

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

**A TŰDŐULTRAHANG PROGNOZTIKAI ÉRTÉKE
MEGTARTOTT EJEKCIÓS FRAKCIÓJÚ
SZÍVELÉGTELENSÉGBEN ÉS AORTA
STENOSISBAN**

Dr. Morvai-Illés Blanka

Doktori tézisek

Mentorok: Dr. habil. Ágoston Gergely, Prof. Dr. Varga Albert

Szeged

2024

A TÉZIS ALAPJÁUL A KÖVETKEZŐ PUBLIKÁCIÓK SZOLGÁLTAK:

I. Morvai-Illés B, Polestyuk-Németh N, Szabó IA, Monoki M, Gargani L, Picano E, Varga A, Ágoston G. The Prognostic Value of Lung Ultrasound in Patients With Newly Diagnosed Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Ambulatory Setting. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Dec 2;8:758147. doi: 10.3389/fcvm.2021.758147. PMID: 34926610; PMCID: PMC8674474.

Kvartilis: Q1 (2021)

II. Szabó IA, Gargani L, Morvai-Illés B, Polestyuk-Németh N, Frigy A, Varga A, Ágoston G. Prognostic Value of Lung Ultrasound in Aortic Stenosis. *Front Physiol.* 2022 Apr 5;13:838479. doi: 10.3389/fphys.2022.838479. PMID: 35480045; PMCID: PMC9037236.

Kvartilis: - Physiology (medical): Q1 (2022)

- Physiology: Q2 (2022)

EGYÉB RELEVÁNS PUBLIKÁCIÓK:

I. Morvai-Illés B, Ágoston G, Séllei Á, Kovács L, Varga A. Giant cell arteritis presenting with pericardial effusion, hoarseness, and amaurosis. *Anatol J Cardiol.* 2020 Mar;23(4):235-237. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.00502. PMID: 32235128; PMCID: PMC7163215.

Kvartilis: Q3

II. Ágoston G, Morvai-Illés B, Pálincás A, Varga A. The role of stress echocardiography in cardiovascular disorders. *Kardiol Pol.* 2019 Nov

22;77(11):1011-1019. doi: 10.33963/KP.15032. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31647477.

Kvartilis: Q3 (2019)

III. Morvai-Illés B, Jdid MS, Csadi R, Varga A, Vágó H, Ágoston G. A felnőttkori autoimmun reumatológiai kórképek kardiológiai vonatkozásai. *Cardiologia Hungarica*. 2023; 53: 619–626. doi: 10.26430/CHUNGARICA.2023.53.6.619

Bevezetés

Mind a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF), mind az aorta stenosis (AS) gyakori, fokozatosan kialakuló betegségek, melyek jelentős életminőség-romlással és mortalitással járnak.

A HFpEF diagnózisának felállítása és prognózisának becslése a magas prevalencia, növekvő diagnosztikai eszköztár és gyarapodó ismeretek ellenére továbbra is kihívást jelent.

Az AS a leggyakoribb degeneratív billentyűbetegség. A műtéti indikáció felállítása legtöbbször a szűkület súlyosságának kvantitatív meghatározásán alapul. Ezen értékek azonban nem mindig segítik a prognózisbecslést. A klinikai kimenetelt pontosabban jelezheti az AS által kiváltott kardiális károsodás mértéke.

Pulmonalis congestio (PC) alatt a tüdőben kialakuló folyadékfelszaporodást értjük, mely romló gázcserehez vezet. Szívelégtelen betegeknel gyakori, univerzális jelenség, de AS-ban is kialakulhat. Ebben az esetben az állandósult bal kamrai nyomásterhelés miatt kompenzatórikus bal kamra hypertrophia, majd bal kamrai szisztolés és diasztolés diszfunkció alakul ki. A töltőnyomás emelkedésével megnő a kapilláris hidrosztatikai nyomás is, mely a tüdő keringésére áttevődve PC-hoz vezet. A PC a későbbiekben retrográd módon áttevődik a pulmonális erekre, jobb szívfélre posztkapilláris pulmonális hipertenziót, jobb kamra diszfunkciót és szívelégtelenséget okozva. A PC rosszabb prognózist vetíthet elő ejekciós frakciótól (EF) függetlenül akut és krónikus szívelégtelenségben is.

