

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

**д-р Ивайло Рилков Даскалов**

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за придобиване  
на научна и образователна степен „Доктор“  
по научна специалност „Кардиология“

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

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

София  
2011



Научна специалност „Кардиология“ - шифър 03.01.47

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

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

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

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

Защитата на дисертацията ще се състои на  
..... 2011 г. от .....ч.

В Аулата на ВМА, гр. София, бул. „Св. Г. Софийски“ №3 на открито заседание на научно жури и Академичния съвет на ВМА.

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



## Речник на използваните съкращения и абревиатури:

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



## Съдържание

<b>1. Увод</b> .....	7
<b>2. Цел, задачи и хипотези</b> .....	9
<b>3. Материал и методи на изследване</b> .....	11
3.1. Материал (Изследвана група от пациенти) .....	11
3.2. Методи на изследване .....	18
3.2.1. Ехокардиографски методи .....	18
3.2.2. Катетеризационни методи .....	23
3.2.3. Статистически методи на изследване .....	24
<b>4. Резултати от проведените изследвания и техният анализ</b> .....	25
4.1. Оценка на глобалната систолна функция на ЛК с ТДЕ при пациенти със запазена ФИ на ЛК .....	25
4.1.1. Валидиране на метода .....	32
4.1.2. Възпроизводимост на получените резултати .....	33
4.2. Оценка на глобалната систолна функция на ЛК с ТДЕ при пациенти с редуцирана ФИ на ЛК .....	35
4.2.1. Валидиране на метода .....	41
4.2.2. Възпроизводимост на получените резултати .....	43
4.3. Оценка на ЛКНП при пациенти с редуцирана ФИ на ЛК .....	45
4.3.1. Валидиране на метода .....	51
4.3.2. Възпроизводимост на получените резултати .....	53
<b>5. Изводи и заключение</b> .....	54
<b>6. Приноси</b> .....	56
<b>7. Публикации, доклади</b> .....	61
7.1. Публикации, включени в дисертацията от български списания .	62
7.2. Публикации, включени в дисертацията от международни списания с impact factor .....	62
7.3. Доклади .....	62





## 1. Увод

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

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

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

Връзката между ЛКНП, определено ехокардиографски чрез отношението  $E/e'$  и инвазивно измереното по време на ДСК средно ПКН при пациенти в синусов ритъм с редуцирана ФИ с и без ЛББ са втората съставна част на дисертационния труд. Основната клинична полза от използването на уравнение (т.е. от извършването на количествен анализ на ЛКНП) е, че може да бъде обективизирана т.нар. "сива зона" (сляпа зона) на отношението  $E/e'$  (м/у 8 и 15), където резултатът не може да бъде интерпретиран и е необходимо да се направят допълнителни ехокардиографски изследвания, повечето от които време отнемащи, а някои дори да покажат противоречиви резултати (т.нар. многостъпков подход, според последните препоръки на ASE и ESE). Допълнителна клинична полза е, че ехокардиографистът би имал отговор за абсолютната стойност на ЛКНП (респ. средното ПКН), съответстващо на всяко едно  $E/e'$  отношение на основата на препоръчаното уравнение. Всъщност клиникистът ще разполага с една хемодинамична величина, каквато е ЛКНП (еквивалент на средното ПКН), която е определена неинвазивно чрез ехокардиография.

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

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

## 2. Цел, задачи и хипотези

### 2.1. Хипотези

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

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

### 2.2. Цел на дисертационния труд

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

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

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

### 2.3. Задачи

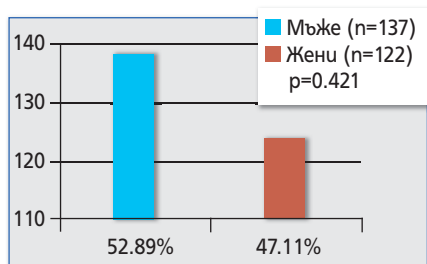
- Да се определи силата на корелация между СрссМКП и ФИ изчислена по метода на Симпсън.
- Да се валидизира математичен модел за изчисляване на ФИ чрез СрссМКП (количествен анализ).
- Да се дефинира пределна стойност за СрссМКП (cut-point), от която ФИ да може да бъде определяна качествено (качествен анализ).
- Да се определят чувствителност и специфичност на използваните ТДЕ режими на изследване т.е да се валидизира методиката на изследване.
- Да се изследват индивидуална и групова възпроизводимост на получените резултати за двата режима на изследване.
- Да се изследва силата на връзка между ФИ и СрссМКП в клинични условия като се проведат проучвания за пациенти със запазена и с редуцирана ФИ. Основният клиничен смисъл е да бъдат включени за участие пациенти със социално значими заболявания. Приоритетна задача в групата със запазена ФИ имаше оценка влиянието на основните клинични фактори, модифициращи връзката между изследваните вариабилни като: пол, възраст, наличие и степен на АХ, диастолна дисфункция и ИБС. В групата с редуцирана ФИ наличието на исхемична и неисхемична КМП.
- Да се определи силата на корелация между ЛКНП, изчислено чрез отношението  $E/e'$  и средното ПКН, получено по време на ДСК, при пациенти с редуцирана ФИ в синусов ритъм с и без ПЛББ.
- Да се валидизира математичен модел свързващ  $E/e'$  и ЛКНП (респ. средното ПКН) т.е. метод за количествен анализ на ЛКНП чрез отношението  $E/e'$ , който ще позволява клинична интерпретация на получените резултати за целия диапазон от стойности на  $E/e'$  без ограниченията на т.нар. "сива зона".
- Да се определят чувствителност и специфичност на отношението  $E/e'$  да предсказва чрез количествен анализ средното ПКН, респективно ЛКНП за всички използвани позиции на МКП – латерална, септална и усреднена. Клиничният смисъл е в това да се валидизира позиция на МКП с най-висока позитивна и негативна предсказваща стойност.
- Да се изследват индивидуалната и групова възпроизводимост на получените резултати.

### 3. Материал и методи на изследване

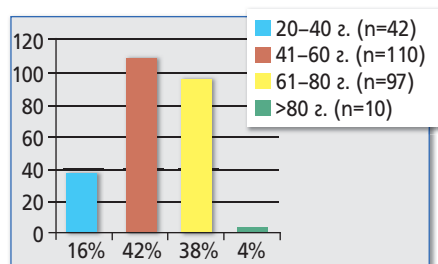
#### 3.1. Материал (Изследвана група от пациенти)

- Пациенти със запазена ФИ.

**Демографска характеристика.** В проучването участваха 259 пациента (n=259) на възраст между 20 и 89 години. Разпределението на пациентите по пол е правилно с незначим превес на мъжете (фиг. 1). Разпределението по възраст показва преобладаване на пациентите между 41 до 80 години с незначим превес (p=0.894) на групата от 41 до 60 години (фиг. 2).



Фиг. 1. Разпределение по пол



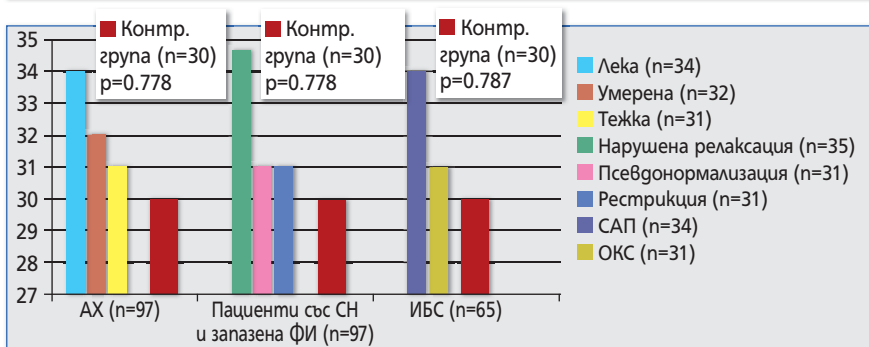
Фиг. 2. Разпределение по Възраст

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

Разпределението на пациентите в подгрупи и съответните контролни групи е правилно и е представено в табличен вид на табл. 1 и в графичен вид на фиг. 3.

**Табл. 1.**  
Разпределение на пациентите в подгрупи спрямо контролната група

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



**Фиг. 3.** Фигурата представя разпределението на пациентите в подгрупи и съответстващите контролни групи.

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

**Табл. 2.**  
Сравнителна клинична характеристика на подгрупите пациенти

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

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

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

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

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

На табл. 4 е показано обобщение на пациентите участвали в проучването. Всички са имали АХ, две от групите са имали и различна степен на диастолна дисфункция, като едната група е имала и ИБС (САП или ОКС). Пациентите от последната група са имали комбинация само от АХ и ИБС.

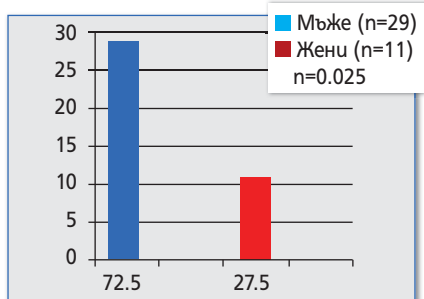
**Табл. 4.**  
Разпределение на пациентите в групи

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

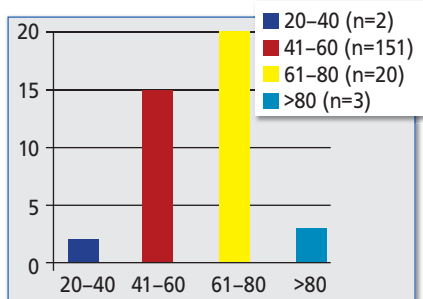
На пръв поглед разпределението на пациентите е сложно, но то отразява реалната клинична практика. Наличието на комбинирана патология е по-често срещано явление от изолираните “чисти клинични форми”. Такъв вариант прави статистическия анализ по-труден, но за сметка на това резултатите от него биха имали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

### • Пациенти с редуцирана ФИ.

**Демографска характеристика.** В проучването участваха общо 40 пациента (n=40), от които 29 мъже (72.5%) и 11 жени (27.5%), в синусов ритъм с редуцирана ФИ на ЛК. Участниците бяха на възраст между 20 и 89 години. Разпределението по пол показва значим превес на мъжкия пол ( $p=0.025$ ), а по възраст – на групата между 41 до 80 години (фиг. 4, 5).



