

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
Факултет „Медицина“
Катедра „Физиология и патофизиология“

Д-р Весела Дианова Георгиева

**НЕИНВАЗИВНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ХЕМОДИНАМИКАТА ПРИ
ПАЦИЕНТИ С АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ И ДРУГИ РИСКОВИ
ФАКТОРИ**

Автореферат

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“,

професионално направление 7.1. „Медицина“;

докторска програма „Патофизиология“

Научни ръководители:

Проф. д-р Анелия Александрова Димитрова, д.м.

Проф. д-р Анна Найденова Толева, д.м.

Дисертационният труд е написан на 150 машинописни страници, включващи 14 таблици 35 графики. Библиографският списък съдържа 195 литературни източника, от които 2 на кирилица и 193 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на катедра “Физиология и Патофизиология”, МУ Плевен.

Клиничният материал, свързан с дисертацията е събран в: УМБАЛ и МЦ “Проф д-р Стоян Киркович Стара Загора”. Изследванията са извършени в Секция Патофизиология към Катедра Физиология, Патофизиология и Фармакология- Медицински Факултет, ТрУ- Стара Загора.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 2 октомври, от 12:30 часа в зала Амброаз Паре на МУ – Плевен.

Научно жури в състав:

Председател:

Доц. д-р Армине Вардани Григорян, дм – Медицински университет – Плевен, Катедра „Физиология и патологична физиология“

Членове:

Проф. д-р Христина Христова Ночева-Димитрова, дм – Медицински университет – София, Медицински факултет, Катедра „Физиология и патофизиология“

Проф. д-р Роман Емилов Ташев, дмн – Медицински университет – София, Медицински факултет, Катедра „Физиология и патофизиология“

Доц. д-р Константин Димитров Господинов, дм – Медицински университет – Плевен, Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“, сектор „Кардиология“; УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – Плевен

Проф. д-р Господинка Радева Пракова-Василева, дм – Тракийски университет – Стара Загора, Медицински факултет, Катедра „Вътрешни болести и обща медицина“

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-Плевен - www.mu-pleven.bg и са на разположение в Научен отдел на Факултет „Медицина“, Медицински университет-Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ:

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	стр.4
ВЪВЕДЕНИЕ.....	стр. 6
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	стр. 8
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	стр.10
РЕЗУЛТАТИ.....	стр.16
ИЗВОДИ.....	стр.45
ПРИНОСИ	стр.47
НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ	
ТРУД	стр.48

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица:

АН - Артериално налягане

АУН - Аугментационно налягане

АР - Артериална ригидност

ДАН - Диастолично артериално налягане

ИА - Индекс на аугментация

ИР - Инсулинова резистентност

ИТМ - Индекс на телесната маса

ПН - Пулсово налягане

САН - Систолично артериално налягане

СТР - Съотношение тромбоцити - лимфоцити

ТГ - Триглицериди

ЦРП - С-реактивен протеин

На латиница

Alx - Augmentation Index - Индекс на аугментация

Alx@75 - Индекс на аугментация, коригиран за 75 уд./мин

CRI - Cholesterol Risk Index Холестеролов рисков индекс

CRP - C-Reactive Protein С-реактивен протеин

HbA1c - Glycated Hemoglobin Гликиран хемоглобин

IL-6 Interleukin-6 Интерлевкин-6

NO - Nitric Oxide Азотен оксид

PWV - Pulse Wave Velocity Скорост на пулсовата вълна

TNF- α - Tumor Necrosis Factor- α Тумор-некротизиращ фактор α

TyG Triglyceride-Glucose Index Индекс триглицериди–глюкоза

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Високият сърдечно-съдовият риск еднозначно се посочва като първостепенна по значение причина за смъртността в развитите страни както от Световната здравна организация, така и от различни големи проучвания като Фрамингамското проучване, проучването SCORE и др.

Най-добрата терапевтична стратегия за неговото намаляване и оптимизиране е първичната профилактика, тъй като пациентите, при които се осъществява вторична профилактика вече имат съдови региони, засегнати от атеросклеротични плаки, а тези структури веднъж появили се не могат да бъдат отстранени независимо от доброто управление на изменяемите рискови фактори. В последното десетилетие мултидисциплинарни експертни групи, включващи кардиолози, специалисти по превантивна медицина, ендокринолози, гастроентеролози, нефролози, епидемиолози и експерти по обществено здраве разработват различни препоръки как въз основа на анамнестични данни, лабораторни и инструментални методи да се направи екзактна стратификация на сърдечно-съдовият риск, за да се започне адекватно лечение.

Открояват се специфични рискови групи с по-висок сърдечно съдов риск каквито са пациентите с артериална хипертензия, пациентите пушачи (два големи модифицируеми рискови фактора за развитието на атеросклероза), пациентите с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2, пациентите с метаболитно активна чернодробна стеатозна болест (като концепцията за патогенезата, усложненията и особено за сърдечно-съдовото засягане при това нарушение претърпя съществено развитие през последните 5-10 години, продукт на което са няколко мултидисциплинарни консенсуса и неколкостепенна промяна на наименованието на заболяването). Сблъсквайки се с едно високо контагиозно вирусно заболяване с мултисистемно засягане каквото е ковид-инфекцията, разбрахме, че методите за индивидуална оценка на сърдечно-съдовия риск трябва да бъдат достатъчно гъвкави и широкодостъпни, за да бъдат в помощ за превенцията и лечението на сърдечно-съдовите заболявания при пациентите с ковид инфекция и с постковид синдром, част от които вече могат да принадлежат към една или повече групи лица с повишен сърдечно-съдов риск.

Констелационната теория в патофизиологията, която възниква във втората половина на двайсти век, разглежда всяко едно заболяване като резултат от едновременното действие и взаимното потенциране на множество генетични, молекулярни, метаболитни, хемодинамични, поведенчески, свързани с околната среда и други фактори, които формират „сътвездие“ от рискови детерминанти, специфично за всеки индивид. И ако не сме сигурни, че можем да обхванем това „сътвездие“ с един поглед би било добра идея да пристъпим една крачка напред - развитието на атеросклеротичното заболяване е континуум, започващ с ранни функционални нарушения на съдовия ендотел,

нарастване на артериалната ригидност, формиране и прогресия на атеросклеротичната плака.

Тъй като повишената артериална ригидност е неотменно и в същото време потенциално обратимо звено от патогенетичния континуум на атеросклерозата, би следвало методите за измерването и да имат диагностично значение за пациентите със субклинична атеросклероза; прогностично значение - като метод за бързо определяне на сърдечно съдовия риск (който взема предвид комплексното въздействие на всички протективни и рискови фактори - дори в случаите на гранични стойности на лабораторните изследвания, принадлежност към няколко рискови групи или непълни анамнестични и катamnестични данни) както и значение за проследяването на сърдечно-съдовите ползи от различни поведенчески и терапевтични интервенции (като неинвазивен, напълно безопасен и безвреден, комфортен за пациента метод, който може да бъде използван толкова пъти, колкото е необходимо).

Затова в последно време методите за оценка на артериалната ригидност и в частност тонометричното изследване на брахиалната артерия, придобиват все по-голямо научно и клинично значение за диагностика, стратификация и проследяване на динамиката на сърдечно-съдовия риск.

II ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ:

Да се осъществи неинвазивно изследване на хемодинамичните показатели за артериалната ригидност при пациенти с артериална хипертензия обособени в различни групи според наличието на други рискови фактори.

Задача 1: Неинвазивно изследване на хемодинамичните показатели за артериалната ригидност при пациенти с артериална хипертензия , класифицирани въз основа на анкетния метод като първични пушачи, вторични пушачи и непушачи

Подзадача 1А: Измерване и сравнение на аугментационното налягане и аугментационният индекс в трите изследвани групи

Подзадача 1Б Измерване и сравнение на субендокардния виабилитет в трите изследвани групи

Задача 2: Неинвазивно изследване на хемодинамичните показатели за артериалната ригидност при пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция и анализ на връзката им с някои демографски, клинични и лабораторни параметри:

Подзадача 2А: Изследване на разпределението по пол и възраст на показателите за артериална ригидност при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след преживяна ковид инфекция

Подзадача 2Б: Изследване на разликата в показателите за артериална ригидност и съдово възпаление при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след преживяна ковид инфекция с и без постковид синдром.

Подзадача 2В: Изследване на зависимостта между показателите за артериална ригидност и нивата на С-реактивния протеин и съотношението тромбоцити – лимфоцити

Подзадача 2Г: Проследяване на динамиката на показателите за артериална ригидност – аугментационно налягане и аугментационен индекс в хода на възстановяването от ковид инфекцията на равни интервали за период от 12 месеца

Задача 3: Неинвазивно изследване на хемодинамичните показатели за артериалната ригидност с артериална хипертензия с няколкогодишна давност и новооткрита метаболитно асоциирана чернодробна стеатоза.

Подзадача 3А: Сравнение на неинвазивно изследваните показатели за артериална ригидност при пациенти с артериална хипертензия с няколко

годишна давност с и без метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест.

Подзадача 3Б: Проследяване на динамиката на изследваните параметри при запазване на досегашната медикаментозна терапия и прилагане на хипокалорийна диета в средиземноморски стил.

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1.Материална база за реализиране на дисертационния труд

Настоящото изследване се проведе изцяло в подходящо оборудван кабинет за функционални изследвания и неинвазивно мониториране на сърдечно-съдовата система в Медицински факултет на Тракийски университет

2.Пациентска популация

Включените в изследването пациенти са набрани в периода януари 2020 - ноември 2024 като бяха включени общо 729 пациента с артериална хипертензия (180 в групата пушачи – непушачи, 110 пациента с новодиагностицирана артериална хипертензия след прекарана КОВИД инфекция, 439 пациента с артериална хипертензия с дългогодишна давност с/без метаболитно активна стеатозна чернодробна болест.

Включените в изследването лица бяха насочени от своя личен лекар, от кардиолог или от друг лекар, работещи на различни места на територията на град Стара Загора, за което изказвам голяма благодарност за съдействието на своите колегите.

Всички включени в проучването лица са на възраст над 18 години, ало-и автопсихично ориентирани, способни да прочетат, разберат и подпишат собственоръчно информираното съгласие. Изследването се извърши след получаване на протокол за одобрение от Комисията по етика на научните изследвания към Тракийски университет, Медицински факултет Стара Загора.

3.Критерии за включване и изключване в проучването

Включващи критерии

1. Принадлежност към някоя от избраните от изследователите рискови групи.
2. Наличие и доброволно предоставяне на подробни анамнестични данни и медицинска документация по отношение на наличието на артериална хипертония и нейното лечение – давност на хипертонията, обичайни и максимални стойности, медикаменти и дозов режим на провежданата лекарствена терапия, придържане на пациента към съветите за хигиенно-диетичен режим и медикаментозна терапия
3. Пълнолетни лица ало и авто психично ориентирани, способни да прочетат, разберат и собственоръчно да подпишат информираното съгласие както и да попълнят необходимите за изследването анкети

Изключващи критерии

- I. Остри състояния, изискващи незабавно лечение или влошаващи контрола на артериалното налягане и сърдечната честота.
- II. Хронични състояния, които правят невъзможно или неточно изследването на показателите за артериална ригидност.

1. Ритъмно-проводни нарушения:

- 1.1 персистиращо предсърдно мъждене;
- 1.2 персистиращ атриовентрикуларен блок първа, втора и трета степен;
- 1.3 постоянен пейсмейкър;
- 1.4 чести камерни екстрасистоли.

2. Анатомични и съдови изменения в басейна на изследваните артерии, които правят изследването на артериална ригидност неточно.

- 2.1 Ампутация на крайник или на част от крайник.

III Други:

1. Пациенти на системно глюкокортикоидно лечение;
2. Пациенти с онкологично заболяване;
3. Бременни жени;
4. Нарушен комплайънс на пациента в деня на изследването;
5. Употреба на цигари или никотин под друга форма, алкохол и кафе по-малко от 4 часа преди изследването;
6. Неадекватен/ пропуснат прием на обичайната медикаментозна терапия в деня на изследването (с особено внимание към антихипертензивните медикаменти;
7. Лица под 18 г. възраст-лица ;
8. Ало-и автопсихично дезориентирани лица.
9. Клинично манифестирана атеросклероза.

3.Методи

I Анкетен метод—с всички участници под формата на интервю беше проведена анкета относно:

1. Възраст;

2. Давност и контрол на артериалната хипертония – обичайни и максимални стойности на АКН, приети медикаментозни и немедикаментозни интервенции, придържане към терапията;
3. Съпътстващи заболявания (с повишено внимание към тези, които могат да окажат влияние върху АКН и атеросклеротичните съдови промени);
4. Наследствена обремененост по отношение на артериална хипертония, дислипидемия атеросклероза и нейните усложнения;
5. Употреба на тютюневи изделия – дали лицето е активен пушач, пасивен пушач или непушач.

II. Антропометрични измервания:

1. Ръст (см),
2. Тегло (кг),
3. Коремна обиколка (см),
4. Изчисли се индекса на телесна маса по формулата:
 $ИТМ = \text{тегло(кг)} / \text{ръст}^2(\text{м})$,
5. Изчисли се индексът талия–ръст (WHtR), като отношението между обиколката на талията (см) и ръста (см), съгласно формулата:
 $WHtR = \text{обиколка на талията (см)} / \text{ръст (см)}$.

