



## Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 16030 – Конкурсна сесия 2016:

### „Прогностични биохимични маркери при пациенти с белодробен тромбоемболизъм“

**Ръководител:** Доц. д-р Диана Петкова Господинова-Вълкова, дм

През последните години се наблюдава значителен напредък в разбирането на патофизиологията на пулмоналната хипертония (ПХ). Нараства интереса към използването на различни биохимични маркери както за скрининг и диагностика, така и за проследяване на ефекта от провежданото лечение. Теста за определяне на идеалния биомаркер трябва да е бърз, евтин и лесен за измерване. Нивата му да са силно възпроизводими и широко приложими при различни класове заболявания. Коморбидността, възрастта, пола, наличието на бъбречно заболяване не трябва да оказват влияние върху получените резултати. Биомаркерът трябва да е чувствителен, специфичен и промяната в стойността му да отразява клиничното състояние на пациента. За сега не е намерен такъв универсален маркер, но напоследък се събират все повече доказателства в подкрепа на използването им в клиничната практика. Някои от тези показатели като BNP, NT pro BNP и тропонин Т скоро може би ще станат част от рутинната практика за проследяване на различни групи пациенти с ПХ.

Хроничната посттромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН) е единствената потенциално лечима форма на белодробна хипертония. Бързата и точна диагноза е от съществено значение за успешното лечение. Клиничните признаци и симптоми могат да бъдат неспецифични. Рискови фактори като венозен или белодробен тромбоемболизъм не винаги присъстват. Рутинният скрининг за СТЕРН след белодробна емболия не се подкрепя от настоящите доказателства. Традиционните методи за диагностициране на СТЕРН включват ехокардиография, вентилационно – перфузионна сцинтиграфия, компютър томографска пулмоангиография и дясна сърдечна катетеризация, в допълнение към посочените по-горе се отнасят оценка на функционалния клас и 6-минутен тест с ходене. Биохимичните маркери се появиха в последното десетилетие като неинвазивен метод за оценка и мониторинг на пациенти с деснокамерна дисфункция. Натриуретичните пептиди са маркер за сърдечна дисфункция, но не са специфични единствено за сърдечно-съдовите заболявания. Те са група белтъци с обща структура. Към тях се отнасят атриалния натриуретичен пептид (ANP), мозъчния натриуретичен пептид (BNP) и С тип на натриуретичния пептид (CNP). NT pro BNP представлява терминалният участък на BNP. Възприет е като прогностичен маркер с клинична значимост за оценка на хемодинамичния стрес при състояния, свързани с обемно обременяване на сърцето. Той може да бъде използван за оценка на пациенти с БЕ, ПХ и хронично белодробно сърце. Физиологичната роля на натриуретичните пептиди е свързана с поддържане на водно-електролитния баланс,

периферното съдово съпротивление, което им отрежда място на основни антагонисти на ренин ангиотензин алдостероновата и симпатиковата системи. За разлика от многобройните проучвания за ролята на BNP и NT pro BNP при левостранна сърдечна недостатъчност, диагностичното и прогностично значение при дяснокамерна дисфункция в резултат на хронични белодробни заболявания остава неизяснена. Повишеното ниво на NT pro BNP може да бъде биохимичен маркер за пациенти с клинично неизяснена десностранна сърдечна недостатъчност. NT pro BNP корелира със степента на дяснокамерна дисфункция и предоставя информация както при поставяне на диагноза, така и при проследяване на пациенти за оценка на ефекта от провежданото лечение или след РЕА. NT pro BNP се счита за силен предиктор за прогнозиране на преживяемостта.

