

## ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПРЕДИКТОРИ ЗА СТРЕС-ИНДУЦИРАНА ДЕСНОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ НЕТЕЖКА ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ

Ж. Чернева<sup>1</sup>, Р. Чернева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР – София

<sup>2</sup>Специализирана болница за активно лечение на белодробни болести "Св. София"

## ECHOCARDIOGRAPHIC PREDICTORS FOR STRESS INDUCED RIGHT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN NON-SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Zh. Cherneva<sup>1</sup>, R. Cherneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

<sup>2</sup>University Hospital for Respiratory Diseases "Sv. Sofia" – Sofia

### Резюме.

**Въведение:** При нормоксемични пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) често се наблюдават белодробна съдова патология, деснокамерни структурни промени и функционални нарушения. Въпреки че те се асоциират с намален физически капацитет, екзацербации и прогресия на заболяването, тяхното ранно диагностициране и правилно лечение е затруднено. **Цел:** Целта на нашето проучване е да се установи честотата на стрес-индуцираната деснокамерна диастолна дисфункция (ДКДД) и нейните ехокардиографски предиктори при пациенти с нетежък ХОББ, без изяви на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) (исхемична болест, сърдечна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертония), които имат задух при усилие. **Материал и методи:** Проведено е кардиопулмонално тестване при 104 пациенти с нетежък ХОББ. Използван е рамп-протокол. Ехокардиография е осъществена в покой и 1-2 минути след върха на натоварването. За cut-off стойности на стрес-индуцирана ДКДД е прието повишаване на деснокамерното (ДК) E/e' съотношение > 6. Използван е ROC анализ, за да се определи кои от ехокардиографските параметри в покой биха били с диагностична стойност за стрес-индуцирана ДКДД. За оценка на тяхната предиктивна стойност са приложени уни- и мултивариантен линеарен регресионен анализ. **Резултати:** 78% от пациентите имат стрес-индуцирана ДКДД. Стойностите на деснопредсърдния обемен индекс (right atrium volume index – RAVI) над 20.55 ml/m<sup>2</sup> доказват ДКДД с чувствителност – 86%; специфичност – 86%; стойностите на дебелината на ДК стена (right ventricular wall thickness – RVWT) над 5.25 mm са с чувствителност – 100%; специфичност – 63%; ДК E/A отношение в покой над 1.05 са с чувствителност – 79.7%; специфичност – 90.5%. Тези три ехокардиографски параметъра са най-добрите предиктори за стрес-ДКДД. При унивариантен регресионен анализ отношението ДК E/A показва най-висока стойност на отношението на шансовете (OR) – 19.73; (95% CI – 18.52-21.01); последвано от RAVI – OR 3.82; (95% CI – 2.04-7.14). **Заключение:** Налице е висока честота на стрес-индуцирана ДКДД при пациенти с нетежък ХОББ, без изяви на ССЗ и задух при усилие. RAVI, RVWT, ДК E/A и ДК E/e' съотношение в покой могат да бъдат използвани като предиктори за стрес-индуцирана ДКДД. Посоченият диагностичен панел би подобрил оценката на риска и правилното терапевтично поведение при тази група пациенти.

### Ключови думи:

стрес-ехокардиография, хронична обструктивна белодробна болест, стрес-индуцирана деснокамерна диастолна дисфункция

### Адрес

д-р Жейна Влаева Чернева, Кардиологична клиника, Медицински институт на МВР, бул. „Ген Скобелев“ № 79,

### за кореспонденция:

1606 София, e-mail: jenicherneva@yahoo.com

### Abstract.

**Background:** Pulmonary vasculopathy, right heart structural and functional abnormalities occur even in normoxic chronic obstructive pulmonary disease patients. Despite of being associated with functional limitation, exacerbations and disease progression, their detection and proper management is still delayed. **Aim:** Our aim was to establish the frequency of stress induced right ventricular diastolic dysfunction (RVDD) in non-severe COPD patients, free of clinically overt

cardiovascular diseases (ischaemic heart disease, heart failure, uncontrolled arterial hypertension), who complain of exertional dyspnea and to look for echocardiographic predictors of it. **Materials and method:** We applied cardio-pulmonary exercise testing (CPET) in 104 non-severe, COPD patients. A ramp protocol was performed. Echocardiography was done before and 1-2 minutes after peak exercise. Cut-off values for stress induced RVDD were right ventricular (RV) E/e' ratio > 6, measured by PWD of the tricuspid valve. Receiver operating curves were constructed for echo parameters at rest to determine if any of them may discriminate stress induced RV E/e' > 6 or < 6. Uni- and multivariable linear regression analysis was also performed to assess the predictive power of each of them. **Results:** 78% of the patients had stress induced RVDD. RAVI (cut-off > 20.55 ml/m<sup>2</sup>; sensitivity – 86%; specificity – 86%), RVWT (cut-off > 5.25 mm; sensitivity – 100%; specificity – 63%) and RV E/A ratio at rest (cut-off > 1.05; sensitivity – 79.7%; specificity – 90.5%) were the best predictors of stress RV E/e'. In univariate regression analysis RV E/A showed the highest OR 19.73; (95% CI – 18.52-21.01); followed by RAVI – OR 3.82; (95% CI – 2.04-7.14). **Conclusion:** There is a high prevalence of stress induced RVDD in non-severe COPD patients with exertional dyspnea, free of overt cardiovascular disease. RAVI, RVWT, RV E/A and RV E/e' ratio at rest may be used as predictors for stress RVDD and may facilitate patients' risk stratification and proper management.