Tüdőultrahanggal (LUS) a B-vonalak “diszkrét, lézer-szerű vertikális hyperechogén műtermékek, melyek a pleura vonalából erednek, a szektor aljáig fakulás nélkül terjednek, és a tüdőcsúszással szinkron mozgást végeznek”. A B-vonalak úgynevezett pulmonalis interstitialis szindrómában alakulnak ki, amikor a tüdő interstitiumában folyadék vagy kötőszövet-felszaporodás van. A B-vonalak vizsgálata LUS-al egy egyszerű, nem invazív, sugárzásmentes, szemikvantitatív módszer a PC vizsgálatára.

Módszerek

A HFpEF-vizsgálat betegpopulációja

Kardiológiai ambulanciánkon (Szegedi Tudományegyetem) összesen 131 beteget szűrtünk 2018. január és 2019. december között. A betegeket háziorvosok utalták be enyhe vagy közepes szívelégtelenség-tünetekkel. Egyik betegnél sem diagnosztizáltak korábban szívelégtelenséget. Az adatgyűjtést egy kórelőzményt nem ismerő kutató végezte egy standardizált kérdőív alapján. A bevonási kritériumok a következők voltak: (1) életkor ≥ 18 év; (2) HFpEF fennállása, a diagnózis felállítása a 2016-os ESC-ajánlás alapján történt. A következő betegeket zártuk ki a vizsgálatból: (1) pitvarfibrilláció >80 /min kamrai frekvenciával nyugalomban; (2) ismert interstitialis tüdőbetegség illetve közepes vagy súlyos COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség), vagy pulmonalis hipertenzió; (3) közepes vagy súlyos aorta vagy mitrális billentyű betegség; (4) cardiomyopathia a kórelőzményben; (5) súlyos veseelégtelenség vagy anaemia (eGFR ≤ 35 ml/min, Hgb ≤ 100 g/l); (6) rosszindulatú daganat fennállása (kivéve a bőr lokalizált bazális sejtes karcinómája vagy a lokalizált prosztaták). Az adatok kezelése és a publikáció folyamata a Helsinki Nyilatkozattal összhangban történt. Az etikai engedély száma: 131/2019/SZTE.

Az AS-vizsgálat betegpopulációja

A vizsgálatba 75 AS-os beteg került bevonásba két centrumból (Szegedi Tudományegyetem, Magyarország és Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Románia) az alábbi bevonási kritériumok alapján: (1) közepes fokú degeneratív AS 20-40 Hgmm billentyű felett mért átlaggrádienssel és 1–1.5 cm²-es aorta billentyű areával (AVA); vagy súlyos degeneratív AS >40 Hgmm átlaggrádienssel és kisebb, mint 1 cm²-es AVA-val; (2) életkor >18 év. Súlyos AS beteg csak abban az esetben került bevonásra, ha nem egyezett bele a szívműtétbe vagy ha az kontraindikált volt. A kizárási kritériumok a következők voltak: (1) low flow-low gradient AS (átlaggrádiens <40 Hgmm, AVA <1 cm², LVEF<50%); (2) társuló közepes vagy súlyos aorta regurgitáció; (3) közepes vagy súlyos mitrális regurgitáció; (4) sürgős hospitalizációt igénylő súlyosan dekompenzált szívelégtelenség (NYHA IV); (5) súlyos interstitialis tüdőbetegség; (6) zajló pneumonia; (7) rosszindulatú daganat (kivéve a bőr lokalizált bazális sejtes karcinómáját vagy a lokalizált prosztatatarakot); (8) cardiomyopathia a kórelőzményben. A vizsgálat során minden beteget ambuláns körülmények között vizsgáltunk stabil klinikai állapotban. Egyikük sem igényelt hospitalizációt a transthoracalis echocardiographia (TTE) és a LUS idején. A betegek aláírták a beleegyező nyilatkozatot a vizsgálat kezdete előtt. Az adatok

kezelése és a publikáció folyamata a Helsinki Nyilatkozattal összhangban történt. Az etikai engedély száma: 131/2019/SZTE.