Фиг. 4. Разпределение по пол

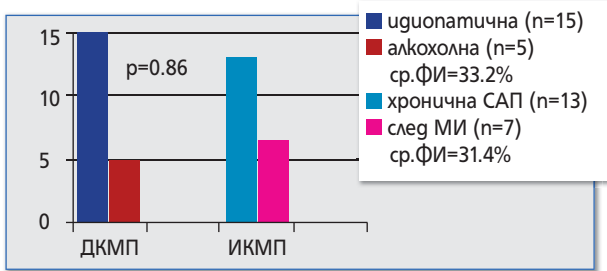


Фиг. 5. Разпределение по възраст

**Клинична характеристика.** Дефинирах две подгрупи от пациенти – с неischemична ДКМП (n=20) и пациенти с ИКМП (n=20). В подгрупата с неischemична ДКМП причините за формиране на болестта се дължаха при 37.5% (n=15) на пациенти с идиопатична форма и при 12.5% (n=5) на алкохолна форма на болестта. В подгрупата с ИКМП причините за формиране на болестта се дължаха при 17.5% (n=7) от пациентите на преболедуван МИ и при 32.5% (n=13) на хронична САП. Разпределението на пациентите в подгрупи е представено на фиг. 6.

Пациентите с хемодинамично значими пороци на митралната клапа високостепенна митрална insuficienция (n=10), умерена и висо-





**Фиг. 6.** На фигурата е представено разпределението на етиологичните варианти на двата типа кардиомиопатии, средните ФИ за двете групи, както и значимостта на пропорцията между тях

костепенна митрална стеноза (n=3), както и по протокол всички пациенти с ЛББ, с предсърдно мъждене независимо от давността (n=12), а също така и пациентите с имплантирана митрална клапна протеза (n=2) и констрикция на перикарда (n=2) бяха изключени от участие в проучването.

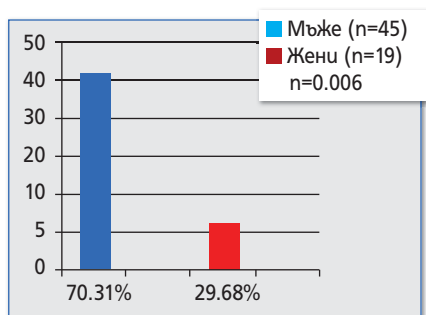
На табл. 5 е представена сравнителна клинична характеристика на изследваните подгрупи от пациенти.

**Табл. 5.**  
**Сравнителна клинична характеристика на подгрупите пациенти**

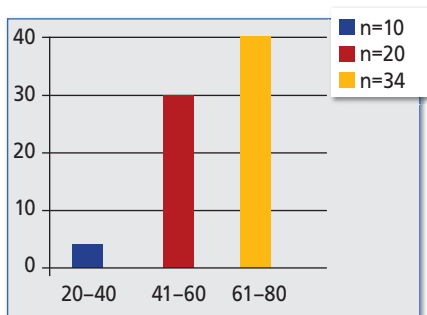
	ИКМП (n=20)	ДКМП (n=20)	Значимост
Възраст (години)	60 ± 13	56 ± 15	p=0.75
>60 (%)	10 (25%)	13 (32%)	p=0.92
<60 (%)	10 (25%)	7 (17.5%)	p=0.82
Мъже (%)	15 (37.5%)	14 (35%)	p=0.81
Жени (%)	7 (17.5%)	4 (10%)	p=0.59
Тегло (kg)	69±9	65±7	p=0.86
Ръст (cm)	160±10	164±14	p=0.91
Бивши или настоящи пушачи (%)	12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

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

**Демографска характеристика.** В проучването участваха 64 пациента (n=64) на възраст между 37 и 78 години с редуцирана ФИ на ЛК под 45%. Разпределението на пациентите по пол (фиг. 7) е със значим превес на мъжете (p=0.006). Разпределението по възраст показва преобладаване на пациентите на възраст между 41 до 78 години с незначим превес (p=0.734) на групата от 61 до 78 години (фиг. 8).

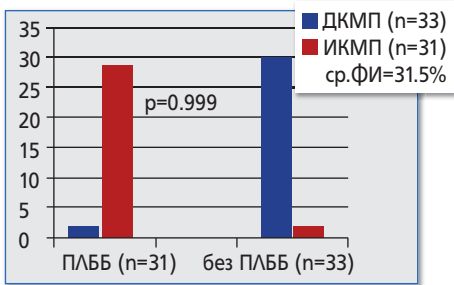


Фиг. 7. Разпределение по пол.



Фиг. 8. Разпределение по възраст.

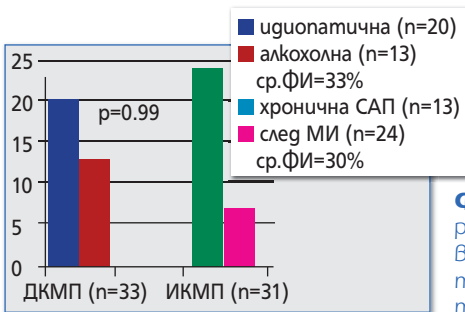
**Клинична характеристика.** Пациентите бяха разделени в две основни групи според диагностицираната в ЕКГ от повърхността на тялото сърдечна патология – пациенти в синусов ритъм с ПЛББ (n=31) и пациенти в синусов ритъм без ПЛББ (n=33). Групата беше съставена от пациенти с неischemична ДКМП (n=33) и пациенти с ИКМП (n=31). От всички пациенти с неischemична ДКМП двама (n=2) имаха в ЕКГ – ПЛББ, а от всички пациенти с ИКМП двадесет и девет (n=29) имаха в ЕКГ – ПЛББ. Средната ФИ на ЛК за цялата изследвана група беше  $31.5 \pm 4\%$  изчислена по модифицирания бипланарен метод на Симпсън (фиг. 9).



**Фиг. 9.** Разпределение на пациентите в две основни групи на базата на съществуващ в ЕКГ ПЛББ. Показано е и допълнителното разпределение на типа сърдечна патология при пациентите с и без ПЛББ.

Пациентите с неischemична ДКМП бяха етиологично уточнени в подгрупи с идиопатична (n=20) и алкохолна ДКМП (n=13). В тази група средната ФИ на ЛК беше 33±4%.

Пациентите с ИКМП бяха етиологично уточнени в подгрупи на преболедували миокарден инфаркт/инфаркти (n=24) и хронична стабилна ангина пекторис (n=7). В тази група средната ФИ на ЛК беше 30±4% (фиг. 10).



**Фиг. 10.** На фигурата е представено разпределението на етиологичните варианти на двата типа кардиомиопатии, средната ФИ, както и значимостта на пропорцията между тях.

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

**Табл. 6.**  
**Сравнителна клинична характеристика на подгрупите пациенти**

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

## 3.2. Методи на изследване

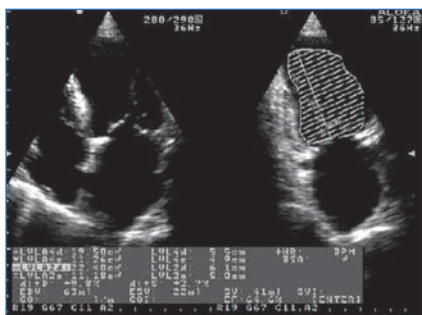
### 3.2.1. Ехокардиографски методи на изследване

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

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

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

**Двуразмерна ехокардиография.** На всички участници беше проведена в пълен обем двуразмерна ехокардиография с Доплерово изследване. ФИ на ЛК беше изчислявана по модифицирания метод на Симпсън. Изчисленията се правеха последователно от две и четирикухилен срез на върхова позиция за три последователни сърдечни съкращения (фиг. 11).



**Фиг. 11.** Определяне на ФИ чрез модифициран бипланарен метод на Симпсън.

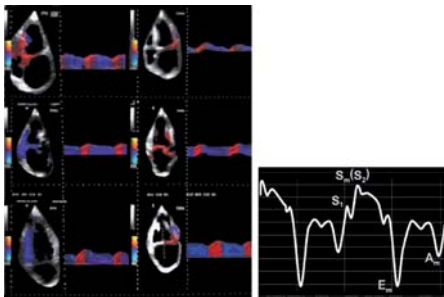
Средните стойности на ФИ, резултатите от Bland-Altman анализа, както и коефициентите на вариабилност (CV) за един и двама изследователи са представени на табл. 7.

<b>Табл. 7.</b> <b>Определяне на възпроизводимост на ФИ по модифициран метод на Симпсън</b>						
	Ср. стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%	Ср.стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%, ±SD
Един изследовател (Intra-observer)			Двама изследователи (Inter-observer)			
ФИ (%) Контр. гр. n=10	65.0±1.5	1.1 (-0.5 ÷ 1.5)	2.5	64.00±2.5	0.5 (-1.2 ÷ 1.4)	3.0 ± 1.0
ФИ (%) I гр. n=10	64.0±2.5	1.2 (-1.5 ÷ 1.5)	2.5	63.00±3.75	0.3 (-0.2 ÷ 1.4)	3.5 ± 1.0
ФИ(%) II гр. n=10	35.0±2.0	0.1 (-1.5 ÷ 1.5)	2.0	33.00±3.50	1.3 (-0.2 ÷ 1.4)	3.0 ± 1.0
ФИ(%) III гр. n=10	31.5±4.0	-0.2 (-1.5 ÷ 1.5)	3.0	30.00±2.75	1.4 (-0.2 ÷ 1.8)	2.5 ± 1.0

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

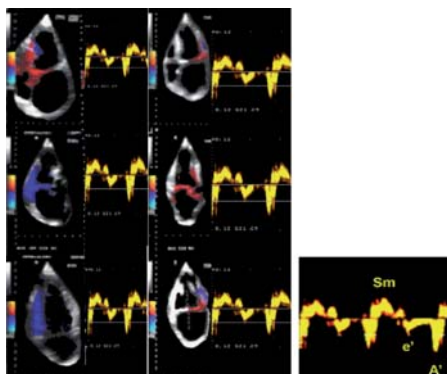
**Цветно кодирана М-мод ТДЕ (цВМ-модТДЕ).** Настройките на апарата, които най-често използвах са следните: средна честота на скениране от около 136 Hzq, ъгъл на пробем обем 69° с приблизителна дълбочина на скениране от около 15 см, минимизиран гейн в черно бялата скала и максимално увеличен до преди поява на артефакти по екрана изглаждащ филтър за цвят (smooth colour). Изследването започваше в режим на двуразмерна ТДЕ от апикална позиция на четирикухинен срез за ориентиране на пробния обем (М-мод курсора) към стандартните позиции за оценка на МКП. Стандартните позиции на МКП, които използвах са както следва: четирикухинен срез – инферосептална и латерална, двукухинен срез – инфериорна и антериорна,