СТЕРН е сериозно усложнение при пациенти след остър или рецидивиращ белодробен емболизъм. Проследяването и мониторинга на симптомни пациенти предопределя ранната диагноза и съвременно лечение, с оглед повишаване преживяемостта на пациентите. NT pro BNP е надежден показател за селектиране на подходящи болни за допълнителни изследвания в търсенето на СТЕРН, но няма точност, за да представлява добър самостоятелен скринингов тест. Нивото на BNP и NT pro BNP нараства пропорционално на степента на деснокамерна дисфункция при пациенти с ПХ. Високото ниво на плазменият NT pro BNP и нарастването на нивата му по време на проследяване, може да има силна независима връзка с повишена смъртност при пациенти с ПХ. NT pro BNP корелира с измерванията на систолното налягане в артерия пулмоналис при ехокардиография и може да се използва за изключване на предклиничен или симптоматичен СТЕРН при пациенти с предшестваш БЕ. NT pro BNP идентифицира пациентите с повишен риск от усложнения и оценява краткосрочната и дългосрочна преживяемост. Определянето на плазмените му нива дава възможност за мониториране на ефектите от лечение в смисъла на тяхното прогностично значение. Ниско плазмено ниво или стабилно понижаване на NT pro BNP може да бъде ценен маркер за успешен контрол на заболяването и терапевтичния режим. Нивото на NT pro BNP корелира положително с повишеното налягане в артерия пулмоналис, повишено средно налягане в дясната камера и повишено белодробно съдово съпротивление, отрицателна корелация се наблюдава с фракцията на изтласкване на дясната камера.

Хроничната посттромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН) е често трудно диагностицирано заболяване. Счита се, че е резултат от инцидент на остър или рецидивиращ белодробен тромбоемболизъм, произтичащ или във връзка с венозен тромбоемболизъм. По причини, които са все още неясни резорбцията на тромбите не се осъществява при преживелите остър БЕ, те се организират и оформят препятствие в лумена на артерия пулмоналис. Според последните прогнозни проучвания честотата на заболяването е между 1.0-3.8% при пациенти след остър БЕ. Основната препоръка за проследяване на пациенти след преживян остър БЕ с прояви на десностранна сърдечна недостатъчност с оглед изключване на СТЕРН е извършването на ехокардиографско

изследване и изследване нивото на NT pro BNP, след което в случай че възникнат съмнения за тази диагноза се извършва дясна сърдечна катетеризация.

Осъществено е проспективно изследване на 62-ма пациенти с преживян остър или рецидивиращ белодробен емболизъм. Определени са плазмените нива NT pro BNP с автоматичен хемилуминисцентен имуноанализатор Immulite 2000 в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“. Изследванията се извършиха по проект № 16030/ 2016 г. по фонд „Наука“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. При тези пациенти освен NT pro BNP бяха оценени ехокардиографски показатели, кръвно газов анализ и 6-минутен тест с ходене (6MWT).

Средната възраст на изследваните пациенти е  $65.69 \pm 11.75$  год. Включени са 36 мъже (58.06 %) и 26 жени (41.94 %), не се установява статистически значима разлика в средната възраст по пол. В изследваната група са включени пациенти с рецидивиращ БЕ 38.7%, а останалата част 61.3% са с остър БЕ. В момента на изследването лечение с антикоагуланти провеждат 96.8 %, като двама са преустановили лечението поради странични ефекти (кървене от гастро-интестиналния тракт). От тях с директни орални антикоагуланти се лекуват 69.4% от пациентите останалите (30.6%) се лекуват със синтром.

В тази група пациенти коморбидностите, които заемат водещо място са сърдечно съдови заболявания (80.64%) и захарен диабет (29%). По-голяма част от пациентите имат по няколко придружаващи заболявания в 93.5% хипертонична болест, 16.1% онкологично заболяване, 9.7% хронична обструктивна белодробна болест, хронична бъбречна недостатъчност 17.7%. Индексът на Charlson (CCI) е най-широко използваният индекс за прогнозиране на смъртността. Валиден и надежден метод, който може да се прилага при клинични изследвания. Чрез него се установява, че възрастта също е независим рисков фактор за смърт ( $p < 0,001$ ), освен коморбидността. Средната стойност на този индекс при проспективно проследените пациенти е  $3.26 \pm 1.51$ . Някои автори съобщават, че ако CCI индекс  $\geq 3$  това са пациенти със значителна тежест на хроничните заболявания. В изследваните от нас пациенти CCI индекс  $\geq 3$  имат 62.8%, а пациентите с индекс между 1 - 2 в нашата група са с относителен дял 37,2%. Това предполага наличието на значими коморбидности сред част от изследваните в проспективната група пациенти.