Echocardiographiás vizsgálat

Minden betegnél átfogó TTE vizsgálat történt kardiális (1.5–3.6 MHz) transzdúccerrel felszerelt Vivid-S70 (GE Vingmed, Horten, Norway) ultrahangkészülékkel. EACVI-TTE tanúsítvánnyal rendelkező, gyakorlott kardiológus végezte a méréseket az Európai Kardiovaszkuláris Képző Társaság (EACVI) ajánlásainak megfelelően.

A myocardialis deformáció paramétereit GE EchoPAC (v202 verzió) szoftverrel határoztuk meg. A bal kamrai (BK) strain értékeket az EACVI ajánlásai alapján mértük. Idő-referenciaként a QRS-komplexum szolgált. A bal pitvari strain paraméterek meghatározása szintén az EACVI konszenzus dokumentumának megfelelően történt, a post hoc analízist pedig két gyakorlott vizsgáló végezte. Ebben az esetben is EKG-t használtunk időreferenciaként, mely során az R-hullám felszálló szára jelezte a végdiasztolét. Kétség esetén a strain-görbe formájára támaszkodtunk, illetve a mitrális beáramlási mintázatra szinuszritmusban levő betegeknél. Apikális négy- és kétüreg nézetekből 40-80 frame/sec-os frame rate-tel 3 egymás követő szív ciklust vettünk fel minden betegnél és átlagoltuk a mért

eredményeket. A Region of Interest-et (ROI-t) point-and-click módszerrel határoztuk meg az endocardialis határ mentén. A bal kamrai straineik közül a globális longitudinális straint, a pitvari straineik közül pedig a reservoir fázis strain-értékét (LASr) elemeztük.

LUS-vizsgálat

A TTE-t követően minden betegnél tüdőultrahang történt. A B-vonalak számának meghatározása céljából mindkét mellkasfelet vizsgáltuk anterolaterálisan a parasternalis, midclavicularis, anterior axilláris és midaxilláris vonalakban, jobb oldalon a másodiktól az ötödik bordaközökig illetve a bal oldalon a másodiktól a negyedik bordaközökig, összesen 28 zónát detektálva. A B-vonalakat lézerszerű, üstökös csóva-szerű hyperechogén reverberációs vonalakként definiáltuk, melyek a pleurából erednek, kiterjednek a szektor széléig és a tüdőcsúszással szinkron mozgást végeznek. Az NT-proBNP eredményét nem ismerő, tüdőultrahangban képzett és gyakorlott vizsgáló vette fel és analizálta a tüdőultrahangos felvételeket.

NT-proBNP-mérés

A HFpEF studyban a szív- és tüdőultrahangtól számított 1 órán belül perifériás vénás vérből vérvétel történt minden betegnél. A

vérmintákból NT-proBNP meghatározása történt Elecsys 2010 analizátorral (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Utánkövetéses adatok

Az utánkövetés során háromhavonta történt telefonos adatgyűjtés a klinikai állapot és esetleges kedvezőtlen esemény bekövetkeztének felmérésére. A járóbetegellátás keretén belül elvégzett állapotfelmérésre félévente került sor. Az összetett végpont a bármilyen okú halálozásból, a szívelégtelenség miatt bekövetkezett akut dekompenzáció miatti hospitalizációból és kacsdiuretikum-dózisemelés igénylő romló szívelégtelenség-tünetekből állt. A végponthoz tartozó eseményekről az egészségügyi dokumentációból gyűjtöttük az adatokat.