трикухинен срез – антеросептална и постериорна. Средните систолни скорости (peak mean systolic velocities –  $S_m$  см/сек) се определяха за всяка една от шестте стандартни позиции на МКП, след което се изчисляваше средно аритметична величина на получените скорости (СрссМКП). Сistolните скорости се анализираха след автоматично (или ръчно) очертаване на ендокардната повърхност (tracing) на три последователни сърдечни съкращения. Автоматичен (Aloka D4D) анализ изчислява систолната, средната, ранната и късна диастолни скорости в зоната на интерес. Данните се изобразяват на т.нар. време скоростна графика (time-velocity plot) и в табличен вид. Това е т.нар. постпроцедурна обработка на данните за получаване на окончателен резултат (postprocessing). По теоритични съображения ще спомена, че очакваният систоличен пик при ръчен анализ (не се препоръчва) се намира на около 100 мс. след началото на QRS комплекса в ЕКГ отвеждането на ехокардиографския апарат. Всички пациенти включени в проучването бяха изследвани пълноценно във всички равнини на МКП (фиг. 12).



**Фиг. 12.** цВМ-могТДЕ от шест стандартни позиции на МКП. В дясно е показана време скоростната графика с отбелязани систолни и диастолни скорости. Сistolната скорост, която маркирам за изчисляване е  $S_m(S_2)$ .

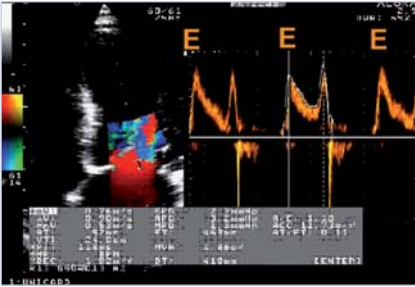
**Пулсов тъканен Доплер ехокардиография (ПТДЕ).** В режим на ПТДЕ систолните скорости се анализираха в момента на изследването (online). След оптимално позициониране на пробния обем в желаната зона на интерес и оптимизиране на изхода до около 1см. от режим на дву-размерна ТДЕ, се преминаваше към режим на ПТДЕ. На получената спектрограма се определяше систолната скорост (peak systolic velocity см/сек) по позицията на точка  $Sm(S_2)$ . Анализираха се три комплекса и се изчисляваше моментна средна стойност (фиг. 13). Сistolните скорости се определяха за всяка една от шестте стандартни позиции на МКП, след което се изчисляваше средно аритметична величина на получените скорости ( $Cr_{ssc}MKП$ ). Всички пациенти включени в проучването бяха изследвани пълноценно във всички равнини на МКП.



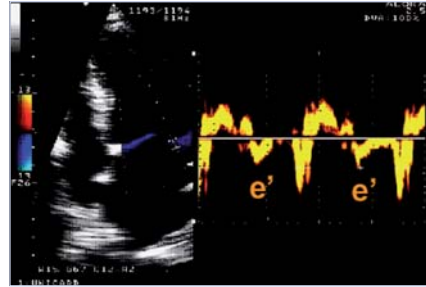
**Фиг. 13.** ПТДЕ от шест стандартни позиции на МКП. В дясно е показана пулс Доплер спектрограмата с отбелязани систолните и диастолните скорости. Сistolната скорост (peak systolic velocity), която маркирам за изчисляване е  $Sm(S_2)$ .

**Изчисляване на ЛКНП чрез отношението  $E/e'$ .** ЛКНП определях чрез отношението  $E/e'$ .  $E$ -вълната получавах чрез пулс Доплер на транс митралния кръвоток с пробен обем фиксиран на върховете на митралната клапа по време на диастола (фиг. 14). Вълната  $e'$  получавах чрез ПТДЕ от септалната, и от латерална част на МКП (фиг. 15). Допълнително калкулирах средноаритметична стойност от двете използвани позиции (септална+латерална/2,  $e'_{(усреднена)}$ ). Всички ехокардиографски измервания се правеха за 5 до 10 последователни сърдечни съкращения, като крайният резултат се усредняваше от пет последователни сърдечни цикъла.





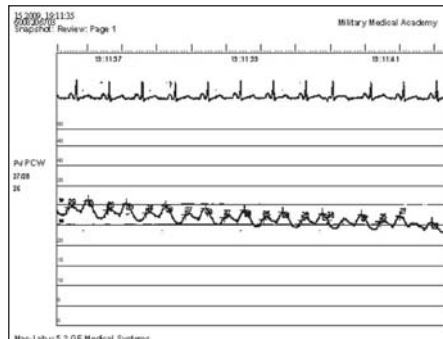
Фиг. 14. Пулсов Доплер – E Вълна



Фиг. 15. ПТДЕ – e' Вълна

### 3.2.2. Катетеризационни методи

**Дясна сърдечна катетризация (ДСК).** *Определяне на ПКН.* ПКН се измерваше по време на ДСК в ангиографска лаборатория в интервал от 30 до 60 мин. след осъществената ехокардиография. Преди началото на ДСК системата за налягане се балансираше към нула и при легнал пациент се адаптираше към нивото на средна аксиларна линия. ДСК извършвах с достъп през вена феморалис по модифициран метод на Seldinger, обичайно с 6 или 7 fr. катетри (pulmo ball). Стремехът беше кривите на налягане да се получават в краен експириум при задържане на дишането, а върхът на катетъра да бъде по възможност вклинен в зона 3 на белия дроб. Коректността на позицията на катетъра определях чрез постоянен рентгеноскопичен и хемодинамичен контрол (характеристика на кривата). От получените хемодинамични криви използвах средната стойност на ПКН (фиг. 16).



Фиг. 16. ДСК. Запис на крива на ПКН.

### 3.2.3. Статистически методи на изследване

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

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

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

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

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

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

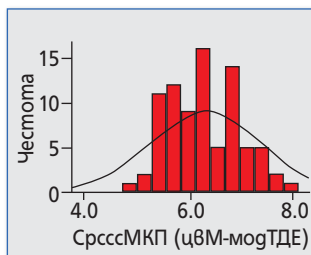
Силата на корелация между изследваните двойки вариабилни беше изследвана с коефициент на линейна корелация на Пийърсън (Pearson's correlation coefficient,  $r$ ).

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

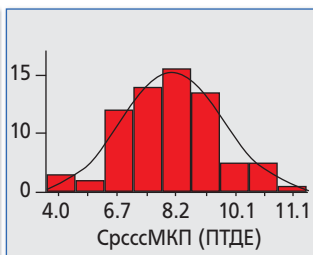
## 4. Резултати от проведените изследвания и техният анализ

### 4.1. Оценка на глобалната систолна функция на ЛК с ТДЕ при пациенти със запазена ФИ на ЛК

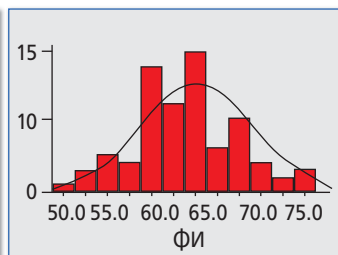
Анализирах цялата група от пациенти (n=259). Разпределението на изследваните количествени променливи е правилно (фиг. 17, 18, 19, табл. 8).



Фиг. 17.



Фиг. 18.



Фиг. 19.

Табл. 8.  
Kolmogorov-Smirnov test

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

• **Корелационен анализ.** Беше извършен корелационен анализ за оценка на силата на връзката между СрсссМКП и ФИ на ЛК. Двете вариабилни показеха умерена корелация с много добра статистическа значимост (табл. 9).

Табл. 9.  
Корелационен анализ

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

• **Количествен анализ.** Беше извършен линейно-регресионен анализ в цялата изследвана група и в подгрупите. По този начин се създадоха математически модели свързващи двете променливи чрез константа и коефициент (табл. 10).

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

Представените уравнения позволяват чрез СрсссМКП да бъде изчислявана ФИ на ЛК съответно в режим на цвМ-модТДЕ и в режим на ПТДЕ. Въпреки че всеки един от компонентите на математичните изрази е дефиниран с много висока статистическа значимост трябва да се има предвид възможността от известна (минимална) неточност при изчисление на ФИ поради следните съображения. *Първо*, както коефициентът, така и константата в уравненията, имат стандартни грешки (вътрешни грешки), които по никакъв начин не могат да бъдат избегнати. При ПТДЕ тези стандартни грешки са по-големи в сравнение с цвМ-модТДЕ. *Второ*, всеки от споменатите компоненти може да варира в определените в таблицата граници, въпреки че в уравнението е избрана стойността с най-висока статистическа значимост. *Трето*, и може би най-важно, е, че тези математични модели се основават на не по-силна от умерена корелация между ФИ и СрсссМКП.

• **Подгрупов анализ.** Полът и възрастта имат влияние върху отношението между ФИ и СрсссМКП. Анализирах тенденция за отслабване на силата на връзката между дете вариабилни при жени валидна и за двата режима на изследване. Колебанията на коефициента (r) са в

границата на умерена корелация, което не налага корекция във вече дефинираните уравнения. Установих и полови разлики в СрссМКП – по високи скорости при мъже и по-ниски при жени. Тези разлики не са статистически значими (табл. 11).

**Табл. 11.**

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

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

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

**Табл. 12.**

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

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

Получените данни дават основание да се направи извода, че с напредване на възрастта силата на връзката между двете изследвани величини отслабва и паралелно СрссМКП се понижава. Статистическа значимост имат резултатите за всички изследвани възрастови групите. Въпреки че броят на пациентите над 80 години не достига

статистическа достоверност, тенденцията е ясна. Тъй като коефициентите на корелация не преминават границите на умерена не се налагат корекции в обяснителните уравнения.

- АХ, диастолна дисфункция и ИБС.

