори (като изключващи критерии), допълнително проведехме корелационен анализ. Установихме силна негативна корелация между ИТМ и GLS и умерена позитивна между ИТМ и E/Em. Вероятно тези субклинични промени могат да се отнесат като последици от затлъстяването.

#### **4.1.7 Ехокардиографски показатели за оценка на дясна камера.**

Фокус върху ДК оценка са заболявания, свързани с Пулмонална хипертония, с оглед прогностичното значение. Предсърдните тахиаритмии са много чести при пациенти с потисната ДК функция и тяхната изява може да бъде манифестация на десностранна СН или да влоши подлежаща такава. При пациенти със структурно здраво сърце и ПМ стандартно фокусът е върху левите сърдечни кухини, т.к. конвенционалната ехокардиографска оценка на ДК не дава значими отклонения в стандартните показатели.

В нашето проучване оценихме чрез конвенционалните ехокардиографски параметри ДК и установихме, че има разлика в скоростта на трикуспидалния градиент в групите с ПМ, сравнени със здравите контроли. Тъй като стойностите на  $V_{max}$  са референтни, според нас няма клинично значение.

#### **4.1.8 Ехокардиографски показатели за оценка на дясно предсърдие.**

Известно е, че ДП е проста геометрична структура и по-лесно се оценява неинвазивно в сравнение с ДК. Важно е да се знае, че подобно на ЛП, предсърдната функция е сложна и има няколко компонента, състоящи се от : резервоарна фаза по време на предсърдното напълване; проводна фаза по време на пасивното му изпразване; помпена фаза по време на предсърдната систола. Координацията на тези фазови функции играе важна роля за поддържане на цялостната сърдечна функция.

Безспорно е клиничното значение и прогностичната роля на ехокардиографската оценката на ДП функция при Пулмонална хипертония. Малко са проучванията насочени към изследване на ДП при пациенти с ПМ и особено при такива, при които липсват данни за сърдечно заболяване.

В проспективното кохортно проучване MESA е изследвана и сравнена изходната ДП структура и функция чрез ЯМР при 368 пациента реализирали ПМ и 2779 контроли без данни за аритмия в периода на проследяване. Установява се, че пациентите с ПМ имат изходно увеличени ДП индексирани максимален ( $24 \pm 9$  vs  $22 \pm 8$  mL/m<sup>2</sup>,  $p = 0.002$ ) и минимален обем ( $13 \pm 7$  vs  $12 \pm 6$  mL/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ), ниска ДП фракция на изпразване ( $45 \pm 15\%$  vs  $47 \pm 15\%$ ,  $p = 0.02$ ) и нисък пиков глобален лонгитудинален стрейн на ДП ( $34 \pm 17\%$  vs  $36 \pm 19\%$ ,  $p < 0.001$ ). Освен

това увеличените ДП обеми са независимо свързани с възникване на ПМ след корекция на конвенционалните рискови фактори и ЛП параметри.

В ЕхоКГ проучване при пациенти след РФА на пароксизмално ПМ се установява, че увеличените ДП обеми се асоциират с повишен риск от рецидив на аритмията. В контраст подобно на това проучване за ДП обеми преди РФА не открива такава асоциация.

По отношение на оценка на ДП механика при ПМ са оскъдни литературните данни. В малко проспективно проучване са проследени 30 пациента с пароксизмално ПМ. Авторите установяват, че високите стойности на ДП контрактилен стрейн е независим предиктор за задържане на синусов ритъм след 1-та година.

В друго малко обсервационно проучване сред 48 пациента с ПМ, постъпили за възстановяване на синусов ритъм, е проведена 2DE и 3DE на 24ч след приемане и бмесеца след възстановяване на ритъма. Установено е, че при пациентите със задържан синусов ритъм има значително намаляване на 3D изчислените обеми на ЛП и ДП, както и на 3DE изчислените ДП фракции. В допълнение, при тези пациенти се установява и допълнително подобряване в показателите на ЛП и ДП strain. Авторите подчертават ролята на ПМ в биатриално ремоделиране и обратимостта на процеса при задържане на синусов ритъм.

За целите на нашето проучване изследвахме ДП индексирани обеми, калкулирахме фазовите фракции и индекса на експанзия на ДП, ДП тотален лонгитудинален стрейн и производния му параметър- ДП stiffness индекс. Установихме статистически значима разлика в структурните показатели на ДП в групите с ПМ сравнени със здравите контроли, но не и помежду им: индексирани максимален ( $p=0,001$ ), минимален ( $p=0,006$ ) и преатриален ( $p=0,001$ ) обем. Такава разлика се установява и при функционалните показатели- RASr на дясно предсърдие ( $p=0,001$ ) и stiffness index ( $p=0,014$ ). Получените от нас резултати потвърждават тези от цитираните проучвания.

Оказва се, че ПМ е прогресивно би-атриално заболяване и все още за жалост ДП, подобно на ДК, остава забравената кухня за изследване.

#### 4.1.9 Ехокардиографски показатели за оценка на ляво предсърдие.

С напредване на технологиите и различните иновативни методики се даде възможност за количествена оценка на ЛП функция. Новите постпроцедурни изобразителни методики, базирани на TDI и STE, дават възможност за пълна оценка на ЛП механика. Все по-известно е, че ЛП е не просто транспорта кухня, а динамична структура с фазови функции (резервоарна, проводна, контрактилна, фаза на сукция). Фазовите промени в предсърдията осигуряват оптимално ЛК и ДК пълнене. В допълнение на механичната роля, предсърдията отделят предсърден натрийуретичен пептид в отговор на разтягане с последващ диуретичен, натрийуретичен и вазорелаксиращ ефект.