**Key words:** stress echocardiography, chronic obstructive pulmonary disease, stress induced right ventricular diastolic dysfunction  
**Address for correspondence:** Zheyne Vlaeva Cherneva, MD, Clinic of Cardiology, Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs, Bg – 1606 Sofia, 79 "Gen. Skobelev" bul., e-mail:jenicherneva@yahoo.com

## ВЪВЕДЕНИЕ

Връзката между деснокамерната дисфункция и хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е отдавна установена. Освен че разширяват представата за хетерогенността на ХОББ, проучванията (MESA, MESA LUNG, MESA COPD) доказват наличието на висок сърдечно-съдов коморбидитет при ХОББ [3, 10, 12, 18]. Заболяванията на малките дихателни пътища, емфиземът и хроничният бронхит се асоциират с малки размери на ДК, ДК хипертрофия и деснокамерна диастолна дисфункция (ДКДД), които съществено се различават от класическите представи за "cor pulmonale". Изследванията с магнитен резонанс показват наличието на функционални и структурни промени на ДК – израз на белодробна съдова патология дори при пациенти с нормални стойности на белодробното систолно артериално налягане, поради което се приемат като предиктори за пулмонална хипертония – основен тригер за екзацербация и прогресия на ХОББ [7, 11]. Навременното диагностициране на ДКДД би улеснило не само ранното диагностициране на белодробната съдова патология, но и оценката на риска и терапевтичното поведение при пациентите с ХОББ. Ехокардиографската оценка на дясната камера е предизвикателство и не се провежда рутинно. При пациенти с ХОББ тя е по-трудоемка поради статичното и диманичното свръхраздуване на белия дроб.

Целите на нашето проучване са: 1) да се диагностицира честотата на стрес-индуцираната ДКДД при пациенти с нетежък ХОББ без придружаващи сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), които се оплакват от задух при усилие; 2) да се установи кои

ехокардиографски показатели в покой са предиктори за стрес-ДКДД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### Пациенти и протокол на проучването

Това е проспективно проучване, проведено при 224 пациенти, диагностицирани с ХОББ в многопрофилна болница за лечение на белодробни болести „Св. София“. От тях 163-ма отговарят на включващите критерии: 1) нетежък ХОББ (ФЕО1/ФВК < 70%; ФЕО1 > 50%); 2) запазена левокамерна фракция на изтласкване LVEF > 50%; 3) липса на изявени сърдечно-съдови заболявания (исхемична болест, сърдечна недостатъчност, неконтролирана артериална хипертония); 4) задух при усилие.

Изключващи критерии са: 1) ФИ < 50%; 2) ЛКДД в покой повече от първа степен; 3) ехокардиографски данни за пулмонална хипертония; 4) клапна болест; 5) известна кардиомиопатия; 6) тежка неконтролирана артериална хипертония (сistolно артериално налягане > 180 mm Hg и диастолно артериално налягане > 90 mm Hg); 7) предсърдно мъждене или малигна камерна аритмия; 8) исхемична болест на сърцето; 9) анемия; 10) захарен диабет; 11) рак; 12) хронично бъбречно заболяване; 13) скорошна гръдна или коремна операция; 14) скорошна екзацербация (през последните три месеца); 15) промяна в терапията (през последните три месеца).

Съгласно изключващите критерии сто и четирима от пациентите (64 мъже, 40 жени) на средна възраст 62.9 ± 7.5 години са включени в проучването. Последното е одобрено от **Етична комисия** – протокол 5/12.03.2018. Всички пациенти са подпи-

сали информирано съгласие за участие. Те са били предварително запознати с целите на проучването, неговата научна стойност и представянето на данните на различни форуми.

## ИЗСЛЕДВАНИЯ

### Функционално изследване на дишането

Всички пациенти са преминали предварително клиничен преглед, включващ рентгенография, електрокардиограма, ехокардиография. Участниците са направили спирометрия и тест с натоварване. Двата теста са осъществени с Vyntus, Carefusion, Германия, в съответствие с приетите препоръки. Спирометрията е проведена след бронходилататорен тест – апликация на салбутамол (400 µg). Според Европейското дружество по белодробни заболявания (The European Respiratory Society, ERS), диагнозата ХОББ се поставя след бронходилататорен тест при съотношение ФЕО1/ФВК < 70% [21]. Пациентите, които са включени в проучването, са с лека/умерена обструкция (ФЕО1 > 50%). Тежестта на ХОББ се определя според критериите на GOLD.

### Стрес-тест протокол – кардиопулмонално тестване (КПТ)

Всички пациенти са преминали през симптом-лимитиран тест с натоварване според клиничните препоръки [13]. Той е проведен на колело след клиничен преглед и спирометрия. Газовите и обемни анализатори са калибрирани преди всеки тест. Клиничното мониториране на пациентите включва стандартна електрокардиограма по време на цялото изследване; мануално измерване на артериалното налягане и пулса в края на всяка фаза.

Приложен е продължителен рамп-протокол – две минути фаза без натоварване – (0W), фаза на натоварване, всяка с продължителност по две минути, като увеличаването на натоварването е с по 20W за всяко стъпало. Пациентите са инструктирани да въртят с 60-65 оборота в минута.