Statisztikai analízis

A kategorikus változókat számokként és százalékos arányként, a folytonos változók esetén az átlag és szórás értékeket vagy a medián értéket tüntettük fel a vonatkozó interkvartilis terjedelemmel. Az univariáns összehasonlítás χ^2 - vagy független mintás T-próbával, a folytonos változók NYHA funkcionális stádiumok szerinti összehasonlítása egyszempontos varianciaanalízissel történt. A statisztikai próbák eredményeit $p < 0,05$ értéknél tekintettük szignifikánsnak. A változók közti korreláció erősségét Pearson- illetve Spearman korreláció-analízissel vizsgáltuk. A prognosztikai

teljesítményt receiver-operating characteristic (ROC) görbék alapján végeztük, ahol az egyes változókhoz tartozó görbe alatti területet (AUC) közöltük. Egy- és többváltozós Cox-analízist alkalmaztunk (Backward LR method) a paraméterek prognosztikai képességének a felmérésére. Az analízist megelőzően a kollinearitást kizártuk (variánciainflációs faktor <3). Az eredményeket kockázati arányként közöltük. Az eseménymentes túlélést Kaplan-Meier görbe használatával jelenítettük meg, és log-rank tesztet alkalmaztunk a csoportok közti eltérés szignifikanciájának megállapítására. Az adatelemzés IBM SPSS 22 statisztikai szoftverrel történt.

Eredmények

A HFpEF-vizsgálat eredményei

2018. januártól 2019. decemberig 131 beteget szűrtünk a vizsgálatba. 56 beteg kizárásra került a következő okok miatt: 14 betegnek közepes vagy súlyos mitrális és/vagy aorta billentyűbetegsége volt, 2 betegnél 80/min feletti kamrai frekvenciájú pitvarfibrillációt észleltünk a szűréskor, 10 beteg BK EF-ja 50% alatti volt, 4 beteg élt közepes vagy súlyos COPD-vel vagy egyéb tüdőbetegséggel, 2 beteg becsült glomerulus filtrációs rátája (eGFR) 35 mL/min/1.73 m² volt, valamint 3 betegnél igazolódott szignifikáns

koszorúérszűkület; 21 beteg esetében pedig nem tudtuk igazolni a beutaló diagnózist. Végül 75 beteg (életkor: $70,33 \pm 6,85$; 73,3% nő) felelt meg a bevonási kritériumoknak. Közülük 10 páciensnél észleltünk normofrekvens pitvarfibrillációt a bevonás során, míg a többi beteg szinuszritmusban volt.

A LUS a vizsgált betegek 100%-nál volt értékelhető, és a vizsgálat átlagos időtartama $2,5 \pm 0,47$ perc volt. Erős korrelációt találtunk a B-vonalak száma és az NT-proBNP ($r = 0,636$; $p < 0,001$) valamint közepes erősségű korrelációt a B-vonalak és a LASr között ($r = -0,487$; $p < 0,001$). A B-vonalak száma szignifikáns korrelációt mutatott a becsült szisztolés pulmonális artériás nyomással (PASP; $r = 0,471$; $p < 0,001$) és a bal pitvari volumenindexszel (LAVI; $r = 0,243$; $p < 0,05$).

A medián 26 [22,32] hónapos utánkövetés során 11 nemkívánatos eseményt észleltünk: 4 beteg akut szívelégtelenség miatt sürgősségi betegellátó osztályra került, 2 beteget kardiológiai osztályra vettek fel súlyos szívelégtelenség-tünetek miatt, 3 beteg esetében vált szükségessé ambuláner kacsdiuretikum-intenzifikáció romló szívelégtelenség-tünetek miatt, és 2 beteg halt meg (1 ismeretlen okú halál, 1 esetben szívelégtelenség következtében). Azon betegek, akiknél nemkívánatos esemény jelentkezett, szignifikánsan gyakrabban éltek hyperlipidaemiával, diabetes mellitus-szal, gyakrabban szedtek digoxint, magasabb volt az NT-proBNP-szintjük,

több B-vonal volt látható, alacsonyabb volt a LASr, a decelerációs idő (DCT) és a szöveti Dopplerrel a tricuspidalis annulusnál mért szisztolés myocardialis sebesség (S'), mint az eseménymentes csoportnál.