В условия на натоварване в налягането или обема на ЛП, както е при ПМ, се активират механизми на ЛП ремоделиране. ЛП ремоделиране се причинява от електрически, механични или метаболитни стресори по времеви-зависим начин. По-дългата продължителност на стресорите (повече от 5 седмици) може да предизвика необратимо предсърдно увреждане чрез апоптоза и фиброза. Докато структурното ремоделиране се манифестира с предсърдна дилатация, функционалното ремоделиране води до намалена функция с или без промяна в размера на предсърдието. За Пароксизмалното ПМ е водещо електрическото ремоделиране.

Съвременните ръководства препоръчват пълно изследване на ЛП структура и функция при пациенти с ПМ.

В проучване сред хипертоници в средна възраст с ПМ, Тенекесиоглу и колектив установяват сигнификантна разлика в индексираните обеми на ЛП в групата с АХ и ПМ, сравнена с АХ и здрави контроли. Освен това установяват и статистически значима редукция във фазовите фракции на изпразване на ЛП при пациентите с ПМ.

В друго проучване Schaaf и колектив изследват чрез 2DE и 3DE пациенти с пароксизмално ПМ, при които липсват данни за структурно сърдечно заболяване. За анатомично ремоделиране изследват индексираните максимален, минимален и пре-атриален обем, а за функционално ремоделиране правят оценка на резервоарна, кондуитна и контрактилна фракция на

изпразване. Установяват статистически значимо анатомично и функционално ремоделиране в групата с пароксизмално ПМ.

Тези резултати при сходни групи пациенти се потвърждават и от нашето проучване. За поставените цели и задачи проведохме конвенционална двуразмерна ехокардиография с волуметричен и speckle-tracking анализ за оценка на ЛП структура и функция. Установихме сигнификанти разлики в индексираният обем ( максимален, минимален и пре-атриален обем) на ЛП при пациентите с ПМ и здравите контроли, без да се открива разлика между самите групи с ПМ. Тези промени могат да се отнесат към закона на Frank-Starling , според който увеличените предсърдни обеми водят до увеличено предсърдно разтягане, в резултат на което се повишава предсърдната сила-компенсаторен механизъм за поддържане на предсърдната фазова функция. Но в групите на пациентите с ПМ се установи и разлика в изчислените фракции на ЛП- LATEF, LAPEF, LAAEF. При пациентите с пароксизмално ПМ се наблюдава сигнификантно редуциране в LATEF в сравнение с пациентите с първи пристъп.

В проспективно проучване Abhayaratna и колектив проследяват за период от 1.9 +/- 1.2 години за възникване на предсърдна аритмия (предсърдно мъждене или предсърдно трептене) 574 пациента, които изходно нямат данни за такава. За периода на проследяване при 30 от тях се регистрира ПМ или ПТ. Установяват, че пациентите с ПМ имат редуцирана резервоарна функция, изчислена чрез волуметричен анализ на ЛП: LATEF (38% vs. 49%;  $p < 0.0001$ ).

В сходно проспективно проучване от 580 пациента без документирана предсърдна аритмия, Hirose и колектив установяват, че пациенти с ПМ имат редуцирана предсърдна контрактилна функция, изчислено чрез волуметричен анализ LAAEF ( $16 \pm 5\%$  vs.  $28 \pm 8\%$ ;  $p = 0.001$ ).

Въпреки че в нашето проучване се потвърждават тези резултати, стойностите на LATEF и LAAEF в двете групи с ПМ са по- високи от цитираните по- горе проучвания. Вероятната причина е , че нашата популация пациенти е значително по- млада и без известно сърдечно структурно заболяване. Тук е и мястото да се отбележи, че индекса на експанзия е най- редуциран в групата с пароксизмално ПМ. Показател, имащ отношение към ЛП комплайанс.

Същите зависимости се откриха и при speckle-tracking анализа, а именно значително редуциран резервоарен, кондуитен и контрактилен стрейн и strain rate в групите с ПМ. Производният показател ЛП stiffness индекс е увеличен и в двете групи с ПМ, без разлика помежду им. Отново в групата с Пароксизмално ПМ се наблюдава значително редуциран резервоарен стрейн. В тази група и стойностите на механична дисперсия в резервоарната фаза са по- високи.

Получените резултати от STE подкрепят наличните данни от проведените до момента проучвания. При 64 пациента с Пароксизмално ПМ, сравнени с 34 здрави контроли, Yeon<sup>уе</sup> и колектив установяват, че пациентите с Пароксизмално ПМ имат дилатирани предсърдия, редуциран Резервоарен стрейн и увеличен ЛП stiffness индекс ( $0.40 \pm 0.25$  vs.  $0.29 \pm 0.10$ ,  $p = 0.002$ ). При сходна популация от пациенти Shang и колектив установяват, че пациентите с Пароксизмално ПМ имат влошена резервоарна и контрактилна функция на ЛП, без да имат разлика в обемите: Резервоарен стрейн ( $29.34 \pm 8.57$  vs  $36.73 \pm 6.13$ ), Контрактилен стрейн ( $13.11 \pm 4.91$  vs  $17.86 \pm 3.57$ ).

При популация пациенти с АХ и ПМ, Zhu и колектив установяват, че пациентите с АХ и ПМ имат нарушена помпена функция. Пациентите с изолирано ПМ имат нарушена резервоарна функция с диссинхрония. И в проведеното от нас проучване пациентите с Пароксизмално ПМ имат ЛП диссинхрония в резервоарната фаза, вероятно израз на електрическо ремоделиране.