Направен е газов анализ на издишания въздух при всяко издишване. Измерени са пиковите стойности на кислородната консумация, продукцията на въглероден диоксид и вентилаторната ефективност (VE/VCO<sub>2</sub>) за 30 секунди през последната фаза на теста на натоварване. Пиковите стойности на респираторния квотиент са изчислени въз основа на тях. RER > 1.1 се приема като максимално усилие. Скалата на Borg се използва за оценка на задуха.

### Ехокардиография

Използвани са следните ехокардиографски показатели: 1) структурни – свързани с размерите и

дебелината на стената на ЛК и ДК (TDD, TSD, TDV, TSV, Septum, PW, RAVI, RWT, ДК базален, среден и парастернал диаметър; 2) функционални – в покой и след натоварване, асоциирани с ЛК и ДК диастолна (E/A, E/e'), систолна функция (LVEF %, Simpson, S пикова скорост), пулмонална хипертония (AT, sPAP).

Стандартните структурни и хемодинамични параметри на двете камери са определени чрез едно-, двуразмерна и доплер-ехокардиография – пулсов (PWD) и тъканен доплер (TDI). Сistolната функция на лявата камера е оценена по метода на Simpson. Левокамерната диастолна дисфункция е определена според ръководствата на Американското дружество по ехокардиография и Европейската асоциация по сърдечно-съдова образна диагностика от 2016 г. [22, 23]. За определяне на съотношението E/A е използван PWD и за измерване на e' – TDI. Определена е средната стойност на e', измерена от медиалната и латералната страна на митралния анулус. Пиковата стойност на съотношение E/e' > 15 е приета като маркер за стрес-ЛКДД.

Размерите на ДК са измерени от стандартните позиции – по дълга парастернална ос и от 4-кухи-нен срез. TAPSE и S-пиковата скорост са използвани за оценка на ДК систолна функция. Дебелината на деснокамерната стена (RVWT) е оценена в края на диастолата. Сistolното пулмонално артериално налягане е определено по формулата на Bernoulli [ $sPAP = 4(TRmax)^2 + \text{right atrial pressure (RAP)}$ ] и средното пулмонално артериално налягане чрез времето на акселерация (AT) [ $mPAP = 90 - (0.62 * AT RVOT)$ ]. Деснопредсърдният обемен индекс (RAVI) е измерен в телесistolата на ДК по метода на Симпсън. Определена е средната стойност на e', измерена от медиалната и латералната страна на трикуспидалния анулус. Пиковата стойност на E/e' отношението над 6 е приета като маркер за стрес-ДКДД. Всички измервания са направени в края на издишването три пъти при различни сърдечни цикли [9, 25].

### Статистически анализ

За представяне на клиничните и демографските данни е приложена дескриптивна статистика. Тестът на Колмогоров-Смирнов е използван, за да се определи видът на разпределение в извадката. Количествените променливи са представени като медиана и интерквартилен обхват, когато липсва нормално разпределение. При наличие на такова данните са представени като средна и стандартно отклонение. Категорийните променливи са представени като пропорции. Сравнени са данните на пациентите със и без деснокамерна диастолна дисфункция. При наличие на количествени про-

менливи с правилно разпределение е използван тестът на Student за независими извадки. Тестът на Mann-Whitney – U, е използван в останалите случаи. Категорийните променливи са сравнени с помощта на  $\chi^2$ -теста или на точния тест на Fisher. Корелационният анализ на Spearman е приложен за оценка на връзката между клиничните параметри и стрес-индуцираната ДКДД – E/e'. Чрез ROC анализ са установени ДК ехокардиографски параметри в покой, които могат да разграничат стрес-ДКДД E/e' > 6 от тези без E/e' < 6. Избрани са cut-off стойности с най-добра чувствителност и специфичност. За оценка на предиктивната стойност на кардиопулмоналните и ехокардиографските показатели по отношение на стрес-ДКДД – E/e' > 6 е приложен унивариантен регресионен анализ. За определяне на независимите предиктори на стрес-ДКДД – E/e' > 6, както и за създаването на многокомпонентни прогностични модели е използван мултивариантен логистичен регресионен анализ. Стойност на p < 0.05 е приета за статистически значима. Използван е SPSS® 13.0 Software (SPSS, Inc, Chicago, Ill)

## РЕЗУЛТАТИ

### Демографски и клинични данни

Пациентите, включени в проучването, са от кавказки произход на средна възраст  $62.50 \pm 8.5$  години и индекс на телесна маса  $27.26 \pm 6.92$  kg/m<sup>2</sup>. Те са разделени на две групи – пациенти със стрес-индуцирана ДКДД – 78%(82/104) (ХОББ ДКДД) и такива без – 22% (22/104), (ХОББ без ДКДД). Липсва разлика по отношение на демографските, респираторните и КПТ параметри между двете групи пациенти – табл. 1.

### Деснокамерни параметри

Ехокардиографските параметри са описани в табл. 2. Средният ДК диаметър е 38 mm (35-39 mm); ДК систолна функция – S'-пикова скорост 16 m/s (15-16 m/s), и TAPSE – 22 mm (21-24 mm), са в референтни стойности. Медианата на RAVI е на горна граница на нормата – 19.47 ml/m<sup>2</sup> (21.38-23.61 ml/m<sup>2</sup>). 53% от пациентите са с ДК хипертрофия като медианата на RVWT е 6.5 mm (6-7 mm). Всички пациенти са с нормални размери на ДК и ДП. Белодробното систолно налягане е нормално в покой – 27 mm Hg (25-30 mm Hg).