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

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

**Табл. 13.**

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

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

**Табл. 14.**

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

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

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

**Табл. 15.**  
**ИБС**

ФИ	СрссМКП (цв.Ммог-ТДЕ)			СрссМКП (ПТДЕ)		
	Контрола	САП	ОКС	Контрола	САП	ОКС
r=0.505 p=0.020 n=30	r=0.394 p=0.042 n=34	r=0.340 p=0.030 n=31	r=0.434 p=0.019 n=30	r=0.385 p=0.014 n=34	r=0.335 p=0.023 n=31	

r – коефициент на корелация (Pearson)

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

**Табл. 16.**  
**Подгрупово разпределение на пациентите с ИБС**

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

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

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

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

**Табл. 17.**  
**СрсссМКП при пациентите с ИБС**

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

Интересен е фактът, че установените намалени СрсссМКП при пациентите с ИБС, заемат междинно място между тези на пациентите с АХ и пациентите с АХ и диастолна дисфункция (без най-тежките степени).



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

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

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

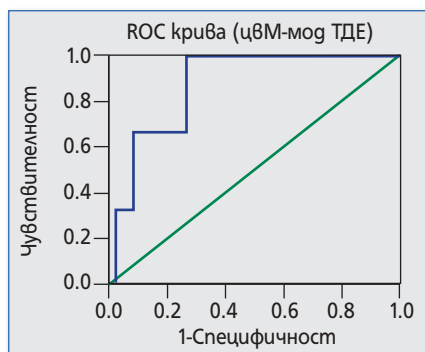
В режим на изследване с ПТДЕ за долна граница на нормална ФИ на ЛК беше приета стойност от 55% по същите съображения, изтъкнати в горния абзац. При това условие  $\text{СрссМКП} \geq 8.3$  см/сек. може да предскаже  $\text{ФИ} \geq 55\%$ .

#### 4.1.1. Валидизиране на метода

• **Чувствителност и специфичност (ROC криви).** Чувствителност и специфичност за режим на изследване с цвМ-модТДЕ проучих, като създадох ROC крива за пациентите с ФИ  $\geq 53\%$ , която включва 255 от общо 259 пациента (4 пациента имаха ФИ 45–53%). Тази крива е първата от серията изчислени ROC криви, която показва статистическа достоверност за най-ниската възможна ФИ, близка до долната граница на нормата и същевременно получи статистически значима площ под кривата (табл. 18). Анализът на тази крива показва следното: С чувствителност от 93% бих могъл да предскажа, че при СрссМКП  $\geq 5.48$  см/сек. ФИ на ЛК ще бъде  $\geq 53\%$ . Със специфичност от 71% бих могъл да предскажа, че при същата СрссМКП, ФИ няма да бъде по-ниска от 53%. (фиг. 20)

**Табл. 18.**  
Характеристики на ROC кривата за изследванията извършени с цвМ-модТДЕ

Площ (AUC)	Стандартна грешка (SE)		Асимптотична сигнификантност (p)	95% Доверителен интервал (CI)	
	Пациенти	ФИ		Долна граница	Горна граница
0.843	0.066		0.028	0.746	1.005
Пациенти	259	ФИ	СрссМКП	Чувствителност	Специфичност
Позитивни	255	$\geq 53\%$	5.48см/сек.	93%	71%
Негативни	4				

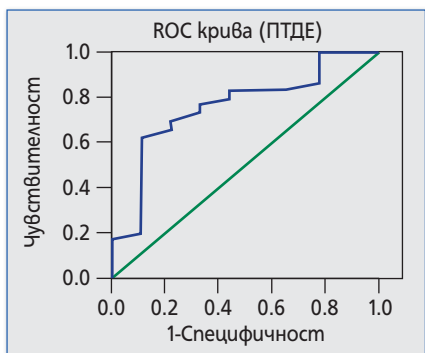


**Фиг. 20.** ROC крива за пациенти със запазена ФИ изследвани с цвМ-модТДЕ

Чувствителност и специфичност за режим на изследване с ПТДЕ проучих, като създадох ROC крива за пациентите с ФИ  $\geq 55\%$ , която включи 250 от общо 259 пациента (9 пациента имаха ФИ 45–55%) и показва статистическа достоверност при площ под кривата 0.756 (табл. 19). Анализът на тази крива показва следното: С чувствителност от 80% бих могъл да предскажа, че при СрссМКП  $\geq 8.3$  см/сек. ФИ на ЛК ще бъде  $\geq 55\%$ . Със специфичност от 75% бих могъл да прескажа, че при същата СрссМКП, ФИ няма да бъде по-ниска от 55% (фиг. 21).

**Табл. 19.**  
**Характеристики на ROC кривата за изследванията извършени с ПТДЕ**

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



**Фиг. 21.** ROC крива за пациенти със запазена ФИ изследвани с ПТДЕ

#### 4.1.2. Възпроизводимост на получените резултати

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

<b>Табл. 20.</b>						
<b>Един изследовател (Intra-observer)</b>		<b>Двама изследователи (Inter-observer)</b>				
I гр. n=10	Ср.стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%	Ср.стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%, ±SD
<b>цВМ-могТДЕ</b>						
Sm лат. (см/сек)	6.95±0.98	0.5 (-2.2 ÷ 2.2)	4.5	6.85±0.90	0.3 (0.0 ÷ 0.5)	4.0 ± 0.5
Smсепт. (см/сек)	5.96±0.78	1.2 (-1.2 ÷ 1.2)	5.0	6.00±1.00	2.2 (0.1 ÷ 2.4)	6.0 ± 1.0
Sm ант. (см/сек)	6.26±0.89	-2.5 (-3.0 ÷ 1.0)	6.0	6.20±0.95	-2.8 (-3.0 ÷ -0.5)	7.0 ± 2.5
Sm инф. (см/сек)	6.62±0.82	2.3 (-1.0 ÷ 2.5)	5.0	6.45±1.12	1.4 (-1.1 ÷ 2.8)	6.5 ± 2.0
Sm антс-епт. (см/сек)	5.87±1.01	1.0 (-1.5 ÷ 1.5)	10	5.75±0.82	1.5 (0.2 ÷ 2.3)	8.0 ± 3.0
Sm пост. (см/сек)	6.46±1.15	0.25 (-1.5 ÷ 1.5)	9.5	6.55±0.95	0.95 (-0.2 ÷ 1.0)	8.0 ± 1.5
СрссМКП (см/сек)	6.36±0.79	-2.7 (-3.0 ÷ -1.0)	6.6	6.30±0.80	-2.5 (-3.5 ÷ -1.5)	6.6 ± 1.5
<b>ПТДЕ</b>						
Sm лат. (см/сек)	8.70±1.87	0.7 (-1.0 ÷ 2.0)	8.5	8.60±1.60	2.5 (-3.5 ÷ 1.5)	9.0 ± 1.0
Smсепт. (см/сек)	8.05±1.31	1.13 (-1.5 ÷ 1.5)	9.0	8.10±1.40	2.3 (-0.2 ÷ 2.4)	10.0 ± 1.0
Sm ант. (см/сек)	8.15±1.56	-2.02 (-3.0 ÷ 0.0)	11.0	8.10±1.30	-1.8 (-2.4 ÷ 0.6)	12.0 ± 1.5
Sm инф. (см/сек)	8.60±1.79	1.3 (-1.2 ÷ 5.5)	10.5	8.50±1.79	1.4 (0.0 ÷ 2.1)	11.0 ± 1.5
Sm антс-епт. (см/сек)	7.50±1.24	-2.1 (1.3 ÷ 5.5)	13.0	7.30±1.83	-1.1 (-2.2 ÷ -0.3)	14.0 ± 2.5
Sm пост. (см/сек)	8.20±1.25	1.5 (-1.0 ÷ 1.95)	12.5	8.40±1.75	2.2 (0.1 ÷ 2.5)	13.0 ± 2.0
СрссМКП (см/сек)	8.20±1.25	3.1 (-4.5 ÷ 1.5)	10.75	8.15±1.56	2.0 (-0.1 ÷ 2.1)	11.5 ± 1.5

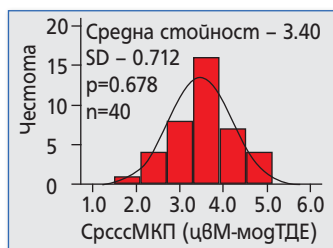
В режим на цВМ-могТДЕ анализът на данните показва най-добра възпроизводимост, както на индивидуалните, така и на резултатите от двама изследователи за систолната скорост от латералната част на МКП, следвана от тази на септалната – на долната и на предната

част на МКП. Най-ниска е възпроизводимостта на резултатите при изследване проведено по дългата ос на ЛК в трикухинен срез.

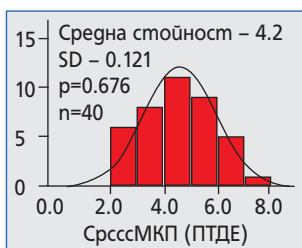
В режим на ПТДЕ най-добра възпроизводимост, както индивидуална, така и групова, показва систолната скорост също от латералната част на МКП, следвана от тази на септалната на долната и на предната част на МКП. Най-ниска индивидуална и групова възпроизводимост показаха резултатите при изследване проведено по дългата ос на ЛК в трикухинен срез.

#### 4.2 Оценка на глобалната систолна функция на ЛК при пациенти с редуцирана ФИ

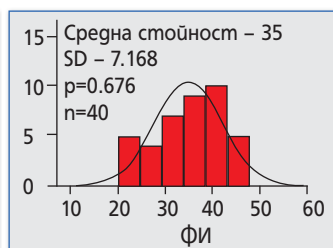
Анализирах цялата група от пациенти (n=40). Разпределението на изследваните количествени променливи е правилно. (фиг. 22, 23, 24, табл. 21)



Фиг. 22.



Фиг. 23.



Фиг. 24.

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

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

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

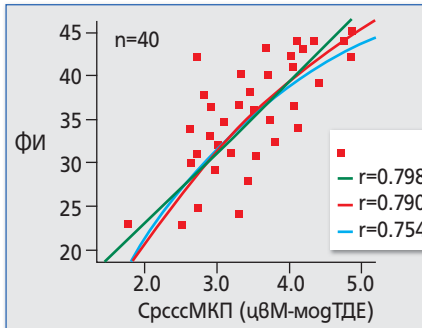
Известно е, че при пациентите с ФИ < 45% връзката на лонгитудиналната систолна функция на ЛК и ФИ по-добре се характеризира от S-регресионна крива, отколкото от линейна. Смесът на използването на този “троен” статистически модел е да бъде точно прецизирана силата на връзката между двете изследвани вариабилни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

Три важни извода могат да се направят.