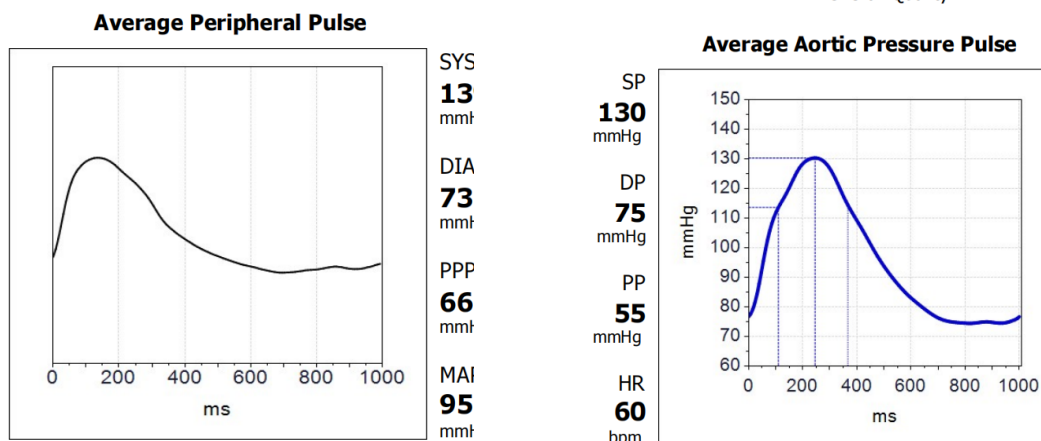
III. Лабораторни методи

Измерване на параметрите характеризиращи липидния профил – общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди, както и на С реактивен протеин в кръвна плазма, изолирана от проба взета след 12 часа гладна пауза и (при възможност) въздържане от тютюнопушене. Изследване на показателите от кръвна картина, включващи броя на еритроцитите, левкоцитите и тромбоцитите, концентрацията на хемоглобина, хематокрита, диференциалното броене на левкоцитите, както и еритроцитните и тромбоцитните индекси с автоматизиран хематологичен анализ с използване на хематологичен анализатор, базиран на импедансен метод и проточна цитометрия.

Всички лабораторни показатели са изследвани в сертифицирана клинична лаборатория.

IV. Инструментални методи:

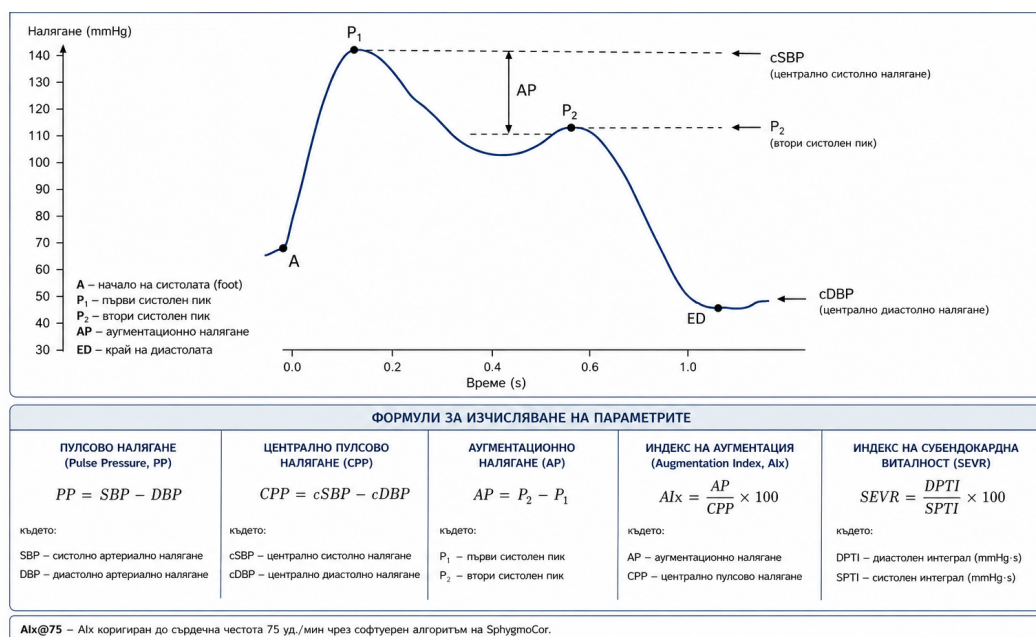
Overall Quality: 100 %



PP Amplification: 119 %

А. Периферна пулсова вълна - изображението е комбинирано от 10 регистрирани сърдечни цикъла

Б. Пулсова вълна в аортата - изображението е комбинирано от 10 регистрирани сърдечни цикъла



В. Схематично представяне на аортна пулсова вълна крива тип А, означение на най-важните за анализа на отразената пулсова вълна точки и формули

Фигура 1. Централна и отразена пулсова вълна

А. и Б. - оригинални работни екрани от SphygmoCorXCEL

В. Схематично представяне на аортна пулсова вълна крива тип А, означение на най-важните за анализа на отразената пулсова вълна точки и формули

1. Измерване на артериално кръвно налягане на двете ръце по метода на Рива Рочи след 15 минутна почивка. По време на почивката и на измерванията пациентът е в легнало положение. Взема се средната стойност от три последователни измервания.

2. Извършване на артериална тонометрия на брахиалната артерия с помощта на апарата SphygmoCor XCEL.

Кривата време-налягане в брахиалната артерия се измерва чрез апланиране на артерията като в зависимост от анатомичните особености и комплайънса на пациента тонометричният датчик се придържа към артерията с помощта на тонометър-писалка или на брахиалния маншет. Важно е по време на цялото изследване натискът да бъде равномерен и да позволява нормален кръвоток в артерията. Тонометричният датчик работи на осцилометричен принцип. След регистриране на 10 последователни криви време налягане софтуерът на апарата ги обработва и с подходяща трансферна функция създава модел на аортната крива време-налягане. Следващият етап е анализ на получените централна и периферна крива време-налягане, при който се изчисляват параметрите, представени на фигура 1.

V. Статистически анализ

Статистическата обработка на данните беше извършена с помощта на програмните продукти Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics. Преди провеждането на статистическите анализи беше извършена проверка за нормалност на разпределението на количествените променливи чрез тестове за Гаусово (нормално) разпределение.

Описателната статистика на количествените показатели включва изчисляване на средна аритметична стойност (M), стандартно отклонение (SD) и 95% доверителен интервал (95% CI).

За сравнение на средните стойности между две независими групи използваме t-тест на Student за независими извадки при наличие на гаусово разпределение и тестът на Mann–Whitney U ако хипотезата за гаусово разпределение е отхвърлена. При сравнение на резултатите, получени при едни и същи участници преди и след интервенцията, беше използван сдвоен t-тест на Student или тест на Wilcoxon в зависимост от наличието или липсата на гаусово разпределение.

За оценка на линейната зависимост между количествените показатели беше проведен корелационен анализ с изчисляване на коефициента на корелация на Pearson (r).

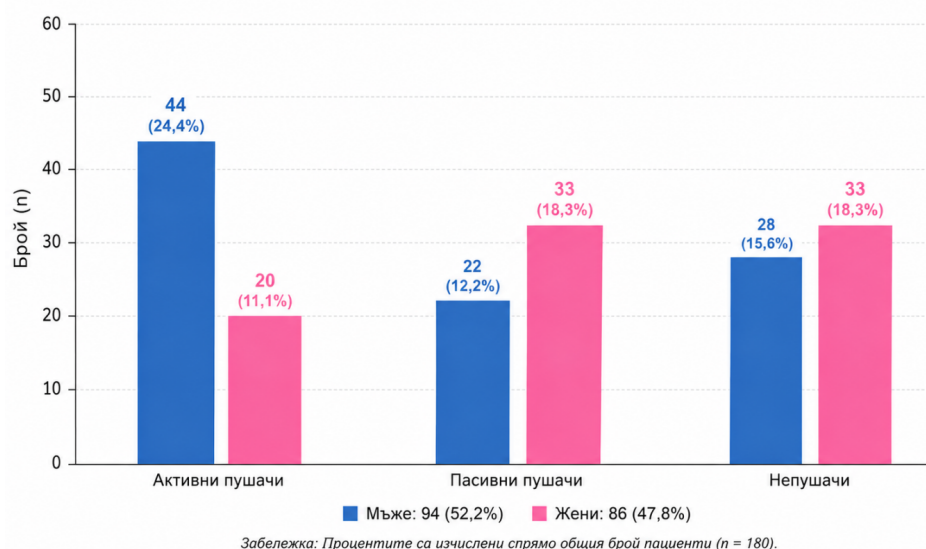
Статистическата значимост беше приета при ниво на значимост $p < 0,05$.

V. РЕЗУЛТАТИ

Резултати по задача 1: Неинвазивно изследване на хемодинамичните показатели за артериалната ригидност- аугментационно налягане, аугментационен индекс и субендокарден виабилитет при пациенти с артериална хипертензия , класифицирани въз основа на анкетния метод като първични пушачи, вторични пушачи и непушачи

По първата задача в проучването бяха включени 180 пациенти с артериална хипертензия. - 52% мъже и 48% жени. Разпределението по пол и според навиците за консумация на тютюневи изделия са представени на фигура 2 като процентите са закръглени до цели числа. Прави впечатление, че най-голям е броят на мъжете пушачи 24%, най-малък на жените активни пушачи 11% и мъжете пасивни пушачи 12%.

Разпределение по пол

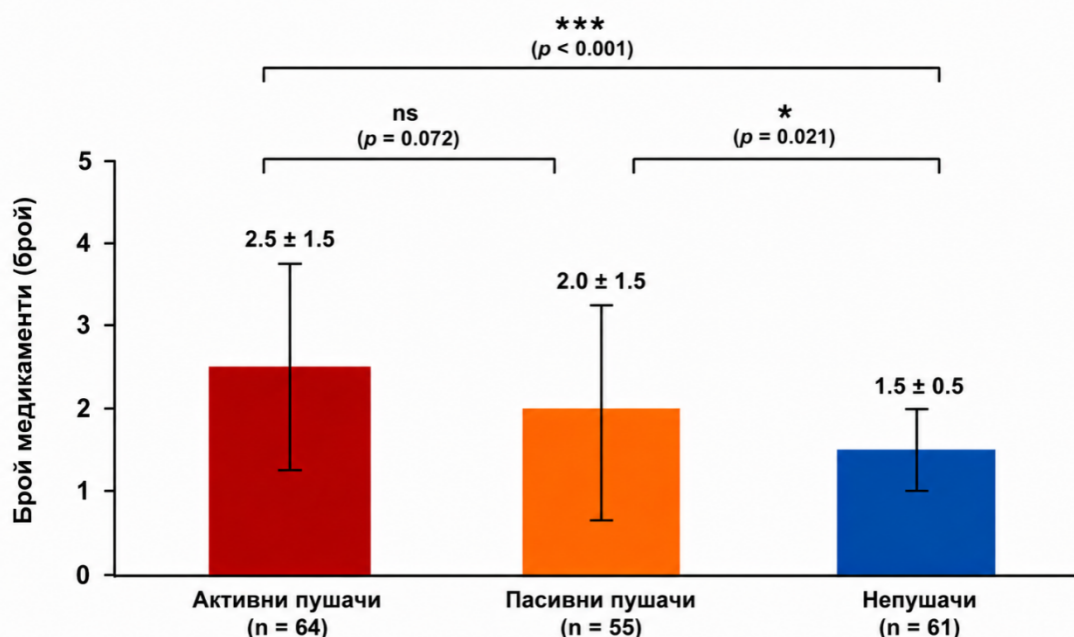


Фиг. 2: Разпределение по пол и според навиците за консумация на тютюневи изделия на изследваните пациенти с артериална хипертензия

По отношение на контрола на артериалното налягане най-голямата част от изследваните пациенти имат субоптимален контрол на артериалното налягане – 48% (n=87), а дялът на пациентите с лош контрол на АКН е най-малък – 21% (n=38).

Още по време на анамнезата и клиничният преглед се очертават някои разлики между активните пушачи и непушачите, представени на таблица 1 и фигура 3.

Брой антихипертензивни медикаменти за контрол на артериалното налягане в изследваните групи



Фиг. 3. Антихипертензивна терапия при активни пушачи, пасивни пушачи и непушачи с артериална хипертензия – средна аритметична стойност и стандартно отклонение.

Сравнение с Т тест на Стюдънт и корекция на Бонферони

ns - не сигнификантна разлика

**статистически значима разлика*

**** статистически значима разлика при $p < 0.001$*

Таблица 1 Средни стойности и стандартно отклонение на анамнестичните, клиничните и антропометричните данни и сравнение между включените пасивни пушачи и непушачи.