#### **4.1.10 Електромеханично куплиране**

Повишаването на общото време на предсърдно провеждане е белег за настъпване на електрическо ремоделиране и също така съответства на степента на предсърдна фиброза. Пряко отражение на това време е PA-TDI, или предсърдният електромеханичен интервал (още т.нар. електромеханично куплиране). В нашето проучване електромеханичното куплиране бе измерено чрез TDI като времеви интервал от началото на P- вълната на ЕКГ до началото на A- вълната на кривите на предсърдните миокардни скорости на медиален и латерален митрален клапен анулус, както и разликата, отразяваща вътрепредсърдната диссинхрония. Оценката на нарушенията в електромеханичното куплиране при ПМ е изследвано в редица проучвания. Негрева и колектив изследват ехокардиографски показателите за

електромеханично куплиране при 51 пациента с ПМ, сравнявайки ги с 52 здрави контроли. Установяват нарушено електромеханично куплиране и интраатриална диссинхрония при пациентите с ПМ. Кътова и колектив установяват, че вътреатриалната диссинхрония, измерена чрез Тъканен Доплер е предиктор за постоперативно ПМ.

В нашето проучване установихме значима разлика в тоталното предсърдно проводно време, както и в интраатриалната диссинхрония и в двете групи с ПМ, сравнени със здравите контроли. Известно е, че веднага след възстановяване на синусов ритъм, предсърдията се намират в състояние, описано като stunning. Именно в този период на ЛП stunning се повишава и общото време на предсърдно провеждане. За да се избегнат неточностите при измерването на електромеханичното куплиране, проведохме ехокардиографското изследване 1 месец след възстановяване на синусов ритъм и данни от страна на пациентите за асимптомен период по отношение на аритмията.

В проучване при пациенти в средна възраст с ПМ и ехокардиографско изследване 1 месец след възстановяване на синусов ритъм, Агi и колектив установяват, че групата на пациенти с рекурентен епизод на ПМ имат удължено тотално вътрепредсърдно проводно време. Освен това именно в множествения регресионен анализ тотално вътрепредсърдно проводно време се оказва сигнификантен ехокардиографски параметър за рецидив на ПМ (OR: 1.46; 95% CI 1.02-2.11; p = 0.03).

В друго срезово проучване Akamatsu и колектив сравняват ехокардиографските показатели на 63 пациента с пароксизмално ПМ с 33 пациента с множество сърдечно-съдови рискови фактори и 50 здрави контроли. По отношение на LAVi не откриват значима разлика измежду пациентите с пароксизмално ПМ и множество рискови фактори, докато вътрепредсърдното проводно време е удължено при пациентите с ПМ.

При изследване на 108 пациента с пароксизмално ПМ и 52 здрави контроли, Noshi и колектив установяват, че удълженото вътрепредсърдно проводно време се асоциира с пароксизмално ПМ в по-голяма степен, отколкото увеличението LAVi.

Резултатите от изброените проучвания съвпадат с резултатите от нашето проучване. Удълженото предсърдно проводно време е установено, че са асоциира с увеличението ЛП диаметър и ЛП дисфункция, подкрепяйки

концепцията, че отразява структурно и електрофизиологично ремоделиране на предсърдието.

## 4.2 Корелационен анализ

### Корелации между биомаркери и ехокардиографски показатели

#### Корелации между Галектин- 3 и ехокардиографски показатели

От проведения корелационен анализ между про- фибротичния биомаркер Галектин- 3 и ехокардиографските показатели на ЛП, ЛК, ДП прави впечатление:

1. Слаби корелационни зависимости със структурните показатели на ЛК;
2. Умерени корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на ЛП, като най- изразени са между Галектин- 3 и пре-атриалния обем ( $r= 0,394$ ;  $p= 0,0001$ ) и Галектин- 3 и ЛП stiffness индекс ( $r= 0,374$ ;  $p= 0,0001$ ).
3. Слаби корелационни зависимости със структурните показатели на ДП (максимален и пре-атриален обем).

Тези резултати ни дават основание да считаме, че се касае за структурно ремоделиране на сърдечните кухини при пациенти с ПМ, като най- изразено е за ляво предсърдие. В сравнителния анализ се установи, че повишените нива на Галектин- 3 се откриват само при пациентите с пароксизмално ПМ. Вероятно при тях е и по- напреднал процесът на ремоделиране на ЛП.

В свое проучване Gurses и колектив установяват корелации между Галектин-3 и LAVi при пациенти с персистиращо ПМ. За такава зависимост докладват и Sonmez и сътрудници.

При пациенти с нововъзникнало ПМ, Kılıçgedik и сътр. не откриват корелационна зависимост между Галектин-3 и ЛП обеми. Вероятно причината е ниската ЛП фиброза, която се наблюдава при първи епизод на ПМ при пациенти без съпътстващи заболявания като АХ, ЗД.

Формирането на ЛП фиброза е един сложен и многофакторен процес, водещ до комплексни взаимодействия между неврохормонални и клетъчни медиатори. Доказването на такава се очертава като предизвикателство при пациентите с ПМ.

### **Корелации между hsTnI и ехокардиографски показатели**

От проведения корелационен анализ между hsTnI и ехокардиографските показатели на ЛП, ЛК, ДП прави впечатление:

1. Слаби корелационни зависимости със структурните показатели на ЛК, с изключение на септум;
2. Слаби корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на ЛП, с изключение на кондуитния стрейн;
3. Слаби корелационни зависимости със структурните и функционални показатели на ДП, с изключение на пре-атриалния обем .