A B-vonalak az NT-proBNP prediktív értékét megközelítették a nemkívánatos események előrejelzésében. A legjobb cut-off 16 B-vonalnak bizonyult, mely 91%-os szenzitivitást és 79%-os specificitást mutatott. Ez a határérték megfelel a korábbi tanulmányok által javasolt közepes fokú PC határértékének. A LASr prediktív értéke ettől gyöngébbnek bizonyult: 13,75%-os cut-off értéknél a szenzitivitás 71,4%, a specificitás 70% volt. A LASr mérését a betegek 92%-nál tudtuk az ajánlásoknak megfelelően elvégezni. 15 feletti B-vonalszám szignifikánsan előrejelezte a végpont bekövetkeztét, és a multivariáns analízis során független rizikófaktornak bizonyult. Az eseménymentes túlélés szignifikánsan rosszabb volt >15 B-vonal esetén ($p < 0,001$; log-rank: 16,804). A kumulatív eseménymentes túlélés valószínűsége 20 és 40 hónapnál ≤ 15 B-vonal esetén 100% és 97,3% volt, míg >15 B-vonalszám esetén ez 72% volt 20 és 58,2% 40 hónapnál.

Az AS-vizsgálat eredményei

2019. május és 2020. október között 97 beteget szűrtünk a vizsgálatba, közülük 22 került kizárásra: 4 betegnek közepes fokú aorta regurgitációja volt, 6-nak közepes vagy súlyos fokú mitrális insufficienciája, 4 betegnél igazolódott dilatatív cardiomyopathia közepes fokú AS-sal, 4 betegnél low-flow, low-gradient AS-t diagnosztizáltunk, 3 beteget súlyos COPD-vel gondoztak, 1 betegnél pedig aktív bronchuscarcinoma állt fenn. Végül 75 páciens (átlagéletkor $73,85 \pm 7,7$ év, 39 nő) került bevonásra. A 2021-es ESC ajánlás klasszifikációja alapján a bevont betegek közül 30-nál igazolódott magas grádiensű AS, 22-nél low-flow, low-gradient AS megtartott EF-val, 8-nál normal-flow, low-gradient AS megtartott EF-val, és 15 betegnél állt fenn közepes fokú AS. A $13,4 \pm 6$ hónapos utánkövetés során 28 esemény következett be: 19 beteget hospitalizáltak szívelégtelenség miatt (közülük 2 páciens sürgős aorta műbillentyű implantation esett át), 7 esetben vált szükségessé a kacsdiuretikum dózisának emelése, 2 beteg pedig ismeretlen okból elhalálozott.

Mindegyik végpontot elérő páciens NYHA II-III funkcionális stádiumban volt már a vizsgálatba történő bevonáskor is, azonban az eseménymentes csoportban csak 66,67% volt tünetes. A nemkívánatos eseményt elérő betegek szignifikánsan nagyobb hányadánál hallottunk fizikális vizsgálattal pulmonális pangást, míg a perifériás oedema tekintetében nem találtunk számottevő különbséget. Az aorta billentyű