Четиринадесет процента (15/104) от пациентите са с ДКДД в покой (ДК E/e' > 6). Стрес-индуцирано ДК E/e' отношение > 6, измерено 1-2 минути след върха на натоварването е установено при 82/104 (78%). 67% от пациентите показват стрес-индуцирано повишение на систолното белодробно артериално на-

лягане (изходно  $26.50 \pm 3.75$  mm Hg; след КПТ  $35.00 \pm 4.38$  mm Hg). Не е установена съществена разлика между двете групи по отношение на параметрите на ДК в покой (сistolни и диастолни). Геометрията на дясното предсърдие е ехокардиографският показател, по който двете групи се различават. Стойностите на деснопредсърдния обемен индекс (right atrium volume index – RAVI) в групата пациенти без стрес-индуцирана ДКДД са по-ниски ( $16.55 \pm 1.72$  ml/m<sup>2</sup>) в сравнение с групата със стрес-индуцирана ДКДД ( $22.27 \pm 3.19$  ml/m<sup>2</sup>). Подобна тенденция е установена и по отношение на дебелината на деснокамерната стена (RVWT). При пациентите без стрес-индуцирана ДКДД, RVWT е по-ниска ( $5.00 \pm 0.87$  mm) в сравнение с тези със ( $6.50 \pm 1.00$  mm). Функционалните параметри, по които се отличават двете групи, са AT и sPAP, измерени след натоварването (табл. 2).

### Левокамерни параметри

От пациентите 62% са с данни за ЛК хипертрофия, като средната дебелина на ЛК стена е 12 mm (11-13 mm). Размерите на лявото предсърдие и лявата камера са в референтни стойности (табл. 2). ЛК хипертрофия е налице при 67% (55/82) от пациентите със стрес ДКДД и 45% (10/22) при тези без стрес-ДКДД. С първа степен ЛК диастолна дисфункция (ЛКДД) в покой (E/e' < 8) са 30% (31/104) от пациентите са; останалите 70% (73/104) са с нормална такава. ЛКДД в покой е налице при 33% (27/82) от пациентите със стрес-ДКДД и при 18% (4/22) от тези без стрес-ДКДД.

Шестдесет и седем процента (70/104) от всички пациенти са със стрес-индуцирана ЛКДД. Стрес-ЛКДД (E/A > 1; E/e' > 15) е налице при 79%(65/82) от пациентите със стрес-ДКДД и при 23% (5/22) от тези без. Не е установена разлика по отношение на ЛК структурни и функционални параметри в покой между пациентите със/без стрес-ДКДД (табл. 2). Статистически значима разлика е налице при следните ехокардиографски показатели: ЛК стрес – E/A, ЛК стрес – E/e' (табл. 2).

### Деснокамерни структурни промени и стрес-индуцирана ДКДД

Проведен е ROC анализ, за да се оцени предиктивната стойност на ДК структурни параметри, които обичайно се измерват в клиничната практика по отношение на стрес-индуцираната ДКДД (ДК E/e' > 6). Резултатите са описани в табл. 3. RAVI, RVWT и ДК E/A отношение в покой са параметрите с най-добра чувствителност и специфичност. Cut-off стойност над 20.55 ml/m<sup>2</sup> за RAVI може да разграничи стрес-ДКДД с чувствителност 86.36% и специфичност 86.11%; cut-off над 1.05 за ДК E/A отношение в покой показва