Тези резултати потвърждават данните от голямо проучване на Kornej и колектив. В него се демонстрира ролята на повишените нива на тропонин Т в електроанатомичното ремоделиране при пациентите с ПМ, както и ролята на сърдечния биомаркер в диференцирането на различните фенотипи при прогресия на аритмията. Авторите откриват слаби корелационни зависимости на тропонин Т с ЛКФИ и ЛП. Като маркери на кардиомиоцитна увреда сърдечните тропонини играят важна роля в ИБС и други сърдечни и цереброваскуларни заболявания.

Изследваната от нас група пациенти е без данни за изявена ИБС или структурно сърдечно заболяване, а освен това са изследвани не динамичните нива на hsTnI, а базовите ( т.е. тези в извънпристъпния период). Вероятно се касае за хронична кардиомиоцитна увреда, която се предполага, че може да е причинена от окултна исхемия или инфламаторна инфилтрация с миокардна апоптоза.

## **Корелации между пикочна киселина и ехокардиографски показатели**

От проведения корелационен анализ между пикочна киселина и ехокардиографските показатели прави впечатление:

1. Умерена корелационна зависимост със структурните показатели (септум и ЛК маса) и GLS;
2. Умерени корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на ЛП, като най-отчетливи са за ЛП stiffness index ( $r=0,500$ ;  $p=0,0001$ ); LASr ( $r=-0,387$ ;  $p=0,0001$ ); LAScd ( $r=-0,467$ ;  $p=0,0001$ );
3. Слаби корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на ДП.

В изследвания от нас контингент подаграта, както и други състояния, свързани с хиперурикемия, бяха заложи като изключващ критерий. Установените корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на левите сърдечни кухини вероятно са отражение на инфламаторно-индуцирани ефекти на пикочната киселина, водещи до ремоделиране. Известно е, че пикочната киселина директно активира NLRP3-инфламосомата в макрофагите и води до матурация на интерлевкин 1 $\beta$ . Секретираният интерлевкин 1 $\beta$  от макрофагите води до пролиферация и диференциация на фибробластите в миофибробласти с резултат повишена колагенова продукция и депозиране на екстрацелуларни матриксни протеини, промотиращи фиброзата.

## **Корелации между показателите лява камера и ляво предсърдие**

От проведения корелационен анализ става ясно, че GLS повлиява LASr и LAScd в най-голяма степен, в сравнение с другите показатели. Другият изследван параметър E/Em в най-голяма степен повлиява ЛП индексирани обеми и ЛП stiffness индекс.

От физиологична гледна точка ЛП комплайнс и контрактилитет са важни детерминанти на ЛК ударен обем. Навременното атрио-вентрикуларно куплиране е важно за синхронизирането на предсърдните циклични фази към ЛК

диастола. Входящият кръвоток от белодробните вени към ЛП (резервоарна фаза) представлява около 40-50% от ЛК ударен обем. Тази фаза отразява ЛП релаксация и комплайнс и се осъществява по време на изоволуметричната контракция и систола на ЛК. Именно тогава се измерват и двата ехокардиографски параметъра LASr, GLS. При отварянето на митралната клапа, ЛП проводна и контрактилна фазова функция осигуряват съответно пасивното и активното камерно пълнене. В условие на повишени налягания на пълнене, ЛП ремоделира (Frank-Starling закон) с оглед поддържане на оптимална ЛП функция. В напредналите стадии, постепенно редуцират фазовите функции, някои от тях отпадат и настъпва т.нар атриална недостатъчност.

Подобни корелационни зависимости между ЛК лонгитудинална контракция и ЛП резервоарен и кондуитен стрейн са докладвани и в проучване сред добре контролирани хипертоници със запазена систолна и диастолна функция.

### **Корелации между ИТМ и биомаркери**

От проведения корелационен анализ става видно, че ИТМ корелира най- силно с пикочната киселина. Редица епидемиологични проучвания нареждат затлъстяването, заедно със ЗД, дислипидемията, метаболитния синдром и АХ като заболяване, което се асоциира с хиперурикемия.

В нашето проучване има припокриване на изброените рискови фактори за хиперурикемия в групите с ПМ. Най- вероятно има сумарен ефект в допълнение на наднорменото тегло и затлъстяването.

### **Корелации между ИТМ и ехокардиографските показатели**

Известно е, че наднорменото тегло и затлъстяването водят до структурни и функционални промени в сърдечните кухини. Установените от нас зависимости подкрепят тази концепция. Най- значими корелации се установяват с ЛП показатели, което би могло да се приеме като начална ЛП кардиомиопатия. Важно е да се отбележи, че пациентите, включени в нашето проучване са с наднормено тегло и ниска степен на затлъстяване. Вероятно зад етиологията на

тези промени се крият и рецидивите на ПМ, които сами по себе си водят до ремоделиране на предсърдията и атриална кардиомиопатия.

### **4.3 Регресионен анализ**

#### **Ехокардиографски предиктори за Предсърдно мъждене**

От проведеня регресионен анализ за ехокардиографски предиктори за ПМ в изследваната група пациенти в средна възраст и без данни за структурно заболяване на сърцето, установяваме, че това са стойностите на GLS, отношението E/Em, резервоарния и контрактилния стрейн на ЛП. Получените от нас резултати са последователни на докладваните и в други подобни проучвания.