Основният рисков фактор, който се установява при остър или рецидивиращ БЕ е дълбока венозна тромбоза (ДВТ) в 59.7%, абсолютна аритмия при предсърдно мъждене в 19.4%, онкологично заболяване в 16.1%, дефицит на антитромбин III и генетичен дефект на фактор V на Leiden в 3.2%. В изследваната група са включени пациенти с масивна БЕ 35.5 %, като при 12 от тях или 19,4% е провеждана системна фибринолиза. Основните симптоми, за които са разпитвани проспективно проследените пациенти с оглед търсене на клинични прояви на ПХ или СТЕРН са задух при физическо усилие и покой, синкоп, болка в гърдите и замаяност през последните три месеца. Някои от пациентите имат повече от един симптом.

Тежестта на диспнея е оценена със скалата mMRC. С нея участниците дават оценка на задуха със степен 0 – 1 в 70.9 %, което отговаря на относителния дял на симптома задух при усилие и в 11.3 % съответно със степен 4, което пък съответства на симптома задух в покой.

За оценка на функционалните възможности при физическо усилие е използван 6 MWT, като преди и след теста пациентите оценяват степента на задух със скалата на Borg. При 48 пациента теста е проведен като средната стойност на изминатото разстояние за шест минути е  $363.21 \pm 98.71$  метра. Установява се статистически значима разлика в разстоянието, което е изминато при 6 MWT от мъжете, което е средно със 100 метра по-вече от това изминато от жените ( $p=0,002$ ), подобна статистически значима разлика се намира и при оценка на задуха със скалата на Borg преди и след натоварване.

При всички пациенти в проспективната група е осъществено изследване на NT pro BNP, ехокардиографско изследване, кръвно газов анализ. Сравнени са средните стойности на тези показатели по време на острия БЕ или тласък на рецидивиращ БЕ и на контролните изследвания. Установява се статистически значима разлика при основните ехокардиографски показатели оценяващи функцията на дясната камера (размер на дясната камера, TAPSE, систолно налягане в артерия пулмоналис) и показателите от КГА ( $p<0,0001$ ). Лабораторното изследване на NT pro BNP установи средни стойности на този биохимичен маркер при пациенти с вероятна СТЕРН  $6265,38 \pm 5947,07$  pg/ml. Статистически значимо те са 20 пъти по-високи при тази група пациенти в сравнение с установените нива на NT pro BNP при пациенти със систолно налягане в артерия пулмоналис

$\leq 40$  mm Hg ( $p<0,0001$ ).

При пациенти с вероятна СТЕРН се установява значителна положителна статистически значима корелация между нивата на NT pro BNP и налягането в артерия пулмоналис (Pearson Correlation  $r= 0,751$ ;  $p=0,032$ ), докато при размера на дясната камера корелацията е значителна позитивна, но статически незначима (Pearson Correlation  $r= 0,688$ ;  $p=0,199$ ); тя е негативна значима и също статистически незначима корелация с TAPSE (Pearson Correlation  $r= -0,709$ ;  $p=0,115$ ). При пациенти с вероятна СТЕРН се установява значителна положителна статистически незначима корелация между нивата на NT pro BNP и 6 MWT (Pearson Correlation  $r= 0,898$ ;  $p=0,289$ ), значителна положителна статистически незначима корелация между нивата NT pro BNP и скалите за оценка на задуха mMRC (Pearson Correlation  $r= 0,537$ ;  $p=0,17$ ) и скала на Borg (Pearson Correlation  $r= 0,537$ ;  $p=0,17$ ).

Повишеното ниво на NT pro BNP е биохимичен маркер за пациенти с клинично неизявена десностранна сърдечна недостатъчност. NT pro BNP идентифицира групите с повишен риск от усложнения и оценява краткосрочната и дългосрочна преживяемост. NT pro BNP има по-дълъг плазмен полуживот и по-добра стабилност в циркулираща кръв затова се счита за по-достоверен маркер. Напоследък има събрани доказателства,

че плазменото му ниво се увеличава пропорционално на степента на белодробна хипертония и деснокамерна дисфункция.

Някои автори предлагат неинвазивни маркери за изключване на СТЕРН, които според тях са с висока чувствителност 100% (95% CI 56-100%) и силно възпроизводими. Това са липсата на критерии от ЕКГ за деснокамерно обременяване и ниски нива на NT pro BNP. Пациентите със съмнение за СТЕРН с една или повече ЕКГ характеристики за белодробна хипертония и повишени нива на NT pro BNP трябва да бъдат подложени на допълнителни диагностични тестове, включително ехокардиография и дясна сърдечна катетеризация. Тези автори считат, че ехокардиографията има 92% чувствителност за доказване на СТЕРН (95% CI 74-99%).