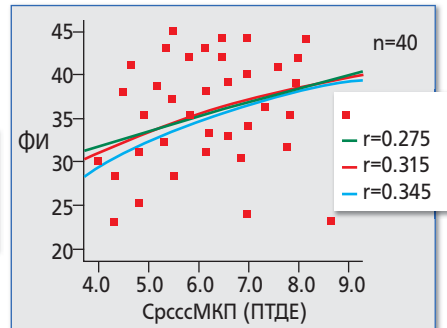
▶ Двете вариабилни имат силна корелация с много добра статистическа значимост в режим на изследване с цВМ-могТДЕ независимо от използвания статистически метод.

▶ Двете вариабилни имат слаба корелация в режим на изследване с ПТДЕ, като само при S-регресионния модел (логистична регресия) има гранично умерена корелация. Това означава, че клиничното използване на отношението трябва да става само след преценка на риска от грешки при интерпретация на получените резултати.

▶ Двата ТДЕ режима се различават принципно помежду си, когато се изследва ФИ чрез СрссМКП при пациенти с редуцирана ФИ (*този извод не важи при пациенти със запазена ФИ*). Доказателство в полза на различния начин на представяне на връзката между двете изследвани вариабилни по двата ТДЕ режима личи и от представените графики (фиг. 23, 24).



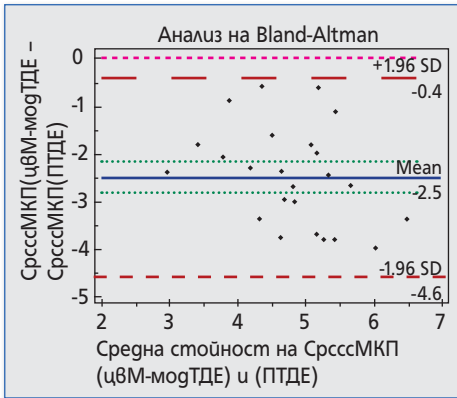
Фиг. 25.



Фиг. 26.

На фигури 25 и 26 е представено различно групиране на корелационните точки (червен цвят) за двата режима на изследване около три зададени регресионни криви – линейна (зелен цвят), логаритмична (оранжев цвят) и S-регресионна крива (син цвят), съответстващи на трите статистически модела за анализ. Прави впечатление по-добро групиране на точките на корелация около регресионните линии за режим на изследване с цвМ-могТДЕ в сравнение с ПТДЕ.

Това, че СрсссМКП показва различен тип на корелация с ФИ, не означава, че между средните стойности на параметъра, измерени по всеки един от ТДЕ режимите, няма съответствие. За да бъде проверена тази хипотеза беше извършен анализ по метода на Bland-Altman. Анализът показва, че разликите в средните стойности на СрсссМКП между двата ТДЕ режима, са в границите на  $\pm 1.96$  SD. Това означава, че има съответствие между параметрите, изчислявани по двата режима на изследване и те могат да бъдат взаимно заменяеми, като евентуалната грешка няма да има клинично значение (фиг. 27 и табл. 23).



**Фиг. 27.** Анализ на Bland-Altman за съответствие на СрссМКП изчислени по двата ТДЕ режима

**Табл. 23.**  
Характеристика на Bland-Altman анализа

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

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

Резултатите от количествения анализ за цялата група пациенти са отразени на табл. 24.



<b>Табл. 24.</b>					
<b>Количествен анализ</b>					
Общо пациенти n=40	Значения	Стандартна Грешка	Сигнификантност	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
<b>Линейно-регресионен анализ</b>					
Константа	7.096	3.495	p = 0.049	0.022	14.171
Коефициент	8.043	0.986	p < 0.0001	6.046	10.040
Уравнение	<b>ФИ = 7.1 + 8 X СрсссМКП</b>				
<b>Логаритмичен анализ</b>					
Константа	2.265	4.190	p = 0.592	-	-
Коефициент	26.773	3.375	p < 0.0001	-	-
Уравнение	<b>ФИ = 2,265 + 26,773 lnСрсссМКП</b>				
<b>Логистично регресионен анализ</b>					
Константа	4.255	0.104	p = 0.049	-	-
Коефициент	-2.395	0.339	p < 0.0001	-	-
Уравнение	<b>ФИ = e<sup>4.3-2.4 x СрсссМКП</sup></b>				
	<b>e = 2.71828 (основа на натуралния логаритъм)</b>				

Уравненията, които се формират от логаритмичния и логистичния S- анализи, са сложни и неприложими за ежедневната клинична дейност. С практическа насоченост е математичният модел, дефиниран от линейно-регресионен анализ.

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

**• Подгрупов анализ.** Анализът на данните в подгрупите пациенти с ДКМП и ИКМП изследвани в режим на цвМ-модТДЕ показва следните резултати.

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

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

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

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

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

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

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

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

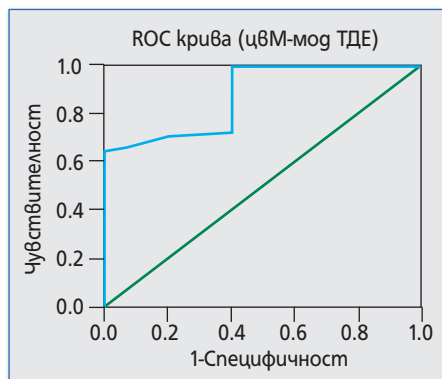
В обобщение на анализа на резултатите получени за режим на изследване с ПТДЕ може да се каже, че ниската степен на корелация между ФИ и  $Cr_{сссМКП}$  в общата група пациенти с редуцирана ФИ се дължи основно на влиянието на подгрупата пациенти с ИКМП.

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

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

#### 4.2.1. Валидизиране на метода

• Чувствителност и специфичност (ROC криви). Чувствителност и специфичност за режим на изследване с цвМ-модТДЕ проучих като създадох и анализирах ROC крива за пациентите с  $FI \geq 25\%$ , която включва 35 от общо 40 пациента (5 пациента имаха  $FI$  от 18 до 25%). Тази крива показва най-висока статистическа достоверност от серия изследвани ROC криви и беше избрана за качествен анализ както и за анализ на чувствителност и специфичност (фиг. 28). Анализът показва,



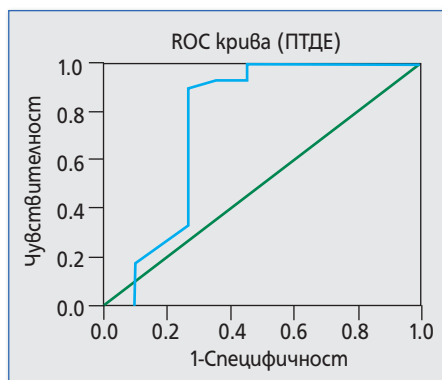
**Фиг. 28.** ROC крива за пациенти с редуцирана ФИ изследвани с цвМ-модТДЕ

че с чувствителност от 97% при изчислена СрссМКП  $\geq 2.64$  см/сек може да се предскаже, че ФИ на ЛК ще бъде  $\geq 25\%$ . Със специфичност от 60% при същата СрссМКП може да се твърди, че ФИ няма да бъде по-ниска от 25%. Подробни характеристики на ROC кривата са показани на таблица 27.

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

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

Чувствителност и специфичност за режим на изследване с ПТДЕ проучих, като създадох и анализирах ROC крива за пациентите с ФИ  $\geq 30\%$ , която включва 29 от общо 40 пациента (11 пациента имаха ФИ между 18 и 30%). Тази крива показва най-висока статистическа достоверност от серия изследвани ROC криви и беше избрана за качествен анализ както и за анализ на чувствителност и специфичност (фиг. 29). Анализът показва, че с чувствителност от 90% при изчислена СрссМКП



**Фиг. 29.** ROC крива за пациенти с редуцирана ФИ изследвани с ПТДЕ

$\geq 5.0$ см/сек. може да се предскаже, че ФИ на ЛК ще бъде  $\geq 30\%$ . Със специфичност от 73% може да се твърди, че при същата СрссМКП, ФИ няма да бъде по-ниска от 30%. Подробни характеристики на ROC кривата са показани на таблица 28.