felett mért nyomásgrádiensek számottevően magasabbak voltak a végpontot elérők körében (csúcsgrádiens: $54,74 \pm 19,3$ vs. $67,79 \pm 24$ Hgmm, átlaggrádiens: $34,45 \pm 12,6$ vs. $42,89 \pm 13,2$ Hgmm). A BK EF szignifikánsan alacsonyabb volt az eseményen átesett csoportban ($67,67 \pm 7,4\%$ vs. $56,02 \pm 11,2\%$, $p < 0,001$). A PASP magasabb ($31,00 \pm 11,5$ Hgmm vs. $45,79 \pm 17,4$ Hgmm, $p < 0,001$), a tricuspidalis billentyű annulusának szisztolés elmozdulása (TAPSE) pedig alacsonyabb volt a végpontot elérő csoportban ($24,54 \pm 4,7$ mm vs. $21,25 \pm 4,6$ mm, $p = 0,006$). A jobb kamra-pulmonális artéria coupling (JK-PA coupling), melyet a TAPSE/PASP arányával fejeztünk ki, szintén szignifikánsan különbözött az eseményen átesett és az eseménymentes csoportban ($0,55 \pm 0,29$ mm/Hgmm vs. $0,87 \pm 0,33$ mm/Hgmm, $p < 0,001$).

LUS-sal súlyos fokú pangás (B-vonalak ≥ 30) a betegek 29,33%-nál állt fenn. Az eseményen átesett csoportban szignifikánsan több B-vonal volt látható (29 ± 18 vs. 18 ± 23 ; $p = 0,028$), és ebben a csoportban több betegnél számoltunk legalább 30 B-vonalat (50% vs. 17%; $p = 0,002$). A B-vonalak száma szignifikáns növekedést mutatott a NYHA stádium romlásával párhuzamosan: míg NYHA I esetén 13 ± 12 B-vonal volt, NYHA II-ben már 19 ± 15 , NYHA III-ban pedig 43 ± 34 ($p < 0,05$, $\rho = 0,383$).

A súlyos AS-al élő betegek B-vonalszáma szignifikánsan magasabb volt, mint a közepes fokú AS-sal élőknek (14 ± 13 vs. 25 ± 24 ;

$p < 0,05$). A B-vonalak száma korrelált a BK EF-val ($r=-0,325$; $p<0,05$) és a PASP-pal ($r=0,574$; $p<0,001$). A B-vonalak és az E/e' valamint a LAVI között viszont nem tudtunk szignifikáns korrelációt igazolni.

Legalább 30 B-vonalszám megléte csökkent eseménymentes túléléssel járt (log rank 8,619; $p < 0,05$), és számottevően megnőtt a végpont események elérésének rizikója is [HR (95% CI): 2,79 (1,03–7,54); $p<0,05$]. A multivariáns analízis során egyedül a B-vonalak és az aorta felett mért átlaggrádiens bizonyultak független rizikófaktornak.

Az eredmények összefoglalása

Vizsgálatunkban a több, mint 15 B-vonal újonnan diagnosztizált HFpEF-es betegeknél egyértelműen rosszabb prognózissal járt. Erősebb prognosztikai értékkel rendelkezett az NT-proBNP-nél és a többi klinikai és szívultrahangos paraméternél. Ez összhangban áll a korábban publikált vizsgálatok eredményeivel. A B-vonalak száma a bal pitvari volumennel és a PASP-sal is kapcsolatban állt. Az emelkedett B-vonalszám szoros kapcsolatot mutatott a bal pitvari diszfunkciót jelző csökkent LASr értékkel, mely összefüggés korábban még nem került leírásra.

Ismereteink szerint ez az első vizsgálat, amely AS-ban vizsgálta a B-vonalak prognosztikai felhasználását. Eredményeink azt mutatják, hogy a B-vonalak száma megfelelően tükrözi a betegek funkcionális osztályát és az AS haemodinamikai következményeit. Amennyiben a B-vonalak száma eléri vagy meghaladja a 30-at, az súlyos fokú PC-t jelez, mely szorosán előrejelzi a nemkívánatos eseményeket.

Következtetés

A LUS egy sugárzásmentes, gyors, könnyen kivitelezhető, noninvazív vizsgálat, mely hatékonyan képes támogatni a prognózisbecslést krónikus HFpEF-ben és közepes-súlyos AS-ban is.