Показател	Активни пушачи с ХБ	Непушачи с ХБ	p
Анамнестични данни			
Възраст на стартиране на антихипертензивна терапия	55±6	57±4	0,12
Брой медикаменти, използвани за контрол на АН	2,5±1,5	1,5±0,5	0,001*
Клиничен преглед			
Брахиално САН	156±11	137±12	0,001*
Индекс глезен-мишница	0,8±0,4	1,1±0,2	0,001*
Сърдечна честота (от ЕКГ)	78,7±10,7	76,4±16.8	0,37
Антропометрични размери			
ИТМ	25±4	27±6	0,02*

Обиколка на талията	101±11	106±8	0,001*
---------------------	--------	-------	--------

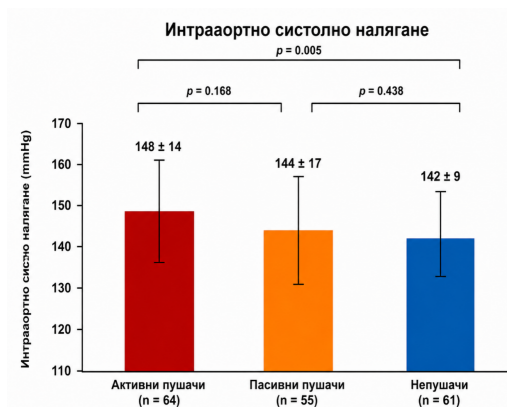
Забележка * статистически значима разлика

Резултати по подзадача 1А: Измерване и сравнение на аугментационното налягане и аугментационният индекс в трите изследвани групи

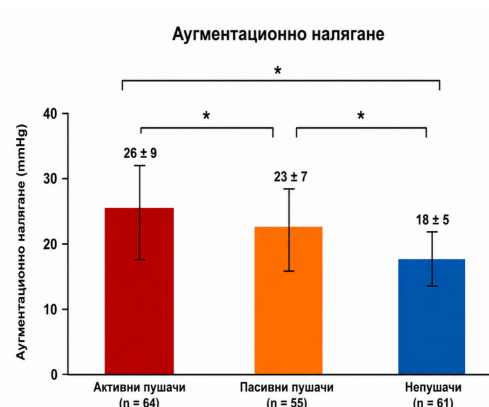
По отношение на интрааортното систолично артериално налягане показателите на активните и пасивните пушачи с АХ са сходни, но разликата както между активните пушачи и непушачи е статистически значима както е видно от фигура 4.

Стойностите на аугментационното налягане показват статистически значима разлика между трите изследвани групи пациенти с артериална хипертония. Както е видно от фигура 5 то е най-високо при хипертониците активни пушачи ($26 \text{ mmHg} \pm 9$), а най-ниско - при непушачите ($18 \text{ mmHg} \pm 5$) като нивото на значимост за разликата между активни и пасивни пушачи хипертоници е 0,04, а между пушачи и непушачи хипертоници $p=0.00$.

Аугментационният индекс е зависи от стойностите на аугментационното и на пулсовото налягане, затова не е учудващо, че подобни зависимости се наблюдават и при него. Разликата в аугментационния индекс между изследваните активни пушачи и пасивни пушачи с АХ е статистически значима, разликата между активни пушачи и непушачи също, но не и разликата между пасивни пушачи и непушачи. Наблюдаваните тенденции са онагледени на фигура 5.

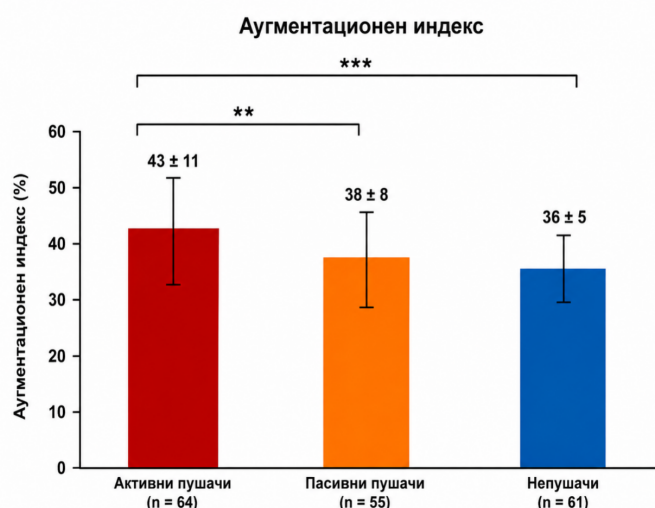


Фиг. 4А. Интрааортно систолично налягане



Фиг. 4Б. Аугментационно налягане

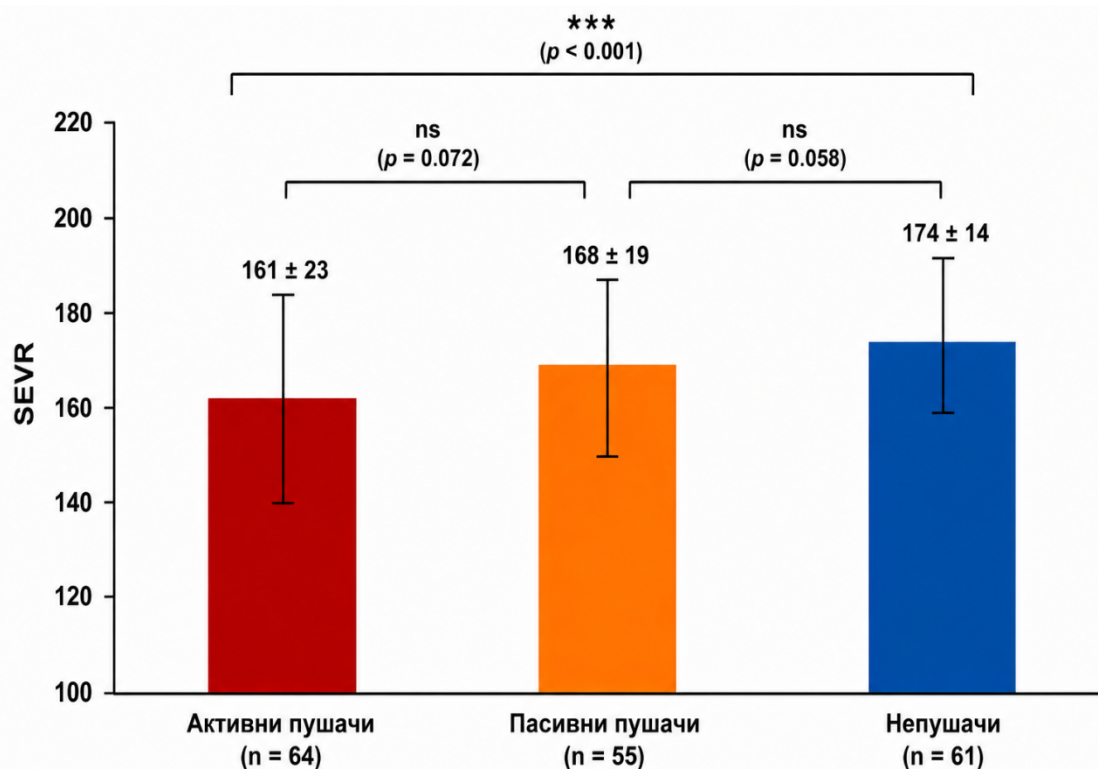
Фиг. 4. Интрааортно систолично налягане (А.) и аугментационно налягане (Б.) при активни пушачи, пасивни пушачи и непушачи с артериална хипертензия – средна аритметична и стандартно отклонение. Сравнение с Т тест на Стюдънт и корекция на Бонферони
*статистически значима разлика $p < 0.05$



Фиг. 5. Аугментационен индекс на пациентите с артериална хипертония- активни пушачи, пасивни пушачи и непушачи – средна аритметична и стандартно отклонение. Сравнение с Т тест на Стюдънт и корекция на Бонферони
**статистически значима разлика при $p < 0.01$
*** статистически значима разлика при $p < 0.001$

Резултати по подзадача 1Б: Измерване и сравнение на субендокардния виабилитет в трите изследвани групи

По отношение на субендокардния виабилитет сигнификантно се различават само SEVR при активни пушачи срещу непушачи. Наблюдава се тенденцията (фигура 6) индекса на Букберг да е най-нисък (тоест най-неблагоприятен) при активите пушачи с АХ, по-висок при пасивните пушачи с АХ и най-висок при непушачите с АХ.



Фиг. 6. Субендокарден виабилитет (SEVR) на пациентите с артериална хипертония- активни пушачи, пасивни пушачи и непушачи – средна аритметична и стандартно отклонение. Сравнение с Т тест на Стюдънт и корекция на Бонферони

ns - не сигнификантна разлика

***** статистически значима разлика при $p < 0.001$

Обсъждане по задача 1

Установените по-високи стойности на АИ и АУН при активните пушачи могат да бъдат обяснени с директния вазоконстрикторен ефект на никотина върху симпатиковата нервна система. Освен остри функционални промени, хроничното тютюнопушене е свързано и със структурни изменения на артериалната стена, включително повишено отлагане на колаген и разрушаване на еластичните влакна. Ролята на тютюнопушенето като предразполагащ фактор за развитието на атеросклероза също е безспорна.

Особен интерес представлява фактът, че сходни, макар и по-слабо изразени промени, се наблюдават и при лицата, изложени на пасивно тютюнопушене.

По литратурни данни краткотрайното излагане на тютюнев дим води до измерими нарушения в ендотелната функция и повишаване на артериалната ригидност, като ефектите са сравними с тези, наблюдавани при активни пушачи (Barnoya & Glantz, 2005; Argacha et al., 2008).

Наблюдаваните изменения в АИ при вторичните пушачи вероятно са резултат от същите патофизиологични механизми, които действат при активните пушачи, макар и с по-ниска интензивност.

Получените резултати са в съответствие с проучванията на Mahmud и Feely (2003), които демонстрират значително повишаване на аугментационния индекс непосредствено след тютюнопушене.

От особено значение е фактът, че аугментационният индекс се разглежда като чувствителен и динамичен маркер за ранни съдови промени. Следователно неговото повишаване при пушачи може да се разглежда като ранен белег на субклинично съдово увреждане, предшестващо развитието на клинично изявено сърдечно-съдово заболяване.

Изводи по подзадача 1А:

1. В трите изследвани групи се наблюдава сигнификантна разлика на аугментационния индекс ($p < 0.001$).
2. В трите изследвани групи се наблюдава сигнификантна разлика на аугментационното налягане ($p < 0.05$)

Изводи по подзадача 1Б:

1. Наблюдава се сигнификантна разлика на субендокардния виабилитет между активните пушачи и непушачи с АХ ($p < 0.001$)
2. Няма сигнификантна разлика на субендокардния виабилитет между активните пушачи и пасивните пушачи както и между пасивни пушачи и непушачи

Резултати по задача 2: Неинвазивно изследване на хемодинамичните показатели за артериалната ригидност при пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция и изследване и връзката им с възрастта, пола и някои възпалителни маркери.

Резултати по подзадача 2А: Изследване на разпределението по пол и възраст на показателите за артериална ригидност при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след преживяна ковид инфекция.

Дескриптивният анализ на показателите за артериална ригидност, измерени чрез неинвазивно изследване на отразената пулсова вълна, показва сравнително сходни стойности при мъжете и жените, като се наблюдават известни различия както по отношение на средните стойности, така и по отношение на вариационността на измерванията.

Таблица 2. Показатели за артериална ригидност при пациенти преживели КОВИД инфекция - описателни характеристики на изследваните показатели според пола

Показател	Жени (n = 43) M ± SD	95% CI	Мъже (n = 67) M ± SD	95% CI
ПП (mmHg)	54,74 ± 12,67	50,85–58,64	56,69 ± 7,55	54,84–58,53
АУН (mmHg)	36,35 ± 5,26	34,73–37,97	37,19 ± 3,20	36,41–37,97
АИ (%)	67,33 ± 6,89	65,21–69,45	66,43 ± 3,67	65,53–67,32
АИ75 (%)	52,46 ± 4,95	50,94–53,99	51,55 ± 2,52	50,94–52,17

Бележка: Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение (M±SD) и 95% доверителен интервал (CI).

Съкращения: ПП – пулсово налягане; АУН – аугментационно налягане; АИ – аугментационен индекс; АИ75 – аугментационен индекс, коригиран за сърдечна честота 75 удара в мин.

Не се установиха статистически значими различия между жените и мъжете по отношение на пулсовото налягане (ПП: 54,74 ± 12,67 срещу 56,69 ± 7,55 mmHg, p = 0,35), средното артериално налягане (АУН: 36,35 ± 5,26 срещу 37,19 ± 3,20 mmHg, p = 0,31), аугментационния индекс (АИ: 67,33 ± 6,89 срещу 66,43 ± 3,67%, p = 0,41) и АИ75 (52,46 ± 4,95 срещу 51,55 ± 2,52%, p = 0,32). Като цяло резултатите от дескриптивния анализ показват сходен профил на изследваните показатели при двата пола, като основната разлика се състои в по-високата вариационност на стойностите при жените. Това следва да бъде отчетено при интерпретацията на последващите корелационни и сравнителни анализи.

Изследваните показатели за артериална ригидност демонстрират силна положителна корелация с възрастта на пациентите както преди така и след разпределение по пол.

Таблица 3. Корелации между възрастта и показателите на отразената пулсова вълна в общата извадка и по пол при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след прекарана ковид инфекция.

Променлива	Обща извадка (N=110)	95% CI	Жени (n=43)	Мъже (n=67)
АИ75	.604**	[.47, .71]	.708**	.603**
АИ	.710**	[.60, .79]	.755**	.678**
АУН	.890**	[.84, .92]	.924**	.879**

Забележка. Представени са коефициенти на корелация на Пирсън (r). $p < .001$ за всички корелации.

95% CI - доверителен интервал 95%.