Таблица 1. Клинични и демографски данни на пациентите със и без стрес-ДКДД

	Пациенти без стрес-ДКДД (22)	Пациенти със стрес-ДКДД (82)	p-стойност
Демографски параметри			
Възраст, години	60.00 ± 8.00	65.00 ± 9.00	0.143*
Мъже/Жени, пол, n	14:8	50:32	0.298 †
Настоящи пушачи, n (%)	17(77%)	45(55%)	0.341 †
Бивши пушачи, n (%)	3 (14%)	19 (23%)	0.235 †
Непушачи, n (%)	2(9%)	18 (22%)	0.272 †
Пакетогодини	26.52 (23.46-30.43)	32.11(28.82-36.13)	0.176 †
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.00 (25.25-30.5)	26.52 (22.72-30.61)	0.981‡
Клинични данни			
Систолично налягане, mm Hg	126.73 ± 8.41	128.87 ± 11.32	0.803‡
Диастолично налягане, mm Hg	80.43 ± 4.14	82.31 ± 6.61	0.451‡
Медикаменти при изписване			
Инхалаторни β2-агонисти, n (%)	18 (83%)	65 (79%)	0.321†
Инхалаторни антихолинергични медикаменти, n (%)	11 (48%)	32 (39%)	0.068 †
Инхалаторни кортикостероиди, n (%)	10 (45%)	58 (71%)	0.723†
АСЕ инхибитори, n (%)	17 (77%)	58 (71%)	0.108 †
β-блокери, n (%)	6 (27%)	23 (28%)	0.317 †
Диуретици, n (%)	17 (77%)	60 (73%)	0.407†
6-минутен тест			
Изминато разстояние, n	446.05 ± 22.31	•410.76 ± 20.25	0.043‡
СЧ в покой	112 (100-119)	117 (98-121)	0.061‡
SatO <sub>2</sub> , % след натоварване	95.09 (94.1-95.3)	94.15 (93.17-95.2)	0.813‡
Вентилаторни показатели			
ФВК, l/min	2.05 (2.11-3.73)	2.21 (1.71-2.93)	0.491‡
ФВК%	64.5 (67.4-90)	71 (57-80)	0.311‡
ФЕО 1, l/min	1.60 (1.15-2.42)	1.52 (1.14-1.75)	0.207‡
ФЕО1%	66 (41.5-82)	54.96 (40.9-63)	0.407‡
ФЕО1/ФВК %	65.50 (54.81-68.82)	62.59 (46.57-66.79)	0.218‡
mMRC	1.55 ± 0.73	1.42 ± 0.68	0.065‡
АКР			
Ph	7.44 (7.42-7.46)	7.43 (7.41-7.45)	0.093‡
O <sub>2</sub> , mm Hg	67.20 (63.56-71.68)	70.6 (63.2-74)	0.126‡
CO <sub>2</sub> , mm Hg	34.73 (31.27-39.21)	35.7 (32.5-40)	0.811‡
Sat, %	94.75 (92.67-95.0)	95.00 (93.9-95.5)	0.069‡
КПТ параметри			
Пиково натоварване, W	86.66 (78.65-94.76)	73.08 (68.93-83.16)	0.039‡
Пикова VE, l/min	41.1 (32.12-48.17)	39.07 (31.89-48.32)	0.025‡
Пикова V'O <sub>2</sub> , ml/min/kg	14.30 (12.6-16.15)	13.40 (15.77-12.55)	0.121‡
RER	1.05 (0.98-1.18)	1.08 (1.01-1.19)	0.503‡
Пиков O <sub>2</sub> пулс ml/удар	9.51 (9.02-13.1)	7.92 (6.27-9.84)	0.027‡
Пиков VE/VCO <sub>2</sub> slope	34.11 (33.78-36.89)	36.98 (34.26-38.91)	0.016‡

\*Unpaired t test; ‡Mann-Whitney U-test; †chi square test; § ДКДД – деснокамерна диастолическа дисфункция; mMRC – Medical Research Council; O<sub>2</sub> pulse – кислороден пулс; КПТ – кардио-пулмонални параметри; VE – минутна вентилация; RER – респираторен котиент; V'O<sub>2</sub> – кислородна консумация; VE/VCO<sub>2</sub> slope – вентилаторна ефективност; \*p < 0.05 между пациенти със и без стрес-ДКДД



Таблица.2. Ехокардиографски параметри при пациенти със и без стрес – ДКДД

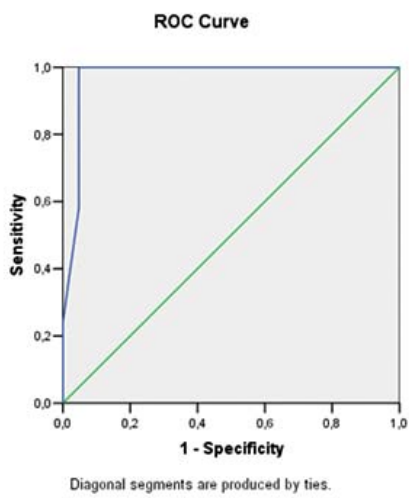
	Пациенти без стрес- ДКДД (22)	Пациенти със стрес-ДКДД (82)	p-стойност
ЛК структурни параметри			
TDD, mm	51 (49.5-56.5)	51 (48-54)	0.536*
TSD, mm	34 (32-39)	33 (31-35)	0.473*
TDV, ml	122.5 (115-157)	121 (107.5-139)	0.616*
TSV, ml	45 (41-69)	44 (38-50)	0.481*
Septum, mm	12.00 (11-12.75)	12.00 (11-13)	0.526*
PW, mm	12.00 (11.25-12.75)	12.00 (11-13)	0.403*
ЛК функционални параметри в покой			
LVEF, %, Simpson	65.00 (60-66)	61.00 (67-65)	0.421*
ЛК E/A отношение	0.78 (0.76-0.83)	0.84 (0.75-1.21.)	0.201*
ЛК E/e' средно отношение	6.96 (6.27-8.33)	6.66 (5.63-8.1)	0.317*
ЛК функционални параметри след натоварване			
ЛК E/A отношение	1.22 (0.88-1.37)	1.71 (1.5-2.00)	0.041*
ЛК E/e' средно отношение	8.12 (7.25-10)	17.14 (14.66-18.39)	0.036*
ДК структурни параметри			
RAVI, ml/m <sup>2</sup>	16.55 (15.81-17.54)	22.27 (20.65-23.85)	0.024*
RWT, mm	5.00 (4.12-5.00)	6.50 (6.00-7.00)	0.038*
ДК парастернален диаметър, mm	28 (26.5-30)	28 (26-30)	0.438*
ДК базален диаметър, mm	35 (35.5-39)	38 (36-39)	0.526*
ДК среден диаметър, mm	23 (22-25.75)	27 (25.5-29)	0.645*
ДК функционални параметри в покой			
ДК E/A отношение	0.83 (0.76-1.16)	0.71 (0.66-0.83)	0.532*
ДК E/e' средно отношение	5.47 (4.56-5.69)	4.54 (3.33-5.22)	0.641*
S пикова скорост, cm/s	15 (15-16)	15 (15-16)	0.897*
AT, ms	170 (165-180)	170 (160-180)	0.615*
sPAP, mm Hg	25.00 (23-27)	28.00 (25-30)	0.908*
ДК функционални параметри след натоварване			
ДК E/A отношение	1.28 (1.14-1.5)	1.37 (1.22-1.52)	0.887*
ДК E/e' средно отношение	6.92 (5.46-8.00)	11.25 (9.00-13.33)	0.039*
S пикова скорост, cm/s	15 (13-16)	14 (14-15)	0.842*
AT, ms	162.5 (155-170)	110 (95-115)	0.039*
sPAP, mm Hg	32.00 (30-33.75)	38.00 (35-40)	0.043*