Редица проучвания в хетерогенни популации демонстрират ролята на систолната функция на лява камера за възникване на ПМ. В кохортното проучване CABL с 675 участника е изследвана ЛК систолна функция като предиктор за ПМ. Установява се, че ЛК GLS има по-силна прогностична стойност за възникване на ПМ от рисковите фактори за аритмията и LAVi. В друго голямо проучване THE COPENHAGEN CITY HEART STUDY е изследван GLS при 1303 пациента в средна възраст, които са проследявани за период от 11 години за възникване на ПМ. Установено е, че при 8% от тях възниква аритмията и GLS е сигнификантно редуциран. След корекция по отношение на рисковите фактори се установява, че GLS е предиктор за ПМ при липса на АХ.

Другият показател E/Em, който отразява наляганията на пълнене, също влиза в уравнението за предиктори на ПМ. Ниски стойности на E/Em са докладвани и от Saruto и колектив, като показатели за прогноза на ранен и късен рецидив на ПМ след електрическо кардиоверзио. При пациенти, подлежащи на РФА, отново ниски стойности на E/Em прогнозираат рецидив на ПМ. По отношение на данните за прогнозиращата стойност на резервоарния и контрактилния стрейн на ЛП, редица проучвания докладват чувствителността на тези показатели. Не случайно именно тези 2 показателя залягат в препоръките за мултимодална изобразителна диагностика на пациенти с ПМ. В проспективно проучване от 178 пациента с есенциална хипертония, проследявани 1 година чрез Холтер ЕКГ за развитие на ПМ, Petre и колектив докладват, че именно резервоарния и

контрактилния стрейн на ЛП са предиктори за ПМ. В проспективно проучване за оценка на риска от ПМ при група пациенти за първична профилактика (с рискови фактори за ПМ) и група пациенти за вторична профилактика (с реализиран емболичен мозъчен инсулт с неясна причина- ESUS), Ramkumar и сътр установяват, че ЛП резервоарен стрейн е независимо свързан с ПМ и в двете кохорти. Параметрите на ЛП стрейн са независими предиктори за рекурентно ПМ при пациенти, подложени на кардиоверзио или РФА.

В проучване, докладвано на престижния конгрес EuroEcho 2016, Hristova и колеktiv доказват ролята на лонгитудиналния ЛП стрейн като основен предиктор за дългосрочна прогноза на ПМ при пациенти след аорто-коронарен байпас хирургия.

ЛП стрейн има потенциална роля в оценката на ЛК диастолна функция и налягания на пълнене. Още повече е известно, че оценка на механиката на ляво предсърдие чрез STE може да улови ранни промени в ЛП, още преди да настъпи диастолна дисфункция на ЛК. Следователно именно ранните промени в тези показатели могат да послужат за прогнозиране на случаите на ПМ при пациенти в средна възраст и без структурно сърдечно заболяване.

Докладваните от нас стойности на резервоарния стрейн на ЛП са по-високи от тези, докладвани в други проучвания. Нашата популация пациенти е по-млада, със структурно здраво сърце и със значително по-малко рискови фактори. До скоро тази група пациенти влизаше в категорията на Lone AF, но според настоящите ръководства не се препоръчва използването на този термин. Ново направление в кардиологията е мултипараметричният подход при оценка на пациентите с ПМ. Напоследък се въвежда понятието ехокардиографски биомаркери и се дискутира комбинирането на лабораторни с ехокардиографски биомаркери за повишаване на чувствителността им за рисковата стратификация на пациентите.

Съобразявайки се с новостите и за подобряване на прогностичната стойност на получените до момента резултати, към уравнението за ехокардиографските предиктори включихме и лабораторните биомаркери- Галектин-3, пикочна киселина, високочувствителен тропонин I.

Според полученият модел 51% от случаите с ПМ ще бъдат прогнозирани от комбинацията на показателите : E/Em, резервоарния и контрактилният стрейн на ЛП , стойностите на високочувствителния тропонин I и пикочна киселина. Повишените стойности на hsTnI и пикочна киселина вероятно са свързани с продължаващо сърдечно ремоделиране и в тази група пациенти (средна възраст и „структурно здраво сърце“) допълнително определят риска от ПМ, заедно с ехокардиографските параметри. Асоциацията на пикочна киселина и риска за ПМ е доказана вече от десетилетия. Редица проучвания докладват дори конкретни нива, при които се счита за повишен риск от ПМ. Сумарно всички тези биомаркери ( лабораторни и ехокардиографски) показват едни ранни промени във функцията на левите кухини, които са отговорни за възникване на ПМ.

### **Предиктори за рецидивиращо ПМ**

Предсърдното мъждене е прогресивно заболяване и често, след като се установи първи пристъп, се регистрират рекурентни епизоди в различен интервал от време. От проведеня регресионен анализ установихме, че механичната дисперсия и hsTnI са предиктори за рецидиви на ПМ.

За hsTnI стойности над 1.95 pg/ml детерминират риск за рекурентен епизод на ПМ при пациенти вече презентирали се първи такъв.

С навлизането на високо-чувствителни методи за определяне на сърдечни тропонини, които позволяват измерване на плазмени концентрации различни от 0 при повече от 50% от здравата популация, стана възможно ранно откриване на миокардна увреда, независимо от патогенезата ѝ. Това позволи допълнително и оценка на прогностичното значение на биомаркера при стойности над cut off както по отношение изход от болестта, така и за стратификация на риска от усложнения и смърт. В проспективното обсервационно проучване HUNT са изследвани нивата на hsTnI при 9005 здрави участника. Всички те са били без сърдечно- съдови заболявания изходно. За период на проследяване от 13.9 години , 733 от тях достигат крайната точка- миокарден инфаркт, СН или смърт от сърдечно- съдово заболяване. От проведеня анализ се установява, че базалните стойности на hsTnI >10 ng/L за жените и >12 ng/L за мъжете се свързват в дългосрочен план с нежелани събития.