При жените корелациите между възрастта и АИ75 ($r = .708$, $p < .001$), АИ ($r = .755$, $p < .001$) и АУН ($r = .924$, $p < .001$) са силни до много силни. При мъжете също се установяват статистически значими положителни връзки между възрастта и АИ75 ($r = .603$, $p < .001$), АИ ($r = .678$, $p < .001$) и АУН ($r = .879$, $p < .001$). Моделът на зависимост е сходен и в двете групи, което предполага универсален ефект на възрастта върху характеристиките на отразената пулсова вълна при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след КОВИД инфекция.

В общата извадка се наблюдава умерена до силна положителна корелация между възрастта и показателя АИ75 ($r = .604$, $p < .001$), както и силна положителна корелация между възрастта и АИ ($r = .710$, $p < .001$).

Особено внимание заслужава високата корелация между възрастта и аугментационното налягане. Стойността на коефициента ($r = .890$) показва, че възрастта обяснява значителна част от вариацията на този показател в изследваната популация.

Резултатите от проведения корелационен анализ показват наличие на статистически значими положителни връзки между възрастта и изследваните показатели на отразената пулсова вълна при пациенти, прекарвали КОВИД инфекция. Установените корелационни зависимости са от умерена до много силна степен и потвърждават значимата роля на възрастта като фактор, свързан с промените в артериалната функция и хемодинамиката след преживян КОВИД.

Обсъждане по подзадача 2А:

Според нашите данни, съществено значение на възрастта за параметрите на отразената пулсова вълна известно по литературни данни в общата популация се запазва и при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след прекарана ковид инфекция. Освен на съдовото стареене наблюдаваните резултати могат да се дължат и на промените на реактивността и резистентността при по-възрастни пациенти. По правило при тях вирусните инфекции могат да протекат по-тежко, а КОВИД инфекцията да нанесе по-големи поражения на регулаторните механизми както и да увеличи хроничното възпаление и оксидативен стрес и да доведе до по-съществено увеличение на показателите на отразената пулсова вълна.

Установените силни положителни корелации подкрепят хипотезата, че тенденцията за прогресивно нарастване на артериалната ригидност и отражението на пулсовата вълна с напредване на възрастта се наблюдава и при пациенти с артериална хипертензия документирана след преживяна КОВИД инфекция.

Изводи по подзадача 2А:

1. При пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция се наблюдават значително по-високи стойности на аугментационно налягане и аугментационен индекс и АИ75 в сравнение с литературни данни и в сравнение с другите наблюдавани от нас групи пациенти с артериална хипертензия.

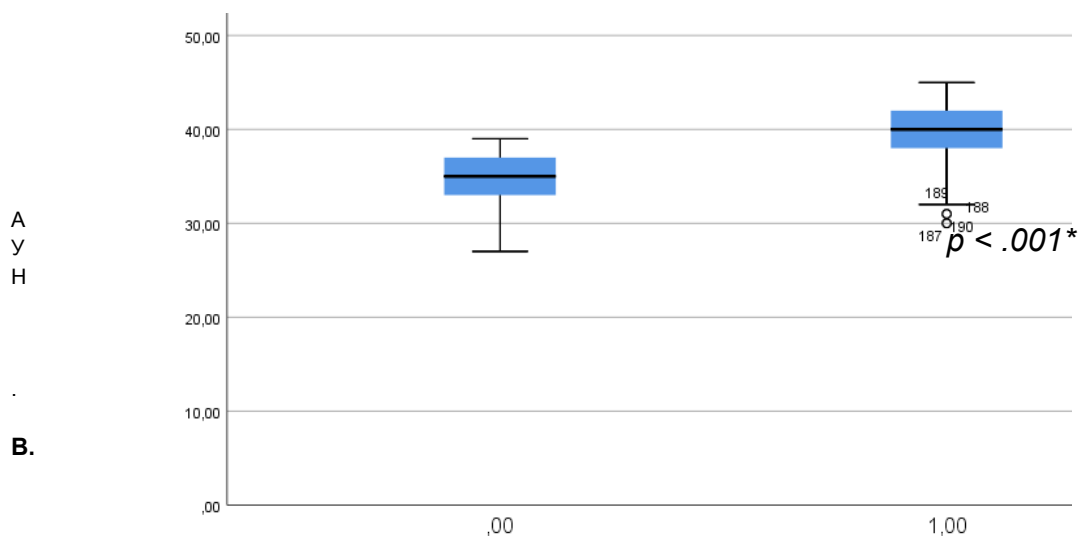
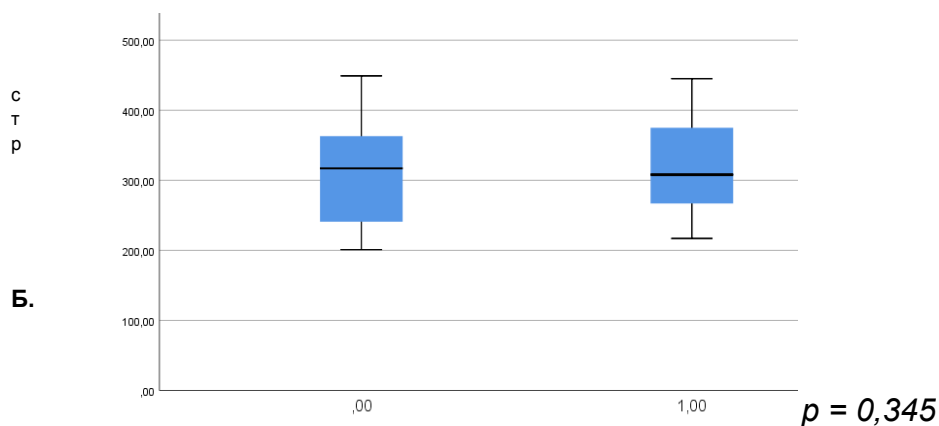
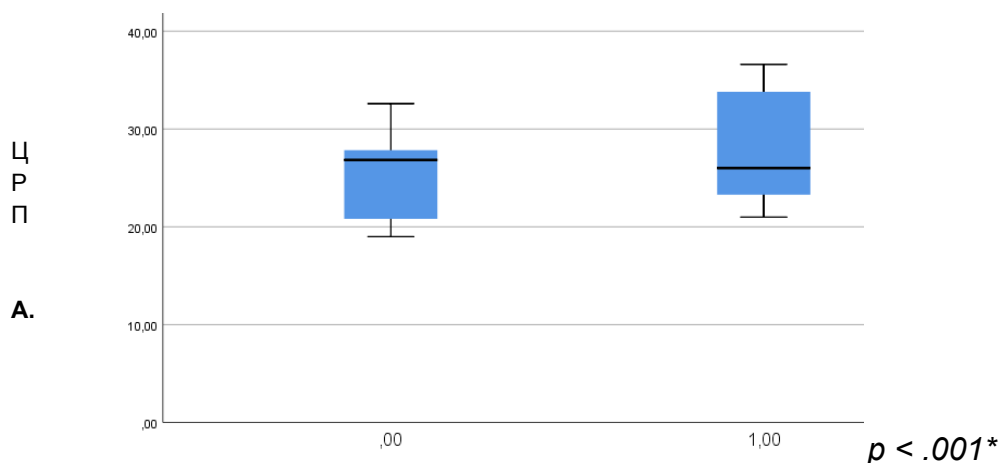
2. При пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция се наблюдават по-високи аугментационно налягане и аугментационен индекс и АИ75 при жените. По-висока вариабилност на изследваните параметри при пациентите от женски пол.

3. Силна корелация на аугментационното налягане, аугментационния индекс и АИ75 с възрастта особено след разпределение по пол.

Резултати по подзадача 2Б: Изследване на разликата в показателите за артериална ригидност и съдово възпаление при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след преживяна ковид инфекция с и без постковид синдром.

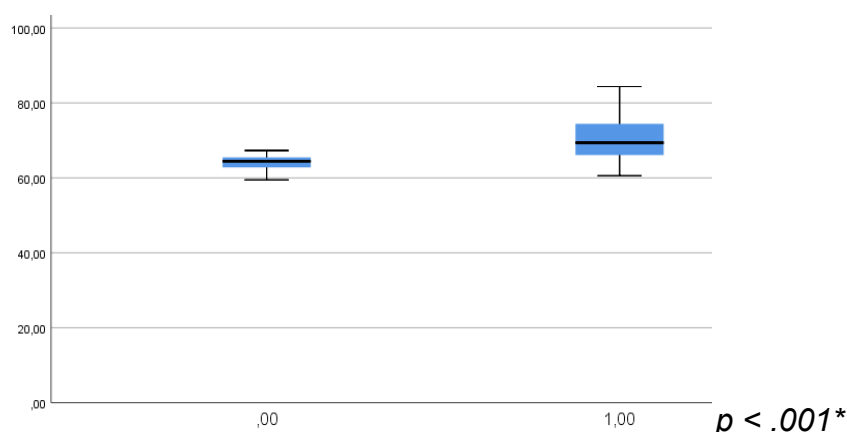
Средната концентрация на ЦРП е по-висока при пациентите с пост-ковид синдром ($28,19 \pm 5,37$) в сравнение с пациентите без пост-ковид синдром ($25,92 \pm 4,43$). Проведеният тест на Levene показва статистически значима разлика в дисперсиите между двете групи ($F = 11,649$; $p = 0,001$), поради което интерпретацията се основава на резултатите от t-теста при неравни дисперсии. Анализът установява статистически значима разлика между групите ($t = -2,381$; $df = 94,900$; $p = 0,019$), като средната разлика

възлиза на -2,26 единици (95% ДИ: от -4,15 до -0,38). Размерът на ефекта е малък към среден (Cohen's $d = 0,46$; Hedges' $g = 0,46$). Получените резултати показват, че пациентите с пост-ковид синдром имат значимо по-високи стойности на ЦРП, което подкрепя предположението за персистираща системна възпалителна активност при това състояние. Стойностите на С-реактивния протеин биха могли да се използват за диагноза и прогноза на постковид синдрома. Резултатите са представени като боксплот на фигура 7А



А
И

Г.



Фиг. 7. Разпределение на стойностите на показатели за съдово възпаление и артериална ригидност при пациенти с новооткрита артериална хипертензия с и без пост-ковид синдром.

7А. С-реактивен протеин (ЦРП)

7Б. Съотношение тромбоцити - лимфоцити

7В. Аугментационно налягане (АУН)

7 Г. Аугментационен индекс (АИ)

Легенда:

1 - пациенти с новооткрита артериална хипертензия с пост-ковид синдром;

2 - пациенти с новооткрита артериална хипертензия без пост-ковид синдром

* - статистически значима разлика

Средната стойност на СТЛ (Фигура 7Б) е по-висока при пациентите с постковид синдром ($321,00 \pm 63,70$) спрямо пациентите, които не развиват това усложнение ($308,67 \pm 71,24$). Тестът на Levene не установява статистически значима разлика в дисперсиите между групите ($F = 1,113$; $p = 0,294$), поради което ги сравняваме с независими t-тест на Стюдънт. Последният не показва статистически значима разлика между двете групи ($t = -0,948$; $df = 108$; $p = 0,345$). Размерът на ефекта е малък (Cohen's $d = 0,18$; Hedges' $g = 0,18$). Следователно, въпреки тенденцията към по-високи средни стойности на СТЛ при пациентите с пост-ковид синдром, той не може да бъде разглеждан като надежден маркер за разграничаване на пациентите от двете групи.

Резултатите от t-теста за равни дисперсии (след проверка с теста на Levene) за независими извадки показват статистически значима разлика в стойностите на АУН между изследваните групи - $t(110) = -7.26$, $p < 0.001$. Пациентите с постковид синдром имат по-високи средни стойности на АУН ($M = 39.44$, $SD = 3.74$) в сравнение с участниците безпостковид синдром ($M =$

34.72, SD = 3.09) (фигура 7B). Размерът на ефекта е много голям (Cohen's $d = 1.39$), което показва, че пациентите развили постковид синдром имат по-високо аугментационно налягане. В светлината на тези резултати АУН се представя като подходящ маркер за диагностика и прогностика на постковид синдрома.

Анализът чрез t -тест за независими извадки с неравни дисперсии показва статистически значима разлика в стойностите на АИ между пациентите с новооткрита артериална хипертензия след КОВИД инфекция с и без постковид синдром $t = -7.36$, $p < .001$, 95% CI [-7.95; -4.55]. Пациентите с новооткрита артериална хипертензия с постковид синдром демонстрират по-високи средни стойности на АИ ($M = 70.19$, $SD = 5.73$) Размерът на ефекта е много голям (Cohen's $d = 1.52$; Hedges' $g = 1.50$). В светлината на тези резултати (Фиг. 7Г) АУН се представя като подходящ маркер за диагностика и прогностика на постковид синдрома.

Изводи по подзадача 2 Б:

1. При пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция се наблюдават сигнификантна разлика между показателите за артериална ригидност и съдово възпаление при пациенти с и без постковид синдром.

Резултати по подзадача 2В: Изследване на зависимостта между показателите за артериална ригидност и нивата на С-реактивния протеин и съотношението тромбоцити – лимфоцити в пациентската извадка.

За оценка на връзката между системното възпаление и показателите на артериалната функция беше проведен корелационен анализ между стойностите на С-реактивния протеин (ЦРП) и параметрите на отразената пулсова вълна.