\* Mann-Whitney U test; † ДКДД – деснокамерна диастолна дисфункция

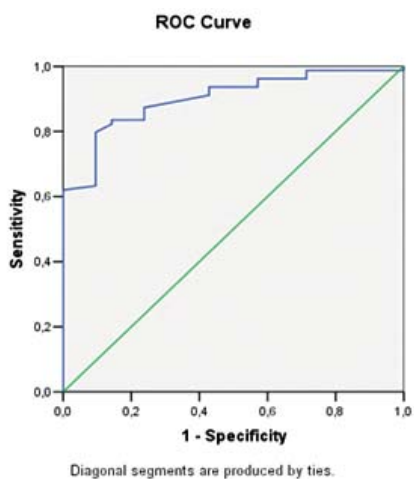
Таблица.3. ROC анализ, използващ ехокардиографски параметри в покой, за установяване на пациенти със стрес-индуцирана ДКДД

	Площ под кривата	95% ДИ	Cut-off стойност	Чувствителност	Специфичност
ДК базален диаметър, mm	0.75	0.69-0.81	35.5	63%	71%
RVWT, mm	0.66	0.66-0.77	5.25	100%	63%
RAVI, ml/m <sup>2</sup>	0.91	0.84-0.97	19.51	100%	95%
ДК E/A отношение в покой	0.90	0.83-0.96	1.05	79.7%	90.5%
ДК E/e' отношение в покой	0.70	0.58-0.82	5.10	68%	61%
TAPSE, mm	0.64	0.53-0.75	21.62	58%	61%
PASP, mm Hg	0.66	0.55-0.78	18.78	55%	81%
AT, ms	0.65	0.54-0.76	145	50%	75%

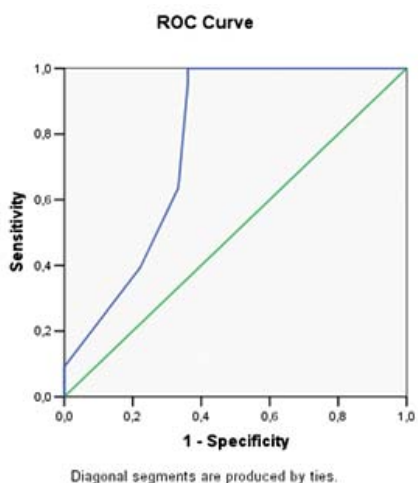
чувствителност 79.7% и специфичност 90.5%; а стойността на RVWT над 5.25 mm разграничава стрес-ДКДД с чувствителност 100% и специфичност 63%. ROC кривите са представени чрез фиг. 1, 2 и 3.



Фиг. 1. ROC крива – RAVI



Фиг. 2. ROC крива – E/A отношение



Фиг. 3. ROC крива – RVWT

Проведен е унивариантен регресионен анализ с избраните cut-off стойности. Само отношението ДК E/e' в покой над 5.1 е статистически значимо и с клинично значение за разграничаване на стрес-ДКДД с отношението на шансовете – 4.79; (95% ДИ – 1.73-13.24). Чрез същия анализ се установява, че ДК базален и среден диаметър, RAVI и ДК E/A отношение в покой могат да бъдат предиктори за стрес-ДКДД (табл. 4). ДК E/A отношение в покой показва най-голямо съотношение на шансовете 19.73; (95% ДИ – 18.52-21.01); следвано от RAVI със съотношение на шансовете 3.82; (95% ДИ – 2.04-7.14). Мултивариантният регресионен анализ сочи, че RAVI и ДК E/e' в покой над 5.1 са независими предиктори за стрес-ДКДД. Комбинацията от тези два ехокардиографски параметъра предвижда стрес-ДКДД с точност 92%.