В допълнение на тези данни са въведени cut-off стойности на hsTnI за рисковата стратификация на асимптомни индивиди, отново според пол. При нискорисковите групи базални стойности на hsTnI >4 ng/L за жените и >6 ng/L за мъжете се свързват в дългосрочен план с нежелани събития. Получените от нас стойности на hsTnI са значително по-ниски, но те не отразяват риск от възникване на миокарден инфаркт, СН или смърт от сърдечно-съдова причина. Необходими са проспективни наблюдателни проучвания за да установят cut-off стойности именно в група пациенти, застрашени от ПМ. Недостатък в нашите резултати е, че не е направен анализ по пол. Данните са недостатъчни (малка бройка и преобладаване на мъжки пол) за провеждането на подобен анализ. По отношение на данните от ROC анализа за ЛП механична дисперсия се установява, че стойности над 45,7 ms детерминират риск от пароксизмално ПМ. Получените от нас резултати за ролята на ЛП дисинхрония като предиктор за пароксизмално ПМ потвърждават докладваните от Shang и колектив, Zhu и колектив.

В проучване на Doruchowska и колектив, проведено при пациенти с персистиращо ПМ и кардиоверзия, установените cut-off стойности от 128ms на механична дисперсия определят успешното задържането на синусов ритъм след 6м с 66% точност. Тези стойности са по-високи от получените от нас, но съществуват значими различия в методологията и изследвания контингент. В проучването на Doruchowska и колектив пациентите са с персистиращо ПМ и ЕхоКГ изследване е проведено 24ч след възстановяване на синусов ритъм. Вероятно дисинхронията отразява и в известна степен stunning на ЛП.

Наличието на дисинхрония в ЛП функция, заедно с повишени нива на hsTnI, потвърждават концепцията за електрическо и структурно ремоделиране на предсърдията при рекурентни епизоди на ПМ- това е групата с пароксизмално ПМ.

#### **4.4 Възпроизводимост и повторяемост на ЕхоКГ показатели**

От проведените анализи, представени чрез ICC и графика на Bland Altman, се потвърждава добрата възпроизводимост и повторяемост на LASr и LASct от един и същи оператор. Тези показатели са надеждни за откриване на ранни промени в ЛП и освен това могат да служат за предиктори за ПМ.

#### 4.5 Недостатъци на проучването

В проучването са включени относително малък брой изследвани пациенти. Причина за това е 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.

В контролната група пациентите са преобладаващо с нормален ИТМ, в резултат на което вероятно се откриват и толкова значителни разлики в структурните показатели на ЛП.

Поради дизайна на проучването не може да се търсят причинно-следствени връзки на изследваните величини.

При групата с новодиагностицирано ПМ при проследяване, както би могло да бъде в едно проспективно проучване, може да се търсят предиктори за прогресия на ПМ.

Не са изследвани други показатели на механика на ЛК, които биха могли също да покажат ранни промени. От друга страна при оценката им има доста технически затруднения, поради което дори и на този етап не са се наложили все още в рутинната практика.

Не е изследван лонгитудиналният стрейн на ДК, където вероятно също би могло да се установят субклинични промени. На този етап няма данни от клинично-приложен характер на този показател при оценка на риска за ПМ.

## ГЛАВА V

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предсърдното мъждене е най- често срещаната аритмия и представлява хетерогенно от етиологична гледна точка заболяване, с установени полови различия на изява в различните възрастови групи. Това е и най- често изследваната аритмия, за която има доста натрупани данни както за етиология, епидемиология и патогенеза, така и за структурните промени в сърдечните кухини, асоцииращи се с възникването и задържането ѝ.

Все още в медицинската литература са оскъдни данните за ранните промени в сърдечните кухини, които водят до ПМ. От клинична гледна точка това са пациенти, при които не се установяват чрез конвенционална двуразмерна ехокардиография структурни промени в сърдечните кухини, и при тях провеждането на допълнителен анализ на ЛК лонгитудинална функция, както и на механиката на ЛП, ще осигури допълнителна диагностична и прогностична стойност.

Глобалният лонгитудинален стрейн е отличен параметър, чрез който се откриват ранни промени в ЛК лонгитудинална функция при редица заболявания. Именно оценката на ЛК лонгитудинална функция може да преодолее много ограничения на ЛКФИ и да осигури допълнителна и ценна прогностична информация.

Доказано е, че ЛП стрейн улавя ранни промени във функцията на предсърдието още преди да настъпи диастолна дисфункция на ЛК и от клинична гледна точка това може да се окаже ключово за първичната профилактика на ПМ. Не случайно в съвременните препоръки за мултимодално изследване на пациенти с ПМ се включват ЛП резервоарен и контрактилен стрейн като надеждни показатели за оценка на тази група.

Въвеждането на мултимаркерния подход ( включващ ехокардиографски и лабораторни биомаркери, отразяващи различните патофизиологични механизми) в клиничната практика ще подобри рисковата стратификация на пациентите, застрашени от ПМ. Освен това би могло да се включат в прогностичните модели/ рискови скорове за ПМ като комплексни маркери-клинични, параклинични и инструментални, с важна информативна стойност за

риск от възникване на аритмия или за успеваемост на терапевтичен подход за редуцията ѝ.

Необходимо е провеждането на големи проспективни проучвания за установяване на ЕхоКГ предиктори за ПМ при пациенти в средна възраст без структурно сърдечно заболяване, които са застрашени от възникването на аритмията. Първичната профилактика на рисковия контингент може да се окаже ключова за предпазване от последиците на аритмията.