Проучване на Andreassen et al. изследва нивата на NT pro BNP при различни форми на хронична прекапилярна ПХ (включително и СТЕРН) и демонстрира, че високите нива на този биохимичен маркер се откриват при симптоматични пациенти. Те са тясно свързани с хемодинамиката и функционалния капацитет на тези болни, при многовариантен анализ се доказва, че нивото на NT pro BNP е независим предиктор на смъртност и намалява при медикаментозно лечение на тези болни. По - високите изходни плазмени нива на NT pro BNP при пациенти с ПХ от различни групи са свързани с по - висока смъртност.

Според други проучвания NT pro BNP корелира с 6MWT, сърдечният индекс, белодробното съдово съпротивление, но не корелира със средното налягане в артерия пулмоналис (mPAP). Ниво на този биохимичен маркер  $\geq 1400$  pg/ml идентифицира пациенти с лоша дългосрочна прогноза. Ниско плазмено ниво или стабилно понижаване на NT pro BNP може да бъде ценен маркер за успешен контрол на заболяването и терапевтичния режим.

Стойностите на този биохимичен маркер за деснокамерна дисфункция при пациенти с вероятна СТЕРН в нашата група са 20 пъти по-високи от тези на пациентите включени в проспективната група, при които систолното налягане в АП  $\leq 40$  mm Hg. Според получените от нас резултати нивото на NT pro BNP корелира с ехокардиографските белези за деснокамерна дисфункция и систолно налягане в артерия пулмоналис, а също така корелира и със скалите за оценка на тежестта на диспнеята (mMRC и скала на Borg). Преживяемостта в тази група корелира със степента на повишение на систолното налягане в артерия пулмоналис и деснокамерна дисфункция по време на поставяне на диагнозата.

Шест-минутният тест е независим предиктор на оцеляването. Ако неговите резултати са под 250 метра това е свързано с 50% по-висок риск от смърт в следващите 2 год., а при по-добри резултати рискът е 8%. NT pro BNP  $> 350$  pg/ml се свързва с 25-40% по-висок риск от смърт в следващите 2 год., докато по ниските стойности са свързани с риск от 10%.

Макар и в отделни малко на брой проучвания се публикуват данни за предоперативна оценка на хирургичния риск при пациенти със СТЕРН чрез нивата на NT pro BNP и 6MWT преди белодробна ендартеректомия и 3 мес. следоперативно. Резултатите показват, че и двата теста корелират добре с хемодинамичните параметри и отговарят на промените в тежестта на заболяването след хирургична операция. NT pro BNP е по-добър индикатор за персистираща постоперативна ПХ. Той не само корелира с дисфункцията на дясната камера, но също така е чувствителен към промените в белодробното съдово съпротивление следоперативно. Авторите обобщават, че вероятно NT pro BNP ще се окаже полезен при дългосрочно проследяване на пациенти със СТЕРН.

В заключение уместно е да се твърди, че натриуретичните пептиди са маркер за сърдечна дисфункция, но не са специфични единствено за сърдечно съдовите заболявания. NT pro BNP е надежден критерий в комплексната оценка на пациенти с вероятна СТЕРН. Той е достоверен прогностичен маркер за тази група пациенти. За прецизната оценка на пациенти с вероятна СТЕРН е необходимо своевременно и отговарящо на европейските стандарти ехокардиографско изследване. Най-честите коморбидности при пациенти със СТЕРН са сърдечно съдовите заболявания, захарен диабет, ХОББ.

Пациентите с вероятна СТЕРН показват статистически достоверно по-лошо качество на живот в сравнение с пациенти с неповишено систолно налягане в артерия пулмоналис и здрави. Нивото на NT pro BNP корелира положително с повишено систолно налягане в артерия пулмоналис, повишено средно налягане в дясната камера и повишено белодробно съдово съпротивление, отрицателна корелация се наблюдава с фракцията на изтласкване на дясната камера. NT pro BNP е важен прогностичен маркер с клинична значимост при диагностициране и проследяване на пациенти със СТЕРН.