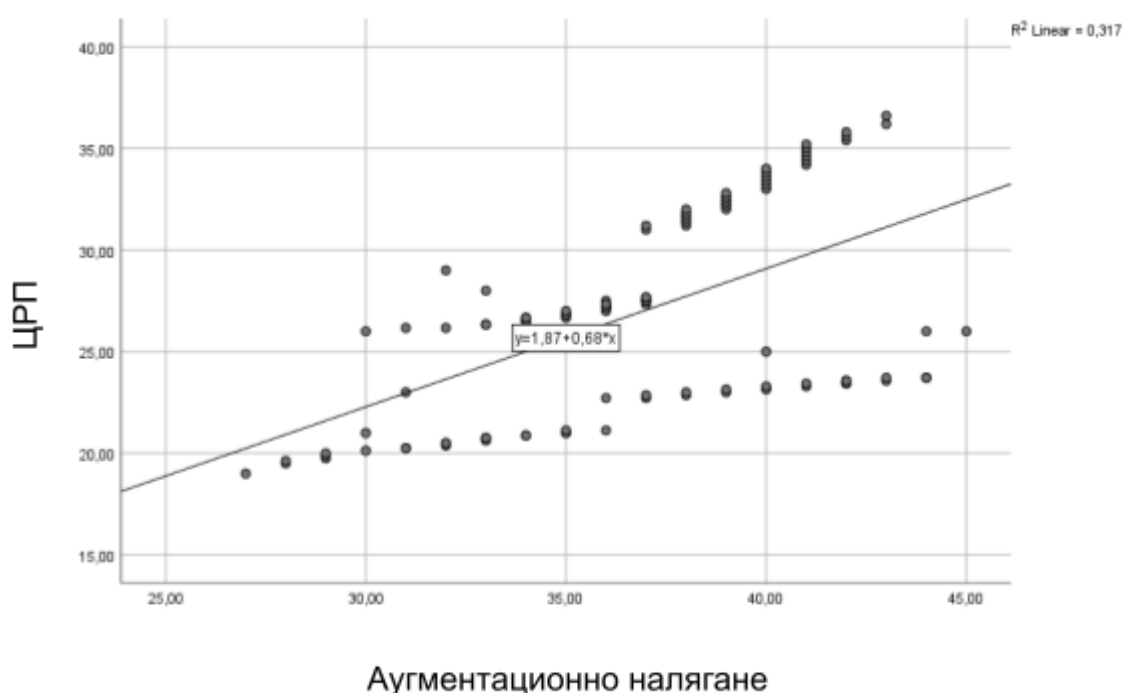
Таблица 4. Корелации между ЦРП и показателите на отразената пулсова вълна.

Показател	r	95% CI	p
Аугментационно налягане	.563	[.420; .679]	< .001
Индекс на усилване	.373	[.200; .524]	< .001
АИ75	.322	[.143; .480]	.001

Забележка. Представени са коефициенти на корелация на Пирсън (r) и 95% доверителни интервали (CI).

Резултатите показаха статистически значими положителни корелации между ЦРП и всички изследвани показатели

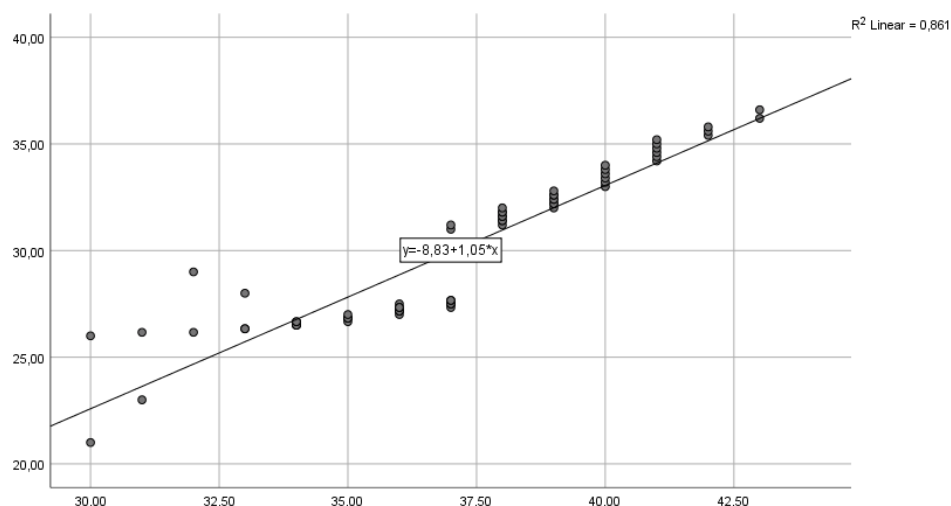
. Най-силна връзка беше установена между ЦРП и аугментационното налягане (фиг. 8) ($r = .563$, $p < .001$), което съответства на умерена до силна положителна корелация. Това показва, че по-високите стойности на възпалителния маркер са свързани с по-високи стойности на аугментационното налягане. След стратификация по пол (фиг. 9 и 10) се наблюдава увеличение на силата на корелационните зависимости, като при жените и мъжете се регистрират много силни положителни корелации ($r = .853$ – $.950$). Това несъответствие се обяснява с наличието на хетерогенност в обединената извадка и влиянието на пола върху показателите на артериалната ригидност. Стратификацията по пол редуцира вариабилността в данните и разкрива по-ясна и линейна зависимост между изследваните променливи.



Фиг. 8. Линейна корелация между аугментационно налягане и С-реактивен протеин (ЦРП) при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след прекарана ковид инфекция

Установени бяха също статистически значими положителни корелации между ЦРП и аугментационния индекс (АИ) (фиг. 11) ($r = .373$, $p < .001$), както и между ЦРП и стандартизирания аугментационен индекс при сърдечна честота 75 уд./мин. (АИ75) ($r = .322$, $p = .001$) (фиг. 12 и 13). Макар тези зависимости да са по-слаби в сравнение с връзката между ЦРП и АУН, те също показват последователна тенденция за нарастване на показателите на отразената пулсова вълна при по-тежко системното възпаление.

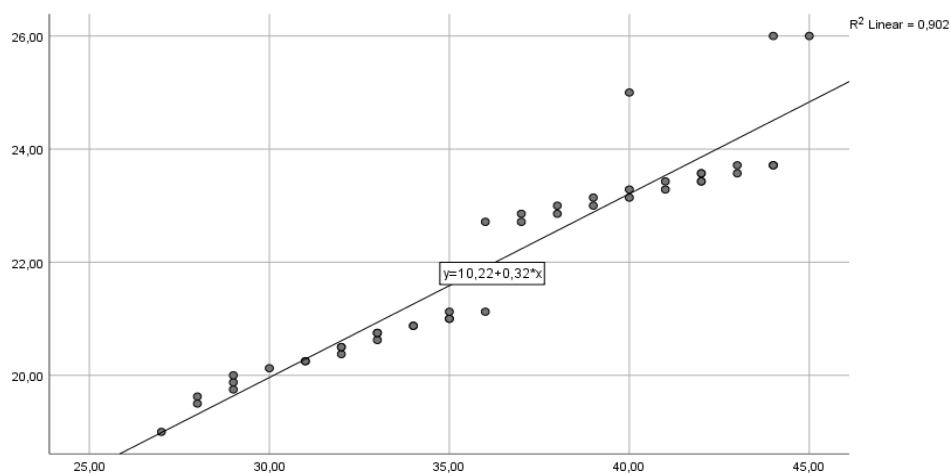
Ц
Р
П



Аугментационното налягане

Фигура 9: Корелация между С-реактивния протеин и аугментационното налягане при мъже с новодиагностицирана артериална хипертензия след КОВИД инфекция

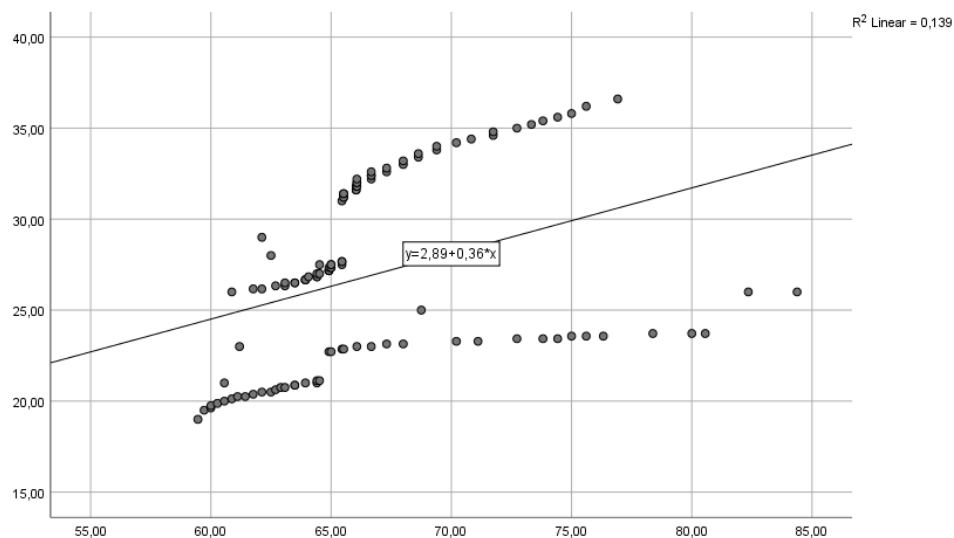
Ц
Р
П



Аугментационното налягане

Фигура 10: Линейна корелация между С-реактивния протеин и аугментационното налягане при жени с новодиагностицирана артериална хипертензия след КОВИД инфекция

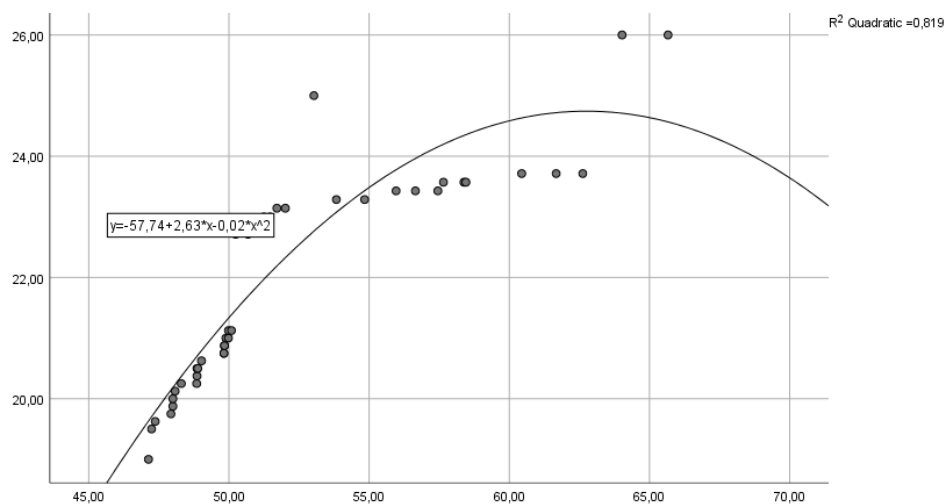
Ц
Р
П



Аугментационен индекс

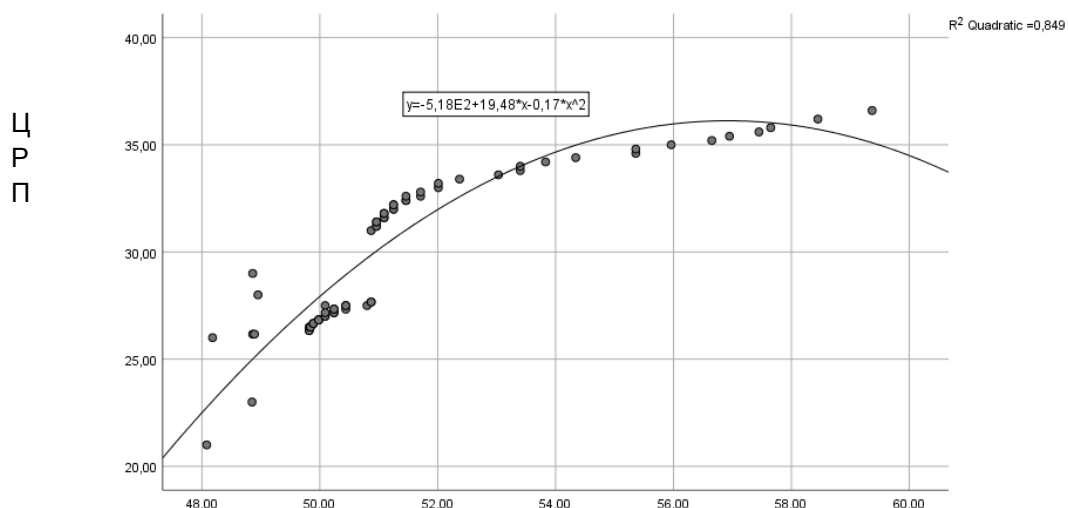
Фиг. 11: Линейна корелация между аугментационен индекс и С-реактивен протеин при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след прекарана ковид инфекция

Ц
Р
П



Аугментационен индекс 75

Фигура 12: Корелация между С-реактивния протеин и аугментация индекс 75 при жени с новодиагностицирана артериална хипертензия след КОВИД инфекция



Аугментационен индекс 75

Фигура 13: Корелация между С-реактивния протеин и аугментационния индекс 75 при мъже с новодиагностицирана артериална хипертензия след КОВИД инфекция

При анализа на зависимостта между ЦРП и аугментационния индекс (АИ) се установява по-добро напасване на квадратичен модел в сравнение с линейната регресия ($R^2 = 0.84$ и 0.81 съответно в анализираниите подгрупи). Това показва наличие на нелинейна, възходяща зависимост между системното възпаление и артериалната ригидност.