## ГЛАВА VI

### ИЗВОДИ

1. При пациенти в средна възраст с ПМ се потвърждават половите различия, с преобладаване на мъжкия пол, и водещи рискови фактори в тази възрастова група се очертават АХ и затлъстяването.
2. При пациенти в средна възраст с пароксизмално ПМ и без данни за структурно сърдечно заболяване се установяват завишени стойности на биомаркерите: Галектин- 3, hsTnI и пикочна киселина.
3. Независимо, че са изследвани пациенти без данни за структурно сърдечно заболяване от конвенционалната ехокардиография, при пациентите с ПМ и особено тези с Пароксизмално ПМ, се наблюдава тенденция към повишаване на наляганията на пълнене на ЛК ( измерени чрез E/Em) и начални промени в лонгитудиналната систолна функция на ЛК (измерена чрез GLS).
4. Установява се разлика в структурните и функционални показатели на ЛП и в двете групи пациенти с ПМ. В допълнение, тези от тях с Пароксизмално ПМ имат значимо по- редуцирана резервоарна функция ( по- ниски стойности на тотална фракция на изпразване и резервоарен стрейн) и дисинхрония ( увеличени стойности на механична дисперсия).
5. Промени се установяват в ДП структурни и функционални показатели и в двете групи с ПМ, което потвърждава, че тази аритмия води до биатриално ремоделиране.
6. При пациентите с ПМ про-фибротичния биомаркер Галектин- 3 корелира слабо с ехокардиографските показатели на ЛК и ДП и умерено с параметрите на ЛП. Това отразява процес на ремоделиране на сърдечните кухини, по- изразен за ЛП.
7. При пациентите с ПМ са повишени базалните нива на hsTnI, което вероятно отразява хронична кардиомиоцитна увреда.
8. Установените корелационни зависимости на пикочната киселина със структурните и функционалните показатели на левите сърдечни кухини

вероятно са отражение на описаните в литературата инфламаторно-индуцирани ефекти на пикочната киселина, водещи до ремоделиране на тези структури.

9. Ехокардиографските предиктори за ПМ са: **GLS, E/Em, LASr, LASct**, а при включване и на биомаркери се установяват следните предиктори за ПМ: **E/Em, LASr, LASc, hsTnl и пикочна киселина**. Стойности на LASr < 34, 25 % детерминират със 70% сензитивност и 69% специфичност пациентите в риск за ПМ.
10. Предикторите за рекурентни епизоди на ПМ са механичната дисперсия на ЛП и hsTnl, със стойности на hsTnl > 1.95 pg/ml ( 84% сензитивност и 86% специфичност) и стойности на механична дисперсия > 47.5ms ( 70% сензитивност и 70% специфичност).
11. Данните от стандартното ЕхоКг изследване на пациенти в средна възраст и структурно здраво сърце не са достатъчни за оценка на риска от ПМ. Оценката на лонгитудиналната функция на ЛК и механиката на ЛП имат допълнителна диагностична и прогностична стойност.

## **ГЛАВА VII**

### **ПРИНОСИ**

#### **С оригинален характер:**

1. Изследва се специфична популация пациенти с ПМ (средна възраст и без структурно сърдечно заболяване), при които се провежда волуметричен анализ и оценка на механиката на ляво и дясно предсърдие чрез speckle-tracking ЕхоКГ с цел установяване на ранни промени и предиктори за ПМ.
2. Въвежда се мултипараметричния подход при пациенти с ПМ за рисковата стратификация, който включва комбиниране на ехокардиографски показатели с лабораторни маркери.

#### **С потвърдителен характер:**

1. Доказва се ролята на повишени нива на про- фибротичния биомаркер Галектин- 3 при пациенти с пароксизмално ПМ.
2. Доказва се асоциацията на пикочна киселина с ПМ, като се потвърждава ролята в ремоделирането на сърдечните кухини.
3. Доказва се значението на оценка на ЛК лонгитудинална функция за откриването на ранни промени при пациенти със запазена ФИ, структурно здраво сърце и ПМ.
4. Доказва се ролята на оценка на механиката на ляво и дясно предсърдие за ранни промени в структурата и функцията им при пациенти с ПМ.
5. Потвърждават се наличните литературни данни за ЕхоКГ предиктори за ПМ.

## Приложение

### Списък на публикациите свързани с дисертационния труд

#### Списък на пълнотекстови публикации в български и чуждестранни списания

1. Ехокардиографска оценка на левопредсърдна механика, **А. Боризанова**, Н. Златарева, Е. Кинова, А. Гудев, Българска кардиология том XX, 2014, 1
2. От Артериална хипертония до Предсърдно мъждене- Ехокардиографска оценка на ляво предсърдие, **А. Боризанова**, Н. Златарева, А. Гудев, Българска кардиология том XX, 2014, 4
3. Torsion Mechanics as an Indicator of More Advanced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Secondary Mitral Regurgitation in Patients with Dilated Cardiomyopathy: A 2D Speckle-Tracking Analysis. E Kinova, N Spasova, **A Borizanova**, A Goudev - Cardiology 139 (3), 187-196 **IF 1.56**
4. Биомаркери при Предсърдно мъждене. **А. Боризанова**, В. Колева, Е. Кинова, А. Гудев. сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ, том XXV, 2019, No 1, 5:11
5. Ранна диагноза на субклинични промени в лявото предсърдие при пациенти с артериална хипертония, Н. Георгиева, Е. Кинова, Б. Кръстев, **А. Боризанова**, А. Гудев. сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ, том XXV, 2019, No 2, 18:25
6. Хиперурикемия и Предсърдно мъждене; **А. Боризанова**, А. Гудев, Мединфо бр.2, 2021