Таблица. 4. Логистичен регресионен анализ между ДК ехокардиографски променливи в покой и ДК стрес E/e' отношение

Унивариантен регресионен анализ	p-стойност	OR	95% ДИ
ДК базален d, mm	0.00	1.48	1.23-1.78
ДК среден d, mm	0.00	1.83	1.38-2.48
RVWT, mm	0.74	0.98	0.78-1.02
RAVI, ml/m <sup>2</sup>	0.00	3.82	2.04-7.14
ДК E/A отношение	0.00	19.73	18.52-21.01
ДК E/e' отношение	0.94	0.99	0.80-1.23
ДК E/e' отношение > 5.1	0.03	4.79	1.73-13.24
TAPSE, mm	0.37	21.56	1.20-38.91
S пикова скорост, m/s	0.33	0.73	0.55-0.97
PASP, mm Hg	0.12	0.70	0.07-75.08
AT, ms	0.49	2.39	0.20-28.67
Мултивариантен регресионен анализ			
ДК E/e' отношение > 5.1	0.02	9.03	1.32-63.73
RAVI, ml/m <sup>2</sup>	0.00	2.27	1.40-3.68

d – диаметър

### ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от нашето изследване са: 1) 78% от пациентите с нетежък ХОББ са със стрес-ДКДД, като само 14% от тях имат ДКДД в покой; 2) cut-off стойностите на RAVI, RVWT и ДК E/A в покой показват добра чувствителност и специфичност при диагностицирането на стрес-ДКДД – ДК E/e' > 6; 3) RAVI, ДК E/A и ДК E/e' > 5.1 са независими предиктори за стрес-ДКДД.

Проучванията с магнитен резонанс демонстрират, че пулмоналната хипертония е неточно понятие, като дори нейната точна инвазивна оценка забавя

диагнозата за белодробната съдова патология в общата популация [27, 29]. Тези данни се потвърждават при пациенти с ХОББ [6, 16]. Различни патофизиологични методи биха могли да бъдат тригери за белодробната съдова патология при хроничните белодробни заболявания. Ускореното съдово стареене, увеличената белодробна и системна артериална ригидност [8, 30, 31]; интраторакалното налягане, което се променя по време на дишането, и повишеният стрес на камерната стена се приемат като водещи фактори както за десно-, така и за левокамерно диастолично ремоделиране [2, 28].

Налице са хемодинамични проучвания при пациенти с ХОББ и доказана белодробна съдова патология [6, 16]. Hilde и сътр. доказват, че въпреки нормалните стойности на средното белодробно налягане в покой, белодробната съдова резистентност и къмплайънс са с абнормни стойности по време на натоварване [16] Cuttica и сътр. установяват задебеляване на ДК стена и дясното предсърдие при пациенти с нетежък ХОББ с леко повишение на систолното белодробно артериално налягане (средно sPAP  $44.16 \pm 16.1$  mm Hg) [6]. Hilde и сътр. описват ДК хипертрофия, дилатация и ДК систолна дисфункция дори при леко повишено средно белодробно артериално налягане ( $18 \pm 3$  mm Hg) при пациенти с ХОББ [15].

Нашето проучване потвърждава тези данни. ЛК стрес-Е/А, ЛК стрес-Е/е' параметри показват статистически значима разлика между пациентите със/без стрес-ДКДД. Резултатите ни показват, че при пациенти с нетежък ХОББ, стрес-индуцираното повишаване на ЛК теледиастолично налягане е свързано с увеличаване на систолното белодробно артериално налягане, деснокамерните структурни промени и развитие на стрес-деснокамерна диастолична дисфункция. Пациентите със стрес-ДКДД имат увеличена дебелина на ДК стена и по-високи стойности на RAVI в сравнение с тези без. Ние установяваме, че при пациенти с нетежък ХОББ структурните параметри (RAVI, RVWT, ДК базален и среден диаметър) корелират със стрес ДК Е/е' отношение при унивариантен регресионен анализ. Подобни промени в деснопредсърдната геометрия при хронични белодробни заболявания е описана и в други проучвания [5]. Agoston Coldea и сътр. откриват, че при пациенти с ХОББ увеличаването на дясното предсърдие – RAVI е свързано с деснокамерна систолна и диастолична дисфункция (Е/е') [1]. При пациенти със сърдечна недостатъчност със систолна дисфункция Sallach et al. показват корелация между RAVI и ДК Е/А отношение, но не и с ДК Е/е' отношение [26]. Връзката между RAVI-ДКДД е противоречива. Различните резултати по отношение на ДКДД се дължат на различните групи пациенти, при които се оценява ДКДД. Въпреки това е нали-

це тенденция, демонстрираща, че деснокамерните структурни промени предшестват функционалните (ДК систолна и диастолична дисфункция, пулмонална артериална хипертония).

Доколкото ни е известно това е първото проучване при пациенти с нетежък ХОББ без белодробна артериална хипертония в покой, което оценява функционалните промени на ДК по време на натоварване. Резултатите показват, че в покой само малка част от пациентите имат ДКДД (14%). Въпреки това по време на натоварване техният процент се увеличава до 78. Както функционалните (ДК Е/е' и ДК Е/А), така и структурните параметри (RAVI, RVWT) могат да се използват като ехокардиографски предиктори за стрес-ДКДД при пациенти с нетежък ХОББ без пулмонална хипертония в покой. Нашите резултати потвърждават новите представи за "cor pulmonale parvus" [3, 10, 12, 18] – пациентите с ХОББ имат малки размери на ДК, ДК хипертрофия и ДКДД в покой. ДКДД е ранен белег за белодробна съдова патология и предшества клиничните/ехокардиографските данни за белодробна хипертония [10, 27, 29]. Хипоксията, възпалението, микроваскуларната исхемия, затлъстяването могат да бъдат тригери за това [17, 24]. Както ДКДД в покой, така и стрес-ДКДД могат да се развият вследствие на ХОББ дори при липса на клинично изявена, свързана с ХОББ белодробна съдова патология. Пациенти с нетежък ХОББ и нормални стойности на белодробното артериално налягане в покой вероятно абнормно го повишават по време на натоварване. Това с времето би могло да доведе до ДК структурни промени, които да предшестват клиничната изява на ДК дисфункция.