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

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

#### 4.2.2. Възпроизводимост на получените резултати

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

<b>Табл. 29.</b>	<b>Един изследовател (Intra-observer)</b>			<b>Двама изследователи (Inter-observer)</b>		
II гр. n=10	Ср.стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%	Ср.стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%, ±SD
<b>цВМ-могТДЕ</b>						
Sm лат. (см/сек)	3.80±1.14	0.0 (-2.0 ÷ 2.0)	<b>4.0</b>	3.95±1.10	0.3 (0.0 ÷ 0.5)	<b>4.5 ± 0.5</b>
Smсепт. (см/сек)	3.16±1.15	0.2 (-1.0 ÷ 1.0)	<b>4.8</b>	3.26±1.20	0.3 (0.1 ÷ 0.4)	<b>6.0 ± 1.0</b>
Sm ант. (см/сек)	3.28±0.80	-4.2 (-11.0 ÷ -2.5)	<b>6.2</b>	3.38±0.64	2.8 (-1.4 ÷ 3.6)	<b>7.0 ± 2.5</b>
Sm инф. (см/сек)	3.51±1.04	2.3 (-1.2 ÷ 2.5)	<b>5.4</b>	3.45±1.14	1.4 (-1.1 ÷ 2.8)	<b>6.5 ± 1.0</b>
Sm антс- епт. (см/сек)	3.41±0.82	-1.1 (-1.3 ÷ 1.5)	<b>9.6</b>	3.30±0.43	1.2 (0.2 ÷ 2.3)	<b>10.0 ± 3.0</b>
Sm пост. (см/сек)	3.67±0.97	0.5 (-1.5 ÷ 1.5)	<b>8.8</b>	3.75±0.58	0.95 (-0.2 ÷ 0.6)	<b>9.0 ± 2.5</b>
СрссМКП (см/сек)	3.40±0.71	-2.5 (-0.4 ÷ -4.6)	<b>6.4</b>	3.50±0.24	-2.49 (-0.4 ÷ 1.6)	<b>7.0 ± 0.5</b>
<b>ПТДЕ</b>						
Sm лат. (см/сек)	4.30±1.59	0.1 (-1.0 ÷ 2.0)	<b>10.0</b>	4.30±1.59	0.5 (-1.5 ÷ 1.5)	<b>10.5 ± 1.5</b>
Smсепт. (см/сек)	4.00±1.45	1.1 (-1.5 ÷ 1.5)	<b>10.4</b>	4.00±1.45	0.3 (-0.2 ÷ 1.4)	<b>11.0 ± 1.0</b>
Sm ант. (см/сек)	4.20±1.63	-2.2 (-3.0 ÷ 3.0)	<b>11.8</b>	4.20±1.63	-1.8 (-2.4 ÷ 0.6)	<b>13.0 ± 2.5</b>
Sm инф. (см/сек)	4.30±1.37	2.1 (-1.2 ÷ 5.5)	<b>12.0</b>	4.30±1.37	1.4 (0.0 ÷ 2.1)	<b>12.0 ± 1.5</b>
Sm антс- епт. (см/сек)	4.10±1.32	-2.1 (1.3 ÷ 5.5)	<b>13.0</b>	4.10±1.32	-1.1 (-2.2 ÷ -0.3)	<b>15.0 ± 2.0</b>
Sm пост. (см/сек)	4.30±1.53	1.8 (-1.95÷1.95)	<b>12.5</b>	4.30±1.53	2.2 (0.1 ÷ 2.5)	<b>14.0± 3.0</b>
СрссМКП (см/сек)	4.20±1.12	3.1 (-4.5 ÷ 1.5)	<b>11.6</b>	4.2±1.12	2.0 (-0.1 ÷ 2.1)	<b>12.6± 0.5</b>

В режим на цвМ-модТДЕ анализът показва най-добра възпроизводимост за систолната скорост от латералната част на МКП, следвана от тази на септалната, на долната и на предната част на МКП. Най-ниска е възпроизводимост при изследване проведено по дългата ос на ЛК в трикухинен срез.

В режим на ПТДЕ най-добра индивидуална и групова възпроизводимост, показва също систолната скорост от латералната част на МКП, следвана от тази на септалната, на долната и на предната част на МКП. Най-ниска индивидуална и групова възпроизводимост показаха резултатите при изследване проведено по дългата ос на ЛК в трикухинен срез.

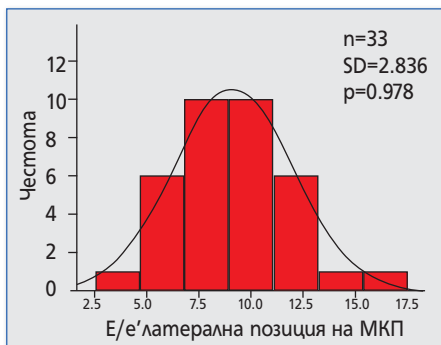
#### 4.3. Оценка на ЛКНП при пациенти с регуцирана ФИ на ЛК

Анализирах цялата група от пациенти (n=64). Разпределението на изследваните количествени променливи е правилно. (фиг. 30, 31, 32, 33, 34, 35, табл. 30 и 31)

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

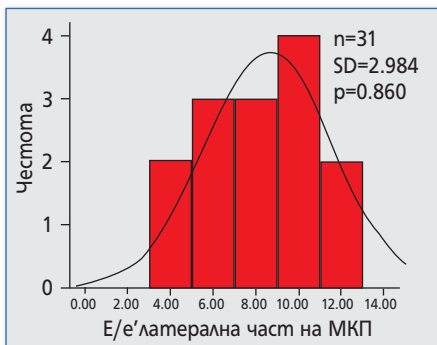
<b>Табл. 31.</b> <b>Kolmogorov-Smirnov</b>	Е/е'(латерална)	Е/е'(септална)	Е/е'(усреднена)	ср.ПКН
Пациенти с ПЛББ в ЕКГ	n=31	n=31	n=31	n=31
Средна стойност	8.4	13.2	11.0	17.9
Стандартно отклонение	2.984	5.419	4.188	5.818
Асимпт. сигнификантност	0.860	0.924	0.793	0.271

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

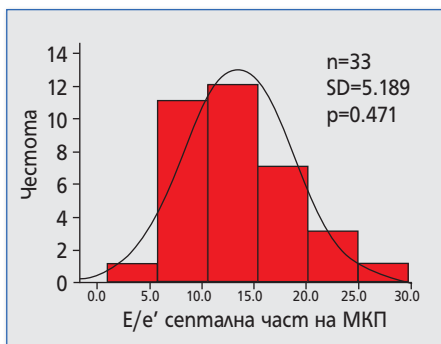


**Фиг. 30.**

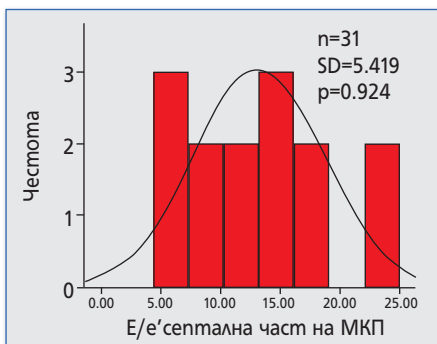
Пациенти в синусов ритъм с редуцирана ФИ на ЛК **с ПЛББ**



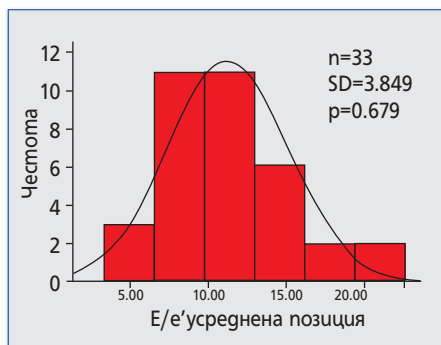
**Фиг. 33.**



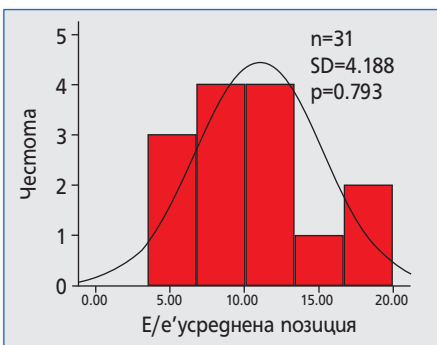
**Фиг. 31.**



**Фиг. 34.**



**Фиг. 32.**



**Фиг. 35.**



Акцент в статистическия анализ беше поставен при обратката на данните в т.нар. “сива зона” на отношението  $E/e'$  между 8 и 15. От представените графики е видно, че приблизително половината от изследваните пациентите попадат в тази зона. Доказателствата в полза на казаното са представените средни стойности на отношението  $E/e'$  в таблици 30 и 31.

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

На табл. 32 представям резултатите от корелационния анализ.

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

Данните от анализа дават основание за следните заключения. На лице е силна корелация между двете изследвани вариабилни и по трите използвани начина за определяне на  $e'$  при пациентите без ПЛББ. При пациентите с ПЛББ силата на корелация между двете вариабилни може да бъде определена като умерена. Липсва обаче статистическа сигнификантност на изследваното отношение. Този извод важи за всички използвани позиции на МКП.

• **Количествен анализ.** Количественото определяне на ЛКНП беше извършено чрез линейно-регресионен анализ на отношението  $E/e'$  и инвазивно определеното средно ПКН. Резултатите от анализа в подгрупата на пациентите без ПЛББ са представени на таблица 33.

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

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

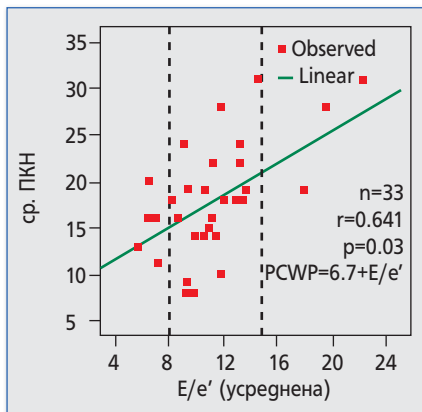
Проблем на латералната позиция се явява по-сложното (като математичен модел) линейно уравнение в сравнение с това на усреднената позиция. Друг проблем на тази позиция могат да се окажат евентуалните промените в сегментната кинетика на латералната стена на ЛК (при ИБС), които неминуемо ще рефлектират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

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

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

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

На фиг. 36 е представено разпределението на корелационните точки около линейен модел на връзка между средното ПКН и  $E/e'_{(усреднена)}$ , като основната част е групирана в т.нар. „сива зона”. Тези данни са в пълно съответствие със заложената хипотеза на това проучване за очакваните клинични ползи при пациентите с  $E/e'$  отношението между 8 и 15.



**Фиг. 36.** Линейна корелация на ср.ПКН и  $E/e'$  (усреднена) при пациенти без ПЛББ. Основната част от изследваните пациенти са в т.нар „сива зона” на отношението  $E/e'$  (усреднена) между 8 и 15.

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

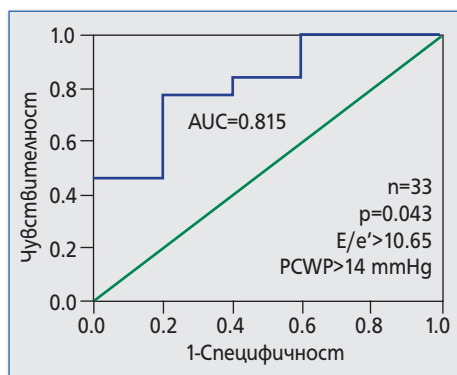
<b>Табл. 34.</b>					
<b>Пациенти с ПЛББ</b>					
Латерална $e'$	Значения	Стандартна Грешка	Сигнификантност	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Константа	11.8	3.46	$p=0.012$	3.352	20.183
Коефициент	0.6	0.42	$p=0.191$	-0.369	1.569
Уравнение	ср.ПКН (ЛКНП) = $11.8 + (0.6 \times E/e')$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

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

• **Качествен анализ.** Качествен анализ се извърши само при пациентите без ПЛББ, при които  $e'$  беше определена като средно аритметична стойност от септалната и латералната част на МКП. За пределна стойност на средно ПКН (ЛКНП) беше приета граница от 14 mmHg, при която се получиха статистически значими резултати ( $p=0.043$ ). При това условие  $E/e'_{(усреднена)} \geq 10.65$  може да предскаже средно ПКН (ЛКНП)  $\geq 14$  mmHg.