Получените резултати предполагат, че при ниски стойности на ЦРП промените в АИ са относително ограничени, докато при по-високи нива на възпаление се наблюдава пропорционално по-изразено увеличение на аугментационния индекс. Това може да бъде обяснено с прагова активация на ендотелната дисфункция, засилена оксидативна активност и прогресивно намаляване на азотния оксид, водещи до ускорено влошаване на артериалната еластичност при пациенти с постковид синдром.

Можем да обобщим, че повишените стойности на ЦРП са свързани с неблагоприятни промени в характеристиките на пулсовата вълна, което допълнително подкрепя ролята на възпалението като важен фактор в патогенезата на постковид синдрома.

Таблица 5. Корелации между броя на тромбоцитите и възпалителния индекс съотношение тромбоцити/линфоцити и показателите на отразената пулсова вълна стандартизирано по пол при

пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия след КОВИД инфекция.

Показатели	Жени r (95% CI)	p	Мъже r (95% CI)	p
АУН Тромбоцити	-0,211 (-0,10 до 0,49)	0,175	-0,158 (-0,39 до 0,09)	0,201
АУН – СТЛ	0,693 (0,50 до 0,82)	<0,001***	0,495 (0,28 до 0,67)	<0,001***
АИ Тромбоцити	-0,237 (-0,08 до 0,51)	0,126	-0,170 (-0,40 до 0,07)	0,170
АИ – СТЛ	0,676 (0,48 до 0,81)	<0,001***	0,480 (0,26 до 0,66)	<0,001***
АИ75 Тромбоцити	-0,235 (-0,08 до 0,51)	0,129	-0,174 (-0,40 до 0,07)	0,160
АИ75 – СТЛ	0,659 (0,46 до 0,80)	<0,001***	0,456 (0,23 до 0,64)	<0,001***

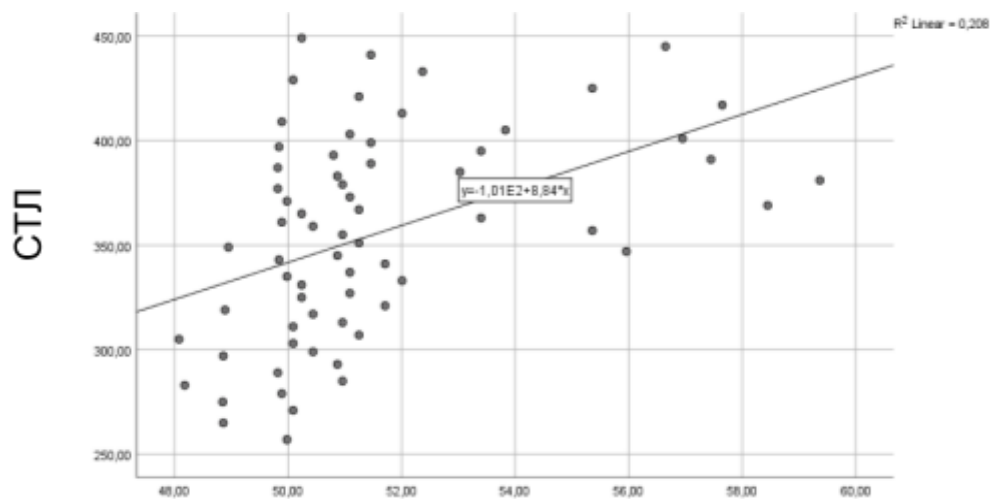
Бележка: Представени са коефициенти на корелация на Pearson (r) с 95% доверителни интервали. Статистически значими се приемат стойности при $p < 0,05$.

Съкращения: АУН – налягане на усилване; АИ – аугментационен индекс; АИ75 – аугментационен индекс, коригиран за сърдечна честота 75 уд./мин; СТЛ - съотношение тромбоцити/левкоцити; CI – доверителен интервал.

По отношение на другата група възпалителни маркери (Таблица 5), най-съществената находка е наличието на статистически значими положителни корелации между СТЛ и всички показатели на отразената вълна (АУН, АИ и АИ75) както при жените, така и при мъжете. Силата на тези връзки е по-висока при жените (табл. 5, фиг. 15), отколкото при мъжете (табл. 5, фиг. 14). Това предполага, че по-високото съотношение тромбоцити/левкоцити е свързано с по-изразена амплификация. Тази зависимост е по-силно изразена при женския пол.

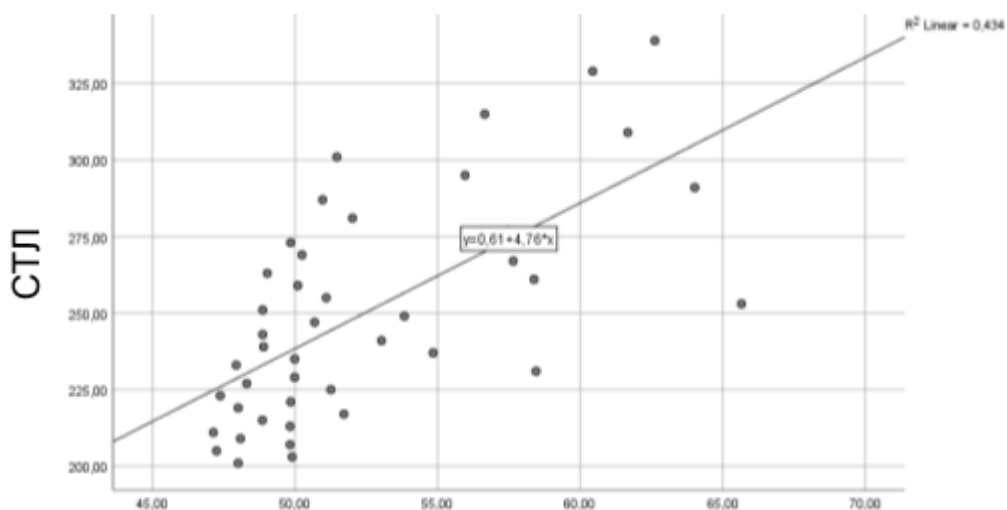
От друга страна, абсолютният брой тромбоцити не показва статистически значима връзка с нито един от показателите на отразената вълна. При жените се наблюдават слаби положителни корелации между тромбоцитите и АУН, АИ и АИ75 ($r=0,237$), докато при мъжете корелациите са слаби и отрицателни (-0,17).

Тези данни подкрепят ролята на нискостепенното възпаление, но не и на тромбоцитната активация в промените на съдовата ригидност при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след преживяна ковид инфекция.



АИ75

Фигура 14: Корелация между съотношението тромбоцити-лимфоцити (СТЛ) и аугментационния индекс 75 при мъже с новодиагностицирана артериална хипертензия след КОВИД инфекция



АИ75

Фигура 15: Корелация между съотношението тромбоцити-лимфоцити и аугментационния индекс при жени с новодиагностицирана артериална хипертензия след КОВИД инфекция

Изводи по подзадача 2 В:

1. При пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция, се наблюдават умерена корелация на аугментационното налягане, аугментационния индекс и АИ75 с нивата на С-реактивния протеин и съотношението тромбоцити/левкоцити.

Резултати по подзадача 2Г: Проследяване на динамиката на показателите за артериална ригидност – аугментационно налягане и аугментационен индекс в хода на възстановяването от ковид инфекцията на равни интервали за период от 12 месеца

При проследяването на пациентите се установява последователно намаляване на всички изследвани показатели на артериалната ригидност (фиг. 16). По време на целия период на проследяване пациентите приемат двукомпонентна антихипертензивна терапия, състояща се от АСЕ-инхибитор/АРБ и калциев антагонист или индапамид. Това е стандартното лечение, което се препоръчва от кардиологичните гайдлайни при новооткрита артериална хипертензия. Най-слабо изразена промяна се наблюдава през първите три месеца, след което тенденцията към подобрене става все по-отчетлива. Най-ниски средни стойности на аугментационното налягане, аугментационния индекс и аугментационния индекс, стандартизиран към сърдечна честота 75 уд./мин, са регистрирани на 12-ия месец от проследяването. Получените резултати показват устойчиво подобрене на параметрите, характеризиращи артериалната ригидност, през целия период на наблюдение. Въпреки низходящата тенденция показателите за артериална ригидност не се нормализират.

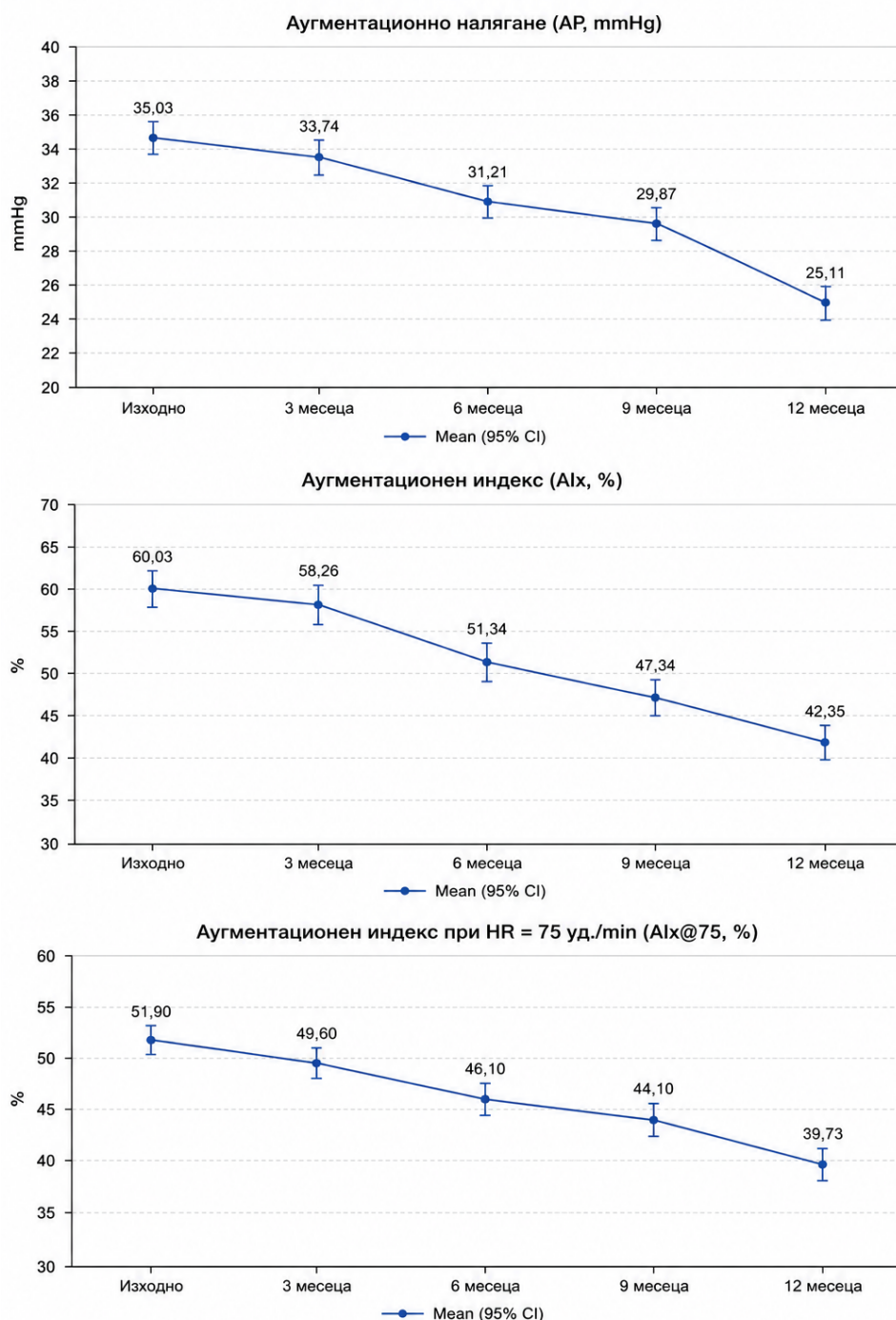
Изчислените стандартни грешки на средните стойности са ниски за всички показатели и всички периоди на проследяване. Съответно, 95% доверителните интервали са сравнително тесни, което показва висока надеждност на изчислените средни стойности. Независимо от постепенното намаляване на средните стойности във времето, стандартните отклонения остават относително постоянни, което предполага, че подобренето се наблюдава в цялата изследвана група, без съществено увеличаване на вариационността между пациентите.

Оценката на размера на ефекта чрез показателя Cohen's d показва постепенно увеличаване на силата на наблюдавания ефект през периода на проследяване. През първите три месеца се установява сравнително малък размер на ефекта, докато на шестия и деветия месец той значително нараства. Най-високи стойности на Cohen's d са отчетени на 12-ия месец за всички изследвани показатели, което свидетелства за ясно изразено отдалечаване на средните стойности от изходното ниво. Според получените резултати наблюдаваните промени са не само статистически, но и клинично значими.