Физическото натоварване улеснява динамичната оценка на диастоличното пълнене, което може да е нормално в покой, но да нараства абнормно по време на натоварване [4, 14]. Нещо повече, резултатите от инвазивните изследвания са сравними с тези от неинвазивните по време на стрес-ехокардиография [19, 20]. Ето защо установяването на стрес-индуцирана ДКДД е важно за ранната диагноза и лечение на белодробната съдова патология при пациенти с ХОББ.

## НЕДОСТАТЪЦИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Основните недостатъци на нашето проучване са: 1) относително малкият брой пациенти; 2) пациентите с ХОББ са с големи вариации на интраторакалното налягане по време на дишане, поради което измерванията са проведени в края на издишването, това може да повлияе на резултатите; 3) не е направена инвазивна оценка на средното белодробно артериално налягане (mPAP); 4) измерванията са проведени в ранната фаза от възстановител-



ния период (около 2 минути) след симптом-лимитираното натоварване. Тъй като последователността от промени на белодробните и интраторокалните налягания през интервала от върха на натоварването до тяхното измерване по време на възстановителния период не е добре проучена, възможно е измерените стойности да са по-ниски от реалните.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Налице е висока честота на стрес-ДКДД при пациенти с нетежък ХОББ със задух при усилие и липса на изявено сърдечно-съдово заболяване. RAVI, RVWT, ДК Е/А и ДК Е/е' отношение в покой могат да бъдат използвани като предиктори за стрес-ДКДД. Това може да улесни определянето на риска и правилното поведение при тази група пациенти.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография:

- Agoston-Coldea L, Dana Petrovai D, Mihalcea I, et al. Right Atrium Volume Index in Patients with Secondary Pulmonary Hypertension Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Cardiol Sin* 2015;31:325-336.
- Alter P, van de Sand K, Nell C, et al. Airflow limitation in COPD is associated with increased left ventricular wall stress in co-incident heart failure. *Respir Med*. 2015;109(9):1131-7.
- Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362:217-227.
- Burgess IM, Jenkins C, Sharman EJ, et al. Diastolic stress-echocardiography: Hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with the exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1891-1900.
- Cioffi G, de Simone G, Mureddu G, et al. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:322-31.
- Cuttica MJ, Shah SJ, Rosenberg SR, et al. Right heart structural changes are independently associated with exercise capacity in non-severe COPD. *PLoS One* 2011; 6:29-69.
- de-Torres JP, Ezponda A, Alcaide AB, et al. Pulmonary arterial enlargement predicts long-term survival in COPD patients. *PLoS One*. 2018;13(4): 1-13.
- Fisk M, McEniery CM, Gale N, et al. ERICA Consortium and ACCT Investigators. Surrogate Markers of Cardiovascular Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Large Case-Controlled Study. *Hypertension*. 2018;71(3):499-506.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;1:37(1):67-119.
- Gan CT, Holverda S, Marcus JT, et al. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. *Chest*. 2007; 132:1117.
- García-Talavera I, Figueira-Gonçalves JM, Gurbani N, et al. Clinical characteristics of COPD patients with early-onset desaturation in the 6-minute walk test. *Pulmonology*. 2018;24(5):275-279.
- Grau M, Barr RG, Lima JA, et al. Percent emphysema and right ventricular structure and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Lung and Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis-Right Ventricle Studies. *Chest*. 2013;144:136-144.
- Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016;133:694-711.
- Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, et al. Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 63-68.
- Hilde JM, Skjærten I, Grøtta OJ, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1103-1111.
- Hilde JM, Skjærten I, Hansteen V, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1031-41.
- Huez S, Faoro V, Guenard H, et al. Echocardiographic and tissue Doppler imaging of cardiac adaptation to high altitude in native highlanders versus acclimatized lowlanders. *Am J Cardiol*. 2009; 103:1605-1609.
- Kawut SM, Poor HD, Parikh MA, et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: The MESA COPD Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:2000-2009.
- Little WC, Wesley-Farrington DJ, Hoyle J, et al. Effect of candesartan and verapamil on exercise tolerance in diastolic dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43:288-293.
- Little WC, Zile MR, Klein A, et al. Effect of losartan and hydrochlorothiazide on exercise tolerance in the exertional HTN and left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 383-385.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2):319-38
- Mitchell C, Rahko P, Blauwet L, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2018;1-64.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2016; 17:1321-1360.
- Rawat DK, Alzoubi A, Gupte R, et al. Increased reactive oxygen species, metabolic maladaptation, and autophagy contribute to pulmonary arterial hypertension-induced ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Hypertension*. 2014; 64:1266-1274.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
- Sallach JA, Tang WH, Borowski AG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:527-34.
- Sanz J, Kariisa M, DelleGrottaglie S, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):286-95.
- Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation* 2013;(127):1503-1511.
- Stevens GR, Garcia-Alvarez A, Sahni S, et al. RV dysfunction in pulmonary hypertension is independently related to pulmonary artery stiffness. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):378-87.
- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109(2):184-9
- Zureik M, Benetos A, Neukirch C, et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(12):2181-5