### 4.3.1. Валидизиране на метода

• **Чувствителност и специфичност (ROC криви).** Чувствителност и специфичност на ТТЕ да предсказва средното ПКН (ЛКНП) чрез отношението  $E/e'$  при пациенти с редуцирана ФИ на ЛК в синусов ритъм без ПЛББ проучих, като създадох ROC крива, която включва 33 пациента от общо 64 изследвани. Зададох пределна стойност за ПКН от 14 mmHg, при която ROC кривата показва статистическа достоверност от  $p=0.043$  при площ под кривата от 0.815. Анализът показва следното: С чувствителност от 77% може да се предскаже, че при отношение  $E/e' \geq 10.65$ , изчислено като средно аритметична стойност, получена от септалната и от латералната част на МКП, очакваното средно ПКН (ЛКНП) ще бъде  $\geq 14$  mmHg. Със специфичност от 80% може да се предскаже, че при същото отношение  $E/e'$ , средното ПКН (ЛКНП) няма да бъде по-ниско от 14 mmHg (табл. 35, фиг. 37).



**Фиг. 37.** ROC крива за пациентите в синусов ритъм с редуцирана ФИ без ПЛББ при  $E/e'$  (усреднена).

**Табл. 35.**

#### Характеристики на ROC кривата за пациентите без ПЛББ

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

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

**Табл. 36.**  
**Характеристики на ROC кривите за пациенти без ПЛББ**

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

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

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

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

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

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

Като обобщение може да се каже, че анализът на серията от ROC криви дава основание за валидизиране на метода единствено при пациентите в синусов ритъм с редуцирана ФИ без ПЛББ, при които

е'-вълната е определена като средно аритметична стойност от септалната и латералната е' стойности. В останалите изследвани групи методът не може да бъде валидизиран поради липса на статистическа сигнификантност на конструираният ROC криви. По тази причина нито количествен анализ чрез обяснително уравнение, нито качествен анализ чрез пределна стойност могат да бъдат препоръчани при тези групи от пациенти.

#### 4.3.2. Възпроизводимост на резултатите

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

Табл. 38.	Един изследовател (Intra-observer)			Двама изследователи (Inter-observer)		
	Ср.стойност ±SD	Bland-Altman (95% CI)	CV%	Ср.стойност ±SD	Bland-Altman	CV%, ±SD
III зр. n=10						
Е (м/сек)	0.75±0.23	0.02 (-0.01 ÷ 0.05)	<b>2.5</b>	0.73±0.23	0.02 (0.01 ÷ 0.04)	<b>3±0.5</b>
е'лат. (м/сек)	0.082±0.003	0.0 (-2.0 ÷ 2.0)	<b>10</b>	0.070±0.002	0.3 (0.0 ÷ 0.5)	<b>9.8 ± 4.5</b>
е'сенм. (м/сек)	0.055±0.0025	0.2 (-1.0 ÷ 1.0)	<b>8.4</b>	0.064±0.003	0.3 (0.2 ÷ 0.4)	<b>9.2 ± 3.7</b>
Е/е' лат.	9.12±0.75	-4.2 (-11.0 ÷ 2.5)	<b>9.8</b>	10.42±0.75	3.8 (-1.4 ÷ 5.6)	<b>12 ± 2.5</b>
Е/е' сенм.	13.40±0.50	2.1 (-1.2 ÷ 5.5)	<b>11.4</b>	11.40±0.85	2.4 (0.1 ÷ 4.8)	<b>12 ± 4.7</b>
Е/е' усрегн.	11.20±0.25	-2.1 (1.3 ÷ 5.5)	<b>8.2</b>	10.89±0.25	1.2 (0.2 ÷ 2.3)	<b>9 ± 3.7</b>

Анализът на данните показва най-добра възпроизводимост както на индивидуалните така и на резултатите от двама независими изследователи за Доплер даните на трансмитралния кръвоток. По-ниска е както индивидуалната така и груповата възпроизводимост на резултатите при ПТДЕ скоростните данни и при изследване на Е/е' отношението. ПТДЕ скоростните данни от септалната част на МКП показват по-добра възпроизводимост в сравнение с данните от латералната част на МКП. Най-вероятната причина за този резултат е благоприятната

анатомична ориентация на септалната част, която се намира успоредно на Доплеровия курсор и респективно ъгъла, който сключва с Доплеровия лъч е приблизително  $0^\circ$ , така че очакваната грешка на метода би следвало да е неизмеримо малка. Освен това, сърдечният връх е относително стационарен и септалната част на МКП се влияе слабо от транслационните движения на сърцето по време на сърдечния цикъл. Отношението  $E/e'$  показва най-висока възпроизводимост на резултатите, когато  $e'$  се изчислява като средно аритметична стойност от септалната и латералната част на МКП. Най-вероятната причина за този резултат е, че така се атенюират недостатъците на двете позиции, когато се използват самостоятелно за изследване на отношението  $E/e'$ .

## 5. Изводи и заключение

### ■ Общи изводи

В този научен труд се доказаха два основни извода:

1. Определянето на средно аритметичната систолна скорост на съсъване на МКП в режим на цвМ-модТДЕ и/или ПТДЕ е достатъчно точен и клинично надежден метод за оценка на глобалната систолна функция на ЛК, колкото е и оценката на ФИ чрез ТТЕ с модифицирания бипланарен метод на Симпсън;

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

### ■ Изводи за пациентите със запазена ФИ

▶ При пациентите със запазена ФИ, се установи умерена корелация между СрсссМКП и ФИ на ЛК с много висока статистическа значимост за двата ТДЕ режима на изследване.

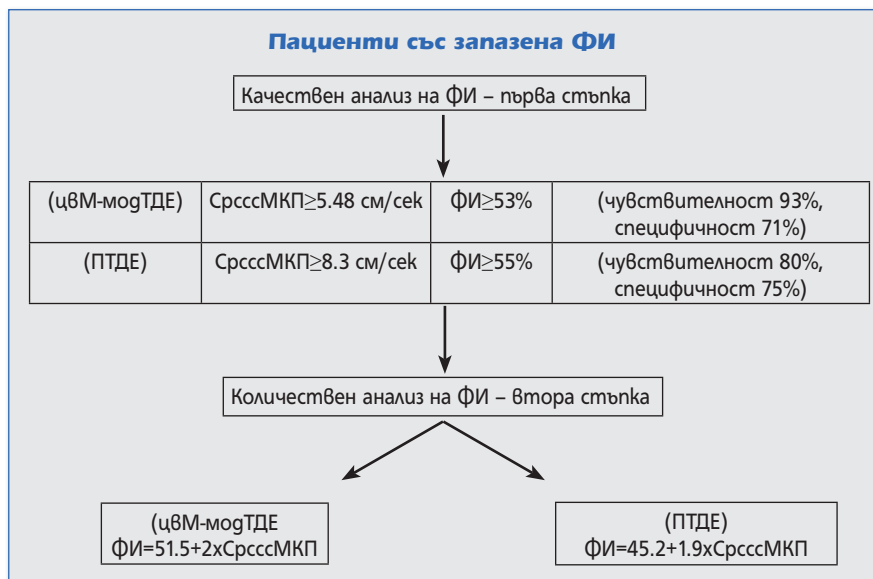
▶ Установиха се пологово и възрастово свързани разлики в СрсссМКП. Мъжете имат по-високи средни систолни скорости, както и по-младите пациенти (20–40 год.), в сравнение с по-възрастните (60–80 г. и >80 г.). Тези разлики не налагат корекции в дефинираните математични модели, но трябва да се имат предвид в ежедневната клинична работа.



► При анализа на подгрупите се установи, че възникването и еволюцията на АХ и ИБС са свързани с лекостепенно понижение на лонгитудиналната систолна функция на ЛК. Съпътстващата диастолна дисфункция допълнително влошава систоличната контракция на ЛК по дългата ос. Тази минимална систолна дисфункция не може да бъде причина за клинични прояви (на сърдечна недостатъчност), но може да се използва като ранен маркер за оптимизиране и/или ревизиране на провежданата терапия в стадий, когато ФИ на ЛК е все още запазена.

► Общият извод, който може да бъде направен за пациентите с АХ, СН със запазена ФИ на ЛК и ИБС, е, че тези три състояния оказват влияние върху кинетиката на МКП, като по този начин променят силата на връзката на СрссМКП с ФИ. Степенуването на влиянието изглежда по следния начин. Най-слабо променят корелационните отношения пациентите с АХ, следвани от пациентите с АХ и ИБС, а най-силно – пациентите с комбинирана патология от АХ, ИБС и диастолна дисфункция. Причината е силното влияние на диастолната дисфункция върху митралната клапа кинетика и същевременно относително по-слабото влияние на АХ и ИБС самостоятелно. Този извод е основанието да не се препоръчва използването на математичен израз за количествено изчисляване на ФИ чрез СрссМКП в групата обединяваща пациентите с АХ, ИБС и СН със запазена ФИ.

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



**Фиг. 38.** Препоръчителен алгоритъм за изследване с ТДЕ на пациенти със запазена ФИ.

### ■ Изводи за пациенти с редуцирана ФИ

▶ Подгруповият анализ показва ясна разликата между пациентите с неischemична ДКМП и ИКМП.