Изводи по подзадача 2 Г:

1. При пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция се наблюдават постепенно подобрене на артериалната ригидност в хода на възстановяването от инфекцията и на фона

на стандартна антихипертензивна терапия. Редукцията е най-силно изразена в първият шестмесечен период.



Фигура 16: Промяна на показателите на артериалната ригидност – аугментационно налягане, аугментационен индекс и аугментационен индекс 75 при пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия след КОВИД инфекция в хода на възстановяването от инфекцията и на фона на стандартна антихипертензивна терапия.

Задача 3: Неинвазивно изследване на хемодинамичните показатели за артериалната ригидност с артериална хипертензия с няколкогодишна давност и новооткрита метаболитно асоциирана чернодробна болест.

Резултати по подзадача 3А: Сравнение на неинвазивно изследваните показатели за артериална ригидност при пациенти с артериална хипертензия с няколко годишна давност с и без метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест.

Таблица 6: Сравнение на показателите за артериална ригидност между пациенти с артериална хипертензия с и без МАСЛД . Данните са представени като средна стойност $\pm$ стандартно отклонение ($M \pm SD$). Статистическата значимост е определена чрез t -тест на Стюдънт за независими извадки.

Показател	Без МАСЛД (n=219) $M \pm SD$	С МАСЛД (n=220) $M \pm SD$	t	p
Аугментационно налягане	19.81 $\pm$ 7.16	21.43 $\pm$ 3.65	2,75	0.006
Пулсово налягане (mmHg)	40.17 $\pm$ 4.86	39.33 $\pm$ 5.36	-1,7	0.09
Аугментационен индекс	47.61 $\pm$ 5.92	53.90 $\pm$ 4.50	11,64	<0.001

Пациентите в двете групи са насочени от гастроентеролог. Включващи критерии са: въз основа на ехографски, лабораторни и други данни гастроентерологът да може еднозначно да прецени дали пациентът страда от МАСЛД или не; артериална хипертензия с дългогодишна давност и редовен прием на антихипертензивната терапия без честа смяна на медикаментите; всички други включващи и изключващи критерии отнасящи се за пациентите по трите задачи.

Пациентите с АХ+МАСЛД демонстрират статистически значимо по-високи стойности на аугментационното налягане в сравнение с тези без МАСЛД (21.43 $\pm$ 3.65 срещу 19.81 $\pm$ 7.16 mmHg, $p=0.006$). Най-изразена разлика се наблюдава при аугментационния индекс, който е значително по-висок при пациентите с МАСЛД (53.90 $\pm$ 4.50% срещу 47.61 $\pm$ 5.92%, $t=11,64$, $p<0.001$). Не се установява статистически значима разлика в пулсовото налягане между двете групи (39.33 $\pm$ 5.36 срещу 40.17 $\pm$ 4.86 mmHg, $t=-1,7$, $p=0.09$). Виж табл. 6.

Изводи по задача 3А: При пациенти с артериална хипертензия с няколкогодишна давност и новооткрита метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест се наблюдават повишени аугментационното налягане и

аугментационният индекс в сравнение с пациенти с артериална хипертензия и здрав черен дроб.

Резултати по подзадача 3Б: Проследяване на динамиката на изследваните параметри при запазване на досегашната медикаментозна терапия и прилагане на хипокалорийна диета в средиземноморски стил при пациенти с артериална хипертензия с няколко годишна давност с метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест.

За да изследваме промените на артериалната ригидност при пациенти с АХ+МАСЛД проследихме група от 115 пациента с новодиагностицирана от гастроентеролог МАСЛД и АХ с давност над 5 година. На всички пациенти са дадени общи препоръки за подходящ хигиенно диетичен режим съобразно с тяхното основно и придружаващо заболяване, но интервенционалната група, състояща се от 125 пациента в рамките на 2 години спазват редуцираща диета, предложена от диетолог, а на пациентите от контролната група - 130 човека не са наложени конкретни калорийни рестрикции.

В хода на изследването се проследява динамиката в антропометричните характеристики, липидната обмяна и показателите за артериална ригидност.

Не всички пациенти включени в интервенционалната група завършват проучването - поради непостигане на редукция на серумните липиди и необходимост от включване на антилипемична терапия отпадат 3 жени и 2-ма мъже в първия период от 6 месеца, 1 жена и 7 мъже в периода от 6-тия до 12-тия месец, след което няма отпаднали пациенти. По време на първите 6 месеца от проследяването е изключена и една жена поради нейно собствено желание. Така редуцирания състав на интервенционалната група остава 111 пациента.

Таблица 7: Антропометричните характеристики при пациенти с метаболитно активна чернодробна болест и артериална хипертензия с дългогодишна давност разпределени в контролна и интервенционална група.

Показател	Интервенционална група M±SD	Контролна група M±SD	p
Ръст (см)	166.4 ± 6.1	166.9 ± 6.3	0.98
Тегло (кг)	97.0 ± 11.6	96.0 ± 10.9	0.62
Обиколка на талия (см)	95.5 ± 8.3	96.0 ± 8.3	0.71

Показател	Интервенционална група M $\pm$ SD	Контролна група M $\pm$ SD	p
ИТМ (kg/m ²)	33.9 $\pm$ 4.7	34.6 $\pm$ 4.7	0.74
Съотношение талия/ръст	0.574 $\pm$ 0.055	0.576 $\pm$ 0.053	0.82

По отношение на контролната група в първия период от 6 месеца отпадат 8 жени и 14 мъже поради непостигане на редуция на серумните липиди и необходимост от включване на антилипемична терапия, в периода от 6-тия до 12-тия месец отпадат още 2-ма мъже поради същата причина, както и 6 жени и 4-ма мъже тъй като започват по свое желание да спазват различни диетични режими. След това няма отпаднали пациенти. Така редуцирания състав на интервенционалната група остава 106 пациента.

В интервенционалната група средните стойности на ръста са 166.5 $\pm$ 6.1 cm, телесната маса 97.0 $\pm$ 11.6 kg, а обиколката на талията 95.5 $\pm$ 8.3 cm. Съответно изчисленият среден индекс на телесна маса е 34.9 $\pm$ 4.7 kg/m², което попада в диапазона на затлъстяване от степен II според стандартните класификации. Съотношението талия/ръст (WHtR) е 0.574 $\pm$ 0.055, което надвишава праговата стойност 0.5 и е индикатор за повишен кардиометаболически риск, свързан с централно натрупване на мастна тъкан.

В контролната група съответните стойности са изключително сходни: ръст 166.5 $\pm$ 6.3 cm, телесна маса 96.0 $\pm$ 10.9 kg и обиколка на талията 96.0 $\pm$ 8.3 cm. Средният индекс на телесна маса е 34.6 $\pm$ 4.7 kg/m², а WHtR е 0.576 $\pm$ 0.053. И в тази група се наблюдава аналогична степен на затлъстяване и сходен модел на разпределение на мастната тъкан, с изразено централно отлагане.

Статистическият анализ чрез t-test на Стьудент за независими извадки не показва значими разлики между интервенционалната и контролната група по нито един от изследваните параметри. Разликите в ръста (p = 0.98), телесната маса (p = 0.62), обиколката на талията (p = 0.71), ИТМ (p = 0.74) и WHtR (p = 0.82) са несигнификантни (табл. 7).

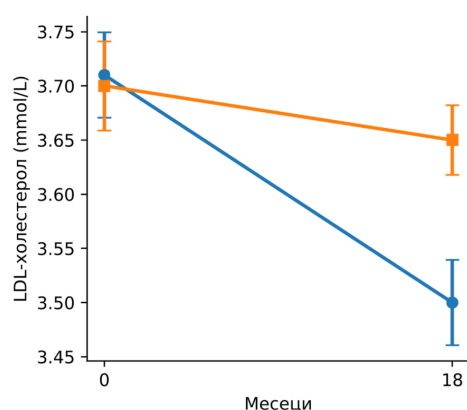
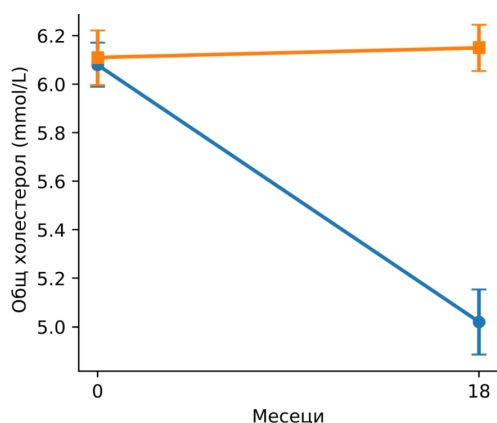
Средните стойности на триглицеридите, общия холестерол, LDL-холестерола, HDL-холестерола, пулсовото налягане, аугментационното налягане, аугментационния индекс, както и индексите CRI-I и CRI-II са сходни между двете групи. При нито една от тях не се наблюдава Сигнификантна разлика според Т тестът на Стьудент (табл. 8).

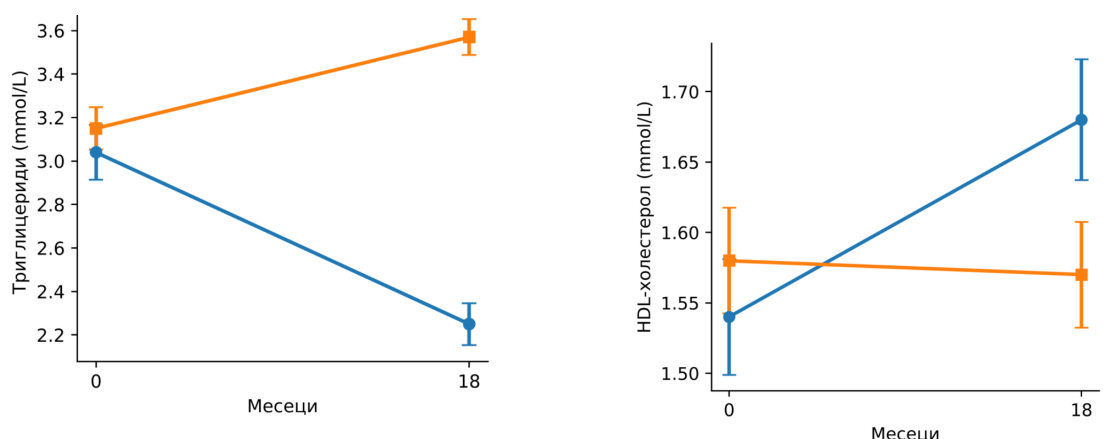
Интервенционалната и контролната група са хомогенни по отношение на всички изследвани показатели. Получените резултати показват добра съпоставимост на участниците в началото на проучването. Затова всички промени, установени при последващите анализи, биха могли в по-голяма

степен да се свържат с ефекта на интервенцията, а не с предварително съществуващи различия между групите.

Таблица 8: Серумни липиди при, показтелите на отразената пулсова вълна и холестерол риск индекс 1 и 2 пациенти с метаболитно активна чернодробна болест и артериална хипертензия с дългогодишна давност разпределени в контролна и интервенционална група.

	Интервенционална група M ± SD	Контролна група M ± SD	t	p-value
Триглицериди	3.04 ± 0.70	3.15 ± 0.54	-1.83	0.07
Общ холестерол	6.08 ± 0.51	6.11 ± 0.63	-0.39	0.70
LDL	3.71 ± 0.22	3.70 ± 0.23	0.33	0.74
HDL	1.54 ± 0.23	1.58 ± 0.21	-1.34	0.18
Аугментационно налягане	21.77 ± 3.77	21.11 ± 3.52	1.33	0.19
Пулсово налягане	39.21 ± 5.42	39.45 ± 5.31	-0.33	0.74
Аугментационен индекс	53.44 ± 4.72	54.35 ± 4.28	-1.48	0.14
CRI-I	4.02 ± 0.67	4.04 ± 0.54	-0.24	0.81
CRI-II	2.46 ± 0.39	2.52 ± 0.37	-1.16	0.25





Фигура 17: Промени в серумни липиди при пациенти с АХ+МАСЛД след 18 месеца придържане към хипокалорийна диета в средиземноморски стил

Бележки: Средна аритметична стойност и 95% доверителен интервал. Контролна група - оранжев квадрат; интервенционна група - син кръг.

След спазването на хипокалорийна диета в средиземноморски стил в продължение на 18 месеца се наблюдава статистически значимо подобрение във всички основни компоненти на липидния профил (таблица 9, фиг. 17). Нивата на триглицеридите намаляват от 3.04 ± 0.70 до 2.25 ± 0.54 mmol/L. Наблюдаваната разлика е статистически значимо ($t = 17.41$, $p < 0.001$). Общият холестерол също демонстрира значимо понижаване – от 6.08 ± 0.51 до 5.02 ± 0.75 mmol/L ($\Delta = 1.06$ mmol/L; $t = 16.99$; $p < 0.001$). Нивата на LDL-холестерола, който се счита за основен атерогенен липопротеин, намаляват от 3.71 ± 0.22 до 3.50 ± 0.22 mmol/L ($\Delta = 0.21$ mmol/L; $t = 24.02$; $p < 0.001$). Макар абсолютната промяна да е относително по-малка в сравнение с триглицеридите и общия холестерол, тя е статистически значима. HDL-холестеролът се увеличава от 1.54 ± 0.23 на 1.68 ± 0.24 mmol/L ($\Delta = +0.14$ mmol/L; $t = -16.81$; $p < 0.001$).