#### Списък на публикувани резюмета в международни списания с IF

1. Left atrial velocity vector imaging in patients with paroxysmal atrial fibrillation. relationship between strain, volume and emptying fraction. G r o n k o v a - Z l a t a r e v a , N., E. Kinova, A. Goudev et **A. Borizanova** – Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging, 14, 2013, (suppl. 2), ii176-ii204.
2. Early detection of left atrial and left ventricular abnormalities in hypertensive and obese women. **A. Borizanova**, D. Somleva, N. Zlatareva - Gronkova, E. Kinova, A. Goudev, Eur Heart J Cardiovasc Imaging (2015) 16 (suppl 2): S4-S11
3. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in obese women, **A. Borizanova**, E. Kinova, T. Kundurzhiev, A. Goudev, , Eur Heart J Cardiovasc Imaging (2016) 17 (suppl 2): ii74-ii80

4. Central obesity and hypertension: double burden to the left atrium of postmenopausal women, **A. Borizanova**, E. Kinova, A. Goudev, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2016) 17 (suppl 2): ii14-ii21
5. Subclinical left atrial and left ventricular structural and functional abnormalities in postmenopausal women with abdominal obesity. **A. Borizanova**, E. Kinova, A. Goudev, *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2016) 17 (suppl 2): ii14-ii21
6. Left atrial reservoir and booster pump function improved after successful pharmacological cardioversion of atrial fibrillation, **A. Borizanova**, E. Kinova, A. Goudev, *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 24, 1\_suppl: pp. S89-S97. First Published March 30, 2017
7. Obesity as one of the major determinants for left atrial phasic dysfunction in postmenopausal women, **A. Borizanova**, D. Somleva, E. Kinova, A. Goudev, *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 24, 1\_suppl: pp. S133-S139. First Published March 30, 2017
8. The role of galectin3 in left atrial remodelling in middleaged patients with atrial fibrillation. **A BorizanovaPetkova**, E Kinova, V Koleva, A Goudev. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging* ( 2019 ) 20 ( Supplement 1 ), i367
9. The significance of elevated baseline high sensitive troponin I in middle-aged patients with atrial fibrillation. **A. Borizanova-Petkova**, E. Kinova, N. Spasova, D. Somleva, A. Goudev. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2019.; vol.8(s1):5-440.
10. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in middle-aged patients without overt heart disease. **A Borizanova-Petkova**, N Georgieva, E Kinova, A Goudev, V Koleva, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement\_2, November 2020, ehaa946.0112

## **Списък на презентации на национални и международни конгреси**

1. The impact of mild obesity on left heart structure and function in hypertensive women. **A. Borizanova**, D. Somleva, N. Zlatareva, E. Kinova, A. Goudev. Poster session Today and tomorrow echocardiography, St. Wolfgang, June 2015
2. Early detection of right ventricular dysfunction in hypertensive and obese women , **A. Borizanova** , N. Zlatareva , Todor Kundurzhiev , E. Kinova , A. Goudev . Poster session The 4 th International conference on Prehypertension, Hypertension and CardioMetabolic syndrome. 2016

3. The Combined Effect of Obesity and Hypertension on the Left Heart Structure and Function in Women , **A. Borizanova** , D. Somleva , N. Zlatareva , Todor Kundurzhiev , E. Kinova , A. Goudev , Poster session The 4 th International conference on Prehypertension, Hypertension and CardioMetabolic syndrome.2016
4. Взаимовръзка между нивата на Галектин-3 и левопредсърдната фиброза при пациенти с Предсърдно мъждене. **А. Боризанова**, Е. Кинова, А. Гудев. XI НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КЛИНИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ 2018 , гр. Пловдив, Устна презентация, отличена с награда
5. Left atrial phasic function in hypertrophic cardiomyopathy versus hypertensive heart disease in middle- aged patients. **A. Borizanova**, E. Kinova, D. Somleva, A. Goudev. XXIV World Congress of Echocardiography and Cardiovascular Imaging. 2018. Oral presentation
6. Роля на пикочната киселина и левопредсърдната функция за възникване на Предсърдно мъждене. **А. Боризанова**, Е. Кинова, В. Колева, А. Гудев. XVI Национален конгрес по Кардиология. Постерна презентация.2018
7. Пикочната киселина - рисков фактор или маркер за Предсърдно мъждене. **А. Боризанова**. XVI Национален конгрес по Кардиология. Устна презентация.2018
8. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in middle-aged patients without overt heart disease. **A. Borizanova- Petkova**, N. Georgieva, E. Kinova, A. Goudev, V. Koleva. **ESC Congress 2020**. Poster presentation.
9. Старият играч с нова роля при предсърдно мъждене. **А. Боризанова**. VI Национален конгрес по кардиостимулация и електрофизиология. Устна презентация, 2021

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

**На първо място специални благодарности на Научния ми ръководител чл. кор. проф. д-р Асен Гудев д.м.н за подкрепата, ценните съвети и напътствията , без които не бих могла да се справя с осъществяването на настоящия научен труд.**

**Благодаря на проф. Елена Кинова д.м. за подкрепата, търпението и методологичните указания, помогнали ми в структурирането и изработването на настоящата дисертация.**

**Благодаря на колегите от Клиника по Кардиология за съдействието и разбирането при реализирането на настоящия труд.**

**И не на последно място към моето семейство за безрезервната подкрепа и любов!**

## **БЕЛЕЖКИ**