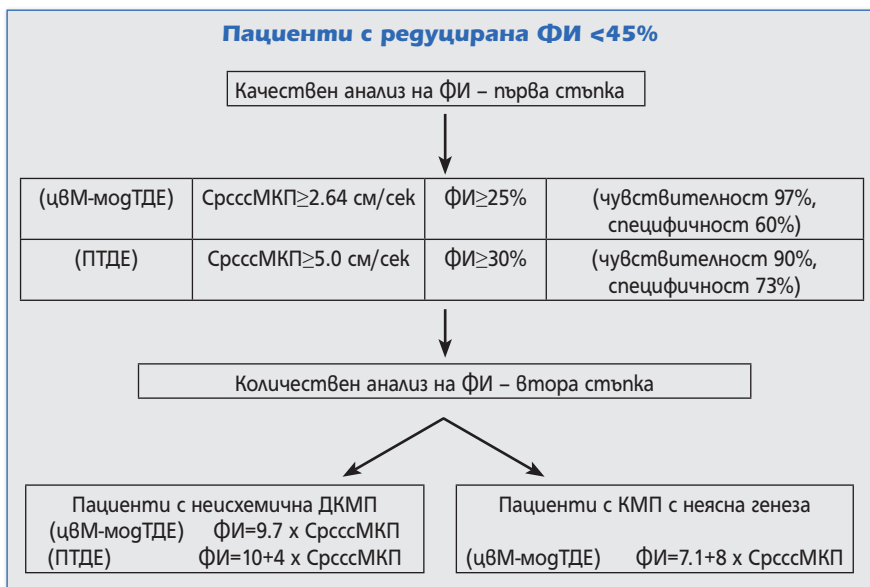
▶ Установи се силна корелация между СрссМКП и ФИ на ЛК в подгрупата с неischemична ДКМП и слаба корелация в подгрупата с ИКМП. Тези разлики могат да бъдат обяснени с принципно различната систолична лонгитудинална контракция на МКП в двете подгрупи.

▶ В подгрупата на неischemична ДКМП водещ ехокардиографски белег е дифузната хипокинезия на ЛК, която рефлектира в ниски, но сравнително еднакво (симетрично) понижени систолни скорости на МКП в стандартните позиции на измерване. Този патологичен феномен е в основата на силната корелация между ФИ и средно аритметичната систолна скорост в шест стандартни позиции на МКП.

▶ В подгрупата на ИКМП водещ ехокардиографски белег са сегментните нарушения на ЛК кинетика. Те рефлектират в нееднакви (несиметрични) систолни скорости на МКП в стандартните позиции на

измерване. Особен проблем представляват ЛК аневризми с големи зони на акинезия, които формират типична “скоростна хетерогенност” на МКП. Тези скоростни разлики в стандартните позиции на МКП са основна причина за слабата корелация между ФИ и СрссМКП.

► Алгоритъмът на изследване, които е препоръчителен при пациентите с редуцирана ФИ на ЛК, е да се започне с качествен анализ на ФИ като първа стъпка при всички пациенти. Като втора стъпка при пациентите с КМП с вероятна генеза има два възможни варианта. При неischemична ДКМП алгоритъмът включва количествен анализ на ФИ чрез математически модели за двата ТДЕ режима, а при пациентите с ИКМП не се препоръчва количествен анализ на ФИ. При новооткрита КМП с неясна генеза е допустимо да се използва общо валидното уравнение за пациенти с редуцирана ФИ.



**Фиг. 39.** Алгоритъм за ТДЕ изследване на пациенти с редуцирана ФИ

### ■ Изводи от проучването за оценка на ЛКНП

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

▶ Квантификацията на ЛКНП беше осъществена на основата на сравнителен анализ с инвазивно определеното средно ПКН по време на ДСК така, че знак на равенство между тези две величини може да бъде поставен.

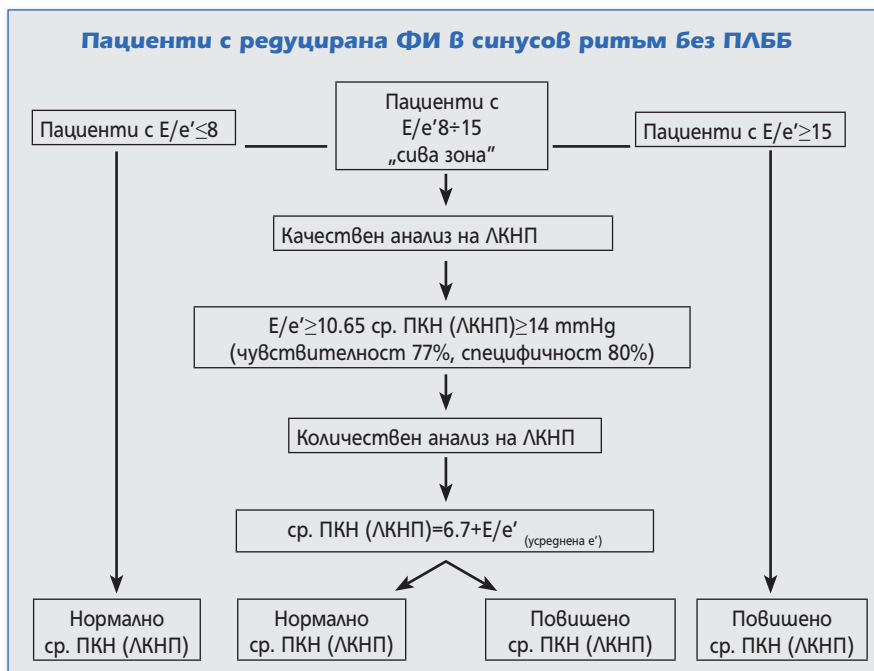
▶ Установих силна корелация между средното ПКН и отношението  $E/e'$  при пациентите в синусов ритъм с редуцирана ФИ и без ПЛББ. Този извод има статистическа значимост, а от тук и възможности за клинично приложение, **единствено** когато в отношението  $E/e'$  вълната- $e'$  е изчислена като средно аритметична стойност от септалната и латерална позиции на МКП. От тази гледна точка мога да препоръчам следния математичен модел за изчисляване на средното ПКН респективно ЛКНП: **средно ПКН (ЛКНП) =  $6.7 + E/e'_{(усреднена)}$**

▶ Въпреки, че оценката на ЛКНП чрез уравнение е индиректна в сравнение с оценката на средното ПКН при ДСК, методът осигурява информация за реалната стойност на ЛКНП за целия диапазон от възможни комбинации на отношението  $E/e'$  и е невъзможно съществуването на “сива зона”.

▶ При пределна стойност на отношението  $E/e'_{(усреднена)} \geq 10.65$  очакваното средно ПКН (ЛКНП)  $\geq 14$  mmHg с позитивна предсказваща стойност от 77% и с негативна предсказваща стойност от 80%.

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

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



**Фиг. 40.** Алгоритъм за изчисляване на ЛКНП

### ■ Изводи от анализа за Възпроизводимост на резултатите на ТДЕ

▶ В този научен труд се показва силна степен на корелация (корелационен коефициент на Пиърсън) и на съответствие (анализ на Bland-Altman) между лонгитудиналните систолни скорости, изчислени по двата ТДЕ режима на изследване, както при пациенти със запазена така и при пациенти с редуцирана ФИ. Изчислената разлика в средните скорости между двата режима е с  $14\div 22\%$  по-високи скорости в полза на ПТДЕ.

▶ Средно аритметичната систолна скорост на МКП, изчислена по двата режима, има еднакво силна връзка с ФИ на ЛК при пациентите със запазена ФИ и различна при пациенти с редуцирана ФИ. Този извод не противопоставя двата режима на изследване, а, напротив, дава право на ехокардиографистът сам да реши според спецификата на клиничната ситуация кой ТДЕ режим да използва.

▶ Според сравнителния анализ на резултатите използването на ПТДЕ не дава допълнителни предимства пред изследването в режим на цвМмод-ТДЕ, въпреки че методът има техническото предимство за незабавен анализ на данните (on-line analysis). В режим на цвМмод-ТДЕ анализът е пост процедурен (post processing) и техническата обработка на данните отнема малко повече време.

▶ ЦвМ-модТДЕ показва по-висока степен на възпроизводимост и по-ниска степен на вариабилност както на индивидуалните, така и на груповите резултати в сравнение с ПТДЕ. Максималната индивидуална вариабилност на цвМ-модТДЕ се разпростира в границите между  $4.0\div 10.0\%$ , а вариабилността на резултатите между двама изследователи (груповата вариабилност) от  $4.0\div 10.0\%$ ,  $\pm 3.0\%$ . Максималната индивидуална вариабилност в режим на ПТДЕ е в границите между  $8.5\div 13.0\%$ , а груповата вариабилност – от  $9.0\div 15.0\%$ ,  $\pm 2.0\%$ .

▶ СрссМКП от шест стандартни позиции показва приблизително  $38\div 42\%$  по-добра индивидуална възпроизводимост и  $42\div 44\%$  по-добра възпроизводимост на резултатите между двама изследователи за режим на изследване с цвМ-модТДЕ в сравнение с режим на изследване с ПТДЕ.

▶ Отношението  $E/e'$  показва най-висока възпроизводимост на резултатите когато  $e'$  се изчислява като средно аритметична стойност от септалната и латералната част на МКП ( $8.2 \pm 9\%$ ,  $\pm 3.7$ ). Най-вероятната причина за този резултат е, че така се атенюират недостатъците на двете позиции на МКП, когато се използват самостоятелно за изследване на отношението  $E/e'$ .

## 6. Приноси

▶ *Първо*, дефинира се препоръчителен алгоритъм за изчисляване на глобалната систолна функция на ЛК при пациенти със запазена ФИ.

▶ *Второ*, дефинира се препоръчителен алгоритъм за изчисляване на глобалната систолна функция на ЛК при пациенти с редуцирана ФИ.

▶ *Трето*, дефинира се препоръчителен алгоритъм за изчисляване на ЛКНП чрез  $E/e'_{(усреднена)}$  при пациенти в синусов ритъм с редуцирана ФИ без ПЛББ.

▶ *Четвърто*, дефинираха се показатели за индивидуална и групова възпроизводимост на резултатите за цвМ-модТДЕ, ПТДЕ, както и на отношението  $E/e'$ .

▶ *Пето*, дефинираха се средни стойности на СрссМКП за различните възрастови групи, за мъже и жени при пациенти със запазена ФИ.

## 7. Публикации, доклади

### 7.1. Публикации, включени в дисертацията от български списания

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

### 7.2. Публикации, включени в дисертацията от международни списания с impact factor

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

### 7.3. Участие в конгреси, конференции, симпозиуми и срещи с научни доклади включени в дисертацията

#### Европейски конгрес по ехокардиография 2009 – Магрид (Испания)

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

#### Европейски конгрес по сърдечна недостатъчност 2010 – Берлин (Германия)

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