Всички наблюдавани промени в липидния профил са сигнификантни, а някои от тях - редуцията на триглицеридите и на общият холестерол могат да бъдат свързани с подобрение на състоянието на пациентите - намаляване на инсулиновата резистентност и подобрение на липидната обмяна. Промените на ЛДЛ и ХДЛ са прекалено малки, за да бъдат клинично значими.

Таблица 9: Промени в серумни липиди при пациенти с АХ+МАСЛД след 18 месеца придържане към хипокалорийна диета в средиземноморски стил.

	Изходно ниво M ± SD	След промяна в ХДР M ± SD	Δ	t (df=110)	p-value
Триглицериди	3.04 ± 0.70	2.25 ± 0.54	0.79 ↓	17.41	<0.001
Общ холестерол	6.08 ± 0.51	5.02 ± 0.75	1.06 ↓	16.99	<0.001
LDL	3.71 ± 0.22	3.50 ± 0.22	0.21 ↓	24.02	<0.001
HDL	1.54 ± 0.23	1.68 ± 0.24	0.14 ↑	-16.81	<0.001

Таблица 10: Промени в холестерол риск индекс 1 и 2 при пациенти с АХ+МАСЛД след 18 месеца придържане към хипокалорийна диета в средиземноморски стил.

	Изходно ниво M ± SD	След промяна в ХДР M ± SD	Δ	t (df=110)	p-value
CRI-I	4.02 ± 0.67	3.14 ± 0.24	0,88	13.4	<0.001
CRI-II	2.46 ± 0.39	2.12 ± 0.33	0.33	17.95	<0.001

Cholesterol Risk Index I (CRI-I) намалява от 4.02 ± 0.67 до 3.14 ± 0.24 ($\Delta = 2.58$; $t = 13.40$; $p < 0.001$). CRI-II също демонстрира статистически значимо понижаване – от 2.46 ± 0.39 до 2.12 ± 0.33 ($\Delta = 0.33$; $t = 17.95$; $p < 0.001$). Това показва съществено подобрение в съотношението между атерогенни и антиатерогенни липопротеини.

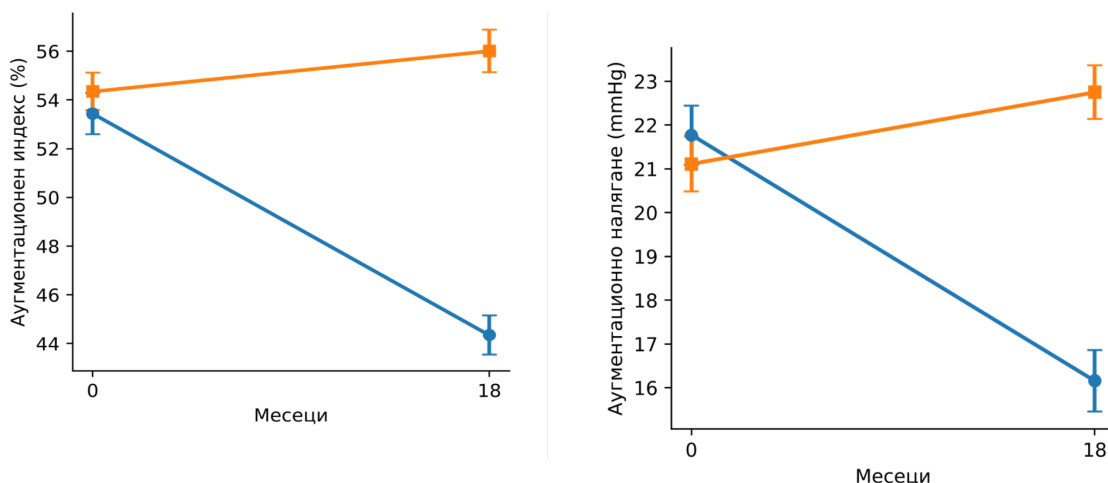
Диетичната интервенция води до значими промени и в показателите, свързани с артериалната ригидност и централната хемодинамика (фиг. 18).

Аугментационното налягане намалява от 21.77 ± 3.77 до 16.16 ± 3.93 mmHg ($\Delta = 5.61$ mmHg; $t = 49.12$; $p < 0.001$), а аугментационният индекс от $53.44 \pm 4.72\%$ до $44.35 \pm 4.48\%$ ($\Delta = 9.09\%$; $t = 43.79$; $p < 0.001$).

В контролната група наблюдаваме леко увеличение на серумните липиди и холестерол риск индекс едно и две както и увеличение на аугментационното налягане и аугментационния индекс (фиг.17 и фиг. 18). Разликите не са статистически значими, но наблюдаваната възходяща тенденция е тревожна тъй като предполага влошаване на артериалната ригидност при персистиращи горногранични стойности на компонентите на атерогенната липидна фракция.

Таблица 11: Промени в показателите на отразената пулсова вълна при пациенти с АХ+МАСЛД след 18 месеца придържане към хипокалорийна диета в средиземноморски стил.

	Изходно ниво M ± SD	След промяна в ХДР M ± SD	Δ	t	p-value
Аугментационно налягане	21.77 ± 3.77	16.16 ± 3.93	5.61 ↓	49.12	<0.001
Аугментационен индекс	53.44 ± 4.72	44.35 ± 4.48	9.09	43,79	<0.001



Фигура 18: Промени в показателите на артериалната ригидност при пациенти с АХ+МАСЛД след 18 месеца придържане към хипокалорийна диета в средиземноморски стил. Сравнение между контролната и интервенционалната група.

Бележки: Средна аритметична стойност и 95% доверителен интервал. Контролна група - оранжев квадрат; интервенционална група - син кръг.

Обсъждане по подзадача 3Б

Общият анализ на данните показва, че диетичната интервенция при пациенти с АХ+МАСЛД води до статистически значими и клинично релевантни подобрения както в класическите липидни показатели, така и в изследваните от нас хемодинамични и атерогенни индекси. Спада на аугментационното налягане, пулсовото налягане и аугментационния индекс предполага благоприятно въздействие върху структурата и функцията на съдовата стена.

Подобренито в CRI-I и CRI-II допълнително потвърждава значителното редукцията на сърдечно-съдовия риск.

В своята съвкупност резултатите демонстрират, че диетичната интервенция има комплексен благоприятен ефект както върху кардиометаболитния профил така и върху функционалните характеристики на съдовата система.

Разликите не са статистически значими, но наблюдаваната възходяща тенденция е тревожна тъй като предполага влошаване на артериалната ригидност при персистиращи горногранични стойности на компонентите на атерогенната липидна фракция.

Изводи по подзадача 3Б:

При пациенти с артериална хипертензия с няколкогодишна давност и новооткрита метаболитно асоциирана чернодробна стеатозна болест при спазване на хипокалорийна диета в средиземноморски стил се наблюдават:

1. Сигнификантна редукция на аугментационното налягане и аугментационният индекс
2. Малка, но сигнификантна редукция на холестерол индекс 1 и 2

ИЗВОДИ

От изпълнението на поставената цел и задачи в дисертационния труд могат да се направят следните изводи

Изводи по задача 1

Изводи по задача 1А:

1. В трите изследвани групи се наблюдава сигнификантна разлика на аугментационния индекс ($p < 0.001$).
2. В трите изследвани групи се наблюдава сигнификантна разлика на аугментационното налягане ($p < 0.05$)

Изводи по задача 1Б:

1. Наблюдава се сигнификантна разлика на субендокардния виабилитет между активните пушачи и непушачи с АХ ($p < 0.001$).
2. Няма сигнификантна разлика на субендокардния виабилитет между активните пушачи и пасивните пушачи както и между пасивни пупачи и непушачи.

Изводи по задача 2

Изводи по задача 2 А: При пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция се наблюдават

1. Значително по-високи стойности на показателите на отразената пулсова вълна в сравнение с другите наблюдавани от нас групи пациенти с артериална хипертензия.
2. Силна корелация на аугментационното налягане, аугментационния индекс и АИ75 с възрастта след разпределение по пол.

Изводи по задача 2 Б:

1. При пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция се наблюдават сигнификантна разлика между показателите за артериална ригидност и съдово възпаление при пациенти с и без постковид синдром.

Изводи по задача 2 В:

1. При пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция се наблюдават умерена корелация на аугментационното налягане, аугментационния индекс и АИ75 с нивата на С-реактивния протеин и съотношението тромбоцити/левкоцити.

Изводи по задача 2 Г:

1. При пациенти с новодиагностицирана артериална хипертензия, след преживяна КОВИД инфекция се наблюдават постепенно подобрение на артериалната ригидност в хода на възстановяването от инфекцията и на фона на стандартна антихипертензивна терапия. Редукцията е най-силно изразена в първият шестмесечен период.

Изводи по задача 3

Изводи по задача 3А: При пациенти с артериална хипертензия с няколкогодишна давност и новооткрита метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест се наблюдават повишени аугментационното налягане и аугментационният индекс в сравнение с пациенти с артериална хипертензия без чернодробно засягане

Изводи по задача 3Б:

При пациенти с артериална хипертензия с няколкогодишна давност и новооткрита метаболитно асоциирана чернодробна стеатозна болест при спазване на хипокалорийна диета в средиземноморски стил се наблюдават:

1. Сигнификантна редукция на аугментационното налягане и аугментационният индекс
2. Малка, но сигнификантна редукция на холестерол индекс 1 и 2

ПРИНОСИ

1. За пръв път в България установихме как се променят показателите за артериална ригидност - аугментационното налягане, аугментационен индекс и аугментационен индекс 75 при пациенти с новооткрита артериална хипертензия след прекарана ковид инфекция в зависимост от пол, възраст, възпалителни маркери, манифестиране на постковид синдром.
2. Наблюдавахме прогресивен спад на аугментационното налягане и аугментационния индекс 12 месеца след острата фаза на ковид инфекцията.
3. Установихме повишени аугментационно налягане и аугментационен индекс при пациенти с артериална хипертензия и метаболитно асоциирана мастна чернодробна болест в сравнение с пациенти с АХ и здрав черен дроб.
4. Наблюдавахме сигнификантна редукция на аугментационното налягане и аугментационния индекс както и на холестерол риск индекс 1 и 2 при пациенти с артериална хипертензия и метаболитно асоциирана мастна чернодробна болест след 18 месеца хипокалориен диетичен режим.
5. Установихме сигнификантно по-високи аугментационно налягане и аугментационен индекс както и по-нисък субендокарден виабилитет при пациенти с дългогодишна артериална хипертензия, които са активни или пасивни пушачи, в сравнение с непушачи.
6. Доказахме възможностите на артериалната тонометрия като важен диагностичен метод при пациенти с артериална хипертензия и други рискови фактори, за да се оценят и проследят промените на артериалната ригидност, които настъпват при различни патологични състояния.
7. Доказахме, че артериалната тонометрия надеждно оценява ползата за пациента от различни терапевтични интервенции.

СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Статии:

1. Georgieva V., Dimitrova A., Tolekova A. *Hypocaloric Diet in Arterial Hypertension and MASLD: Metabolic and Vascular Benefits*. Journal of IMAB, 2026, 32(4);
2. Георгиева В., Димитрова А., Толева А. *Неинвазивно хемодинамично мониториране и анализ на пулсовата вълна при пациенти с артериална хипертензия и захарен диабет тип 2 с и без хипертриглицеридемия*. Юбилейна научна конференция с международно участие „50 години медицинско образование и наука в Плевен“, 1–3 ноември 2024 г. Сборник с доклади. Медицински университет – Плевен, 2024; стр. 19–21; ISBN: 978-954-756-346-9
3. Georgieva V., Dimitrova A., Tolekova A., Darko S. *Heart Rate Variability after Coronavirus Disease*. Trakia Journal of Sciences, 2021, 19(Suppl. 2): 7–13; ISSN: 1312-1723
4. Georgieva V., Dimitrova A. *Applanation Arterial Tonometry Assessment of Arterial Stiffness*. Varna Medical Forum, 2021, 10(Suppl. 3): 14–18; ISSN: 1314-3425

Участия в национални и международни форуми:

1. Georgieva, V.; Dimitrova, A.; Tolekova, A. *Noninvasive Hemodynamic Monitoring and Pulse Wave Analysis in Patients with Arterial Hypertension and Metabolic Associated Fatty Liver Disease*. Jubilee Scientific Conference with International Participation "50 Years of Medical Education and Science in Pleven", Pleven, Bulgaria, 1–3 November 2024.
2. Georgieva, V.; Dimitrova, A.; Tolekova, A. *Noninvasive Hemodynamic Monitoring and Pulse Wave Analysis in Patients with Arterial Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus with and without Hypertriglyceridemia*. Jubilee Scientific Conference with International Participation "50 Years of Medical Education and Science in Pleven", Pleven, Bulgaria, 1–3 November 2024.
3. Георгиева, В.; Симонов, Д.; Димитрова, А.; Толева, А. *Heart Rate Variability after Coronavirus Disease*. Научна конференция „COVID-19 – мултидисциплинарен научен обзор“, Медицински колеж, Тракийски университет, Стара Загора, 1–2 октомври 2021 г.
4. Георгиева, В.; Димитрова, А. *Апланационна артериална тонометрия за измерване на сърдечно-съдовия риск*. Юбилейна научна конференция „60 години Катедра по патофизиология“, Медицински университет – Варна, 24-25 септември 2021 г.